i sverige
Onkologi
den oberoende tidningen för svensk cancervård

Nya arbetssätt vid
REHABILITERING

Robotkirurgen bakom **FÖRBÄTTRINGARNA** inom äggstockscancer

Ny kunskap om uvealt melanom

Resektionsmarginalen
– därför är den viktig

HOPP OM LÄKEMEDEL
mot strålbiverkningar

nr 4-20

Pfizer Oncology

IBRANCE®
palbociklib

ERFARENHET ÄR EN STYRKA

UPP TILL 50 MÅNADERS ERFARENHET

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

Referenser: 1. IBRANCE SmPC. **2.** Rugo H, et al. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):719-729. **3.** Finn RS, et al. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-1936. **4.** Turner NC, et al. SABCS 2016; poster P4-22-06. **5.** IBRANCE EPAR Public assessment report. 25 Nov 2016. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf. Accessed Mar 2018. **6.** Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. **7.** Rugo H, et al. Eur J Cancer. 2018;101:123-133. **8.** Loibl S, et al. Oncologist. 2017;22(9):1028-1038. **9.** Turner NC, et al. N Engl J Med. 2018;379(20):1926-1936. **10.** Turner NC, et al. Ann Oncol. 2018;29(3):669-680. **11.** FDA Approved drugs. IBRANCE. https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm549978.htm. Accessed Aug 2018. **12.** Ibrance data on file

IBRANCE® (palbociklib), L01XE33, 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:** Neutropeni kan uppkomma vid behandling med IBRANCE och patienter ska monitoreras avseende tecken och symtom på infektion. Ibrance ska sättas ut permanent hos patienter med allvarlig interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit. IBRANCE ska ges med försiktighet till patienter med måttlig eller svårt nedsatt lever- och njurfunktion. Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare eller CYP3A4-inducerare under behandling med palbociklib ska undvikas. För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se www.fass.se. För dosering, uppgift om förpackningar och priser samt mer information se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén 2020-02**.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

PP-IBR-SWE-0341, Maj-2020

Breakthroughs that change patients' lives

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

redaktörens rader

Från robotkirurgi till rehabilitering

Vi rivstartar hösten 2020 med en härligt energifylld omslagsbild på Pernilla Dahm-Kähler, robotkirurg på Kvinnokliniken vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Hon har varit verksam under 20 år och kan summera anmärkningsvärda framgångar på det område son hon brinner för att förbättra – situationen för de kvinnor som insjuknar i ovarialcancer.

De senaste siffrorna, baserade på en vetenskaplig studie med Pernilla Dahm-Kähler som huvudförfattare, visar att den totala överlevnaden hos dessa patienter har förbättrats med 21 procent de senaste tre åren. En statistik som förstås är ett mycket glädjande kvitto på att strategin med centralisering tycks fungera. Läs Evelyn Pesikans intervju med Pernilla Dahm-Kähler på sidorna 74–79!

På sidorna 80–86 beskriver de två Umeåforskarna Mahsa Fallah och Tor Ny hur utvecklingen av en ny behandling mot strålbiverkningar kan baseras på lokal justering av proteinet plasminogen. En framgång här är efterlängtad eftersom problemet berör många patienter. Strålningsinducerad dermatit är både väldigt smärtsamt och påverkar livskvaliteten mycket negativt, men nu kan alltså lindring vara en reell möjlighet.

Ny kunskap från Uppsala universitet visar att patienter som är med i läkemedelsstudier inte får bättre medicinsk behandling än andra patienter – trots att detta är en vanligt utbredd uppfattning. Därmed bekräftas också resultat från en studie från 2004. Det är Tove Godskesen, forskare vid Centrum för forsknings- och bioetik, CRB, i Uppsala som djupdykt i en ”sanning” som fått starkt fäste inte minst hos läkare.

På sidan 88 beskriver psykologen Maria Hellbom nya arbetssätt vid Centrum för cancerrehabilitering. Det handlar om planerad specialiserad teamrehabilitering där det centrala är inställningen att patienten ska uppnå behandlingsmål – inte vara föremål för stödinsatser.

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

Med hopp om lärorik och inspirerande läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör

Omslagsfoto: Magnus Gotander

redaktionsråd

Ulla Olsson Strömberg
Docent och överläkare i hematologi, medicinskt ledningsansvarig vid KFUE, Akademiska sjukhuset, Uppsala

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

Elisabet Lidbrink
Överläkare Radiumhemmet, Karolinska Universitets-sjukhuset

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

Ola Bratt
Adjungerad professor, överläkare Verksamhet urologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

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

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

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

Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 6 100 exemplar

Tafinlar® (dabrafenib) + Mekinist® (trametinib)

För patienter med malignt melanom

Varje återfallsfri dag räknas!

Tafinlar i kombination med Mekinist leder till förlängd återfallsfri överlevnad jämfört med placebo vid adjuvant behandling*,[2]

+ 88% återfallsfri överlevnad efter 12 månaders aktiv behandling*,[1]
+ Målinriktad behandling till BRAF-muterat stadium III melanom[2]
+ Enkel tablettbehandling[2]

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

Referenser: 1. Long GV et al, N Engl J Med 2017; 377: 1813-33. **2.** Tafinlar produktresumé 2019-02-20, Mekinist produktresumé 2019-02-14, www.fass.se.

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

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. Vid adjuvant behandling av melanom, ska patienterna behandlas under en period av 12 månader om det inte finns sjukdomsåterfall eller oacceptabla biverkningar.

Beredningsform: Kapslar á 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** dabrafenib. **Indikation:** Dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation och som kombination för behandling av vuxna patienter med melanom i Stadie III med en BRAF V600-mutation, efter fullständig resektion och vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar dabrafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Tafinlar enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Tafinlar kan ge pyrexi (feber) av olika grad och frekvens. Om patientens feber stiger över eller är lika med 38,5 grader skall behandlingen tillfälligt stoppas. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2019-02-20. SE1904669265.

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

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. Vid adjuvant behandling av melanom, ska patienterna behandlas under en period av 12 månader om det inte finns sjukdomsåterfall eller oacceptabla biverkningar.

Beredningsform: Tabletter á 0,5 mg eller 2 mg. **Verksamma beståndsdelar:** trametinib. **Indikation:** Trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation och som kombination för behandling av vuxna patienter med melanom i Stadie III med en BRAF V600-mutation, efter fullständig resektion och vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar trametinib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Mekinist enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Mekinist kan i kombination med Tafinlar ge pyrexi (feber) av olika grad och frekvens. Vänligen se Tafinlar SPC avseende dosmodifikationer. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2019-02-14. SE1904669265.

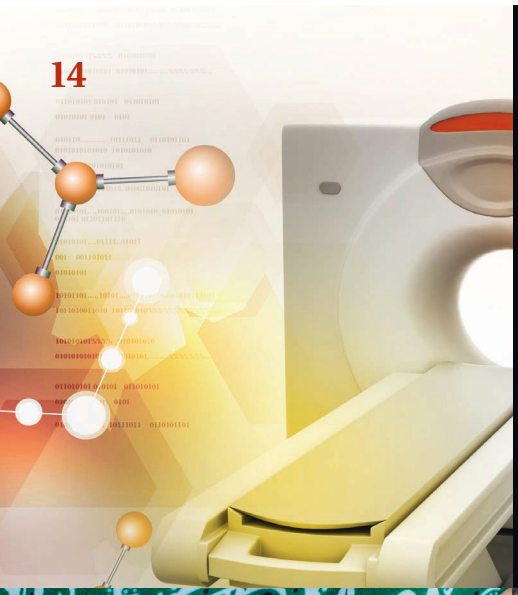
Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Novartis.
Telefon: 08-732 32 00. Postadress: Biverkningsenheten, Novartis, Box 1218, SE-164 28 Kista, Sweden.

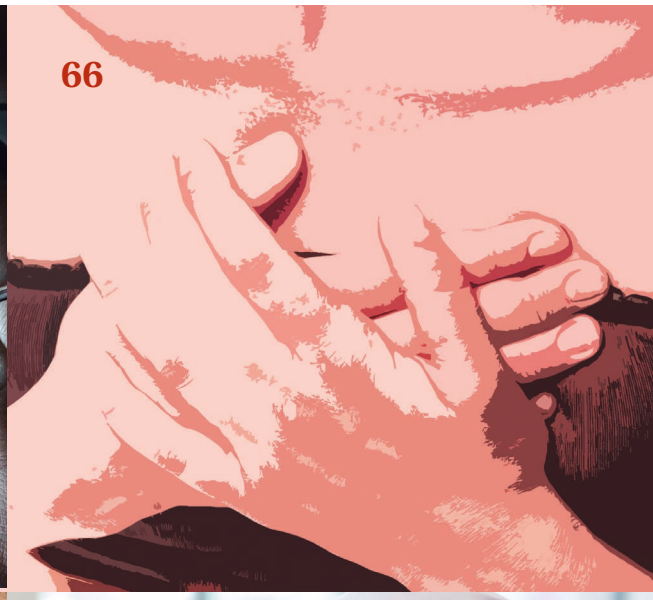
Novartis Sverige AB, Box 1218, 164 28 Kista, tel 08-732 32 00, www.novartis.se

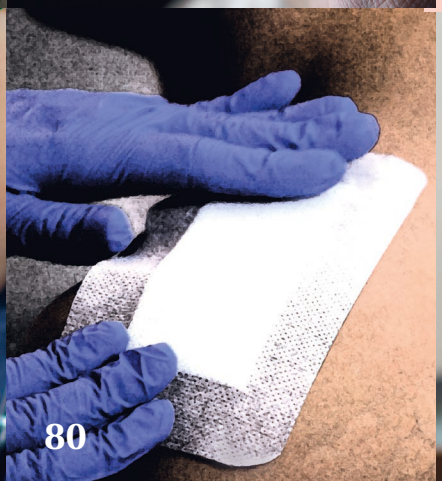
NOVARTIS

SE1903974652

innehåll







Prostatacancer

Mer behandling – bättre resultat 14
Andri Wilberg Orrason

Rektalcancer

Lokalt recidiv – så ser risken ut 26
Erik Agger

Uvealt melanom

Hopp om nya angreppssätt 34
Jonas Nilsson

Läkemedelsstudier

Mer kunskap men inte bättre terapi 42
Tove Godskesen

Forskarporträtt

Hon kämpar för bättre vård vid ovarialcancer 74
Evelyn Pesikan, Magnus Gotander

Läkemedelsutveckling

Nya metoder ger fler antikroppar 52
Anne Ljungars

RCC i samverkan

Patientöversikter sparar dyrbar tid 46
Ulrika Harmenberg

Strålbehandling

Ny studie om skador på hjärtats kranskärl 66
Anna-Karin Wennstig

Leukemi

Vanligt med brist på D-vitamin hos barn 58
Natalja Jackmann, Per Frisk

Rehabilitering

”Behandlingsmål – inte stödåtgärder” 88
Maria Hellbom

Biverkningar

Ny forskning ger hopp vid dermatit 80
Mahsa Fallah, Tor Ny

Utbildning

Tumörimmunologi 91

Lymfatiska maligniteter 92

ESMO Virtual Congress: BRAFV600E-MUTANT mCRC 93

ESMO Virtual Congress: Extending the Reach of Personalised Care in HER2-Positive Breast Cancer 94

Glykosaminoglykaner som icke-invasiva metaboliska biomarkörer vid behandling av cancer 95

Redaktörens rader 3

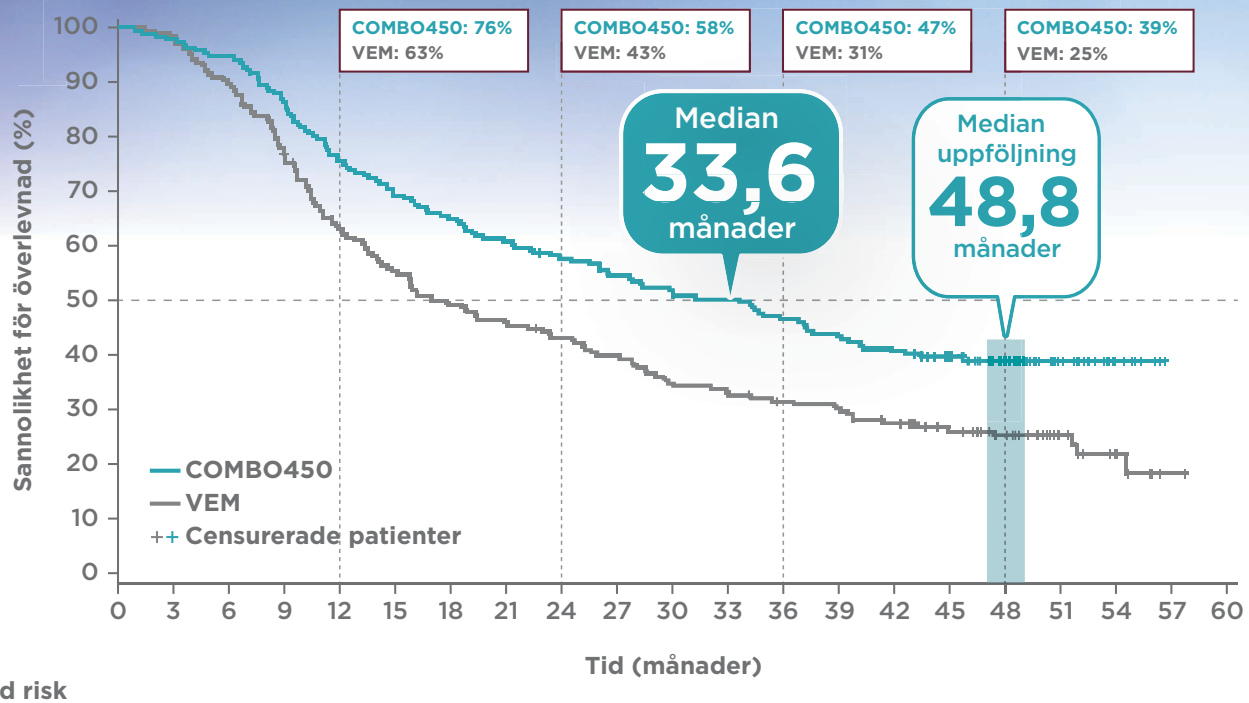
Redaktionsråd 4

Notiser 8

Ingår i läkemedels-förmånerna

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

Uppdaterade överlevnadsdata visar:[2]



Patienter med risk

COMBO450	192	188	182	166	144	132	124	116	109	103	96	95	88	81	76	64	45	24	8	0	0
VEM	191	184	166	140	115	100	89	83	77	71	62	58	54	52	46	38	29	16	7	1	0

COMBO450=enkorafenib 450 mg QD + binimetinib 45 mg BID; VEM=vemurafenib 960 mg BID; OS=overall survival (totalöverlevnad).

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

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

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. **Beredningsform:** Kapslar á 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** enkorafenib. **Indikation:** enkorafenib i kombination med binimetinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar enkorafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Braftovi enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2019-04-23.

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

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

Pierre Fabre Pharma Norden AB

BRAFTOVI® (enkorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib)

SE/BRAF/10/19/0004

Covid-19 hos cancerpatienter – fokus för ny studie i Uppsala

Hur drabbas cancerpatienter under behandling av covid-19 jämfört med befolkningen i stort? Hur allvarlig blir infektionen och hur klarar de sig? Det är det övergripande målet för en studie vid Akademiska sjukhuset/Uppsala universitet. Ännu saknas nationell samsyn kring vilken cancerbehandling som är att föredra vid allvarlig covid-19.

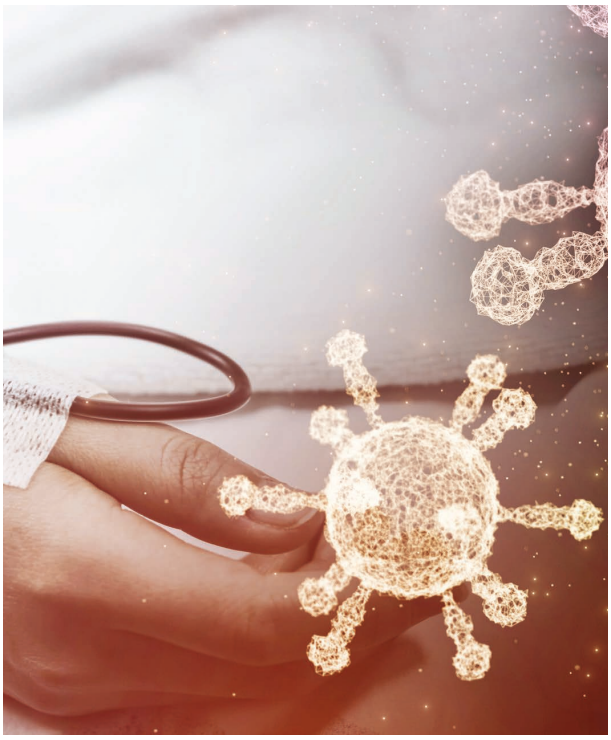
– Mycket är ännu okänt om hur cancerpatienter drabbas av covid-19. Detta hänger samman med att cancerbehandling i form av cytostatika, immunterapi, målsökande läkemedel och strålning starkt påverkar den allmänna hälsan och ökar risken för infektioner, inklusive virusinfektioner. Ofta rekommenderas patienterna att isolera sig och vidta försiktighetsåtgärder och följsamheten är generellt stor, säger Gunilla Enblad, professor och överläkare i onkologi vid Akademiska sjukhuset som leder studien.

I studien inkluderas cirka 1 000 cancerpatienter under behandling vid Akademiska sjukhuset som får lämna olika biologiska prover. Personal från medverkande onkologiska kliniker utgör kontrollgrupp och får endast lämna serologiska prover. Forskarna kommer även att studera data från nationella cancerregister under perioden januari 2020 till mars 2021, eller när pandemin upphör. Dessa data kommer att jämföras med utfallet hos övriga befolkningen, bland annat vad gäller riskfaktorer, allvarlighetsgraden av covidinfektionen och hur det gått för patienterna.

Gunilla Enblad understryker att cancerbehandling ofta är akut nödvändig för att förlänga livet, undvika återfall och för vissa patienter bota sjukdomen.

– Vi vill studera hur cancerbehandling generellt påverkar hur svår covid-19-infektionen blir, om valet att sätta in intensiv behandling påverkas av pandemin samt om valet av behandling och resultatet påverkas vilket inte är känt idag. Det finns i nuläget ingen överenskommelse eller nationell samsyn kring vilken cancerbehandling som är att föredra vid allvarlig covid-19. Förhoppningen är att studien ska förbättra kunskapsläget, förklarar hon.

Källa: Akademiska sjukhuset



Viktiga framsteg för ny form av immunterapi vid svår hudcancer

En ny typ av immunterapi av den elakartade hudcancern malignt melanom visar lovande resultat. Tre mycket svårt sjuka patienter är idag långtidsöverlevare. Studien som publiceras i OncoImmunology är resultatet av ett samarbete mellan forskare vid Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset.

– Immunterapi går ut på att aktivera kroppens eget immunförsvar till att eliminera cancerceller. Immunterapi har gjort stora framsteg där speciellt behandling med immunaktiverande antikroppar, eller ICI, Immune Checkpoint Inhibition, förlänger överlevnaden hos patienter med spridd melanomsjukdom, säger Maria Wolodarski, forskare vid Karolinska Institutet och studiens principal investigator med ansvar för patientkontakten.

För den upptäckten belönades James Allison och Tasuko Honjo med Nobelpriset i medicin för två år sedan.

En majoritet av patienterna svarar dock inte på den här eller på andra typer av behandlingar. Det är den gruppen som forskarteamet nu har behandlat med en ny immunterapi-metod.

Först utvinns en speciell form av vita blodkroppar, T-celler, från patientens egen tumör. Dessa speciella T-celler kallas för TIL, Tumör Infiltrerande Lymfocyter, och är en viktig del av kroppens eget immunförsvar mot cancer. Dessa mångfaldigas upp till 50 miljarder och ges till patienten tillsammans med en tillväxtfaktor, Interleukin-2.

– Det som gör den här studien unik är att patienterna också behandlas med flera doser av ett tumörvaccin som består av så kallade dendritceller, DC, som är specialiserade på att aktivera immunsystemet och ger de injicerade TIL-cellerna en extra kick, säger Stina Wickström, forskare vid Institutionen för onkologi-patologi vid Karolinska Institutet, och ansvarig för att koordinera tillverkningen av TIL-cellerna och för studiens laboratorietester.

Av de fyra mycket svårt sjuka patienterna med malignt melanom som behandlats med en kombination av TIL-celler och tumörvaccin har tre svarat med komplett eller nästan komplett tillbakagång av cancersjukdomen. Detta trots att gruppen inte längre svarar på annan typ av cancerbehandling. De är nu långtidsöverlevare sedan flera år tillbaka.

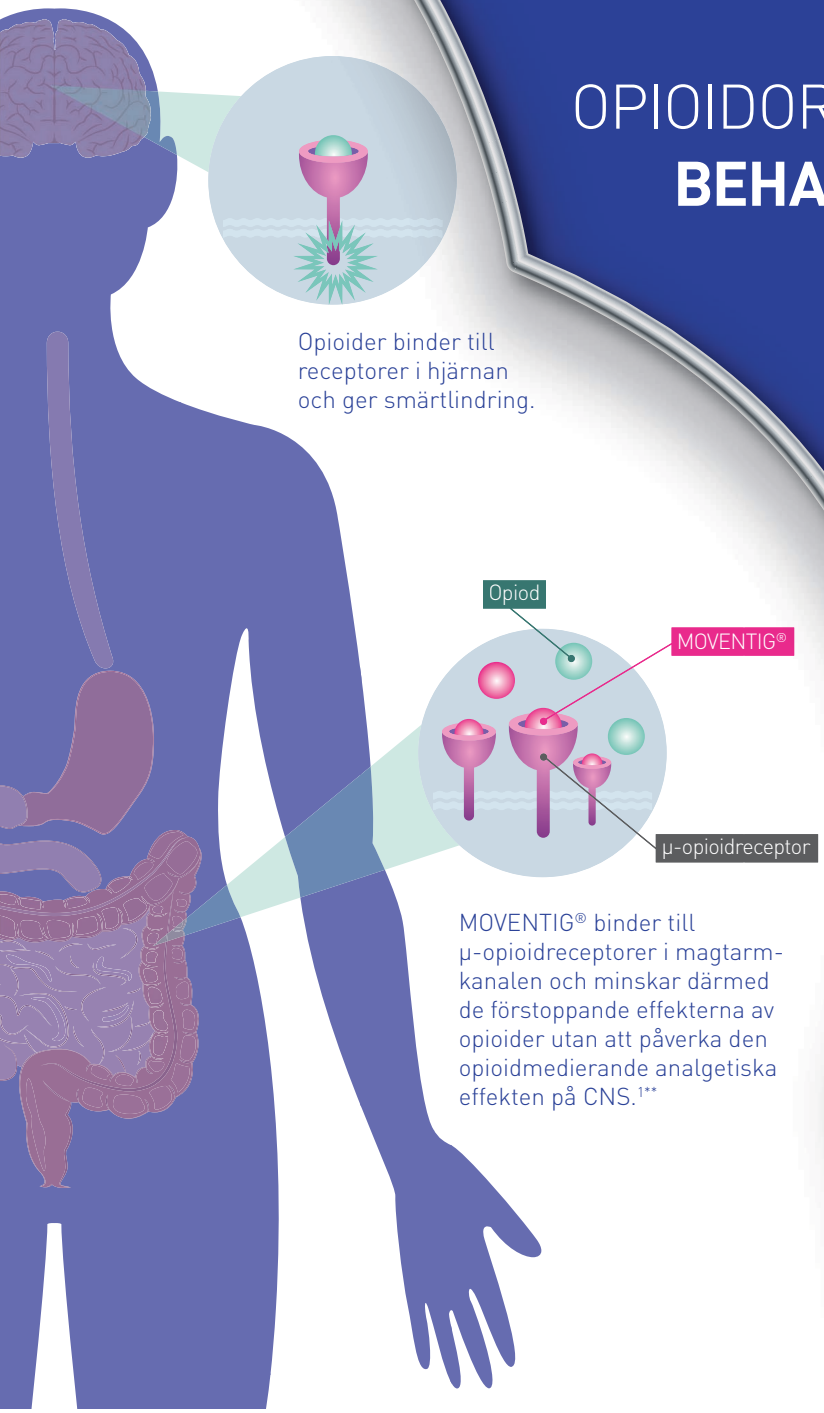
Källa: Karolinska Institutet

moventig®
naloxegol

OPIOIDORSAKAD FÖRSTOPPNING?
BEHANDLA DÄR DEN UPPSTÅR

MOVENTIG® (naloxegol)

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



En tablett dagligen

REFERENS:

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

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

KYOWA KIRIN

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

MOVENTIG® (naloxegol) 12,5 mg och 25 mg filmdragerade tabletter, Rx, (F). Naloxegol fungerar som en perifert verkande my-opioidreceptorantagonist i magtarmkanalen och minskar därmed de förstoppande effekterna av opioider utan att påverka den opioidmedierade analgetiska effekten på centrala nervsystemet. Rekommenderad dos av Moventig är 25 mg en gång dagligen (12,5 mg för specialpopulationer). För patienter som inte kan svälja tabletten hel kan Moventigtabletten krossas till ett pulver och blandas i vatten. Blandningen kan också administreras genom en nasogastrisk sond.

Indikation: Behandling av opioidorsakad förstoppning (OIC, opioid-induced constipation) hos vuxna patienter med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel. För definition på "otillräckligt behandlingssvar på laxermedel", se nedan.# För information om kontraindikation, försiktighet, biverkningar, pris och doseringar, se www.fass.se. **Moventig har subvention med begränsning:** Subventioneras endast för patienter med opioidorsakad förstoppning med otillräckligt behandlingssvar på laxermedel. www.tlv.se.

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

KKI/SE/MOV/0006 10/2019

Urinblåsecancer: FDA godkänner avelumab

Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har godkänt BAVENCIO (avelumab) som underhållsbehandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urinblåsecancer (UC) utan sjukdomsprogression efter första linjens platinabaserade kemoterapi.

Godkännandet baseras på resultaten från fas III-studien JAVELIN Bladder 100, som visade en signifikant förbättring av medianöverlevnaden med 7,1 månader med BAVENCIO som första linjens underhållsbehandling plus bästa stödjande vård (BSC) jämfört med enbart BSC: 21,4 månader (95% KI: 18.9 to 26.1) jämfört med 14,3 månader (95% KI: 12.9 to 17.9).

Resultaten från JAVELIN Bladder 100 presenterades vid det virtuella vetenskapliga mötet ASCO 2020.

Merck och Pfizer har en strategisk allians för att gemensamt utveckla och kommersialisera BAVENCIO. Det kliniska utvecklingsprogrammet för avelumab, JAVELIN, består av cirka 20 kliniska studier, och fler än 10 000 patienter med över 15 olika tumörtyper. Förutom urotelial cancer även bland andra huvud-halscancer, merkelcellskarcinom, icke-småcellig lungcancer och njurcellscancer.

Källa: Merck

Oväntade kopplingar funna

Precisionen vid behandling av hjärncancerformen glioblastom kan öka och befintliga läkemedel användas på nya sätt. Det visar en studie från Uppsala universitet där ett stort antal cellprover från patienter med hjärntumörer undersökts. Forskarna har kartlagt hur cellförändringar i glioblastomceller påverkar effekten av olika läkemedel. Resultaten publiceras i tidskriften Cell Reports.

Glioblastom är en allvarlig cancerform i hjärnan med mycket dålig prognos. Det har blivit alltmer känt att glioblastomtumörer innehåller många genetiska förändringar som varierar mellan patienter. Trots det saknas det fortfarande bra metoder att skräddarsy behandlingar baserade på sådana förändringar och patienter får idag likartad behandling.

– Det var mot denna bakgrund vi gjorde vår studie där vi undersökte hur glioblastomceller från 100 Uppsalapatienter svarade på olika läkemedel. För att göra det utgick vi från cellkulturer, som odlats fram från patientprover, och testade över 1 500 läkemedelssubstanser för att se hur cellerna svarade, säger Sven Nelander, professor vid Institutionen för immunologi, genetik och patologi vid Uppsala universitet och som varit huvudansvarig för studien.

Forskarna använde sedan en algoritm för att undersöka vilka förändringar i cancercellerna som bäst kan förutsäga effekten av ett enskilt läkemedel. Genom sin kartläggning kunde de gruppera tumörerna och såg att det finns två huvudsakliga subgrupper baserat på läkemedelsrespons och mutationer i vissa gener.

– Genom att klassificera cellerna på flera olika sätt upptäckte vi oväntade kopplingar mellan viktiga gener, signalvägar i cellerna och olika läkemedel. Det ledde i sin tur till att vi hittade nya möjligheter att kombinera olika läkemedel för maximal effekt. Våra resultat kan användas som utgångspunkt för fortsatt forskning som syftar till att öka precisionen och anpassa behandlingen av glioblastom för olika patienter. De kan också användas för att hitta nya användningsområden för redan kända läkemedel, säger Sven Nelander.

Källa: Uppsala universitet

Okänd blodbroms bakom sällsynt blodgrupp

Efter närmare 30 år har forskare i Lund och Bristol löst gåtan om en blodgrupp så sällsynt att man bara känner till ett tiotal människor som har den, varav en enda är blodgivare. När det cancerrelaterade proteinet EMP3 saknas på blodceller får man blodgruppen MAM-negativ. Studien där forskarna samtidigt kom på att EMP3 är en hittills okänd bromsmolekyl i blodbildningen publiceras nu i Nature Communications.

Då och då dyker det upp patienter som behöver en blodtransfusion, men som har en så sällsynt blodgrupp att det inte finns blodgivare som passar. Blodprovet skickas då till ett referenslaboratorium som det i Lund eller till International Blood Group Reference Laboratory (IBGRL) i Bristol för att hitta rätt blod till patienten.

– Precis som vi människor ser olika ut på utsidan, är våra röda blodkroppar också olika på cellytan där det sitter en mängd proteiner och kolhydrater som har olika funktioner. Små ärftliga skillnader i dessa molekyler avgör vilken blodgrupp du har, säger Martin L Olsson, professor i transfusionsmedicin vid Lunds universitet.

Han och docent Jill Storry har genom åren löst ett flertal blodgåtor. I början av 1990-talet undersökte han en patient i Sverige och hon en i USA. Båda gav upphov till okända mönster som senare skulle visa sig vara en helt ny, okänd blodgrupp.

Nicole Thornton leder arbetet vid IBGRL i Bristol och samlade tillsammans med Martin L Olsson, Jill Storry och andra ihop fall som liknade de ursprungliga patienterna. Blodgruppen hade nu döpts till M.A.M. efter den första, amerikanska patientens initialer.

– Vi pratar om en blodgrupp som är så speciell att vi bara känner till ett tiotal personer med den i hela världen. Vi upptäckte att individer med blodgruppen MAM-negativ saknar ett speciellt protein, EMP3, som normalt sitter på cellytan, säger Jill Storry.

Dessa fynd ger nu upphov till ett nytt blodgruppssystem, MAM. Men forskarna upptäckte också att blodstamsceller från MAM-negativa personer producerar betydligt fler röda blodkroppar än normalt när de odlas i laboratoriet, vilket är av intresse för framtidens transfusioner. Martin L Olsson fortsätter:

– En stor del av dagens blodgruppsforskning handlar om vilka okända funktioner de proteiner som sitter på blodkroppens yta har. Det är ett genombrott att vi nu har visat att EMP3 fungerar som en bromspedal vid produktionen av röda blodkroppar.

Källa: Lunds universitet

OPDIVO (nivolumab) + YERVOY (ipilimumab)

FÖRSTA LINJENS BEHANDLING AV NJURCELLSCANCER MED INTERMEDIÄR/ DÅLIG PROGNOS

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

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

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

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

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

YERVOY® (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC11. **Indikation:** Yervoy för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre. Yervoy i kombination med Opdivo för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS) med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1. Yervoy i kombination med Opdivo som första linjens behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos. **Varningar och försiktighet:** Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 20 Jan 2020. Bristol-Myers Squibb Aktiebolag, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se.

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

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

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Opdivo är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Opdivo eller kombinationen av Opdivo och Yervoy göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. *Melanom:* Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. *Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp och skivepitelial huvud- och halscancer:* Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. *Klassiskt Hodgkins lymfom:* Det finns en ökad risk för akut graftversushost disease (GVHD) vid användning av Opdivo före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Nyttan med behandlingen respektive stamcellstransplantationen måste övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 23 apr 2020. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

MAJ 2019 1506SE1902863

Studie ska öka kunskapen om covid-19 hos barn med cancer

Hur drabbas barncancerpatienter av covid-19? Det ska en pågående studie vid Akademiska sjukhuset/Uppsala universitet bringa klarhet i. Globalt och i Sverige förefaller det som att sjukdomen är sällsynt bland barn. Majoriteten som insjuknat har fått lindriga symtom, men kunskap saknas om hur barn som behandlas för cancer påverkas.

– Det finns i stort sett ingen information om risken för barncancerpatienter att insjukna i covid-19 eller att drabbas av svår sjukdom. Främsta syftet med studien är att se hur sjukdomen sprids bland barn med cancer, som fått noggranna instruktioner för smittskydd, samt hur deras sjukdomsförlopp ser ut, säger Arja Harila-Saari, professor och överläkare på barncancerkliniken vid Akademiska barnsjukhuset.

– Vi ska bland annat undersöka hur vanligt det är med svår infektion och vilka faktorer som påverkar smittorisken. Med ökad kunskap kan hanteringen av barn med cancer förbättras under olika pandemier i framtiden.

Studien startade i maj och beräknas pågå fram till årsskiftet 2021/2022. Forskarna utgår från laboratorieprover och insamling av data från patienter och deras föräldrar, patientjournaler och barncancerregister. Totalt räknar man med att inkludera cirka 160 patienter.

För vuxna finns flera kända riskfaktorer för allvarligare covid-19-sjukdom och död, framförallt ålder, manligt kön, rökning samt samsjuklighet i form av bland annat hjärt-kärlsjukdom, lungsjukdom, diabetes. Sådan kunskap menar Arja Harila-Saari saknas för barn.

Forskarnas fokus är bland annat hur insjuknandet ser ut för barn under pågående cancerbehandling, hur det kliniska förloppet ser ut, hur vanligt det är med andra infektioner och om olika behandlingar såsom hög, intensiv cytostatika påverkar risken att utveckla allvarlig sjukdom jämfört med om barnet får mindre intensiv cytostatikabehandling.

Källa: Akademiska sjukhuset

Alunbrig i högkostnadsskyddet

Alunbrig (brigatinib) som används vid behandling av vuxna patienter med så kallad ALK-positiv avancerad icke-småcellig lungcancer ingår i högkostnadsskyddet med generell subvention. Alunbrig ingår sedan tidigare i högkostnadsskyddet med begränsning till patienter som tidigare fått behandling med Xalkori (krizotinib). Nu ingår även Alunbrig som behandling av patienter som inte tidigare har behandlats med så kallade ALK-hämmare.

Varje år får cirka 3 800 personer lungcancer. Icke småcellig lungcancer är den vanligaste lungcancerformen. Enligt Socialstyrelsen har cirka 70 procent av alla personer med lungcancer en långt framskriden sjukdom redan vid diagnos. Ungefär 75 procent av dessa patienter avlider inom ett år. Cirka fem procent av alla patienter med lungcancer har en mutation i genen för proteinet ALK. Patienter som drabbas av ALK-positiv icke småcellig lungcancer är i regel yngre samt i större utsträckning icke-rökare än patienter med andra former av lungcancer.

Läkemedlet Alunbrig godkändes i april 2020 för behandling av patienter som inte tidigare har behandlats med ALK-hämmare. Läkemedlet fungerar genom att hindra ett muterat protein (ALK) och på så sätt bromsa dess stimulerande effekt på cancercellers tillväxt så att cancercellerna inte förökar och sprider sig.

Källa: TLV

Europeiska forskare presenterar ny gemensam plan mot cancer

Cancerfonden presenterar, tillsammans med European Academy of Cancer Sciences och cancerorganisationer från femton europeiska länder, rekommendationer för internationellt koordinerad forskning kring cancer. Rekommendationerna täcker allt ifrån basvetenskaplig och translationell forskning till förebyggande verksamhet, sjukvård och rehabilitering. Rekommendationerna riktas till styrelsen för EU:s satsning Cancer Mission.

Den europeiska cancersjukvården står inför stora utmaningar med otillräckliga ekonomiska resurser och brist på utbildad personal för att svara mot de växande behoven. Antalet cancerfall i EU förväntas öka från 3 miljoner/år 2018 till 4 miljoner/år 2040.

Europeiska cancerforskare och representanter för ett flertal forsknings- och patientorganisationer publicerar en artikel i tidskriften Molecular Oncology med rekommendationer för att nå målet om att 75 procent av cancerpatienterna år 2030 ska vara i livet minst 10 år efter sin diagnos.

– I dagsläget går mycket kunskap till spillo på grund av bristande samarbete. Det innebär att vi riskerar att tappa fart i arbetet för att besegra cancer. Därför är internationella forskningssamarbeten som detta mycket viktigt och jag hoppas att europeiska beslutsfattare hörsammar våra rekommendationer, säger Klas Kärre, ordförande i Cancerfondens forskningsnämnd och en av undertecknarna till artikeln.

Rekommendationer presenteras inom 13 forskningsområden. Exempelvis föreslår forskarna uppbyggnad och samordning av infrastrukturer för internationellt samarbete kring precisionsmedicin, som ofta kräver att man samlar ihop patientdata från flera olika centra. Av särskilt intresse för Cancerfonden är också förslag om tvärdisciplinär forskning kring implementering av effektiv prevention, hur man kan stärka patientens ställning inom bland annat rehabiliterande behandling, samt hur man ska förbättra specialistutbildningar och minska den ojämlikhet som för närvarande råder när det gäller risk att utveckla och dö i cancer.

Källa: Cancerfonden

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

För patienter med metastatisk icke-småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp, eller av icke-skivepiteltyp som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK

FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD*
FÖR PATIENTER MED LUNGCANCER

KEYTRUDA rekommenderas av NT-rådet[1]

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

Referenser: 1. NT-rådets yttrande till landstingen 2019-03-29

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

Indikationer - lungcancer: • KEYTRUDA i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel är indicerat som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av skivepiteltyp hos vuxna. • KEYTRUDA i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed är indicerat som första linjens behandling av metastaserad NSCLC av icke skivepiteltyp hos vuxna vars tumörer inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK. • KEYTRUDA som monoterapi är indicerat som första linjens behandling av metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) hos vuxna vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 50 % av tumörcellerna (tumour proportion score (TPS) ≥ 50 %) och som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK. • KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i ≥ 1 % av tumörcellerna (TPS ≥ 1 %) och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit målstyrd behandling innan de behandlas med KEYTRUDA.

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

Varningar och försiktighet: • Immunrelaterade biverkningar som förekommit i samband med behandling, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, inkluderar pneumonit, kolit, hepatit, nefrit endokrinopatier (såsom binjurebarksvikt, hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidos, hypotyreos och hypertyreos) och hudbiverkningar. Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopatier. • Allvarliga immunrelaterade hudbiverkningar har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Om SJS eller TEN bekräftas ska pembrolizumab sättas ut permanent. • Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid: - immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer, - varje immunrelaterad grad 4 toxicitet, undantaget endokrinopatier som kontrolleras med hormonell substitutionsbehandling eller hematologisk toxicitet hos cHL-patienter. • Följande ytterligare kliniskt signifikanta, immunrelaterade biverkningar har rapporterats i kliniska studier eller efter godkännandet: uveit, artrit, myosit, myokardit, pankreatit, Guillain-Barrés syndrom, myastent syndrom, hemolytisk anemi, sarkoidos och encefalit. • Hos patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) har akut GVHD, inklusive GVHD med dödlig utgång, rapporterats efter behandling med pembrolizumab. • Vid urotelial cancer ska läkaren innan insättning av behandling överväga den fördröjda effekten av pembrolizumab hos patienter med sämre prognos som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi. • Vid användning av pembrolizumab i kombinationsbehandling för patienter med NSCLC, HNSCC och RCC är de observerade biverkningsfrekvenserna högre, vilket speglar bidragen från var och en av komponenterna.

Interaktioner: Inga formella farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts med pembrolizumab. Eftersom pembrolizumab elimineras från cirkulationen genom katabolism förväntas inga metabola läkemedelsinteraktioner. Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av pembrolizumab bör undvikas på grund av potentiell påverkan på pembrolizumabs farmakodynamiska aktivitet och effekt. Kortikosteroider kan dock användas som premedicinering när pembrolizumab används i kombination med kemoterapi, som antiemetiskt profylax och/eller för att minska biverkningar relaterade till kemoterapi.

För fullständig information se www.fass.se

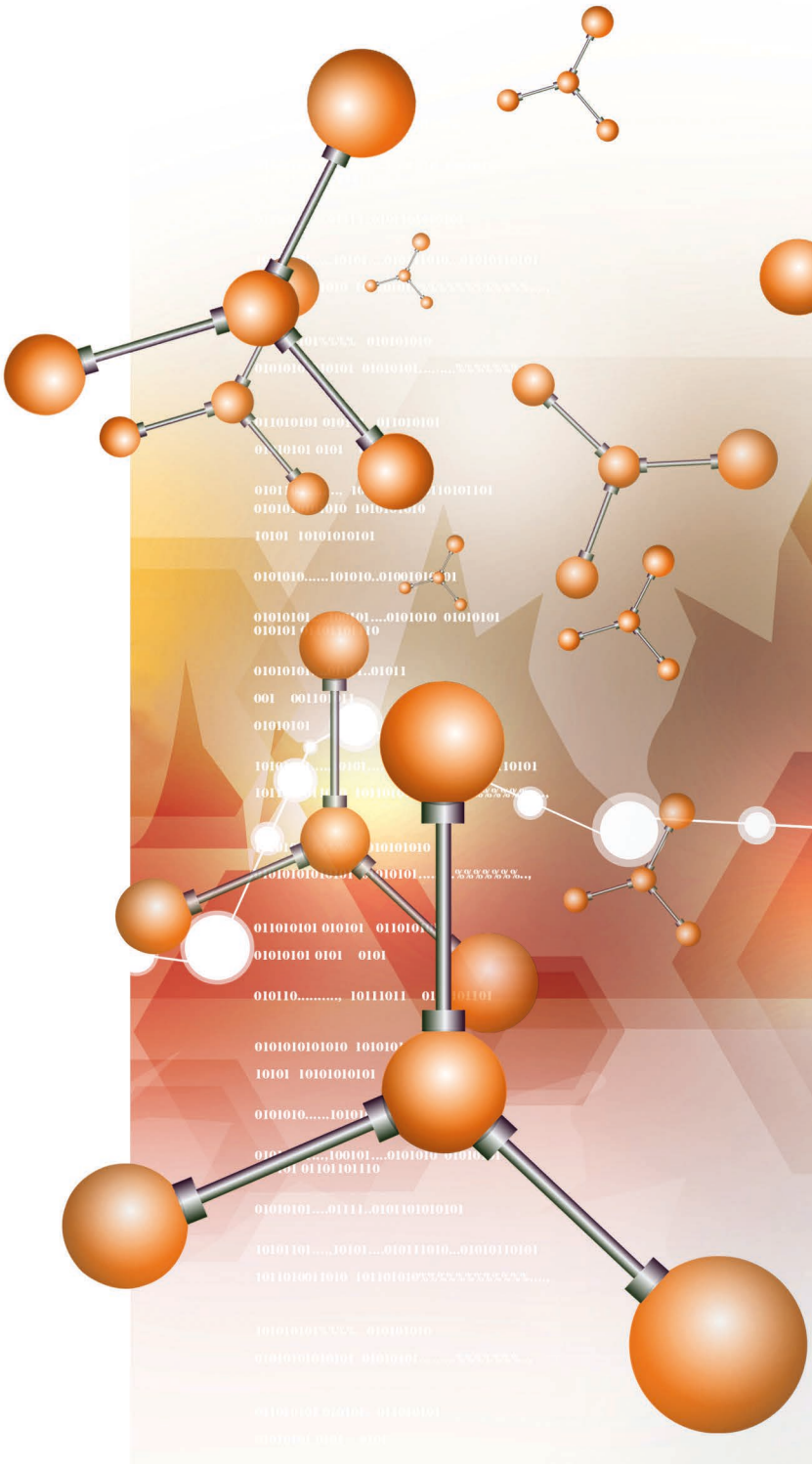
*Median OS vid icke-skivepitel NSCLC för Keytruda i kombination med platinabaserad kemoterapi med pemetrexed: ej uppnådd vs 11,3 månader; P<0,00001. Median OS vid skivepitel NSCLC för Keytruda i kombination med karboplatin och nab-/plaklitaxel 15,9 månader vs 11.3 månader; p=0,0008

MSD
INVENTING FOR LIFE

msd.se 08-5871 35 00

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

MSD ONKOLOGI



En tiondel av de män som årligen får diagnosen prostatacancer har en allvarlig form där cancern spridit sig utanför prostatakapseln. Utan behandling är prognosen för de här männen dålig. En registerstudie från Uppsala universitet visar att radikalbehandling, det vill säga strålterapi eller operation, allt oftare sätts in vilket minskat dödligheten.

Här beskriver forskaren och underläkaren **Andri Wilberg Orrason**, hur forskargruppen gått igenom data från Nationella prostatacancerregistret och Dödsorsaksregistret för att försöka ta reda på hur rekommendationerna följts och hur det påverkat överlevnaden.

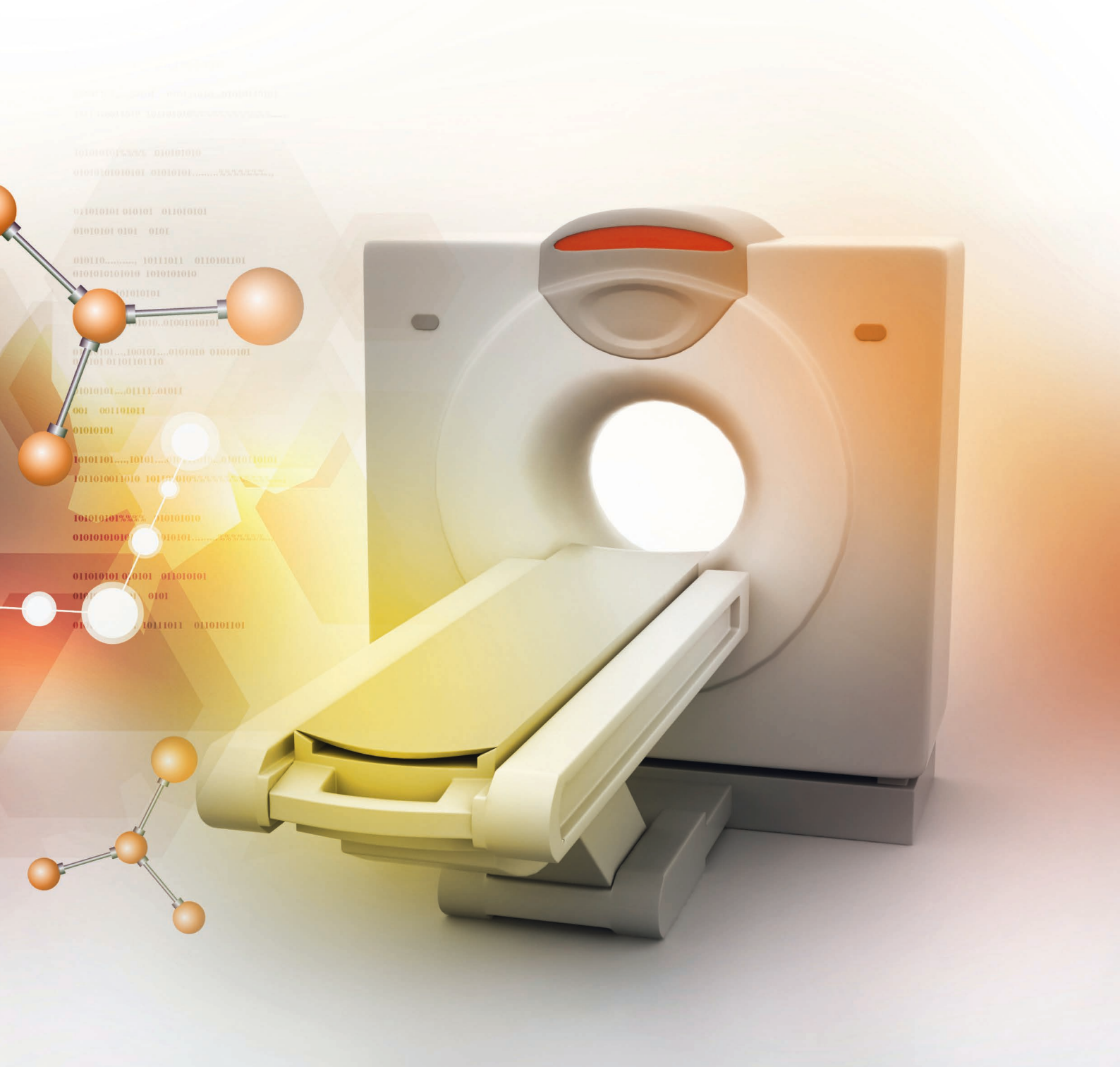
Ny studie om lokalt avancerad prostatacancer:

Mer behandling och bättre

Varje år diagnostiseras i Sverige ungefär 1 000 män med lokalt avancerad prostatacancer (PCa) – en cancerform med dålig prognos. Flera kliniska studier har tidigare kommit fram till att strålbehandling tillsammans med hormonbehandling förlänger livet på män med lokalt avancerad PCa[1-4]. Men det är okänt om den fördel som observeras i dessa kliniska studier också kan uppnås på befolkningsbasis.

Vårt mål var därför att värdera påverkan på behandling och PCa-död av tidigare randomiserade studier som har visat minskad PCa-dödlighet bland män behandlade med strålbehandling samt hormonterapi.

Primär radikalbehandling och dödlighet bland alla män med lokalt avancerad PCa värderades i fyra olika tidsperioder mellan 2000 och 2016 i Sverige. Alla fall var identifierade genom Prostate Cancer data Base Sweden (PCBaSe),



överlevnad

en forskningsdatabas med information från Nationella Prostatacancerregistret (NPCR), Dödsorsaksregistret och andra sjukvårdsregister[5].

Lokalt avancerad PCa var definierad som kliniskt lokalt stadium T3 eller T4, PSA <100 ng/ml, alla N-stadium och Gleason Grad Grupper (GGG), utan evidens av spridd sjukdom. Alla N-stadium inkluderades för att undvika eventuell bias när olika tidsperioder jämförs eftersom lymfkörtelutrymning oftare utfördes i början av studieperioden. Komorbiditet klassificerades mha Charlson Comorbidity Index (CCI)[6]. Radikalbehandling – antingen radikal strålbehandling, med eller utan hormonbehandling, eller radikal prostatektomi skulle vara utförd senast sex månader efter diagnosdatum.

Uppföljning började vid diagnosdatum och slutade vid död, migration, eller vid slutet av uppföljnignen som var 31 december 2017. Kumulativ incidens av PCa-död beräknades med andra dödsorsaker som competing risk. Tre olika Cox regressionsanalyser utfördes för att värdera sambandet mellan tidsperiod och risken av PCa-död och alla dödsorsaker: 1) Ojusterad 2) Justerad för ålder, PSA, T- och M-stadium (T3, T4, M0, Mx), komorbiditet (CCI 0, 1, 2+), civil status

TABELL 1. BASLINJEEGENSKAPER FÖR MÄN MED LOKALT AVANCERAD PROSTATACANCER I PROSTATE CANCER DATA BASE SWEDEN (PCBASE) 4.0 PER KALENDERPERIOD.

	2000-2003 n (%)	2004-2007 n (%)	2008-2011 n (%)	2012-2016 n (%)	2000-2016 n (%)
Antal patienter	5659	5428	4600	4663	20 350
Ålder, år					
median [IQR]	75 [68, 80]	74 [67, 81]	75 [67, 81]	75 [68, 81]	75 [68, 81]
0-64	817 (14)	943 (17)	681 (15)	624 (13)	3065 (15)
65-69	794 (14)	804 (15)	770 (17)	758 (16)	3126 (15)
70-74	1132 (20)	977 (18)	826 (18)	875 (19)	3810 (19)
75-79	1286 (23)	1120 (21)	891 (19)	893 (19)	4190 (21)
80-84	1031 (18)	966 (18)	813 (18)	867 (19)	3677 (18)
85+	599 (11)	618 (11)	619 (13)	646 (14)	2482 (12)
Kliniskt T stadium					
T3	5224 (92)	5019 (92)	4278 (93)	4363 (94)	18 884 (93)
T4	435 (8)	409 (8)	322 (7)	300 (6)	1466 (7)
M stadium[1]					
M0	2419 (43)	2178 (40)	1572 (34)	2878 (62)	9047 (44)
Mx	3240 (57)	3250 (60)	3028 (66)	1785 (38)	11 303 (56)
Serum PSA ng/ml					
median [IQR]	24 [12, 46]	22 [11, 42]	22 [11, 44]	20 [10, 40]	22 [11, 43]
<10	1000 (18)	1177 (22)	1030 (22)	1172 (25)	4379 (21)
10-19.9	1300 (23)	1283 (24)	1059 (23)	1056 (23)	4698 (23)
20-49.9	1998 (35)	1821 (33)	1509 (33)	1516 (32)	6844 (34)
50-99.9	1236 (22)	1052 (19)	921 (20)	874 (19)	4083 (20)
Saknas	125 (2)	95 (2)	81 (2)	45 (1)	346 (2)
Gleason Grad Grupp					
1	1161 (21)	932 (17)	483 (11)	308 (6)	2884 (14)
2	925 (16)	1034 (19)	897 (20)	865 (19)	3721 (18)
3[2]	1032 (18)	1202 (22)	990 (22)	1015 (22)	3627 (18)
4	786 (14)	966 (18)	947 (21)	873 (19)	3572 (18)
5	724 (13)	840 (16)	1051 (23)	1369 (29)	3984 (20)
WHO grading[3]	975 (17)	360 (7)	126 (3)	90 (2)	1551 (8)
Saknas	56 (1)	94 (1)	106 (2)	143 (3)	399 (2)
Primär behandling					
Radikalterapi	825 (15)	1221 (22)	1455 (32)	1883 (40)	5384 (27)
Strålbehandling	660 (12)	881 (16)	1198 (26.0)	1435 (31)	4174 (21)
Prostatektomi	165 (3)	340 (6)	257 (6)	448 (10)	1210 (6)
Konservativ behandling[4]	4495 (79)	3791 (70)	2968 (64)	2414 (52)	13671 (67)
Saknas	339 (6)	416 (8)	177 (4)	363 (8)	1295 (6)
Charlson Komorbiditet Index					
0	3897 (69)	3733 (69)	3114 (68)	3116 (67)	13 860 (68)
1	1001 (18)	920 (17)	772 (17)	763 (16)	3456 (17)
2+	761 (13)	775 (14)	714 (15)	784 (17)	3034 (15)
Utbildnings nivå[5]					
Low	2927 (52)	2602 (48)	2031 (44)	1878 (40)	9438 (46)
Intermediate	1804 (32)	1873 (34)	1644 (36)	1734 (37)	7055 (35)
High	779 (14)	870 (16)	879 (19)	1003 (22)	3531 (17)
Missing	149 (3)	83 (2)	46 (1)	48 (1)	326 (2)
Civil status					
Gift/sambo	3768 (67)	3484 (64)	2875 (63)	2818 (60)	12 945 (64)
Ogift	1891 (33)	1944 (36)	1725 (37)	1845 (40)	7405 (36)

1. M0: Inga tecken på fjärrmetastas på skelettscint. Mx: Okänd fjärrmetastas status.
2. Information på sekundär Gleason grad saknades bland 612 patienter mellan 2000-2007.
3. Enbart WHO grad tillgänglig.
4. Active monitorering, exspektans eller hormonellbehandling.
5. Låg: Upp till 9 år (grundskola). Intermediär: 9-12 år (gymnasium). Hög: Mer än 12 år (universitet).

XTD_2020_0027_SE 08.2020

PROSPER-studien visar att behandling med XTANDI:

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

XTANDI är godkänt för behandling av vuxna män med:

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

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

Xtandi™ enzalutamid

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

TABELL 2. ANDELEN PRIMÄR RADIKALBEHANDLING FÖR MÄN MED LOKALT AVANCERAD PROSTATACANCER PER KALENDERPERIOD

Ålder ved diagnos	2000-2003	2004-2007	2008-2011	2012-2016	2000-2016
Alla ålder					
RS eller RP	15% (825/5320)	25% (1221/5012)	33% (1455/4423)	43% (1883/4300)	28% (5384/19055)
RS 12%	18%	27%	33%	22%	
RP 3%	7%	6%	10%	6%	
<85					
RS eller RP	17% (825/4735)	28% (1221/4417)	38% (1454/3826)	51% (1880/3695)	32% (5380/16673)
RS 14%	20%	31%	39%	25%	
RP 3%	8%	7%	12%	7%	
0-64					
RS eller RP	55% (393/709)	69% (564/810)	76% (494/655)	82% (474/577)	70% (1925/2751)
RS 41%	47%	56%	51%	48%	
RP 14%	22%	20%	31%	22%	
65-69					
RS eller RP	37% (253/696)	53% (379/720)	66% (486/735)	78% (544/700)	58% (1662/2851)
RS 30%	38%	55%	57%	45%	
RP 7%	15%	11%	21%	13%	
70-74					
RS eller RP	15% (159/1059)	26% (232/894)	46% (360/784)	69% (549/795)	37% (1300/3532)
RS 14%	21%	41%	56%	31%	
RP 1%	5%	5%	13%	6%	
75-79					
RS eller RP	1.2% (19/1261)	4.4% (42/1064)	12.3% (108/861)	34% (280/819)	11% (449/4005)
RS 1%	4%	12%	32%	11%	
RP 0.2%	0.4%	0.3%	2%	0.7%	
80-84					
RS eller RP	0.1% (1/1010)	0.4% (4/929)	0.8% (6/791)	4% (33/804)	1% (44/3534)
RS 0%	0.1%	0.4%	4%	1%	
RP 0.1%	0.3%	0.4%	0%	0.2%	
85+					
RS eller RP	0% (0/585)	0% (0/595)	0.2% (1/597)	0.5% (3/605)	0.2% (4/2382)
RS 0%	0%	0%	0.5%	0.1%	
RP 0%	0%	0.2%	0%	0%	

RS: Radikal strålbehandling RP: Radikal prostatektomi

Män med okänd primär radikal behandling (n=1295, 6%) inkluderas inte i analysen.

och utbildningsnivå 3) Ytterligare justerad för radikalbehandling, det vill säga strålbehandling eller prostatektomi.

RESULTATEN – SÅ SÅG DE UT

20 350 män med lokalt avancerad PCa registrerades i NPCR under studieperioden (tabell 1). En stark gradmigration observerades med ökning i GGG 4 och 5 från 27 % 2000–2003 upp till 48 % 2012–2016 (figur 1). Däremot var både PSA och distributionen av T-stadium nästan oförändrade.

Andelen män som fick primär radikalbehandling för lokalt avancerad PCa ökade stegvis från 15 %, 25 %, 33 % till 43 % under studieperioden (tabell 2). Denna ökning var speciellt stark bland män 65–74 år, där antalet behandlade män ökade från 23 % till 74 %, medan nästan inga män över 80 år fick radikalbehandling (n=48, 1%). Fler män behandlades med radikal strålbehandling (n=4 174) än med radikal prostatektomi (n= 1 210) (22 % vs 6 %). Mellan 2000–2003 och 2012–2016 ökades användning av strålbehandling från 660 (12 %) till 1 435 (33 %) och prostatektomi ökades från 165 (3 %) till 448 (10 %). Data om hormonbehandling var tillgänglig från 2006. Under perioden 2006–2016, fick 90 % av de män som strålbehandlades också hormonbehandling[7] . Data om adjuvant eller salvagestrålbehandling var tillgängliga från 2007 till 2015. 227/698 (33 %) män som genomgick prostatektomi under denna period blev strålbehandlade i senare skede. Däremot utfördes prostatektomi sällan efter strålbehandling; enbart 26/4 174 (1 %) män genomgick salvage prostatektomi mellan 2000–2016.

Subventioneras endast för:

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

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

Biverkningar som identifierats i kontrollerade kliniska studier och efter marknadsintroduktion

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

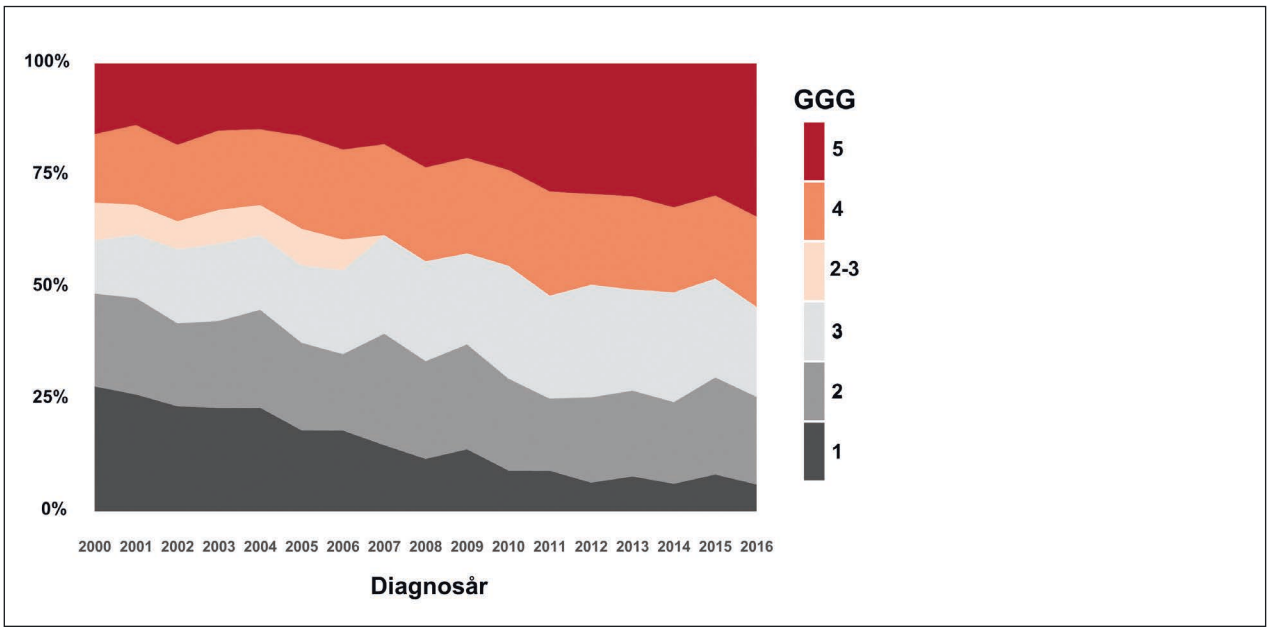
* Spontanrapporter efter marknadsintroduktion.

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

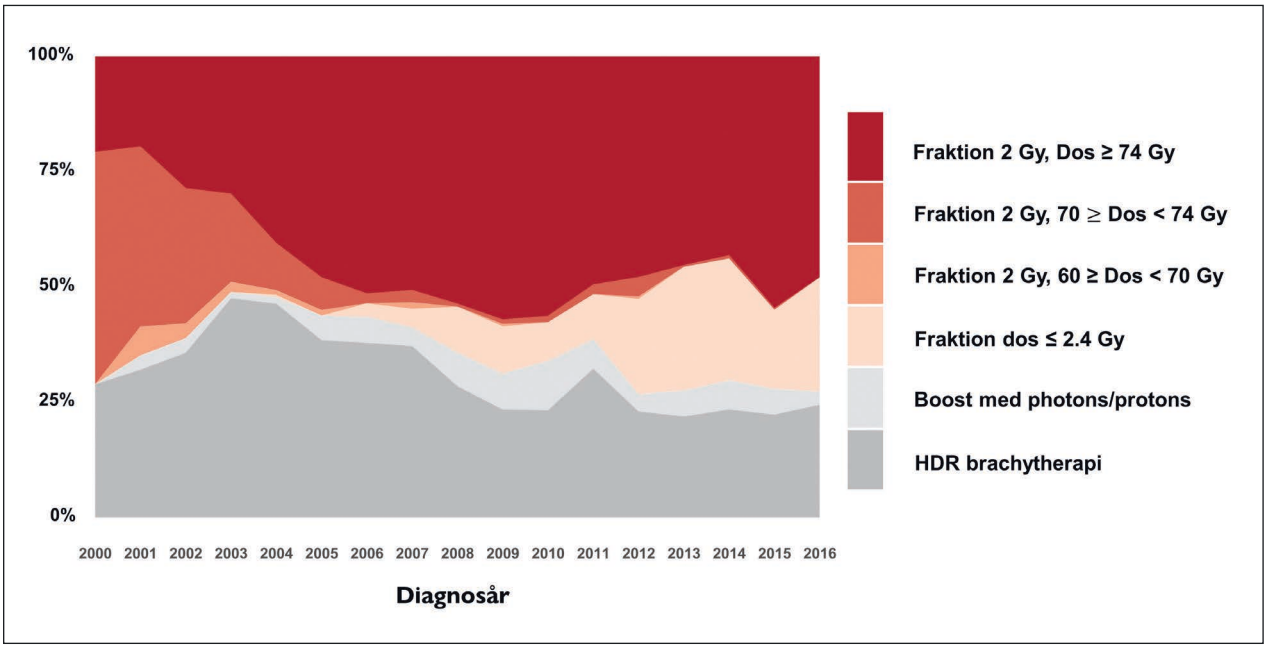
† Utvärderade avgränsade SMQs med ”hjärtinfarkt” och ”andra ischemiska hjärtsjukdomar”, inklusive följande föredragna termer som observerades hos minst två patienter i randomiserade placebokontrollerade fas 3-studier: angina pectoris, kranskärlssjukdom, hjärtinfarkt, akut hjärtinfarkt, akut kranskärlssyndrom,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

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

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



Figur 1. Distribution av Gleasongradgrupp för män med lokalt avancerad prostatacancer mellan 2000 och 2016.
EBRT: External Beam Radiotherapy
HDR - BT: High Dose-Rate brachytherapy



Figur 2. Typ, fraktion och dos av strålbehandling för män med lokalt avancerad prostatacancer.

Extern strålbehandling med dos 74 Gy eller mer ökade från 20 % till 44 % från första till sista perioden och hypofraktionering (dosfraktion ≥ 2.4 Gy) ökades från 1 % till 22 % (figur 2).

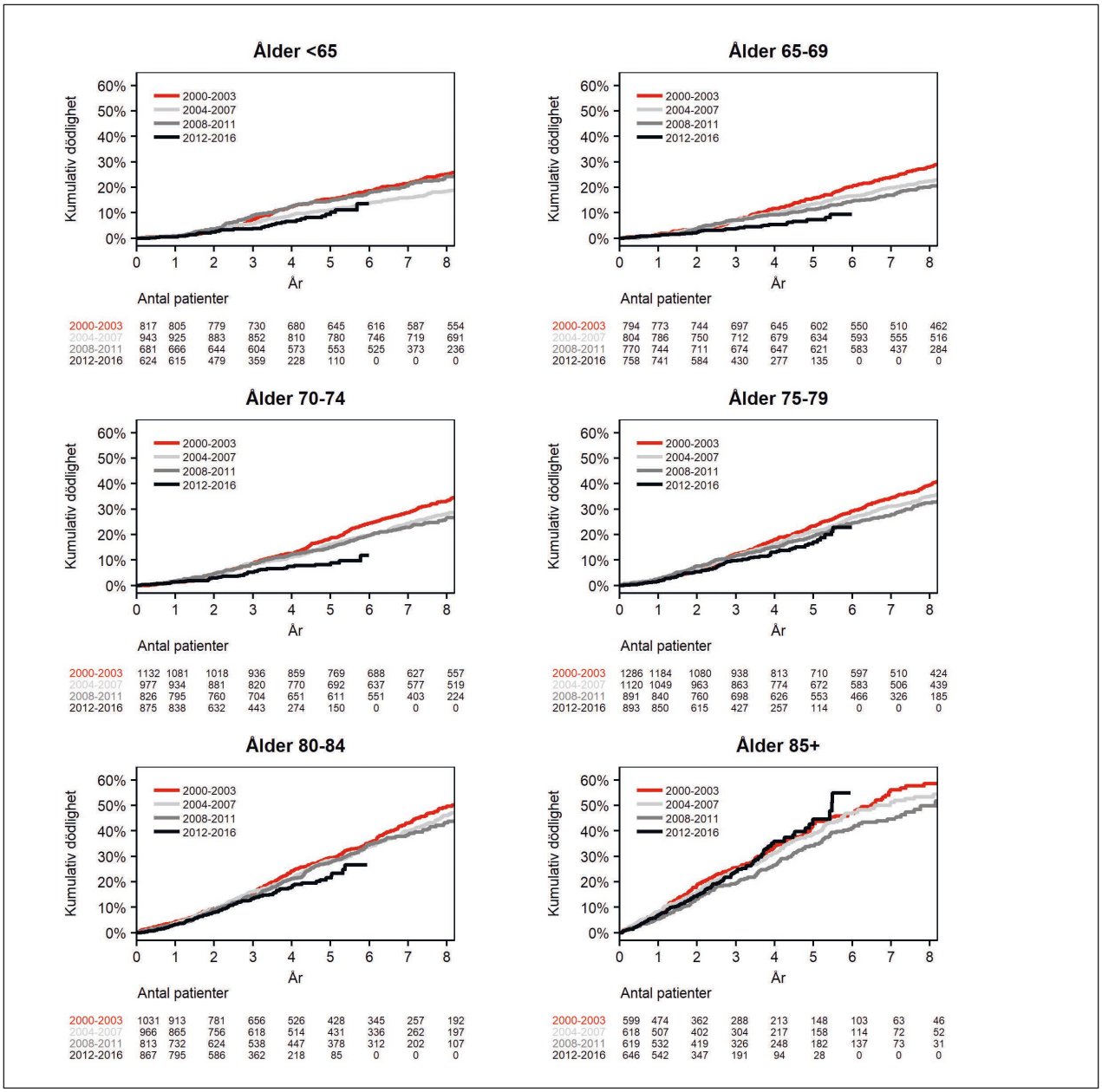
Risken för PCa-död vid 5 år från diagnos bland alla män med lokalt avancerad PCa minskade från 19 %, 18 %, 17 % till 15 % under studieperioden (tabell 3, figur 3). Minskningen i dödlighet observerades bland alla män utom bland män äldre än 85 år, där PCa-dödligheten var oförändrad, 30 % under 2000–2003 och 32 % under 2012–2016. Den största minskning i PCa-dödlighet observerades bland män 65–74 år, från 16 % till 8 %, medan minskningen i dödlighet bland män 75–79 var mindre, från 19 % till 15 %.

I ojusterade Cox-modellen hade män under 80 år som diagnostiserades under sista studieperioden mindre risk för PCa-död jämfört med första perioden; hazard ratio (HR) 0.57 (95% CI 0.49-0.66). Efter justering för ålder, PSA, T- och M-stadium, civil status och utbildningsnivå, förblev risken mindre för sista perioden, HR 0.64 (95% CI 0.56-0.76). Men efter justering för radikalbehandling i modellen var sänkningen inte längre statistiskt säkerställd; HR 0.89 (95% CI 0.76-1.05), vilket indikerar att ökningen i radikalbehand-

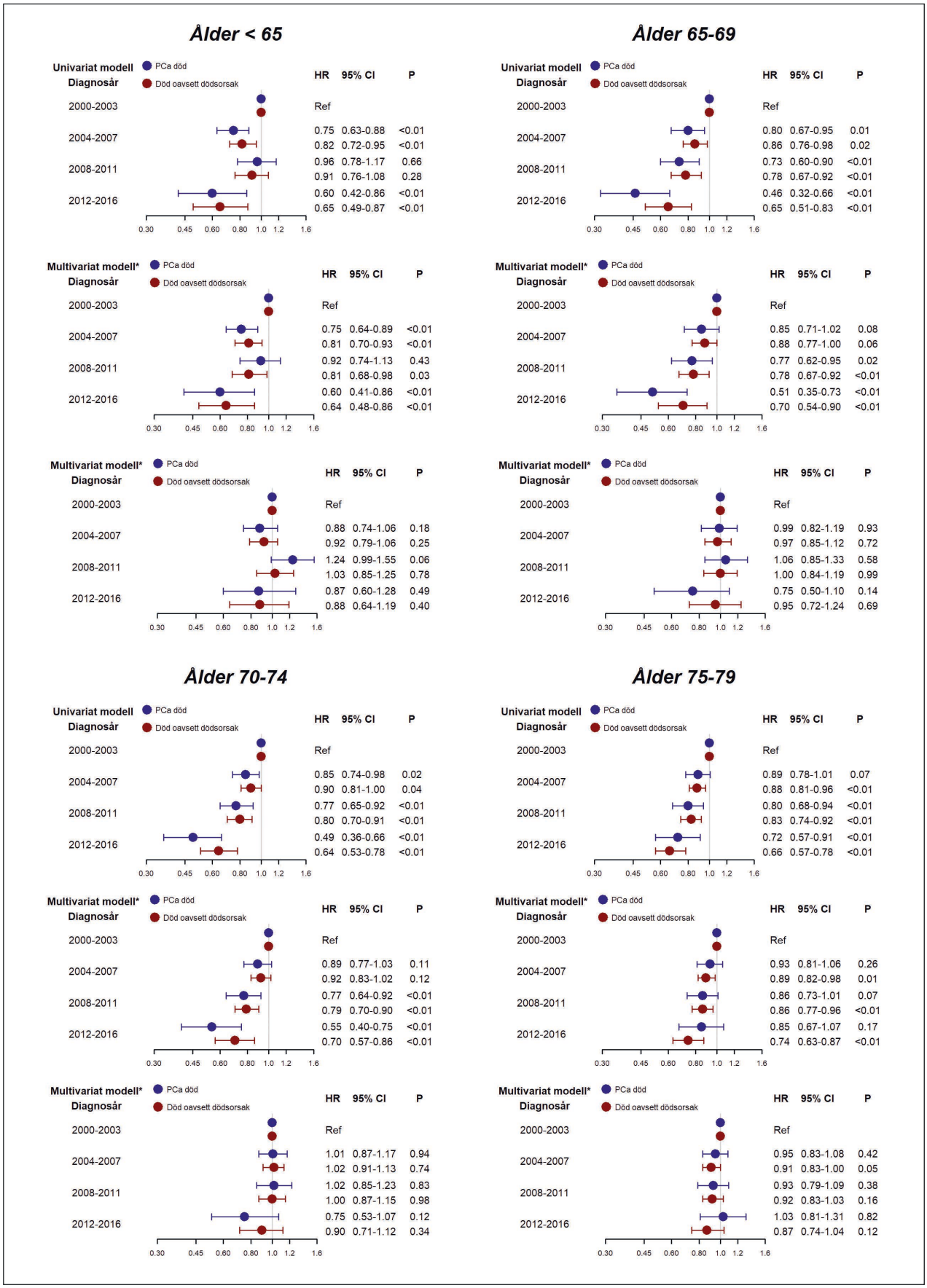
TABELL 3. KUMULATIV INCIDENS AV PROSTATACANCER DÖD VED 5 ÅR FÖR MÄN MED LOKALT AVANCERAD PROSTATACANCER PER KALENDERPERIOD OCH ÅLDER.

Ålder ved diagnos	2000-2003 % (95% CI)	2004-2007 % (95% CI)	2008-2011 % (95% CI)	2012-2016 % (95% CI)	2000-2016 % (95% CI)
Alla ålder	19.4% (18-20.4)	17.5% (16-18.5)	17.0% (16-18)	14.6% (13-16)	17.5% (17-18.1)
<85		18.1% (17-19.2)	16.2% (15-17.2)	15.8% (15-16.9)	12.0% (11-13.4)
16.1% (16-16.7)					
0-64	14.8% (12-17.3)	10.6% (9-12.6)	14.4% (12-17.1)	9.9% (6-13.5)	12.5% (11-13.8)
65-69	14.9% (12-17.4)	12.9% (11-15.2)	10.7% (8-12.9)	6.8% (4-9.3)	11.9% (11-13.1)
70-74	16.8% (15-19)	14.8% (13-17.1)	14.0% (12-16.4)	8.2% (6-10.7)	14.4% (13-15.6)
75-79	19.5% (17-21.7)	18.7% (16-21)	17.3% (15-19.8)	15.5% (12-18.9)	18.3% (17-19.5)
80-84	23.0% (20-25.6)	22.6% (20-25.2)	21.9% (19-24.7)	18.2% (15-21.6)	22.0% (21-23.4)
85+	**30.1%**	(26-33.7)	27.8% (24-31.4)	24.4% (21-27.8)	32.1% (27-37.3)

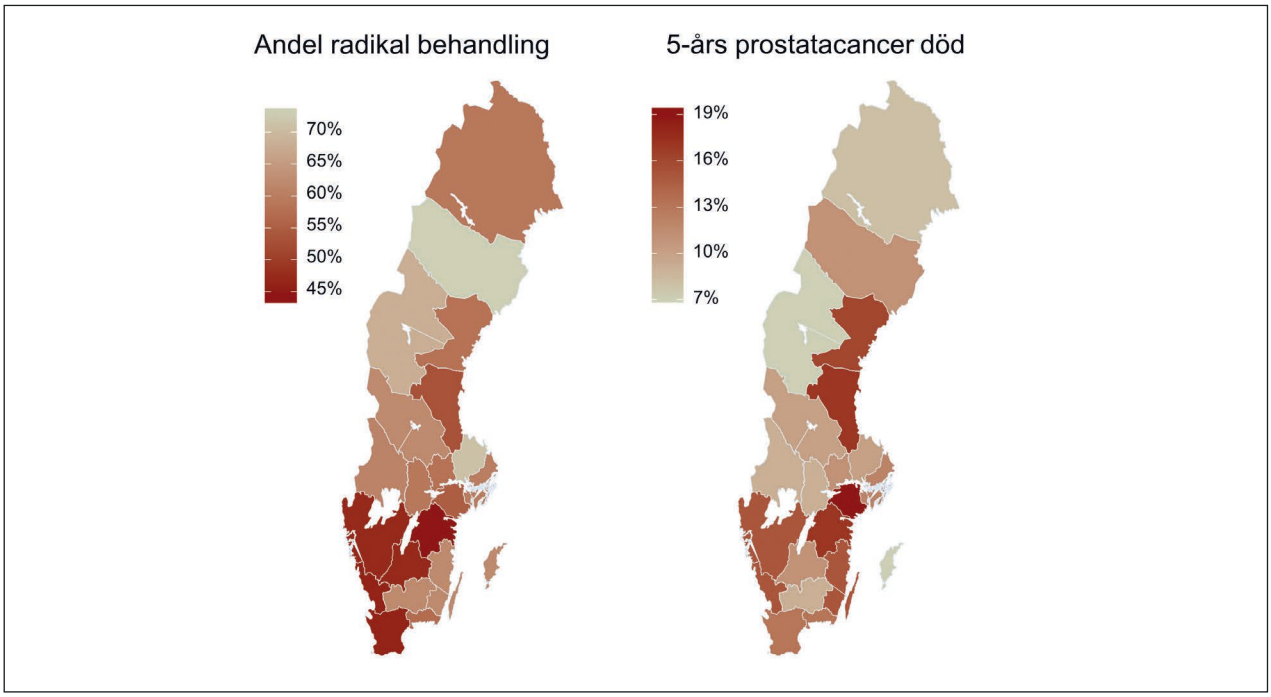
95% CI= 95% konfidens interval



Figur 3. Kumulativ incidens av prostatacancerdöd bland män med lokalt avancerad prostatacancer med andra dödsorsaker som competing risk .



Figur 4. Risk för prostatacancerdöd och död av alla orsaker bland män med lokalt avancerad prostatacancer
Hazard ratios (HR) visas med 95% konfidens interval.
**Justerad för ålder, PSA, klinsikt T stadium, M stadium, Charlson Comorbidity Index, civil status och utbildningsnivå.*
***Ytterligare justerad för radikal behandling.*



Figur 5. Andelen män med lokalt avancerad prostatacancer som radikalbehandlades och prostatacancerdödlighet per landsting i Sverige mellan 2008 och 2016.

ling påverkade PCa-dödlighet. Sambandet mellan behandling och risk var tydligare för män yngre än 75 år jämfört med män över 75 år (figur 4).

Det fanns stora geografiska skillnader i antalet män som radikalbehandlades. I de två sista perioderna, det vill säga mellan 2008 och 2016, var antalet män som radikalbehandlades 44 % i landstinget med lägsta behandlingsfrekvensen och 73 % i landstinget med högsta behandlingsfrekvensen (figur 5). Under samma period, varierade PCa-död från 7 % till 19 % mellan olika landsting i Sverige. Eftersom antalet behandlade män och män som avlidit av PCa i varje landsting var ganska litet, kan dessa resultat påverkas av slumpen.

DISKUSSION OCH KONKLUSION

I denna befolkningsbaserade studie i Sverige hade antalet män med lokalt avancerad PCa som radikalbehandlats tredubblas mellan 2000 och 2016. Fastän män som inte behandlats togs med i analysen hade PCa-dödligheten minskat med 25 procent fem år efter diagnos. Störst var minskningen i åldersgruppen 65–74 år, där dödligheten minskat med 50 procent.

Under studieperioden ökades användning av skelettscintigrafi och därför är det möjligt att fler män under den första delen av studietiden hade oupptäckta skelettmetastaser än män i senare perioder och det kan ha bidragit till sämre överlevnad i de tidiga perioderna. Högre Gleason var vanligare i den senare perioden på grund av ändrad klassificering och en ökning av antal biopsikolvar med påföljande gradmigration[8]. Därför justerade vi inte för Gleason eftersom det skulle ha lett till en falsk minskning av PCa-död.

På gruppnivå är PSA en mycket bra markör för prognos och i vår studie var PSA och andelen mycket lokalt avancerad cancer (T4) väsentligen oförändrad över tid. Det talar för att stadiemigration inte bidrog mycket till sänkningen i PCa-död, det är annars en vanlig felkälla i historiska jämförelser.

Selektionsbias är en stor begränsning när man jämför utfall efter olika behandlingar i observationsstudier. I den här studien försökte vi att undvika den begränsningen genom att inkludera alla män med lokalt avancerad PCa i vår analys, även de män som inte erhållit radikal behandling.

Strålbehandling var den vanligaste radikalbehandlingen i vår studie och den förbättrades under studieperioden. I vår studie ökade stråldosen avsevärt och eftersom flera randomiserade studier har visat att ökning i stråldos leder till minskning i PCa-död kan detta ha bidragit till den sänkta Pca-dödligheten[9,10].

Såvitt vi vet är denna studie den första som undersökt behandling för lokalt avancerad PCa och dödlighet i en befolkningsbaserad kohort, med data om cancerstadium, PSA, Gleason och information om typ, fraktion och dos för strålbehandling och operationstyp.

Vi kunde inte värdera om ökning i användning av kemoterapi och androgenreceptor-riktade läkemedel hos män med hormonrefraktär PCa bidragit till minskning i PCa-död under studieperioden. Vi tror att effekten av dessa behandlingar var liten eftersom dessa behandlingar nyligen införts så bara ett fåtal patienter hade rimligen fått sådan behandling[12,13].

Randomiserade studier har strikta inklusionskriterier så det är svårt att veta om resultaten kan överföras till alla patienter. Därför är populationsbaserade studier av alla män med en viss typ av cancer ett viktigt komplement till randomiserade studier. Vår data liknar resultaten randomiserade studier visat att strålbehandling plus hormonell behandling minskar risken av PCa-död upp till 50 %[1-4]. Skillnaden i PCa-död fortsatte att öka upp till femton år efter diagnos i Scandinavian Prostate Cancer group 7 (SPCG-7) och Intergroup-studien[2,3]. Dessutom radikalbehandlades bara hälften av alla män under den sista perioden. Det be-

tyder att med längre uppföljning kommer sannolikt överlevnadsvinsten att öka och om andelen män som behandlas ökar i framtiden kommer även det att öka effekten på befolkningsbasis.

Det finns ingen randomiserad studie som jämfört strålbehandling med prostatektomi. De flesta observationsstudier som jämfört dessa behandlingar har haft en selektionsbias med fler män med lindrigare cancer bland dem som erhållit prostatektomi[14]. I en studie i PCBaSe hade män med högrisk-PCa som fick strålbehandling eller prostatektomi lika stor risk för PCa-död[7]. För närvarande pågår SPCG-15, en randomiserad studie i Skandinavien som jämför strålbehandling med radikal prostatektomi[15].

Våra resultat visar att radikalbehandling av män med lokalt avancerad PCa används allt mer i Sverige och tyder på att minskningen av PCa-dödlighet som uppnåtts i randomiserade studier av strålterapi och hormonbehandling också kan uppnås på befolkningsbasis. Data från befolkningsbaserade studier är ett viktigt komplement till randomiserade studier för att värdera om deras resultat också är tillämpliga i verkligheten. Vår studie visar också att följsamheten till vårdprogram och riktlinjer bland urologer och onkologer som behandlar män med lokalt avancerad PCa är god, med brasklappen att det fanns regionala skillnader i följsamhet.

REFERENSER

1. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9660):301-308.

2. Fosså SD, Wiklund F, Klepp O, et al. Ten- and 15-yr Prostate Cancer-specific Mortality in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced or Aggressive Intermediate Prostate Cancer, Randomized to Lifelong Endocrine Treatment Alone or Combined with Radiotherapy: Final Results of The Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *European urology*. 2016;70(4):684-691.

3. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(19):2143-2150.

4. Sargos P, Mottet N, Bellera C, Richaud P. Long-term androgen deprivation, with or without radiotherapy, in locally-advanced prostate cancer: updated results from a phase III randomized trial. *BJU international*. 2019.

5. Van Hemelrijck M, Garmo H, Wigertz A, Nilsson P, Stattin P. Cohort Profile Update: The National Prostate Cancer Register of Sweden and Prostate Cancer data Base--a refined prostate cancer trajectory. International journal of epidemiology. 2016;45(1):73-82.

6. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *Journal of clinical epidemiology*. 2004;57(12):1288-1294.

7. Robinson D, Garmo H, Lissbrant IF, et al. Prostate Cancer Death After Radiotherapy or Radical Prostatectomy: A Nationwide Population-based Observational Study. *European urology*. 2018;73(4):502-511.

8. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2017;41(4):e1-e7.

9. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2007;8(6):475-487.

10. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MFH, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Ra diotherapy and Oncology*. 2014;110(1):104-109.

11. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;9:Cd009625.

12. Franck Lissbrant I, Ventimiglia E, Robinson D, et al. Nationwide population-based study on the use of novel antiandrogens in men with prostate cancer in Sweden. *Scandinavian journal of urology*. 2018;52(2):143-150.

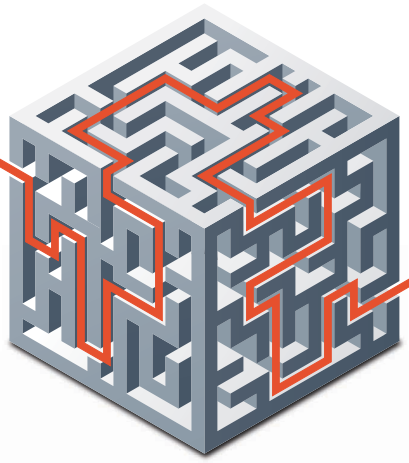
13. Lissbrant IF, Garmo H, Widmark A, Stattin P. Population-based study on use of chemotherapy in men with castration resistant prostate cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2013;52(8):1593-1601.

14. ahmy O, Khairul-Asri MG, Hadi S, Gakis G, Stenzl A. The Role of Radical Prostatectomy and Radiotherapy in Treatment of Locally Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urologia internationalis*. 2017;99(3):249-256.

15. Stranne J, Brasso K, Brennhovd B, et al. SPCG-15: a prospective randomized study comparing primary radical prostatectomy and primary radiotherapy plus androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer. *Scandinavian journal of urology*. 2018:1-8.

ANDRI WILBERG ORRASON, DOKTORAND VID INSTITUTIONEN FÖR KIRURGISKA VETENSKAPER, UROLOGI, UPPSALA UNIVERSITET OCH UNDERLÄKARE I UROLOGI VID AKADEMISKA SJUKHUSET, ANDRI.WILBERG@SURGSCI.UU.SE

FOUNDATION MEDICINE®



Tjänst för genetisk diagnostik av cancertumörer

Bred genomisk profilering finns nu med i nationella vårdprogram för bröstcancer[1] och lungcancer[2].

Läs mer på www.foundationmedicine.se

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

Du är också välkommen att kontakta oss för mer information.

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

1. https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer
2. https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/lungcancer

M-SE-00000319 Augusti 2020

Roche

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

Kick Cancer

Rektalcancer: Risk för lokalt recidiv är beroende av **RESEKTIONSMARGINAL**

Rektalcancer är en sjukdom där behandlingsresultaten förbättrats kraftigt de senaste decennierna. Behandling för ändtarmscancer sker med antingen endast kirurgi eller kirurgi i kombination med onkologisk neoadjuvant behandling. Kirurgisk radikalitet, mikroskopisk marginal mellan tumörvävnad och frisk vävnad, är av stor betydelse för att minska risken för lokalrecidiv och öka överlevnaden.

Det skriver specialistläkaren **Erik Agger** med flera i en översikt av ämnesområdet.

Ändtarmscancer är en av Sveriges vanligaste cancerformer och incidensen ökar i alla åldersgrupper. Varje år diagnostiseras cirka 2000 fall[1]. Prognosen är starkt beroende av hur långt cancern har hunnit växa i kroppen. Av stor betydelse för möjligheten till botande behandling är om primärtumören hunnit sprida sig från ändtarmen till något annat organ eller om sjukdomen är lokaliserad endast till ändtarmen. Primärtumören kan ha hunnit växa olika mycket i omgivande vävnad vid diagnos vilket har betydelse för vilken behandling som blir aktuell.

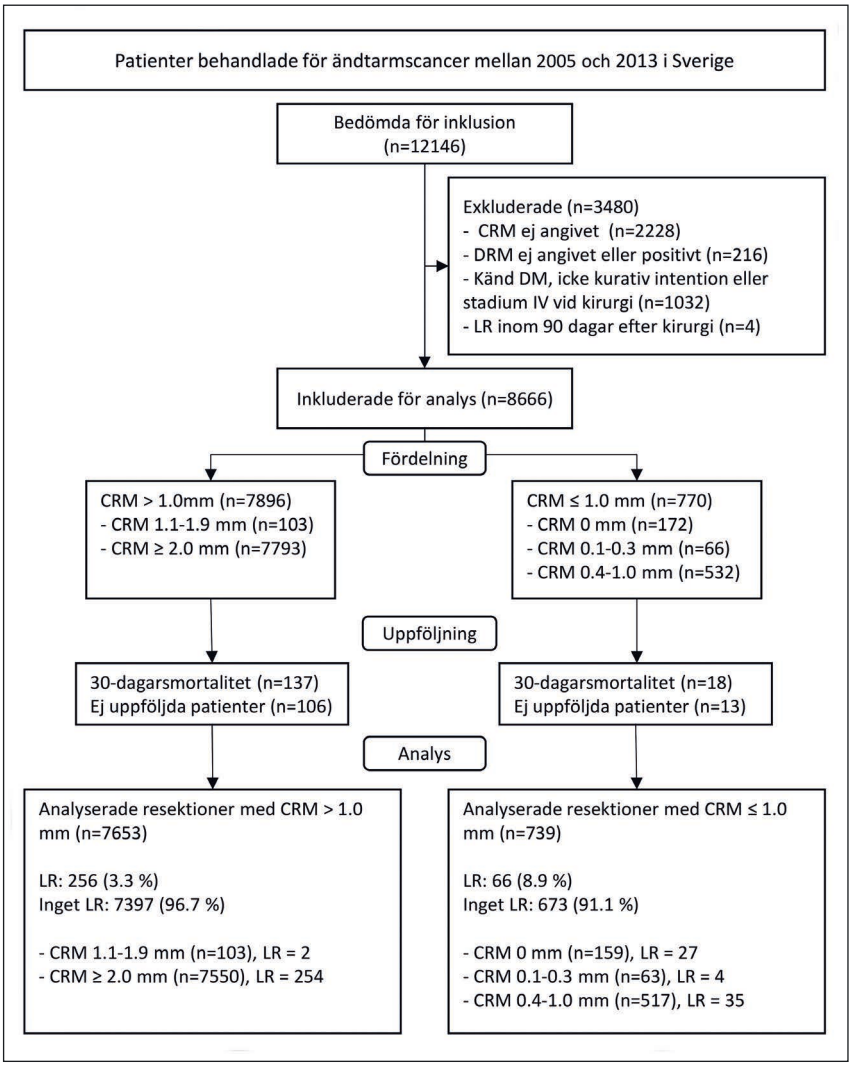
Ändtarmscancer som växer långt ut i omgivande vävnad eller redan har vuxit över på omgivande organ är att betrakta som lokalt avancerad och kräver ofta onkologisk förbehandling för att radikal, botande, kirurgi ska bli möjlig. Förbehandling kan ges som endast strålbehandling eller i kombination med kemoterapi. Över tid kan allt fler patienter erbjudas botande behandling med kirurgisk och onkologisk behandling.

> ***Storleken på den cirkumferenta resektionsmarginalen (CRM) har visat sig ha stor betydelse för risken att återfå cancersjukdomen i lilla bäckenet, så kallat lokalrecidiv.***

ALLT FÄRRE LOKALRECIDIV

För att kirurgi vid ändtarmscancer ska anses vara potentiellt botande krävs att all tumörvävnad med tillhörande blodkärl och lymfkörtlar avlägsnas vid operationen med adekvata marginaler. Alla preparat undersöks efter operationen av patolog enligt ett standardiserat pro-

FIGUR 1. FLÖDESSCHEMA FÖR STUDIEN



Figur 1 – Samtliga patienter som bedömdes för inklusion var opererade med TME-teknik, total mesorectal excision; DM, fjärrmetastas; CRM, cirkumferent resektionsmarginal; DRM, distal resektionsmarginal; LR, lokalrecidiv[6].

tokoll. I samband med denna undersökning mäts resektionsmarginalen, alltså avståndet mellan tumörvävnad och där kirurgen skurit bort preparatet. Storleken på den cirkumferenta resektionsmarginalen (CRM) har visat sig ha stor betydelse för risken att återfå cancersjukdomen i lilla bäckenet, så kallat lokalrecidiv[2]. Historiskt har lokalrecidiv av ändtarmscancer varit ett betydande problem för patienten med stort lidande och liten möjlighet till bot som följd. Förekomsten av lokalrecidiv har minskat och Svenska kolorektalcancerregistret (SCRCR) anger incidensen efter ändtarmscancer i stadium I-III till 2,7–4,3%[3].

Idag anses risken för lokalrecidiv kraftigt öka ifall CRM är ≤1,0 mm[4,5]. Noggrann planering av kirurgin och onkologisk förbehandling visar att lokalt radikal kirurgi uppnås i omkring nio fall av tio enligt siffror från SCRCR[3]. Alla patienter som har en resektionsmarginal ≤1,0 mm utvecklar dock inte lokalrecidiv. Det gäller både om marginalen är strax under 1,0 mm eller kanske i värsta fall om det inte finns någon marginal mellan tumör och frisk vävnad; det vill säga CRM 0,0 mm.

Vi har studerat hur det gått för patienter som har blivit behandlade för ändtarmscancer men där den kirurgiska resektionsmarginalen varit ≤1,0 mm[6]. Huvudsyftet med denna retrospektiva studie var att ta reda på hur det gått för patienterna avseende risken för lokalrecidiv. Patientdata inhämtades från SCRCR för åren 2005 – 2013 och medeluppföljningstiden var 51 månader.

Totalt identifierades 12 146 patienter under perioden varav 8 392 uppfyllde inklusionskriterierna. 739 patienter var opererade med CRM ≤1 mm och 7 653 med CRM >1 mm (Figur 1). Patienterna indelades i undergrupper utifrån exakt CRM (0 mm, 0,1 - 1 mm, 1,1 - 1,9 mm och ≥2 mm) som sedan följdes upp avseende förekomsten av lokalrecidiv. Som väntat var lokalrecidiv vanligare bland patienterna med resektionsmarginal ≤1 mm och 8,9 % (n=66) lokalrecidiv diagnostiserades i denna grupp. Bland patienterna med resektionsmarginal >1 mm förekom lokalrecidiv hos 3,3 % (n=256)[6]. Även om risken alltså var större för lokalrecidiv bland patienterna med CRM under nivån som anses adekvat (>1,0 mm) var det över 90 % som inte utvecklade lokalrecidiv.

TREND MOT LÄGRE RISK

När exakt CRM undersöktes visade studien att 17 %, 6,7 %, 1,9 % och 3,4 % fick lokalrecidiv vid CRM 0 mm, 0,1–1 mm, 1,1–1,9 mm och ≥2 mm (Figur 2). En skillnad mellan grupperna vad gäller risk för lokalrecidiv sågs när CRM var ≤1 mm. CRM 0 mm hade den sämsta prognosen, men återigen utvecklade inte majoriteten av patienterna lokalrecidiv[6]. Resultaten antyder en trend mot lägre lokalrecidivrisk med ökande CRM ≤1 mm men ingen skillnad om CRM var över >1 mm (Tabell 1).

Standarduppföljning efter kirurgi för ändtarmscancer är idag CT-Thorax/Buk efter ett och tre år samt koloskopikontroll efter tre år. I denna studie diagnostiserades recidiven i gruppen med CRM ≤1 mm efter i medeltal 17,6 månader och hos de allra flesta av dessa patienter (76 %) upptäcktes recidiven inom två år[6].

I studien undersöktes också hur förbehandling med strålbehandling påverkade risken för lokalrecidiv i de olika undergrupperna. I grupperna med mycket liten CRM (0 respektive 0,1 - 1,0 mm) var förbehandling associerat med något ökad andel lokalrecidiv men riskökningen var inte statistiskt säkerställd[6]. Detta resultat ska sannolikt tolkas i en bredare kontext kring hur can-

nerlynx® ▼
(neratinib)

NERLYNX® (neratinib) INGÅR I HÖGKOSTNADSSKYDDET

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

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

* Recidiv definieras som en invasiv sjukdomshändelse eller död.

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

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

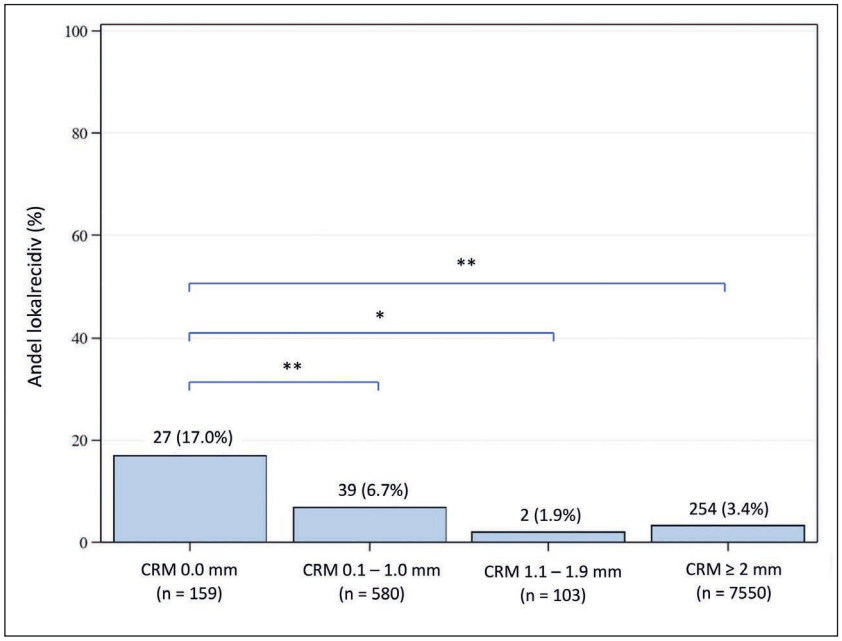
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

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

Pierre Fabre
Pharma Norden AB

SE/NER/06/20/0001

FIGUR 2. FREKVENS LOKALRECIDIV UTIFRÅN CRM



Figur 2 – Frekvens lokalrecidiv efter kirurgi utifrån cirkumferent resektionsmarginal. Skillnad mellan grupperna angivet efter multivariabel analys; *p-värde < 0.05, **p-värde < 0.001. Justerat för kön, ålder, tumörhöjd, tumörstadium, förbehandling med strålbehandling och kemoterapi, typ av kirurgiskt ingrepp, rektal sköljning under operationen och tumörperforation.

TABELL 1. HAZARD RATIO FÖR LOKALRECIDIV UTIFRÅN CRM

Multivariabel analys (*n*= 8061)

Cirkumferent resektionsmarginal	Hazard Ratio (95% CI)	p-värde
0.0 mm vs 0.1-1.0 mm	2.43 (1.46 ; 4.05)	<0.001
0.0 mm vs 1.1-1.9 mm	15.88 (2.15 ; 117.5)	0.007
0.0 mm vs ≥ 2.0 mm	3.73 (2.44 ; 5.71)	<0.001
0.1-1.0 mm vs 1.1-1.9 mm	6.53 (0.89 ; 47.62)	0.064
0.1-1.0 mm vs ≥ 2.0 mm	1.53 (1.09 ; 2.17)	0.015
1.1-1.9 mm vs ≥ 2.0 mm	0.24 (0.03 ; 1.68)	0.149

Tabell 1 – Cox regressionsanalys med hazard ratio(risk) för lokalrecidiv efter kirurgi med olika cirkumferenta resektionsmarginaler (CRM). Justerat för kön, ålder, tumörhöjd, tumörstadium, förbehandling med strålbehandling och kemoterapi, typ av kirurgiskt ingrepp, rektal sköljning under operationen och tumörperforation[6].

> ***Ur ett strikt kirurgiskt perspektiv är det rimligt att förmoda att en tumör som opererats bort utan någon mätbar marginal med säkerhet borde recidivera, men denna studie visar att så inte är fallet.***

certumören och behandlingen som helhet tillsammans skapar ett dynamiskt förlopp där det finns mekanismer som vi ännu inte förstår. Tumörkrympning efter förbehandling med strålbehandling skapar kirurgiska möjligheter till kirurgi med marginaler som kanske inte hade varit tekniskt möjliga annars. De tumörer som erhållit förbehandling har ofta varit mer avancerade från början, tumörbiologin är kanske annorlunda och har kanske fler histopatologiska riskfaktorer. Faktorer som var och en för sig påverkar risken för recidiv.

TÄTARE UPPFÖLJNING AV VÄRDE

Ur ett strikt kirurgiskt perspektiv är det rimligt att förmoda att en tumör som opererats bort utan någon mätbar marginal med säkerhet borde recidivera, men denna studie visar att så inte är fallet. På samma sätt förekommer det lokalrecidiv i gruppen som är opererad med goda marginaler. Det är inte möjligt att prediktera en enskild patients risk för lokalrecidiv enbart utifrån CRM men utifrån dessa resultat kan man diskutera hur uppföljning, kompletterande kirurgi och onkologisk efterbehandling ska planeras för de patienter som inte opererats med radikala marginaler.

Denna studie hade för få patienter som fick onkologisk efterbehandling med kemoterapi för att kunna säga om denna behandling minskar risken. Det är inte säkert att ytterligare kemoterapi minskar risken. Studier som undersökt effekten av efterbehandling med kemoterapi hos liknande patientgrupper har inte kunnat visa någon minskning av lokalrecidivfrekvensen[7,8].

Ändtarmscancer är en sjukdom där behandlingsresultaten förbättrats kraftigt de senaste decennierna. Behandlingen är multidisciplinär med riktad onkologisk terapi och omfattande kirurgi med risk för komplikationer och behov av cancerrehabilitering efter avslutad behandling. Onkologisk kirurgi utan adekvata marginaler är aldrig önskvärt. Det ger upphov till oro hos patienten och svåra ställningstaganden hos behandlande läkare. Resultaten i denna studie ger viss ledning hur dessa patienter med icke-radikal resektion kan handläggas. Tillsvidare rekom-

KISQALI® (RIBOCIKLIB)

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

NYA DATA
(SEKUNDÄRT EFFEKTMÅTT)

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

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

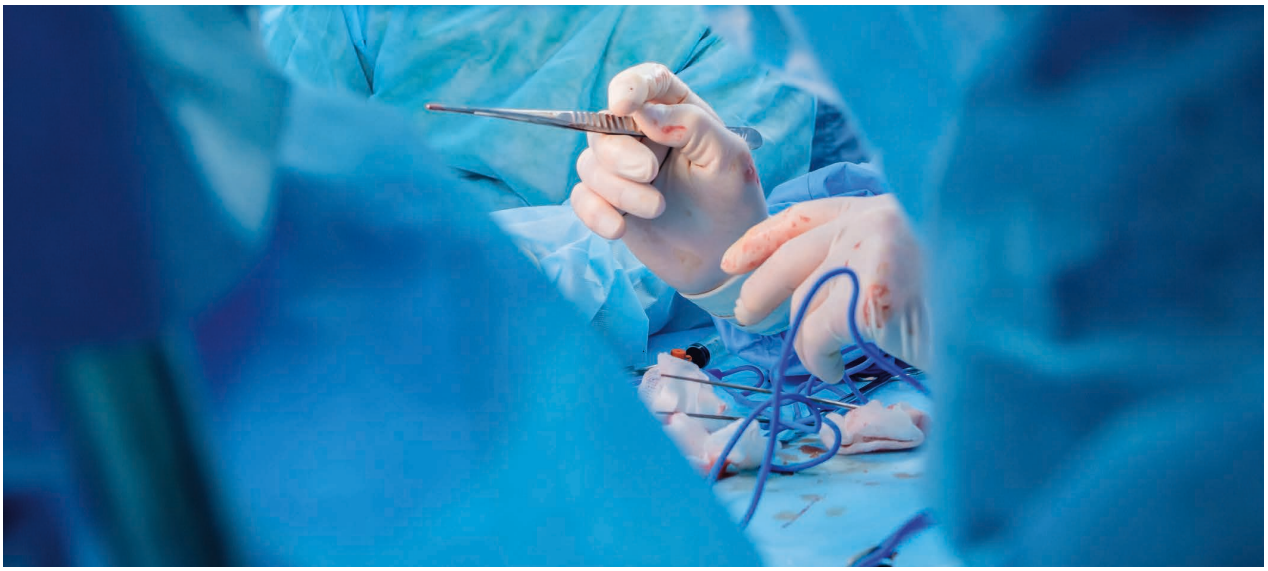
Referenser: 1. Seock-Ah Im, et al. Overall Survival ith Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. NEJM, June 4, 2019, DOI: 10.1056/NEJMoa1903765. **2.** Hurvitz S, Seock-Ah I, Yen-Shen L et al. Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2− advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: Overall survival (OS) results. Presented at the 2019 ASCO Meeting, June 1, 2019, Abstract# LBA 1008v. **3.** Kisqali produktresumé, daterad 2019-09-19.

KISQALI (RIBOCIKLIB)
Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare **Indikation:** Kisqali är indicerat för behandling av kvinnor med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller till kvinnor som tidigare fått endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska den endokrina behandlingen kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Dosering:** Rekommenderad dos är 600 mg (tre 200 mg filmdragerade tabletter) ribociklib en gång dagligen i 21 dagar i följd, därefter behandlingsuppehåll i 7 dagar, vilket ger totalt en behandlingscykel på 28 dagar. Kisqali ska användas tillsammans med 2,5 mg letrozol eller annan aromatashämmare eller med 500 mg fulvestrant. Behandling av pre- och perimenopausala kvinnor med de godkända Kisqali-kombinationerna ska även inkludera en LHRH-agonist i enlighet med lokal klinisk praxis. Kisqali kan tas med eller utan föda.. **Beredningsform och förpackningar:** 200mg filmdragerade tabletter i blisterförpackningar om 63, 42 eller 21 tabletter (motsvarande daglig dos om 600, 400 respektive 200 mg). **Varningar och försiktighet:** Neutropeni, avvikande levervärden och förlängt QT-intervall kan uppkomma vid behandling med Kisqali och bör monitoreras under de första behandlingscyklerna. Kisqali ska inte användas till patienter som redan har eller som löper betydande risk att utveckla QTc-förlängning. För patienter med måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning eller gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas en startdos på 400 mg. Kisqali rekommenderas inte under graviditet. Patienter ska inte amma under behandling med Kisqali och under minst 21 dagar efter den sista dosen. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnöt, soja eller mot något ingående hjälpämne. **För mer information och pris:** www.fass.se. Senast översyn produktresumé 19 september 2019. (L01XE42, Rx, F). **Novartis Sverige AB, Box 1218, 164 28 Kista.** Tel: 08 732 32 00, www.novartis.se

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

KISQALI® ribociklib NOVARTIS

SE1912783631



menderas tätare uppföljning av patienter utan mätbar CRM för att tidigare upptäcka lokalrecidiv för att därmed öka chansen att uppnå bot genom ytterligare onkologisk behandling och kirurgi[9].

STUDIEN GENOMFÖRD MED STÖD FRÅN:
MAS Cancer – Finansiering
SCRCR – Datauttag
Tommy Schyman, kliniska studier Sverige, Forum Söder, Skånes universitetssjukhus – Statistik

REFERENSER:

1. Lindmark G, Syk I. Tjock-och ändtarmscancer. Lindmark G, Syk I, editors. Umeå: Sveriges kommuner och landsting; 2016. Available from: http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock--och-andtarm-anal/vardprogram/nvpkolorektal-cancer_2016-03-15.pdf

2. Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, Wibe A. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. Br J Surg. 2009;96(11):1348–57.

3. Kolorektalcancerregistret S. Rektalcancer. Umeå; 2016. Available from: https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock--och-andtarm-anal/kvalitetsregister/nationell-kvalitetsregisterrapport-andtarmscancer-2015.pdf

4. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg. 2002;89(3):327–34.

5. Wittekind C, Compton C, Quirke P, Nagtegaal I, Merkel S, Hermanek P, et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. Cancer. 2009 Aug 1;115(15):3483–8.

6. Agger EA, Jörgren FH, Lydrup MLA, Buchwald PL. Risk of local recurrence of rectal cancer and circumferential resection margin: population-based cohort study. Br J Surg. 2020 Apr 1;107(5):580–5.

7. Bujko K, Glimelius B, Valentini V, Michalski W, Spalek M. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery ± a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine ± oxaliplatin. Vol. 41, European Journal of Surgical Oncology. W.B. Saunders Ltd; 2015. p. 713–23.

8. Breugom AJ, Van Gijn W, Muller EW, Berglund A, van den Broek CBM, Fokstuen T, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo) radiotherapy and total mesorectal excision: A Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. Ann Oncol. 2015 Apr 1;26(4):696–701.

9. Westberg K, Palmer G, Hjern F, Johansson H, Holm T, Martling A. Management and prognosis of locally recurrent rectal cancer – A national population-based study. Eur J Surg Oncol. 2018;44(1):100–7.

ERIK AGGER DOKTORAND, SPECIALISTLÄKARE KOLOREKTALENHETEN, VO KIRURGI, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS MALMÖ, ERIK.AGGER@MED.LU.SE

FREDRIK JÖRGREN, MEDICINE DOKTOR, ÖVERLÄKARE KOLOREKTALENHETEN VO KIRURGI, HELSINGBORGS LASARETT, FREDRIK.JORGREN@MED.LU.SE

MARIE-LOUISE LYDRUP, DOCENT, ÖVERLÄKARE KOLOREKTALENHETEN, VO KIRURGI, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS MALMÖ, MARIE-LOISE.LYDRUP@MED.LU.SE

PAMELA BUCHWALD DOCENT, ÖVERLÄKARE KOLOREKTALENHETEN, VO KIRURGI, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS MALMÖ, PAMELA.BUCHWALD@MED.LU.SE

VÅRA LUNGOR

Det handlar om överlevnad –
tillsammas kan vi rädda liv.

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

– Tillsammans kan vi rädda liv.

AstraZeneca

www.astrazenecaconnect.se

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

SE-6753-06-20-ONC

Ny kunskap om **uvealt melanom** – implikationer för behandling

Forskare vid Sahlgrenska akademin och Sahlgrenska Universitetssjukhuset har kartlagt arvsmassan i metastaser från uvealt melanom, den svåra formen av melanom som utgår från ögat. Kartläggningen ger bland annat nya insikter om hur metastaser uppkommer och hur immunceller som infiltrerar tumörerna ser ut. Studien ger hopp om nya angreppssätt och refereras här av **Jonas Nilsson**, professor i experimentell cancerkirurgi på Sahlgrenska Center för cancerforskning.

Melanom uppkommer när pigmentcellerna, melanocyterna, drar på sig mutationer och börjar dela sig okontrollerat. Eftersom solens UV-ljus kan leda till både mutationer och inflammation i huden är den vanligaste platsen från vilken melanom uppkommer i ljushyade just i den solexponerade delen av huden. Mörkhyade personer däremot har inte lika mycket solningsinducerad melanom utan kan istället utveckla melanom i exempelvis handflatan eller under huden, så kallat akralt melanom. Dessutom kan både ljus- och mörkhyade personer utveckla slemhinnemelanom exempelvis i mun, läpp, näsa och anus, även om det är ovanligt. En annan ovanlig melanomform är uvealt melanom som utgår från ögat.

Uvealt melanom uppkommer i ögats uvea som består av regnbågshinnan (iris), ciliärkroppen och åderhinnan. 80 individer om året i Sverige utvecklar uvealt melanom. Inga säkra riskfaktorer finns, förutom en nord-sydlig gradient av fall i Europa med flest patienter i Norden. En del studier antyder att blått ljus såsom vid svetsning och från dataskärmar skulle kunna vara en riskfaktor, men givet att sjukdomen är relativt ovanlig är inte epidemiologin enkel att göra för att få fram starka bevis.

Behandlingen sker genom att antingen strålbehandla tumören i ögat eller i vissa fall operera bort hela ögat, och detta botar cirka 50 procent av patienterna. Om däremot tumören sprider sig utanför ögat är prognosen mycket dålig och ytterst få överlever. Metastaser av uvealt melanom kan uppkomma tidigt efter strålning eller kirurgi av ögat, men ibland tar det flera år efter den primära tumören behandlats innan metastaser detekteras. Uvealt melanom sprider sig framförallt till lever, vilket är svårupptäckt med radiologi, och anledningen till denna tropism är inte utrett. Det finns hypoteser om att mikromiljön passar bäst i levern, att levern producerar olika tillväxtfaktorer eller att tumörcellerna lätt-

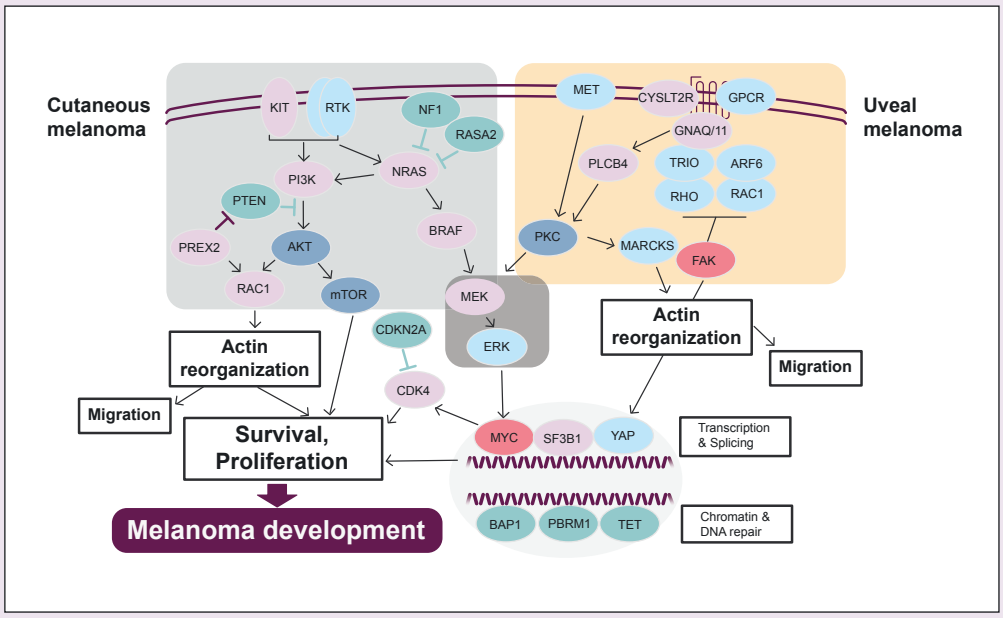
”Dessvärre finns ingen rent målinriktad behandling för uvealt melanom. Detta beror på att det är helt andra gener som muteras i den melanomformen än i hud- och slemhinnemelanom.

are kan gömma sig för immunsystemet i den immunsuppressiva miljön som finns i levern. Samtliga är rimliga hypoteser med vissa prekliniska evidens men i avsaknad av en riktigt bra djurmodell för uvealt melanom har det varit svårt att helt reda ut denna process.

GENETIKEN I MELANOM

Melanom uppkommer när onkogener muteras i kombination med en inaktivering av tumörsuppressorgener. I hudmelanom är de vanligaste onkogenerna som muteras ett kinas kallat BRAF och ett G-protein kallat NRAS. Dessa är muterade redan i nevi där melanocyterna hålls i schack av tumörsuppressorgener och så kallade epigenetiska reglermekanismer. Om BRAF/NRAS dock muteras tillsammans med en eller flera tumörsuppressorgener som CDKN2A, PTEN, TP53 eller NF1 kan cellerna dela sig okontrollerat och sprida sig. I de akrala melanomen kan BRAF också muteras med i dessa melanom, och i slemhinnemelanom ser man även andra mutationer som i exempelvis KIT. Intressant nog så kan BRAF- och KIT-mutationer göra att patienterna kan behandlas med målinriktade terapier som hämmar de muterade proteinerna. Behandling av patienter som har spritt hudmelanom med BRAF-hämmare som vemurafenib eller dabrafenib leder till responser i flertalet av patienter men svaret är inte alltid långvarigt. Dock kan ytterligare responser och uthållighet i responsen erhållas om man lägger till så kallade MEK-hämmare, exempelvis trametinib, som inhiberar MEK som direkt regleras av BRAF. Signalvägen i cellen hämmas då mer effektivt och patientens behandlingssvar blir förbättrat.

Dessvärre finns ingen rent målinriktad behandling för uvealt melanom. Detta beror på att det är helt andra gener som muteras i den melanomformen än i hud- och slemhinnemelanom. I uvealt melanom är det G-proteinen GNAQ/GNA11 som muteras först och främst, men även två gener som i signalkedjan är uppströms (CYSLTR2) och nedströms (PLCB4) kan muteras i enstaka fall. En tumör har alltid en av de fyra muterad, ej två eller fler. Eftersom GNAQ och GNA11 är G-protein är de precis som NRAS i hudmelanom nära nog omöjliga att skapa hämmare mot då det aktiva sätet i proteinet binder co-faktorn GTP stenhårt så inga läkemedel kan knuffa bort den. Det pågår forskning över hela världen som syftar till att lösa detta problem.



Figur 1: Signalvägar i melanom. Bilden visar de vanligast mutaterade onkogenerna (rosa) och tumörsuppressorna (gröna) i melanom. En del onkogener amplifieras (röda), dvs antalet kopior av genen blir mycket fler. Generna påverkar sedan flera andra signalkomponenter i cellen som aktiveras vilket leder till celldelning och melanomutveckling. Notera olikheter i vilka gener som muteras mellan hudmelanom och uvealt melanom, men att också en del av de reglerade vägarna är likadana.

Dock är det oerhört svårt att göra något som specifikt inhiberar den *muterade* formen av proteinet, och om inte det sker så blir det sannolikt ohållbara biverkningar. Nedströms om GNAQ/GNA11 aktiveras MAPK-vägen (inkl MEK), YAP/TAZ i Hippovägen via kinaset FAK. Arbete pågår för att utröna om dessa kan vara targets för läkemedel mot uvealt melanom (figur 1).

Förutom de ovannämnda mutationerna finns också mutationer i andra gener i uvealt melanom som sker samtidigt som de onkogena mutationerna. Om mutationer uppkommer i EIFAX sker nästan aldrig spridning av tumören och även mutationer i SF3B1 är relativt gynnsamma. Mutationer sker även i tumörsuppressorgenen BAP1, en gen som kan vara både familjär och sporadisk, och som har återfunnits muterad i framförallt uvealt melanom, mesoteliom och i njurcancer. BAP1s exakta funktion är inte helt utrönt då den tillskrivits funktion i bland annat genreglering, DNA-skaderespons, celldödsreglering och mitos. Vad som dock är känt är att om BAP1-mutationer uppkommer i uvealt melanom sprider sig alltid tumören.

Intressant nog sammanfaller prognos också med hur avläsningen av generna i tumörens arvsmassa styrs. Har patientens tumör en viss 'gensignatur', klass 1, uppkommer strängt taget aldrig metastaser. Har tumören däremot en klass 2 gensignatur kommer metastaser att utvecklas och sjukdomen blir då obotbar. Denna gensignatur kan användas kliniskt genom ett kommersiellt kit men eftersom RNA-analys krävs är det inte använt så ofta i kliniken som istället använder andra parametrar, bland annat tumörstorlek och BAP1 immunohistokemisk analys. I vilket fall som helst visar detta att genetiken styr prognos och därför är denna typ av forskning sannolikt nyckeln till att i framtiden kunna attackera uvealt melanom med målinriktade behandlingar eller immunterapier.

PÅGÅENDE STUDIER FÖR SPRITT UVEALT MELANOM

I dagsläget finns ingen godkänd behandling för uvealt melanom och de ovannämnda behandlingarna för hudmelanom har inte visat sig lovande. Exempelvis fallerade en MEK-hämmare, selumetinib, i en fas 3-prövning. Studier på kombinationer, till exempel med PKC- eller FAK-hämmare, är på väg in i tidiga faser och olika typer av immunterapier testas också.

Immunterapier som syftar till att väcka upp immunsystemet mot melanom, så kallade immuncheckpointinhibitorer (ICI), är godkända för patienter med hudmelanom. Två typer av targets används: CTLA4-hämmande monoklonala ICI vilka verkar vid antigenpresentation och eventuellt mot immunsuppressiva T-celler (Treg), eller PD1/PDL1-hämmade monoklonala ICI vilka verkar där T-celler har kontakt med tumörcellerna och stängs av av dessa. ICI leder till att utröttade T-celler vaknar upp och kan attackera melanomcellerna och leda till riktigt långvariga tumörresponser som eventuellt är botande i patienter med hudmelanom. Dessvärre har inte denna typ av revolutionerande behandling (som gav Nobelpriset i medicin 2018), resulterat i någon större revolution för patienter med uvealt melanom. De används som off-label och kan i några fall stabilisera sjuk-

IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA (RCC)

BAVENCIO®
avelumab 20 mg/mL
Concentrate for solution for infusion
in combination with axitinib

BAVENCIO® (avelumab) in combination with axitinib is a new first-line immunotherapy (IO) and tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment for adult patients with advanced RCC[1,2]*

In the JAVELIN Renal 101 Trial

5.3 month improvement in mPFS[1,3]

- 13.3 months (95% CI: 11.1, 15.3) with BAVENCIO in combination with axitinib vs 8.0 months (95% CI: 6.7, 9.8) with sunitinib in the overall population (HR: 0.69; 95% CI: 0.57, 0.83); *P*<0.0001

52.5% ORR rate[1,3]

- 52.5% ORR (95 % CI: 47.7, 57.2) with BAVENCIO in combination with axitinib vs 27.3% (95% CI: 23.2, 31.6) with sunitinib in the overall population

* The overall study population in the JAVELIN Renal 101 Trial (N=886) included all patients, regardless of PD-L1 expression.[1]
mPFS=median progression-free survival; ORR=objective response rate.

Ref: 1. BAVENCIO® (avelumab) Summary of Product Characteristics Merck Europe B.V. SmPc Update October 2019. **2.** Atkins MB, Clark JI, Quinn DI. Immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: experience to date and future directions. *Ann Oncol*. 2017;28(7):1484-1494. **3.** Motzer et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma, N Engl J Med March 2019; 380:1103-1115.

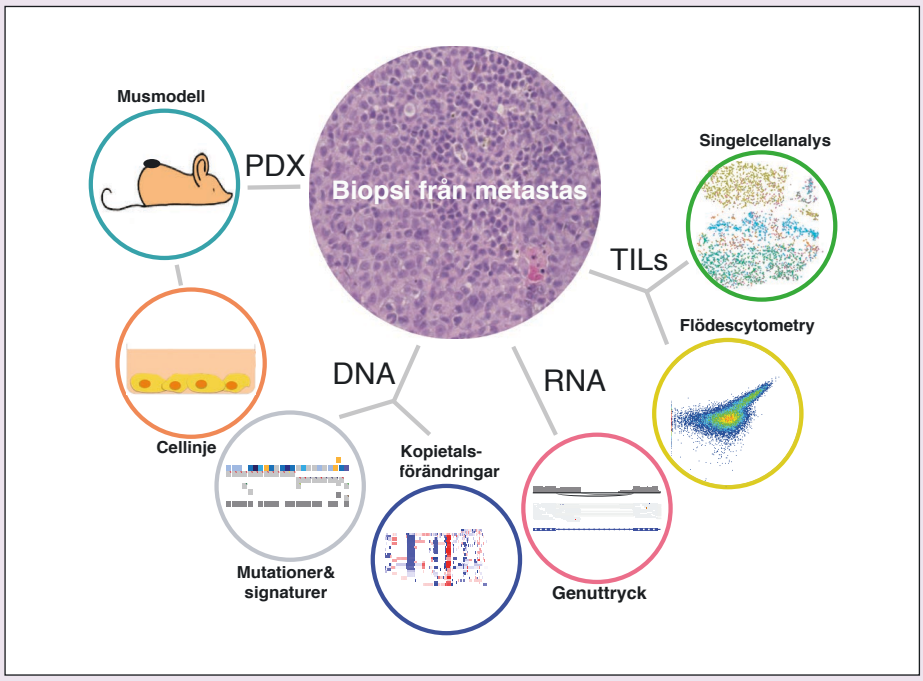
BAVENCIO® ▼ (avelumab), L01XC31, Rx, EF. **Indikation:** BAVENCIO är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserad Merkelcellskarcinom (MCC). BAVENCIO i kombination med axitinib är avsett som första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad njurcellscancer (RCC). **Beredningsform och förpackningar:** 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. En injektionsflaska innehåller 10 ml (200 mg) avelumab. **Dosering:** Rekommenderad dos av BAVENCIO som monoterapi är 800 mg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. Rekommenderad dos av BAVENCIO i kombination med axitinib är 800 mg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka och axitinib 5 mg taget peroralt två gånger dagligen (med 12 timmars intervall). **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Alla som ordinerar BAVENCIO måste ta del av utbildningsmaterial till patienter/vårdgivare. BAVENCIO kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner omfattande feber, frossa, blodvallning, hypotoni, dyspné, väsande andning, ryggsmärta, buksmärta, urtikaria och immunrelaterade biverkningar som involverar lungor (pneumonit), lever (hepatit), tarmar (kolit), bukspottskörtelinflammation (pankreatit), hjärtmuskelinflammation (myokardit), hormonsjukdomar (endokrinopatier), sköldkörtelrubbningar, binjurebarksvikt, typ 1-diabetes mellitus, nefrit och njurdysfunktion, och andra organ inklusive myosit, hypopituitarism, uveit och Guillain–Barrés syndrom. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner och immunrelaterade biverkningar där allvarlighetsgrad ska bedömas och behandling med BAVENCIO kan behöva senareläggas och kortikosteroider sättas in. Patienter ska premedicineras med ett antihistamin och paracetamol inför de fyra första infusionerna därefter enligt läkarens bedömning. Vid kombination av BAVENCIO och axitinib förekom en högre levertoxicitet jämfört med enbart BAVENCIO. Patienter ska kontrolleras oftare för leverfunktionsförändringar och symtom på detta jämfört med när BAVENCIO används som monoterapi. Fertila kvinnor ska rådas att undvika att bli gravida medan de behandlas med BAVENCIO och kvinnor som ammar ska rådas att inte amma under behandling. För ytterligare information se www.fass.se, www.merck.se, www.pfizer.se. **Senaste datum för översyn av produktresumén: oktober 2019**.

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

SE/AVEKI/1019/0004 PP-BAV-SWE-0054, Nov-2019

Merck AB
Box 3033, 169 03 Solna
Tel. 08-562 445 00 www.merck.se

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



Figur 2. I vår studie använde vi biopsier från patienter på de här beskrivna sätten och erhöll ny kunskap om metastaserat uvealt melanom.

domen men oftast har de ingen större effekt. På Sahlgrenska driver vi en svensk multicenterstudie kallad PEMDAC-studien för patienter med metastaserat uvealt melanom. Här erhåller patienterna både en PD1-hämmare men också en HDAC-hämmare, som styr om genavläsning i uveala melanomcellerna. De slutliga resultaten av denna prövning kommer att offentliggöras senare i år men på ESMO förra året presenterade vi preliminära data som visar att en del patienters tumörer inte bara stabiliseras utan även krymper.

Andra intressanta typer av behandlingar som pågår i kliniska prövningar är så kallad TIL-terapi, en bispecifik bindande molekyl, tebentafusp, som sammanför melanomceller med T-celler samt PV-10, en immunstärkande molekyl som administreras intratumoralt. I Sverige pågår en svensk fas 3 multicenterstudie kallad SCANDIUM, där isolerad leverperfusion (IHP) med melfalan jämförs mot läkarens val. Denna studie startades då retrospektiva data antydde att IHP-behandlade patienter levde längre än de som inte fått denna behandling. Inklusionen är på sluttampen och efter sista patienten inkluderats ska data sammanställas två år efter för att se om IHP förlänger överlevnaden. Både kontrollarmen och IHP-armen tillåter deltagande i andra studier vid tumörprogress så därför förväntas inte eventuella nya behandlingar påverka utfallet och möjligheten att avgöra om IHP ger en fördel.

SCANDIUM-STUDIENS PREKLINISKA EFTERMÄLE

Under isolerad leverperfusion kopplar kirurgen levern till en hjärt-lungmaskin och levern perfunderas med mycket höga doser melfalan. Eftersom levern är synlig har leverkirurgerna möjlighet att biopsera levermetastaser, vilket normalt sett är svårt eftersom uvealt melanom inte syns så bra med exempelvis ultraljud. Dessa metastaser har nu kunnat användas till ett stort antal experiment. Vår forskargrupp har kunnat göra sekvensering av tumörerna, både helgenom samt de avlästa generna i form av RNA-sekvensering. Vi har kunnat odla ut tumör-infiltrerande lymfocyter (TILs) samt av en del biopsier kunnat skapa djurmodeller som bär på patientens tumör, så kallad patient-deriverad xenograft, eller Avatarmus. Från tumörerna som växte upp på mössen kunde cellodlingar skapas. Alla dessa analyser och verktyg har nu använts i en studie som nyligen publicerades i Nature Communications (Karlsson et al., 2020). Vi gjorde ett stort antal nya fynd på den hittills största samlingen metastaser av uveala melanom i världen (figur 2).

Det första nya fyndet var att mutationer i BAP1-tumörsuppressorgenen visade sig vara mycket vanligare än förväntat. Genom att hela genomet sekvenserades kunde vi upptäcka en del mutationer i de delarna av BAP1-genen som inte kodar för proteinet, nämligen i de så kallade intronerna. För att utröna vad BAP1 gjorde använde vi oss av en av våra cellinjer som hade en muterad BAP1 och sedan förde vi in en funktionell form av BAP1 genom genteknik. Vi fann att genavläsningen förändrades dramatiskt. Många av de generna som förändrades ingår i den gensignatur som skiljer mellan god och dålig prognos i primärtumören (Klass 1 och 2). Våra resultat antyder alltså att denna gensignatur till stor del härleds från om tumören bär på en BAP1-mutation eller

2 LINJEN

VENCLYXTO®(venetoklax) + RITUXIMAB

"DESIGNED TO STOP"

VENCLYXTO®+ rituximab

Tidsbestämd kemofri behandling i 24 månader i 2a linjen vid KLL

VENCLYXTO i kombination med rituximab är den första tidsbestämda kemofria behandlingen till vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling.

VENCLYXTO® (venetoklax)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Övriga antineoplastiska medel, L01XX52, Rx. Beredningsform och styrka: Filmdragerade tabletter i styrkorna 10, 50 och 100 mg. Indikationer: VENCLYXTO i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). VENCLYXTO i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO som monoterapi är indicerat för behandling av KLL: hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg. Varningar och försiktighet: VENCLYXTO kan orsaka en snabb minskning av tumörbördan, vilket medför en risk för tumörlyssyndrom under den initiala dostitreringsfasen på 5 veckor. VENCLYXTO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats hos vissa patienter, vilket ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 8 april 2020. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. VENCLYXTO subventioneras i kombination med rituximab för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO subventioneras också som monoterapi för behandling av KLL: hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg. Det är ännu inte beslutat om VENCLYXTO i kombination med obinutuzumab avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL ska ingå i läkemedelsförmånen.

SE-VNCCLL-190024v2.0 2020

abbvie

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

VENCLYXTO®
venetoklax tabletter

inte. Detta kommer ha betydelse i kliniken och stärker att man kan använda immunhistokemisk analys av kärnlokaliserad, alltså funktionell BAP1, för klinisk prognostisering.

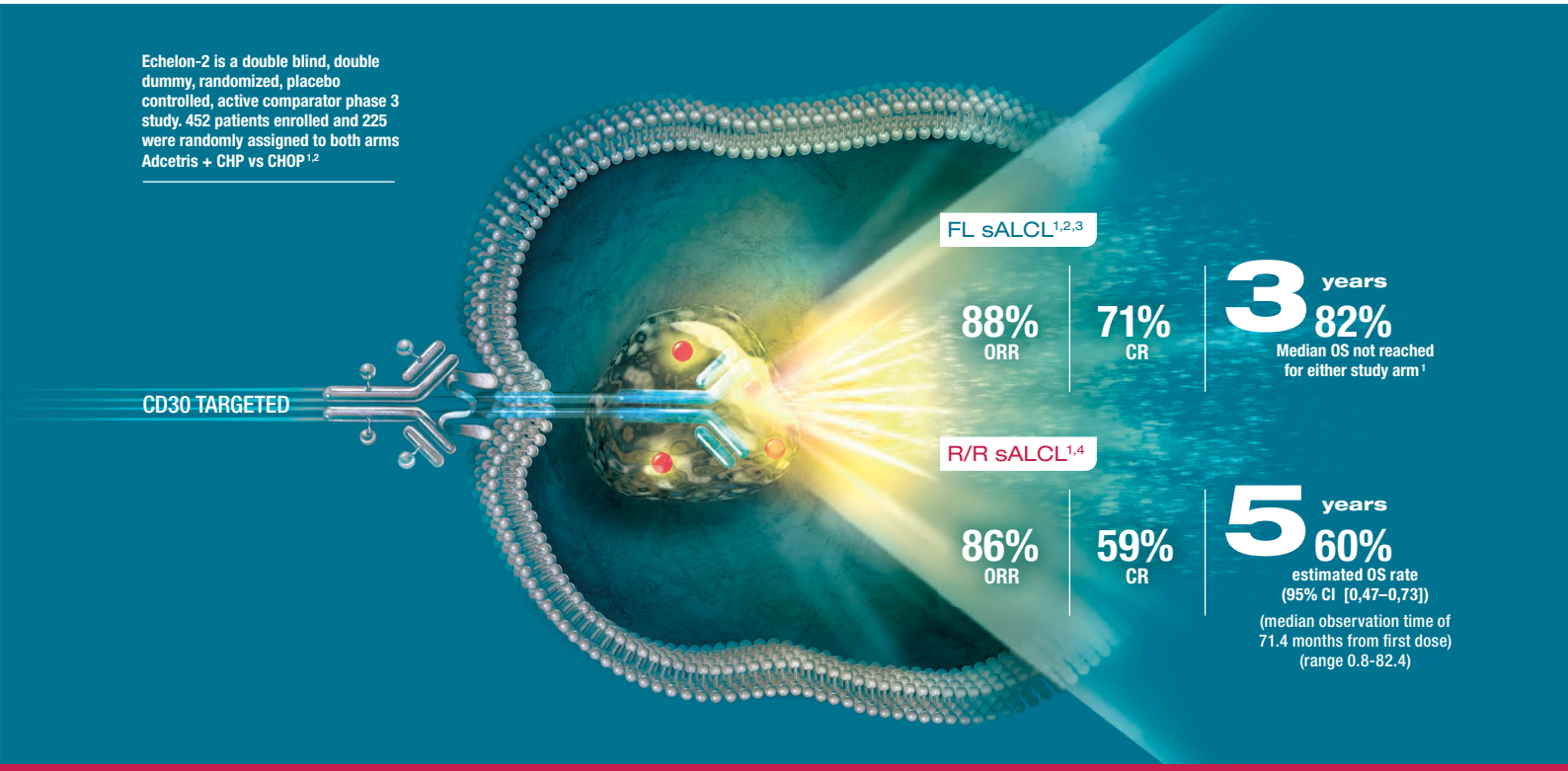
Ett annat viktigt fynd var när vi undersökte vilka mutationer som uppkommit och hur de uppkommit. Genom att utforska hur bassekvensen ser ut över hela genomet kan man erhålla så kallade mutationssignaturer, som avslöjar något om vilken mutationsprocess som ägt rum i tumören. De flesta metastaserna hade mutationssignaturer som är typiska för tumörer som uppkommer på grund av ålder och celldelningar, men en antydan till problem med DNA-reparation kunde också urskiljas. Intressant nog hittade vi även en tumör som hade en helt annan mutationssignatur. Denna tumör liknade ett hudmelanom för det var tydligt att arvsmassan var skadad av solens UV-ljus. När vi undersökte detta närmare visade sig denna tumör vara ett irismelanom, en mycket ovanlig form av den redan ovanliga melanomformen uvealt melanom. Vi undersökte fler irismelanom och kunde verifiera att irismelanom har ett UV-skadat genom. Sannolikt beror detta på att iris befinner sig perifert i ögat och därför kan nås av solljusets UV-ljus, vilket inte övriga delen av uvea kan. Däremot är det fortfarande oklart om UV-skada leder till några specifika drivande mutationer eller om de bara råkar samexistera med de viktiga mutationerna i exempelvis GNAG/GNA11 eller BAP1. Några veckor efter vår studie publicerades kunde en annan studie koordinerad från Australien konfirmera vårt fynd i ett större material av framförallt primära uveala melanom.

Vi undersökte även större kromosomala förändringar i genomet på metastaserna och kunde upptäcka några kopietalsförändringar som inte sker alls eller ofta i primära tumörer men som däremot var frekventa i metastaserna. Ett exempel var en del som omfattade hudmelanomsuppressorn CDKN2A (se ovan), som inte tidigare kopplats till uvealt melanom. Ett liknande resultat erhöll även en annan gruppering från framförallt USA. En del av de andra kopietalsförändringarna ledde till förändring i genavläsning och med genteknik (siRNA) kunde vi påvisa att en del av dessa gener var viktiga för uveala melanom i cellodling, såsom PTK2 som kodar för FAK (figur 1). De generna kommer att följas upp för att utröna vad deras funktion är i framtida studier.

Den sista stora analysen vi utförde var att sekvensera individuella immunceller, så kallade TILs, som växt ur tumören. Våra analyser visade att inte bara PD-1 och CTLA4 finns på TILs från uvealt melanom men också andra immuncheckpointproteiner. Vi kunde också visa att det fanns tumörreaktiva TILs, vilket också förklarar varför en del patienter kan svara på TIL-terapi. Sammantaget visar vår komplexa studie fördelen med samarbete med preklinik och klinik, där framförallt Joakim Karlsson och Lisa Nilsson på labbet, samt Roger Olofsson Bagge, Per Lindnér, Lars Ny och Ulrika Stierner från Sahlgrenska, Charlotta All-Ericksson från St Eriks ögonsjukus och svenska melanomstudiegruppen varit betydelsefulla. Studien visar också betydelsen av biobanker av levande material, då deskriptiva analyser kan följas upp med funktionella analyser i material från samma patient. På grund av kliniska studier så kan även ett litet land som Sverige producera biobanker för ovanliga sjukdomar till följd av nationell samordning, till exempel genom cancerdiagnosstudiegrupperna.

JONAS NILSSON, PROFESSOR I EXPERIMENTELL CANCERKIRURGI
PÅ SAHLGRENSKA CENTER FÖR CANCERFORSKNING,
JONAS.A.NILSSON@SURGERY.GU.SE

ADCETRIS®
brentuximab vedotin



Ny indikation sALCL

Adcetris i kombination med cyklofosfamid, doxorubicin och prednisolon (CHP) är avsett för vuxna patienter med tidigare obehandlat systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL)[1]

- Adcetris + CHP visar en statistiskt signifikant förbättring av PFS jämfört med CHOP. PFS vid 3 år var 65,5% vs 50,2%, motsvarande en 41% absolut minskning i risken för ett PFS event någon gång under studien** (HR=0.59 [95 % KI: 0,42; 0,84]; p=0.0031)[1,5]
- Adcetris + CHP reducerar risken för död med 46% vs CHOP HR=0,54(P=0,0096)[1]
- Adcetris + CHP uppvisade en säkerhetsprofil som var jämförbar med CHOP[2]

Referenser:
1. ADCETRIS [summary of product characteristics], www.fass.se.
2. Horwitz S.et al. Lancet.2019:19:303(10168);229–240
3. Horwitz S.et al. Lancet.2019:393(10168);229–240. Supplementary appendix.
4. Pro B et al. Poster and abstract no 4144 presented at ASH Dec 2016, San Diego. CA, USA
5. Vu K, Weiyun A. Curr Hematol Malig Rep. 2018;13:135–141

** According to BIRC (Blinded Independent Review Committee).

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

ADCETRIS är avsett för vuxna patienter med tidigare obehandlat stadium IV CD30+ Hodgkins lymfom (HL) i kombination med doxorubicin, vinblastin och dakarbazin (AVD).

ADCETRIS är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD30+ HL och ökad risk för återfall eller progression efter autolog stamcellstransplantation (ASCT).

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

ADCETRIS i kombination med cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (CHP) är avsett för vuxna patienter med tidigare obehandlat systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL).

ADCETRIS är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt sALCL.

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

Varningar och försiktighet: Adcetris® (brentuximab vedotin) ska administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer. Leverfunktionen ska undersökas innan behandlingen initieras och regelbundet monitoreras hos patienter som får brentuximab vedotin. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **Kontraindikationer:** Kombinerad användning av bleomycin och brentuximab vedotin orsakar pulmonell toxicitet. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Dosering:** Den rekommenderade dosen för HL, recidiverande sALCL och CTCL är 1,8 mg/kg administrerat som en intravenös infusion under 30 min var 3:e vecka eller 1,2 mg/kg i kombination med kemoterapi (AVD) administrerad som intravenös infusion under 30 minuter dag 1 och 15 i varje 28-dagarscykel. Den rekommenderade dosen för tidigare obehandlad sALCL, i kombination med kemoterapi (CHP), är 1,8 mg/kg administrerad som intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka under 6 till 8 cykler. **Styrkor och förpackning:** 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Förpackning om 1 injektionsflaska. TLV subvention med begränsning: Subventioneras som förbehandling för patienter som ska genomgå en allogen stamcellstransplantation om patienten förväntas behöva högst 6 behandlingscykler, samt vid monoterapi.

För fullständig information om pris, säkerhetsföreskrifter, kontraindikationer, biverkningar och dosering se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumé: 12 maj 2020.

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

C-APROM/SE/ADC/0001 juni 2020

Att delta i läkemedelsstudier:

Bidrar till mer kunskap – men ger **inte bättre** medicinsk behandling

Patienter som är med i läkemedelsstudier får inte bättre medicinsk behandling än andra patienter. Det visar en ny studie ledd från Uppsala universitet som publicerats i BMC Cancer och som därmed bekräftar resultaten från en studie från 2004.
”Det är en vanlig uppfattning bland både vårdpersonal och patienter att det går bättre för patienter som är med i en studie. Men vi kan inte hitta något kvalificerat stöd för att det skulle vara så”, skriver här **Tove Godskesen**, forskare vid Centrum för forsknings- & bioetik, CRB, vid Uppsala universitet, och studieansvarig.

Enligt WHO orsakas ett dödsfall av sex av cancer[1]. I Sverige drabbas var tredje person av cancer under sin livstid[2]. En viktig förutsättning för framtagandet av nya eller bättre cancerbehandlingar är att de kan testas på frivilliga patienter i vetenskapliga studier, så kallade kliniska prövningar. Därför är forskning och cancervård idag nära sammanflätade.

Vi har i tidigare gjorda studier i Sverige sett att många patienter deltar i kliniska prövningar för att därigenom få tillgång till bästa möjliga behandling[3-6]. Patienter letar ofta efter studier på nätet och vi har funnit att de riskerar få bristfällig information om tidiga kliniska prövningar, ofta utan att de risker som de experimentella studierna kan innebära saknas[7]. Denna problematik förstärks av medias ofta mycket positiva men onyanserade rapportering om genombrott som sker i studier. Hur ser vårdpersonal på saken? I en studie av Peppercorn och kollegor[8] från 2004 hävdade författarna att det finns en allmänt utbredd åsikt inom onkologin om att kliniska prövningar är den bästa behandlingen för cancerpatienter. Detta är betydelsefullt: Om den bästa behandlingen för cancerpatienter ges inom ramen för läkemedelsstudier borde alla patienter uppmuntras att delta, eftersom standardbehandlingen bara skulle vara näst bäst, enligt förtattarna.

FANN RINGA EVIDENS

Mot denna bakgrund gjorde Peppercorn et al. en litteraturgenomgång för att se om det verkligen är så. Forskarna granskade primärdata och jämförde resultat mellan patienter i och utanför studier för att undersöka evidensen för påståendet att den bästa behandlingen för cancerpatienter ges inom ramen för läkemedelsstudier. Författarna fann

mycket ringa evidens för påståendet. De drog slutsatsen att cancerpatienter förvisso bör uppmuntras att delta i kliniska prövningar, men det i syfte att förbättra behandlingen för framtida patienter.

I ljuset av den snabba utveckling som skett inom cancerbehandlingar och användningen av målinriktad terapi och immunterapi, ville vår forskargrupp följa upp studien av Peppercorn et al. Detta gjordes i ett samarbete mellan Ersta Sköndal Bräcke högskola, Uppsala universitet, Köpenhamns universitetssjukhus Rigshospitalet, Karolinska Institutet och Oslo universitetssjukhus, genom en mixad metodstudie med individuella intervjuer och en systematisk litteraturöversikt[9]. Först intervjuade vi 57 läkare och sjuksköterskor inom onkologi och hematologi i Danmark och Sverige för att ta reda på hur läkare och sjuksköterskor ser på deltagande i läkemedelsstudier. Nästan all personal hade erfarenhet av fas-III studier och närmare hälften hade erfarenhet av fas II eller fas I-studier.

> ***Läkare ansåg i högre grad att den bästa behandlingen mot cancer ges inom ramen för läkemedelsprövningar och hade större tro på nyttan av deltagande än vad sjuksköterskorna hade.***

STÖRRE TILLTRO BLAND LÄKARE

I intervjuerna frågade vi läkare och sjuksköterskor om hur de uppfattade fördelar och nackdelar för patienter med att delta i kliniska studier. Vi frågade inte om de ansåg att kliniska prövningar är bästa behandlingsalternativet för patienter, men de kom ofta in på temat själva. Sammanfattningsvis hävdade många läkare och sjuksöterskor att kliniska prövningar erbjuder patienter den bästa behandlingen för cancer. Läkare ansåg i högre grad att den bästa behandlingen mot cancer ges inom ramen för läkemedelsprövningar och hade större tro på nyttan av deltagande än vad sjuksköterskorna hade. Några läkare var övertygade om att det alltid är det bästa behandlingsalternativet för patienter, detta gäller även fas-1 studier. Ibland uttryckte läkare och sjuksköterkor en stark övertygelse om en direkt behandlingsfördel medan fokus vid andra tillfällen låg på de sammanvägda fördelarna med deltagande, som att få extra kontroller, röntgen och samtal med forskningssjuköterskor. Flera intervjuade hävdade att kliniska prövningar måste anses vara lika bra som standardbehandlingen för annars hade inte tillstånd att genomföra studien givits. Efter de genomförda intervjuerna blev vi själva nyfikna på om det verkligen förhåller sig så. Vi bestämde oss därför att i enlighet med O'Cathain et al.[10] «följa tråden».

Denna metod innebär att man samlar in flera dataset och analyserar dem separat för att sedan kombinera dem i syfte att nå en djupare förståelse av det studerade problemet. Man väljer ett område, en fråga eller ett resultat från ett dataset och följer den till nästa dataset. I vår studie innebar detta att vi först genomförde en intervjustudie med läkare och sjuksköterskor som visade att det finns en gängse tro på att kliniska prövningar ger den bästa behandlingen mot cancer. Detta resultat genererade ytterligare en fråga: Är det så att den bästa behandlingen ges inom ramen för läkemedelsstudier? Denna fråga undersökte vi genom att göra en litteraturgenomgång för att undersöka om hävdandet att deltagande i läkemedelsstudier ger den bästa behandlingen är välgrundat.

HITTADE INGET STÖD

Vi sökte systematiskt efter kliniska prövningar som jämförde resultat såsom överlevnad, progressionsfri överlevnad och livskvalitet hos cancerpatienter som behandlas i och utanför kliniska studier. Eftersom cancerbehandling genomgår en snabb utveckling försökte vi identifiera studier som registrerats och genomförts under de senaste tio åren. Vi identifierade sammantaget nio studier som inkluderade tolv sådana jämförelser av forskningsdeltagare med de som inte deltog. Vi granskade dessa studier i enlighet med det ramverk Peppercorn och kollegor använde i sin studie och kunde inte hitta något stöd för att deltagande i kliniska prövningar ger bättre resultat för patienter än vad de erbjuds inom den vanliga cancervården. Våra nya resultat går alltså i linje med studien av Peppercorn och kollegor som genomfördes 2004 och bekräftar deras resultat.

Det sista steget i vår studie var att «följa tråden» tillbaka till våra intervjudata för att ytterligare normativt diskutera dessa kvalitativa resultat utifrån vad vi funnit i litteraturöversikten. Förutom sådana direkta effekter som grundlöst tillskrivs läkemedelsstudier skulle deltagande i dem även kunna tänkas ge indirekta positiva effekter, som att patienten får tätare uppföljningar, att fler prover tas, eller att man oftare kan träffa en forskningssjuksköterska. Här är vår reflektion att eftersom betydelsen av sådana indirekta effekter är starkt beroende av personens specifika omständigheter och egna preferenser, så kan man inte heller på denna grundval generellt påstå att behandling som ges i läkemedelsstudier är bättre än standardbehandling. Det vore vilseledande.

BEHÖVS BÄTTRE INFORMATION

I stället bör tyngdpunkten i den information som ges till patienterna ligga på att de som frivilligt deltar ska göra det för att ge ett altruistiskt bidrag till framtagandet av mer kunskap och på den potentiella nyttan för framtida patienter. Här finner vi det viktigt att både media och läkemedelsindustrin tar ett ökat ansvar för den information de förmedlar. Ofta framstår små framsteg i studier som stora genombrott, vilket kan vara problematiskt.

Avslutningsvis bör det framhållas att läkemedelsstudier är komplexa ting och att de patienter som blir tillfrågade om att delta måste kunna förlita sig på det läkare och sjuksköterskor berättar för dem. Här står enskilda patienters välmående, såväl som samhällets förtroende för hälso- och sjukvården, på spel. Läkemedelsstudier är viktiga och utgör en grundläggande förutsättning för att få fram nya, effektiva och säkra cancerbehandlingar. Norden och Sverige, med sin väl utbyggda hälso- och sjukvård, borde bedriva många fler studier än vad som sker idag. För att det ska kunna ske i enlighet med en hög etisk standard är saklig information till patienter något som bör prioriteras.

REFERENSER

1. Cancer (2018). http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer

2. Socialstyrelsen (2018). Cancer i siffror 2018. https://www.socialstyrelsen.se /globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2018-6-10.pdf

3. Godskesen, T., Nygren, P., Nordin, K., Hansson, M. G. & Kihlbom, U. (2015). Hope for a cure and altruism are the main motives behind participation in phase 3 clinical trials. European Journal of Cancer Care, 24 (1), 133-141. doi: 10.1111/ecc.12184

4. Godskesen, T., Nygren, P., Nordin, K., Hansson, M.G. & Kihlbom, U. (2013). Phase 1 clinical trials in end-stage cancer: patient understanding of trial premises and motives for participation. Supportive Care Cancer, 21 (11), 3137–42. doi: 10.1007/s00520-013-1891-7

5. Engelbak Nielsen, Z. & Bøttcher Berthelsen, C. (2019) Cancer patients' perceptions of factors influencing their decisions on participation in clinical drug trials: A qualitative meta-synthesis. Journal of Clinical Nursing,28:2443–2461.DOI: 10.1111/jocn.14785

6. Dellson P, Nilsson K, Jernstrom H, Carlsson C. (2018). Patients' reasoning regarding
the decision to participate in clinical cancer trials: an interview study. Trials, 19(1):528. doi: 10.1186/s13063-018-2916-9

7. Godskesen, T., Fernow, J. & Eriksson, S. (2018). Quality of online information about phase I clinical cancer trials in Sweden, Denmark and Norway. European Journal of Cancer Care, e12937, 1-10. doi:10.1111/ecc.12937

8. Peppercorn JM, Weeks JC, Cook EF, Joffe S. (2004). Comparison of outcomes in cancer patients treated within and outside clinical trials: conceptual framework and structured review. Lancet,363(9405):263–70.

9. Engelbak Nielsen, Z., Eriksson, S., Harsløf Schram, L., Helgesson, G., Mangset, M. Petri, S. & Godskesen, T. (2020). Are cancer patients better off partaking in clinical trials? A mixed methods-study. BMC Cancer, Article number 20, 401 (online first). https://doi.org/10.1186/s12885-020-06916-z

10. O'Cathain A, Murphy E, Nicholl J. (2010). Three techniques for integrating data in mixed methods studies. BMJ, 341:c4587

TOVE GODSKESEN (PI), DOCENT OCH LEKTOR VID ERSTA SKÖNDAL BRÄCKE HÖGSKOLA OCH FORSKARE VID CENTRUM FÖR FORSKNINGS- & BIOETIK (CRB) VID UPPSALA UNIVERSITET, TOVE.GODSKESEN@CRB.UU.SE

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

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

www.medicininstruktioner.se
Medicininstruktioner Sverige AB

medicin instruktioner.se

Patientöversikt

– tillskott för kliniken och tidsbesparande för användaren

Patientöversikten ger en snabb översiktlig sammanfattning av journalinnehåll som förutom i mötet med patienten är användbart vid terapikonferenser och alla tillfällen då man önskar en sammanfattning, exempelvis inför remisser. Då patientöversikten är etablerad blir det ett tillskott för kliniken och tidsbesparande för användaren. Det skriver här docent **Ulrika Harmenberg** i en redogörelse för utvecklingen av projektet patientöversikt njurcancer.

Många nya cancerläkemedel, till exempel målriktade läkemedel, nya cytostatika och hormonbehandlingar har avsevärt förbättrat prognosen samtidigt som nya immunologiska behandlingar har inneburit ett paradigmskifte för många cancersjukdomar. Det är oklart om publicerade resultat från kliniska prövningar av dessa läkemedel är applicerbara på svensk sjukvård. Vilken behandling är mest effektiv, hur skiljer sig toxiciteten åt mellan patienter som får dessa läkemedel, är det ekonomiskt försvarbart att behandla med dessa nya dyrbara läkemedel? Utvecklingen av strålbehandling är intensiv och utöver konventionell palliativ strålbehandling blir i många fall stereotaktisk strålbehandling aktuell för patienter med metastaserad njurcancer.

Vi insåg tidigt att det finns ett stort behov av en strukturerad utvärdering av den behandling som används i den kliniska vardagen. Dagens datajournaler är inte konstruerade för detta.

Vid mottagningen för urologiska tumörer på Radiumhemmet genomfördes tidigt ett projekt, KidneyCare, där programvara utvecklades och utprovades under 2007–2009. En kvalitetsregistrering av njurcancer genomfördes i ett samarbetsprojekt[1]. Erfarenheter av detta projekt var mycket goda och det fanns en vilja att utöka detta kvalitetsregistreringsprojekt genom att tillföra ytterligare diagnoser – prostatacancer och urotelial cancer – under samlingsnamnet UroCare. Ett utvecklingsprojekt med medel från Cancerfonden genomfördes 2011–2012 med målet att utveckla nationella onkologiska kvalitetsregister med patientöversikter. Delar av licenskostnader och utvecklingskostnader för den programvara som användes i projektet finansierades via avtal med företag i läkemedelsindustrin som prenumererade på vissa rapporter levererade ur registret[2].

2014 påbörjades en nationell registrering i en patientöversikt för njurcancer under Regionala Cancercentra i IT-plattformen INCA. Redan samma år infördes en nationell registrering i en patientöversikt för prostatacancer, fler diagnoser har tillkommit och nu pågår en samlad nationell satsning för åtta diagnoser. Utvecklingspotentialen är stor.

Data för patienter som registrerades under tiden för Kidney Care eller UroCare-projektet har migrerats över till patientöversikt njurcancer vid två tillfällen. Dels 2014 vid övergången till INCA och tillsammans med alla övriga datauppgifter som registrerats i patientöversikt njurcancer till IPÖ, den nya gemensamma generiska plattformen för flera diagnoser, april 2020.

”Idag finns mer än 1 400 patienter registrerade i patientöversikt njurcancer. Endast patienter med metastatisk sjukdom är registrerade, men målet är att på sikt också inkludera njurcancerpatienter från och med första recidiv oavsett om det är lokalt eller metastas.

Idag finns mer än 1 400 patienter registrerade i patientöversikt njurcancer. Endast patienter med metastatisk sjukdom är registrerade, men målet är att på sikt också inkludera njurcancerpatienter från och med första recidiv oavsett om det är lokalt eller metastas. Därmed kommer även patienter att registreras vid urologiska enheter.

De primära frågeställningarna inför projektet och utvecklingen av patientöversikt njurcancer var:

- Hur kan vi bättre utvärdera de cancerbehandlingar vi använder?
- Hur kan vi utvärdera cancerläkemedlen?
- Hur kan vi utvärdera strålbehandling och metastaskirurgi?
- Hur påverkar andra kliniska data som performance status, prognostiska faktorer och relevanta laboratoriedata utfallet av behandlingarna?

Den traditionella vägen till att befästa medicinsk kunskap om läkemedelsbehandlingar är kliniska prövningar där tillverkaren står för ansvar och finansiering fram till registrering. Den manuella databashantering som kliniska prövningar kräver binder dock upp mycket resurser. Om Good Clinical Practice (GCP) ska tillämpas i klinisk praxis medför detta ett merarbete där redan tungt belastade resurser ansträngs ytterligare.

Fördelen med att använda en patientöversikt är att samtidigt som kvalitetsregister och databas byggs upp får personal omgående återkoppling på de data som förs in och motivationen blir hög hos läkare och övrig personal att se till att data registreras.

För en noggrann läkemedelsuppföljning som är hanterbar i klinisk praxis ger ett användarvänligt IT-stöd som utnyttjar uppbyggda databaser stora möjligheter att göra en systematiserad uppföljning av patienter. Samma resonemang kan tillämpas för strålbehandling och andra cancerbehandlingar som registreras.

FÅR OMGÅENDE ÅTERKOPPLING

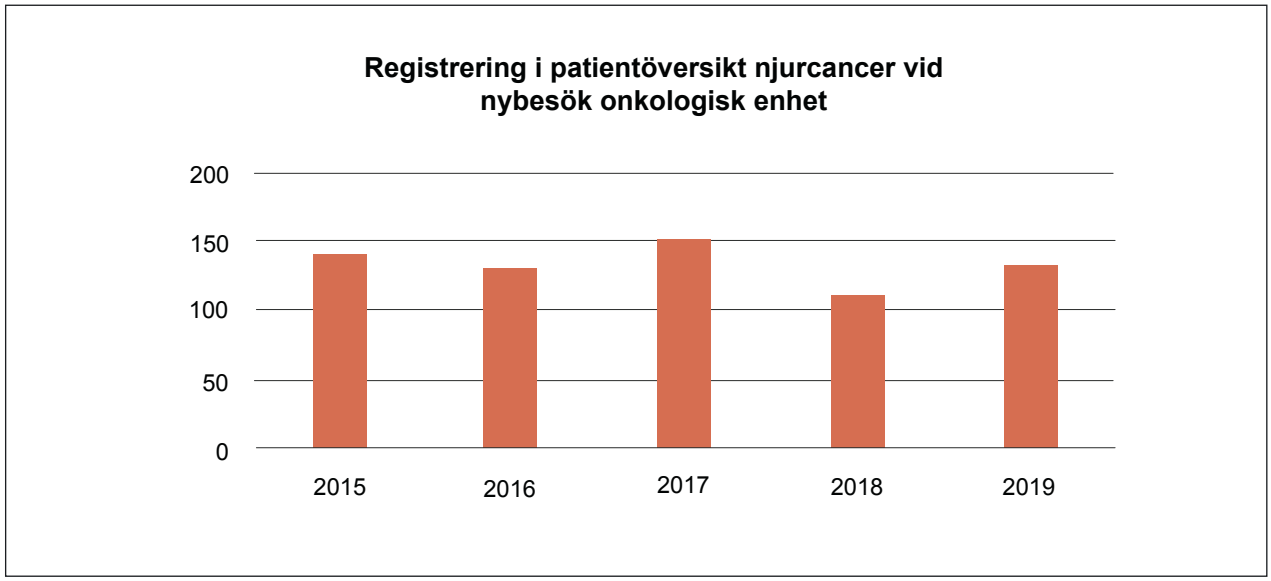
Fördelen med att använda en patientöversikt är att samtidigt som kvalitetsregister och databas byggs upp får personal omgående återkoppling på de data som förs in och motivationen blir hög hos läkare och övrig personal att se till att data registreras. Patientöversikten sammanfattar grafiskt och pedagogiskt komplexa data från databasen. Användningen av patientöversikten blir därmed tidssparande då patientöversikten används rutinmässigt i kliniken.

En vidareutveckling av patientöversikt njurcancer avseende livskvalitet och biverkningar är under utveckling med målet att patient reported outcomes measures, PROM, ska registreras genom att patienterna själva ska få registrera svar på frågor om biverkningar och livskvalitet i databasen. Det är ett viktigt instrument för att öka patientens delaktighet och säkerhet i vården.

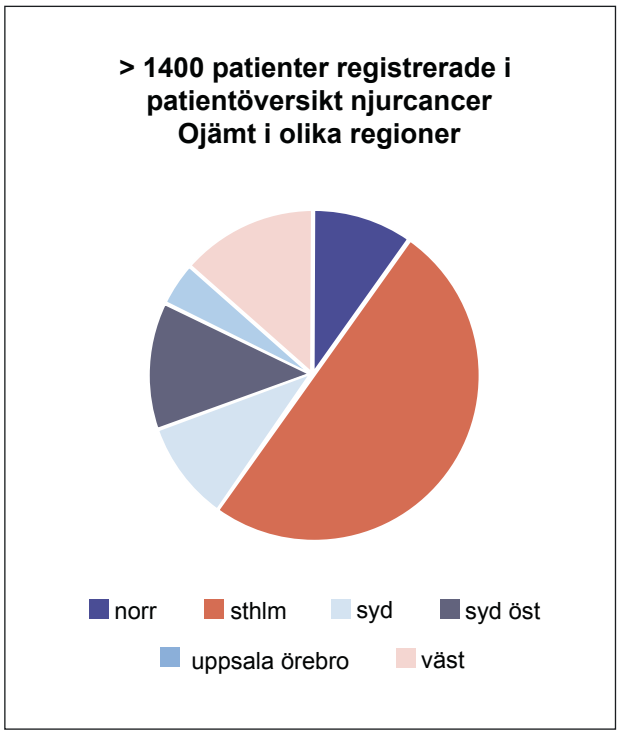
Den centrala målsättningen för projekten och patientöversikten har varit användarvänlighet och att lätt kunna ta ut data enligt exempel nedan. Att i realtid kunna ta ut en del av statistiken är en stor vinst med registret. Uppbyggnaden av rapportmallar och möjlighet att lätt kunna ta ut statistik online med specifika frågeställningar för användning på klinisk eller nationell nivå är av stor betydelse för utvärdering och prioritering av behandlingar, en viktig kvalitetsförhöjande åtgärd för patienter med metastaserad njurcancer.

Exempel på vad som kan beskrivas utifrån data ur patientöversikt njurcancer:

- Antal nytillkomna patienter per tidsenhet.
- Andel patienter på respektive läkemedelsbehandling.
- Tid till progress på olika behandlingsregimer.
- Överlevnadstid från diagnos, överlevnadstid från första metastas, överlevnadstid från behandlingsstart på olika behandlingsregimer.
- Behandlingstid på olika regimer.
- Behandlingsrespons på olika regimer.
- Biverkningsprofil per behandling.
- Dosjusteringar, terapibyten och avslutad behandling.
- Andel patienter i olika studier.
- Andel patienter som erhåller kurativ eller stereotaktisk strålbehandling.
- Andel patienter som genomgått metastaskirurgi.



2015–2019 registrerades patienter i patientöversikt njurcancer vid nybesök onkologisk enhet med fördelning enligt figur ovan. I Stockholmregionen registrerades under perioden i medeltal 54 patienter per år, i övriga regioner var registreringen ojämn och varierade över tid.



Idag är mer än 1 400 patienter registrerade i patientöversikt njurcancer. Den största delen av patienterna är registrerade i Region Stockholm -Gotland, mest beroende på att registreringen av patienter började i Stockholm redan under projekttiden KidneyCare 2007–2009.

Där är registreringen etablerad.

I tidigare genomgång av data för patienter som erhöll behandling med målriktade läkemedel innan introduktionen av immunologisk behandling med check point-inhibitorer (CPI) fann vi att ett gott performance status vid start av systemisk behandling ökade möjligheten till att få ytterligare behandlingslinje med korrelation till överlevnad.

Fördelningen mellan olika linjer har under senare år legat stabilt. Cirka 75 procent av pågående behandlingar gavs i första eller andra linjen och 25 procent i senare linjer.

Av de patienter som inrapporterats med nybesök i patientöversikten under senare år har cirka 70 procent av patienterna fått läkemedelsbehandling, cirka 30 procent strålbehandling och cirka 25 procent har genomgått någon typ av metastaskirurgi.

Patientöversikten kan på kliniknivå i realtid visa aggregerad statistik över bland annat vilka typer av läkemedel som ges pågående eller getts under viss tid, fördelningen mellan olika läkemedel, duration av behandlingarna, tid från avslutad behandling till död.

Som exempel visar registreringen i patientöversikt njurcancer på kliniknivå (onkologi Karolinska) en trend mot fler insättningar av immunologiska läkemedel i förhållande till målriktade läkemedel. Av alla registrerade insättningar av onkologiska läkemedel var andelen immunologiska läkemedel drygt 20 procent år 2018 och drygt 30 procent år 2019.

På kliniknivå kan man i realtid erhålla listor på patienter som ges eller getts viss behandling och korrelera med kliniska data och outcome som ett viktigt led i uppföljningen av olika behandlingar.

FORSKNING OCH STUDIER

Det finns en stor potential med all data som samlas i registret att göra både retrospektiva och prospektiva studier. Registret för UroCare och patientöversikt njurcancer var en

viktig del i att erhålla data för Maria Stenmans avhandling, Treatment selection in metastatic renal cell carcinoma, towards an individual approach[3].

Både retrospektiva och prospektiva studier planeras där vi nu har ett stort intresse av att studera effekten av immunologiska läkemedelsbehandlingar med CPI, korrelation till biverkningar, kliniska data som comorbiditet, inflammatoriska parametrar, region och annat.

Vi planerar även att prospektivt samla biologiska prover och studera hur effekt av behandling kan vara kopplat till immunologiska biomarkörer.

Patientöversikten öppnar möjligheten till detaljerade deskriptiva analyser av olika förlopp. Ett projekt för att starta PROM för patientöversikten var planerad denna vår, men på grund av pandemin har det senarelagts. Det är annars hög prioritet ur patientperspektiv men också för att kunna utforma bättre studier.

Varför behöver vi patientöversikter?

I en tid av en stark utveckling av såväl olika cancerläkemedel, strålbehandlingsmetoder som nya kirurgiska metoder är det av största vikt att en strukturerad uppföljning och registrering av patienter genomförs vid onkologiska kliniker. Onkologer är vana vid registrering, men kravet att följa upp vad behandlingar leder till ökar ständigt i och med den enorma utvecklingen som nu äger rum. Viktigt är att användaren, de som jobbar i kliniken, snabbt kan få en återkoppling på vad som registreras. Befintliga journalsystem är inte alls ändamålsenliga för detta.

Med patientöversikter kan användaren få återkoppling i realtid på allt som registrerats för patienten i och med att data presenteras som en grafisk översiktsbild som finns tillgänglig på mottagningens dator vid patientens besök. Patientöversikten ger en snabb översiktlig sammanfattning av journalinnehåll som förutom i mötet med patienten är användbart vid terapikonferenser och alla tillfällen då man önskar en sammanfattning, exempelvis inför remisser.

Arbete pågår för att mer information automatiskt ska överföras från journalsystem och minska den manuella inmatningen.

Då patientöversikten är etablerad blir det ett tillskott för kliniken och tidsbesparande för användaren.

Att i realtid kunna erhålla statistik över behandlingars omfattning och effekt är mycket värdefullt tillskott för verksamhetsansvarig för klinik eller motsvarande.

I icke akademiska kliniska prövningar är patienterna selekterade och utfallen är inte överförbara till den kliniska verkligheten i vardagen. Patentöversikten är oberoende och användarvänlig. Patientöversikten är ett viktigt instrument för uppföljningen av behandlingar på klinik-, regional- och nationell nivå och öppnar möjligheter för viktiga akademiska kliniska studier.

Att dessutom lägga till PROM i översikten ses nu som prioriterat. Patienten kan då på ett lättillgängligt sätt medverka och ta del i sin vård. För IPÖ planeras det att översikterna ska bli tillgängliga på 1177.

Allt sedan introduktion av patientöversikt njurcancer har rapporteringen varit ojämn över landet. Med det ökade stöd som nu finns för utvecklingen av IPÖ arbetar vi för att användningen av patientöversikt njurcancer ytterligare ska öka.

Arbetet har varit intensivt under året för att utforma och testa den nya generiska patientöversikten njurcancer på Karolinska Universitetssjukhuset, på Akademiska sjukhuset Uppsala, ansvarig onkolog Magnus Lindskog och på länssjukhuset Ryhov i Jönköping, ansvarig onkolog Linn Pettersson. Koordinator Viktoria Henell har gjort ett fantastiskt jobb och hennes roll vid den planerade introduktionen av den nya generiska patientöversikten på övriga onkologiska kliniker kommer att vara mycket viktig. Kontaktsjuksköterskan Johanna Lidén har bidragit med betydelsefulla aspekter om omvårdnad och i projektet med PROM. Styrgruppen för nationella kvalitetsregistret för njurcancer stöder en vidareutveckling av patientöversikt njurcancer för att på sikt inkludera njurcancerpatienter från och med första recidiv eller metastas.

Mer om arbetet med patientöversikter i nästa nummer!

REFERENSER

1. Harmenberg U, Wersäll P, Sandström P.
Kidney care - webbaserat registerverktyg och beslutsstöd. Bra för att följa och utvärdera terapi vid metastaserande njurcancer Läkartidningen 2011 nr 22 sid 1248-9.

2. Harmenberg U. UroCare. Utveckling av ett lokalt kvalitetsregister och beslutstöd för uppföljning och behandling av patienter med urologiska tumörer med hjälp av IT-stöd och automatisk integrering med nationella kvalitetsregister för att minska administration. Ett vårdutvecklingsprojekt hos Cancerfonden 2011-2012

3.Stenman. M. Treatment selection in metastatic renal cell carcinoma, towards an individual approach, Medicinska fakulteten,Uppsala Universitet 2019.

ULRIKA HARMENBERG, DOCENT, TEMA CANCER,
KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

NÄR METASTASER BLIVIT VERKLIGHET[1,2]

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

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

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

ZYTIGA® ingår i läkemedelsförmånen när docetaxel inte är lämpligt.[1]

*i kombination med prednison eller prednisolon samt androgen deprivationsterapi (ADT).[1]

ZYTIGA® (abirateronacetat)
Filmdragerade tabletter 500 mg. **ATC-kod:** L02BX03. Rx. ZYTIGA ingår i läkemedelsförmånen för nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) när docetaxel inte är lämpligt samt för metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC). Den rekommenderade dosen är 1000 mg (två tabletter på 500 mg) dagligen som en engångsdos, som inte får intas tillsammans med mat. **Indikation:** ZYTIGA är en endokrin terapi som tillsammans med prednison eller prednisolon är indicerat för: • behandling av nydiagnostiserad högrisk metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) • behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt av androgen deprivationsterapi hos vilka kemoterapi ännu inte är indicerad • behandling av mCRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter en docetaxelbaserad kemoterapiregim. **Kontraindikation:** Överkänslighet. Gravt nedsatt leverfunktion. Kontraindicerat i kombination med Ra-223. För varningar och försiktighet samt rekommenderad övervakning under behandling var god se fullständig produktinformation. **Biverkningar:** I fas 3-studier med ZYTIGA var de biverkningar som observerades hos ≥ 10% av patienterna perifert ödem, hypokalemi, hypertoni, urinvägsinfektion och förhöjt alaninaminotransferas och/eller förhöjt aspartataminotransferas. Andra viktiga biverkningar innefattar hjärtsjukdom, levertoxicitet, frakturer och allergisk alveolit. Datum för senaste översyn av produktresumé 12/2019. För fullständig produktinformation och aktuellt pris, se www.fass.se Janssen-Cilag AB Box 4042, SE-169 04 Solna Tel 08-626 50 00, Fax 08-626 51 00, www.janssen.com/Sweden

References:
1. ZYTIGA® (abirateronacetat) Produktresumé, Dec 2019, www.fass.se.
2. Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2017;377:352–60.

CP-155508 JC-200131-1

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

janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

Ny metod upptäcker fler antikroppar

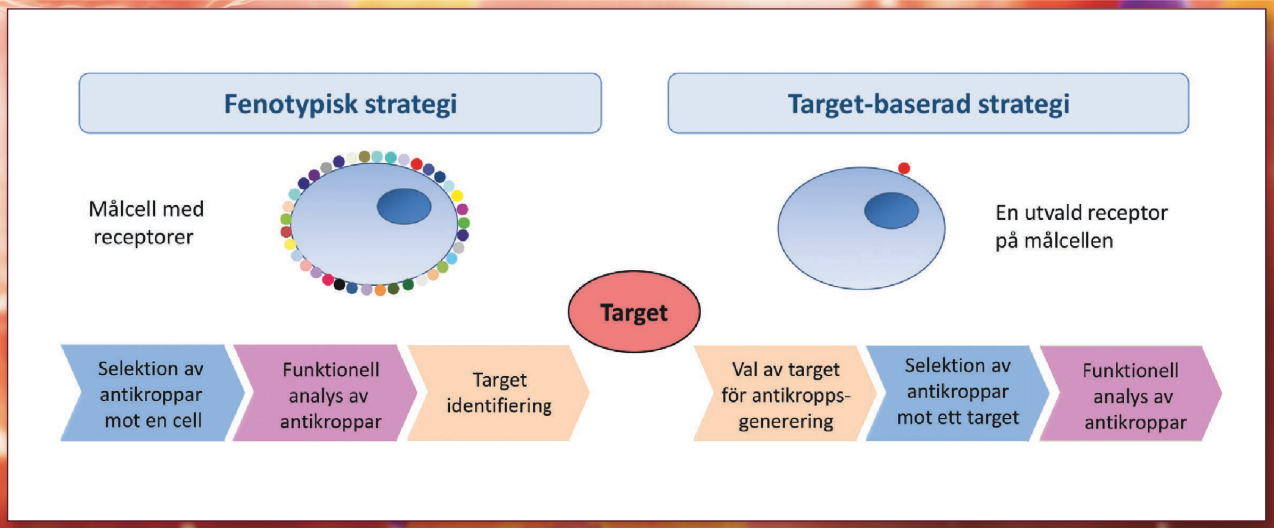
– öppnar för fler läkemedel mot cancer

En ny förbättrad metod för att upptäcka nya antikroppar för behandling av exempelvis cancer har tagits fram vid Lunds tekniska högskola i samarbete med BioInvent International AB. Tekniken skapar stora möjligheter att hitta många fler antikroppar än tidigare. Redan nu har metoden resulterat i en ny antikropp för behandling av leukemi som nu befinner sig i klinisk prövning på människor. Här sammanfattar forskaren **Anne Ljungars** den nya kunskapen på det högintressanta området.

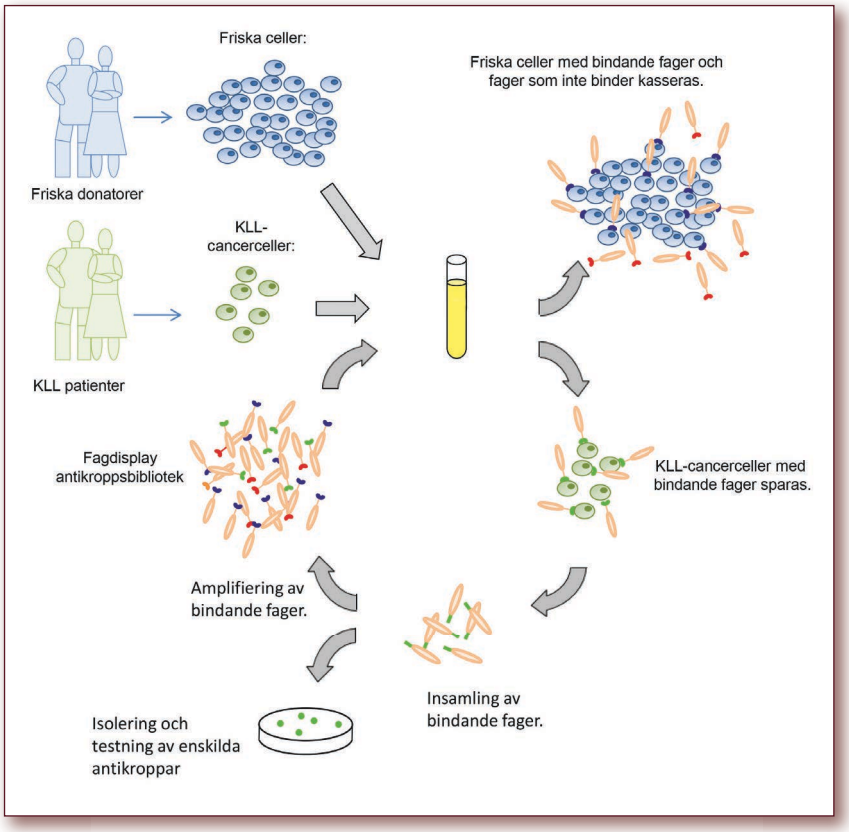
Antikroppar ingår naturligt i vårt immunförsvar där de bland annat skyddar oss genom att identifiera och oskadliggöra infekterade eller sjuka celler, såsom cancerceller. Detta gör antikroppen genom att binda specifikt till olika receptorer på ytan av målcellen och därefter antingen döda cellen direkt genom att inducera apoptos eller genom aktivering av andra immunceller, så kallade effektor-celler som i sin tur dödar målcellen. Dessa egenskaper hos antikroppar utnyttjas i antikroppsläkemedel vilka används framgångsrikt för behandling av många olika sjukdomar inklusive cancer. Att förutspå vilka receptorer som lämpar sig för antikroppsutveckling är dock inte helt lätt vilket har resulterat i att det utvecklas många antikroppar mot några få målstrukturer[1]. Det behövs således metoder för att identifiera antikroppar mot nya målstrukturer och signalvägar för att kunna ta fram ännu fler antikroppsläkemedel och förbättra dagens cancerbehandling.

LETAR FÖRUTSÄTTNINGSLÖST

Traditionellt används en target-baserad strategi för att ta fram antikroppsläkemedel där man utgår från en hypotes att antikroppar mot en viss receptor, ett target, kan påverka sjukdomsbilden. Men potentiellt kan alla receptorer som är uppreglerade eller utrycks specifikt på målcellen jämfört med friska normala celler användas för behandling med antikroppar. Därför använder vi en funktionsbaserad fenotypisk strategi, F.I.R.S.T.TM, där man letar efter funktionellt aktiva antikroppar förutsättningslöst (Figur 1). Vilka antikroppar binder till målcellen men inte till friska celler och kan till exempel döda en tumörcell? Efter att dessa antikroppar har identifierats genom olika funktionella tester bestämmer man vilka receptorer de binder till. Vi letar alltså samtidigt efter antikroppar och targets. Det finns studier som visar att fler nya targets hittas för småmolekylära läkemedel om man använder ett sådant här fenotypiskt tillvägagångssätt än en target-baserad strategi[2]. Swinney's studie har bidragit till att öka intresset för att använda en fenotypisk strategi även för framtagning av antikroppar (För en summering se Minter et al[3]). Förhoppningen är att på så sätt hitta flera nya antikroppar och targets.



Figur 1: Schematisk bild över hur antikroppsläkemedel kan tas fram med två olika strategier. I en fenotypisk strategi letar man efter antikroppar mot en hel cell. Isolerade antikroppar analyseras och sedan bestäms vad de funktionellt aktiva antikropparna binder till. I en target-baserad strategi isolerar man antikroppar mot ett target som tros vara viktigt för sjukdomen. Därefter analyseras antikropparna funktionellt. (Bilden är modifierad från Ljungars 2019[9]).



Figur 2: Schematisk bild över hur vi har selekterat fram antikroppar mot KLL-cancerceller. KLL-cancerceller och celler från friska individer blandas med vårt fag-display-bibliotek. Icke bindande fager och fager som binder till celler från friska individer tvättas bort. KLL-cancercellerna med bindande fager sparas och de KLL-bindande fagerna isoleras och amplifieras. Denna pool av fager används sedan för en andra selektionsrunda. Efter cirka 3 upprepade rundor testas enskilda antikroppar. (Bilden är modifierad från Ljungars et.al 2018[5]).

Det första steget är att blanda antikroppsbiblioteket med målceller och någon celltyp som man inte vill ha någon reaktivitet mot, till exempel cancerceller kontra friska celler.

En teknik som kan användas för att ta fram helt humana antikroppar är selektioner av antikroppar från fag-display-bibliotek[4], som kan innehålla många miljarder olika antikroppar mot alla typer av targets. I dessa bibliotek används fager för att skapa en länk mellan antikroppens genotyp (DNA-koden som sitter inuti fagen) och fenotyp (det bindande antikroppsproteinet på utsidan av fagen). Det första steget är att blanda antikroppsbiblioteket med målceller och någon celltyp som man inte vill ha någon reaktivitet mot, till exempel cancerceller kontra friska celler. I nästa steg fiskas målcellerna med alla bindande antikroppar ut. På detta sätt kan man i teorin hitta antikroppar mot alla uppreglerade receptorer på målcellens yta. Proceduren upprepas sedan flera gånger innan ett litet antal av de anrikade antikropparna testas. Eftersom man samtidigt får reda på antikropparnas DNA-sekvens kan de intressanta antikropparna sedan tillverkas och testas funktionellt (Figur 2).

FRAMGÅNGSRIKT MOT KLL

Genom att kombinera fag-display med en fenotypisk strategi har vi selekterat fram antikroppar som binder till cancerceller från patienter med kronisk lymfatisk leukemi, KLL, men inte till celler från friska individer. Dessa antikroppar utvärderades sedan med avseende på hur bra de var på att döda KLL-cancerceller genom att inducera programmerad celldöd eller NK-cellsmedierad celldöd. Därefter identifierades att antikroppar mot sex olika targets: CD21, CD72, CD23, HLA-DR, CD200 eller CD32 hade hittats. De mest intressanta antikropparna band till tre av dessa targets: HLA-DR, CD200 eller CD32 och dessa antikroppar var mer potenta än den idag ofta använda CD20-specifika antikroppen rituximab när det gäller att döda KLL-celler (Figur 3). Antikropparnas effekt konfirmerades med experimentella djurmodeller[5]. Vidare karaktärisering visade att antikroppar mot en av dessa målstrukturer, CD32, hade en förmåga att motverka och överkomma cancercellers resistens mot rituximab[6]. En av dessa antikroppar, BI-1206, utvecklas av BioInvent för behandling av rituximab-resistent B-cellslymfom och testas för närvarande i kliniska studier (NCT02933320 and NCT03571568). Även om det tidigare var känt att CD32b uttrycks på bland annat B-celler hade inga antikroppar mot detta target utvecklats eller testats för behandling av patienter med KLL eller B-cellslymfom. Detta visar hur en funktionsbaserad fenotypisk strategi kan hjälpa till att identifiera nya målstrukturer och verkningsmekanismer som tidigare inte har förknippats med progression i en viss sjukdom.

TEKNISKT UTMANANDE

Den fenotypiska strategin att samtidigt leta efter antikroppar och targets med hjälp av selektioner från fagdisplay-bibliotek på hela celler är dock tekniskt utmanande. Under selektionsprocessen är det många olika faktorer som påverkar hur en fag-bunden antikropp anrikas. Detta resulterar i en antikroppspool där några få antikroppar kommer att dominera och finnas i många kopior medan de flesta antikropparna kommer att vara ovanliga och finnas i få kopior. Normalt testas bara de vanligaste antikropparna men eftersom anrikningen inte är relaterad till antikropparnas funktion är det viktigt att hitta många olika typer av antikroppar, även de mer

Verzenios®
abemaciklib

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

VERZENIOS GER EN SIGNIFIKANT* FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD

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

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

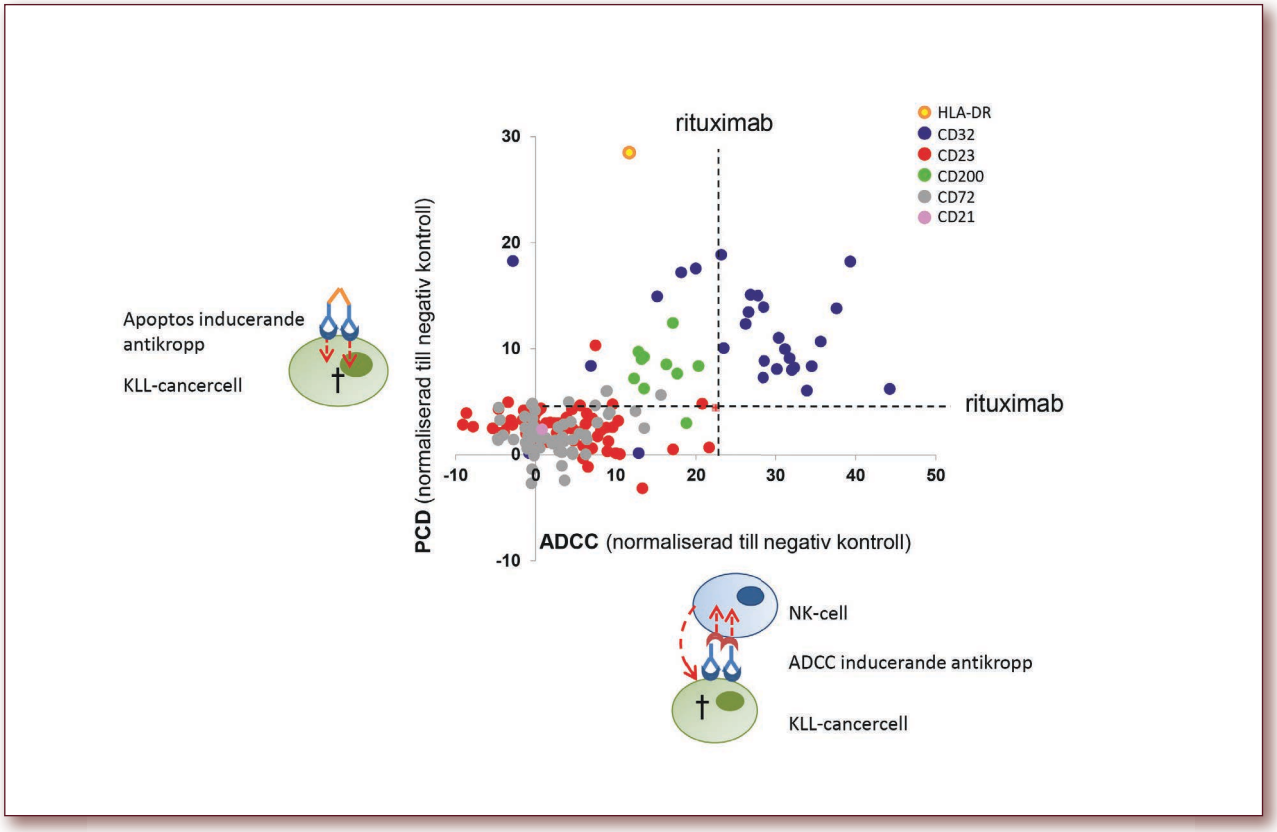
▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Verzenios (abemaciklib)** L01XE50, Proteinkinashämmare, filmdragerade tabletter 50, 100, 150 mg **Indikationer:** Verzenios är indicerat för behandling av kvinnor med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-negativ) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller som tidigare fått endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försitighet:** Venös tromboembolism och interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit har rapporterats, monitorera patienterna avseende tecken och symtom på djup ventrombos och pulmonella symtom indikativa för ILD/pneumonit och lungemboli och behandla på medicinskt lämpligt sätt. **Datum för översyn av produktresumén:** 2020-01-17 **För ytterligare information och priser se** www.fass.se Rx F Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning: Eli Lilly Sweden AB, Box 721, 169 27 Solna. 08-737 88 00, www.lilly.se

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

Eli Lilly Sweden AB
Box 721
169 27 Solna

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

Lilly



Figur 3: KLL-specifika antikroppars förmåga att döda KLL-cancerceller med hjälp av NK-celler (ADCC antibody dependent cellular cytotoxicity) eller förmåga att inducera programmerad celldöd (PCD). I båda försöken binder antikropparna till KLL-cancerceller. Därefter inducerar de celldöd direkt, PCD, eller aktiverar NK-celler som i sin tur dödar KLL-cancercellerna, ADCC. Antikropparna är färgkodade baserat på vilket target de binder till och data är normaliserat till en negativ kontrollantikropp. Värden för den CD20-specifika antikroppen rituximab, som ofta används för behandling av KLL är med som jämförelse. (Bild från Ljungars et al 2018[5].)

ovanliga, och utvärdera dessa funktionellt. För att kunna gräva djupare i befintliga antikroppspooler kan metoder för att förhindra att redan kända antikroppar eller targets återfinns användas. Ett annat sätt att hitta ovanliga antikroppar i en pool innefattar att man använder så kallad next-generation-sequencing, NGS[7]. Med hjälp av dessa metoder för att hitta ovanliga antikroppar har antikroppar mot nya targets, som inte hittades på traditionellt sätt, identifierats[8]. Tillsammans med den fenotypiska strategin kommer detta att vara viktigt för utvecklingen av framtida antikroppsläkemedel eftersom det möjliggör att nya antikroppar och targets hittas.

REFERENSER:

1. Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2019. MAbs. 2019;11(2):219-238.

2. Swinney DC, Anthony J. How were new medicines discovered? *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(7):507-519.

3. Minter RR, Sandercock AM, Rust SJ. Phenotypic screening-the fast track to novel antibody discovery. *Drug Discov Today Technol.* 2017;23:83-90.

4. McCafferty J, Griffiths AD, Winter G, Chiswell DJ. Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. *Nature.* 1990;348(6301):552-554.

5. Ljungars A, Martensson L, Mattsson J, et al. A platform for phenotypic discovery of therapeutic antibodies and targets applied on Chronic Lymphocytic Leukemia. *NPJ Precis Oncol.* 2018;2:18.

6. Roghanian A, Teige I, Martensson L, et al. Antagonistic human FcgammaRIIB (CD32B) antibodies have anti-tumor activity and overcome resistance to antibody therapy in vivo. *Cancer Cell.* 2015;27(4):473-488.

7. Ravn U, Gueneau F, Baerlocher L, et al. By-passing in vitro screening--next generation sequencing technologies applied to antibody display and in silico candidate selection. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(21):e193.

8. Ljungars A, Svensson C, Carlsson A, et al. Deep Mining of Complex Antibody Phage Pools Generated by Cell Panning Enables Discovery of Rare Antibodies Binding New Targets and Epitopes. *Frontiers in Pharmacology.* 2019;10(847).

9. Ljungars A. Phenotypic antibody discovery and mining of complex antibody libraries. *Thesis, Lund University,* ISBN 978-91-7895-348-6. 2019.

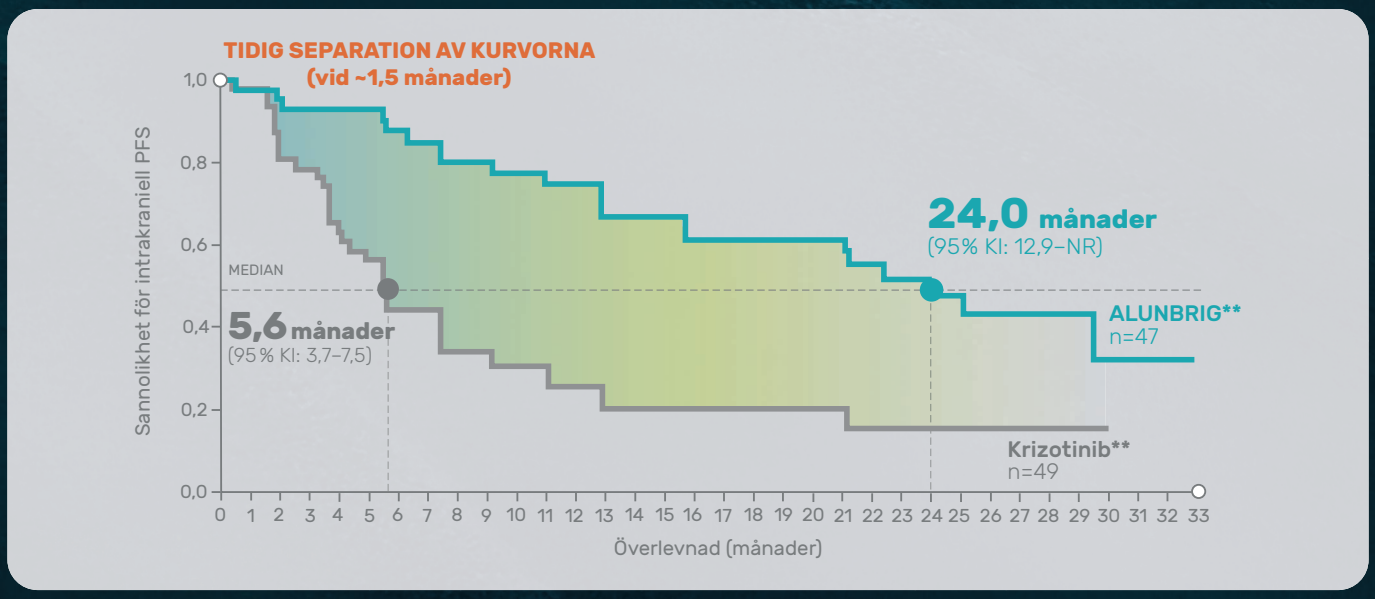
ANNE LJUNGARS, PH D, SENIOR FORSKARE VID BIOINVENT INTERNATIONAL AB

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

ALUNBRIG® (BRIGATINIB)

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

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



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

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

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

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

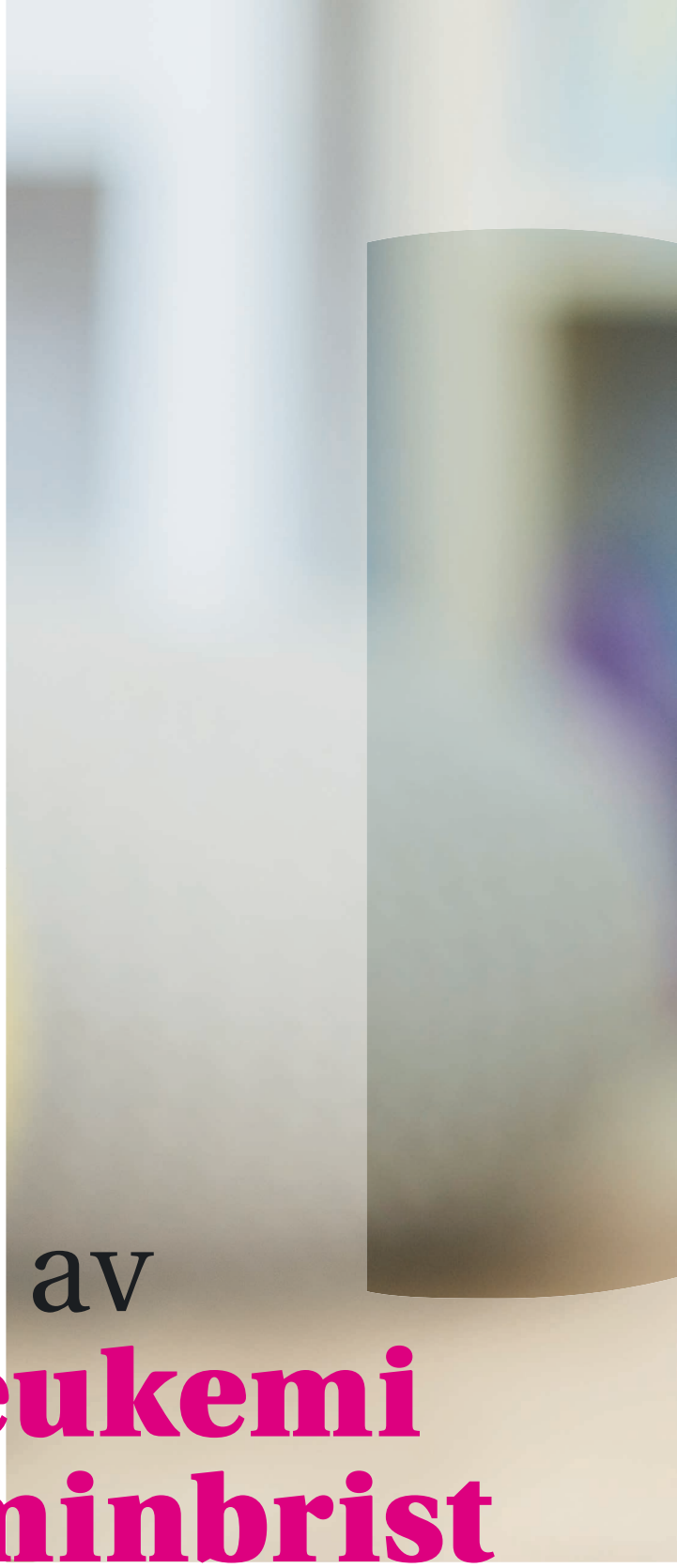
Alunbrig® (brigatinib) filmdragerad tablett, L01XE43, Rx, F. **FARMAKOLOGISK GRUPP:** Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. **STYRKA:** Alunbrig® finns i tre styrkor som innehåller 30mg, 90mg och 180mg brigatinib. **INDIKATION:** Alunbrig® är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med anaplastiskt lymfomkinaspositiv (ALK-positiv) avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som inte tidigare behandlats med en ALK hämmare samt som monoterapi för behandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som tidigare behandlats med krizotinib. **DOSERING:** Rekommenderad startdos av Alunbrig® är 90 mg en gång dagligen de första 7 dagarna, därefter 180 mg en gång dagligen. Behandlingen ska pågå så länge klinisk nytta kan observeras. **ADMINISTRATION:** Tabletterna ska sväljas hela med vatten. Alunbrig® kan tas med eller utan föda. **VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:** Allvarliga, livshotande och fatala pulmonella biverkningar, bland annat biverkningar med karaktäristika som stämmer överens med ILD/pneumonit, kan uppkomma hos patienter som behandlas med Alunbrig®. De flesta pulmonella biverkningarna uppkom under de första 7 behandlingsdagarna. Pulmonella biverkningar av grad 1 2 gick tillbaka när behandlingen avbröts eller dosen minskades. Högre ålder och kortare intervall (mindre än 7 dagar) mellan den sista dosen krizotinib och den första dosen Alunbrig® var enskilda faktorer som kunde sättas i samband med ökad frekvens pulmonella biverkningar. Dessa faktorer ska beaktas vid insättning av behandling med Alunbrig®. **FÖRPACKNING:** Alunbrig® 30 mg, 90 mg samt 180 mg tillhandahålls i blisterförpackning om 28 filmdragerade tabletter. Alunbrig® finns tillgängligt som startförpackning: Varje förpackning består av en ytterkartong med två innerkartonger som innehåller: Alunbrig® 90 mg: 1 blisterkarta med 7 filmdragerade tabletter samt Alunbrig® 180 mg: 3 blisterkartor med 21 filmdragerade tabletter. **ÖVRIG INFORMATION:** Subventionsansökan pågår för 1 linjens behandling. Ingår i läkemedelsförmånen from 14 december 2018 som monoterapi för behandling av vuxna patienter med ALK-positiv avancerad NSCLC som tidigare behandlats med krizotinib. För fullständig information och prisuppgift se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 1 april 2020. Ombud i Sverige för innehavaren av godkännandet för försäljning: Takeda Pharma AB, Vasagatan 7, 6 tr, 111 20 Stockholm, www.takeda.se.

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

Takeda | ONCOLOGY

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

ALUNBRIG®
BRIGATINIB



En tredjedel av barn med leukemi i Sverige har för låga halter av D-vitamin redan vid diagnosen. Låga värden kan också associeras med sämre överlevnad hos barn upp till 6 år, enligt en ny forskningsstudie vid Akademiska sjukhuset och Uppsala universitet.

En tredjedel av barn med **leukemi** har **D-vitaminbrist**

”Normala D-vitaminnivåer är positivt både för friska och sjuka barn. Det kan vara så att de barn som hade vitaminvärden under 50 nmol/L, som är gränsen för brist, hade en svårare cancersjukdom. Framtida studier behöver undersöka om förbättring av D-vitaminstatusen kan leda till bättre överlevnad”, skriver **Natalja Jackmann**, barncancerläkare och forskare, och docent **Per Frisk**, i den här översikten av ämnesområdet.

Varje år insjuknar i Sverige cirka 350 barn och ungdomar i cancer. Drygt en tredjedel av dem har leukemi. Akut lymfatisk leukemi (ALL) är den vanligaste blodcancern hos barn och utgör ca 90 procent av alla leukemier. Akut myeloisk leukemi (AML) är mindre vanlig, medan kronisk myeloisk leukemi (KML) och juvenil myelomonocytisk leukemi (JMML) är sällsynta hos barn.

Idag överlever omkring 85 procent av barn och ungdomar cancer, men priset för överlevnad kan vara högt. Cirka 70 procent av dem drabbas av sena komplikationer.

Barn och ungdomar med blodcancer löper hög risk för skelettala komplikationer[1-3]. Detta på grund av att benmetabolismen påverkas av benmärgsinfiltration av maligna celler, minskad fysisk aktivitet och genom cytostatika och strålbehandling. Glukokortikoider stör till exempel benutvecklingen genom att inducera apoptos i mogna osteoblaster och osteocyter[4]. Behandling med högdos metotrexat kan också påverka bentätheten negativt[5].

D-vitamin spelar en viktig roll för benhälsan, framförallt i barn- och ungdomsåren, och D-vitaminbrist kan därför

ha negativa konsekvenser på benhälsan hos både friska och sjuka barn.

Utöver skelettala effekter har D-vitamin visats delta i regleringen av flera viktiga funktioner, som celldifferentiering, apoptos och kärlbildning. Låga D-vitaminvärden har visats korrelera med sämre sjukdomskontroll och överlevnad i studier på vuxna patienter med olika typer av cancer, framförallt AML[6].

> ***Utöver skelettala effekter har D-vitamin visats delta i regleringen av flera viktiga funktioner, som celldifferentiering, apoptos och kärlbildning.***

INGEN KONSENSUS OM NIVÅER

I dagsläget råder det ingen konsensus avseende vilka D-vitaminnivåer som ska anses som optimala. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition rekommenderar att 25(OH)D nivå ≥ 50 nmol/L ska anses som tillräcklig (sufficiency) och 25 nmol/L som mycket otillräcklig (severe deficiency). I vårt arbete har vi använt följande definition: < 25 nmol/L – deficiency, 25-50 nmol/L – insufficiency, 50-75 nmol/L – sufficiency, ≥ 75 nmol/L optimal. Dessutom använder vi benämningen ”normal” vitamin D-nivå för nivåer ≥ 50 nmol/L och ”inadekvat” nivå eller D-vitaminbrist för nivåer < 50 nmol/L.

Projektet ”Vitamin D hos barn med cancer” startades 2015 i samarbete mellan de barnonkologiska sektionerna i Uppsala och Stockholm. Första delen av projektet är en historisk studie som baseras på prover från barn med cancer som finns insamlade i Uppsala Biobank sedan 90-talet. De proverna togs i samband med diagnos av cancer. Proverna analyserades för 25(OH)D och PTH. Målet i den studien är att kartlägga prevalens av D-vitaminbrist hos barn med cancer och undersöka vilka av följande faktorer som påverkar utvecklingen av D-vitaminbrist: ålder, kön, diagnos, årstid och kalenderår för provtagning.

Andra delen av projektet är en pågående prospektiv studie, där vi följer upp barnens mående under behandlingstiden. Föräldrar svarar på en enkät om livsstil, mat samt härkomst. Dessutom tas blodprover var tredje månad under två års tid som fryses ned för analys av bland annat D-vitaminvärden. Målet i den studien är att prospektivt kartlägga vilka faktorer som orsakar D-vitaminbrist och vilka konsekvenser D-vitaminbrist har på barns mående och utveckling av komplikationer under behandlingen.

Om det kommer att visa sig att barn med cancer som har normala D-vitaminvärden mår bättre än de med låga värden, kan det bli aktuellt med en större studie där den ena gruppen får D-vitamintillskott och den andra placebo.

I studien, som publicerats i Pediatric Blood & Cancer[7], har vi analyserat 25(OH)D och PTH i serum från 295 barn och ungdomar med leukemi. Proverna som vi använde för studien fanns redan insamlade i Uppsala Biobank sedan 90-talet. De togs i samband med diagnos och före start av behandling. 232 prover tillhörde barn med ALL, 52 – AML och 11 – KML/JMML. Medelvärde för åldern var 7.0 ± 4.9 år (0.4-17.8). Våra resultat visade att drygt en tredjedel av barnen (33.2%) hade 25(OH)D nivåer < 50 nmol/L (6.4% hade D-vitamin deficiency, och 26.8% insufficiency), 39.7% hade sufficiency och 27.1% optimala nivåer.

Faktorer som påverkar D-vitaminstatus

Vi undersökte om följande faktorer påverkar D-vitaminstatus: kön, ålder, diagnos, årstid och kalenderår för provtagning. I hela kohorten, var högre ålder (Fig. 1) och senaste kalenderår associerade med lägre D-vitaminnivåer. När vi undersökte förskolebarn (≤ 6 år) separat, var lågt D-vitamin också associerat med AML-diagnos. Hos skolbarn (> 6 år) varierade D-vitamin med årstid och var högst på sommaren och lägst på våren (Fig. 2).

Överlevnadsanalys

Vi kontrollerade vilka av de undersökta faktorerna som påverkar överlevnad. I hela kohorten var bara högre ålder associerat med sämre överlevnad. Hos förskolebarn var D-vitaminbrist associerat med sämre överlevnad. Efter justering för diagnos, hade de fortfarande signifikant sämre överlevnad i jämförelse med barn med normalt D-vitaminstatus, 72 % mot 92 % (Fig. 3).

Ingen av de undersökta faktorerna var associerad med sämre överlevnad hos skolbarn.

> ***Om det kommer att visa sig att barn med cancer som har normala D-vitaminvärden mår bättre än de med låga värden, kan det bli aktuellt med en större studie där den ena gruppen får D-vitamintillskott och den andra placebo.***

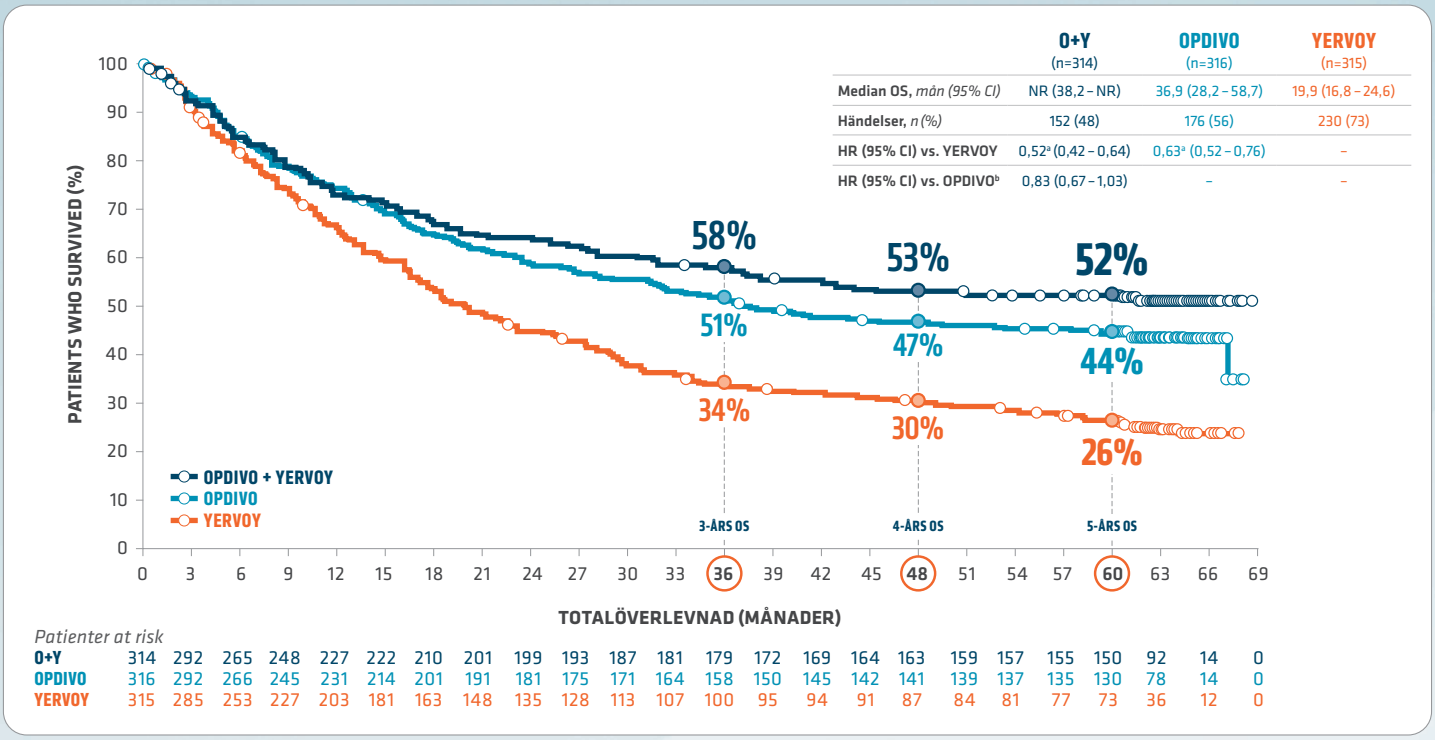
DISKUSSION OCH KONKLUSION

Vår studie visar att drygt en tredjedel av barn med leukemi i Sverige har D-vitaminbrist redan vid diagnos. Detta ligger dock i nivå med D-vitaminbrist hos friska barn[8].

En tidigare publicerad studie på barn med cancer har visat att prevalensen av D-vitaminbrist är högst hos europeiska barn och ligger på 41 % (21-61.5%), medan den i

5-ÅRS DATA

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



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

Patienter at risk

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

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

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

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

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

YERVOY® (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC11. **Indikation:** Yervoy för behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre. Yervoy i kombination med Opdivo för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS) med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1. Yervoy i kombination med Opdivo som första linjens behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos **Varningar och försiktighet:** Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 20 Jan 2020. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

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 tumörutryck av PD-L1
- totalt resekterat melanom, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat (adjuvant behandling)
- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi
- avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos i första linjen i kombination med Yervoy
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling
- recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin
- återkommande eller metastaserande skivepitelial huvud- och halscancer som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling
- lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer hos vuxna vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad behandling.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Opdivo är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Opdivo eller kombinationen av Opdivo och Yervoy göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. *Melanom:* Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. *Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp och skivepitelial huvud- och halscancer:* Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. *Klassiskt Hodgkins lymfom:* Det finns en ökad risk för akut graftversushost disease (GVHD) vid användning av Opdivo före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Nyttan med behandlingen respektive stamcellstransplantationen måste övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 23 apr 2020. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

FIGUR 1

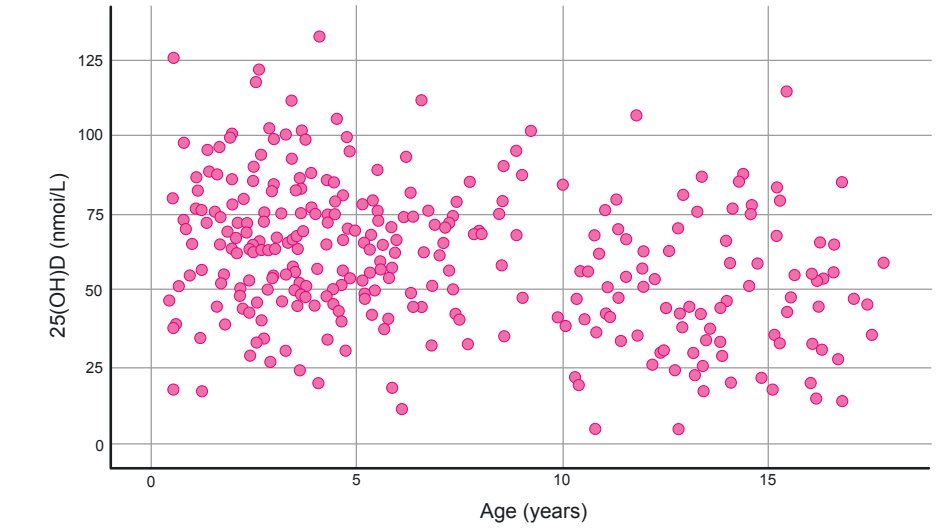


FIG. 1[7] (efter permission, ändring: titeln översatt till svenska) Fördelning av 25(OH)D hos barn med leukemi beroende på ålder. Justerat lineär regression indicerar att åldern är signifikant prediktor av låg 25(OH)D (p<0.001).

FIGUR 2

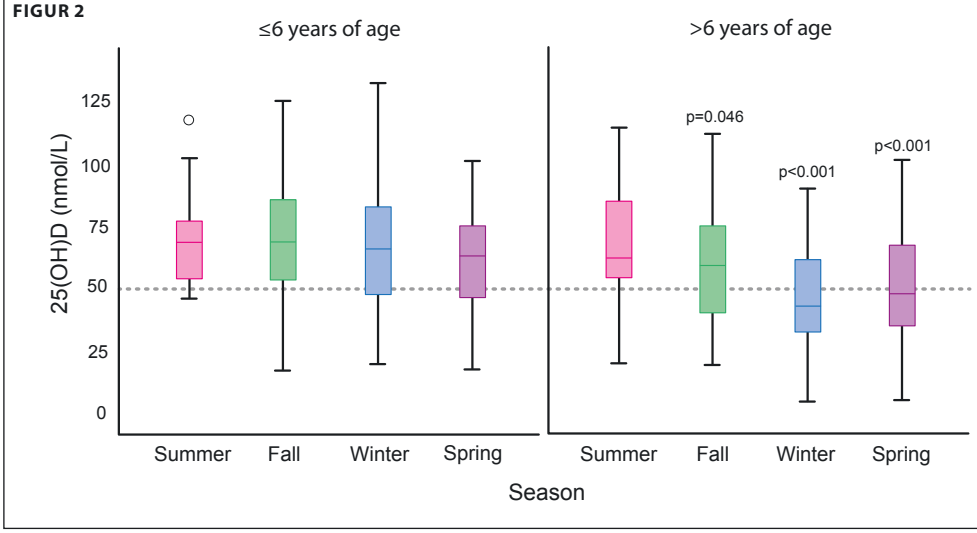


FIG. 2[7] (efter permission, ändring: titeln översatt till svenska) Årstidsvariation in 25(OH)D hos barn med leukemi. Årstid (höst, vinter och vår jämfört med sommar) var signifikant prediktor av låg 25(OH)D hos barn >6 år gamla, men inte hos de som är ≤6 år gamla.

FIGUR 3

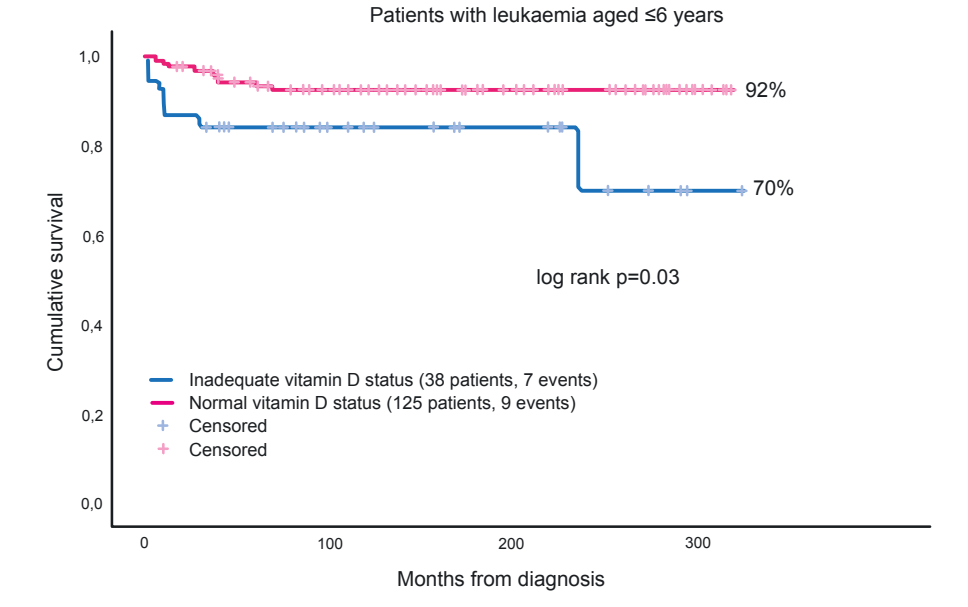


FIG. 3[7] (efter permission, ändring: titeln översatt till svenska) Kaplan-Meier estimates visar kumulativ överlevnad (overall survival) for barn med leukemi, ≤6 år gamla, beroende på 25(OH) D-nivåer.

Dina patienter är unika

Vi erbjuder verktyg för individanpassad diagnostik!

iCellate är din samarbetspartner inom området liquid biopsy!

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

Vill du få tillgång till morgondagens diagnostiska verktyg?

Kontakta oss på **hello@icellate.se**

iCellate®
CANCER GENOMICS

Mellanöstern ligger på 24 % (24-25 %) och 15 % i Nordamerika (0-16 %)[9]. När man bara undersöker barn med leukemi, beskrivs prevalensen av D-vitaminbrist vara 65.3 % i Edinburgh[10], 72 % i Istanbul[11] och 28.9 % i Cincinnati, USA[12]. Detta indikerar att latitud är mindre viktig för D-vitaminstatus än etniska, kulturella, socioekonomiska och hälsovårdsskillnader mellan länderna, som till exempel proportion av befolkningen med mörk hud och traditionella matvanor och beklädning, samt skillnader i D-vitaminberikningspolicy och riktlinjer för D-vitamintillskott.

Att en tredjedel av barn med blodcancer har D-vitaminbrist redan vid insjuknandet är oroväckande, eftersom de barnen kommer ha det ännu svårare att få tillräckligt med D-vitamin under behandlingen. Detta kan förvärra D-vitaminstatus ytterligare. Ungdomar är mest utsatta, framförallt under höst–vår. Förskolebarn har bättre D-vitaminvärden, framförallt om de inte har AML-diagnos. Dock är D-vitaminbrist vid diagnos associerad med sämre överlevnad i den gruppen.

Fler studier behövs för att kartlägga vilka riskgrupper inom barnonkologin som bör screenas för D-vitaminbrist och eventuellt få tillskott.

Fotnot: Forskningsprojektet finansieras av Barncancerfonden.

REFERENSER

1. Halton, J.M., et al., Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. J Bone Miner Res, 1996. 11(11): p. 1774-83.

2. Arikoski, P., et al., Alterations in bone turnover and impaired development of bone mineral density in newly diagnosed children with cancer: a 1-year prospective study. J Clin Endocrinol Metab, 1999. 84(9): p. 3174-81.

3. Makitie, O., et al., Long-term skeletal consequences of childhood acute lymphoblastic leukemia in adult males: a cohort study. Eur J Endocrinol, 2013. 168(2): p. 281-8.

4. Jilka, R.L., B. Noble, and R.S. Weinstein, Osteocyte apoptosis. Bone, 2013. 54(2): p. 264-71.

5. Mandel, K., et al., Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol, 2004. 22(7): p. 1215-21.

6. Lee, H.J., et al., Low 25(OH) vitamin D3 levels are associated with adverse outcome in newly diagnosed, intensively treated adult acute myeloid leukemia. Cancer, 2014. 120(4): p. 521-9.

7. Jackmann, N., et al., Vitamin D status in children with leukemia, its predictors, and association with outcome. Pediatr Blood Cancer, 2020. 67(4): p. e28163.

8. Andersson, B., et al., Vitamin D status in children over three decades - Do children get enough vitamin D? Bone Rep, 2016. 5: p. 150-152.

9. Revuelta Iniesta, R., et al., Systematic review and meta-analysis: Prevalence and possible causes of vitamin D deficiency and insufficiency in pediatric cancer patients. Clin Nutr, 2016. 35(1): p. 95-108.

10. Iniesta, R.R., et al., 5-Hydroxyvitamin D concentration in paediatric cancer patients from Scotland: a prospective cohort study. Br J Nutr, 2016. 116(11): p. 1926-1934.

11. Genc, D.B., S. Vural, and G. Yagar, The Incidence of and Factors Associated with Vitamin D Deficiency in Newly Diagnosed Children with Cancer. Nutr Cancer, 2016. 68(5): p. 756-61.

12. Young, J., et al., Impact of a Vitamin D Replacement Algorithm in Children and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. J Pediatr Hematol Oncol, 2018. 40(8): p. 594-7.

PER FRISK, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR KVINNORS OCH BARNS HÄLSA, UPPSALA UNIVERSITET, PER.FRISK@KBH.UU.SE

NATALJA JACKMANN, BARNCANCERLÄKARE VID AKADEMISKA SJUKHUSET OCH FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR KVINNORS OCH BARNS HÄLSA, UPPSALA UNIVERSITET, NATALJA.JACKMANN@AKADEMISKA.SE

För att varje patient är unik

Med patienten och forskning i fokus driver vi på Roche cancervården framåt tillsammans med de som delar vårt mål kring rätt behandling för rätt patient i rätt tid.

Inom cancervården sker en enorm utveckling av såväl diagnostik som behandlingsalternativ. Möjligheterna till individuellt anpassad vård är nu bättre än någonsin. Precisionsmedicin utgår från att varje patient är unik – med bättre behandlingsresultat för individen som mål.

Roche

M-SE-00000224 Maj 2020

Ny studie: **Strålbehandling** mot cancer kan orsaka **skador på hjärtats kranskärl**

Kvinnor som får strålbehandling i höga doser mot bröstcancer löper ökad risk att drabbas av skador på hjärtats kranskärl. Även risken för lungcancer ökar. Det visar en ny avhandling vid Umeå universitet signerad **Anna-Karin Wennstig**. I en sammanfattning pekar hon här på att det är viktigt att strålningen genomförs med så välriktad stråldos som möjligt och förklarar:
– Man ska inte av vara rädd för strålbehandling i sig. För många patienter är den en viktig del av behandlingen för att förebygga återfall. Men patienter och sjukvård bör vara medvetna om riskerna och vidta de åtgärder som går för att minimera dem.

Bröstcancer är en av våra vanligaste cancersjukdomar och drabbar cirka 8000 kvinnor per år i Sverige[1]. Tidigare diagnos till följd av införandet av mammografiscreeningen och stora framsteg inom den adjuvanta behandlingen de senaste decennierna har förbättrat överlevnaden i bröstcancer betydligt, och de flesta kvinnor som diagnostiseras med bröstcancer i tidigt stadium blir idag långtidsöverlevare. Denna glädjande utveckling ställer höga krav på de behandlingar som ges, och under senare år har ett ökat fokus lagts på biverkningar av behandling som på sikt kan påverka kvinnors hälsa och livskvalitet negativt.

Strålbehandling utgör en viktig del av den adjuvanta behandlingen vid bröstcancer och minskar tydligt risken för lokala återfall och död i bröstcancer[2, 3].

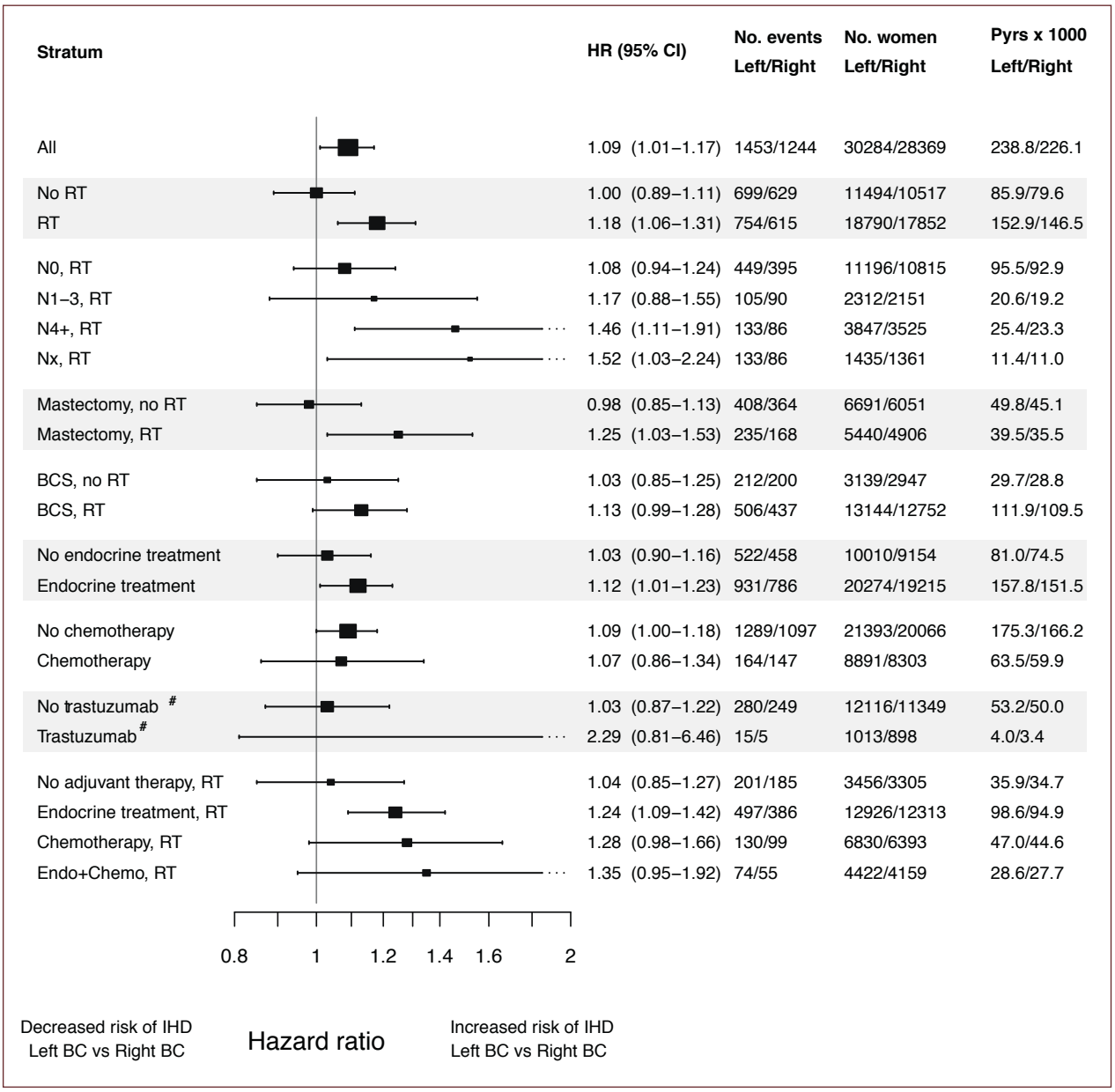
ENORM TEKNISK UTVECKLING

Den absoluta tilläggsnyttan av strålbehandling är avhängig den primära risken för återfall av cancersjukdomen och varierar betydligt mellan patienter. Under 1990-talet publicerades flera större studier där man såg en ökad dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom hos kvinnor som erhållit strålbehandling och vid de behandlingar som gavs under 1960-

och 1970-talen övervägde risken för död i hjärtsjukdom i princip nyttan av strålbehandling[4,5]. Ett flertal studier kunde också påvisa en ökad risk för lungcancer hos de kvinnor som fått strålbehandling under den här tidsperioden[6,7]. Strålbehandlingen har genomgått en enorm teknisk utveckling med sjunkande hjärt- och lungdoser som följd vilket minskat risken för långtidsbiverkningar [8,9]. En övergång till att ge thorax- och bröstbestrålning med tangentiella strålfält har minskat medelhjärtdosen betydligt men de delar av kranskärlen som ligger nära thoraxväggen, fram för allt LAD (left anterior descending artery), kan fortfarande er-

”Strålbehandlingen har genomgått en enorm teknisk utveckling med sjunkande hjärt- och lungdoser som följd vilket minskat risken för långtidsbiverkningar.

RISK FÖR ISCHEMIC HJÄRTSJUKDOM (IHD) HOS KVINNOR MED VÄNSTERSIDIG BRÖSTCANCER JÄMFÖRT MED HÖGERSIDIG BRÖSTCANCER.

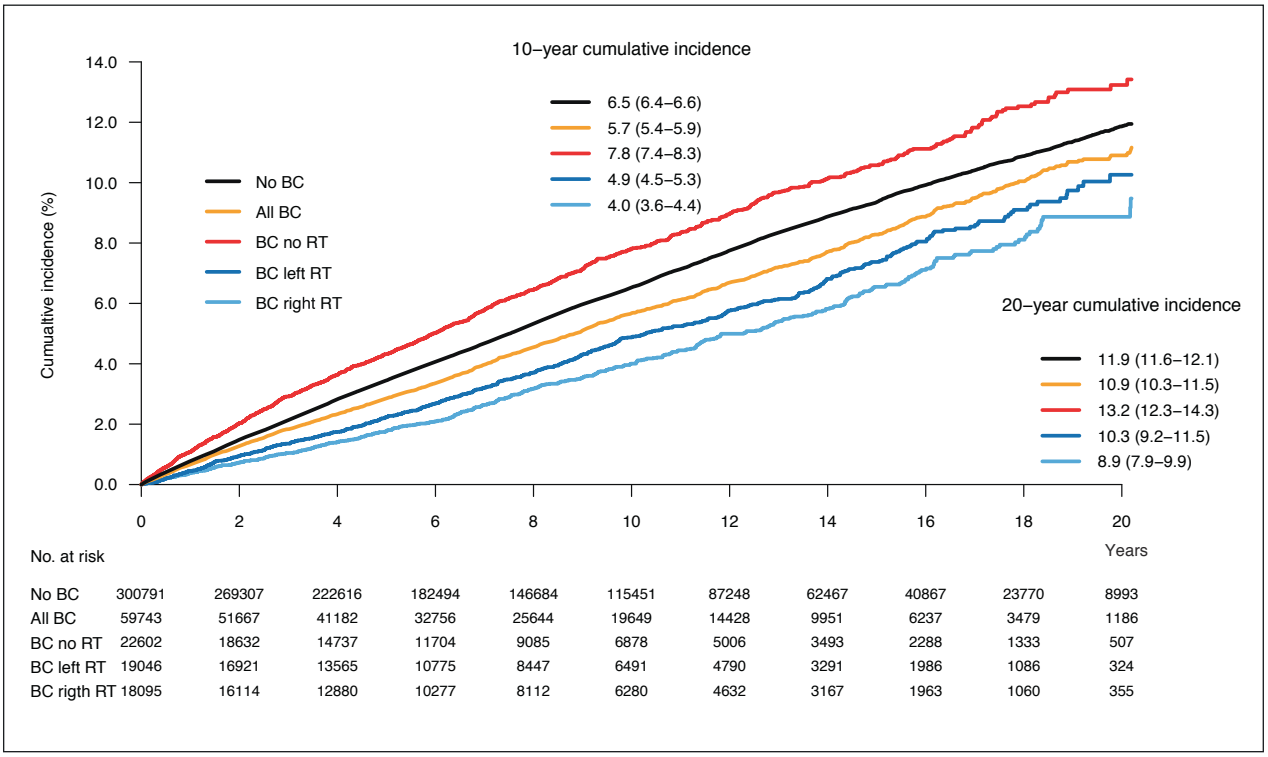


Figur 1. Kvinnorna stratifierades för strålbehandling (RT), RT i relation till patologisk lymfkörtelstatus, typ av kirurgi, endokrin behandling, kemoterapi, och behandling med trastuzumab. Justerat för antal tidigare IHD, tid från senaste IHD, Charlson Comorbidity Index (IHD exkluderat), och utbildningsnivå. Hazard ratio (HR), Konfidens intervall (CI), antal (No.), patientår (Pyrs), och bröstbevarande kirurgi (BCS).
#inkluderade kvinnor diagnostiserade 2005 och senare.

hålla höga stråldoser trots att medelhjärtdosen ligger inom de dosrestriktioner som rekommenderas[10]. Det övergripande målet i min avhandling var att studera risken för ischemisk hjärtsjukdom och lungcancer hos kvinnor som fått adjuvant strålbehandling för bröstcancer med mer moderna tekniker.

I avhandlingen studerades kvinnor från Stockholm, Uppsala-Örebro och Norra regionen som mellan 1992 och 2012 behandlats för bröstcancer. Två av avhandlingens studier gjordes inom ramen för BCBaSe (Breast Cancer Data-Base Sweden). BCBaSe är en relativt nybildad studiedatabas där alla kvinnor som diagnostiserats med bröstcancer mellan 1992 och 2012 i Stockholm, Uppsala-Örebro och Norra regionen är inkluderade. Till varje kvinna har fem åldersmatchade kvinnor utan bröstcancerdiagnos vid den aktuella tidpunkten kopplats, och kohorten innehåller totalt 68 089 kvinnor med bröstcancer och 340 352 kvinnor utan bröstcancer. BCBaSe-kohorten är länkad och har ett flertal andra populationsbaserade register såsom Patientregistret, Läkemedelsregistret, Cancerregistret, Dödsorsaksregistret och LISA (Longitudinell integrationsdatabas för sjukförsäkrings- och arbetsmarknadsstudier). Kvinnorna i studiedatabasen är avidentifierade och personnummer är ersatta med löpnummer, vilket gör att enbart uppgifter som är dokumenterade i de aktuella registren är tillgängliga.

KUMULATIV INCIDENS AV ISCHEMISK HJÄRTSJUKDOM.



Figur 2. Kumulativ incidens av ischemisk hjärtsjukdom (IHD) för kvinnor utan bröstcancer (BC) diagnos, för alla kvinnor med BC, för kvinnor med BC som inte fått strålbehandling (RT), kvinnor med BC som fått vänstersidig RT, och kvinnor med BC som fått högersidig RT. Antal (No.).

HÄLSOSAMMARE LIVSSTIL

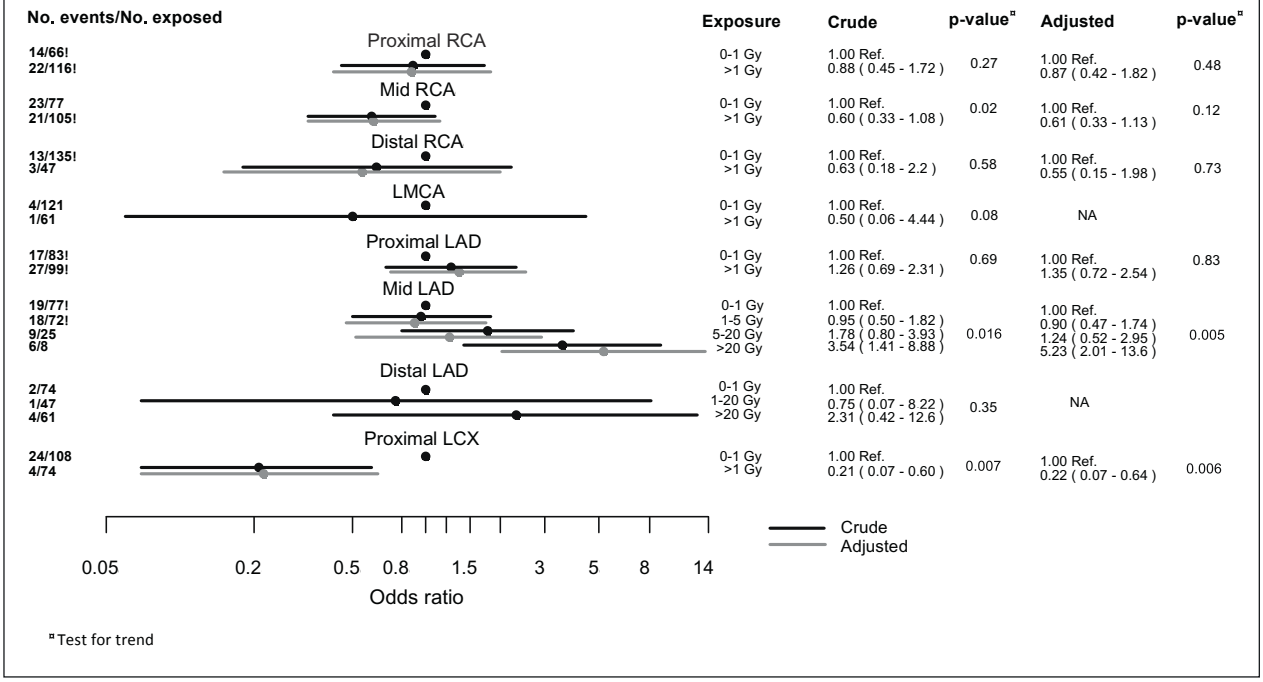
I den ena av studierna studerades risk för ischemisk hjärtsjukdom efter strålbehandling[11]. Cox regressions-analyser genomfördes för att bedöma risk och Kaplan-Meier-analyser för att bedöma kumulativ incidens. I en första analys jämfördes kvinnor med bröstcancer mot kvinnor utan bröstcancer och i denna sågs en lägre risk för ischemisk hjärtsjukdom hos kvinnor med bröstcancer, HR 0.91 (95 % CI 0.88-0.95). Detta mönster sågs enbart hos kvinnor som fått strålbehandling eller annan medicinsk onkologisk behandling. Att kvinnor med bröstcancer har en lägre risk för ischemisk hjärtsjukdom har också observerats i andra studier och kan vara kopplat till en mer hälsosam livsstil före och efter bröstcancerdiagnos, samt att vissa levnadsmönster som till exempel multiparitet kan vara associerade till en lägre risk för bröstcancer men en högre risk för hjärt-kärlsjukdom. Kvinnor som inte var selekterade för strålbehandling hade en högre samsjuklighet och var äldre vid bröstcancerdiagnos vilket sannolikt förklarar varför de hade en högre risk för ischemisk hjärtsjukdom. Att kvinnor med bröstcancer riskerar att dö i förtid på grund av sin cancersjukdom och därmed inte hinner utveckla andra sjukdomar kan också vara en bidragande orsak till dessa fynd. Då det var svårt att jämföra kvinnor med bröstcancer mot kvinnor utan bröstcancer, eller kvinnor som fått strålbehandling mot den grupp som ej fått strålbehandling valde vi att jämföra kvinnor som fått vänstersidig strålbehandling mot de som fått högersidig strålbehandling. Den stråldos som erhålls vid strålbehandling mot vänster bröst är väsentligt högre än den som erhålls vid strålbehandling mot höger bröst. En signifikant ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom sågs vid vänstersidig strålbehandling, HR 1.18 (95 % CI 1.06-1.31), Figur 1. Risken var ännu högre hos kvinnor med mer utbredd lymfkörtelmetastasering i armhålan samt hos kvinnor som också fick systemisk behandling med cytostatika och hormonella läkemedel. Den kumulativa incidensen var högre hos kvinnor som fått vänstersidig strålbehandling jämfört med högersidig strålbehandling redan de första åren efter behandling och skillnaden kvarstod vid längre uppföljningstid, Figur 2[11].

MER ÄN FÖRDUBBLAD RISK

I en annan av studierna undersöktes risk för lungcancer efter strålbehandling (manuskript). Kvinnor med bröstcancer som erhållit strålbehandling hade en drygt fördubblad risk för lungcancer jämfört med kvinnor utan bröstcancer, HR 2.35 (95 % CI 1.54-3.59). Kvinnor med bröstcancer som strålbehandlats hade högre kumulativ incidens av lungcancer jämfört med kvinnor med bröstcancer som inte strålbehandlats och kvinnor utan bröstcancer. Denna skillnad var märkbar fem år efter behandling och ökade med längre uppföljningstid. Lungcancer-specifik överlevnad var signifikant högre hos kvinnor med tidigare BC-diagnos jämfört med kvinnor utan tidigare BC.

Höga stråldoser till kranskärl är associerade till kranskärlsskada och är sannolikt den viktigaste förklaringen till den ökade risken för den hjärtsjukdom som observerats efter strålbehandling. Nuvarande dosrekommendationer vid strålbehandlingsplanering är baserade på medeldosen till

RISK FÖR KRANSKÄRLSINTERVENTION.



Figur 3. Odds ratio (OR) för kranskärlsintervention vid olika medeldoser till kranskärlssegment.
Höger kranskärl (RCA), vänster kranskärls huvudstam (LMCA), vänster kranskärls främre nedåtgående gren (LAD), vänster kranskärls cirkumflexa gren (LCX), konfidensintervall (CI), Gray (Gy), referens (Ref.), och ej tillämplig (NA).
*Justerad för ålder vid bröstcancerdiagnos (BC), kalenderår för BC-diagnos, registreringsår i SCAAR, endokrin terapi, kemoterapi, BMI och rökstatus.

hela hjärtat, men då kranskärlen kan erhålla höga stråldoser trots att medelhjärtdosen ligger inom de dosrestriktioner som rekommenderas behövs separata dosrestriktioner för kranskärlen. I en av avhandlingens studier undersöktes sambandet mellan stråldos till kranskärlen och efterföljande interventionskrävande kranskärlsstenos[12]. För att identifiera kvinnor som fått CT-dosplanerad (datortomografi) strålbehandling och därefter kranskärlsstenos samkördes bröstcancerregistren från Stockholm, Uppsala-Örebro och Norra regionen som mellan 1992 och 2012 med SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Register). Totalt studerades 182 kvinnor och för dem ritades kranskärlen in i de CT-bilder som användes för dosplaneringen inför strålbehandlingen och delades in i mindre segment. Stråldoser till kranskärlsegmenten beräknades utifrån dosdistributionen i den ursprungliga strålplanen, och information angående lokalisation för kranskärlsstenoser hämtades från SCAAR. Analyser utfördes för varje segment för sig och segment som erhöll doser < 1 Gy användes som referens. Huvudfyndet i studien var en femfaldigt ökad risk för en kliniskt relevant stenos i mellersta LAD vid stråldoser över 20 Gy jämfört med doser < 1 Gy i detta segment, OR 5.23 (95 % CI 2.01-13.6), Figur 3[12].

KRANSKÄRL LOKALISERAS

Kranskärl är små strukturer och kan vara svåra att lokalisera i de CT-bilder som ligger till grund för strålbehandlingsplanering. För att bedöma den inter-individuella variationen då olika bedömare ritar in kranskärlen i CT-bilder genomfördes en reproducerbarhets-studie i en grupp av 32 patienter[13]. Kranskärlen ritades in i patienternas dosplanerings-CT av tre onkologer oberoende av varandra, och spatiell skillnad i mm mellan de inritade kranskärlen samt variation i estimerad stråldos beräknades. Avståndet mellan centrum av de inritade kranskärlen var i median 1–4 mm för vänster kranskärl. För att bedöma variationen i dos beräknades ICC (intraclass correlation coefficient). ICC för medeldoser i vänster kranskärl varierade mellan 0,76 och 0.98 vilket talar för att skillnaderna i estimerade doser till största del berodde på variationer mellan patienter[13].

Sammanfattningsvis kunde vi se att kvinnor som strålbehandlats fram till 2012 hade en ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom och lungcancer. Vi kunde också visa att höga doser till delar av kranskärlen är direkt kopplade till en ökad risk för kranskärlsstenos på platsen för den uppmätta dosen. Det var genomförbart att rita in kranskärl i patienternas CT-bilder vid strålbehandlingsplanering, då särskilt LAD som är det kranskärl som är utsatt för de högsta stråldoserna. I de två populationsbaserade studierna där BCBaSe-kohorten studerades hade vi inte tillgång till information angående behandlingstekniker och doser på individuell nivå, men de flesta fick sannolikt CT-dosplanerad strålbehandling given med tangentiella fält. Patienterna behandlades innan andningsstyrda strålbehandlingsregimer introducerades i Sverige och då dessa minskar dosen till hela hjärtat och LAD är det sannolikt att risken för ischemisk hjärtsjukdom är mindre när dessa används. Andningsstyrd behandling erbjuds dock idag inte till alla patienter och är

JEVTANA®
(cabazitaxel)

Vid mCRPC

Förläng överlevnad[1]

- signifikant längre totalöverlevnad med JEVTANA jämfört med mitoxantron (15,1 mån jämfört med 12,7 mån) med 30 % reduktion i risk för död jämfört med mitoxantron*

Överkom resistens efter behandling med docetaxel[1,2]

*Medianöverlevnad mån (95 % CI) 15,1 (14,1-16,3) resp 12,7 (11,6-13,7), HR 0,70 (95% CI 0,59-0,83), p-värde < 0,0001, Jevtana 25 mg/m^2 + prednison 10 mg jämfört med mitoxantron 12mg/m^2 + prednison 10 mg

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

JEVTANA® (cabazitaxel), Rx, EF, L01CD04, cytostatikum som ges intravenöst. **Indikation:** Jevtana i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer som tidigare behandlats med docetaxelinnehållande behandling. **Dosering:** Den rekommenderade dosen av Jevtana är 25 mg/m^2 administrerat som en 1-timmes intravenös infusion var tredje vecka i kombination med oralt givet prednison eller prednisolon 10 mg dagligen under hela behandlingen. **Styrkor och förpackningar:** Jevtana 60 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning. För varnings- och försiktighetsföreskrifter samt ytterligare information se www.fass.se. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av SPC: juli 2019.

C-SE-2000002 (v 1.0) JUN 2020

SANOFI GENZYME

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

> ***Det är av stor vikt att i större utsträckning individualisera strålbehandlingen där vi behöver ta hänsyn till patient-specifika riskfaktorer för tumörrecidiv och långtidsbiverkningar.***

inte heller alltid lämplig eller möjlig att genomföra. Resultaten från avhandlingen visar på vikten av att man implementerar dessa tekniker fullt ut och fortsätter att arbeta med att utveckla tekniker som sänker stråldosen till hjärtat och lungorna. Partiell strålbehandling ger avsevärt lägre hjärtdoser och är ett alternativ för vissa patientgrupper och för patienter med tumörer av lågrisk-karaktär kan man också överväga att avstå strålbehandling helt. Det är av stor vikt att i större utsträckning individualisera strålbehandlingen där vi behöver ta hänsyn till patient-specifika riskfaktorer för tumörrecidiv och långtidsbiverkningar. I likhet med medicinsk behandling av bröstcancer pågår flera studier där olika genuttryck studeras för kunna selektera fram de patienter som har större vinst av strålbehandling och dessa metoder kan komma att bli ett viktigt verktyg för att optimera behandlingen. Flera studier har visat att risken för både ischemisk hjärtsjukdom och lungcancer efter strålbehandling är betydligt högre hos rökare[9], så ett aktivt arbete för att motivera patienter till rökstopp är också av yttersta vikt.

REFERENSER:

1. ancer i siffror 2018. The Swedish National Board of Health and Welfare. [Available from: https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2018-6-10.pdf. Retrieved 18sep2019.

2. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005;366(9503):2087-106.

3. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet. 2011;378(9804):1707-16.

4. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. N Engl J Med. 1995;333(22):1444-55.

5. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 2000;355(9217):1757-70.

6. Henson KE, McGale P, Taylor C, Darby SC. Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer. Br J Cancer. 2013;108(1):179-82.

7. Grantzau T, Overgaard J. Risk of second non-breast cancer after radiotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 762,468 patients. Radiother Oncol. 2015;114(1):56-65.

8. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Goldman U, Darby SC, Hall P, et al. Cardiac doses from Swedish breast cancer radiotherapy since the 1950s. Radiother Oncol. 2009;90(1):127-35.

9. Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson SJ, Bergh J, et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. J Clin Oncol. 2017;35(15):1641-9.

10. Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, Walker V, Lairez O, Lapeyre M, et al. Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study). Radiat Oncol. 2019;14(1):29.

11. Wennstig AK, Wadsten C, Garmo H, Fredriksson I, Blomqvist C, Holmberg L, et al. Long-term risk of ischemic heart disease after adjuvant radiotherapy in breast cancer: results from a large population-based cohort. Breast Cancer Res. 2020;22(1):10.

12. Wennstig AK, Garmo H, Isacsson U, Gagliardi G, Rintela N, Lagerqvist B, et al. The relationship between radiation doses to coronary arteries and location of coronary stenosis requiring intervention in breast cancer survivors. Radiat Oncol. 2019;14(1):40.

13. Wennstig AK, Garmo H, Hallstrom P, Nystrom PW, Edlund P, Blomqvist C, et al. Inter-observer variation in delineating the coronary arteries as organs at risk. Radiother Oncol. 2017;122(1):72-8.

ANNA-KARIN WENNSTIG, SPECIALIST INOM ONKOLOGI, ÖVERLÄKARE PÅ ONKOLOGKLINIKEN VID SUNDSVALLS SJUKHUS, ANNA-KARIN.WENNSTIG@UMU.SE

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

TECENTRIQ®
atezolizumab

TECENTRIQ INDIKATIONER

Trippel-negativ bröstcancer (TNBC)

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

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

TECENTRIQ monoterapi som andra linjens behandling vid lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC. Patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC bör också ha fått målstyrd behandling innan de behandlas med TECENTRIQ.

TECENTRIQ i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin som första linjens behandling vid metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp. Hos patienter med EGFR-muterad eller ALK-positiv NSCLC är TECENTRIQ i kombination med bevacizumab, paklitaxel och karboplatin indicerat först efter att lämplig målstyrd behandling har sviktat.

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

Småcellig lungcancer (SCLC)

TECENTRIQ i kombination med karboplatin och etoposid som första linjens behandling vid utbredd småcellig lungcancer.

Urotelialt carcinom (UC)

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

TECENTRIQ® (atezolizumab), PD-L1 hämmare, L01XC32 (Rx, EF).
Varningar och försiktighet: Immunrelaterade biverkningar: kan inträffa efter den sista dosen atezolizumab. Baserat på biverkningens svårighetsgrad bör atezolizumab sättas ut och kortikosteroider administreras. **Förpackningar**: Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1200 mg respektive 840 mg atezolizumab. Senaste produktresumé uppdaterad 2019-09-03 (1200mg) och 2019-08-26 (840mg). För fullständig information, se fass.se

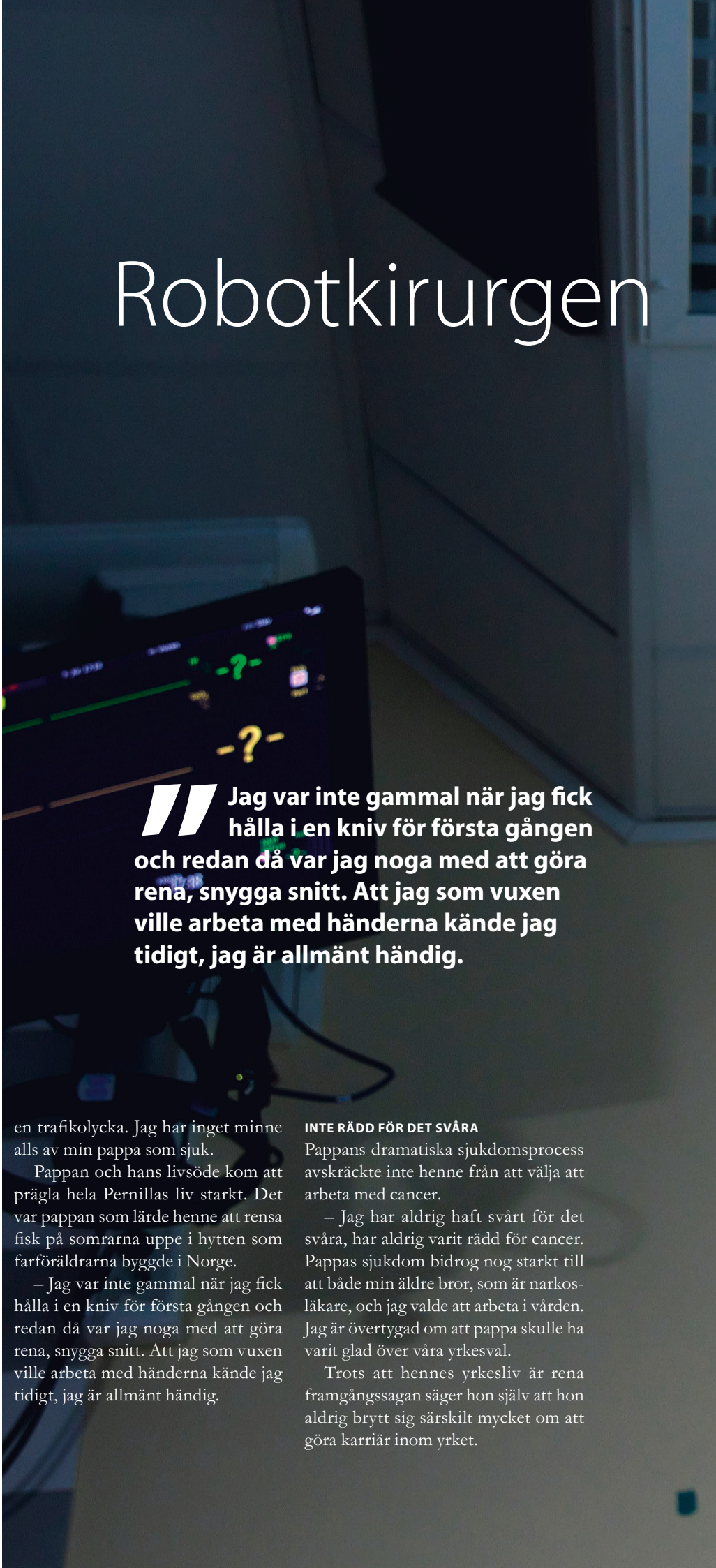
▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Rapporteringen ska göras till Läkemedelsverket www.lakemedelsverket.se eller direkt till Roche på sverige.safety@roche.com eller via telefon 08-726 12 00.

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

SE/TCN/0919/0006(1)

Robotkirurgen

Att hon skulle bli en framgångsrik robotkirurg som vuxen hade hon förstås ingen aning om som barn, men hon lärde sig tidigt att skickligt hantera en kniv när hon rensade fisk.
– Jag har alltid gillat att använda händerna, att satsa på kirurgi var ett självklart val, säger Pernilla Dahm-Kähler, docent vid Kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset och en av landets främsta tumörkirurger inom gynekologi.



”Jag var inte gammal när jag fick hålla i en kniv för första gången och redan då var jag noga med att göra rena, snygga snitt. Att jag som vuxen ville arbeta med händerna kände jag tidigt, jag är allmänt händig.

Det är oftast ingen slump att en person väljer att arbeta inom vården. Och Pernilla Dahm-Kähler är inget undantag.

– Jag är praktiskt taget född in i vården. Min pappa, som kom från Norge, var sjukhusintendent på Mölndals sjukhus och vi bodde i tjänstebostaden på området, berättar hon.

När hon var nio år insjuknade hennes pappa i akut hjärntumör. Efter bara tre månader avled han.

– Det blev en svår chock för hela familjen. Eftersom det gick så fort kändes det som om han hade råkat ut för en trafikolycka. Jag har inget minne alls av min pappa som sjuk.

Pappan och hans livsöde kom att prägla hela Pernillas liv starkt. Det var pappan som lärde henne att rensa fisk på somrarna uppe i hytten som farföräldrarna byggde i Norge.

– Jag var inte gammal när jag fick hålla i en kniv för första gången och redan då var jag noga med att göra rena, snygga snitt. Att jag som vuxen ville arbeta med händerna kände jag tidigt, jag är allmänt händig.

INTE RÄDD FÖR DET SVÅRA

Pappans dramatiska sjukdomsprocess avskräckte inte henne från att välja att arbeta med cancer.

– Jag har aldrig haft svårt för det svåra, har aldrig varit rädd för cancer. Pappas sjukdom bidrog nog starkt till att både min äldre bror, som är narkosläkare, och jag valde att arbeta i vården. Jag är övertygad om att pappa skulle ha varit glad över våra yrkesval.

Trots att hennes yrkesliv är rena framgångssagan säger hon själv att hon aldrig brytt sig särskilt mycket om att göra karriär inom yrket.

som brinner för att förbättra vården vid **ovarialcancer**

Docent Pernilla Dahm-Kähler på Kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, blev 2005 Sveriges första certifierade subspecialist när Gynekologisk Tumörkirurgi blev en egen subspecialitet för kvinnor med gynekologisk cancer.

– Nej, jag har inte tänkt i sådana banor. Jag har drivits framåt av energi och framtidstro och satsat på det jag ville göra. Jag visste från början att jag ville bli kirurg och fick ett vikariat på Kvinnokliniken i Mölndal direkt efter examen. Jag trivdes jättebra där, fick lära mig mycket, bland annat att göra manuella kejsarsnitt. Efter ett vikariat i Varberg återvände jag till Mölndal där jag gjorde min AT-tjänstgöring.

Intresset för kvinnosjukdomar började med andra ord tidigt. Hon fick rådet att fortsätta på KK och har aldrig ångrat sig.

– När man arbetar inom gynekologi har man hela panoramat, det blir aldrig ensidigt, säger Pernilla som efter ST-tjänstgöring på Sahlgrenska Universitetssjukhuset blev rekryterad till enheten för gynekologisk tumörkirurgi.

PRISAD PROCESSLEDARE

Nu har hon varit verksam där i 20 år och framgångarna är minst sagt anmärkningsvärda. I februari i år utsågs hon till årets processledare i Västra sjukvårdsregionen för sina insatser inom äggstockscancerprocessen.

– Jag är mycket stolt över att vår process inom gynekologisk cancer har blivit uppmärksammad, säger Pernilla, som länge har arbetat för en centralise-

"Det finns mycket kvar att förbättra när det gäller äggstockscancer", säger Pernilla Dahm-Kähler, som är regional processledare för äggstockscancer i Västra sjukvårdsregionen. 2014 utsågs hon till Årets Eldsjäl av Nätverket mot gynekologisk cancer.

ring av kirurgi för patienter med avancerad äggstockscancer till SU.

De senaste siffrorna, baserade på en vetenskaplig studie med Pernilla Dahm-Kähler som huvudförfattare, visar att den totala överlevnaden hos dessa patienter har förbättrats med 21 procent de senaste tre åren. En statistik som förstås är ett mycket glädjande kvitto på att strategin med centralisering tycks fungera.

– Tack vare att vi kunde visa så tydliga resultat, hårda siffror som vi fick fram via kvalitetsregistret, lyckades vi till slut övertyga regionen om att satsa på centralisering men det har varit en lång och hård kamp, konstaterar hon och tillägger att hon faktiskt gillar att ”bråka” med politiker, envis och målmedveten som hon är.

– Men jag ”bråkar” eller argumenterar bara om det är till gagn för patienterna, förtydligar hon.

Trots en kraftigt förbättrad vård är det långt ifrån alla kvinnor som överlever äggstockscancer. Årligen diagnostiseras omkring 700 kvinnor i Sverige och av dem avlider 550 kvinnor i sjukdomen. Enligt en rapport som beställts av Nätverket mot gynekologisk cancer (som utsåg Pernilla till årets Eldsjäl 2014) kostar denna sjukdom samhället minst 824 miljoner kronor per år (2018).

”MYCKET KVAR ATT GÖRA”

– Äggstockscancer är fortfarande en trist sjukdom där det finns mycket kvar att göra. Vi måste göra bättre och mer. Tidig diagnos är viktigast av allt, då är prognosen i allmänhet god.

Att införa allmän screening är dock ännu inte möjligt.

– Eftersom äggstockscancer har många olika celltyper är det svårt att hitta markörer men kvinnor bör uppmanas att gå på regelbundna gynekologiska hälsokontroller och givetvis alltid söka vård om olika symtom uppkommer.

Som regional processägare ser hon som sin främsta uppgift att hela tiden arbeta för en bättre vård.

– Jag gör en årlig gyncancerturné i regionen för att få ett helhetsgrepp om hur det ser ut. Det är ett väldigt givande uppdrag, säger Pernilla som utstrålar ett genuint och mycket varmt yrkesengagemang.

Det råder ingen tvekan om att hon verkligen älskar sitt jobb. Och det inbegriper i allra högsta grad en omsorg om patienterna. Att hon blev utsedd till regional processledare berodde inte bara på hennes skicklighet som kirurg utan också på hennes omvittnade engagemang för både patienter och närstående.

Hon har kämpat länge för en centraliserad kirurgi för patienter med avancerad äggstockscancer – något som i en studie visat sig förbättrat överlevnaden med 21 procent.

– Lusten och passionen måste finnas för att kunna göra ett bra jobb. Att kunna kommunicera är självklart för dagens kirurger.

Hon betonar att det mest givande i hennes jobb är att kunna se tydliga resultat. Som forskare ägnar hon sig åt att bland annat studera överlevnad och livskvalitet hos kvinnor med avancerad äggstockscancer. Inom kort kommer en ny studie om femårsöverlevnaden att publiceras.

Hon forskar även på livmodercancer och livmoderhalscancer.

detta minnesvärda år även har utsetts till 2020 års Lennanderföreläsare i kirurgi för sina ”enastående insatser som kirurg och forskare”.

Två dagar i veckan arbetar hon kliniskt, i synnerhet med roboten, hennes främsta arbetsredskap sedan tio år.

– Roboten är en förfinad utveckling av titthålskirurgi, förklarar hon. Eftersom de kostar runt 17 miljoner styck finns de bara på de stora sjukhusen. Robotkirurgi är verkligen värdeskapande för patienterna, särskilt när det handlar om komplexa gynekologiska operationer. Infektionsrisken är minskad, man blöder mindre och återhämtar sig snabbare. Jag har just nu en doktorand som tittar på bland annat hälsoekonomin med robotkirurgi.

Så vad gör en så engagerad arbetsentusiast på sin fritid? Finns det en sådan?

– Ja, självklart, annars skulle man ju inte orka. I min familj, min man och våra två vuxna barn, älskar vi att åka skidor och att rent allmänt röra på oss. Jag har faktiskt ett förflutet som konståkerska och jag yogar ofta. Men det här året har ju pandemin gjort att de flesta planer har fått ställas in.

Hon berättar att hon själv drabbades av en lindrig form av covid-19 under våren.

– Men tack och lov tycks cancervården inte ha påverkats nämnvärt.

”Lusten och passionen måste finnas för att kunna göra ett bra jobb. Att kunna kommunicera är självklart för dagens kirurger.

EVELYN PESIKAN
FOTO: MAGNUS GOTANDER

Pernilla Dahm-Kähler har inte bara ägnat sig åt tumörkirurgi utan även blivit känd för sina framgångsrika livmodertransplantationer – och här kan man verkligen se positiva resultat i form av livs levande bebisar.

2014 var hennes team först i världen med att möjliggöra en födsel av en pojke av en mamma som saknade egen livmoder men som fått en livmoder transplanterad. Och 2019 föddes världens första barn tack vare ett robotassisterat uttag av livmodern för transplantation.

– Vi har genomfört två olika livmodertransplantationsstudier, förklarar hon. Den första med vanlig öppen kirurgisk teknik. Där har vi idag nio födda barn, inklusive det första som föddes 2014. Den andra studien som är pågående handlar om robotassisterat uttag av livmodern. Det första barnet som kunde födas via denna teknik föddes 2019. I denna studie var jag huvudoperatör på robotoperationen.

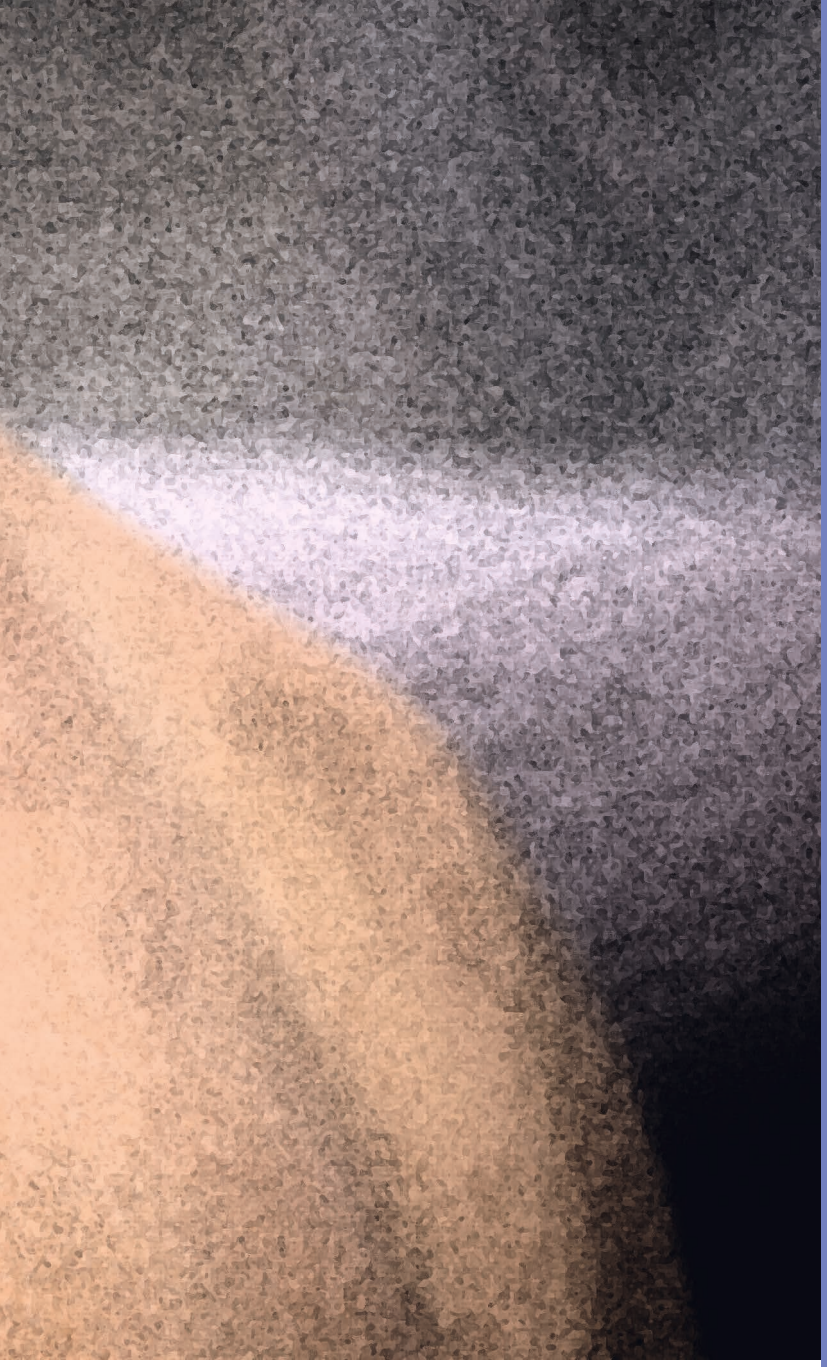
Roboten är Pernilla Dahm-Kählers viktigaste arbetsredskap. Utöver gynekologisk tumörkirurgi arbetar hon även med livmodertransplantationer, både med öppen kirurgisk teknik men numera också med robotassisterat uttag av livmodern. 2019 möjliggjorde hennes team att världens första barn kunde födas via denna teknik.

HAND I HAND MED TUMÖRKIRURGI

– Allt jag lärt mig genom åren inom cancerkirurgin har lett fram till detta. Men det är även så att jag lärt mig mycket genom livmodertransplantationerna och det har förbättrat mig som gynekologisk tumörkirurg. Det går hand i hand, konstaterar Pernilla, som

Nya terapier mot strålbiverkningar baseras på lokal justering av proteinet plasminogen

Mer än hälften av de cancerpatienter som behandlas för sin sjukdom erhåller någon form av strålbehandling. Strålning är mycket effektivt, men ger också biverkningar i form av skador på bestrålade hudområden – dermatit. Idag finns det ingen effektiv förebyggande terapi för att behandla uppkomst av radiodermatit. De strategier som används för att behandla dermatit är dessutom ineffektiva. Men nu visar ny forskning från Umeå lovande resultat vad gäller nya behandlingsstrategier och förhoppningsvis framtida läkemedel. Här beskriver forskarna **Mahsa Fallah** och **Tor Ny** de senaste rönen inom området, bland annat hur proteinet plasminogen kan användas.



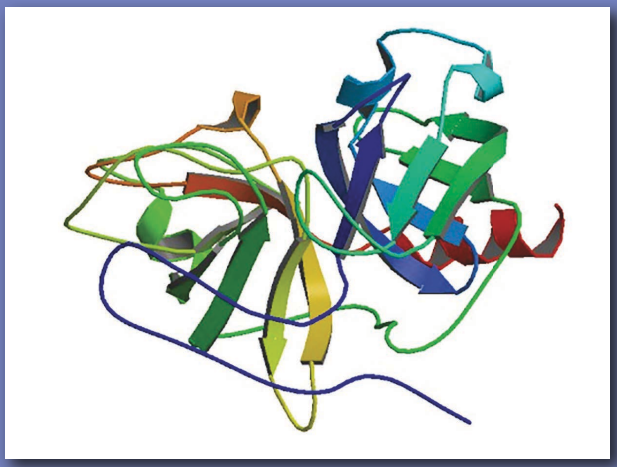
> ***Mekanismerna för hur vanliga sår på huden bildas och läker skiljer sig mycket från hur strålningsinducerade sår bildas och läker.***

Ungefär 50 procent av de cancerpatienter som behandlas för sin sjukdom får någon form av strålbehandling ensamt eller i kombination med andra terapier. Även om teknikerna för strålbehandling kontinuerligt utvecklas och förbättras drabbas många patienter av strålningsinducerade sidoeffekter på normal och icke cancerogen vävnad. Sådana biverkningar drabbar oftast vävnader med snabbt prolifererande celler, framförallt i huden, mag-tarmkanalen och benmärgen. När det gäller huden påverkas den faktiskt i någon form efter alla former av strålbehandling. Den tidigaste synliga reaktionen är erythem som inträffar hos över 90 procent av patienterna. Erythem kan senare övergå till deskvamation (avfjällning av huden) och i svårare fall även till att hudsår bildas. Strålningsinducerad dermatit är väldigt smärtsamt och påverkar patienternas livskvalitet mycket negativt och ibland medför att strålterapin inte kan fullföljas. Det finns även andra biverkningar av strålbehandling som kan komma betydligt senare, från månader till år efter strålbehandlingen. Sådana sena biverkningar av strålbehandling kan bland annat innefatta sårbildning och även utveckling av fibros.

De terapier man idag använder för att behandla strålningsinducerade biverkningar är inte optimala. Främst används krämer med eller utan tillsats av kortikosteroider, antibiotika eller olika typer av förband. Ibland när det gäller svåra skador krävs även hudtransplantationer.

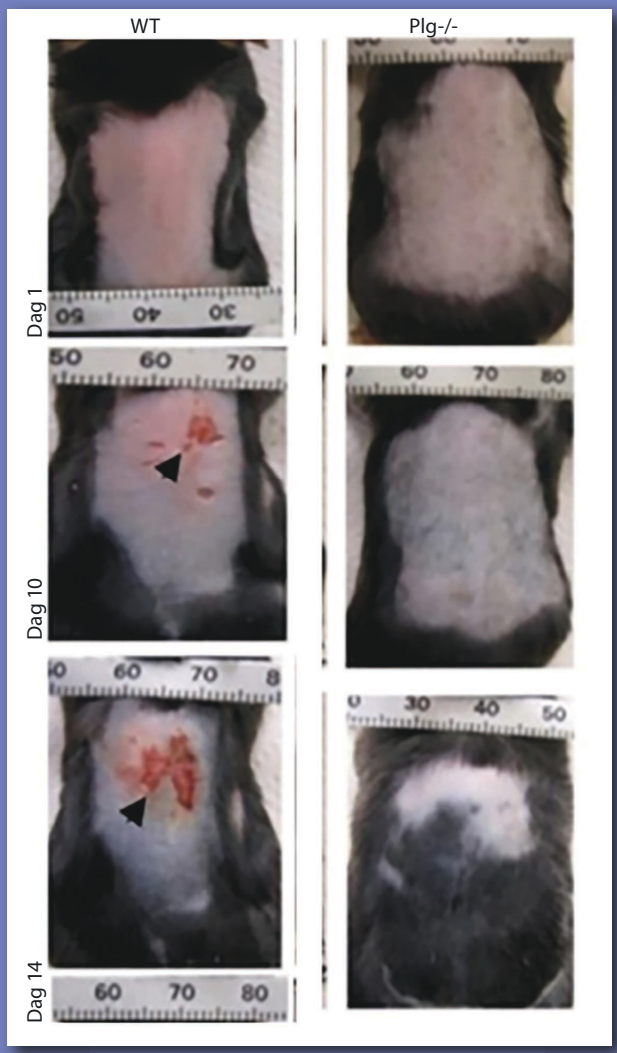
Mekanismerna för hur vanliga sår på huden bildas och läker skiljer sig mycket från hur strålningsinducerade sår bildas och läker. När det gäller vanliga hudsår orsakas sådana sår av någon form av trauma. Det kan vara ett snabbt mekaniskt, kemiskt eller värmetrauma. Läkningsprocessen när det gäller dessa sår består av tre delvis överlappande faser (inflammations-, vävnadsbildnings- och vävnadsomlagringsfasen). Under fysiologiska förhållanden aktiveras och

Figur 1



Figur 1. Kristalstruktur av den humana plasminogenmolekylens katalytiska domän. (X. Wang et al. Journal of Molecular Biology

Figur 2



Figur 2. Plasmaproteinet plasminogen krävs för att radiodermatit skall kunna utvecklas. Representativa bilder på hud från bestrålade möss av olika genotyper. Vänster panel (WT) är möss med normal nivå av plasminogen i cirkulationen. Höger panel (Plg -/-) är möss som saknar plasminogen i cirkulationen. Bilderna visar att radiodermatit utvecklas efter 10 dagar hos WT möss men att de möss som saknar plasminogen inte utvecklar några hudskador. Svarta pilar indikerar radiodermatit. (Fallah et al. Cell death & disease 2018).

termineras dessa tre läkningsfaser genom en koordinerad verkan av ett stort antal olika signalmolekyler som cytokiner, kemokiner och tillväxtfaktorer som tillsammans styr denna komplicerade biologiska process. Onormal aktivering eller terminering av någon av dessa faser kan resultera i att läkningsprocessen avstannar och att kroniska sår utvecklas. När det gäller bildning av strålningsinducerad dermatit eller strålningsinducerade hudsår är processen delvis annorlunda. Dessa sår utvecklas mer över tid och är orsakade av en oxidativ stress som orsakas av strålningen följt av ett kraftigt utbrott av inflammation som sedan ofta leder till en bristfällig vävnadsomlagring.

DE MOLEKYLÄRA MEKANISMERNA

De molekylära mekanismerna som orsakar strålningsinducerade hudskador är ej i detalj kända. Den huvudsakliga mekanismen bakom sådana skador är att strålningen ger brott på DNA-strängarna vilket främst sker i snabbt växande celler. Även reaktiva oxidativa radikaler (ROS) som induceras av strålningen anses vara viktiga för att starta utvecklingen av strålningsinducerade vävnadsskador. Strålningen och dess effekter leder också till att en mycket kraftig inflammationsreaktion startas upp. Utbrottet av den kraftiga inflammationen är en av de viktigaste orsakerna till att strålningsinducerade hudskador uppstår. Den kraftiga inflammationen är även orsak till att den efterkommande normala reparationen av hudskadorna undertrycks (Singh et al., 2016). Strålningen orsakar också skador på endotelceller i huden vilket leder till att kapilärer skadas, med ett reducerat blodflöde som följd (Denham et al., 2002). Även fibroblasterna i huden skadas av strålningen vilket bland annat leder till en defekt kollagensyntes med fibrosutveckling som följd (Dormand et al., 2005).

DÄRFÖR KRÄVS PLASMINOGEN

Plasminogen är ett pro-enzym som produceras i levern och utsöndras till cirkulationen i ganska höga koncentrationer (0,2 mg/ml). Se figur 1.

För att plasminogen skall vara verksamt krävs att plasmingenmolekylen aktiveras till sin aktiva form plasmin. Detta utförs av så kallade plasminogenaktivatorer och utförs genom en proteolytisk klyvning av plasminogenmolekylen. Plasmin som då bildas är ett aktivt protease som har många olika funktioner bland annat i den vaskulära fibrinolysen där plasmin löser upp fibrinkoagel som bildas i vår cirkulation (Chapin et al., 2015).

Under senare år har vår forskargrupp visat att plasminogen även har en viktig funktion när det gäller aktivering och kontroll av kroppens inflammationsförsvar. Våra studier har visat att plasminogen har en viktig regulatorisk funktion både när det gäller initiering och terminering av de inflammatoriska faserna (Li et al., 2005; Shen et al., 2014). Våra studier har även visat att plasminogen påskyndar läkningsprocessen av både akuta och diabetiska sår (Shen et al., 2012; Sulniute et al., 2016).

Eftersom ett kraftigt utbrott av inflammation är en av de viktigaste orsakerna till att strålinducerade hudskador uppstår och våra studier i andra system hade visat att plas-

minogen är en viktig inflammatorisk regulator valde vi att undersöka vilken funktion plasminogen har när det gäller utveckling och läkning av strålningsinducerade hudskador.

Med stöd från Cancerfonden startade vi ett prekliniskt forskningsprojekt där vi bestrålade normala wild-typs möss (WT) som har alla gener intakta samt möss där genen för plasminogen inaktiverats (plg-deficienta) möss. De båda musstammarna bestrålades med samma stråldos (15Gy) vid ett tillfälle. Som visas i figur 2 utvecklar de normala WT-mössen en hudskada redan efter 10 dagar som förvärras till ett sår efter 14 dagar. Mössen som saknade plasminogen var däremot i princip resistenta mot utvecklingen av radiodermatit och ingen hudskada kunde ses även efter 14 eller efter 21dagar (Fallah et al., 2018). Våra fortsatta studier av den molekylära mekanismen bakom plasminogenets effekt har visat att plasminogen är en viktig signalmolekyl i huden som efter bestrålning upp-reglerar uttrycket av många olika gener och då främst gener som är involverade i aktivering av och kontroll av inflammationen.

NYA TÄNKBARA LÄKEMEDELSKANDIDATER

Eftersom inflammation är en viktig orsak till att strålningsinducerade hudskador uppstår och plasminogen aktiverar inflammationen vore en substans som inhiberar plasminogenaktivering en ny tänkbar läkemedelskandidat för att förhindra bildning av strålningsinducerade vävnadsskador.

Tranexansyra (TXA) och epsilon-aminocaproic acid EACA) är två substanser som används kliniskt för att behandla blödningar som verkar genom att inhibera plasminogenaktivering. I experiment på möss har vi visat att behandling med TXA förhindrar att en skadlig inflammation induceras efter bestrålning. Denna behandling resulterade också i en dramatisk minskning av radiodermatit-utvecklingen hos normala WT-möss.

I figur 3 beskrivs mekanismen för hur plasminogen medverkar till att den skadliga inflammationen induceras och hur detta kan förhindras med TXA.

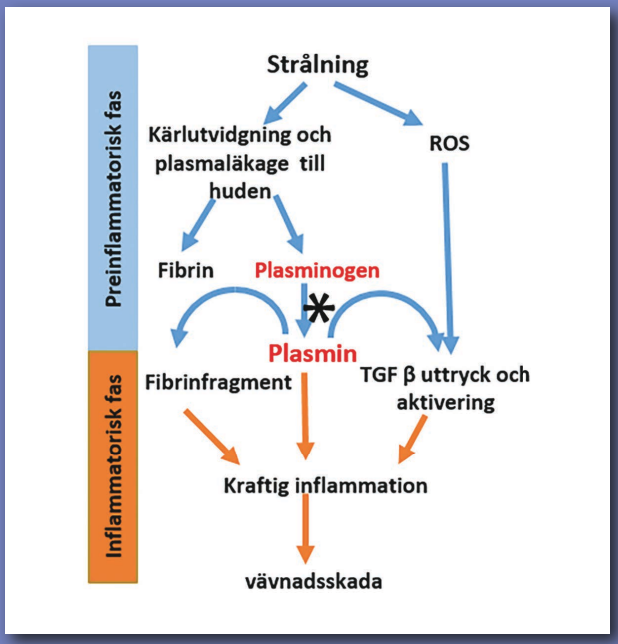
Behandling med TXA före eller under strålbehandlingen kan därför bli en ny strategi för att förhindra uppkomst av strålnings-inducerade vävnadsskador hos patienter.

LOKAL BEHANDLING FÖRBÄTTRAR

För närvarande finns inga biologiska läkemedel som påskyndar eller förbättrar läkningen av redan uppkomna strålbiverkningar när sådana väl har uppstått. Våra studier på läkning av andra typer av sår i möss har visat att plasminogen har en viktig roll och stimulerar läkning av såväl brännsår som kroniskt diabetiska sår (Shen et al., 2012; Sulniute et al., 2016). Vi initierade därför studier av plasminogenets roll för läkning av strålningsinducerade sår.

Våra studier i möss har visat att när strålningsinducerade hudskador väl har uppstått karakteriseras dessa av en kraftig infiltration av neutrofiler, hög fibrin-deposition samt högt uttryck av pro-inflammatoriska och pro-fibrotiska faktorer (Fallah et al., 2020). Vi har upptäckt att lokal injektion av plasminogen runt redan uppkomna strålningsinducerade sår hos WT-möss leder till en dramatisk förbättring av läkningsprocessen (Fallah et al., 2020). Vi fann

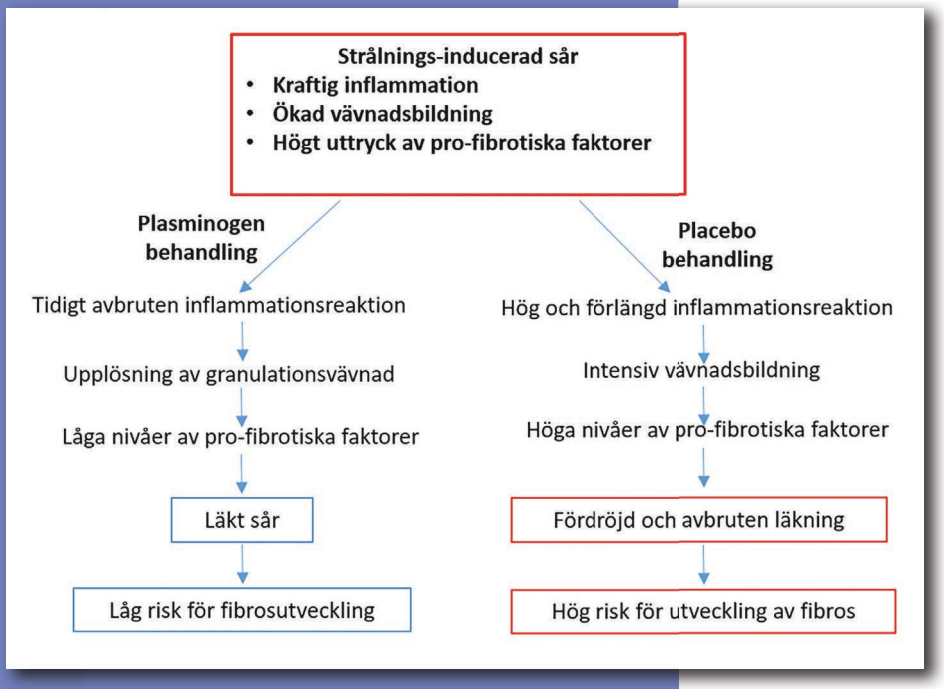
Figur 3



Figur 3. Modell som beskriver plasminogenets funktion när det gäller utveckling av strålnings-inducerade hudskador. Figuren visar att plasminogen har en central plats i utvecklingen av hudskador. Stjärnmarkeringen i figuren indikerar var man genom att behandla med TXA eller EACA kan förhindra påslag av den kraftiga inflammationen och därigenom att radiodermatit inte utvecklas. (Fallah et al. Cell death & disease 2018).

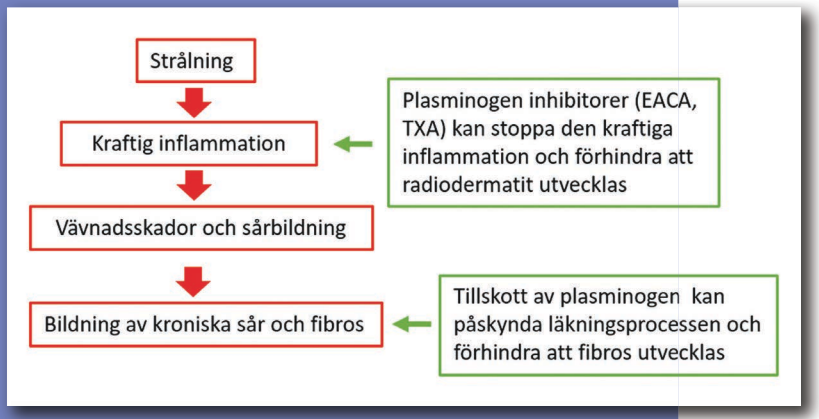
Eftersom inflammation är en viktig orsak till att strålningsinducerade hudskador uppstår och plasminogen aktiverar inflammationen vore en substans som inhiberar plasminogenaktivering en ny tänkbar läkemedelskandidat för att förhindra bildning av strålningsinducerade vävnadsskador.

Figur 4



Figur 4. Mekanism för läkning av radiodermatit med och utan tillsats av plasminogen. (Fallah et al. Cell death & disease 2020).

Figur 5



Figur 5. Schematisk bild över mekansimen som leder till bildandet av strålningsinducerade hudskador samt hur man genom att justera nivåer av plasminogen kan förhindra utvecklandet av strålnings-inducerade biverkningar. Genom att behandla med TXA eller EACA kan man förhindra att strålbiverkningar uppstår. När hudskador väl har uppstått kan man genom att lokalt behandla med plasminogen påskynda läkningen samt minska risken för att kroniksa sår och fibros utvecklas.

att plasminogenbehandling av dessa sår minskar inflammationen och bildningen av granulationsvävnad och snabbar på re-epitheliseringen och utmognad av kollagen.

Våra detaljstudier där vi undersökar vilka gener som är uttryckta under fysiologisk sårläkning och läkning av strålbiverkningar har visat att att plasminogen verkar på gennivå och ändrar uttrycket av ett stort antal gener. Plasminogen nedreglerar uttrycket av vissa gener och uppreglerar uttrycket av andra. Dessa gener ingår i olika signaltransduktionsvägar och sammantaget leder detta till minskad inflammation och förbättrad omlagring av granulationsvävnad. Många av de faktorer som nedregleras av plasminogen är också pro-fibrotiska vilket vi tror kommer att leda till mindre fibrosbildning (Fallah et, al. 2020). I strålningsinducerade sår med kraftig inflammation styr plasminogen om läkningsprocessen så att den påskyndas och blir mer lik normal fysiologisk läkning. Därmed minskar också risken för att skadan ska utvecklas till fibros.

Sammantaget gör detta plasminogen till en attraktiv läkemedelskandidat för behandling av radiodermatit hos cancerpatienter. I figur 4 beskrivs hur plasminogenbehandling skulle kunna användas för att påskynda läkning av radiodermatit.

TVÅ OLIKA STRATEGIER

Plasmaproteinet plasminogen har både en skadlig och nyttig verkan när det gäller uppkomst och utveckling av strålbiverkningar. Våra studier i möss har visat att proteinet plasminogen krävs för att strålningsinducerade skador på huden ska uppstå. Men när en sådan skada väl har uppstått leder en lokal administration av plasminogen till att läkningsprocessen påskyndas. För närvarande finns inga biologiskt aktiva läkemedel på marknaden som förhindrar uppkomst av strålnings-inducerade sidoeffeekter eller som stimulerar en minskning av strålinducerad dermatit. I figur 5 beskrivs hur man genom att justera nivån av plasminogen har två nya terapimöjligheter för att minska biverkningar i form av skador på bestrålade hudområden.

I våra fortsatta studier avser vi studera de molekylära mekanismerna bakom effekten av plasminogen samt att välja optimal dos och tid för behandlingar. Vi avser också att studera om dessa behandlingar påverkar cancercellernas strålkänslighet. Den långsiktiga målsättningen med projektet är naturligtvis att slutföra de prekliniska studier som krävs för att en ansökan om kliniska prövningar ska kunna

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

Sammansättning*

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

***Indikationer**

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

Som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande magcancer inklusive adenokarcinom i den gastroesofageala övergången som behandlats med åtminstone två tidigare systemiska behandlingslinjer för avancerad sjukdom.

Dosering och administreringssätt*

Den rekommenderade startdosen av Lonsurf är 35 mg/m^2/dos administrerat oralt två gånger dagligen på dag 1–5 och dag 8–12 av varje 28-dagarscykel. Tabletterna ska tas med ett glas vatten inom en timme efter avslutad frukost och kvällsmat. Dosen beräknas utifrån kroppsyta och ska inte överstiga 80 mg/dos. Dosjusteringar kan vara nödvändiga beroende på individuell säkerhet och tolerans.

Tre dosminskningar är tillåtna till en dos om minst 20 mg/m^2 två gånger dagligen. Dosökning är inte tillåtet efter att dosen har minskats.

Kontraindikationer*

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Varningar och försiktighet*

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

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

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

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

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

Hjälpämne: innehåller laktos.

Interaktioner*

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

Fertilitet*

*Graviditet och amning**: rekommenderas ej

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

Framföra fordon och använda maskiner*

Utmattning, svindel eller sjukdomskänsla kan förekomma.

Biverkningar*

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

Vanliga: nedre luftvägsinfektion, febril neutropeni, lymfopeni, hypoalbuminemi, dysgeusi, perifer neuropati, dyspné, buksmärta, förstoppning, stomatit, oral sjukdom, hyperbilirubinemi, hand-fotsyndrom, utslag, håravfall, klåda, torr hud, proteinuri, feber, ödem, slemhinneinflammation, sjukdomskänsla, ökning av leverenzymer, ökning av alkaliskt fosfatas i blodet, viktminskning

Mindre vanliga: Septisk chock, infektiös enterit, lunginfektion, gallvägsinfektion, influensa, urinvägsinfektion, tandköttsinfektion, herpes zoster, fotsvamp, kandidos, bakteriell infektion, infektion, övre luftvägsinfektion, konjunktivit, cancersmärta, pancytopeni, granulocytopeni, monocytopeni, erytropeni, leukocytos, monocytos, dehydrering, hyperglykemi, hyperkalemi, hypokalemi, hypofosfatemi, hypernatremi, hyponatremi, hypokalcemi, gikt, ångest, sömnlöshet, neurotoxicitet, dysestesi, hyperestesi, hypestesi, svimning, parestesi, brännande känsla, letargi, svindel, huvudvärk, nedsatt synskärpa, dimsyn, diplopi, katarakt, ögontorrhet, yrsel, obehag i örat, angina pectoris, arytmi, palpitationer, emboli, hypertoni, hypotoni, rodnad, lungemboli, vätskeutgjutning i lungsäcken, rinnsnuva, dysfoni, orofaryngeal smärta, näsblödning, hosta, hemorragisk enterokolit, gastrointestinal blödning akut pankreatit, ascites, ileus, subileus, kolit, gastrit, refluxgastrit, esofagit, minskad magsäckstömning, utspänd buk, anal inflammation, munsår, dyspepsi, gastroesofageal refluxsjukdom, proktalgi, buckal polyp, tandköttsblödning, glossit, parodontal sjukdom, tandsjukdom, kväljningar, flatulens, dålig andedräkt, levertoxicitet, gallvägsutvidgning, hudfjällning, urtikaria, ljusöverkänslighetsreaktion, erytem, akne, hyperhidros, blåsor, nagelsjukdom, ledsvullnad, ledsmärta, skelettsmärta, muskelsmärta, muskuloskeletal smärta, muskelsvaghet, muskelspasmer, smärta i extremiteter, njursvikt icke-infektiös cystit, urineringsstörning, hematuri, leukocyturi, menstruationsstörning, allmän försämring av den fysiska hälsan, smärta, känsla av ändrad kroppstemperatur, xeros, obehag, ökning av kreatininhalten i blodet, QT-förlängning på elektrokardiogrammet, ökning av INR-värdet, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, ökning av blodurea, ökning av laktatdehydrogenas i blodet, minskning av totalprotein, ökning av C-reaktivt protein, minskning av hematokrit *Erfarenhet efter marknadsintroduktion:* Interstitiell lungsjukdom

Överdosering*

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

Förpackningstyp*

Varje förpackning innehåller 20, 40 eller 60 filmdragerade tabletter.

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

Senast godkända SPC: September 2019 *Övrig information.* R$_x$, F. *Vänligen se www. Fass.se för ytterligare information och priser

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

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

SERVIER TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

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

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

lämnas in till Läkelmedelverket vilket skulle kunna leda till två nya behandlingsmetoder för att minska stråL-inducerade biverkningar.

> *Våra studier i möss har visat att proteinet plasminogen krävs för att strålningsinducerade skador på huden ska uppstå. Men när en sådan skada väl har uppstått leder en lokal administration av plasminogen till att läkningsprocessen påskyndas.*

Fotnot: Forskningen i Tor Nys forskningsgrupp stöds av Cancerfonden, Cancerforskningsfonden Norrland, Lions Cancerforskningsfond samt Familjen Erling Persons Stiftelse. Detta projekt var ett samarbete med Bertil Lundskog Inst. För Medicinsk Biovetenskap (Patologi), samt Michael Johansson och Michael Blomqvist, Inst. för strålvetenskaper, alla tillhörande Umeå Universitet.

Referenser:

Chapin, J. C., & Hajjar, K. A. (2015). Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood reviews, 29(1), 17-24. doi:10.1016/j.blre.2014.09.003

Denham, J. W., & Hauer-Jensen, M. (2002). The radiotherapeutic injury--a complex 'wound'. Radiother Oncol, 63(2), 129-145.

Dormand, E. L., Banwell, P. E., & Goodacre, T. E. (2005). Radiotherapy and wound healing. Int Wound J, 2(2), 112-127. doi:10.1111/j.1742-4801.2005.00079.x

Fallah, M., Shen, Y., Brodén, J., Bäckman, A., Lundskog, B., Johansson, M., et al. (2018). Plasminogen activation is required for the development of radiation-induced dermatitis. Cell Death Dis, 9(11), 1051. doi:10.1038/s41419-018-1106-8

Fallah, M., Viklund, E., Bäckman, A., Brodén, J., Lundskog, B., Johansson, M., et al. (2020). Plasminogen is a master regulator and a potential drug candidate for the healing of radiation wounds. Cell Death Dis, 11(3), 201-201. doi:10.1038/s41419-020-2397-0

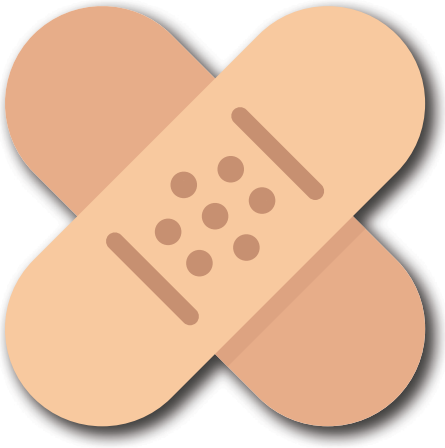
Li, J., Ny, A., Leonardsson, G., Nandakumar, K. S., Holmdahl, R., & Ny, T. (2005). The Plasminogen Activator/Plasmin System Is Essential for Development of the Joint Inflammatory Phase of Collagen Type II-Induced Arthritis. The American Journal of Pathology, 166(3), 783-792. doi:https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62299-7

Shen, Y., Guo, Y., Wilczynska, M., Li, J., Hellström, S., & Ny, T. (2014). Plasminogen initiates and potentiates the healing of acute and chronic tympanic membrane perforations in mice. Journal of Translational Medicine, 12(1), 5. doi:10.1186/1479-5876-12-5

Shen, Y., Guo, Y. Z., Mikus, P., Sulniute, R., Wilczynska, M., Ny, T., et al. (2012). Plasminogen is a key proinflammatory regulator that accelerates the healing of acute and diabetic wounds. Blood, 119(24), 5879-5887. doi:10.1182/blood-2012-01-407825

Singh, M., Alavi, A., Wong, R., & Akita, S. (2016). Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. Am J Clin Dermatol, 17(3), 277-292. doi:10.1007/s40257-016-0186-4

Sulniute, R., Shen, Y., Guo, Y. Z., Fallah, M., Ahlskog, N., Ny, L., et al. (2016). Plasminogen is a critical regulator of cutaneous wound healing. Thrombosis and Haemostasis, 115(5), 1001-1009. doi:10.1160/Th15-08-0653



MAHSA FALLAH, POST-DOC, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK KEMI OCH BIOFYSIK, UMEÅ UNIVERSITET, MAHSA.FALLAH@UMU.SE

TOR NY, SENIORPROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK KEMI OCH BIOFYSIK, UMEÅ UNIVERSITET, TOR.NY@UMU.SE

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

TVÅ DOSERINGSALTERNATIV FÖR KEYTRUDA® I MONOTERAPI

400 mg var 6:e vecka eller 200 mg var 3:e vecka

Dosering var 6:e vecka betyder så få som 8 infusioner per år*

Dosering för KEYTRUDA® som kombinationsbehandling är 200 mg var 3:e vecka

Stabiliteten för KEYTRUDA® efter spädning är 96 timmar i kylskåp och kan innefatta 6 timmar i rumstemperatur

Infusionstiden för båda doseringsalternativen är 30 minuter

*52 veckor/6=8.66 infusioner per år)

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

KEYTRUDA® (*pembrolizumab*) 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning; 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp, PD-1-hämmare, Rx, EF. SPC 11/2019

Indikationer: KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för adjuvant behandling av vuxna: • efter total resektion av melanom som involverat lymfkörtlar. KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med: • avancerat (inoperabelt eller metastaserat) malignt melanom. • metastaserad icke småcellig lungcancer (NSCLC) i första linjen vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 50 % av tumörcellerna och inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK. • lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 1% av tumörcellerna och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. • lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer; - som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi. • recidivierande eller metastaserad skivepitelcancer i huvud och hals (HNSCC) vars tumörer uttrycker PD-L1 i ≥ 50 % av tumörcellerna och som progredierat under eller efter avslutad platinabaserad kemoterapi. • metastaserad eller recidiverande inoperabel HNSCC i första linjen vars tumörer uttrycker PD L1 ≥ 1 enligt CPS. KEYTRUDA som kombinationsbehandling är indicerat för vuxna patienter med: • metastaserad icke-skivepitel NSCLC i första linjen vars tumörer inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK, med platinabaserad kemoterapi innehållande pemetrexed. • metastaserad NSCLC av skivepiteltyp i första linjens behandling med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel. • avancerad njurcellscancer (RCC) i första linjen med axitinib. • metastaserad eller recidiverande inoperabel HNSCC i första linjen med platinabaserad kemoterapi och 5 flurorouracil (5 FU), vars tumörer uttrycker PD L1 ≥ 1 enligt CPS.

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

Varningar och försiktighet: • Immunrelaterade biverkningar som förekommit i samband med behandling, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, inkluderar pneumonit, kolit, hepatit, nefrit endokrinopatier (såsom binjurebarksvikt, hypofysit, typ 1-diabetes mellitus, diabetesketoacidos, hypotyreos och hypertyreos) och hudbiverkningar. Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopatier. • Allvarliga immunrelaterade hudbiverkningar har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats hos patienter som fått pembrolizumab. Om SJS eller TEN bekräftas ska pembrolizumab sättas ut permanent. • Pembrolizumab måste sättas ut permanent vid: - immunrelaterade grad 3 biverkningar som återkommer, - varje immunrelaterad grad 4 toxicitet, undantaget endokrinopatier som kontrolleras med hormonell substitutionsbehandling eller hematologisk toxicitet hos cHL-patienter. • Följande ytterligare kliniskt signifikanta, immunrelaterade biverkningar har rapporterats i kliniska studier eller efter godkännandet: uveit, artrit, myosit, myokardit, pankreatit, Guillain-Barrés syndrom, myastent syndrom, hemolytisk anemi, sarkoidos och encefalit. • Hos patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) har akut GVHD, inklusive GVHD med dödlig utgång, rapporterats efter behandling med pembrolizumab. • Vid urotelial cancer ska läkaren innan insättning av behandling överväga den fördröjda effekten av pembrolizumab hos patienter med sämre prognos som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi. • Vid användning av pembrolizumab i kombinationsbehandling för patienter med NSCLC, HNSCC och RCC är de observerade biverkningsfrekvenserna högre, vilket speglar bidragen från var och en av komponenterna.

Interaktioner: Inga formella farmakokinetiska interaktionsstudier har utförts med pembrolizumab. Eftersom pembrolizumab elimineras från cirkulationen genom katabolism förväntas inga metabola läkemedelsinteraktioner. Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av pembrolizumab bör undvikas på grund av potentiell påverkan på pembrolizumabs farmakodynamiska aktivitet och effekt. Kortikosteroider kan dock användas som premedicinering när pembrolizumab används i kombination med kemoterapi, som antiemetiskt profylax och/eller för att minska biverkningar relaterade till kemoterapi.

För fullständig information se www.fass.se

MSD
INVENTING FOR LIFE

msd.se 08-5871 35 00

Copyright© 2020 Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB.
SE-KEY-00056 04/2020

MSD ONKOLOGI

NYA ARBETSSÄTT

vid Centrum för cancerrehabilitering

Patienten ska uppnå behandlingsmål – inte vara föremål för stödinsatser

Planerad specialiserad teamrehabilitering i öppen vård för patienter efter avslutad behandling har saknats i Sverige. Sedan 2017 har dock Centrum för cancerrehabilitering i Region Stockholm uppdraget att bedriva sådan rehabilitering. Här beskriver verksamhetschefen Maria Hellbom en förändrad syn på rehabilitering vid cancer.

Cancerrehabilitering förknippades länge med de rehabiliteringsvistelser som vissa landsting/regioner erbjuder eller som bekostas via fondmedel. I samband med att Regionala cancercentrum etablerades kom begreppet att innefatta rehabiliterande åtgärder för patienten under behandling.

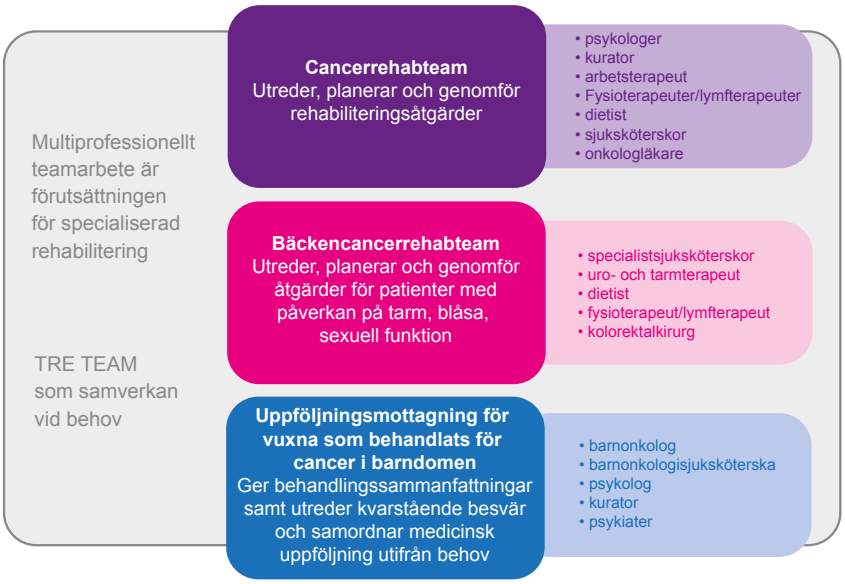
I Region Stockholm (då Stockholms läns landsting) ingick ett Centrum för cancerrehabilitering i den regionala cancerplanen 2016–2019, och beslutades inom ramen för Framtidens Hälso- och Sjukvård. Uppdraget gick till Stockholms Läns Sjukvårdsområde och en verksamhet med det unika uppdraget *planerad specialiserad cancerrehabilitering i öppenvård* öppnade sommaren 2017.

REHABILITERING EFTER CANCERBEHANDLING

En tidig tanke med Centrum för cancerrehabilitering var att samla all cancerrehabilitering i Stockholmsregionen under ett tak. Det visade sig vara svårt att genomföra under åren 2016–2018 då cancervården vid storsjukhusen var inne i en intensiv förändringsprocess. Fokus blev slutligen att ta emot patienter som var i slutfas av eller hade avslutat primär cancerbehandling. Fördelen med detta har varit att uppbyggnad av verksamheten har kunnat fokusera helt på planerad specialiserad teamrehabilitering.

REHABILITERANDE FÖRHÅLLNINGSSÄTT CENTRALT

En utmaning i uppbyggnad av Centrum för cancerrehabilitering har varit att behålla fokus på ett rehabiliterande förhållningssätt. För professionsteamen vid Centrum för cancerrehabilitering har det bland annat handlat om att våga släppa taget om ett reaktivt arbetssätt där åtgärder sätts in med främsta syfte att snarast möjligt lindra symtom. Då patienten är under aktiv behandling är det ett helt rimligt förhållningssätt eftersom det handlar om att underlätta för patienten att ta sig igenom behandling. Men efter behandling, då rehabilitering är huvudfokus, är syftet att patienten själv med stöd av det rehabiliterande teamet ska hitta en adaptiv, självständig och långsiktigt fungerande egen hantering. Då kan ett sådant förhållningssätt vara kontraproduktivt eftersom det inskränker patientens möjligheter att bygga upp egen hantering.



Det här är teamen vid Centrum för cancerrehabilitering. Läs mer och anmäl dig till Centrum för cancerrehabiliterings nyhetsbrev på www.rehabcancer.se

INDIVIDUELLT UTFORMAD REHABILITERING

Cancerpatienter är en heterogen grupp med många olika typer av besvär, problem och begränsningar som följd av sjukdom och behandling. En utmaning har varit att anpassa planerad specialiserad rehabilitering utifrån den individuella patientens unika behov och samtidigt så mycket som möjligt dra nytta av gruppformatets fördelar med ömsesidigt stöd och kostnadseffektivitet. En annan har varit att fokusera på just rehabilitering i en diagnosgrupp där samsjuklighet är vanligt och patientens problem kan vara orsakade av andra problem än cancerdiagnosen.

Lösningen är att inleda med en bred kartläggning och därefter gå vidare med olika former av mer eller mindre standardiserade gruppkoncept kring exempelvis diagnos- eller behandlingsspecifika besvär, utmaningar kring arbetsåtergång eller hantering av hälsorelaterad oro.

Inledningsvis går vi med patientens godkännande igenom sjukhistoria, aktuell medicinsk status och vårdkontakter i journalen. Patienten skattar cancerrelaterade problem, livskvalitet, oro-nedstämdhet och levnadsvanor i ett webbformulär och med dem som underlag har vi ett längre bedömningssamtal. Ibland blir det också frågan om fördjupade bedömning av exempelvis psykiska eller fysiska symtom. Vid en teamkonferens tar vi därefter ställning utifrån vad som har kommit fram. Om patienten har problem som i det här skedet inte bedöms vara primärt cancerrelaterade är vi inte rätt vårdgivare och patienten kan hänvisas vidare utan att behöva gå igenom överflödiga åtgärder vid Centrum för cancerrehabilitering.

REHABILITERINGSPLAN

Om det blir aktuellt med rehabilitering hos oss upprättar ansvarig behandlare och patient utifrån teamets rekommendation en rehabiliteringsplan (se bild 1). Redan vid start förmedlas att rehabiliteringen har en tydlig slutpunkt och att det handlar om att själv uppnå behandlingsmål snarare än att vara föremål för stödinsatser.

För patienten innebär det en omställning att gå från cancervård till rehabilitering: Från att få stöd utifrån behov till att självständigt ta ansvar, hantera sina behov och begräsningar, pröva sina gränser och utmana sig i syfte att komma vidare. För att underlätta omställningen startar numera rehabiliteringen med en serie samtal i grupp för att klargöra patientens egen roll och ansvar i rehabiliteringsprocessen.

Teamarbetet är centralt inom planerad specialiserad rehabilitering. Idén att patienten under rehabiliteringsprocessen utifrån sina individuella behov ska ha tillgång till det multiprofessionella, multidisciplinära teamets kompetens är bärande i verksamheten. För att det ska fungera krävs trygga team där var och en av medlemmarna är villiga att lägga prestige och specialistroller åt sidan: Den kompetens du bidrar med i det dagliga teamarbetet är det viktigaste. När teamet arbetar så kan det fungera optimalt och helheten blir större än delarna.

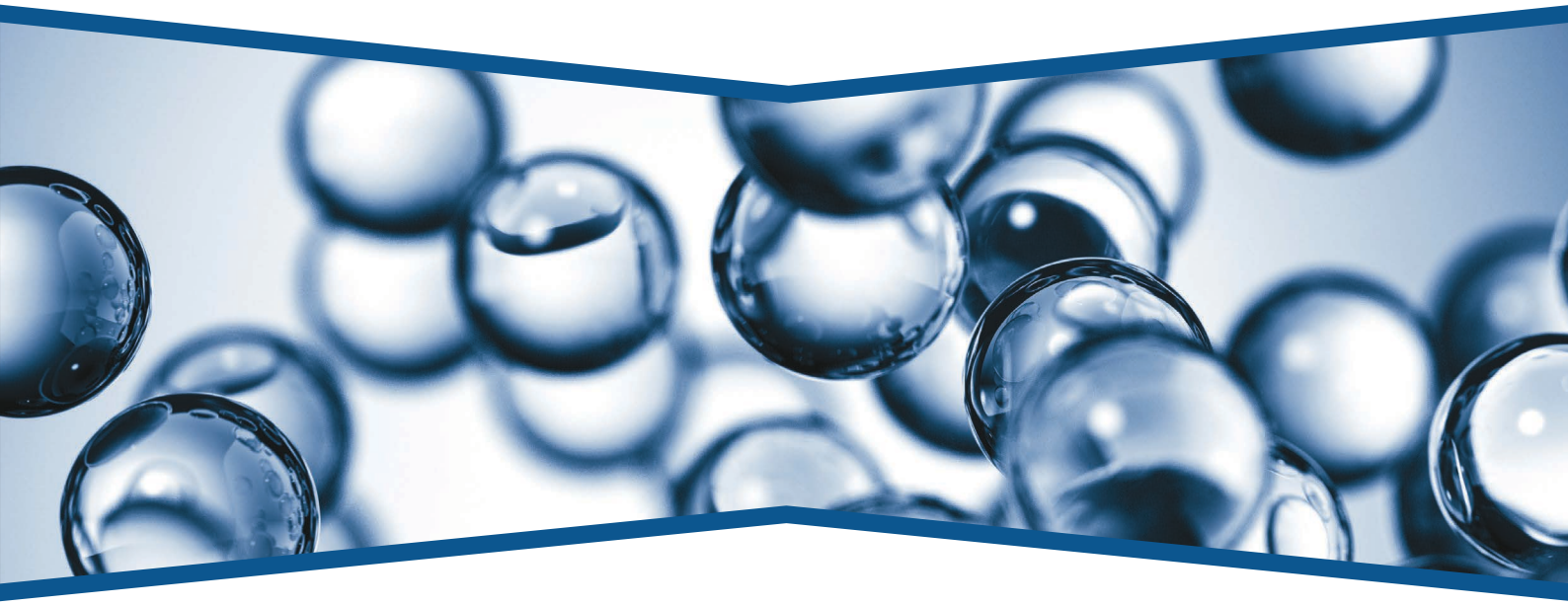
INNOVATION CENTRALT

Cancerrehabilitering har inte bedrivits på detta sätt i öppenvård tidigare. Innovation är centralt. Innovation förutsätter tillit från ledning, ansvarstagande teammedlemmar och ett tillåtande klimat på arbetsplatsen. Teamen måste ha frihet att hela tiden våga pröva nytt och återkommande kritiskt utvärdera sina insatser och arbetssätt. Synsättet att det är förväntat att man stöter på problem när man utvecklar saker, att det är till och med okej att misslyckas, är fundamentalt. Det viktiga är att man ser problem och misslyckanden som något som man lär sig av på vägen i fortsatt utvecklingsarbete. Det är på sätt och vis en spegling av den process som våra patienter går igenom under rehabiliteringen. Ett team som tillsammans kan reflektera kring utmaningar och dikeskörningar på vägen och se det som viktiga erfarenheter är ett moget och välfungerande team.

Sist men inte minst är en viktig utgångspunkt att verksamheten finns till för patienterna och kontinuerlig feedback från patienter är något mycket viktigt. Alla nya gruppåtgärder prövas först i pilotversion, utvärderas muntligt och skriftligt med deltagande patienter och justeras utifrån feedback. Alla patienter svarar kontinuerligt anonymt på frågor om de gruppverksamheter som de deltar i och sedan juli 2019 svarar de på motsvarande sätt på frågor efter avslutad rehabilitering. Resultaten utgör underlag för fortsatt utvecklingsarbete.

MARIA HELLBOM, LEG PSYKOLOG, FIL DR OCH VERKSAMHETSCHEF VID CENTRUM FÖR CANCERREHABILITERING, REGION STOCKHOLM,
MARIA.HELLBOM@SLL.SE,
MARIA.HELLBOM@MED.LU.SE

IMMUNO ONCOLOGY SEMINAR
KURS I TUMÖRIMMUNOLOGI



TERAPIINRIKTAD UTBILDNING
21 – 22 OKTOBER 2020

7A Centralen, Vasagatan 7, 3 trappor, Stockholm

PÅ PROGRAMMET

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

Sista anmälningsdag: 2 oktober 2020

FÖRELÄSARE

Lisa Westerberg, *senior forskare, Karolinska Institutet*

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

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

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

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

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

FRÅGOR

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

ANMÄLAN

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

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

Bristol-Myers Squibb

immunonkologi.se JAN 2020 ONCSE1908968

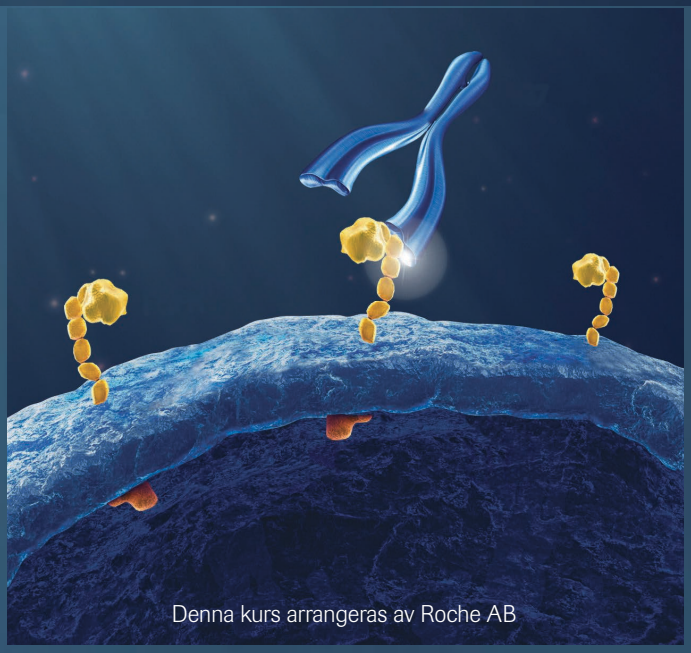
Lymfatiska maligniteter –
molekylär patologi och nya behandlingsprinciper

Ulfsunda slott | 10 – 12 mars 2021

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

Med vänlig hälsning Roche AB

Ulla Klinga, Medicinsk projektledare



Denna kurs arrangeras av Roche AB

M-SE-00000376 juni 2020

Kursansvariga och föreläsare

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

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

Richard Rosenquist Brandell, Stockholm

Program

Onsdag 10 mars

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

Torsdag 11 mars

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

Fredag 12 mars

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

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

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

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

ESMO Virtual Congress 2020 Industry Satellite Symposium

$BRAF^{V600E}$-MUTANT mCRC: SPOTLIGHT ON THE PATIENT JOURNEY

ON-DEMAND
FROM MONDAY, 14 SEPTEMBER, 09:00 CET

Co-chairs
Professor Eric Van Cutsem
Professor Fortunato Ciardiello

Evolution of the treatment landscape: a review of the latest data in BRAFV600E-mutant mCRC
Fortunato Ciardiello

Maximising treatment outcomes in BRAFV600E-mutant mCRC: A case study-based discussion
Alfredo Falcone
Sebastian Stintzing
Julien Taieb

What's next? Future perspectives for BRAFV600E-mutant mCRC
Eric Van Cutsem

För mer information vänligen kontakta oss på **infonorden@pierre-fabre.com**

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

SE/BRAF/08/20/0005

Pierre Fabre
Pharma Norden AB

ESMO Virtual Congress 2020 Industry Satellite Symposium

EXTENDING THE REACH OF PERSONALISED CARE IN HER2-POSITIVE BREAST CANCER

On demand from 14–29 September

Welcome and introductions
Paolo Marchetti
Xavier Pivot

Chairpersons
Paolo Marchetti
Xavier Pivot

Expanding HER2-targeted treatment options: Sequences and combinations in early breast cancer and metastatic breast cancer
Joyce O'Shaughnessy
Cristina Saura

Expert panel: Personalised care in HER2-positive early breast cancer
Paolo Marchetti
Joyce O'Shaughnessy
Nadia Harbeck

Conclusive remarks
Paolo Marchetti

För mer information vänligen kontakta oss på **infonorden@pierre-fabre.com**

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

SE/NER/08/20/0001

Pierre Fabre
Pharma Norden AB

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

Pfizer Oncology

Webbsänd kostnadsfri föreläsning

Glykosaminoglykaner som icke-invasiva metaboliska biomarkörer vid behandling av cancer

En föreläsning av Francesco Gatto, PhD, Chief Scientific Officer och grundare av Elypta AB. Utnämnd till 2018 års European Pioneer of the Year av MIT Technology Review.

Inom precisionsmedicin så finns ett ökat intresse av användning av liquid biopsy (biopsi i flytande form) för icke-invasiv och riskfri detektion och monitorering av cancer. Liquid biopsy kan appliceras på olika klasser av biomarkörer men hittills har genetiska biomarkörer, såsom cirkulerande tumörceller (CTC) eller cirkulerande cellfritt DNA (CFDNA) dominerat. Vi undersöker glykosaminoglykaner (GAGs) för att profilera nya blod- och urinbiomarkörer baserat på deras signatur i systembiologiska studier om cancermetabolism. I det här webinaret kommer nuvarande status för GAGs som biomarkörer samt framtida diagnostiska tillämpning för detektion och monitorering av cancer att diskuteras.

6 oktober | kl 12.10–12.50

ANMÄLAN:

Använd länken **https://bit.ly/31mSdlv** eller scanna QR-koden.*

När du anmält dig får du en bekräftelse på din anmälan via mejl.

Dagen innan webinariet får du en länk via mail, som du använder för att se föreläsningen.**

Frågor om föreläsningen eller om du har förslag på teman mejla: kristina.welinder@pfizer.com

Du kan ställa frågor och delta i diskussionen under livesändningen.

* Enligt överenskommelse mellan SKL och LIF ska anmälan vara godkänd av huvudman. Observera att du är själv ansvarig för att ha inhämtat huvudmannens godkännande för deltagande.

** Säkerställ redan nu att du har teknisk möjlighet att se den planerade webbsändningen på www.pfizerplay.se/tekniska-krav.

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

Breakthroughs that change patients' lives

PP-ONC-SWE-0511, Aug 2020

Patienten kan injicera själv[1]

Just nu är det extra klokt att stanna hemma.

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

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

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

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

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

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

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

Livet väntar inte.
Så varför krångla till det?

Somatuline® autogel®
lanreotide

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

Somatuline® Autogel® *(lanreotid)* injektionsvätska, lösning i förfylld spruta med automatiskt nålskydd 60 mg, 90 mg och 120 mg. Somatuline Autogel är en tillväxthormonhämmare indicerat för långtidsbehandling av patienter med akromegali då cirkulerande nivåer av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) förblir onormala efter kirurgiskt ingrepp och/eller strålbehandling eller hos patienter för vilka kirurgi och/eller strålbehandling inte är något alternativ. Symtomlindring i samband med neuroendokrina tumörer och behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom. Lanreotid kan leda till minskad hjärtfrekvens utan att nödvändigtvis nå tröskeln för bradykardi hos patienter utan underliggande hjärtproblem. Försiktighet ska därför iakttas vid start av lanreotidbehandling av patienter med bradykardi. Det har förekommit rapporter om gallsten som resulterar i komplikationer, inklusive kolecystit, kolangit och pankreatit, Om komplikationer av kolelitiasis misstänks, avbryt behandling med lanreotid och behandla på lämpligt sätt. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. (Rx; (F); SPC februari 2020). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

IPSEN
Innovation for patient care

SOM-SE-000189-AUG-2020