Onkologi i sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

NYA MÖJLIGHETER MOT
aggressiv urinblåsecancer

Fylliga rapporter från kongresser

Han har tagit den svåraste utmaningen ombord

Så utvecklas avancerade terapier
– nedslag hos två bolag i fronten

LÅGGRADIGA GLIOM:
Lång väg tillbaka till jobb

nr 1-21

Pfizer Onkologi

Breakthroughs that change patients' lives

IBRANCE®
palbociklib

ERFARENHET ÄR EN STYRKA

UPP TILL 50 MÅNADERS ERFARENHET

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

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

IBRANCE® (palbociklib), L01XE33, filmdragerad tablett, 75 mg, 100 mg, 125 mg, Rx, F. **Indikation:** IBRANCE är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv (HR +), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2 -) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare samt i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot palbociklib eller mot något hjälpämne. Användning av preparat som innehåller johannesört. **Varningar och försiktighet:** Neutropeni kan uppkomma vid behandling med IBRANCE och patienter ska monitoreras avseende tecken och symtom på infektion. Ibrance ska sättas ut permanent hos patienter med allvarlig interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit. IBRANCE ska ges med försiktighet till patienter med måttlig eller svårt nedsatt lever- och njurfunktion. Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare eller CYP3A4-inducerare under behandling med palbociklib ska undvikas. För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se www.fass.se. För dosering, uppgift om förpackningar och priser samt mer information se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén 2020-06**.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

PP-IBR-SWE-0403, Nov-2020

redaktörens rader

Utmanande forskning – och viktigt rökstopp

Vi drar igång det nya året med ett nedslag hos den passionerade och prisbelönte forskaren Daniel Öhlund i Umeå – helt inriktad på det krävande området pankreascancer. På omslaget ser du honom där han ibland lyckas koppla av, med kajaken vid stugan i Obbola vid Umeälvens utlopp.

Han beskriver sig själv som nästan för envis och uthållig, men anser nu att det finns goda chanser att den hittills ganska blygsamma forskningen på området snart ska börja ge utdelning.

”Det som behövs är en satsning på högriskprojekt, man måste våga testa helt nya saker för att komma vidare. Det kan mycket väl svänga snart, precis som det har gjort vid andra cancerformer som tidigare också hade en mycket dålig prognos”, säger han i reportaget som du läser på sidorna 38-46.

Ännu mer inspiration från Umeå blir det då vi uppmärksammar ett lyckat projekt om rökstopp vid strålbehandling. Ett av de främsta skälen till att man undviker att ta upp frågan om rökning har visat sig vara rädsla för att skuldbelägga människor som redan har drabbats av svår sjukdom. Hur man professionellt kan hantera situationen för att åstadkomma bättre behandlingseffekt berättar projektledarna Senada Hajdarevic och Ywonne Wiklund på sidan 16.

Den här fullmatade utgåvan bjuder också på nyheter inom utvecklingen av avancerade terapier (sidan 58), en historisk tillbakablick på våra Jubileumskliniker (sidan 26), nya diagnosmöjligheter med mikrovågsteknik (sidan 78) och ny kunskap om den långa vägen tillbaka efter låggradiga gliom (sidan 18). Samt mycket mer!

Nu har jag också glädjen att presentera en ny medlem av redaktionsrådet – Georg Holgersson, specialistläkare i onkologi vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Välkommen till Onkologi i Sverige!

Stort tack, och förhoppningsvis på återseende, säger vi till Michael Bergqvist som under lång tid gjort viktiga insatser i redaktionsrådet och som nu behöver fokusera på andra uppgifter.

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 intressant och berikande läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör

Omslagsfoto: Jan Lindmark

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

Georg Holgersson
Specialistläkare i onkologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Ola Bratt
Professor, överläkare, Avdelning urologi, Sahlgrenska akademin, Göteborgs universitet

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

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

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

Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 5 200 exemplar

VENCLYXTO® (venetoklax)

INGÅR I LÄKEMEDELSFÖRMÅNEN I ALLA LINJER†

DESIGNAD FÖR ATT AVSLUTAS

Tidsbestämd kemofri kombinationsbehandling*
med VENCLYXTO® i 1L och 2L vid KLL

*** 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.**

† Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. Subventioneras endast för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) vid följande godkända indikationer: i kombination med obinutuzumab vid tidigare obehandlad KLL, i kombination med rituximab för patienter som fått minst en tidigare behandling, samt som monoterapi för behandling av KLL hos patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.

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.

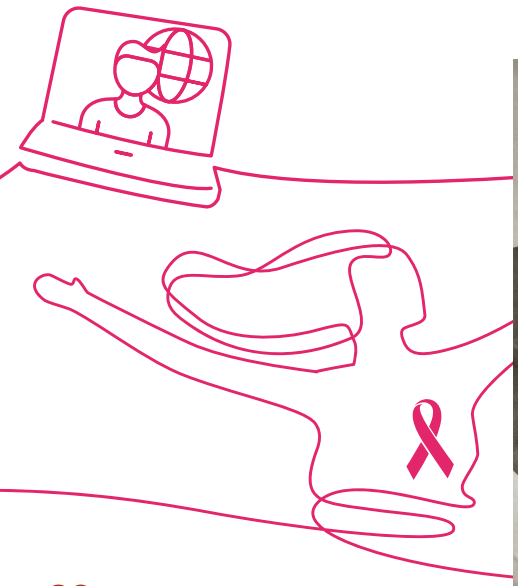
SE-VNCCLL-200030v1.0 2020

abbvie

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

VENCLYXTO®
venetoklax tabletter

innehåll



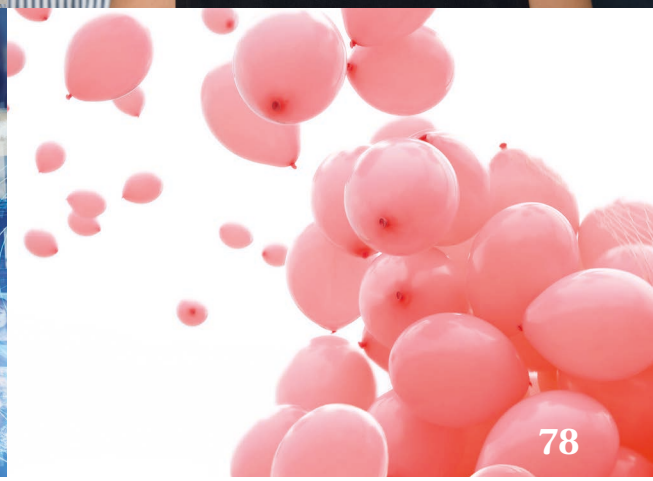
86

26

58

54

74



78

Uro-onkologi

Nya behandlingsmetoder mot svår urinblåsecancer 70
Petter Kollberg

Avancerade terapier

Så går utvecklingen till – nedslag hos två bolag 58
Evelyn Pesikan

En tillbakablick

Det som möjliggjorde våra Jubileumskliniker 26
Ulrik Ringborg

Teknikutveckling

Mikrovågsteknik ger ny diagnosmöjlighet 78
Per Olov Risman, Nicola Petrovic

Pankreascancer

Enzyminsatser i palliativt skede 48
Åke Andrén-Sandberg

ESMO och CTOS

Fyllig rapport om nya studiedata vid sarkom 74
Andri Papakonstantinou

Forskarporträtt

Därför tar han sig an den tuffa utmaningen 38
Evelyn Pesikan, Jan Lindmark

OiS uppmärksammar

”Rökstopp en del i behandlingen” 16
Evelyn Pesikan

Diagnostik

”Ny genetisk teknik – en förutsättning” 30
Fredrik Enlund m fl

Hjärntumörer

Lång väg tillbaka i jobb efter låggradiga gliom 18
Isabelle Rydén

Synpunkter och debatt

Fyra åtgärder som räddar liv 14
Barbro Sjölander

Bröstcancer

Samlade nyheter från San Antonio 86
Theodoros Foukakis, Alexios Matikas

Utbildning

Myter och vetenskap om antioxidanter och cancer 90

Lymfatiska maligniteter 91

Karolinska Hematology Seminar 92

Nordic webinar on Malignant Melanoma 93

Virtual Nordic Hematology Debate 94

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

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 9 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)

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 11/2020 **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. • recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom som inte svarat på autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin (BV) eller som inte är lämpade för transplantation och inte svarat på BV. • lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer; - som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi, eller som inte är lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi och vars tumörer uttrycker PD-L1 ≥10 enligt metoden combined positive score (CPS). • recidivierande eller metastaserad skivepitelcancer i huvud och hals (HNSCC) vars tumörer uttrycker PD-L1 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 har förekommit i samband med behandling, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång. Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopatier. • 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. • 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. **Interaktioner:** Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av pembrolizumab bör undvikas på grund av potentiell påverkan på pembrolizumabs farmakodynamiska aktivitet och effekt.

För fullständig information se www.fass.se

MSD
INVENTING FOR LIFE

msd.se 08-5871 35 00

Copyright© 2021 Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB.
SE-KEY-00056 01/2021

MSD ONKOLOGI

Att ha barn med cancer påverkar kvinnors och mäns ekonomi olika

Mammor och pappor till barn som drabbas av cancer påverkas ekonomiskt på olika sätt. Medan mammornas inkomster på kort sikt sjunker för att sedan stiga kommer de negativa ekonomiska konsekvenserna för papporna senare. Det här visar forskning från Uppsala universitet där de socioekonomiska konsekvenserna för föräldrar till barn med cancer undersökts. Studien är publicerad i tidskriften International Journal of Cancer.

Tidigare forskning har visat att när ett barn insjuknar i cancer påverkas föräldrarna såväl psykologiskt som ekonomiskt. Den tillgängliga litteraturen visar att mammor påverkas mer än pappor.

– Data från ett forskningsprojekt jag arbetat med sedan 2005 och där vi följt föräldrar till barn med cancer under lång tid, har pekat på att papporna på lång sikt påverkas mer än vad som tidigare kunnat beläggas. I den nya studien har vi undersökt hur väl dessa data verkligen stämmer, säger Louise von Essen vid institutionen för kvinnor och barns hälsa vid Uppsala universitet.

Med hjälp av registerdata från svenska myndigheter har forskarna jämfört inkomster för nästan 4 000 mammor och lika många pappor till barn som drabbats av cancer mellan åren 1995 och 2006. När studien startade var samtliga barn friska, men efter hand under perioden insjuknade samtliga i cancer. På så vis kunde forskarna undersöka eventuella orsakssamband mellan barns cancerdiagnos och förändring av föräldrarnas ekonomi.

Resultaten visade att mammorna på kort sikt drabbades av lägre inkomster i högre grad än papporna. Men över tid försvann de negativa ekonomiska effekterna bland mammorna och de fick istället en viss ökning av inkomsten. Samtidigt påverkades pappornas inkomster negativt över en längre tidsperiod.

Forskarna tror att de kortvariga inkomstbortfall som sågs hos mammorna kan förklaras med att de i större utsträckning än papporna gick ner i arbetstid och var med sina barn under tiden barnen var sjuka. Varför pappornas inkomstutveckling på lång sikt är sämre än mammornas kommer forskarna nu undersöka närmare. En teori de arbetar utifrån är att pappor oftare fortsätter att arbeta under barnets sjukdomstid och därför får mindre stöd än mammor både från sjukvården och personliga nätverk. Detta samtidigt som de lever i en mycket påfrestande livssituation. Det skulle kunna orsaka ett sämre välmående bland pappor vilket i sin tur kan leda till negativa ekonomiska konsekvenser.

Källa: Uppsala universitet

Kombination med anti-CD38-antikroppar: Uppdaterade data för Kyprolis på ASH

Uppdaterade data från CANDOR-studien visar på ytterligare ett drygt år av progressionsfri överlevnad och signifikant högre grad av MRD-negativitet när Kyprolis kombineras med en monoklonal antikropp riktad mot CD38.

– Det är särskilt uppmuntrande att kombinationsbehandlingen ger goda resultat även för patienter som inte längre svarar på behandling med immunmodulerande läkemedel, säger docent Ulf-Henrik Mellqvist, överläkare inom hematologi vid Södra Älvsborgs sjukhus i Borås och en av landets främsta experter på myelom.

Uppdaterade analyser från fas III-studien CANDOR presenterades på ASH, världens största och viktigaste hematologikongress. I CANDOR utvärderas Kyprolis och dexametason i kombination med en monoklonal antikropp riktad mot CD38, KdD, i jämförelse med enbart Kyprolis och dexametason, Kd, vid behandling av relapserat eller refraktärt myelom.

Redan vid 2019 års ASH-kongress rapporterades att KdD reducerade risken för progression eller död med 37 procent och att median-PFS inte var uppnått för KdD vid en medianuppföljning på 17 månader. Nu, efter ytterligare cirka elva månaders uppföljning, visar sig tillägget av en CD38-antikropp förlänga den progressionsfria överlevnaden 13,4 månader – från 15,2 månader i Kd-gruppen till 28,6 månader i KdD-gruppen.

Säkerhetsresultaten var i linje med tidigare rapporterade resultat vilket, enligt prövarna, innebär att trippelkombinationen fortsätter att uppvisa en gynnsam nytta-risk-profil och därmed representerar ett effektivt behandlingsalternativ för patienter med R/R myelom.

I ett annat CANDOR-abstract presenteras en analys av minimal kvarvarande sjukdom (MRD = minimal residual disease) i de båda armarna. Forskarna bakom analysen konstaterar att signifikant fler patienter som behandlades med KdD uppnådde MRD-negativ komplett respons (MRD [-] CR) jämfört med dem som fått Kd vid den primära analysen vid landmark 12 månader.

Bland patienter som uppnått MRD [-] CR (MRD-negativitet definierat som en myelomcell per 10 000 analyserade benmärgsceller, 10^-4, eller bättre) uppvisade de som behandlats med KdD påtagligt djupare MRD-negativitet. Detta kan exemplifieras med att 22,6 procent i KdD-gruppen uppnådde 10^-6, det vill säga högst en myelomcell per miljon celler – en grad av MRD-negativitet som ingen i Kd-gruppen uppnådde.

I spannet mellan 10^-5 och 10^-6, återfanns 23,8 av patienterna i KdD-gruppen medan motsvarande andel i Kd-gruppen var 13,3 procent. Vid en medianuppföljning på sex månader hade ingen patient med MRD [-] CR progredierat.

Tidigare exponering för eller eller refraktäritet mot immunmodulerande behandling (lenalidomid) hade ingen negativ inverkan på MRD [-] CR-frekvensen inom KdD-armen.

– Sammantaget styrker de CANDOR-data som presenterats vid ASH att Kyprolis med dexametason i kombination med daratumumab kan ge djupa och varaktiga behandlingssvar hos patienter med relapserande och lenalidomid-refraktär sjukdom, säger Ulf-Henrik Mellqvist.

Källa: Amgen

BAVENCIO®
avelumab 20 mg/mL
Koncentrat till infusionsvätska, lösning
i kombination med axitinib

I FÖRSTA LINJENS BEHANDLING AV AVANCERAD NJURCELLSCANCER (RCC)

BAVENCIO® (avelumab) i kombination med axitinib är godkänt som första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad njurcellscancer[2]*

I JAVELIN Renal 101-studien;

5,3 månader förbättring vad gäller mPFS[2]

- 13,3 månaders (95 % CI: 11,1; 15,3) median progressionsfri överlevnad (mPFS) med BAVENCIO i kombination med axitinib jämfört med 8 månader (95 % CI: 6,7; 9,8) med sunitinib i den totala studiepopulationen (HR: 0,69; 95 % CI: 0,57; 0,83); P<0.0001.

52,5 % svarsfrekvens[2]

- 52,5 % objektiv svarsfrekvens (ORR) med BAVENCIO i kombination med axitinib (95 % CI: 47,7; 57,2) jämfört med 27,3 % för sunitinib (95 % CI: 23,2; 31,6) i den totala studiepopulationen.

* Den totala studiepopulationen i JAVELIN Renal 101-studien (n=886) inkluderade alla patienter, oavsett PD-L1-uttryck.

Ref: 1. www.janusinfo.se **2.** BAVENCIO Produktresumé, Merck Europe B.v. www fass.se.

BAVENCIO® ▼(avelumab), L01XC31, Rx, EF. **Indikation:** BAVENCIO är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserad Merkelcellskarcinom (MCC). BAVENCIO i kombination med axitinib är avsett som första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad njurcellscancer (RCC). **Beredningsform och förpackningar:** 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. En injektionsflaska innehåller 10 ml (200 mg) avelumab. **Dosering:** Rekommenderad dos av BAVENCIO som monoterapi är 800 mg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. Rekommenderad dos av BAVENCIO i kombination med axitinib är 800 mg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka och axitinib 5 mg taget peroralt två gånger dagligen (med 12 timmars intervall). **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Alla som ordinerar BAVENCIO måste ta del av utbildningsmaterial till patienter/vårdgivare. BAVENCIO kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner omfattande feber, frossa, blodvallning, hypotoni, dyspné, väsande andning, ryggsmärta, buksmärta, urtikaria och immunrelaterade biverkningar som involverar lungor (pneumonit), lever (hepatit), tarmar (kolit), bukspottskörtelinflammation (pankreatit), hjärtmuskelinflammation (myokardit), hormonsjukdomar (endokrinopatier), sköldkörtelrubbningar, binjurebarksvikt, typ 1-diabetes mellitus, nefrit och njurdysfunktion, och andra organ inklusive myosit, hypopituitarism, uveit, myastenia gravis, myastent syndrom och Guillain–Barrés syndrom. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner och immunrelaterade biverkningar där allvarlighetsgrad ska bedömas och behandling med BAVENCIO kan behöva senareläggas och kortikosteroider sättas in. Patienter ska premedicineras med ett antihistamin och paracetamol inför de fyra första infusionerna därefter enligt läkarens bedömning. Vid kombination av BAVENCIO och axitinib förekom en högre levertoxicitet jämfört med enbart BAVENCIO. Patienter ska kontrolleras oftare för leverfunktionsförändringar och symtom på detta jämfört med när BAVENCIO används som monoterapi. Fertila kvinnor ska rådas att undvika att bli gravida medan de behandlas med BAVENCIO och kvinnor som ammar ska rådas att inte amma under behandling. För ytterligare information se www.fass.se, www.merck.se, www.pfizer.se. **Senaste datum för översyn av produktresumén: september 2020.**

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

PP-BAV-SWE-0108, Jan-2021 SE-AVEKI-00001

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

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

TLV vill komma längre med kombinationsbehandlingar

En del av lösningen för att fler patienter ska få tillgång till kombinationsbehandlingar kan vara att skapa en nationell plattform, där regioner och företag kan komma överens om olika förhandlingslösningar i samband med att två eller flera läkemedel kombineras med varandra. Det menar Tandvårds – och läkemedelsförmånsverket, TLV, i en ny rapport.

Att två eller fler läkemedel kan användas i kombination med varandra skapar möjlighet att anpassa behandling till den enskilda patienten och kan därmed förlänga liv. Dock finns det utmaningar när läkemedlen som ingår är dyra och prissätts för att användas var för sig. En kombination kan dessutom bestå av både förmåns- och klinikläkemedel som har olika regler för prissättning. Företagen har däremot alltid möjligheten att sänka sina priser för sina respektive läkemedel för att möjliggöra att de kan användas i kombination med varandra.

Att utveckla strukturer på nationell nivå är en förutsättning för att lyckas hitta förhandlingslösningar som möjliggör tillgång för patienterna till fler nya kombinationsbehandlingar och då framför allt på cancerområdet. En av utmaningarna med en förhandlingsprocess mellan regionerna och flera företag är att företagen ofta önskar sekretess kring vissa delar i avtalet samtidigt som alla parter har rätt till insyn i sitt ärende medan det pågår.

– Strukturerade och transparanta processer för förhandling och uppföljning av avtal mellan regioner och företag skulle underlätta arbetet med prissättning av kombinationsbehandlingar och det är viktigt att det utvecklingsarbetet fortsätter. TLV deltar gärna i ett sådant arbete, säger Jonathan Lind Martinsson, enhetschef på TLV.

Att kunna följa upp användningen är en annan viktig förutsättning för att det ska bli aktuellt med avtalslösningar kring kombinationsbehandlingar. Det finns idag ingen samlad uppföljning på nationell nivå av klinikläkemedel. Det skulle till exempel underlätta om regionerna rapporterade in användningen av klinikläkemedel till Socialstyrelsens patientregister.

– Vi kommer att arbeta vidare kring kombinationsbehandlingar tillsammans med regionerna och andra aktörer inom ramen för vår ärendehantering och våra olika regeringsuppdrag, för att öka tillgången till hälsodata och ta fram betalningsmodeller för avancerade terapier, säger Jonathan Lind Martinsson.

Källa: TLV

Anna Martling – Årets Cancerforskare

Cancerfonden har utsett Anna Martling till mottagare av det prestigefyllda priset ”Årets Cancerforskare 2021”. Anna Martling är professor i kirurgi vid Karolinska Institutet, överläkare inom Tema cancer vid Karolinska Universitetssjukhuset och dessutom dekan för KI Nord.

– Det känns både hedrande och inspirerande och för mig känns det som en viktig kvalitetsstämpel att den forskning vi bedriver har betydelse för patienter med tjock- och ändtarmscancer. Det betyder mycket för möjligheterna att utveckla kunskap och behandlingsformer – något som verkligen kan göra skillnad för de patienter som drabbas av tarmcancer, säger Anna Martling, professor vid institutionen för molekylär medicin och kirurgi och dekan för KI Nord.

Cancerfondens motivering lyder:

”För framstående forskning om tjock- och ändtarmscancer, sjukdomar som drabbar ca 7000 personer varje år i Sverige. Kirurgen Anna Martlings forskning ger patienter idag en ökad chans till bot eller längre överlevnad med god livskvalitet. Nu leder hon nya studier för att minska risken för återinsjuknande i tarmcancer och för att med precisionsmedicin identifiera de patienter som har mest nytta av en specifik behandling.”

Just nu håller Anna Martlings team på att slutföra en stor nordisk biomarkörsbaserad studie där de studerar värdet av tillägg av acetylsalicylsyra för att förhindra återfall hos patienter som opererats för tjock- och ändtarmscancer. Om antagandet bakom studien visar sig stämma kan 300–400 liv räddas bara i Sverige.

– Vid tumörsjukdom släpps det ut cirkulerande tumörfragment som innehåller tumör-DNA i blodbanan. Detta kan man mäta med ett vanligt blodprov. Förekomst av tumör-DNA i blod kan visa sig vara en potentiellt mycket träffsäker biomarkör, som till exempel indikerar kvarvarande tumörceller efter operation. Med det utökade ekonomiska stöd vi nu fått från Cancerfonden kommer vi att kunna gå vidare med att påbörja en studie avseende värdet av detta blodprov i en större grupp av svenska patienter för att i framtiden kunna förbättra behandlingen ytterligare, säger Anna Martling.

Källa: Karolinska Institutet

I Sverige har 3 500 patienter behandlats med OPDIVO (nivolumab)[1]

NY INDIKATION

FÖRSTA LINJENS LUNGCANCER

OPDIVO i kombination med ipilimumab och två behandlingscykler platinabaserad kemoterapi som första linjens behandling av **metastaserande icke-småcellig lungcancer** vars tumörer varken har sensibiliserande EGFR-mutation eller ALK-translokation.

ANDRA LINJENS LUNGCANCER

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

HUVUD- OCH HALSCANCER

OPDIVO vid **återkommande eller metastaserande skivepitelial huvud- och halscancer** som progredierat under eller efter platinumbaserad behandling.

KLASSISKT HODGKINS LYMFOM

OPDIVO vid **recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom** efter autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin.

UROTELCELLSCANCER

OPDIVO vid **lokal icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer** hos vuxna efter utebliven effekt av tidigare platinumbaserad behandling.

NY INDIKATION

ESOFAGUSCANCER

OPDIVO vid **icke-resektabel avancerad, återkommande eller metastaserad esofaguscancer av skivepiteltyp**, som tidigare fått fluoropyrimidin- och platinabaserad kemoterapi i kombination.

MALIGNT MELANOM

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

ADJUVANT MELANOM

OPDIVO som **adjuvant behandling efter total resektion av melanom,** som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat.

FÖRSTA LINJENS NJURCELLSCANCER

OPDIVO i kombination med ipilimumab som **första linjens behandling av avancerad njurcellscancer** med intermediär/dålig prognos.

ANDRA LINJENS NJURCELLSCANCER

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

1 IMS försäljningsdata oktober 2020.

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

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

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 och esofaguscancer:* Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. *Icke-småcellig lungcancer och skivepitelial huvud- och halscancer efter tidigare behandling med kemoterapi:* Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. *Klassiskt Hodgkins lymfom:* Det finns en ökad risk för akut graftversushost disease (GVHD) vid användning av Opdivo före och efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation. Nyttan med behandlingen respektive stamcellstransplantationen måste övervägas från fall till fall. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 20 nov 2020. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

YERVOY® (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC11. **Indikationer:** Yervoy är indicerat för behandling av:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre.
- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna i kombination med Opdivo®. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS) med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.
- avancerad njurcellscancer hos vuxna med intermediär/dålig prognos i kombination med Opdivo som första linjens behandling.
- metastaserande icke-småcellig lungcancer hos vuxna vars tumörer varken har sensibiliserande EGFR-mutation eller ALK-translokation, första linjens behandling i kombination med Opdivo och två behandlingscykler platinabaserad kemoterapi.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. *Melanom:* Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Yervoy i kombination med Opdivo. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 5 nov 2020. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO (nivolumab) + YERVOY (ipilimumab)

OPDIVO (nivolumab)

immunonkologi.se

DECEMBER 2020 7356SE2012189-01

Stöd till unga vuxna med cancer

Projektet Resurs 800 vill ge stöd till unga vuxna med cancer i de norra sjukvårdsregionerna.

– Vi har fokus på det friska, det uppskattas av både de unga vuxna och deras närstående, säger projektkoordinator Wannes Van Assche, som sedan en tid tillbaka också är stödperson i projektet.

Cirka 800 unga vuxna i Sverige drabbas varje år av cancer, därav namnet Resurs 800. Cirka 10 procent av dessa finns i norra Sverige och många får inte det stöd som de behöver.

– Enligt organisationen Ung Cancer saknades stöd till unga vuxna i de norra sjukvårdsregionerna och de var intresserade av att starta ett projekt tillsammans med Regionalt cancercentrum norr och Cancerforskningsfonden i Norrland, säger Wannes Van Assche.

Resurs 800 inleddes i januari 2020 för att förbättra stödet till unga i åldrarna 16–30 år med cancer och är en extra resurs för både ungdomarna och för sjukvården. Wannes Van Assche arbetar också halvtid som en sammanhållande stödperson i de norra sjukvårdsregionerna.

– Ofta är det äldre som drabbas av cancer och de unga vuxna känner sig många gånger ensamma och behöver ingå i ett sammanhang med andra som gått igenom samma sak, berättar han.

Tanken var att Wannes Van Assche skulle resa runt i de fyra norra sjukvårdsregionerna för att träffa de unga vuxna. I dessa tider är detta naturligtvis inte möjligt och kontakten sker, som mycket annat i samhället, numera via videolänk.

– Jag försöker ha fokus på det friska, prata om annat än just sjukdomen och kanske hitta på något utanför sjukhuset, berättar han. Jag är också tillgänglig så att de inte behöver sitta i telefonkö för att komma i kontakt med mig.

Dessutom kan han som stödperson hjälpa till med allt från kontakter med hälsocentraler till CSN. Något som uppskattas av de unga, deras anhöriga och av vården.

Något som få kanske är medvetna om, men som för de unga vuxna är oerhört viktigt, är kontakten och samtalen efter en cancersjukdom.

– När behandlingen är avslutad är det lätt att hamna i en svacka. Man borde vara glad, men istället är det lätt att få något av en cancerbaksmälla. De har ett sår som de bär med sig och behöver stöd under en lång tid, förklarar Wannes Van Assche.

Källa: Region Västerbotten

BiTE-terapi mot BCMA visar hoppfulla resultat

En total svarsfrekvens (ORR) på hela 83 procent i den senaste utvärderbara kohorten och en responsduration på upp till 26 månader – det är exempel på de första resultaten för AMG 701, en BiTE-terapi riktad mot BCMA, vid behandling av recidiverande/refraktär myelom.

– Det här är tidiga men lovande data som visar på potentialen av terapi som triggar patientens egna T-celler att bekämpa myelom, säger Hareth Nahi, överläkare vid Hematologiskt centrum på Karolinska Universitetssjukhuset och en av Sveriges ledande myelomexperter.

På öppningsdagen av ASH, världens största och viktigaste hematologikongress, presenterades de första data för klinisk säkerhet och effekt från en pågående fas I doseskaleringsstudie av AMG 701, en BiTE-molekyl med förlängd halveringstid som binder till dels B-cellmognadsantigen, BCMA, på myelomceller, dels CD3 på T-celler. I den nu aktuella interimsanalysen utvärderades AMG 701 som monoterapi hos 85 patienter med recidiverande/refraktär myelom som hade fått minst tre tidigare behandlingslinjer. Patienterna var tungt förbehandlade och hade i median erhållit sex tidigare behandlingslinjer. 83 procent hade genomgått stamcellstransplantation, 93 procent hade behandlats med anti-CD38-antikroppar och 68 procent var trippelrefraktära mot en proteasomhämmare, ett immunmodulerande läkemedel (IMiD) och en anti-CD38-antikropp.

Vid doser på mellan 3 och 18 mg var den totala svarsfrekvensen 36 procent med responser som varade upp till 26 månader. Sex av sju patienter som testades för minimal kvarvarande sjukdom (MRD = minimal residual disease), var MRD-negativa. I den senaste utvärderbara kohorten var den totala svarsfrekvensen 83 procent, med fyra av fem respondenter som var trippelrefraktära.

– Det är mycket löftesrikt att patienter som är så kraftigt förbehandlade svarar så pass bra på AMG 701, säger Hareth Nahi.

De vanligaste hematologiska biverkningarna var anemi (42%), neutropeni (25%) och trombocytopeni (21%). De vanligaste icke-hematologiska biverkningarna var CRS (CRS = cytokine release syndrome, cytokinfrisättningssyndrom) (65%), diarré (31%) och hypofosfatemi (31%). CRS var mestadels grad 1 (27%) eller 2 (28%) baserat på Lee Blood 2014 criteria. Alla grad 3 CRS-händelser (9%) var reversibla med de mildrande procedurer som studieprotokollet föreskriver (kortikosteroider och tocilizumab), med en varaktighet på två dagar i median.

Källa: Amgen

Rekordinsamling till Cancerfonden

Under TV-galan Tillsammans mot Cancer samlades det in otroliga 316 000 000 kronor till Cancerfonden, vilket är nytt rekord för galan. Ett stort och viktigt bidrag till svensk cancerforskning. I år blev det en annorlunda gala på många vis, men med samma viktiga uppgift, att sprida kunskap om cancer och få så många nya månadsgivare som möjligt.

– Svenska folket visade ikväll ett fantastiskt engagemang för att besegra cancer. Vi på Cancerfonden är så oerhört tacksamma för alla nya och befintliga månadsgivare. Ni bidrar till att forskningen går framåt så att färre ska drabbas och fler överleva cancer, säger Ulrika Årehed Kågström, generalsekreterare på Cancerfonden.

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 11/2020. **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. • recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom som inte svarat på autolog stamcellstransplantation och behandling med brentuximabvedotin (BV) eller som inte är lämpade för transplantation och inte svarat på BV. • lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer; - som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi, eller som inte är lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi och vars tumörer uttrycker PD-L1 ≥10 enligt metoden combined positive score (CPS). • recidivierande eller metastaserad skivepitelcancer i huvud och hals (HNSCC) vars tumörer uttrycker PD-L1 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 har förekommit i samband med behandling, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång. Långvarig hormonell substitutionsbehandling kan vara nödvändig i fall av immunrelaterade endokrinopatier. • 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. • 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. **Interaktioner:** Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av pembrolizumab bör undvikas på grund av potentiell påverkan på pembrolizumabs farmakodynamiska aktivitet och effekt.

För fullständig information se www.fass.se

*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© 2021 Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB.
SE-LAM-00049 01/2021

MSD ONKOLOGI

ÄGGSTOCKSCANCER:
Fyra åtgärder som kan rädda liv

Inför World Ovarian Cancer Day (världsäggstockscancerdagen), under våren 2020, publicerades en rapport om samhällskostnaderna för äggstockscancer. Nätverket mot gynekologisk cancer, en patientförening som bland annat sprider kunskap, driver på om förbättringar och skapar debatt om gynekologiska cancersjukdomar, hade gett NordIQ Analytic i uppdrag att beräkna de samhällsekonomiska kostnaderna relaterade till äggstockscancer, utifrån bördan för hälso- och sjukvården, samt andra sektorer. Analyserna visade att år 2018 kostade äggstockscancer det svenska samhället minst 824 miljoner kronor.

Från Nätverket mot gynekologisk cancer vill vi nu se kraftfulla åtgärder för att minska dödligheten och samhällskostnaderna.

I Sverige diagnostiseras årligen ungefär 700 kvinnor med äggstockscancer, och 550 dör till följd av sjukdomen. Utöver mänskligt lidande för de drabbade och deras närstående finns nu en tydlig bild av hur stora kostnaderna faktiskt är för samhället. Från Nätverket mot gynekologisk cancer hoppas vi nu på större genomslagskraft och intresse från fler instanser.

Det är fyra viktiga åtgärder som vi vill se skulle minska samhällskostnader, mänskligt lidande och – viktigast av allt – kunna rädda många liv.

Det gäller:

• Mer forskning om tillförlitliga sätt att screena för äggstockscancer

• Mer forskning för att hitta effektivare behandlingsmetoder

• Snabbare introduktion av nya läkemedel

• De nationella vårdprogrammen ska följas i hela landet

Många kvinnor tror att äggstockscancer kan upptäckas vid gynekologisk cellprovstagning, men det stämmer inte. I dagsläget finns det inget effektivt sätt att screena för äggstockscancer. Tidig upptäckt tillsammans med effektiv behandling är nyckeln till ökad överlevnad, därför vill vi från Nätverkets sida att forskning inom dessa områden prioriteras.

Efter våra uppvaktningar har Cancerfonden de senaste åren gjort strategiska satsningar på just äggstockscancer. Detta är otroligt positivt men mer måste ske – äggstockscancer är en av de dödligaste cancerformerna för kvinnor.

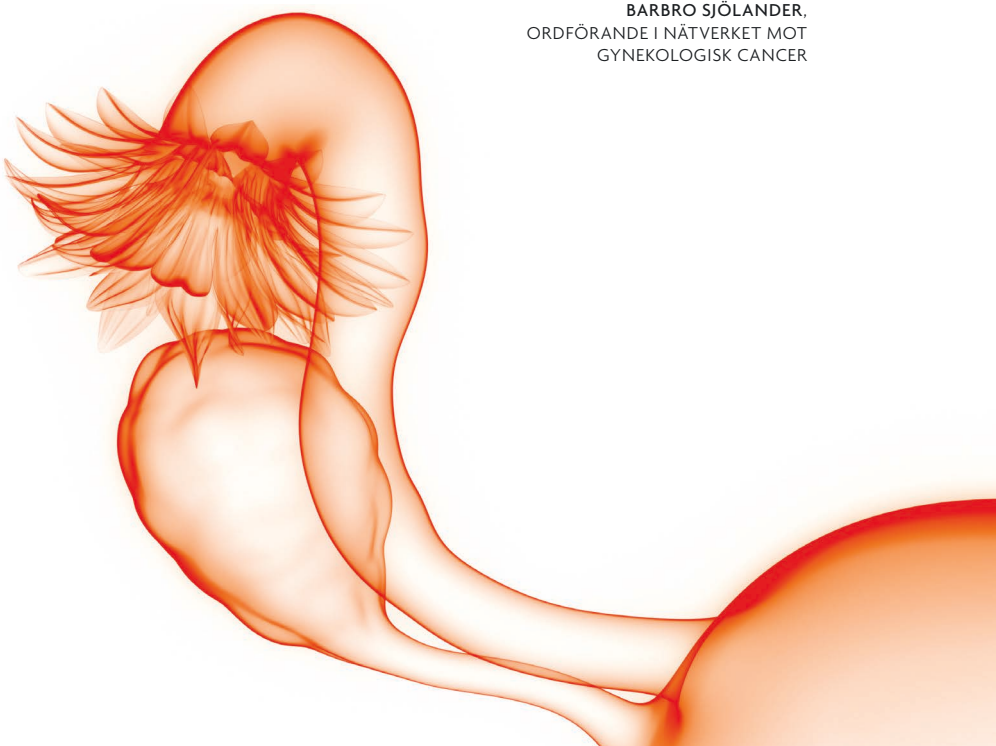
Enligt EFPIA Patient W.A.I.T. Indicator Survey (2019) tar det, efter ett godkännande på Europanivå (EMA), i medeltal nästan sex gånger så lång tid att godkänna ett läkemedel inom onkologi i Sverige än i Tyskland (203 dagar jämfört med 35). Nätverket mot gynekologisk cancer arbetar tillsammans med andra patientföreningar för att snabba på denna process och därmed säkerställa att cancerpatienter i Sverige på sikt snabbare ska få tillgång till nya läkemedel.

För att säkerställa att alla äggstockscancerpatienter bedöms och opereras av kompetenta specialister, har beslut fattats om att behandlingen ska koncentreras till ett sjukhus per region, så kallad nivåstrukturering. Dessvärre har nivåstruktureringen inte implementerats i alla regioner, vilket förutom ojämlik vård, försvårar utbildningen av nya tumörspecialister och ger sämre förutsättningar för kliniska studier.

Det finns nationella vårdprogram för äggstockscancer, men i dagsläget är det inte obligatoriskt att följa dessa, vilket skapar en ojämlik vård och leder till att omhändertagandet varierar över landet. Nätverket mot gynekologisk cancer genomför just nu en regional inventering för att se var avsteg görs och driver på för att göra de nationella vårdprogrammen obligatoriska, så att alla kvinnor får tillgång till den bästa vården oavsett var i landet de bor.

Nu är det dags för fler samhällsinstanser att agera. Vi vill se mer forskning, snabbare introduktion av nya läkemedel och att de nationella vårdprogrammen följs över hela landet. Då kan liv räddas.

BARBRO SJÖLANDER,
ORDFÖRANDE I NÄTVERKET MOT
GYNEKOLOGISK CANCER



TOGETHER FOR PATIENTS

Working together to transform treatment and outcomes for women with breast cancer

Daiichi Sankyo Nordics ApS, c/o COBIS
Ole Maaløes Vej 3, 2200 Copenhagen N, Denmark
www.nordics.daiichi-sankyo.eu

AstraZeneca AB
AstraZeneca Nordic, 151 85 Södertälje
Telefon: 08-553 260 00, www.astrazeneca.se

DSND_040/2020/11 SE-7526-11-20-ONC

Framgångsrikt projekt i Umeå:

Rökstopp ses som en del i strålbehandling

Att rökning är dåligt för allt är ingen nyhet. Att fortsätta att röka i samband med en strålbehandling är extra dåligt på grund av risk för komplikationer och minskad behandlingseffekt. Men hur får man patienten att sluta röka utan skuldbeläggning? När och hur ska man ställa frågor om tobaksvanor? Det har personalen vid Strålbehandlingsenheten på Norrlands universitetssjukhus fått lära sig i projektet Rökfri Strålbehandling. Nu ses rökstopp som en del i behandlingen.

Projektet, som är ett samarbete mellan RCC Norr och folkhälsoenheten i Region Västerbotten, startade 2017 med Senada Hajdarevic och Ywonne Wiklund som projektledare.

– Hos personalen har det funnits ett behov länge av att ta upp frågan om rökning med cancerpatienter som ska få strålbehandling, men man har inte vetat på vilket sätt det ska göras, säger Senada Hajdarevic, som är processledare för cancerprevention på RCC Norr.

– Det finns sällan tid för motiverande samtal och det är inte heller alltid självklart att rökning finns registrerad som en variabel bland levnadsvanor. Men ett av de främsta skälen till att många undviker att ta upp frågan om rökning är nog rädsla för att skuldbelägga människor som redan har drabbats av svår sjukdom.

Det finns evidens för att rökning i samband med strålbehandling gör att vävnaderna får minskad syretillförsel vilket leder till sämre behandlingseffekt, sämre läkningsförmåga samt ökad risk för biverkningar och komplikationer.

– Rökningen kan dessutom leda till återfall eller en ny cancersjukdom, fortsätter hon och berättar att projektet startade med en inventering av behovet av stöttning av personalen vid Strålningsenheten vid Norrlands universitetssjukhus.

SKA SES SOM SJÄLVKLAR RUTIN

I samarbete med beteendevetaren och hälsoutvecklaren Ywonne Wiklund, som är ansvarig för tobaksprevention i Region Västerbotten, arrangerades en rad arbetsplatsträffar med korta föredrag med tobaksinformation, man har genomfört intervjuer och enkäter samt tagit fram ett informationsblad som skickas hem till alla patienter när de kallas till strålningsbehandlingen.

– Det är så viktigt att se rökstopp som en självklar rutin vid all form av cancervård, säger Ywonne Wiklund, som har arbetat med tobaksprevention i 20 år.

– Vi har en skyldighet att förmedla det vi vet om rökningens skadliga effekter till patienten. Det handlar inte om att skuldbelägga utan om att vara tydlig och få patienten att förstå att det handlar om ett starkt beroende som man kan få hjälp att bryta.

Båda projektledarna betonar att det är viktigt att sjukvården erbjuder professionell hjälp med rökavvänjning.

– Tobakspreventiv mottagning finns på länets alla tre

Rökstopp bör vara en självklar rutin i all cancervård, anser Ywonne Wiklund (Region Västerbotten) och Senada Hajdarevic (RCC Norr) som har arbetat med projektet Rökfri Strålbehandling sedan 2017. Foto: Anna Selberg

sjukhus. I Umeå är den numera placerad på Beteendemedicin dit patienterna kan remitteras. Det finns även tobaksavvänjare på de flesta av länets hälsocentraler som kan ge personer stöd för att både sluta röka och snusa. Det handlar om att bli fri från ett starkt och ofta mångårigt nikotinberoende, säger Ywonne.

RÖKSTOPP INGET TVÅNG

Patienter som vill sluta röka men inte klarar det på egen hand ska kunna få remiss men rökstopp är inget tvång. Alla cancerpatienter, oavsett rökvanor, får behandling, understryker de, men det bör finnas klara strukturer för hur avvänjningsstödet ser ut.

– Vi måste ju erbjuda en lösning och här behövs det en systematik, säger Senada Hajdarevic, som via enkätsvaren sett att personalen tack vare projektet nu är bättre rustad och känner sig tryggare än tidigare när det gäller att rutinmässigt ta upp frågan om rökvanor.

För att detta projekt inte bara ska bli en temporär insats hoppas båda att fler regioner i hela landet ska ta efter. De arbetar inte bara i Norrlandslänen utan sitter även med i nationella arbetsgrupper för cancerprevention.

I den rapport de presenterade i september i år understryks vikten av att det måste finnas stöd från ledningen i det hälsopreventiva arbetet och att det är alla vårdanställdas ansvar, inte bara enskilda eldsjälar, att vara delaktiga i det tobakspreventiva arbetet.

RCC Norr planerar att sprida arbetssättet i det här vårdutvecklingsprojektet i hela norra sjukvårdsregionen. Redan idag har alla Norrlandsregioner infört krav på rökfrihet 6–8 veckor före och efter planerade operationer.

– Målsättningen med projektet Rökfri Strålbehandling är inte att införa samma krav eftersom cancerpatienter inte kan vänta på sin behandling. Vårt mål är att synliggöra behovet av rökstoppsstöd för patienter under hela cancerbehandlingen, förklarar Senada och tillägger att tobaksprevention är en färskvara.

– Det är ett arbete som måste utföras på systemnivå hela tiden och det bör ses som en självklar del av behandlingen.

EVELYN PESIKAN
MEDICINSK SKRIBENT

LÅNGA SJUKSKRIVNINGAR

Ett år efter diagnosen låggradig hjärntumör var knappt tre av tio personer i heltidsarbete. Ytterligare ett år senare var andelen fortsatt under hälften, visar en studie från Göteborgs universitet. Återgång i arbete är en viktig friskfaktor för denna unga patientgrupp.

Här ger **Isabelle Rydén**, forskare inom klinisk neurovetenskap vid Sahlgrenska akademin, en överblick av det aktuella kunskapsläget.

Varje år insjuknar ungefär 1 400 personer i Sverige i någon form av primär tumör i det centrala nervsystemet, av dessa drabbas cirka hundra personer av så kallade låggradiga gliom (WHO grad II). Låggradiga gliom hos vuxna karaktäriseras av låg proliferation och långsam tillväxt med diffus avgränsning till övrig vävnad. Magnetkameraundersökningar underskattar i de flesta fall tumörens infiltrativa utbredning i vit substans. Radiologiskt kan låggradiga gliom ses som lågintensiva lesioner på T1-viktade bilder och högintensiva på FLAIR eller T2-viktade sekvenser. Frånvaro av kontrastladdning vid tillförsel av gadolinium är typiskt, men ses också vid höggradiga gliom.

Låggradiga gliom är obotbara på grund av den diffusa växten och transformeras över tid till mer högmaligna tumörer. Med nuvarande strategier där patienter i större omfattning erhåller behandling i ett tidigt skede ses en ökad överlevnadslängd. Kirurgi och onkologisk behandling utgör viktiga delar i behandlingen för att förlänga livet för patienter med låggradiga gliom. Överlevnadslängden varierar stort, men de flesta patienter lever i många år och en inte obetydlig andel lever 20 år eller mer.

Behandlingen består om möjligt av kirurgi där målet är att uppnå maximal säker resektion, det vill säga att ta bort så mycket tumör som möjligt utan att orsaka bestående ned-

EFTER LÅGGRADIGA GLIOM

”Att återgå i arbete är för många betydelsefullt för livskvaliteten och ett viktigt mål i rehabiliteringen. Arbetsåtergång är förenat med en återgång till det vanliga och friska livet, även om sjukdomen finns kvar.

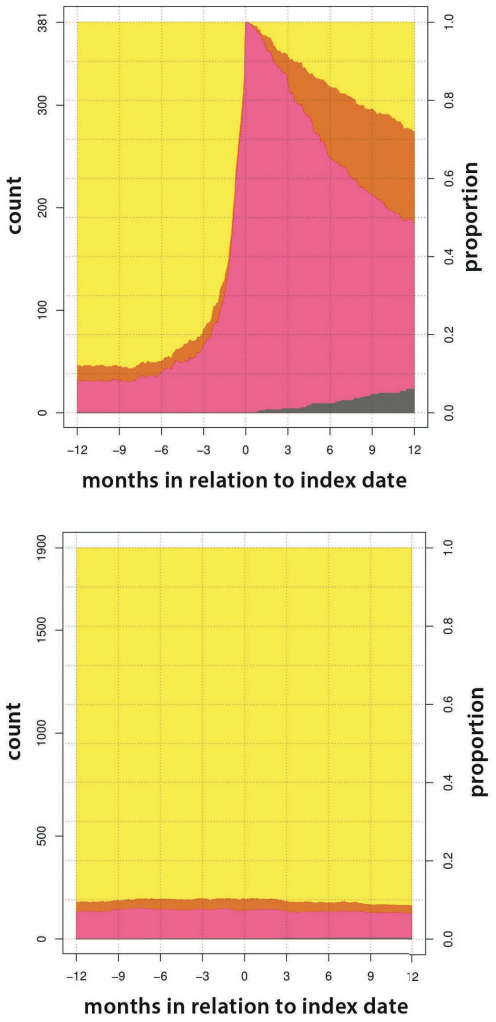
sättningar. Biopsi görs när kirurgi inte är möjlig, till exempel på grund av tumörens läge. Valet av onkologisk behandling bestäms utifrån patientspecifika risker (exempelvis ålder), den kvarvarande tumörens utbredning, och den histopatologiska diagnosen (PAD). I nuvarande diagnostik görs utöver gradering av malignitetsgrad även molekylärdiagnostik där förekomst av den gen som kodar för enzymet isocitrat dehydrogenas (både IDH-1 och IDH-2) och förekomst av co-deletion av kromosom 1p och 19q (LOH 1p/19q) har visat sig vara prognostiskt gynnsamma. LOH 1p/19q och metylering av promotor till den gen som kodar för enzymet 06-metylguanin-DNA-metyltransferas (MGMT) har också på senare tid visat sig viktiga för val av onkologisk behandling. Den onkologiska behandlingen innefattar i vanliga fall extern strålterapi (foton- eller protonstrålning) och cytostatikabehandling med Lomustin-Prokarbazin-Vinkristin (PCV) eller Temozolomide.

ARBETET VIKTIGT FÖR UNG GRUPP

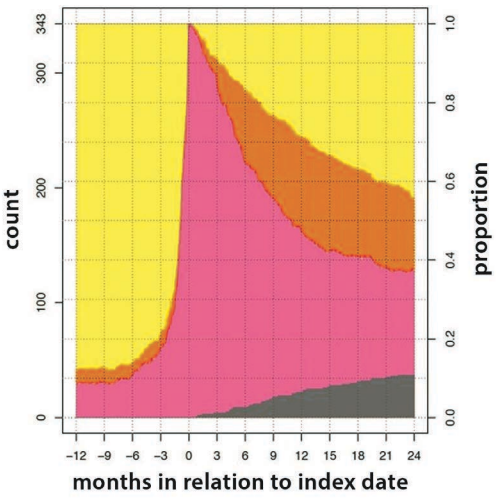
Den genomsnittliga insjuknandeåldern för låggradiga gliom är 35–40 år. En hög andel av patienterna lever aktiva liv, ofta med både familj med små barn och heltidsarbete. Insjuknandet kommer vanligen plötsligt; i cirka 80 procent av fallen upptäcks tumören i samband med ett epileptiskt anfall. Den långsamma tillväxten av tumören möjliggör funktionell reorganisation och patienter har sällan några tydliga funktionsnedsättningar vid insjuknandet. Att återgå i arbete är för många betydelsefullt för livskvaliteten och ett viktigt mål i rehabiliteringen. Arbetsåtergång är förenat med en återgång till det vanliga och friska livet, även om sjukdomen finns kvar. Hur återgången ser ut efter insjuknande har dock i mycket liten grad studerats för denna patientgrupp.

I figurerna nedan representerar gult heltidsarbete, orange deltidsarbete och rosa hel sjukskrivning. Mörkgrå fält representerar avlidna. Index = operationsdatumet för patienter och motsvarande datum för kontroller.

ARBETSÅTERGÅNG FÖR PATIENTER RESPEKTIVE KONTROLLER (12 MÅNADER)



ARBETSÅTERGÅNG FÖR PATIENTER (24 MÅNADER)



I vår nyligen publicerade studie (Rydén et al. 2020) användes det nationella kvalitetsregistret för hjärntumörer för att identifiera patienter i åldrarna 18–60 år som under åren 2005–2015 för första gången erhållit en histopatologiskt verifierad diagnos av lågmalignt gliom (grad II) enligt WHO:s kriterier från 2007. Detta innebar att patienterna genomgått någon form av neurokirurgiskt ingrepp, antingen biopsi eller resektiv kirurgi. Totalt kom 381 patienter att ingå. Genom användandet av personnummer kunde Statistiska centralbyrån (SCB) ta fram en kontrollgrupp om fem individer per patient (totalt 1900), där matchning baserats på födelseår, kön, bostadsort och utbildningsnivå. Från Försäkringskassan erhölls data för patienter och kontroller rörande ersättningar och sjukskrivningar. Genom Patientregistret och Läkemedelsregistret, som båda hanteras av Socialstyrelsen, erhölls data rörande åtgärdskoder, diagnoser och läkemedelsförskrivningar för både patienter och kontroller.

Patienternas genomsnittliga ålder vid operationsdatum var 41,4 år. Vid ett år före operation var patienter och kontroller i motsvarande grad i arbete med cirka 90 procent i heltidsarbete, tre procent i deltidsarbete och cirka sju procent var heltidssjukskrivna. För patienterna ökade sjukfrånvaron omkring ett halvår före operation, med en exponentiell ökning de sista tre månaderna före ingreppet.

SUBTILA SYMTOM VID INSJUKNANDE?

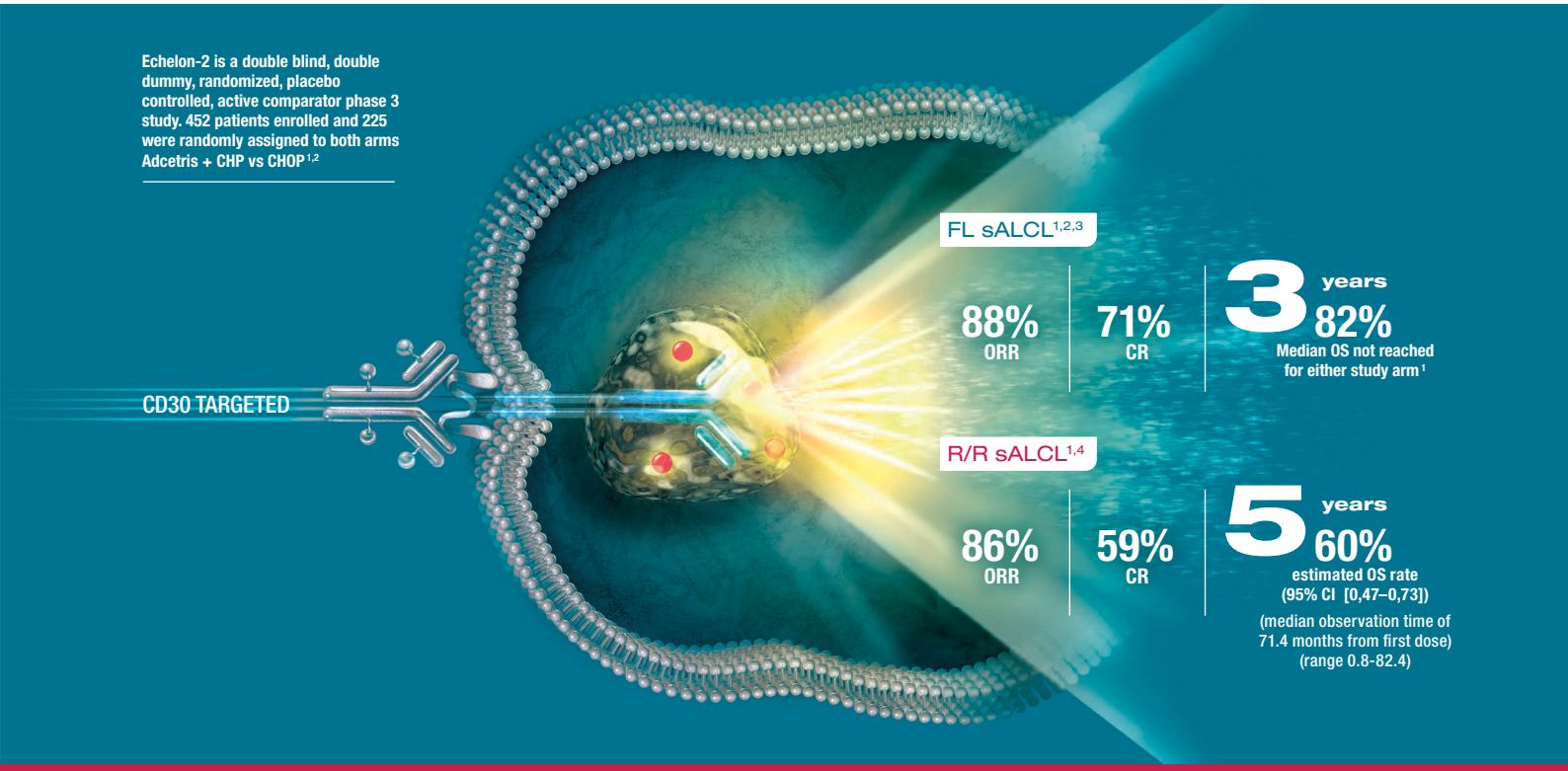
Vid ett år efter operation hade 52 procent av patienterna återgått till arbete i någon grad och 29 procent var i heltidsarbete. Vid två år var motsvarande siffra 63 procent och andelen i heltidsarbete hade ökat till 45 procent, medan kontroller låg relativt stabilt omkring 90 procent i heltidsarbete och tre procent i deltidsarbete.

Den exponentiella ökningen i sjukfrånvaro som sågs före operationsdatum stämmer väl överens med väntetiden mellan tid för radiologisk diagnos och operation som var knappt tre månader. Att patienter i så hög grad var i arbete så nära inpå diagnos indikerar att funktionsnivån under året före är relativt hög och ger stöd åt att patienterna under denna tid har få symtom förknippade med sjukdomen. En tidigare svensk studie på området har dock visat på att en dryg tredjedel av patienterna med låggradiga gliom hade anpassat sitt arbete redan ett år före tumördiagnos (Smits et al. 2015), vilket kan indikera att patienterna har symtom men att dessa är diskreta.

Med hjälp av regressionsanalyser studerades faktorer som kunde inverka på återgången i arbete. En betydande faktor visade sig vara tidigare sjukskrivning, oavsett orsak. Patienter som året före operation varit sjukskrivna visade sig i mindre grad ha återgått i arbete, både vid ett år och vid två år efter operation.

Vid ett år efter operation sågs att äldre patienter och patienter med lägre funktionsnivå i lägre grad hade återgått i arbete. Likaså visade sig dessa faktorer viktiga då vi studerade arbetsåtergången efter två år. Vi såg också att samsjuklighet, där vi bortsett från diagnoser som kunde relateras till tumörsjukdomen, spelade roll för återgången. Vid en närmare titt på detta kunde vi se att de flesta inte hade nå-

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.

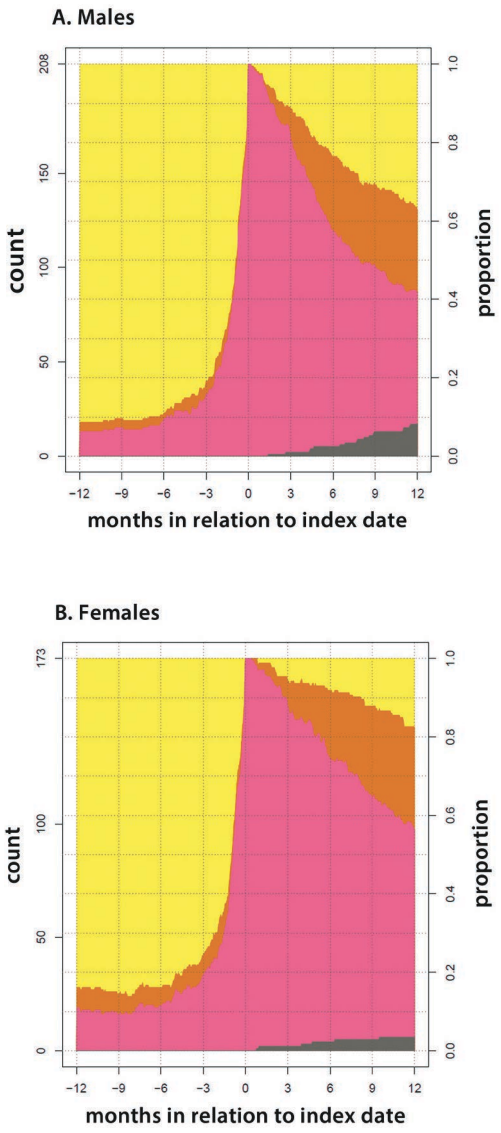
Varningar och försiktighet: Adcetris® (brentuximab vedotin) ska administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer. Leverfunktionen ska undersökas innan behandlingen initieras och regelbundet monitoreras hos patienter som får brentuximab vedotin. ▼ Detta läkemedel 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

ARBETSÅTERGÅNG FÖR PATIENTER INDELAT EFTER KÖN



gon samsjuklighet (81,9 procent), eller endast hade en annan diagnos (13,6 procent) enligt Elixhauser comorbidity index (Elixhauser et al. 1998). Detta indikerar att patienterna vid insjuknandet var relativt friska. Att patienter med annan sjuklighet, högre ålder, tidigare sjukfrånvaro respektive lägre funktionsnivå i mindre grad återgår i arbete efter en hjärntumördiagnos är inte särskilt förvånande, och tidigare studier av patienter med glioblastom (Starnoni et al. 2018) har visat på liknande resultat. Det är inte svårt att tänka sig att låg funktionsnivå per definition innebär begränsad förmåga att utföra arbetsuppgifter. Vi tolkar sammantaget detta som att patienter som vid insjuknandet är mer sköra också har en förlängd konvalescens och möjligen också ett större rehabiliteringsbehov till följd av sämre generell funktion.

FÖRLÄNGD SJUKSKRIVNING UNDER ONKOLOGISK BEHANDLING

I en vidare analys där tumörrelaterade variabler såsom drabbad hemisfär, behov av reoperation, neurologiska nedsättningar och behandlingsvariabler (resektion/biopsi, cellgifter, strålbehandling) inkluderades, visade sig behandlingen också vara relevant för arbetsgång. Vi kunde se att patienter som erhöll cellgifter och/eller strålbehandling i mindre grad hade återgått i arbete ett år efter operation.

Sett i ljuset av att adjuvant onkologisk behandling ofta ges under första året och att detta både är tidskrävande i form av många besök samt påverkar ork och mående negativt tolkar vi detta som en tillfällig effekt som fördröjer men inte förhindrar arbetsåtergång. Onkologisk behandling innebär vanligen många besök på mottagningen, man kan behöva resa för att få sin strålning och man kan vara medtagen efter sin behandling, till exempel genom kognitiv nedsättning, att man snabbt blir uttröttad eller får andra biverkningar såsom illamående eller sjukdomskänsla.

”Vid analys av arbetsåtergång två år efter operation var onkologisk behandling inte längre signifikant prediktivt för återgång i arbete, vilket vi tolkar som att den ofta är avslutad då eller att den inte upptar lika mycket tid och ork.

KVINNOR ÅTERGICK I LÄGRE GRAD

Vid analys av arbetsåtergång två år efter operation var onkologisk behandling inte längre signifikant prediktivt för återgång i arbete, vilket vi tolkar som att den ofta är avslutad då eller att den inte upptar lika mycket tid och ork. Vid analys av prediktorer för återgång i arbete två år efter operation visade det sig istället att patienter som genomgått resektiv kirurgi, till skillnad från de som enbart biopserats, i högre grad hade återgått i arbete. Sämst gick det för patienter som biopserats och inte erhållit någon onkologisk behandling, då dödstalen var högre och arbetsåtergången lägre än för andra grupper. Det är troligt att patienter som biopserats varit drabbade av tumörer i områden som är mer svårbehandlade och att detta är patienter som i högre grad har en allmänpåverkan och sämre prognos, vilket kan bidra till dessa siffror.

Sist, men inte minst, visade vår studie att kvinnor i lägre grad än män återgick till arbete under de första två åren. Denna tendens sågs redan vid ett år efter operation, men var då inte lika uttalad som ett år senare. Förmodligen överskuggades detta resultat under första året av den onkologiska behandlingen som i hög grad ledde till sjukskrivning av både män och kvinnor. Således kan bakomliggande faktorer visa sig spela en större roll för arbetsåtergången över tid. Även detta fynd bekräftas av tidigare studier där kvin-

Nu har vi samlat Myelomskolans resurser på en och samma webbplats

Myelomskolan.se

Här får du och dina patienter enkel åtkomst till:

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

Du som arbetar i vården kan dessutom beställa böckerna.

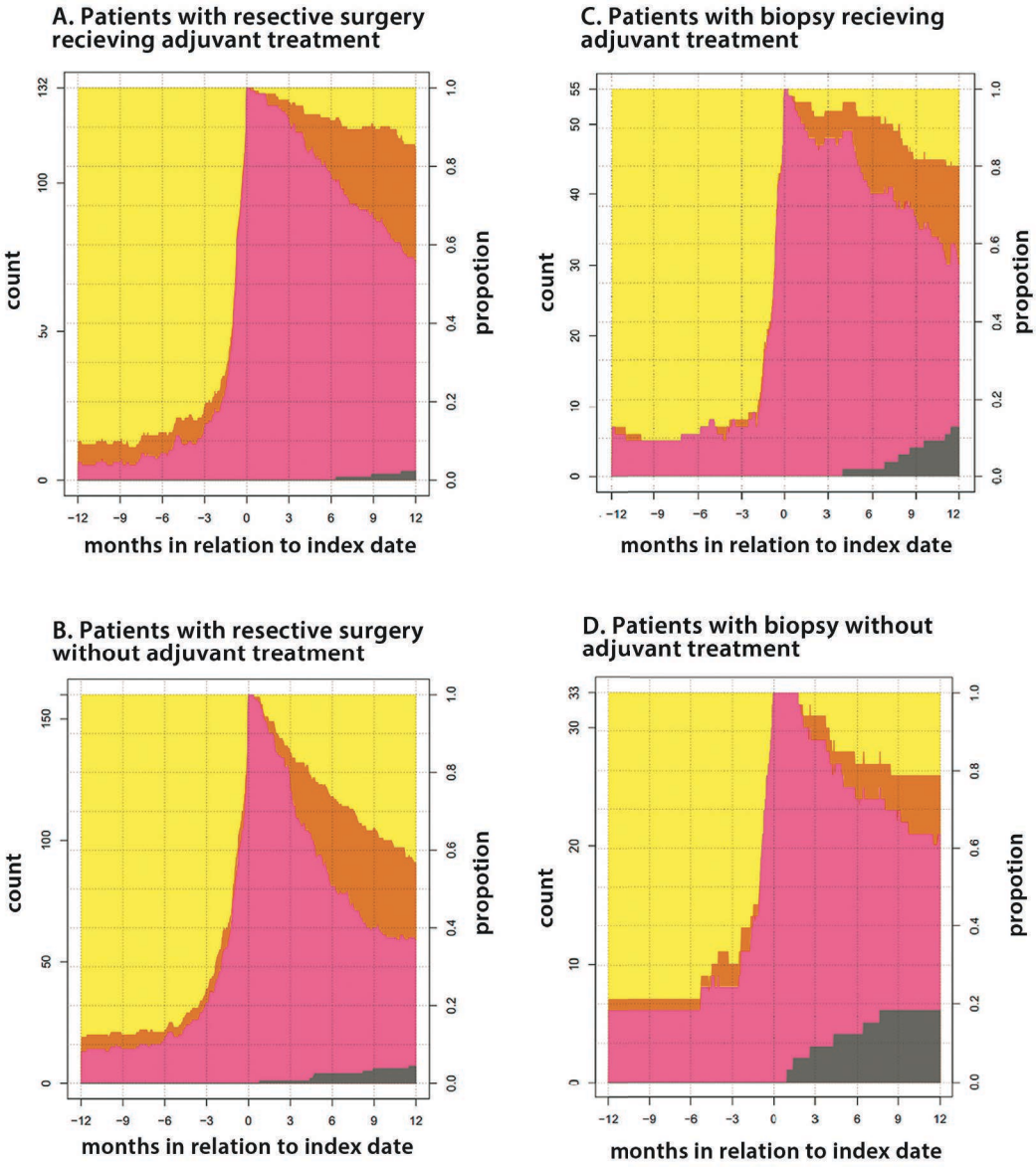
Myelomskolan.se är ett utbildningsmaterial som tagits fram av Amgen i samarbete med sjukvården och Blodcancerförbundet.

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

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

SE-NPS-1120-00001November 2020

ARBETSÅTERGÅNG FÖR PATIENTER INDELAT EFTER ERHÅLLEN ONKOLOGISK BEHANDLING



nor i högre utsträckning än män fått ersättning till följd av sjukdom (Palstam et al. 2019).

KONKLUSION OCH DISKUSSION

De slutsatser vi drar från studien är att ungefär hälften av patienterna förväntas ha återgått i arbete i någon grad ett år efter operation och att denna siffra ökar under året därpå, med en ökande andel i heltidsarbete. Patienter som erhåller onkologisk behandling återgår i mindre grad i arbete under det första året efter operation. Resektiv kirurgi verkar inte i någon hög grad vara kopplad till nedsättningar som påverkar arbetsförmågan negativt, då de som erhållit detta i högre grad återgått i arbete jämfört med patienter som enbart biopserats. Mer sköra patienter, med högre ålder, lägre funktionsnivå och annan sjuklighet förefaller vara mindre benägna att återgå i arbete över lag. I vår studie visade sig kvinnor ha svårare att återgå i arbete jämfört med män, åtminstone sett över två års tid efter operation.

Den relativt sett gynnsamma prognosen med en förväntad överlevnad på flera år för patienter med lågmaligna gliom innebär också att inte bara tidiga, utan också sena effekter av behandling behöver utvärderas och tas i beaktande vid val av behandlingsinsatser. Inte enbart för patienterna själva, utan också för deras anhöriga som ofta är många. Tillgång till specialiserad rehabilitering har inte undersökts i denna studie. Vi vet dock att resurserna för specialiserad rehabilitering är mycket begränsade och att denna patientgrupp oftast inte ingår i det uppdrag som enheterna har. Överlevnaden har förbättrats men resurser för rehabilitering har inte tillkommit. Individanpassad rehabilitering efter behandling utgör en avgörande del i optimeringen av livssituationen, för att öka förståelsen och förmåga till an-

”Den relativt sett gynnsamma prognosen med en förväntad överlevnad på flera år för patienter med lågmaligna gliom innebär också att inte bara tidiga, utan också sena effekter av behandling behöver utvärderas och tas i beaktande vid val av behandlingsinsatser.

passning, och återgång i arbete som alla är viktiga för patienternas och i förlängningen också deras närståendes livskvalitet.

REFERENSER:

Smits A, Zetterling M, Lundin M, et al. Neurological impairment linked with cortico-subcortical infiltration of diffuse low-grade gliomas at initial diagnosis supports early brain plasticity. Front Neurol 2015;6:137

Rydén I, Carstam L, Gulati S, Smits A, Sunnerhagen KS, Hellström P, Henriksson R, Bartek J, Salvesen Ø, Jakola AS. Return to work following diagnosis of low-grade glioma. A nationwide matched cohort study. Neurology Aug 2020, 95 (7) e856-e866

Starnoni D, Berthiller J, Idriceanu TM, et al. Returning to work after multimodal treatment in glioblastoma patients. Neurosurg Focus 2018;44:E17

Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. Med Care 1998;36:8–27

Palstam A, Westerlind E, Persson HC, Sunnerhagen KS. Work-related predictors for return to work after stroke. Acta Neurol

ISABELLE RYDÉN, DOKTORAND INOM KLINISK NEUROVETENSKAP VID SAHLGRENSKA AKADEMIN, GÖTEBORGS UNIVERSITET, ISABELLE.RYDEN@NEURO.GU.SE

Sänk kostnaderna och rädda liv!

Samhällskostnaderna för ovarialcancer (äggstockscancer) 2018 beräknas till 824 miljoner kronor enligt vår rapport som släpptes i våras. Slutsatsen: ”Andelen som insjuknar i ovarialcancer årligen, relaterat till dess höga dödlighet, leder till höga samhällsekonomiska kostnader. För att undvika mänskligt lidande samt betydande samhällskostnader, bör resurser prioriteras för ytterligare forskning inom områden såsom tidig upptäckt i kombination med effektiv behandling”.

Därför vill vi nu se:

1. **Mer forskning på äggstockscancer för att hitta tillförlitliga screeningmetoder**
2. **Mer forskning på äggstockscancer för att hitta bättre behandlingsmetoder**
3. **Att de nationella vårdprogrammen följs i hela landet**
4. **Snabbare implementering av nya läkemedel**

Rapporten finns även på engelska!

Läs rapporten och mer på ***gyncancer.se***

NÄTVERKET MOT GYNEKOLOGISK CANCER

Nätverket mot gynekologisk cancer är en ideell patientförening som sprider kunskap och skapar debatt om gynekologiska cancersjukdomar. Vi vill att alla drabbade ska få tillgång till snabb, optimal vård och behandling. Vi stödjer drabbade och närstående genom våra slutna facebookgrupper och vi vet att kunskap och tidig upptäckt räddar liv. Följ oss gärna i sociala medier och på gyncancer.se

Den historiska utvecklingen av

Drottning Victoria var mycket engagerad i cancerproblemet och följde utvecklingen vid Radiumhemmet noga. Mot den bakgrunden var valet att låta svenska folkets 70-årsgåva till konung Gustaf V gå till ”kräftsjukdomarnas bekämpande” både självklart och naturligt.

Av en tillfällighet hittade fotografen Jacob Forsell, som med sin fotografiska verksamhet gjort Cancerfonden och Radiumhemmet stora tjänster, ett exemplar av Almanack för Alla från 1929. I denna finns två avsnitt, sammanlagt tio sidor, om Konung Gustaf V:s 70-årsfirande och bakgrunden till vad som senare blev Konung Gustaf V:s Jubileumsfond. Detta initierade ett önskemål från Onkologi i Sverige om en tillbakablick på den historiska utvecklingen som är knuten till Konung Gustaf V:s Jubileumsfond och Jubileumskliniker.

Jubileumsklinikerna

– en framsynt satsning på uppföljning av patienter

Wilhelm Conrad Röntgen upptäckte röntgenstrålningen 1895 och Marie Curie radium 1898. Thor Stenbeck i Stockholm informerades tidigt om Wilhelm Conrad Röntgens upptäckt och redan 1896 inrättades ett institut för kliniska studier av behandling med röntgenstrålning. Vid Svenska Medicinska Sällskapets sammankomst 1899 presenterade han tillsammans med Tage Sjögren en patient med hudcancer som botats med röntgenstrålning, sannolikt den första patienten någonsin som botats med strålbehandling.

Redan år 1900 fanns det röntgen-institut vid nio svenska sjukhus, det mest innovativa vid Serafimerlasarettet (dåvarande universitetssjukhus) under ledning av Gösta Forssell, en pionjär både vad gäller diagnostisk och terapeutisk radiologi. Intresset för cancersjukdomarna ökade och en Cancerforskningskommitté inrättades 1905. En inventering av cancerpatienter i landet 1906 identifierade 1 757 patienter. Svenska Cancerföreningen, ur vilken Stockholms Cancerförening avknoppades, grundades 1910 som en följd av det ökade intresset för cancersjukdomarna och finansierade det första Radiumhemmet som inrymdes i två lägenheter på Scheelegatan åren 1910-16, nära Serafimerlasarettet.

RADIUM MYCKET DYRBART

Radiumhemmet hade elva rum med tio sängar för patienter och ett rum för röntgenbehandling. Initialt fanns tillgång till 120 mg radium, vilket var mycket dyrbart. Gösta Forssell var klinikchef och anställde 1914 gynekologen James Heyman och Elis Berven med ansvar för extern strålbehandling. Första året behandlades 99 patienter, under hela

perioden 1910–1916 3 400 patienter med röntgenstrålning eller radium.

På grund av ökade kliniska aktiviteter fordrades mer utrymme och Radiumhemmet flyttade 1916 till en tidigare skolbyggnad på Fjällgatan. Antalet sängplatser ökade till 34 och det fanns fyra rum för extern strålbehandling och ett rum för radiumbehandling. Drottning Victoria hade stort intresse för cancersjukdomarna och följde utvecklingen vid Radiumhemmet. Konung Gustaf V gav ekonomiskt stöd till Gösta Forssell för fria tågresor för patienter till Radiumhemmet för behandling och kontroller. Detta gav en exceptionell möjlighet till uppföljning och dokumentation av behandlingsresultat. James Heyman introducerade tillsammans med Gösta Forssell 1918 ”the Stockholm Method” för behandling av livmoderhalscancer med radium. James Heyman blev internationellt känd för radiumbehandling av cancer i livmodern. Radiumhemmet hade fokus på gynekologiska tumörer med hög kvalitet avseende uppföljning av behandlingsresultat.

Intresset för cancer och strålterapi ökade och 1919 bildades Svenska Sällskapet för Medicinsk Radiologi. Fysikern Rolf Sievert anställdes 1920. Han utvecklade metoder för mätning av radioaktivitet och Radiumhemmet blev internationellt synligt på grund av strålskydd av både patienter och personal. 1923 anställdes tumörpatologen Olle Reuterwall, som etablerade djurexperimentell verksamhet för att relatera tumörpatologisk diagnos till strålkänslighet. 1914–1928 registrerades 1 644 patienter med livmoderhalscancer avseende behandling och fullständig uppföljning. James Heyman introducerade ett system for stadieinledning av gynekologiska tumörer kopplat till uppföljning av positiva och negativa resultat av behandling. 1928 blev han invald i en internationell kommitté för klassifikation av maligna tumörer, vilket blev startpunkten för utveckling av den TNM-klassifikation vi idag har. Radiumhemmet blev alltmer synligt internationellt och 1928 organiserades ”Second International Congress of Radiology” i Stockholm med 964 deltagare från 40 länder.

”SKA BYGGA PÅ VETENSKAP”

I Almanack för Alla redogjorde Gösta Forssell för kräftsjukdomarna och deras bekämpande med fotografier på patienter som erhållit strålbehandling av maligna tumörer i huden. Här står att läsa: ”Kräftan är en cellsjukdom. Genom inflytande av hittills okända krafter antaga kroppens egna celler på ett begränsat område en parasitär karaktär och föröka sig otyglat under förstöring av omgivande vävnad”. Vidare: ”Kräftan är en folksjukdom, nästan lika vanlig som tuberkulosen”. Det förelåg en ökning av tumörsjukdomar, framför allt i åldrarna över 70 år och det stod klart att ålder och inflammatoriska tillstånd är betydelsefulla orsaker. Så kallad ”sotarkräfta” (av skorstensrök) och ”anilinkräfta” (av anilinfärgämnen) kan förebyggas och tidig upptäckt av tumörsjukdom rekommenderades. I Sverige fanns vid tidpunkten kliniker i Stockholm (Radiumhemmet), Lund och Göteborg. Det förelåg behov av utökning i Lund och i Göteborg av både vårdplatser och radioterapiresurser. Dessutom fanns röntgen-institut i Falun, Malmö, Norrköping, och Örebro. Gösta Forssell betonade betydelsen av att utvecklingen ska bygga på vetenskap.

I Almanackan finns ett textavsnitt skrivet av kapten Ernst Killander, kusin till Dick Killanders far. I december 1927 hade 20 år förflutit med Konung Gustaf V som Sveriges kung. Enligt konungens önskemål slog man samman firandet av detta och hans 70-årsdag följande år. Statsministern sammankallade till möte 13 februari 1928 för planering av konungens födelsedagsfirande. Man enades om en nationalinsamling som konungen skulle kunna använda fritt. En kommitté för 1928 års Jubileumsinsamling bildades och Ernst Killander utsågs till sekreterare och skattmästare. Så snart konungen fick vetskap om detta lät han tillkännage: ”därest sådan insamling kommer till stånd, hans avsikt vore, att de insamlade medlen skulle användas till bekämpande av kräftsjukdomarna inom vårt land samt till befrämjande av det vetenskapliga studiet av dessa sjukdomar”. Med de täta kontakter Gösta Forssell hade med kungahuset, där inte minst Drottning Victoria hade ett stort intresse av cancerproblemet, kan man förstå konungens intresse att använda jubileumsgåvan för detta ändamål.

”Ernst Killander skapade en imponerande insamlingsorganisation som täckte hela landet. Jubileumsinsamlingen fick starkt folkligt stöd. I varje län bildades en kommitté under landshövdingen.

IMPONERANDE INSAMLINGSORGANISATION

Ernst Killander skapade en imponerande insamlingsorganisation som täckte hela landet. Jubileumsinsamlingen fick starkt folkligt stöd. I varje län bildades en kommitté under landshövdingen. Insamlingen skedde bland annat genom försäljning av kuponger, jubileumsmärken från Postverket och jubileumsblanketter från Televerket. Allmänheten informerades genom föredrag och artiklar i media. Insamlingen blev en stor framgång. Över 450 000 givare hade tillsammans samlat in 5 070 789 kronor (vilket motsvarar över 119 miljoner kronor med penningvärdet år 2009). Jubileumsgåvan överlämnades till Konung Gustaf V av Ernst Killander på 70-årsdagen den 16 juni 1928.

Konung Gustaf V:s Jubileumsfond bildades samma år. Beslut fattades att bygga «Jubileumskliniker» i Stockholm, Göteborg och Lund, och medel skulle reserveras för en framtida klinik i Norrland, som 1960 placerades i Umeå. En fjärdedel av medlen skulle användas för inköp av radium. Gösta Forssell sammanfattade: ”Forskningen över kräftsjukdomarnas orsak och natur och över medlen för deras bekämpande står nu i medelpunkten för den praktiska medicinens intresse. Betydelsen av striden mot kräftsjukdomar-

na har också alltmera inträngt i allmänhetens medvetande".

Den största satsningen gjordes på Radiumhemmet. Konung Gustaf V:s Jubileumsklinik blev första kliniken på Karolinska Sjukhuset i Solna 1938, då Radiumhemmet flyttade från Fjällgatan. Den etablerades som ett modernt cancercentrum för integrering av diagnostik, vård och forskning med Radiumhemmets kliniska avdelningar för allmän och gynekologisk onkologi och forskningsavdelningar för patologi, radiofysik och radiobiologi. Radiumhemmet satte därmed agendan för Karolinska Sjukhusets cancerverksamheter när detta var fullständigt 1940.

Under denna tid utvecklades radioterapicentra i USA och amerikanska pionjärer reste till Europa där radioterapin hade sitt ursprung för att inhämta kunskaper. Tillsammans med Institut Gustave Roussy i Paris och radioterapikliniken i London och Manchester tillhörde Radiumhemmet de europeiska centra som utgjorde förebilder för utvecklingen av amerikanska radioterapicentra.

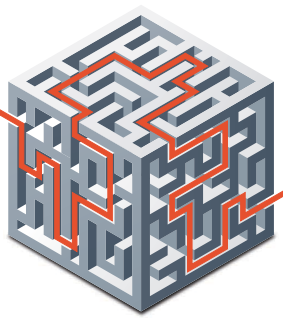
VIKTIGA INNOVATIONER HAR FÖLJT

Traditionen med uppföljning av patienter efter behandling har fortsatt och gjort Sverige internationellt synligt. Betydelsefulla innovationer inom radioterapin har tillkommit. Rune Walstams efterladdningsteknologi för radiumbehandling av gynekologisk cancer, Lars Leksells utveckling av stereotaktisk strålbehandling av intrakraniella tumörer och som vidareutvecklades av Ingmar Lax och Henric Blomgren att omfatta också extrakraniella tumörer, Anders Brahmes kraftfulla utveckling av dosplanering vilken bland annat fått ett stort internationellt genomslag genom IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy). Inom diagnostiken utvecklade Sixten Franzén tekniken med finnåls-aspiration, som idag får ökad betydelse i samband med utvecklingen av personalized/precision cancer medicine. Jerzy Einhorn, som chef for Radiumhemmet, arbetade för integrering av diagnostik, behandling och forskning och utvecklade så kallade Koordinerade Regionala Cancer Centra där de fyra Jubileumsklinikerna var grundbultar och bidrog till ökad samverkan inom landet.

Förutsättning för utveckling av svensk cancersjukvård samt ett stort antal innovationer och betydelsefulla forskningsbidrag till onkologin vid Konung Gustaf V:s Jubileumskliniker i Stockholm, Lund, Göteborg och Umeå är den stora satsning som gjordes i samband med Konung Gustaf V:s födelsedag 1928, en satsning som i det historiska perspektivet var exempellös, framsynt och genial.

ULRIK RINGBORG, PROFESSOR, DIRECTOR CANCER CENTER KAROLINSKA,
TIDIGARE CHEF FÖR RADIUMHEMMET

FOUNDATION MEDICINE®



NYHET

FoundationOne® Liquid CDx

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

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

För mer information se **www.foundationmedicine.se** eller kontakta oss direkt på **stockholm.foundationmedicine@roche.com**

M-SE-00000468 | Januari 2021

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

Genetisk diagnostik

– en förutsättning för effektiv cancerbehandling

Närhet till genetisk analys och molekylär kompetens ger cancerläkaren en effektiv komplett diagnostik vilket möter både dagens och framtidens ökade behov av kunskap inför målinriktad cancerbehandling.

Inom Region Kalmar län har man sedan 2019 etablerat ny genetisk teknik (NGS) för att tillsammans med patologer, molekylärbiologer och onkologer kunna erbjuda en mer komplett cancerdiagnostik för regionens cancerpatienter. Här beskrivs ambitioner och arbetssätt av docent **Fredrik Enlund**, molekylärbiolog **Carola Andersson** och överläkare **Magnus Lagerlund**.

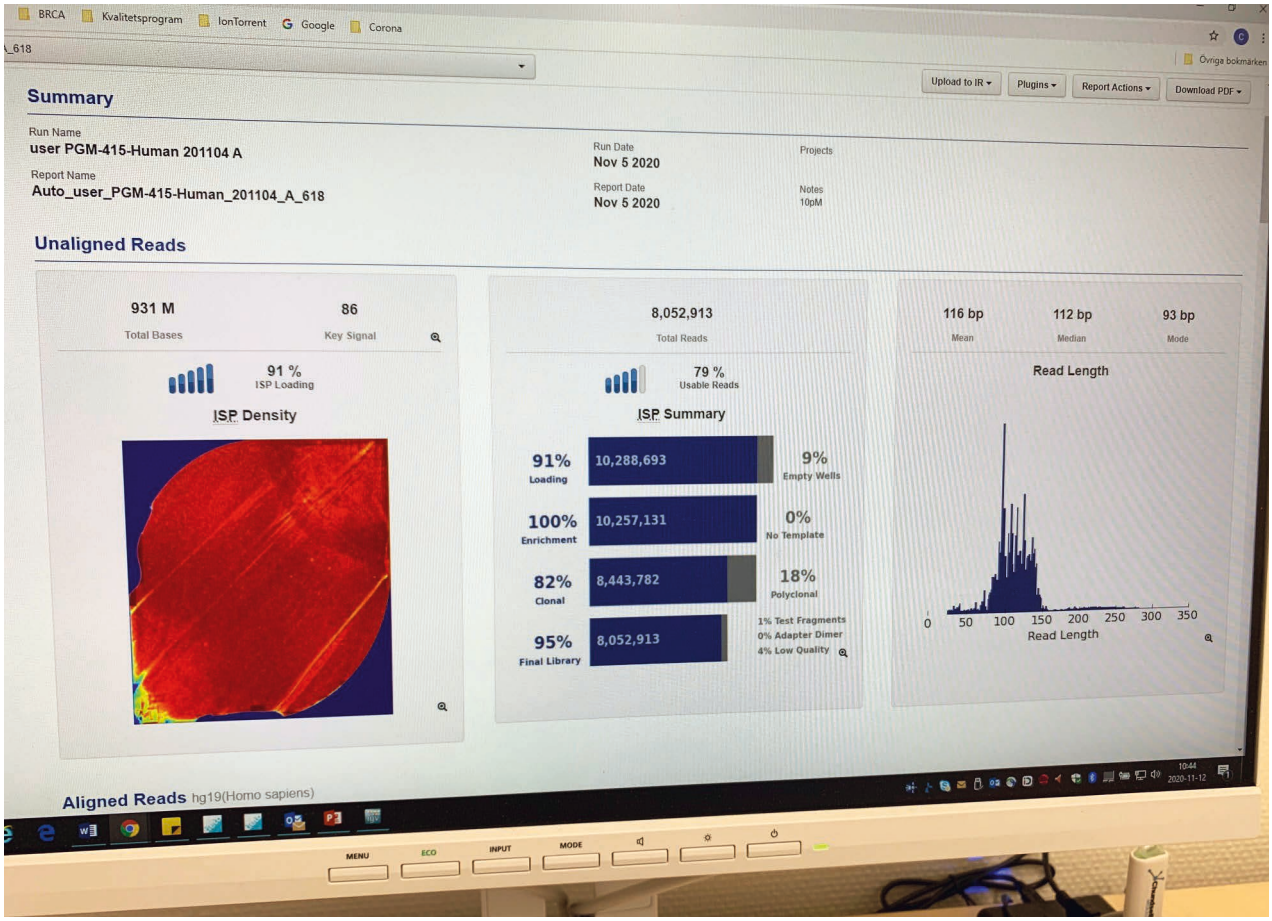
Cancer är en genetisk cellsignalsjukdom som påverkas av mutationer i cancercellens DNA och RNA. Mutationerna påverkar cellens kommunikation med andra celler. En tumör kan innehålla flera olika kloner, med flera tusen olika genetiska mutationer i varje cell, vilket gör sjukdomen så svår att behandla. Från ett ”singelcell-perspektiv” har cancercellen ett överlevnadsförsprång, men från ett patientperspektiv är den en förfärlig inkräktare som ibland dödar sin värd.

Med modern genetisk analysteknik som Next Generation Sequencing (NGS) kan cancercellens genetiska profil kartläggas på ett sätt som tidigare inte varit möjligt. Tekniken utför vid ett och samma tillfälle analys av flera tusen genetiska förändringar och tar bara ett par dagar att utföra. Man kan studera DNA-mutationer, RNA-förändringar, fusionsgener och även kromosomförändringar (se nedan). Flera tumörsjukdomar kan nu mer detaljerat karaktäriseras i olika undergrupper beroende på tumörens genetiska mutationsmönster. Det gör att man kan särskilja flera olika undergrupper i en tumörtyp och rikta målstyrd cancerbehandling till de patientgrupper där man har mest nytta.

Genom att förstå den enskilda cancercellens unika signalmönster och lära känna vilka genetiska mutationer som tumören utnyttjar för att öka sin celldelningstakt (proliferation) kan vi även få information om cancerns svagheter. Cancercellen blir ofta beroende av en specifik signalväg, vilket är både en styrka, men också dess svaghet. Cancercellen blir beroende av sin aktiverade signalväg (*”oncogene addicted”*), vilket gör att den hindras då vi stryper signaleringen med målstyrda cancerbehandlingar. Genetisk kartläggning av cancercellens DNA eller RNA ger sjukvården ökade möjligheter att bekämpa tumören med målstyrda terapier som mer specifikt slår mot varje tumörklon. Behandlingen är effektfull i tumörer som uppvisar ”rätt” genetiska förändringar, men verkningslös i ”fel” tumörklon – allt beroende på cancercellens genetiska signatur.

Nyckeln till att kunna förutse vilken patient som ska behandlas med målinriktad cancerbehandling finns ofta i tumörcellens DNA/RNA.

Med nya genetiska tekniker (till exempel NGS – Next generation sequencing) kan man studera flera hundra eller tusentals cancerspecifika mutationer i en och samma analys. Tekniken kan även användas för att studera förändringar på kromosomnivå. Exempelvis amplifieringar av *HER2*-genen (”Copy Number variations” – CNV) i bröst- eller ventrikelcancer eller fusionsgener (då två gener slås samman) som är vanligt förekommande i hematologiska tumörer (AML, KML), men



Varje NGS-analys genererar mycket data (250 GB) som behöver hanteras i speciella programvaror. I översiktsbilden till programmet ser man till exempel laddningsgrad (91 procent) och hur många läsningar (8.052.913 st) som har utförts i den unika NGS-analysen.

> ***NGS-tekniken används i klinisk rutin vid alla landets universitets-kliniker, men även inom sjukvården i Region Halland och Region Kalmar län.***

även förekommer i solida tumörtyper som till exempel EML4-ALK fusionen i lungcancer.

Genetiska analyser är sedan flera år en självklar del i tumördiagnostiken och är inskrivet i många av vårdprogrammen. NGS-tekniken används i klinisk rutin vid alla landets universitetskliniker, men även inom sjukvården i Region Halland och Region Kalmar län. Flera tumörgrupper är rutinmässigt testade för karaktäristiska genförändringar i tumör-DNA, till exempel generna *BRAF* och KIT för malignt melanom, *EGFR* för lungcancer, RAS och RAF i kolorektalcancer och snart även mutationer i *PIK3CA*-genen i bröstcancer. Med mikroskopet når vi till ett cellulärt plan för att avgöra vilken vävnad och morfologi som finns i provet, men under ytan i cellkärnans DNA/RNA finns en ytterligare dimension.

GENETISK DIAGNOSTIK PÅ LÄNSSJUKHUS

Region Kalmar län är en av Sveriges minsta sjukvårdsregioner med cirka 250 000 invånare. I regionen har vi sedan 1 juni 2019 använt oss av NGS-tekniken för genetisk diagnostik av flera solida tumörformer. I första hand är det behandlingsprediktiva DNA/RNA-förändringar som analyseras, men tekniken har även använts till att utreda ursprung från metastaserade tumörer. Molekylärpatologin är ett komplement till traditionell histopatologi och ger ofta en fördjupad analys av cancercellens avvikande signalmönster i syfte att tjäna som behandlingsvägledning för målstyrd cancerterapi.

Förutom det molekylärgenetiska svaret har vi även stärkt den lokala genetiska kompetensen, vilket kan vara en brygga mellan den behandlande läkaren och det laborativa svaret. För att tolka ett NGS-svar kan kliniker och diagnostiker ibland behöva diskutera med en molekylärbiolog vilka genetiska analyser som skulle kunna utföras för unika tumörtyper. Kunskapen om genetiska biomarkörer för tumörsjukdomar är ständigt expanderade och kräver specialistkompetens. Inom Sverige finns även ett interaktivt och välfungerande nätverk mellan de molekylärpatologiska laboratorierna (SMP – Svensk Molekylär Patologi).

XTD_2021_0002_SE 2021.01

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]

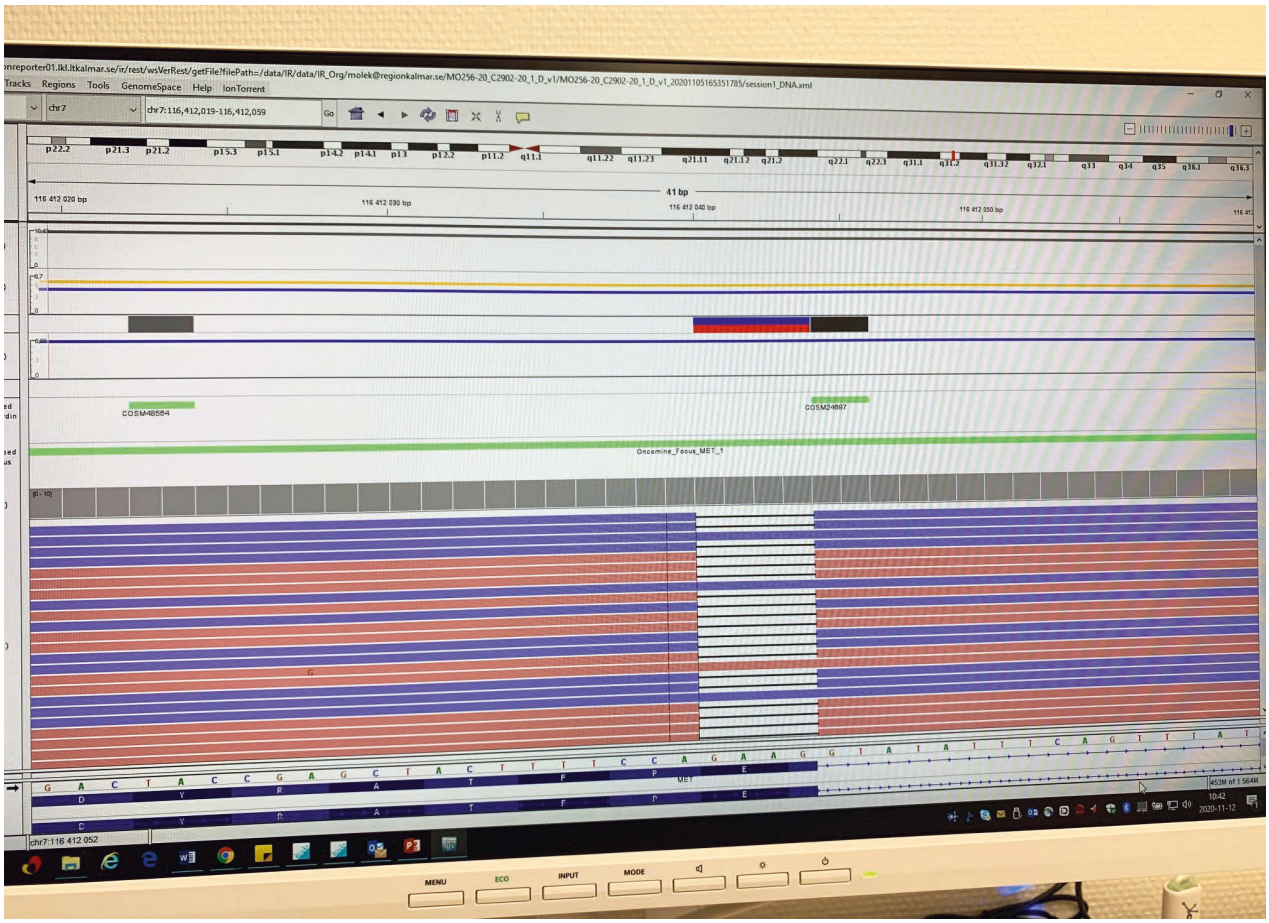
XTANDI är godkänt för behandling av vuxna män med:

- 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



Analysen kan till exempel påvisa punktmutationer eller deletioner i cancercellens DNA. Det krävs en datorvana och erfarenhet för att kunna analysera och tolka NGS-resultaten.

Cancerläkare har redan haft stor nytta av att ha en nära tillgång till NGS i vår region. Exempelvis att vi har svar på BRAF/KIT-analysen med införandet av reflextestning av alla körtelpositiva melanom redan vid postoperativa MDK (2 veckor efter operation) och det hjälper oss att fatta bättre beslut om behandlingsrekommendationer till våra patienter. Att ha NGS och teamet med molekylärgenetiker runt omkring oss har även vid svårare fall varit en stor tillgång i diskussionerna om diagnos och valet av behandling. Med införandet av NGS ser vi som onkologer i Kalmar att vi är väl rustade för att vara med i den snabba utvecklingen i individualiserad behandling (personalized medicin) utifrån tumörernas genuttryck vilket kommer få en allt större betydelse i val av behandlingar framöver.

”Med införandet av NGS ser vi som onkologer i Kalmar att vi är väl rustade för att vara med i den snabba utvecklingen i individualiserad behandling (personalized medicin) utifrån tumörernas genuttryck vilket kommer få en allt större betydelse i val av behandlingar framöver.

LABORATORIETS TRE GRUNDPELARE

Det är inte självklart att så relativt komplicerade kliniska genetiska analyser ska utföras de-centraliserat i regionsjukvård. Så beslutet att använda NGS-tekniken var därför noga avvägt inom Region Kalmar län.

Inom all diagnostisk (laborativ) verksamhet finns tre grundpelare som alltid bör beaktas vid uppsättande av ny diagnostik och teknik.

1. Analysen som utförs måste hålla en hög kvalitet. Både specificitet och sensitivitet måste vara tillräckligt hög (gärna mycket nära 100 procent). Ett felaktigt provsvar är värdelöst och ibland direkt livsfarligt. Därför måste alla analyser regelbundet kvalitetstestas genom att man deltar i kvalitetsprogram med blindanalys av slumpvisa kontrollprover. Laboratoriet i Kalmar deltar i regelbundna kvalitetskontroller för flera olika genetiska biomarkörer i solida tumörer.

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.

2. Den andra viktiga faktorn är tid. Ett provsvar som levereras i fel tid (ofta för sent) är inte av lika stort värde för patienten. Kanske har man från kliniken redan fått påbörja en behandling i väntan på provsvar, vilket både kan vara skadligt, men framförallt kostsamt för sjukvården. Kraven från de standardiserade vårdförloppen (SVF) är ofta tidsberoende med syfte att få en snabbare behandlingsstart med rätt effektiva behandling, men framförallt att minska den psykiska oron som patienten ofta känner inför en väntande cancerbehandling.

Tack vare effektiva processer och provflöden har Klinisk Patologi i Kalmar korta svarstider för flera tumörtyper där man även inkluderar det molekylärpatologiska svaret. Vi NGS-analyserar cancerproverna en gång per vecka och har en medelsvarstid på cirka nio arbetsdagar.

3. Den tredje faktorn är kostnadseffektivitet. Sjukvården måste alltid väga kostnaden för att utföra analysen lokalt eller att välja att skicka provet till ett mer kostnadseffektivt laboratorium. Vi som arbetar i sjukvård har en skyldighet att förvalta skattemedel så effektivt som möjligt. Om en analys blir dyrare att utföra lokalt, kanske på grund av dyra investeringar för instrument, eller om antalet analyserade prover blir för lågt (dyra startkostnader) och man kan få samma kvalitet och provsvar inom rätt tid så bör provet skickas för analys.

I Region Kalmar län NGS-analyserar vi tumörprover en gång per vecka med cirka tre–åtta prover vid varje tillfälle. Vid minst tre prover har vi en kostnadseffektivitet i att NGS-analysera proverna i Kalmar. Från att vi etablerade NGS-analysen Region Kalmar län från 1 juli 2019 har vi hittills utfört cirka 350 genetiska canceranalyser (i fallande antal: lungcancer (170), kolorektalcancer (112), malignt melanom (60), GIST-tumörer (2) och frågeställningar med okänd primärtumör (5)).

Ibland kan man i kliniken göra avsteg från kostnadseffektivitet då man känner att det medicinska behovet av till exempel tidseffektiva svar överväger. Men skillnaderna i kostnad bör inte vara för stora.

För forskningsstudier finns förstås andra värderingar än ovan där den vetenskapliga nyttan måste värderas. Den kvalitativa aspekten kan dock inte bortförhandlas.

STORSKALIG GENSEKVENSERING

I Sverige, liksom i andra europeiska länder, finns det storskaliga genetiska initiativ (Genomic Medicine Sweden – GMS) som använder den nya NGS-tekniken för att bland annat kartlägga cancergenomet. Fullt utvecklat kommer det att innebära en markant fördjupad tumördiagnostik där breda cancerpaneler med upp till 500 gener eller helgenom kan analyseras. Dessa typer av genetiska undersökningar kräver (idag) en större typ av utrustning och kommer förmodligen att centraliseras till ett par orter i Sverige. Många av de fördjupande cancergenetiska analyserna har ett ännu mer forskningsrelaterat syfte.

Region Kalmar län samarbetar med den lokala GMC (Genomic Medicine Center) organisationen med Universitetssjukhuset i Linköping som central part. Här samlas kunskap och utrustning för att möta det fördjupande behovet av genetisk diagnostik inom Sydöstra sjukvårdsregionen (SÖSR). Ett tätt samarbete inom sjukvårdsregionen är förstås centralt där vi bidrar till att ge patienten bästa möjliga förutsättning för effektiv vård. Inom Sydöstra sjukvårdsregionen samverkar vi för att tillsammans utveckla den genetiska diagnostiken för att kunna erbjuda ännu bättre diagnostik för cancerpatienterna.

KONKLUSION

• Cancer är en genetisk cellsignalsjukdom och genetisk diagnostik är essentiell för effektiv cancervård.

• Närhet till genetisk analys och molekylär kompetens ger cancerläkaren en effektiv komplett diagnostik vilket möter både dagens och framtidens ökade behov av kunskap inför målinriktad cancerbehandling.

• Inom sydöstra sjukvårdsregionen med tre sjukvårdsregioner (Östergötland, Jönköping och Kalmar) vill vi tillsammans utveckla den laborativa genetiska cancerdiagnostiken.

FREDRIK ENLUND, DOCENT I GENETIK OCH CHEF DIAGNOSTISKT CENTRUM I REGION KALMAR, FREDRIK.ENLUND@REGIONKALMAR.SE

CAROLA ANDERSSON, MOLEKYLÄRBIOLOG, KLINISK PATOLOGI I KALMAR, CAROLA.E.ANDERSSON@REGIONKALMAR.SE

MAGNUS LAGERLUND, ÖVERLÄKARE ONKOLOGEN LÄNSSJUKHUSET I KALMAR, MAGNUS.LAGERLUND@REGIONKALMAR.SE

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

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

MONALEESA-7

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer

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

MONALEESA-3

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer

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

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

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

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

KISQALI (ribociklib), Rx, F. ATC-kod L01XE42
Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare **Indikation:** Kisqali är indicerat för behandling av kvinnor med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller till kvinnor som tidigare fått endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska den endokrina behandlingen kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Dosering:** Rekommenderad dos är 600 mg (tre 200 mg filmdragerade tabletter) ribociklib en gång dagligen i 21 dagar i följd, därefter behandlingsuppehåll i 7 dagar, vilket ger totalt en behandlingscykel på 28 dagar. Kisqali ska användas tillsammans med 2,5 mg letrozol eller annan aromatashämmare eller med 500 mg fulvestrant. Behandling av pre- och perimenopausala kvinnor med de godkända Kisqali-kombinationerna ska även inkludera en LHRH-agonist i enlighet med lokal klinisk praxis. Kisqali kan tas med eller utan föda.. **Beredningsform och förpackningar:** 200mg filmdragerade tabletter i blisterförpackningar om 63, 42 eller 21 tabletter (motsvarande daglig dos om 600, 400 respektive 200 mg). **Varningar och försiktighet:** Neutropeni, avvikande levervärden och förlängt QT-intervall kan uppkomma vid behandling med Kisqali och bör monitoreras under de första behandlingscyklerna. Kisqali ska inte användas till patienter som redan har eller som löper betydande risk att utveckla QTc-förlängning. För patienter med måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning eller gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas en startdos på 400 mg. Kisqali rekommenderas inte under graviditet. Patienter ska inte amma under behandling med Kisqali och under minst 21 dagar efter den sista dosen. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnöt, soja eller mot något ingående hjälpämne. **För mer information och pris:** www.fass.se. Senaste datum för översyn av produktresumén är 13 juli 2020. (L01XE42, Rx, F). **Novartis Sverige AB, Box 1218, 164 28 Kista.** Tel: 08 732 32 00, www.novartis.se

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

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

KISQALI® ribociklib

NOVARTIS

SE2010126068

Passionerad och envis inom det svåra området

Forskningen kan snart utdelning

Tyvärr, det finns inget mer att göra. Det är en mening som Daniel Öhlund med visst fog skulle kunna säga till sina patienter. Men det är ord som denne passionerade och prisbelönte pankreascancerforskare aldrig skulle drömma om att ta i sin mun. Envishet är ett av hans främsta karaktärsdrag och han är fast besluten att hitta nya behandlingar mot denna sjukdom som är en av de dödligaste cancerformerna.

Man brukar ibland säga att någon har gått den långa vägen fram till ett visst mål. När det gäller Daniel Öhlund skulle man kunna säga att han hittills har gått en ovanligt krokig väg fram i sin karriär. Trots att han bara är 41 år har denne vänlige norrlänning redan hunnit med många – och lite häpnadsväckande – saker i livet. Vi tar det från början, en början som nästan låter lite biblisk.

– Jag föddes i byn Övre Tväråsel utanför Älvsbyn i Norrbotten och jag är nummer fyra av sex bröder. Vi är födda under en 20-årsperiod och vi har alla gjort olika val i livet. Jag är bosatt i Umeå och är den som har flyttat längst från hembyn.

Familjen Öhlund med de sex sönerna utgjorde en ansenlig del av befolkningen i Övre Tväråsel som består av cirka 90 invånare.

Det är vid stugan på ön Obbola som pankreasforskaren Daniel Öhlund hämtar kraft.

pankreascancer:

börja ge

– Vi var 38 elever i skolan, fördelade på sex årskurser, berättar han och tillägger att ingen av föräldrarna har någon akademisk bakgrund.

Men det som krokigt ska bli ska böjas i tid heter det och redan på lågstadiet var det uppenbart vad Daniel var intresserad av.

– Jag fick ett mikroskop som liten och jag tyckte tidigt att biologi var spännande. När vi skulle svara på frågan ”Vad vill du bli som stor” i skolan skrev jag: Jag vill bli forskare, en som upptäcker saker.

Han minns att han fantiserade om att vara först med att hitta något som ingen annan hade sett – och det handlade inte bara om biologi.

– Jag var även väldigt intresserad av rymden och funderade ett tag på att läsa teknisk fysik.

FORSKNINGSINTRESSET VÄCKTES

Han gick – förstås – naturvetenskapliga programmet på gymnasiet i Älvsbyn och hans forskningsintresse vaknade på allvar under ett sommarforskningsprogram vid medicinska fakulteten på Umeå universitet sommaren 1998.

– Projektet leddes av histologiprofessor Per Lindström och handlade om insulin och bukspottkörteln, vi arbetade med musmodeller. Det var nog en ren slump att jag så småningom råkade börja arbeta med just detta område, men efter den här sommarkursen började jag bli mer nyfiken på medicinsk forskning än teknik.

Men innan Daniel så småningom inledde sin yrkesbana och började studera biomedicin tillbringade han 18 månader i det militära, som kompanibefäl i Boden.

– När jag gjorde lumpen upptäckte jag att jag trivdes jättebra i den militära miljön med ordning och struktur så jag stannade kvar lite längre. Det var en väldigt lärorik tid som förhoppningsvis har gjort mig till en bättre ledare.

En lärorik tid blev även de fyra åren på det biomedicinska programmet.

– Jag har haft mycket stor nytta av den här utbildningen som forskare men eftersom jag upplevde att framtiden skulle kännas säkrare om jag även var läkare sökte jag till läkarprogrammet. Tack vare min masters i biomedicin kunde jag gå direkt in på den kliniska delen i utbildningen, berättar Daniel som initialt inte var särskilt intresserad av att arbeta kliniskt.

Detta ändrades dock redan 2006 när han gjorde sin kirurgpraktik (randning).

– Då träffade jag första gången en patient med pankreascancer och blev omedelbart intresserad av denna sjukdom. Jag anslöt mig så småningom till ett forskningsprojekt lett av Malin Sund, idag professor i kirurgi, som syftade till att hitta biomarkörer för att tidigt diagnostisera cancer i bukspottkörteln.

”GJORDE ALLT SAMTIDIGT”

Han tog sin läkarexamen 2007 och är idag, drygt 13 år senare, ST-läkare i onkologi. Hur detta hänger ihop kräver sin förklaring. För Daniel Öhlund har inte precis slösat bort sin tid.

– Jag gjorde allt samtidigt, min AT-tjänstgöring, forskningen och kliniken. När jag disputerade i Umeå 2010 var jag klar med min AT. Därefter gjorde jag ett uppehåll som ST-läkare i kirurgi för att istället åka till USA dit jag efter intervjuer hade blivit antagen som post doc av David Tuveson på hans prestigelabb Cold Spring Harbor på Long Island utanför New York.

David Tuveson är en av världens mest framgångsrika pankreasforskare, känd bland annat för att ha tagit fram några av de första musmodellerna inom området. På senare tid har även hans arbete med att utveckla organoider för att studera pankreascancer uppmärksammats.

På detta labb, där bland annat Nobelpristagaren James Watson har varit chef, stannade Daniel i fyra år.

– DET är anledningen till att jag fortfarande inte är klar med min ST-utbildning, det dröjer två år till innan jag är färdig onkolog, konstaterar han och tillägger att kontrasten mellan Övre Tväråsel och tillvaron i New York var himmelsvid.

– Det blev förstås lite av en kulturchock först men mina år där var mycket givande. Det är enormt stor skillnad på arbetssätt och tempo jämfört med svenska labb. Den tävlingsinriktning och hierarkiska struktur som gäller där leder lätt till stress och utslagning. Jag ser mycket större fördelar med samarbete inom forskningen som idag är så komplex. Men infrastrukturen och nätverken inom forskningen behöver utvecklas i Sverige.

> ***”Jag kände starkt att jag ville arbeta med medicinsk behandling, att hitta något som kan hjälpa patienter med pankreascancer. Men det kliniska arbetet och forskningen hänger tätt ihop. Att möta patienterna, se deras behov och samtidigt testa allt i labbet, det är min drivkraft.***

VILLE SATSA PÅ ONKOLOGI

Det var de mycket lärorika åren i USA som ledde till att Daniel övergav tankarna på att bli kirurg för att istället satsa på att bli onkolog.

Lugnet och närheten till vattnet hjälper honom att tänka ut nya behandlingsstrategier för pankreaspatienter som oftast har en dålig prognos.

Han använder sig av vattnet året runt. När isen ligger ägnar han sig åt att pimpla, men så länge det är isfritt paddlar han i sin kajak.

– Jag kände starkt att jag ville arbeta med medicinsk behandling, att hitta något som kan hjälpa patienter med pankreascancer. Men det kliniska arbetet och forskningen hänger tätt ihop. Att möta patienterna, se deras behov och samtidigt testa allt i labbet, det är min drivkraft.

En stor del av Daniels forskning handlar om stromats roll vid pankreascancer. Tumörstromat är namnet på den täta bindväv som omger tumören.

– Vi gjorde några upptäckter om tumörstromat i USA och utvecklade även ett nytt modellsystem där samspelet mellan både fibroblaster, de celler som utgör kroppens bindvävsfabriker, och cancerceller kan studeras i detalj. Idag vet vi att det är svårt för läkemedel att nå fram till tumören på grund av den barriär som bindväven utgör och som innehåller olika subtyper av fibroblaster, vissa är goda, andra är onda och driver tumören. Vi arbetar med att identifiera

interaktioner mellan stromat och cancercellerna för att bland annat ta reda på vilka celler som bidrar till läkemedelsresistens, säger Daniel och nu är han inne på sitt favoritområde – att förklara svåra saker på ett pedagogiskt sätt.

Det är vad han alltid försöker göra när han ger en patient den diagnos ingen vill ha. Cirka 1 000 personer får pankreascancer varje år, nästan lika många avlider i sjukdomen. Överlevnaden efter fem år är under sex procent.

– Som onkolog måste man vara en bra pedagog. Man måste kunna förklara, ibland med hjälp av metaforer, så att patienten förstår vad man planerar att göra. Det är en utmaning och det är möjligt att jag ibland överförenklar saker. Ibland handlar det om att jag även måste förklara och visualisera komplexa sammanhang för mig själv för att förstå bättre, säger Daniel som under de senaste åren har fått många utmärkelser och flera stora anslag.

> ***Som onkolog måste man vara en bra pedagog. Man måste kunna förklara, ibland med hjälp av metaforer, så att patienten förstår vad man planerar att göra.***

SKICKLIG PEDAGOG

Hans pedagogiska talang har bland annat lett till att han förra året fick Svenska Läkarsällskapets pris för bästa vetenskapliga projektansökan ”Targeting Tumor-Stromal Interactions in Pancreatic Cancer”.

För samma projekt beviljades han 2020 ett anslag på 800 000 kronor om året i tre år av Cancerfonden. Och i december samma år blev han även utsedd till Wallenberg Clinical Fellow med ett treårigt anslag från Marianne och Marcus Wallenbergs stiftelse.

Inom sin tjänst som biträdande lektor vid Umeå universitet, fördelar han sin tid mellan forskning på Wallenberg centrum för molekylär medicin och Institutionen för strålningsvetenskaper med sitt arbete som läkare vid Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus. Hans forskargrupp består för närvarande av cirka tio personer.

Kanske inte så konstigt att han, så ofta han hinner, åker till sin stuga på ön Obbola utanför Umeå för att koppla av.

– Min hjärna jobbar hela tiden men där vid havet kan jag ladda batterierna. Jag gillar att paddla kajak och att pimpla när isen ligger.

Det är i det lugnet som han får ro att tänka ut kommande strategier för att hitta nya, effektiva behandlingar för pankreascancer.

Tahe Marine

”Det krävs ett nytänkande och nya angreppssätt för den behandlingsarsenal vi har idag, till exempel immunterapi, fungerar inte på den här cancerformen. Det som behövs är en satsning på högriskprojekt, man måste våga testa helt nya saker för att komma vidare.

– Det krävs ett nytänkande och nya angreppssätt för den behandlingsarsenal vi har idag, till exempel immunterapi, fungerar inte på den här cancerformen. Det som behövs är en satsning på högriskprojekt, man måste våga testa helt nya saker för att komma vidare. Om vi hittar nya biomarkörer kan man ställa diagnosen tidigare och hinna operera i tid och då finns det lite hopp för patienten. Idag är sjukdomen ofta spridd när patienten söker vård för sina ofta diffusa symtom, säger han och betonar vikten av det täta samarbetet med patientföreningen Palema.

Denne, enligt egen utsago, närmast FÖR envise och uthållige person, anser att det finns goda utsikter för att den hittills ganska blygsamma pankreasforskningen snart ska börja ge utdelning.

– Det kan mycket väl svänga snart, precis som det har gjort vid andra cancerformer som tidigare också hade en mycket dålig prognos.

Aldrig ge upp. Aldrig säga ”det finns inget mer att göra”. För sanningen när det gäller pankreascancer är ju precis tvärtom – det finns otroligt mycket kvar att göra. Och det är den inställningen Daniel Öhlund och hans forskarteam har när de oförtrutet och med en allt starkare vind i ryggen fortsätter att arbeta för att öka uppmärksamheten och kunskapen kring denna sjukdom.

Läs mer om pankreascancer på sidan 48!

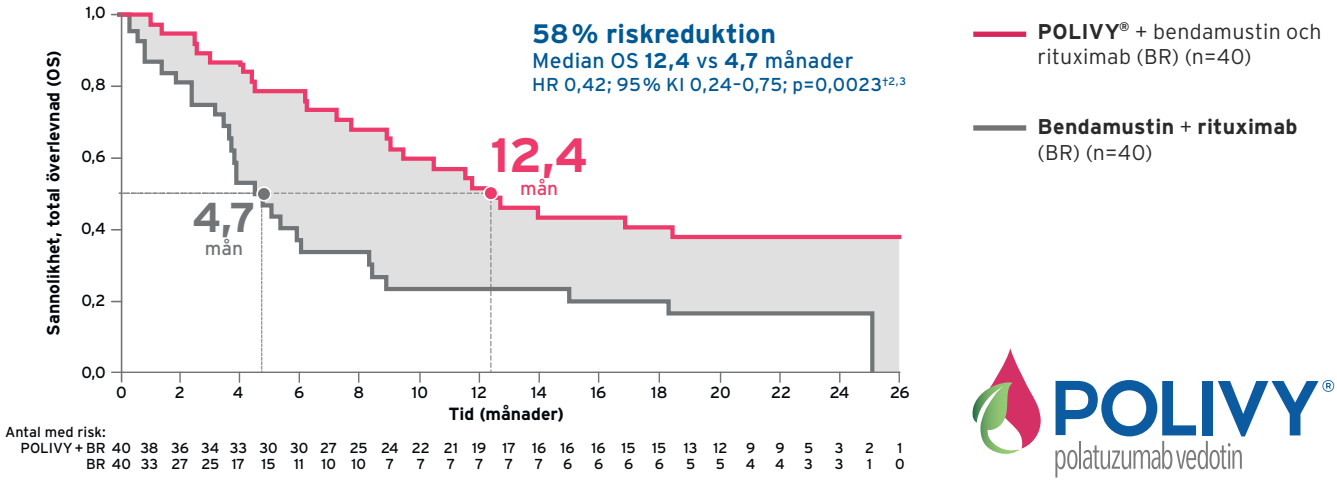
EVELYN PESIKAN
FRILANSJOURNALIST OCH MEDICINSK SKRIBENT
FOTO: JAN LINDMARK

Ytterligare ett
ljus i tårtan.
NT-RÅDETS
REKOMMENDATION
TILL REGIONERNA[1]

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

POLIVY® mer än fördubblar totalöverlevnaden (OS)

(polatuzumab vedotin)



POLIVY®
polatuzumab vedotin

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

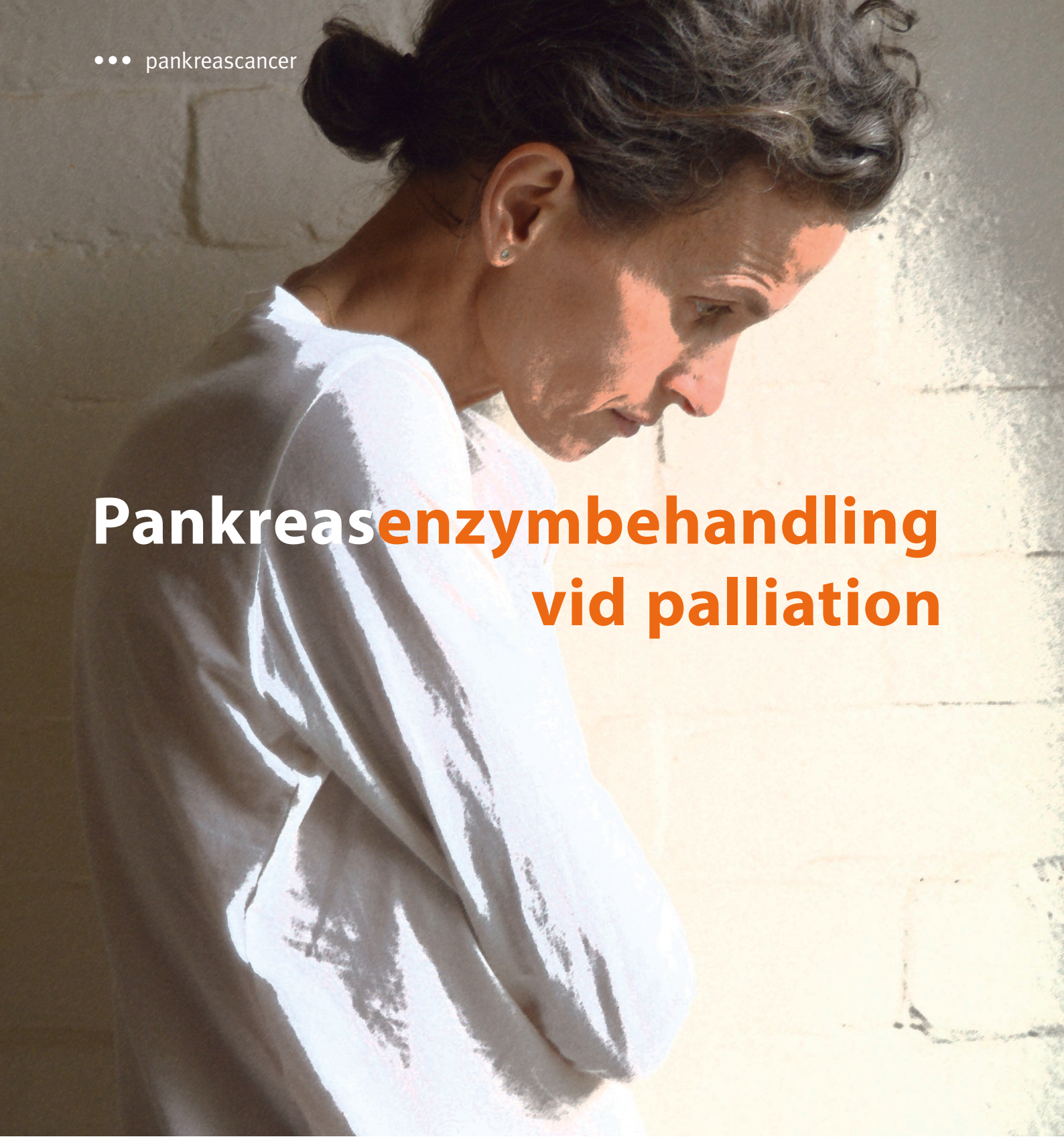
Referenser: 1. NT-rådets yttrande till regionerna 2020-09-11. Polivy (polatuzumab vedotin) vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). 2. POLIVY produktresumé, fass.se 3. Sehn LH, et al. J Clin Oncol 2020;38(2):155-65

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

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

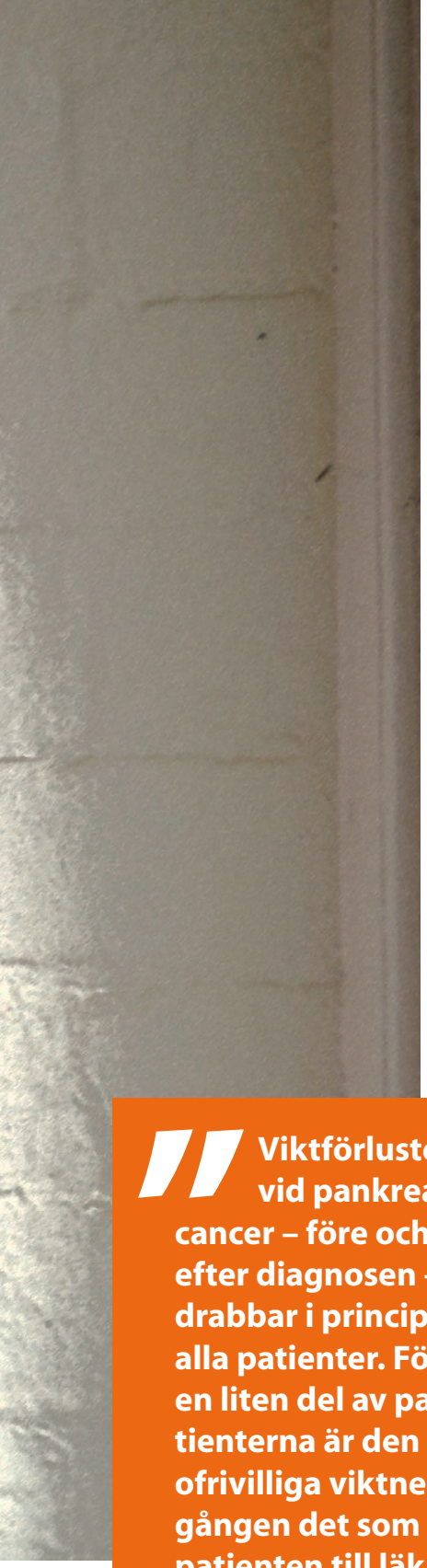
Roche AB · Box 1228 · 171 23 Solna · 08-726 12 00 · www.roche.se

M-SE/00000411



Pankreasenzymbehandling vid palliation

Pankreas har en endokrin och en exokrin del. Vid pankreascancer har den endokrina delen uppmärksammats under lång tid, inte minst eftersom man haft som hypotes att diabetes typ 2 varit en etiologisk faktor för exokrin pankreascancer[01–03]. Avseende den exokrina pankreasfunktionen spelar den emellertid en betydande roll i den andra tidsaxeln för pankreascancer; efter radikaloperation[04] respektive i det skedet då patienterna inte längre är botbara. Här redovisas en del av litteraturen som handlar om enzymbehandling vid pankreascancer som inte kunnat opereras bort.



”Viktförlusten vid pankreascancer – före och efter diagnosen – drabbar i princip alla patienter. För en liten del av patienterna är den ofrivilliga viktnedgången det som för patienten till läkaren, men så gott som alla visar sig vid diagnostillfället ha gått ner signifikant i vikt.

Viktförlusten vid pankreascancer – före och efter diagnosen – drabbar i princip alla patienter. För en liten del av patienterna är den ofrivilliga viktnedgången det som för patienten till läkaren, men så gott som alla visar sig vid diagnostillfället ha gått ner signifikant i vikt. I vetenskapliga studier uppfyller cirka 85 procent av samtliga kraven på cachexi under någon del av cancersjukdomen[05] och för en betydande del av patienterna är den gradvisa anorexin och malnutritionen den viktigaste negativa faktorn när patienternas livskvalitet ska värderas. Graden av prediagnostisk viktförlust korrelerar också till behandlingsframgång och återstående livslängd[06–08] liksom graden av uppmätt exokrin pankreasinsufficiens[09]. Man bör dock förstå att övervikt är en riskfaktor för att få pankreascancer och även om den överviktige förlorar upp till 25 procent av sin kroppsvikt beroende på pankreascancern kan vederbörande fortfarande vara normalviktig om vikten bedöms med – det vanliga – *Body Mass Index* (BMI)[10].

Redovisning av pankreaspatienternas viktförlust – förutom i kilo jämfört med före sjukdomsdebuten – är svår eftersom det saknas definitioner och standardiserade behandlingsstrategier [08, 11, 12]. Cachexin vid pankreascancer är, liksom vid andra cancerformer (vad man idag vet), multifaktoriell och involverar förlust av muskelmassa med eller utan samtidig minskning av fettväven samt dessutom systemisk inflammation. Den grundläggande, utlösande faktorn är dock till största delen okänd[12]. Kvarstår gör dock att anorexin och malnutritionen är ett gissel för pankreascancerpatienten, och varje del av symtomen som kan behandlas är väsentlig.

Exokrin pankreasinsufficiens är en av orsakerna till patienternas malnutrition. I en systematisk översikt och meta-analys publicerad 2020 redovisade sju studier prevalensen av exokrin, mätbar, insufficiens vid avancerad pankreascancer – huvudsakligen dock patienter i rimligt gott allmäntillstånd och med ambitionen att kunna försörja sig peroralt. Den poolade prevalensen var 72 procent (95 % konfidensintervall 55 till 86 %). Risken för exokrin insufficiens var 3,4 gånger större när tumören satt i pankreashuvudet (95 % konfidensintervall 1,1 till 10,5), vilket talar för att det finns åtminstone en mekanisk, obstruktiv komponent (pankreas huvudgång täpps till och kan inte föra ut enzymerna till duodenum) som orsak till insufficiensen[13].

I en systematisk studie av de patienter som senare genomgick någon form av kurativt syftande pankreaskirurgi på grund av pankreascancer eller annan periampullär cancer – alltså en subgrupp mindre avancerad sjukdom – inkluderades nio observationsstudier med sammanlagt 693 patienter. Den mediana preoperativa prevalensen pankreasinsufficiens var 44 procent (95 % konfidensintervall 42 till 47 %) före operationen. I de fall man senare gjorde en kropp- och svansresektion var frekvensen 20 procent (95 % konfidensintervall 16 till 67 %) medan i de mest avancerade fallen som ledde till totalt pankreatektomi var frekvensen exokrin insufficiens preoperativt 63 procent[14].

Trots att det således är känt att pankreascancerpatienter oftast har en brist på pankreasenzymer är det fortfarande vanligt att de inte rekommenderas substitution. I en studie från Australien och Nya Zeeland var det endast 21 procent av 129 patienter som fick enzymer även om 70 procent av patienterna hade symtom som kunde tillskrivas malabsorption och där bilddiagnostik kunde göra det rimligt att tro att pankreas huvudgång var blockerad[15]. I en amerikansk registerstudie publicerad 2020 där 32 461 patienter med pankreascancer ingick hade 2 procent av patienterna genomgått någon test av pankreasfunktion och 6 procent av alla hade ordinerats pankreasenzymer[16].

”Resultaten från de studier som idag (2020) är tillgängliga talar tydligt för att patienter med pankreascancer som inte kan opereras bort ska behandlas med pankreasenzymer till maten för att om möjligt hålla viktförlusthastigheten nere – en betydande andel har med säkerhet god nytta av behandlingen och biverkningsrisken är negligerbar.

TILLFÖRSEL AV PANKREASENZYMER

I meta-analysen beskriven ovan[13] utvärderades sex randomiserade studier av tillförsel av pankreasenzymer vid icke-resekabel pankreascancer. Patienterna som fått enzymer levde i genomsnitt 3,8 månader längre (95 % konfidensintervall 1,4 till 6,2 månader). De hade också en trend till högre livskvalitet vid mätningar med standardiserade instrument.

I den första randomiserade studien[17], publicerad 1998, av pankreasenzymer vid inte extirpabel pankreascancer randomiserades 21 patienter med caputcancer. Den genomsnittliga skillnaden i kroppsvikt efter att hälften av patienterna fått enzymer i åtta veckor var 2,9 kg – de som fått enzymer hade gått upp 1,2 procent av kroppsvikten medan andra gruppen hade förlorat 3,7 procent. I enzymgruppen ökade andelen fett som tagits upp i tarmen med 12 procent medan den minskat med 8 procent i gruppen utan enzymer, vilket ledde till ett energiupptag totalt på 8,4 MJ i enzymgruppen mot 6,7 MJ för de som inte fått enzymer.

I en randomiserad placebokontrollerad studie från 2016 involverades 66 patienter med inte resekabel pankreascancer. Gruppen som fick enzymer minskade 1,1 kg (1,5 %) medan placebogruppen minskade 1,6 kg (3,0 %) och *Patient-Generated Subjective Global Assessment* (PG-SGA) score 8,9 procent gentemot 15,7 procent. Skillnaderna var inte statistiskt säkerställda [18].

Det finns också fallbeskrivningar som visar att symtom från gastrointestinalkanalen hos patienter som behandlas palliativt för pankreascancer kan ha nytta av enzymer även sent i sjukdomsförloppet[19].

I en studie publicerad 2018 redovisas en retrospektiv studie av 160 patienter med icke-resekabel, biopsi-bekräftad cancer (79 % i stadium IV) som delades upp avseende om de förutom *supported care* också utvärderades för om de behövde pankreasenzymer eller inte. Grupperna var lika avseende ålder- och könsfördelning, tumörstadium och belägenhet i körteln, viktförlust och CA 19-9. En skillnad var att i gruppen som fick enzymer fick också 72 procent palliativ cytostatika mot 47 procent i gruppen utan enzymtillförsel. I gruppen som utvärderades avseende exokrin pankreasinsufficiens fick slutligen 66 procent enzymer. Trots det var överlevnaden i hela gruppen som fått eller kunnat få pankreasenzymer 189 gentemot 95 dagar, det vill säga en signifikant ökning motsvarande 2,1 gång. Av de patienter som förlorat minst 10 procent av kroppsvikten under en sexmånadersperiod överlevde de enzymbehandlade 2,5 gånger längre än de övriga[20].

I ytterligare en studie från 2018 randomiserades 88 patienter med icke-resekabel pankreascancer som fick cytostatika och som hade en positiv NBT-PABA-test som tecken på en exokrin pankreasinsufficiens. Studien kunde dock inte påvisa någon signifikant skillnad i BMI under de åtta veckor som studien pågick mellan de som fick och de som inte fick pankreasenzymer (48 000 lipasenheter)[21]. Det har dock påpekats att dosen av pankreasenzymer var låg och att inte moderna mikrosfärer användes[20].

KLINISKA ASPEKTER

Resultaten från de studier som idag (2020) är tillgängliga talar tydligt för att patienter med pankreascancer som inte kan opereras bort ska behandlas med pankreasenzymer till maten för att om möjligt hålla viktförlusthastigheten nere – en betydande andel har med säkerhet god nytta av behandlingen och biverkningsrisken är negligerbar. Det är sannolikt att ju tidigare behandlingen sätts in, desto mindre blir viktminskningen.

Det är dessutom visat att toleransen för kemoterapi är försämrad hos patienter med malnutrition[22], vilket särskilt talar för att patienter som ges cytotoxisk behandling samtidigt bör behandlas med pankreasenzymer under minst behandlingsperioden.

I ett flertal av de studier som gjorts har protonpumpshämmare (oftast omeprazol) rutinmässigt givits för att inte riskera att enzymerna förstörs av ökad mängd saltsyra i magsäcken eller – snarare – att mängd bikarbonat från den blockerade pankreasgången är reducerad[23]. De *enteric-coated* pankreasenzymerna behöver nämligen ett pH över 5,5 för att frisläppas[24]. Det är också visat att det intestinala innehållet i övre magtarmkanalen vid exokrin pankreasinsufficiens vanligen är surt [25], men att omeprazol då ökar fettupptagningen i tarmen[26].

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

REFERENSER

01. Permert J, Mogaki M, Andrén-Sandberg Å, Kazakoff K, Pour PM, Pancreatic mixed ductal-islet tumors. Is this an entity? Int J Pancreatol 1992; 11: 23-9.

02. Andrén-Sandberg Å, Hardt PD. Second Giessen International Workshop on Interactions of Exocrine and Endocrine Pancreatic Diseases. Castle of Rauischholzhausen of the Justus-Liebig-university, Giessen (Rauischholzhausen), Germany. March 7-8, 2008. JOP. 2008; 10; 9: 541-75.

03. Andersen DK, Andrén-Sandberg Å, Duell EJ, Goggins M, Korc M, Petersen GM, Smith JP, Whitcomb DC. Pancreatitis – diabetes – pancreatic cancer: summary of an NIDDK-NCI workshop. Pancreas. 2013; 42: 1227-37.

04. Neoptolemos JP, Ghaneh P, Andrén-Sandberg Å, Bramhall S, Patankar R, Kleibeuker JH, Johnson CD. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of high vs standard dose pancreatin. In J Pancreatol 1999; 25: 171-80.

05. Hendifar AE, Petzel MQB, Zimmers TA, Denlinger CS, Matrisian LM, Picozzi VJ, Rahib L. Pancreas cancer-associated weight loss. Oncologist 2019; 24: 691-701.

06. Grahm AL, Andrén-Sandberg Å. Pre-diagnostic weight loss in exocrine pancreatic cancer. Correlation to symptoms, signs and prognosis. Int J Pancreatol 1998; 23: 233.

07. Hendifar A, Chang J, Huang B, Tuli R, Wu BU. Cachexia, and not obesity, prior to pancreatic cancer diagnosis worsens survival and is negated by chemotherapy. J Gastrointest Oncol 2018; 9: 17-23.

08. Bachmann J, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer: Impact on survival and outcome. Nutr Cancer 2013; 65: 827-33.

09. Partelli S, Frulloni L, Minniti C, Bassi C, Barugola G, D'Onofrio M, Crippa S, Falconi M. Faecal elastase-1 is an independent predictor of survival in advanced pancreatic cancer. Dig Liver Dis 2012; 44: 945-51.

10. Ockenga J. Importance of nutritional management in diseases with exocrine pancreatic insufficiency. HPB (Oxford) 2009; 11(Suppl 3): 11-5.

11. Bachmann J, Ketterer K, Marsch C, Fechtner K, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Pancreatic cancer related cachexia: Influence on metabolism and correlation to weight loss and pulmonary function. BMC Cancer 2009 ;9: 255.

12. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. Lancet Oncol 2011; 12: 489-95.

13. de la Iglesia D, Avici B, Kiriukova M, Panic N, Bozhychko M, Sandru V, de-Madaria E, Capurso G. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. United Europ Gastroenterol J 2020 Jul 6 [Epub ahead of print].

14. Tseng DSJ, Molenaar IQ, Besselink MG, van Eijck CH, Borel Rinkes IH, von Santvoort HC. Pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic or periampullary cancer: a systematic review. Pancreas 2016; 45: 325-30.

15. Landers A, Muircroft W, Brown H. Pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) for malabsorption in patients with metastatic pancreatic cancer. BMJ Support Palliat Care 2016; 6: 75-9.

16. Forsmark CE, Tang G, Xu H, Tuft M, Hughes SJ, Yadav D. The use of pancreatic enzyme replacement therapy in patients with a diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer in the US is infrequent and inconsistent. Aliment Pharmacol Ther 2020; 51: 958-67.

17. Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, Tytgat GN, van Leeuwen DJ. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. Gut 1998; 42: 92-6.

18. Woo SM, Joo J, Kim SY, Park SJ, Han SS, Kim TH, Koh YH, Chung SH, Kim YH, Moon H, Hong EK, Lee WJ. Efficacy of pancreatic exocrine replacement therapy for patients with unresectable pancreatic cancer in a randomized trial. Pancreatology 2016; 16: 1099-1105.

19. Stockley AJ. Case report of exocrine pancreatic insufficiency in two palliative care patients. Palliat Med 2014; 28: 992-4.

20. Dominguez-Muñoz E, Nieto-Garcia L, López-Diaz J, Lariño-Noia J, Abdulkader I, Iglesias-Garcia J. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: a retrospective analysis. BMC Cancer 2018; 18: 534.

21. Saito T, Nakai Y, Isayama H, Hirano K, Ishigaki K, Hakuta R, Takeda T, Saito K, Umefune G, Akiyama D, Watanabe T, Takagi K, Takahara N, Hamada T, Uchino R, Mizuno S, Mouri D, Yagioka H, Kogure H, Togawa O, Matsubara S, Ito Y, Yamamoto N, Tada M, Koike K. A multicenter open-label randomized controlled trial of pancreatic enzyme replacement therapy in unresectable pancreatic cancer. Pancreas 2018; 47: 800-6.

22. Dintinjana RD, Redzovic A, Cubranic A, Dintinjana M, Vanis N. Nutrition in cancer patients. Coll Antropol. 2014; 38: 1271-5.

23. Trang T, Chan J, Graham DY. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21(st) century. World J Gastroenterol 2014; 20: 11467-85.

24. Case CL, Henniges F, Barkin JS. Enzyme content and acid stability of enteric-coated pancreatic enzyme products in vitro. Pancreas 2005; 30: 180-3.

25. Layer P, Groger G. Fate of pancreatic enzymes in the human intestinal lumen in health and pancreatic insufficiency. Digestion 1993; 54 (Suppl 2):10-4.

26. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M, Vilarino-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. Gut 2006; 55: 1056-7.

ÅKE ANDÉN-SANDBERG

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 2020-07-27; 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: 2020-07-27

▼ 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/11/20/0002

PANKREASENZYM-BEHANDLING

efter canceroperation enligt Whipple

Exokrina pankreas har en enorm överkapacitet och man har beräknat att det endast behövs 10–15 procent av kapaciteten för att smälta det normala födointaget[01, 02]. Vid kirurgisk behandling av pankreascancer opererar man emellertid vid cancer i caput bort minst två tredjedelar av pankreas enzymproducerande förmåga [03–05] och eftersom pankreas runt en tumör delvis är kroniskt inflammerad är det rimligt att risken för postoperativ pankreasinsufficiens i dessa fall är stor. Det kan därför vara viktigt att evaluera om tillförsel av pankreasenzymer efter de högersidiga resektionerna kan vara klokt för att undvika malnutrition med medföljande dålig motståndsförmåga mot infektioner och nedsatt immunförsvar, vilket teoretiskt skulle kunna påverka recidivrisken. En uttalad pankreasinducerad malnutrition ger dessutom diarré (steattoré), kraftlöshet på grund av muskelförlust, trötthet och nedsatt livskvalitet.

CHOLECYSTOKININ-PANKREOZYMIN

Den postoperativa pankreasinsufficiensen är inte enbart en kvantitativ fråga avseende kvarvarande fungerande pankreasparenkym. Den normala styrningen av pankreassekretionen är sannolikt än viktigare.

När födan kommer till duodenum finns det i väggen receptorer som reagerar på i första hand fett, men också till viss del på protein (men inte på kolhydrater). Receptorerna avger cholecystokinin-frisättande hormon, som i sin tur frisätter cholecystokinin, CCK. Det är ett delvis missvisande namn som gavs vid upptäckten 1928[06]. Den första effekten som påvisades av CCK var nämligen sammandragningen av gallblåsan. Cholecystokininets namn preciserades sedan som cholecystokinin-pankreozymin, CCK-PZ, vilket tydligare anger att en av hormonets effekter är att starta frisättningen av pankreassaft – innehållande digestiva enzymer och bikarbonat – från pankreasacini. Det finns här ett dos-respons-förhållande så att ju mer fett som kommer till duodenum, desto mer pankreassaft kommer så småningom att blanda sig med föda i duodenum[07].

Denna fysiologiska styrmekanism medför i sin tur att avsaknad av duodenum – bortopererad eller förbikopplad eller vid total parenteral nutrition – inte ger någon CCK-utsöndring vid matintag och att således gallblåsan inte kontraheras och att pankreas inte utsöndrar enzymer vid matintag. Detta inträffar i den kliniska vardagen vid alla Whipple-liknande pankreasresektioner (således inte inkluderande svansresektioner)[03], men också vid de flesta canceroperationer på matstrupe[08] och magsäck[09, 10]. I alla dessa fall får man således en malnutrition som främst avser fett, men sekundärt kan också steattorén ge vätske-, energi- och vitaminbrister. Vid *gastric bypass*-operationer[11] (men inte *gastric sleeve*-operationer[12]) är ju målet att uppnå en malnutrition, men att patienten dessutom får en exokrin pankreasinsufficiens är nog mindre väl känt.

EXOKRIN PANKREASINSUFFICIENS – SÅ SER METABOLA EFFEKTER UT

Symtomen som uppkommer vid exokrin pankreasinsufficiens är relaterade till malabsorptionen av odigererade födoämnen samt andra näringsämnen, särskilt de fettlösliga vitaminerna A, D, E och K[13] i ileum[14] och vissa spårämnen[15]. Vid uttalad insufficiens får patienten steattoré, buksmärta med utspändhetskänsla och kramper, flatulens, illamående och urgency vid toalettbehov[16]. Vitamin A-brist kan leda till synstörningar (xeroftalmi och nattblindhet), brist på vitamin E till neurologiska störningar (oftalmoplegi och ptos), blödningsrubbningar uppkommer vid K-vitaminbrist och brist på vitamin D ger skelettskador (osteomalaci, ”engelska sjukan”). Förutom viktförlusten ser man dessutom elektrolytstörningar[14].

Malabsorptionen innebär också försämrat upptag av essentiella aminosyror som tillsammans med något försämrad insulinproduktion ger en peri-

fer lipolys med ökad inlagring av fett i levern[17].

KLINISK PANKREASINSUFFICIENS SOM EN EFFEKT AV PANKREASRESEKTIONER

I en studie av 40 patienter som opererats för pankreascancer med resektion av pankreashuvudet (och duodenum) definierades pankreasinsufficiens som att kroppen tog upp högst 7 procent av tillfört fett. Man värderade också fekalt elastas (gränsvärdet satt vid <200 µg/g), BMI och symtom samt livskvalitet enligt EORTC QLQ-C30[18]. Pankreasinsufficiens påvisades med fettupptagskoefficientmätning hos 67 procent av patienterna efter 6 veckor och 55 procent efter 12 månader. Med elastasmätning var motsvarande andelar 77 respektive 83 procent av patienterna. Det var mycket små skillnader över tiden vid mätningar också vid 3 och 6 månader. Trots pankreasinsufficiensen ökade livskvaliteten signifikant både mellan 3 och 6 månader och mellan 6 och 12 månader, huvudsakligen beroende på bättre fysisk och social prestationsförmåga och minskade besvär med dålig aptit. Patienter med mätbar pankreasinsufficiens hade emellertid en signifikant lägre livskvalitet än de övriga och författarna avslutar med att rekommendera tillförsel av pankreasenzymer peroralt rutinmässigt[19].

I en prospektiv serie av 92 patienter gjordes pankreatoduodenektomi på 48 procent, vänstersidig resektion på 44 procent och enukleationer av benigna tumörer på 8 procent. Uppföljningstiden var 69 + 42 månader och under denna tid utvecklade 54 procent symtom på exokrin insufficiens. Riskfaktorerna var preoperativ kronisk pankreatit, lågt BMI och tumörer i pankreashuvudet. Som förväntat var risken för exokrin insufficiens lägre vid vänstersidiga resektioner och enukleationer [20].

I ytterligare en prospektiv serie rekryterades 78 patienter som senare genomgick Whipples operation för cancer. Pre- och postoperativt utfördes 13C-märkt mixed-triglyceride utandnings-test. Preoperativt hade 16/78 exokrin insufficiens och ytterligare 40 uppvisade insufficiens postoperativt mätt på detta sätt (totalt 56/68). Femtio av de 56 patienterna behandlades med pankreasenzymer[21].

I en studie på 61 patienter som genomgått pankreaticoduodenektomi gjordes 13C-märkt mixed-triglyceride utandnings-test. Med denna metod redovisades att 62 procent av patienterna hade exokrin insufficiens. Faktorer som påverkade risken för insufficiens var preoperativ diabetes, hård körtelvävnad samt postoperativ dilatation av huvudgången i pankreasresten2[2]. Detta stämmer väl med de studier som visar att fibrotisk pankreas peroperativt ökar risken för postoperativ insufficiens [23–25] – och till de svenska studier som visar att fibrotisk pankreas minskar risken för postoperativt läckage av pankreassaft med svåra komplikationer som följd[26].

RANDOMISERADE STUDIER

I en dubbel-blind, randomiserad studie där var och en av patienterna var sin egen kontroll (crossover) med 39 pankreasrececerade cancerpatienter där man mätte mängd fett i avföringen och symtom kunde man inte påvisa någon skillnad mellan grupperna som tog mest pankreasenzymer (genomsnittligt 19 per dag) och de som tog lägre doser. Undersökningsperioderna var dock bara 14 dagar. Författarna konkluderade att man ska ordinera pankreasenzymer med högst halt lipas eftersom patienterna då kan ta färre antal kapslar per måltid, vilket ökar följsamheten[27].

I ytterligare en randomiserad studie där man jämfört kapslar med lipas med kapslar med placebo till pankreascanceropererade fick 32 pankreatin och 26 placebo. I pankreatingruppen förbättrades upptaget av fett signifikant, + 21 procent mot -4 procent under en enveckasperiod. Man följde patienterna under en ettårsperiod och kunde då notera att den rapporterade biverkningsfrekvensen – mest flatulens – var lika hög i de båda grupperna[28].

I en studie inkluderande både patienter med kronisk pankreatit och patienter med insufficiens beroende på pankreaskirurgi fick 25 pankreasenzymer och 29 placebo efter randomisering. Upptaget av fett i tarmen var signifikant bättre i pankreatingruppen: 32 ± 19 gentemot 9 ± 12 procent. Också för patienternas subjektiva symtom påvisades en signifikant förbättring för pankreasenzympatienterna[29].

I en systematisk studie av de patienter som senare genomgick någon form av kurativt syftande pankreaskirurgi på grund av pankreascancer eller annan periampullär cancer – alltså en subgrupp mindre avancerad sjukdom – inkluderades nio observationsstudier med sammanlagt 693 patienter. Den mediana preoperativa prevalensen pankreasinsufficiens var 44 procent (95 % konfidensintervall 42 till 47 %) före operationen. Efter minst 6 månaders uppföljningstid var prevalensen av exokrin pankreasinsufficiens 74 procent efter pankreatduodenectomi, men nästan lika hög i gruppen som genomgått svansresektion. Detta talar för att det finns olika etiologier till den pankreatiska insufficiensen och att man måste vara beredd att ge enzympreparat också till patienter som svansreceserats[30].

Det bör också påpekas att det finns uppenbara teoretiska och tekniska begränsningar vid bedömning av pankreasinsufficiens vid pankreascancer, vilket har påpekats[31].

SLUTORD

Litteraturgenomgången visar att exokrin pankreasinsufficiens är vanlig – kanske till och med det normala – efter pankreatoduodenektomi, vilket påverkar patientens nutrition, möjlighet att återgå till normalt liv och möjlighet att tåla exempelvis adjuvantbehandling. Enzym-substitution postoperativt ska därför ses som regel efter denna typ av kirurgi.

REFERENSER

01. DiMagno EP, Malagelada JR, Go VL, Moertel CG. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules. N Eng J Med 1977; 296: 1318-22.

02. Andrén-Sandberg Å. Theory and practice in the individualization of oral pancreatic enzyme administration for chronic pancreatitis. Int J Pancreatol 1985; 5 Suppl: 51-62.

03. Pedrazzoli S, Beger HG, Obertop H, Andrén-Sandberg Å, Fernández-Cruz L, Henne-Bruns D, Lüttges J, Neoptolemos JP. A surgical and pathological based classification of resective treatment of pancreatic cancer. Summary of an international workshop on surgical procedures in pancreatic cancer. Dig Surg 1999; 16: 337-45.

04. Andrén-Sandberg Å, Neoptolemos JP. Resection for pancreatic cancer in the new millennium. Pancreatology 2002; 2: 431-9

05. Hartwig W, Vollmer CM, Fingerhut A, Yeo CJ, Neoptolemos JP, Adham M, Andrén-Sandberg Å, Asbun HJ, Bassi C, Bockhorn M, Charnley R, Conlon KC, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Friess H, Gouma DJ, Imrie CW, Lillemoe KD, Milićević MN, Montorsi M, Shrikhande SV, Vashist YK, Izbicki JR, Büchler MW; International Study Group on Pancreatic Surgery. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery 2014; 156:1-14.

06. Jorpes JE, Mutt V. The gastrointestinal hormones, secretin and cholecystokinin-pancreozymin. Ann Intern Med 1961; 55: 395-405.

07. Chandra R, Liddle RA. Cholecystokinin. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007; 14: 63-7.

08. Huddy JR, Macharg FM, Lawn AM, Preston SR. Exocrine pancreatic insufficiency following esophagectomy. Dis Esophagus 2013; 26: 594-7.

09. Straatman J, Wiegel J, van der Wielen N, Jansma EP, Cuesta MA, van der Peet DL. Systematic review of exocrine pancreatic insufficiency after gastrectomy for cancer. Dig Surg 2017; 34: 364-70.

10. DiMagno MJ. Exocrine pancreatic insufficiency after gastrectomy for cancer is not severe. Dig Surg 2020; 37: 87-8.

11. Vujasinovic M, Valente R, Thorell A, Rutkowski W, Haas SL, Arnelo U, Martin L, Löhr JM.
Pancreatic exocrine insufficiency after bariatric surgery. Nutrients 2017; 9: 1241.

12. Akpinar MY, Ozturk D, Murat K, Aksoy EK, Nazligul Y, Bulus H. Sleeve gastrectomy relieves exocrine pancreatic insufficiency in morbidly obese patients: a prospective case-control study. Prz Gastroenterol 2019; 14: 268-73.

13. Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, Hackert T, Conlon K, Gerritsen A, Griffin O, Fingerhut A, Probst P, Abu Hilal M, Marchegiani G, Nappo G, Zerbi A, Amodio A, Perinel J, Adham M, Raimondo M, Asbun HJ, Sato A, Takaori K, Shrikhande SV, Del Chiaro M, Bockhorn M, Izbicki JR, Dervenis C, Charnley RM, Martignoni ME, Friess H, de Pretis N, Radenkovic D, Montorsi M, Sarr MG, Vollmer CM, Frulloni L, Büchler MW, Bassi C. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery 2018; 164: 1035-48.

14. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka-Panas E, Gubergrits N, Shen Y, Sander-Struckmeier S, Caras S. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. Am J Gastroenterol 2010; 105: 2276-86.

15. Armstrong T, Strömmer L, Ruiz-Jasbon F, Shek FW, Harris SF, Permert J, Johnson CD. Pancreaticoduodenectomy for peri-ampullary neoplasia leads to specific micronutrient deficiencies. Pancreatology 2007; 7: 37-44.

16. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. Gastroenterol Hepatol 2011; 7: 401-3.

17. Soliman AT, Alsalmi I, Asfour M. Hypoinsulinaemia has an important role in the development of oedema and hepatomegaly during malnutrition. J Trop Pediatr 1996; 42: 297-9.

18. Fitzsimmons D, Johnson CD, George S, Payne S, Andrén-Sandberg Å, Bassi C, Beger HG, Birk D, Büchler MW, Dervenis C, Fernandez Cruz L, Friess H, Grahm AL, Jeekel J, Laugier R, Meyer D, Singer MW, Tihanyi T. Development of a disease specific quality of life (QoL) questionnaire module to supplement the EORTC core cancer QoL questionnaire, the QLQ-C30 in patients with pancreatic cancer. EORTC Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer 1999; 35: 939-41.

19. Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, Raraty MG, Sutton R, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Partial pancreatic resection for pancreatic malignancy is associated with sustained pancreatic exocrine failure and reduced quality of life: a prospective study. Pancreatology. 2011;11(6):535-4.

20. Neophytou H, Wangermez M, Gand E, Carretier M, Danion J, Richer JP. Predictive factors of endocrine and exocrine insufficiency after resection of a benign tumour of the pancreas. Ann Endocrinol (Paris) 2018; 79: 53-61.

21. Roeyen G, Jansen M, Hartman V, Chapelle T, Bracke B, Ysebaert D, De Block C. The impact of pancreaticoduodenectomy on endocrine and exocrine pancreatic function: A prospective cohort study based on pre- and postoperative function tests. Pancreatology. 2017; 17: 974-82.

22. Nakamura H, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Ohge H, Sueda T. Predictive factors for exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. Pancreas 2017; 46: e12.

23. Nakamura H, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Ohge H, Sueda T. Reduced pancreatic parenchymal thickness indicates exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy. J Surg Res 2011; 171: 473-8.

24. Yuasa Y, Murakami Y, Nakamura H, Uemura K, Ohge H, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Hiyama E, Sueda T. Histological loss of pancreatic exocrine cells correlates with pancreatic exocrine function after pancreatic surgery. Pancreas 2012; 41: 928-33.

25. Okano K, Murakami Y, Nakagawa N, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Kondo N, Takahashi S, Sueda T. Remnant pancreatic parenchymal volume predicts postoperative pancreatic exocrine insufficiency after pancreatectomy. Surgery 2016; 159: 885-92.

26. Ansorge C, Strömmer L, Andrén-Sandberg Å, Lundell L, Herrington MK, Segersvärd R. Structured intraoperative assessment of pancreatic gland characteristics in predicting complications after pancreaticoduodenectomy. Br J Surg 2012; 99: 1076-82.

27. Neoptolemos JP, Ghaneh P, Andrén-Sandberg Å, Bramhall S, Patankar R, Kleibeuker JH, Johnson CD. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of high vs standard dose pancreatin. In J Pancreatol 1999; 25: 171-80.

28. Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabó L, Czakó L, Fiók J, Sperti C, Lerch MM, Pezzilli R, Vasileva G, Pap A, Varga M, Friess H. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37: 691-702.

29. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka-Panas E, Gubergrits N, Shen Y, Sander-Struckmeier S, Caras S. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. Am J Gastroenterol 2010; 105: 2276-86.

30. Tseng DSJ, Molenaar IQ, Besselink MG, van Eijck CH, Borel Rinkes IH, von Santvoort HC. Pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic or periampullary cancer: a systematic review. Pancreas 2016; 45: 325-30.

31. Milano RV, Raimondo M, Bartel MJ. Limitations of postoperative assessment for pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic malignancy. Pancreas 2017; 46: e12.

ÅKE ANDÉN-SANDBERG

Det statliga forskningsinstitutet RISE, Research Institutes of Sweden, satsar nu på att utveckla life science i Sverige – inte minst inom området avancerade terapier (ATMP), framtidens läkemedel baserade på gen-, cell- och vävnadsprodukter. Detta berättade vi om i ett brett upplagt reportage i Onkologi i Sverige 3/2020 som publicerades i juni i fjol.

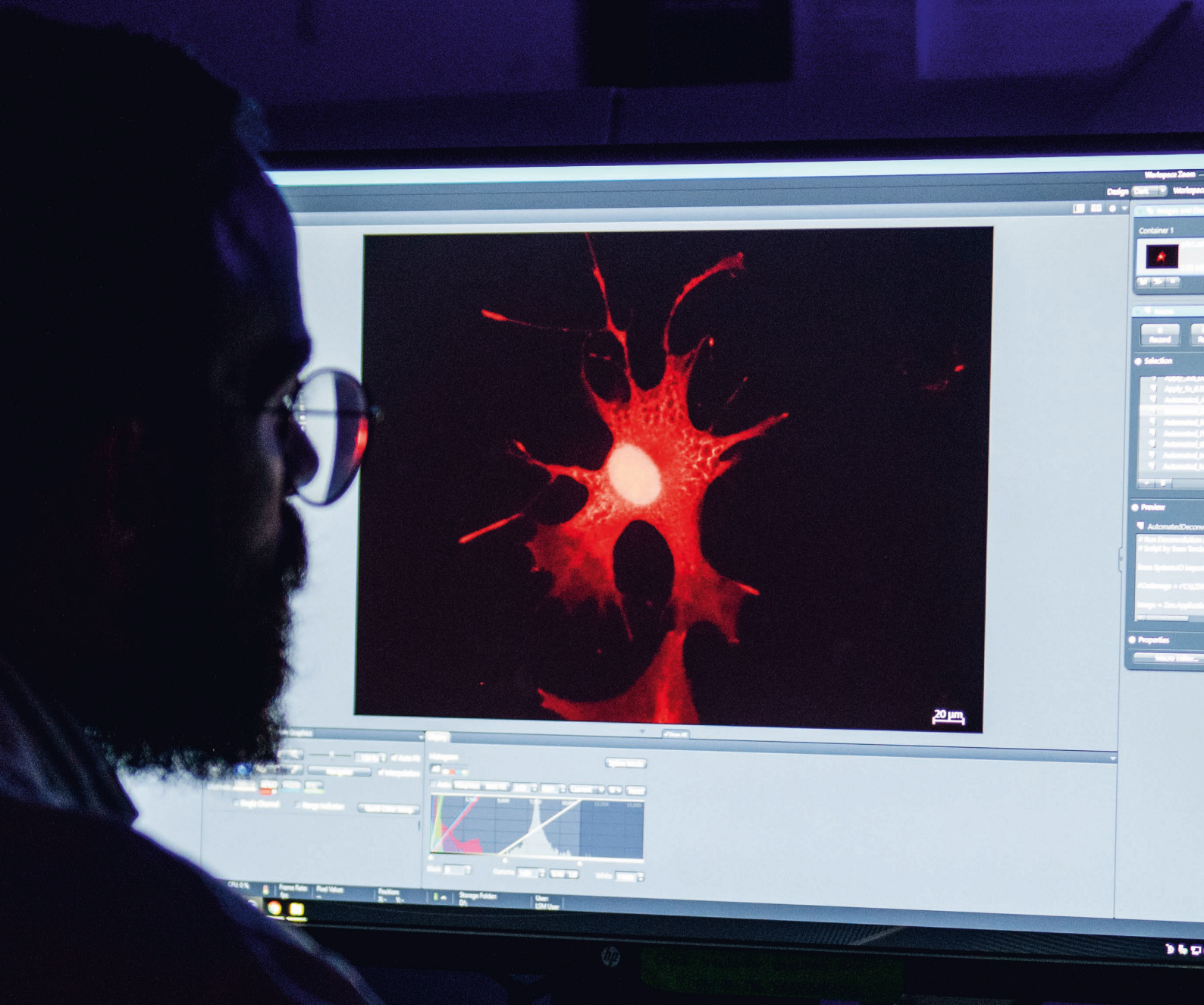
RISE koordinerar den nationella innovationsmiljön för ATMP inom Vinnovas program Visionsdriven Hälsa. Projektet, där 17 olika partners från sjukvård, industri, myndigheter och akademi ingår, startade 2019. Den djärva visionen är att Sverige ska vara världsledande inom detta område år 2030.

– För att Sverige ska bli ledande inom avancerade terapier är det viktigt att vi kan förvalta vår forskning på ett bra och effektivt sätt. Både bolag och forskare är väldigt positiva till idén att Sverige ska satsa på ATMP-infrastruktur, säger Jim Lund, forskare och biomedicinare på RISE och medlem i kärnteamet i projektet Visionsdriven Hälsa.

”Vi ska bli världsledande inom

– Det finns idag ett antal lovande bolag som jobbar med avancerade cancerläkemedel i Sverige. Immunicum AB kan ses som pionjärer och är också de som kommit längst i sin utveckling medan Asgard Therapeutics, med sitt intressanta koncept, är ett fint exempel på att Sverige är attraktivt att etablera sig i.

Läs artiklarna om de båda bolagen här intill och ta också del av intressanta kommentarer kring forskningsfältet från Cancerfondens forskningschef, professor Klas Kärre.



avancerade terapier till 2030

Fabio Fiuza Rosa på start up-bolaget Asgard Therapeutics i Lund undersöker hur TrojanDC har omprogrammerat en cancercell.

Start up-bolag tar upp kampen med hjälp av grekisk mytologi

Baserat i Sverige, grundat av portugiser, inspirerat av grekisk mytologi och ett fornnordiskt företagsnamn. Start up-bolaget Asgard Therapeutics i Lund arbetar med att utveckla en ny, unik onkologisk immunterapi där cancerceller omprogrammeras till dendritiska celler som är immunogena.

TrojanDC heter det koncept som de tre portugisiska forskarna Cristiana Pires, Filipe Pereira och Fábio Fiúza Rosa arbetar med sedan fem år tillbaka, varav de senaste tre åren i Lund.

VD Cristiana Pires har en mycket logisk förklaring till varför man valt namnet TrojanDC på produkten och döpt bolaget till Asgard.

– I den grekiska mytologin vann grekerna det tioåriga kriget med Troja genom att ta sig in i den belägrade staden via en insmugglad ihålig trähäst full av soldater som krossade fienderna inifrån. Många av de besegrade trojanerna sägs ha flytt norrut efter nederlaget. När de kom till Balticum byggde de Asgård, en stad som liknade Troja, säger hon och förklarar att bolagets produkt TrojanDC också angriper fienden cancer inifrån, precis som en ”trojansk häst”.

– Och 2017 flyttade vårt forskarteam precis som trojanerna till norra Europa, till Lund där vi grundade vårt Asgård.

Redan 2015 började Filipe Perieras forskarteam på universitetet i Coimbra i Portugal arbeta med direktprogrammering av celler som har förmågan att aktivera immunsystemet – så kallade dendritiska celler. Dessa celler identifierar attacker på immunsystemet och beordrar därefter T-celler att angripa inkräktaren genom en process som heter ”antigen-presentation”.

Fabio Fiuza Rosa från Portugal är en av de tre forskarna på Asgard Therapeutics som arbetar med en ny teknik som kombinerar cellulär omprogrammering och cancerimmunoterapi.

Filipe Pereira och Cristiana Pires i labbet i Lund.

BANBRYTANDE TEKNIK

– Vårt angreppssätt skiljer sig från tidigare cellomprogrammeringsförsök som är vanliga inom regenerativ medicin. Vi utvecklar en banbrytande ny teknik som kombinerar cellulär omprogrammering och cancerimmunterapi, förklarar Cristiana Pires.

Immunterapi, där patientens eget immunsystem används för att bekämpa cancer, har rönt stora framgångar och upptäckten belönades 2018 med Nobelpriset.

– Immunterapi kan öka överlevnaden hos många cancerpatienter men för de flesta finns det ännu ingen effektiv behandling, bland annat beroende på cancercellers kända förmåga att på olika sätt lura och undkomma immunförsvaret. Cancerceller blockerar till exempel antigen-presentationsprocessen och gör sig därigenom osynliga för immunsystemet.

TrojanDC-teknologin är baserad på ett cellomprogrammeringskoncept med fokus på att inducera antigen-presentation i cancerceller.

– Vi har för första gången någonsin kunnat visa att man kan generera dendritiska celler genom cellulär omprogrammering. Det innebär att Asgard Therapeutics nu utvecklar världens första immunterapi mot cancer som programmerar om cancerceller till immunogena dendritiska celler.

– TrojanDC är en genterapi som tvingar cancerceller att presentera sina egna antigen för immunsystemet, vilket gör att immunförsvarets mördar-T-celler kan hitta och eliminera de heterogena cancercellerna, säger hon och tillägger att bolagets ”off -the –shelf”-produkt kan ges till olika patienter för att inducera unika immunsvar i varje patient.

PASSAR FLERA TUMÖRTYPER

– Vår genterapiprodukt passar alla men immunsvaret är individuellt. Jämfört med autolog cellbaserad terapi är den terapi vi erbjuder mer konkurrenskraftig när det gäller produktion. Den passar också för flera olika solida cancertumörer. Vi har uppnått proof of principle både med musceller och mänskliga celler och har inlett diskussioner med investerare för att finansiera vår prekliniska fas.

Asgard Therapeutics, som är ett av Lunds universitets portföljbolag sedan december 2018, belönades i mars i år med Vinnovas Innovative Start up 2-program. Bolaget har även fått support av Novo Nordisk Novo Seeds.

– Vi har hela tiden fått ett fantastiskt stöd av Lunds universitets Innovation office och vi har tillgång till en mycket bra infrastruktur, säger Cristiana Pires och berättar att det var Wallenbergstiftelsen and Wallenberg Center for Molecular Medicine som uppmanade teamet att etablera sig i Sverige 2017.

– Det hade fungerat att vara kvar i Portugal men det är svårare att få anslag där. Den stora utmaningen här är språket, vi kämpar med att lära oss svenska.

Hon har stora förhoppningar om att TrojanDC ska testas på patienter om två–tre år.

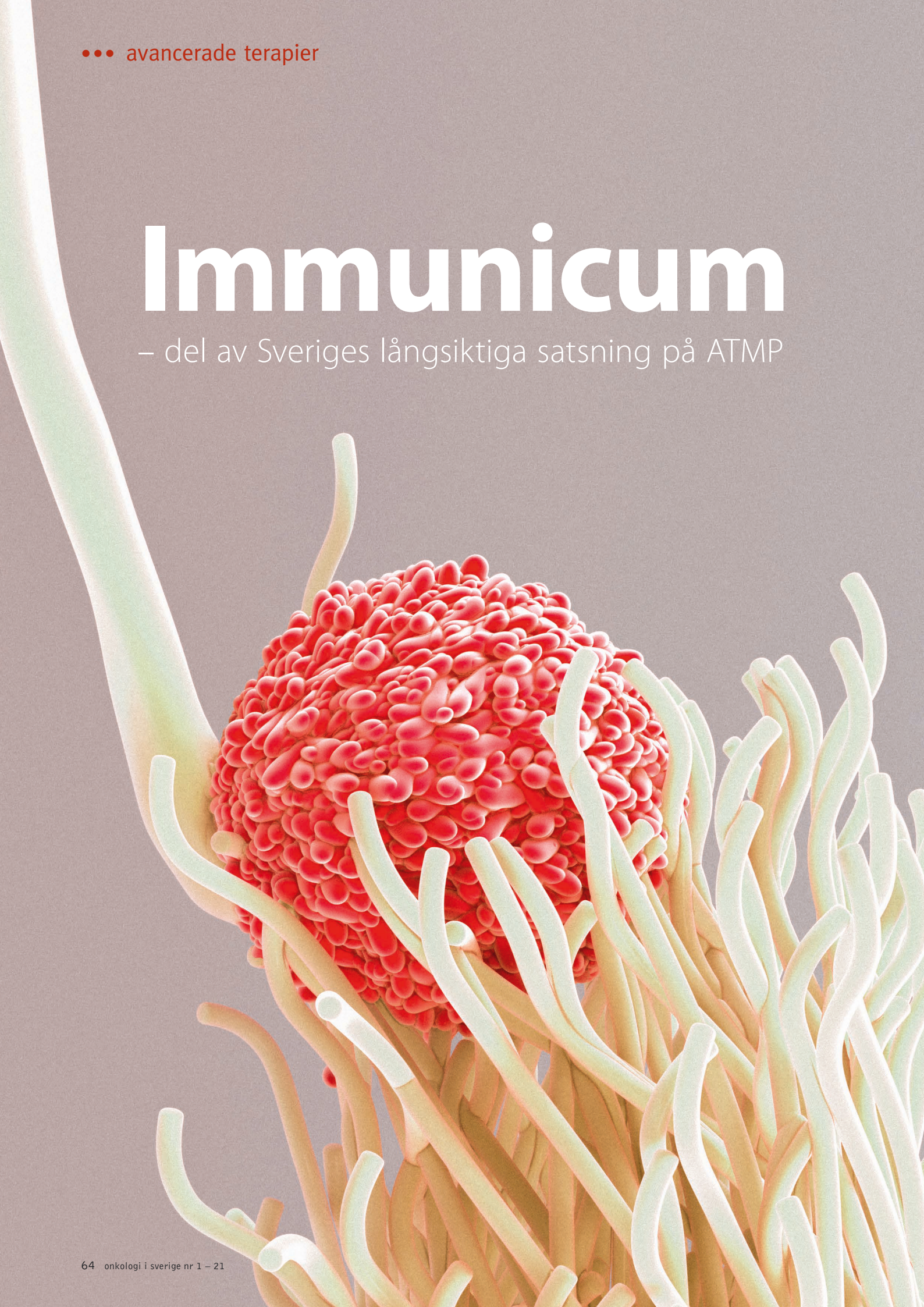
– Vi blev kontaktade av RISE (Research Institutes of Sweden) för ett tag sedan och vet att Sverige har ambitionen att bli ledande inom ATMP. Jag tycker att det är en mycket bra idé att satsa på detta område och att skapa en nationell plattform som koordineras av RISE. För att kunna placera Sverige på kartan är det viktigt att all infrastruktur finns på plats, att det till exempel finns inhemsk produktion av ATMP-produkter så att bolag inte behöver söka tillverkare utanför Sverige.

EVELYN PESIKAN
MEDICINSK SKRIBENT
FOTO: PÄR OLSSON

Forskarna Fabio Fuiza Rosa, Cristiana Pires och Filipe Pereira flyttade till Lund från Portugal för tre år sedan och grundade Asgard Therapeutics med stöd av bland annat Wallenbergstiftelsen.

Immunicum

– del av Sveriges långsiktiga satsning på ATMP



ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) är förkortningen för det många anser kommer att utgöra en viktig del i framtidens cancerläkemedel. Den internationella konkurrensen är stenhård inom detta område men Sverige hoppas så småningom kunna bli världsledande när det gäller utveckling och användning av dessa avancerade terapier.

De svenska biotechbolagen Immunicum AB och Asgard Therapeutics utvecklar avancerade produkter mot cancer som baseras på en speciell typ av vita blodkroppar, så kallade dendritiska celler.

Immunicum befinner sig i en framskriden klinisk utvecklingsfas medan start up-bolaget Asgard Therapeutics är i preklinisk fas.

Immunicum AB grundades 2002 av en forskargrupp ledd av docent Alex Karlsson-Parra, tidigare överläkare i klinisk immunologi vid Akademiska sjukhuset i Uppsala och Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.

Bolaget har sedan grundandet gjort stora framsteg och har idag 14 anställda, en mycket välfylld kassa, GMP-produktion i Tyskland av läkemedelskandidaten ilixadencel, etablerade samarbeten med Pfizer och Merck och är sedan 2013 noterat på Nasdaq Stockholm.

Bolagets huvudprodukt ilixadencel har utvärderats i flera kliniska studier i olika solida tumörindikationer, inklusive metastaserad njurcancer, metastaserad levercancer och gastrointestinala stromala tumörer (GIST) samt i kombination med olika typer av standardbehandling som tyrosinkinashämmaren sunitinib och checkpointhämmaren pembrolizumab.

SMIDIGARE PROCESS

Ilixadencel består av allogena (från främmande givare) proinflammatoriska dendritceller och har utvecklats med syfte att inducera en immunaktivering riktad mot cancerpatientens egna unika tumörspecifika antigen (så kallade mutations-deriverade neoantigen) när ilixadencel injiceras direkt in i tumören.

– Detta angreppssätt eliminerar behovet av en tidskrävande och kostsam karaktärisering och produktion av dessa tumörspecifika antigen som vissa andra företag använder sig av vid framställning av terapeutiska cancervacciner, förklarar, Alex Karlsson-Parra, forskningschef på Immunicum.

– I början av 2020 blev vi utvalda att muntligt presentera de mycket positiva data vi erhållit från den randomiserade fas II-studien MERECA på ASCO-SITC Clinical Immuno-Oncology-symposiet i USA. Detta ser vi som ett klart erkännande från det medicinska och vetenskapliga samfundet.

I MERECA-studien utvärderas den kliniska effekten av intratumoralt injicerat ilixadencel i kombination med sunitinib hos patienter med nydiagnostiserad, metastaserad njurcancer. Presenterade data visade att bekräftat objektivt tumörsvar (ORR) för ilixadencel-gruppen var 42,2 procent (19/45) jämfört med 24,0 procent (6/25) för kontrollgruppen som endast behandlades med sunitinib.

BLEV HELT TUMÖRFRIA

– Dessutom uppvisade tre patienter med bekräftat objektivt tumörsvar i ilixadencel-gruppen, men ingen i kontrollgruppen, en fullständig tumörrespons, de blev med andra ord helt tumörfria. Vad gäller överlevnadsdata från senaste uppdateringen i december 2019 ses en begynnande separation i överlevnadskurvorna till fördel för behandlingsgruppen som erhållit ilixadencel i kombination med sunitinib jämfört med kontrollgruppen. I linje med dessa fynd var andelen patienter som var vid liv vid senaste uppdateringen 54 procent (30 av 56) i ilixadencel-gruppen jämfört med 37 procent (11 av 30) i kontrollgruppen. Tillägg av Ilixadencel ökade dessutom inte frekvensen eller svårighetsgraden av biverkningar jämfört med sunitinib som monoterapi.

– Att Immunicum, baserat på data från MERECA-studien, dessutom i maj 2020 erhållit en så kallad RMAT (Regenerative Medicine Advanced Therapy) designation för ilixadencel vid behandling av metastaserad njurcancer från Food And Drug Administration (FDA) är ett annat och mycket viktigt kvitto på att vi är på rätt väg, säger Alex Karlsson-Parra och fortsätter:

Foto: Immunicum

Forskningschefen Alex Karlsson-Parra grundade Immunicum AB för 18 år sedan. Just nu befinner sig bolaget i en expansiv klinisk utvecklingsfas.

– Fördelarna med RMAT-programmet inbegriper samma fördelar som FDAs Fast Track och Breakthrough Therapy program, inklusive tidiga interaktioner och fortlöpande vägledning från FDA inför fortsatta kliniska studier för att stödja ett snabbare godkännande. Nu inväntar Immunicum dessutom med spänning uppdaterade överlevnadsdata från MERECA-studien som kommer att bli tillgängliga under tredje kvartalet 2020.

I juni 2020 meddelade Immunicum att den sjätte patienten avslutat säkerhetsperioden i den pågående Fas Ib/II kombinationsstudien ILIAD med ilixadencel. Doseskaleringskommittén bekräftade att det inte fanns några dosbegränsande toxiciteter vilket innebär att studien kan övergå från en stegvis till en fortlöpande inklusionsfas. Fas Ib-delen av ILIAD-studien som genomförs i USA utvärderar säkerheten och tolerabiliteten för ilixadencel i kombination med checkpointhämmaren pembrolizumab hos 21 patienter med cancerformer som skivepitelcancer i huvud och hals, icke småcellig lungcancer samt magsäcks- och matstrupscancer.

– Avslutningen av Fas Ib, inklusive en tillräcklig uppföljningstid för att kunna fånga tecken på klinisk effekt förväntas vara klar under andra delen av 2021 och därefter övergår studien i en fas II-del som sammanlagt kommer att inkludera drygt 100 patienter med ovanstående tumörtyper.

Många bolag arbetar med att utveckla cell-baserade produkter som aktiverar och stärker cancerpatientens immunförsvar genom att använda sig av patientens egna immunceller (framför allt genetiskt modifierade T-celler och NK-celler) som ”råmaterial”.

Immunicums lovande ”off- the shelf ”-produkt ilixadencel består däremot av celler från främmande (allogena) friska blodgivare.

– När ilixadencel injiceras i tumören uppstår en lokal inflammatorisk reaktion som leder till celldöd av tumörceller vid injektionsplatsen samt lokal rekrytering av patientens egna immunceller, inklusive dendritceller. De rekryterade dendritcellerna kommer att fagocytera (äta upp) döende tumörceller, inklusive deras innehåll av tumör-specifika proteinbitar (antigen). Den inflammatoriska miljö som uppstår leder till en utmognad av de rekryterade och antigen-laddade dendritcellerna som gör att de vandrar till dränerande lymfkörtlar, där de presenterar tumörspecifika antigen för T-celler.

– Detta leder slutligen till en aktivering och utmognad av tumörspecifika T-celler som via blodbanan söker upp och attackerar tumöromvandlande celler i den behandlade tumören och i avlägsna metastaser, förklarar Alex Karlsson-Parra.

IMMUNFÖRSVARET BLIR ”PERSONALISERAT”

Från en donator kan man utvinna cirka en miljard dendritceller vilket ger cirka 100 doser (10 miljoner dendritceller/dos) som räcker till att behandla 50 patienter med injicerbara solida tumörer. Cellerna kan frysas ned och förvaras i minst fyra år. Rent definitionsmässigt handlar det inte om en så kallad ”personaliserad” cell-baserad behandling där produkten utgår från patientens egna celler. Däremot blir det aktiverade immunsvaret ”personaliserat” eftersom immunsvaret kommer att riktas mot den unika uppsättning av tumörspecifika antigen som uttrycks i den enskilde patientens tumör.

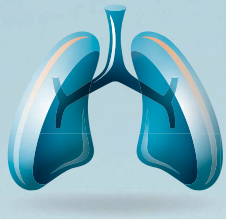
– Immunicum befinner sig för närvarande i en mycket spännande och expansiv utvecklingsfas och vår strategi är att positionera ilixadencel som ett förstahandsval av immunaktiverare att kombineras med läkemedel som hämmar tumörens immundämpande effekt, inklusive checkpointhämmare och vissa tyrosinkinashämmare, säger Alex Karlsson-Parra.

FOTNOT:

Sedan intervjun gjordes visar uppdaterade data från augusti 2020 att kontrollgruppens medianöverlevnad blev 25,3 månader, medan medianöverlevnaden i gruppen som fick ilixadencel ännu inte uppnåtts, då data i denna grupp fortfarande är omogna.

Den 7 december 2020 meddelade Immunicum dessutom att ilixadencel vid behandling av gastrointestinal stromacellstumör (GIST) erhållit Fast Track Designation från FDA.

EVELYN PESIKAN
MEDICINSK SKRIBENT



NY INDIKATION

OPDIVO i kombination med ipilimumab och två behandlingscykler platinabaserad kemoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna med metastaserande icke-småcellig lungcancer vars tumörer varken har sensibiliserande EGFR-mutation eller ALK-translokation.

Första godkända behandlingen vid 1L NSCLC med dubbel immunterapi – oavsett histologi eller PD-L1-uttryck[1]

Vi har glädjen att meddela att från och med 5 november 2020 finns ytterligare ett behandlingsalternativ vid lungcancer. EU-kommissionen har nu godkänt OPDIVO (nivolumab) i kombination med YERVOY (ipilimumab) och två behandlingscykler platinabaserad kemoterapi vid 1L NSCLC[1].

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

+ 2 cykler kemoterapi

1 OPDIVO Produktresumé 20 nov 2020.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Dosering:** *Opdivo som monoterapi:* 240 mg administrerat intravenöst under 30 minuter varannan vecka. *Opdivo i kombination med Yervoy® och kemoterapi:* 360 mg nivolumab administrerat intravenöst under 30 minuter var tredje vecka i kombination med 1 mg/kg ipili mumab intravenöst under 30 minuter var sjätte vecka och platinabaserad kemoterapi var tredje vecka. Efter att två cykler med kemoterapi avslutats; 360 mg nivolumab intravenöst var tredje vecka i kombination med 1 mg/kg ipilimumab var sjätte vecka fram till sjukdomsprogression, icke acceptabel toxicitet, eller upp till 24 månader. **Indikationer:** *Opdivo som monoterapi* är indicerat för behandling av vuxna med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi. *Opdivo i kombination med Yervoy och två behandlingscykler platinabaserad kemoterapi* är indicerat för första linjens behandling av vuxna med metastaserande icke-småcellig lungcancer vars tumörer varken har sensibiliserande EGFR-mutation eller ALK-translokation. **Varningar och försiktighet:** Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Opdivo är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med nivolumab göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av Opdivo kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. *Opdivo som monoterapi:* Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 20 nov 2020. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

YERVOY® (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC11.
Indikationer: Yervoy är indicerat för behandling av:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre.
- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna i kombination med Opdivo®. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS) med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.
- avancerad njurcellscancer hos vuxna med intermediär/dålig prognos i kombination med Opdivo som första linjens behandling.
- metastaserande icke-småcellig lungcancer hos vuxna vars tumörer varken har sensibiliserande EGFR-mutation eller ALK-translokation, första linjens behandling i kombination med Opdivo och två behandlingscykler platinabaserad kemoterapi.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. *Melanom:* Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Yervoy i kombination med Opdivo. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 5 nov 2020. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

DECEMBER 2020 7356SE2012187-01

Cancerfondens forskningschef positiv till satsningen:

Immunterapi ett snabbt växande fält men framtiden kräver hela arsenalen

Professor Klas Kärre tror att alla existerande behandlingsmetoder inom cancervården också kommer att behövas i framtiden. Foto: Cancerfonden

– Sverige är ett litet land men eftersom vi är forskningsintensiva och har en lång tradition av forskning samt flera stora universitet är vi inte för små för att kunna inta en ledande roll när det gäller utveckling av dessa avancerade terapier, säger Klas Kärre, ordförande för Cancerfondens forskningsnämnd och professor i molekylär immunologi vid Karolinska Institutet sedan 1993.

Cancerfondens roll är att stötta akademisk forskning – grundvetenskaplig, translationell och klinisk – som leder till ny kunskap som publiceras i forskningsartiklar. Vi tycker förstås att det är positivt att RISE vill satsa på att skapa en infrastruktur och bra nätverk i landet som kan hjälpa till att vidareutveckla och implementera det man forskar om. Det behövs basala strukturer, täta forskningsmiljöer och multidisciplinära kluster, för att föra forskningen framåt.

Nyligen fick Karolinska Universitetssjukhuset och Karolinska Institutet godkännande som Sveriges första ”Comprehensive Cancer Center ” och snart kan det vara Lunds tur. Idag finns det 22 CCC:s i Europa. Den här typen av mötesplatser där klinik, forskning och grundutbildning är samlat kommer att bli allt viktigare i framtiden, spår Klas Kärre.

– Varje år kommer det in ett ökat antal forskningsansökningar inom immunterapi, det är helt klart ett snabbt växande och spännande fält men vi ser det inte som framtidens huvudsakliga cancerbehandling. Eftersom immunterapi inte passar vid alla cancerformer är det viktigt att lära sig att kombinera nya och gamla behandlingar, att till exempel undersöka hur strålterapi fungerar ihop med immunterapi.

Han fortsätter:

– Vi kommer även fortsättningsvis att använda strålning, cytostatika och kirurgi för att behandla cancer och därför är det viktigt att också forska på existerande metoder, inte bara på nya behandlingar som till exempel checkpointhämmare. Immunterapi är bara en av flera effektiva metoder, hela den arsenal vi har idag kommer att behövas i framtidens cancervård.

EVELYN PESIKAN
MEDICINSK SKRIBENT

NU GODKÄND

BRAFTOVI (enkorafenib) + cetuximab

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

FÖRLÄNGD TOTALÖVERLEVNAD

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

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

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

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

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. **Beredningsform:** Kapslar á 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** enkorafenib. **Indikation:** - enkorafenib i kombination med binimetinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation; - i kombination med cetuximab för behandling av vuxna patienter med metastaserad kolorektalcancer (mCRC) med en BRAF V600E-mutation, som tidigare har fått systemisk behandling. Innan patienterna tar enkorafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Braftovi enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Fullständig information om varningar och försiktighet finns i avsnitt 4.4 i produktresumé för BRAFTOVI. **Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**: Enkorafenib metaboliseras främst av CYP3A4. Samtidig administrering av enkorafenib och starka CYP3A4-hämmare ska därför undvikas. Samtidig administrering av substanser som är CYP3A4-substrat ska ske med försiktighet. Alternativa substanser med ingen eller minimal potential att inducera CYP3A ska övervägas. Fullständig information finns avsnitt 4.5 i produktresumén. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2020-06-03. Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Pierre-Fabre Pharma Norden AB. Telefon: 08-625 33 50. Postadress: Karlavägen 108, 115 26 Stockholm, Sweden. vigilancenorden@pierre-fabre.com.

SE/BRAF/08/20/0008 Augusti 2020

Pierre Fabre Pharma Norden AB

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

BRAFTOVI® ▼ (encorafenib)

Nya undersökningsmetoder kan förbättra behandlingen

– ny kunskap om aggressiv urinblåsecancer

En ny radiologisk undersökning med PET/CT upptäcker spridning av aggressiv urinblåsecancer bättre än en vanlig röntgenutredning. Undersökningen ger dessutom tydligare information om prognos och gör det lättare för vården att välja behandling för den enskilde patienten. Resultaten framkommer i en ny avhandling från Lunds universitet signerad **Petter Kollberg**.

Urinblåsecancer är en vanlig cancerform. Årligen drabbas cirka 2 800 svenskar av denna sjukdom och det är den tredje–fjärde vanligaste cancern som drabbar svenska män. I drygt hälften av fallen är tumören från början ytligt växande, men i en knapp fjärdedel av fallen är den från början djupväxande och engagerar underliggande blåsmuskel. Den muskelinvasiva blåscancern (MIBC) är ofta en hastigt förlöpande cancersjukdom med snabb tillväxt, tidig spridning till lymfknutor och en dålig prognos för överlevnad.

MIBC kan behandlas med operation, strålning och cellgifter i olika kombinationer. Det vanligaste behandlingsupplägget för en i övrigt ganska frisk person med nyupptäckt tumör, är förbehandling med cellgifter och sedan ett större ingrepp där man tar bort urinblåsan (cystektomi), närliggande organ inkluderande prostata alternativt livmoder/främre vaginalvägg, samt de lymfknutor som dränerar urinblåsan. Efter att blåsan tagits bort måste urinkanalen re-

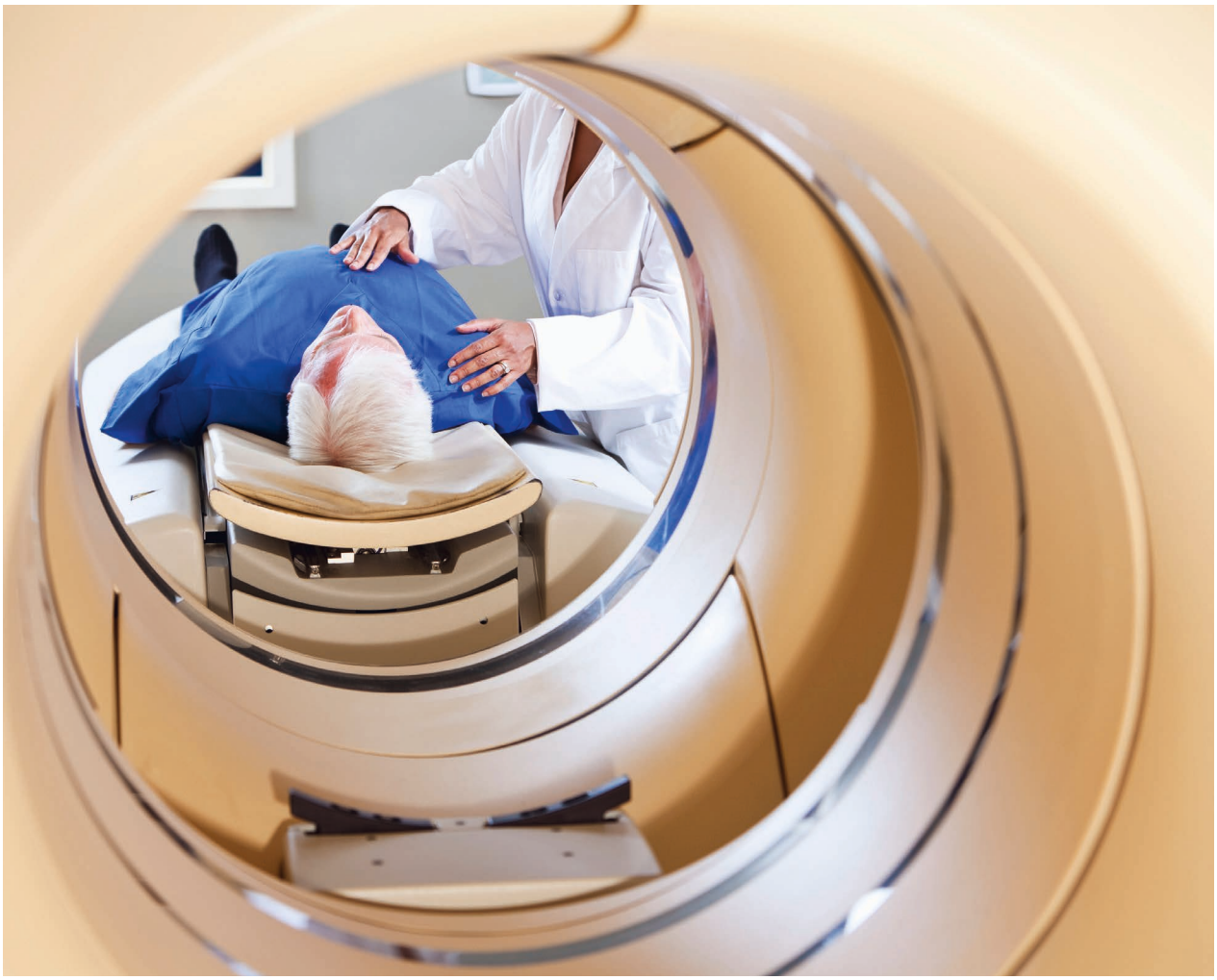
konstrueras. Vanligen sker detta genom att patienten får en urostomi.

I uppemot hälften av de fall som är aktuella för cystektomi kan man räkna med att sjukdomen i verkligheten är spridd till närliggande lymfknutor. En del av dessa patienter med tidig spridning av sin cancersjukdom kan upptäckas vid en datortomografiundersökning (CT) på grund av att tumörangripna lymfknutor är förstorade. Dock kommer en del patienter att felaktigt betraktas vara fria från spridning till lymfknutor, eftersom datortomografins upplösning inte förmår ange när små mängder tumör finns i lymfknutor som ännu inte blivit synligt förstorade.

”Ett sätt att finna fler av dem som i verkligheten har lymfknutespridd sjukdom är att komplettera datortomografin med positron-emissionstomografi (PET).

KOMPLETTERA MED PET

Ett sätt att finna fler av dem som i verkligheten har lymfknutespridd sjukdom är att komplettera datortomografin med positron-emissionstomografi (PET). FDG-PET mäter sockeromsättningen i vävnad, som är förhöjd i cancervävnad. När detta avhandlingsprojekt påbörjades fanns inga säkra vetenskapliga bevis för att FDG-PET/CT vid utredning av MIBC är patienterna till nytta. I vårt första delarbete jämförde vi standardutredning med CT med utredning med hjälp av FDG-



Att använda FDG-PET/CT för att utvärdera behandlingseffekt vid så kallad induktionskemoterapi överskattar lätt behandlingsresponsen, men ger ändå viktig information.

PET/CT hos 103 patienter som hade förhöjd risk att ha lymfknutespridd blåscancersjukdom. Vi fann att drygt en fjärdedel av dessa patienter fick en förändrad behandling av sin sjukdom till följd av fynd på FDG-PET/undersökningen. Vi fann att 12 procent av alla undersökta hade spridning till lymfknutor som syntes på FDG-PET/CT, men inte på vanlig datortomografi och att 16 procent hade en sjukdom som var spridd bortom bäckenets lymfknutor och därför sannolikt bortom bot, trots att vanlig datortomografi inte kunde ange detta. Vi menar därför att FDG-PET/CT hjälper oss att bättre fastställa sjukdomens sanna utbredning, och att detta kan hjälpa till att skräddarsy patientens behandling. Patienter med en i verkligheten spridd sjukdom slipper genomgå en stor operation som ändå inte kan bota dem, och de kan tidigare i sjukdomsförloppet påbörja bromsande behandlingar som kanske ger bättre respons och förbättrad överlevnad.

STANDARDBEHANDLING SAKNAS

Patienter med lymfknutespridd sjukdom har dåliga förutsättningar att överleva sin cancersjukdom, och det finns förhållandevis lite forskning gjord på denna patientgrupp. Det finns ingen etablerad standardbehandling, utan olika behandlingsregimer ges vid olika behandlingscentra eftersom man inte vet säkert vilken behandling som ger bäst förutsättningar för överlevnad. Ett sätt att behandla sjukdomen är att ge utökad cellgiftsbehandling före operationen. Denna behandling kallas induktionskemoterapi, och innebär ofta att man ger 2–3 kurer med cellgift först, och sedan utvärderar behandlingseffekten och vid behandlingssvar går vidare och ger fler cellgiftskurer. Efter cellgiftsbehandlingen opereras patienten på vanligt sätt med cystektomi och borttagande av samtliga lymfknutor med påvisad spridning före behandlingsstart.

Behandlingseffekten kan utvärderas med datortomografi, cystoskopiundersökning av urinblåsan och vävnads-

provtagning. På senare år har man använt FDG-PET/CT för att utvärdera behandlingseffekten vid andra cancerformer, och det finns ett fåtal studier som gjorts på urinblåscancer med lovande resultat. I vår andra och fjärde studie utvärderar vi FDG-PET/CT-metoden för att bedöma behandlingseffekten när man ger induktionskemoterapi. I den andra studien fann vi en god överensstämmelse mellan utfallet av FDG-PET/CT-undersökningen och vad man fann när man undersökte de uttagna lymfknutorna efter operationen, men att FDG-PET/CT-metoden inte sällan överskattar responsen på cellgiftsbehandlingen. Det fanns ofta kvar tumör i lymfknutor som enligt FDG-PET/CT-utlåtande skulle vara fria från tumör.

FÖRBÄTTRAD ÖVERLEVNAD

I den fjärde studien visar vi att patienter som har god behandlingsrespons på FDG-PET/CT har en förbättrad överlevnad. Vi visar också att det går ganska bra för patienter med urinblåsecancer spridd till lymfknutor nära blåsan, som behandlas med induktionskemoterapi. De flesta (drygt 80 procent) får respons på sin cellgiftsbehandling, och ca 75 procent av dem som går vidare till operation lever efter drygt tre år. I studien använde vi olika sätt att bedöma FDG-PET/CT-bilderna. Förutom standardmetoder prövade vi en nyare metod som kalls total-lesionär glykolys (TLG). Denna metod verkar vara något bättre än standardmetoderna, och vi föreslår därför att man i framtida studier utvärderar denna metod ytterligare.

Inför beslut om botande behandling av urinblåsecancer vill man insamla så mycket information som möjligt om tumören, för att kunna avpassa behandlingen rätt. Man vill undvika att ge krävande och farlig behandling till en tumör som inte på allvar hotar liv och hälsa, och man vill behandla maximalt om man uppfattar att tumören är botbar, men farlig. För att kunna göra en sådan bedömning finns vedertagna bedömningsgrunder som avgör om blåsan behöver opereras bort, om cellgift ska ges innan, eller om andra behandlingar är aktuella. Sedan lång tid används mikroskopisk undersökning av tumörmaterial för att bedöma graden av djupväxt i blåsväggen (T-stadium), röntgen för att bedöma sannolikheten för spridning till lymfkörtlar (N-stadium) eller tecken till avvikande mikroskopiskt växtsätt (varianthistologier). Det har föreslagits nya bedömningsgrunder, till exempel molekylära subtyper. Dessa kategoriserar blåscancersjukdomen utifrån hur tumörens arvsmassa är förändrad, och i andra cancerformer kan de hjälpa till att ange prognos och att förutsäga vilka behandlingar som kan förväntas ge bäst respons. I det tredje delarbetet utvärderade vi vilka faktorer som avgjorde utfallet hos 519 patienter som opererats med borttagande av urinblåsan i Södra sjukvårdsregionen. Vi jämförde de traditionella bedömningsgrunderna med de nyare molekylära subtyperna, bland annat. Vi fann att de traditionella bedömningsgrunderna, som graden av djupväxt (T-stadium) ger bäst information om prognosen och att de molekylära subtyperna i sin nuvarande form inte kan användas för att förutsäga chansen till överlevnad för dem som genomgår cystektomi. Vi fann att inväxt av tumör i lymfkärlen (lymfovaskulär infiltration - LVI) i blåstumören var en viktig sak att vara uppmärksam på vid den mikroskopiska undersökningen av tumörprovet, eftersom sådan förekomst är ett dåligt tecken och indikerar försämrade chanser att överleva för patienten.

Avhandlingens slutsatser i korthet blir därför:

- Utredning med FDG-PET/CT-undersökning inför operation av invasivt växande urinblåsecancer kan ge ytterligare information, som inte syns på vanlig datortomografi.
- Att använda FDG-PET/CT för att utvärdera behandlingseffekt vid så kallad induktionskemoterapi överskattar lätt behandlingsresponsen, men ger ändå viktig information. Patienter med god respons på FDG-PET/CT har bättre chans till överlevnad på sikt jämfört med dem som inte uppvisar lika uttalad respons.
- Graden av djupväxt (T-stadium) och tumörinväxt i lymfkärl (LVI) anger patientens chanser till överlevnad efter cystektomi, men nyare bedömningsgrunder som molekylär subtyp gör det inte.

INGÅENDE ARTIKLAR:

1) Kollberg P, Almquist H, Bläckberg M, Cronberg C, Garpered S, Gudjonsson S, Kleist J, Lyttkens K, Patschan O and Liedberg F. FDG-PET/CT improves staging in patients with high-risk muscle-invasive bladder cancer scheduled for radical cystectomy. Scand J Urol 2015;49:296-301.

2) Kollberg P, Almquist H, Bläckberg M, Cwikiel M, Gudjonsson S, Lyttkens K, Patschan O and Liedberg F. FDG-PET/CT response evaluation can predict histological response at surgery after induction chemotherapy for oligometastatic bladder cancer Scand J Urol 2017;51(4):308-313.

3) Kollberg P, Chebil G, Eriksson P, Sjödahl G, Liedberg F. Molecular subtypes applied to a population-based modern cystectomy series do not predict cancer-specific survival. Urol Oncol 2019 S1078-1439(19)30143-7.

4) Abrahamsson J, Kollberg P, Almquist H, Bläckberg M, Brändstedt J, Lyttkens K, Simoulis A, Sjödahl G, Sörenby A, Trägårdh E, Liedberg F. Response-evaluation with FDG-PET-CT predicts survival after induction chemotherapy and radical cystectomy in patients with node-positive bladder cancer. Article in manuscript.

PETTER KOLLBERG, PH D, UROLOG, ÖVERLÄKARE, UROLOGISKA KLINIKEN VID SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS I MALMÖ, PETTER.KOLLBERG@GMAIL.COM

Viktigt erfarenhetsutbyte – och

Det har varit ett annorlunda år för alla, och det har inte minst speglats i hur nationella och internationella konferenser har genomförts. Här följer ett axplock av nyheter från sarkomvärlden från två stora internationella kongresser; ESMO och CTOS, Connective Tissue Oncology Society, förmedlade av **Andri Papakonstantinou**, biträdande överläkare vid Sarkomcentrum på Karolinska Universitetssjukhuset.

ESMO har ett oerhört stort antal deltagare varje år och hade det numera mer och mer vanliga upplägget med presentationer och några skriftliga frågor från deltagare. CTOS hade en mycket uppskattad och lyckad helt kvinnlig programkommitté, ledd av dr Kirsten Sundby Hall från Rikshospitalet i Oslo. Dr Sundby Hall har under flera år utfört ett fantastiskt arbete för sarkomvården genom Skandinaviska Sarkomgruppen (SSG). CTOS-kommittén valde ett annorlunda upplägg för det digitala mötet som blev mycket uppskattat; det gavs mer plats för frågor och diskussioner av en expertpanel och forskare från de olika projekt som presenterades. Detta upplägg gav ökad möjlighet till utbyte av erfarenheter, en mycket viktig tillgång vid sällsynta diagnoser som sarkom. I år firade CTOS dessutom 25 år, vilket uppmärksammades med en lysande presentation av dr Shreyas Patel.

Några subtyper av sarkom är extremt sällsynta vilket försvårar forskning och utveckling i ämnet. Dr Silvia Stacchiotti och dr Paolo Casali är ledande i ett betydelsefullt försök att öka samarbetet mellan flera centra och forskare runt om i världen. Ett återkommande samtalsämne är vikten av bra och jämförbara ”real world”-data som kan kombineras för att ge mer kunskap om tumörbiologi och eventuella behandlingsmetoder, med hänsyn taget till de olika svårigheterna att genomföra stora randomiserade studier i en så ovanlig tumörgrupp. Exempelvis epiteloid hemangioendoteliom uppmärksammades med en presentation på ESMO med retrospektiva data från olika centra. Man lyfter fram variationerna i sjukdomsförlopp mellan olika fall och där ett internationellt samarbete har utvecklats för att arbeta fram expert-baserade riktlinjer för denna ovanliga sjukdom.

Patienternas preferens i det som anses viktigt vid diskussion av bromsande behandling är ett angeläget ämne och det lyftes fram på ESMO med en studie som presenterades av dr Younger. Studien visade tydliga skillnader mellan unga patienter där samtliga uppskattar livslängden som det viktigaste, och äldre – där två tredjedelar tyckte att livskvalitet är lika viktig eller till och med viktigare än livslängden. Samma studie visade också variationer i vad olika personer förväntade sig av behandlingen, med tydliga kulturella skillnader. Denna studie betonar vikten av patientdelaktighet och respekt för den enskilda patientens kultur och värderingar när individuella bedömningar görs inför upprättande av behandlingsplan.

nya studiedata vid ESMO och CTOS

NYA MÖJLIGHETER VID GIST

De senaste åren har effekten av två nya tyrosinkinashämmare (TKI) mot GIST som uttrycker PDGFRa-mutationen D842V, nämligen avapritinib och ripretinib, undersökts i olika studier. Ytterligare information presenterades på de båda konferenserna i år. GIST, som uttrycker PDGFRa-mutationen D842V, har numera fått en ny behandlingsmöjlighet då avapritinib visat sig ha effekt på denna annars relativt okänsliga GIST-variant. Progressionsfri överlevnad rapporterades på 24 månader och beräknad total överlevnad efter 3 år låg på 71 procent. Ett observandum är dock neurologisk toxicitet som behöver monitoreras noggrant. INVICTUS-studien undersöker effekten av ripretinib versus placebo som fjärde linje. Längre tids uppföljning presenterades som visade fortsatt nytta av ripretinib med median progressionsfri överlevnad på 6.3 månader och 50 procent total överlevnad vid 2 år. Doseskalering av ripretinib efter progress på densamma verkar ge objektiv respons, men detta behöver undersökas vidare innan viktiga frågor såsom vem kan ha nytta av doseskalering, hur länge, när denna ska ske och hur mycket toxicitet kan accepteras för att det ska betraktas som kliniskt meningsfullt, kan besvaras. Det förväntas att båda läkemedlen ska inkorporeras i internationella riktlinjer. En annan ovanlig subtyp av GIST med begränsade behandlingsmöjligheter är den så kallade SDH-deficient GIST. Prekliniska data från celllinjer som presenterades av dr Yebra på CTOS inger hopp för att temozolamid kan ha effekt för denna tumörtyp. Dessutom hade 5 patienter behandlats med temozolamid och samtliga visade sjukdomskontroll samt 40 procent objektiv respons. Detta behöver givetvis undersökas vidare och en fas II-studie är på gång.

LÅNG VÄG FÖR IMMUNTERAPI

Immunterapi har fortfarande lång väg att gå i sarkomvården. Studier som AcSé och TRAMUNE som presenterades på ESMO lyfter fram att det sannolikt finns andra mekanismer inblandade i sarkom än de vanligtvis nämnda TMB eller PD-L1-uttryck. Resultat från AcSé-studien förstärker underlaget för nyttan av checkpointinhibitorer, i en studie av pembrolizumab, mot alveolär soft part sarkom (ASPS). En

tredjedel av patienterna hade partiell respons (5 av 14 patienter) och hade även bättre progressionsfri överlevnad (median ej nått ännu) jämfört med andra diagnoser som undersöktes i samma studie. Därtill ytterligare två studier med ASPS rapporterades på CTOS; OSCAR-studien, en fas 2 singel-arm-studie med nivolumab som presenterades på CTOS av dr Akira, och en retrospektiv studie av 31 patienter behandlade med anti-PD-1/PD-L1 från dr Hindi. OSCAR-studien visade sjukdomskontroll (partiell respons eller stabil sjukdom) hos 10 av 14 patienter med ASPS. Median progressionsfri överlevnad var 6 månader medan median total överlevnad inte har uppnåtts ännu. I den retrospektiva studien kunde 21 patienter evalueras och av dessa hade 10 patienter (47 procent) sjukdomskontroll. Median progressionsfri överlevnad var nästan 11 månader och 2-årsöverlevnaden låg på 87 procent. Sjukdomens naturalförlopp bör dock beaktas i tolkning av resultaten från de olika studierna. Anti-PD-1/PD-L1-behandling för ASPS förväntas bli del av internationella riktlinjer under det kommande året. Slutligen, TRAMUNE-studien, en tidig fas Ib-studie som undersökte kombinationen av trabectedin och durvalumab, visade att det kan finnas teoretisk grund för kombination av PD-1/PD-L1-hämmare och kemoterapi. Dock kan aktivering av andra signalvägar och ökad toxicitet bli en begränsande faktor.

En annan typ av immunterapi är adoptiv cellterapi. På CTOS presenterades två fas I-studier som visar lovande resultat för synovial sarkom. En studie med ADP-A2M4 presenterades av dr Van Tine med resultat från 16 patienter. Resultaten visar sjukdomskontroll hos 94 procent (n=15) av patienterna. Bekräftad partiell respons rapporterades hos 44 procent (n=7) med en median duration på minst 28 veckor. Som förväntat hade alla patienter benmärgstoxicitet till följd av ablativ behandling och ett fall av död på grund av aplastisk anemi har rapporterats. Den andra studien presenterades av dr D'Angelo och undersökte effekten av NY-ESO-1-specifik T-cellsterapi. Studien inkluderade totalt 45 patienter i 4 olika kohorter beroende på nivåer av NY-ESO-1-antigenuttryck samt typ och dos av ablativ behandling. I denna grupp rapporterades det också hög frekvens av benmärgstoxicitet samt cytokin frisättningssyndrom hos nästan hälften av patienterna. Även denna metod visar tecken på effekt mot metastaserande synovial sakrom. En liknande studie planeras på Karolinska Universitetssjukhuset i början av 2021.

YTTERLIGARE STUDIER NÖDVÄNDIGA

Vi går vidare till bensarkom där resultatet från patienter med Ewing sarkom som inkluderas i Regobone-studien (fas II, placebokontrollerad) presenterades. Studien visade tecken på effekt av regorafenib i metastastisk Ewing, efter progress på tidigare kemoterapi. Efter 8 veckor, enbart 13 patienter (av totalt 23, 56 procent) hade inte progredierat och studien uppfyllde därmed inte de formella kriterierna för primära endpoints som krävde 14 patienter utan progress. Dock kan man inte undgå den numeriska skillnaden i progressionsfri överlevnad av 11.4 versus 3.9 veckor i regorafenib- respektive placebo-gruppen samt förbättring av överlevnaden hos patienter som randomiserades i placebogruppen men gick över till regorafenib efter progress. Resultaten måste dock också ses i relation till toxicitet av regorafenib som föranledde dosreduktioner hos en tredjedel av patienterna, och kan i förlängningen även påverka livskvaliteten. Således, ytterliga studier behöver genomföras men regorafenib verkar kunna bli en kandidat för behandling av metastaserande Ewing sarkom. Likaså är resultat från fortsättningsstudie med TK126, ett läkemedel som riktar sig mot Ewing sarkom ww, hittills hoppfulla. Tidigt resultat från fas 2-studien (n=15) visar sjukdomskontroll i nästan hälften av patienterna, med 2 kompletta responser hos tidigare tungt behandlade patienter. Ytterligare patienter inkluderas i studien och kombinationsbehandling med vincristin undersöks också.

Ett intressant föredrag på CTOS av dr Davidson presenterade resultat från en studie med 97 patienter med osteosarkom som vid diagnos hade lungnoduli upp till 5 mm i diameter. Studien visade att förekomst av sådana små noduli inte hade någon påverkan på 5-årsöverlevnad för dessa patienter. Studien är retrospektiv och känsligheten av datortomografi har förbättrats med åren vilket till viss mån kan stå för diskrepansen mellan denna studie och befintlig litteratur. Men man kan ändå inte förbigå frågan huruvida lokala åtgärder såsom operation är nödvändiga för dessa patienter eller om ett mer konservativt tillvägagångssätt kan vara lika effektivt.

NEOADJUVANT STRÅLBEHANDLING

I ett försök för de-eskalering av behandling undersökte "DOse REduction of preoperative radiotherapy för MYxoid liposarcoma (DOREMY)"-studien effekten av neoadjuvant strålbehandling med enbart 36 Gy istället för 50 Gy. Uppföljning efter hittills 25 månader visade god lokal kontroll utan lokala återfall och med låg frekvens av postoperativt (totalt 17 procent) för de 79 patienter som ingick i studien. Detta är en singelarm-studie och längre uppföljningstid behövs för att verifiera resultatet, men det öppnar för optimering och de-eskalering även av lokal behandling. Såsom några andra studier nämnda ovan, förväntas resultat från DOREMY-studien påverka riktlinjer för neoadjuvant strålbehandling mot myxoid liposarkom.

I en annan strålbehandlingsstudie, STRASS, undersöktes den neoadjuvanta strålbehandlingens roll i retroperitoneala sarkom (Bonvalot et al, Lancet Oncology, 2020). På CTOS presenterades en jämförelse mellan patienter som behandlades inom STRASS och patienter som behandlades på samma centra där studien genomfördes men som inte inkluderades i studien (STREXIT-kohort). Denna studie visade, såsom i STRASS-studien, att neoadjuvant strålbehandling hittills inte har plats i behandling av retroperitoneal leiomyosarkom. Även om neoadjuvant strålbehandling inte visat sig påverka överlevnaden eller risk för fjärrmetastasering, tyder analyserna på att den eventuellt kan minska risken för lokalt återfall hos patienter med låggradiga retroperitoneala liposarkom (hazard ratio 0.66, 95% CI 0.46 – 0.94). Denna kombinationsanalys har givetvis flera begränsningar i form av kombination av randomiserade och icke-

randomiserade data samt heterogenitet bland patientgrupper. Den betonar dock att frågan om strålbehandlingens plats i handläggning av retroperitoneala låggradiga liposarkom inte är helt avgjord ännu.

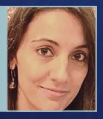
EFTERLÄNGTADE RESULTAT

Fortsätter i ämnet liposarkom med SEAL-studien, en placebokontrollerad fas 3-studie som undersökte effekten av selinexor (selective inhibitor of nuclear export) hos patienter med metastaserande dedifferentierad liposarkom. På CTOS presenterades det efterlängtade resultatet av studien som även har inkluderat patienter från Sverige. Det är värt att notera att mer än hälften av patienterna i placebogruppen krossade sedan över till selinexor. Progressionsfri överlevnad, som var också studiens primära endpoint, var statistiskt signifikant bättre (HR 0.70, 95 % CI 0.52 – 0.95) men numeriskt var skillnaden mindre än 1 månad. Selinexor verkar alltså ha en mycket blygsam klinisk nytta.

Flera prekliniska och translationella studier presenterades. Nämner här ett exempel från retrospektiva explorativa studier som visade heterogenitet i leiomyosarkom med olika molekulära subtyper som i framtiden kan bli föremål för bättre planering och andra behandlingsmöjligheter.

Sammanfattningsvis har vi även i år kunna få ta del av studier och ny kunskap trots begränsningar som den rådande pandemin har medfört och betydelsefulla resultat som för avapritinib, ripretinib, immunterapi i ASPS och lägre stråldos för myxoitt liposarkom förväntas påverka omhändertagandet vid sarkom i en nära framtid.

ANDRI PAPAKONSTANTINOU, MD, MSC, PHD, BITRÄDANDE ÖVERLÄKARE,
SARKOMCENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
ANDRI.PAPAKONSTANTINOU@KI.SE



Icke-invasiv mikrovågsteknik ger ny möjlighet att diagnostisera tumörer

Bröstcancer är en av de vanligaste cancerformerna och upptäcks genom bland annat mammografi. Vid Mälardalens Högskola utvecklar forskare ny teknik som gör det möjligt att upptäcka tumörer i ett tidigare skede än röntgen, utan att behöva utsätta patienten för stark strålning.

”Genom vår speciella mikrovågsteknik kan vi se längre in mot bröstmuskeln och alltså upptäcka tumörer som sitter långt in i vävnaden. Vår mikrovågsteknik gör det också möjligt att utveckla billigare utrustning än om vi skulle använt röntgen. Dessutom slipper patienten utsättas för den joniserande strålning som röntgen medför”, skriver här forskaren **Per Olov Risman** och **Nikola Petrovic**, projektledare för forskningsprojektet Microwave technology systems vid Mälardalens Högskola.

De flesta vet hur radar fungerar: man skickar ut mikrovågor från en parabolantenn, de som går rakt mot målet reflekteras tillbaka från det och kan sedan tas emot av samma parabol. Men för att mottagandet ska fungera fordras dels att antennen samtidigt inte är upptagen av att skicka ut en ny puls, dels att objektet verkligen reflekterar en signal rakt tillbaka, dels att mottagaren måste var mycket känslig för den svaga signalen. Man kan i princip tillämpa denna så kallade radarprincip även då avståndet mellan sändare och objekt är kort – men inte hur kort som helst. Man måste för det första kunna starta och stänga av pulsen så snabbt att den blir så kort i rymden eller i det stora objektet där ”målet” finns att man verkligen kan mäta tiden för den återvända signalen och därmed få fram avståndet till målet. För det andra måste pulsen ha en sådan mikrovågsfrekvens – och därmed våglängd – att absorptionen i det stora objektet blir acceptabelt liten.

Vilka mikrovågsfrekvenser som skulle kunna vara användbara framgår av den intressanta Figur 1. Absorptionen i vatten (som ju vi till stor del består av) blir opraktiskt stor någonstans kring y-axelvärdet 1, så mikrovågsfrekvensen 3 GHz (motsvarande våglängden 10 cm i fria luften) blir den högsta lämpliga; i vart fall är 10 GHz klart alltför hög frekvens. Redan här blir det klart att eftersom en puls måste vara åtminstone två våglängder lång blir det mycket svårt att med radarmetoder mäta i exempelvis kvinnobröst och

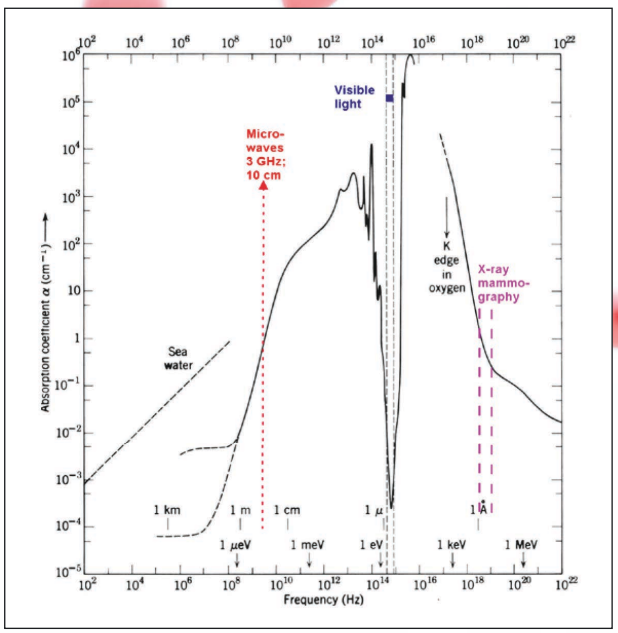


Fig. 1 Absorptionskoefficienten för vatten i vätskeform som funktion av frekvensen hos elektromagnetiska vågor. Observera de logaritmiska skalorna och det märkliga och kraftiga minimat för synligt ljus[1].

få en bra rumsupplösning, detta trots att våglängden dras ihop med en faktor som är roten ur dieltalet som typiskt är upp till 40 för aktuella mänskliga vävnader.

Om man går uppåt i frekvens nås vid våglängder kring 0,5 µm ett kraftigt absorptionsmimimum, som vi ju alla med våra ögon kan se att det existerar. Men redan från några få µm är absorptionen stark, vilket vi ju använder oss av vid grillning. Först i röntgenområdet minskar absorptionen så mycket att låg absorption fås.

RÖNTGENS KONTRASTMEKANISM

För att dessa mycket korta våglängder där strålningen – likt vanlig optisk strålning utbreder sig rätlinjigt och kan fokuseras – ska kunna ge kontrast vid genomlysningen av en kroppsdel fordras en specificitet för det man vill studera – exempelvis en brösttumör. Olika mekanismer dominerar för olika våglängder. Eftersom dessa är av samma storleksordning som atomerna möjliggörs en känslighetsjustering för fotoelektrisk absorption per massenhet som är proportionell mot (atomnumret/energitätheten) upphöjt till tre. Men även fenomenet spridning som med en allmän term kallas diffraktion kan öka våglängden hos röntgenvågen och därigenom ge kontrast. I många fall för mjuk vävnad såsom vid mammografi finns olika kontrastmekanismer som gör att urskiljningen av en tumör kräver stor operatörsskicklighet.

MIKROVÅGORS KONTRASTMEKANISM

Vatten vid kroppstemperatur har vid 3 GHz brytningsindex 8,5 – långt mycket högre än något ämne vid optiska frekvenser, där diamant har ett mycket högt värde som dock ”endast” är 2,42. Inom mikrovågsfysiken används dock istället dieltalet ε' , som är kvadraten på brytningsindex; vatten får således $\varepsilon' = 73$. Mänsklig mjuk vävnad kan sägas bestå av vatten plus torrsubstans (fett, proteiner) som har lågt dieltal, så dieltalet för de flesta har mellan 30 och 60; blod har högre och exempelvis bröstfett lägre. Till detta kommer absorptionsförmågan, som har två huvudorsaker: vattens så kallade dipolrelaxationseffekt (se Fig.1; denna effekt dominerar helt från mycket låga frekvenser upp till åtminstone 80 GHz, motsvarade en våglängd 12½ mm i luft) samt jonisk ledningsförmåga. Vid 3 GHz för typisk kroppsvävnad ger dessa mekanismer ungefär lika bidrag.

Till skillnad från radar- och röntgenfallen uppstår inga enkla spridnings- eller absorptionsfenomen. De dominerande mekanismerna är istället komplicerade diffraktionsfenomen som innebär en ompolarisering och riktningsändring av det elektriska fältet som lämnar den diffrakterande inhomogeniteterna – det deflekterade fältet, som således inte är en reflexion som i den värld vi ser med våra ögon. Vidare blir våghastigheten långsammare i ett dielektrikum: omvänt proportionell mot brytningsindex. Tumörer har i de allra flesta fallen en högre vatten- och jonhalt än omgivande vävnad, som således ger upphov till en deflexion. Men givetvis förekommer också en signifikant effektabsorption och därmed avskärmningsverkan hos större tumörer, blödningar etc. Denna anges som förlustfaktorn ε'', som kan kopplas samman med dieltalet ε' till den komplexa permittiviteten $\varepsilon = \varepsilon' - j\varepsilon''$, där $j = \sqrt{-1}$.

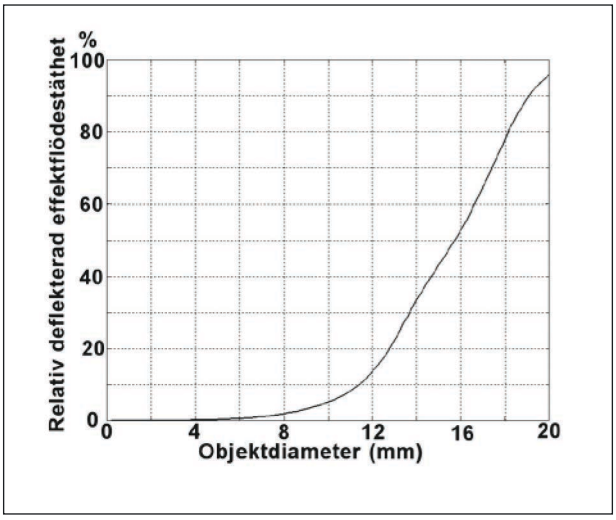


Fig. 2. Relativa deflekterade effektflödestätheten från fria sfärer med ε = 48–j16 under planvågsillumi-nation vid 3 GHz, som funktion av radierna i mm – Analytisk beräkning (Besselfunktioner)[2].

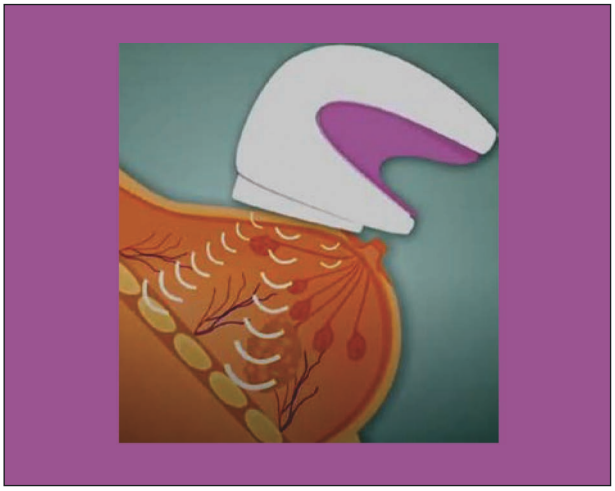


Fig. 3. Ultraljudapparat för särskiljning av vissa tumörtyper genom känslighet för olika förhållanden mellan mekanisk spänning och vävnads-deformation i och kring dem[3].

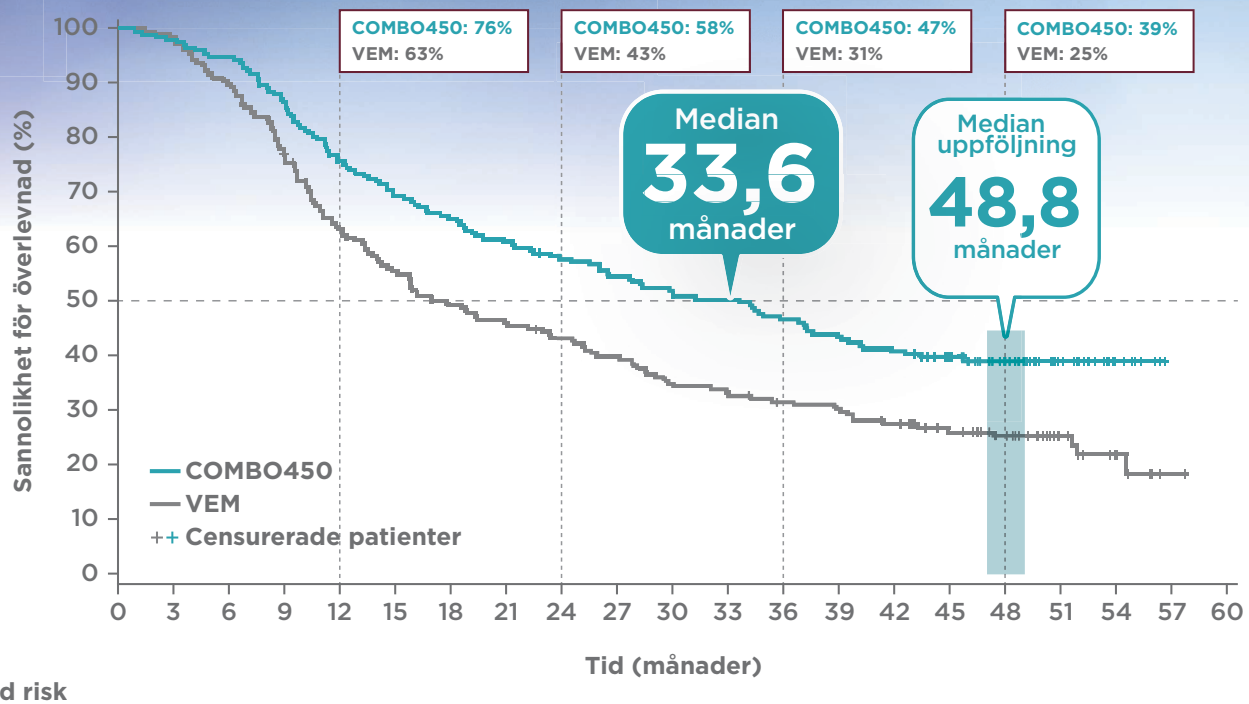
Deflexionsstyrkan beror också på ett ganska komplicerat sätt på storleken hos inhomogeniteten i relation till mikrovågslängden i det material den består av. Från en låg och direkt sidoriktad spridning av det diffrakterade fältet från mycket små objekt i förhållande till våglängden – där den blå himlen är det mest kända exemplet på så kallad Rayleigh-diffraktion av synligt ljus – till den vetenskapligt sett viktiga sfäriska objektresonansen benämnd TE_{101}-mod – ökar diffraktionen mycket kraftigt med objektdiametern vid konstant ”belysnings”-våglängd, och därmed givetvis också med minskande belysningsvåglängd mot små objekt som luftmolekyler; därav den blå himlen.

Fig. 2 illustrerar den ökande absorptionsförmågan – och därmed den ökande diffraktionen och deflexionen – då objektets storlek ökar upp till den som ger störst absorption av TE_{101}-moden.

Ingår i läkemedels-förmånerna

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

Uppdaterade överlevnadsdata visar:[2]



Patienter med risk

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

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

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

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

▼ Dessa läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Braftovi® (enkorafenib) Rx, F, ATC-kod: L01XE46.
Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. **Beredningsform:** Kapslar á 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** enkorafenib. **Indikation:** enkorafenib i kombination med binimetinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar enkorafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Braftovi enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 3 juni 2020.

Mektovi® (binimetinib) Rx, F, ATC-kod:L01XE41
Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. **Beredningsform:** Tabletter á 15 mg. **Verksamma beståndsdelar**: binimetinib. **Indikation:** binimetinib i kombination med enkorafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar binimetinib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Mektovi enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2018-10-30.

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

Pierre Fabre Pharma Norden AB

BRAFTOVI® (enkorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib)

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

SE/BRAF/10/20/0006

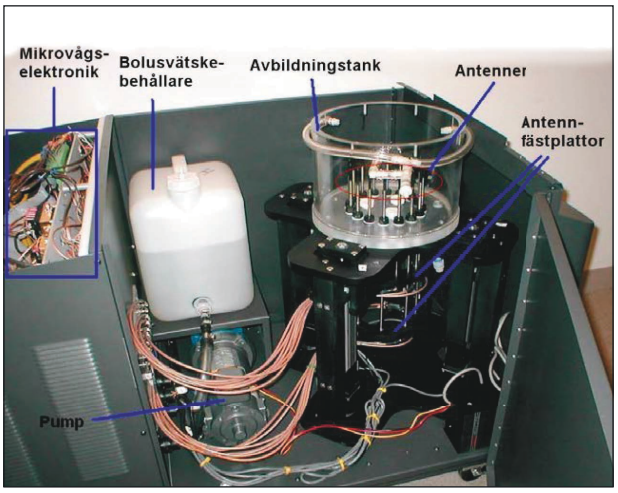


Fig.4. System för 3D mikrovågstomografi. Bilden visar det öppnade skåpet som befinner sig direkt under ett bord med hål för den fyllda avbildningstanken i vilken bröstet sänks ner[4].

OM ULTRALJUD

Metoden bygger på ultraljuds olika påverkan på vävnad med olika mekanisk elasticitet, som ger olika våglängd och dämpning för detta och olika densitet. Man mäter således kompressibiliteten, men eftersom ljudhastigheten är så oerhört mycket lägre än den hos elektromagnetiska vågor är det även ganska enkelt att med dopplerteknik mäta exempelvis blodets hastighet i blodkärl. Fig. 3 visar ett apparatexempel.

TOMOGRAFISKA METODER

I *röntgenfallet* fungerar tomografiska system förhållandevis enkelt, enligt rätlinjigt optiska principer, genom sammanlagring av transmissionen från en rörlig eller flera fasta källor som tas emot av utbredda mottagare och sedan med huvudsakligen geometriska algoritmer används för konstruktion av en 3D-bild.

I *mikrovågsfallet* blir det hela avsevärt mer komplicerat. Man behöver samla in mycket information utifrån, eftersom genomlysning av optiskt slag inte är möjlig. Datainsamlingen sker med ett flertal mycket enkla antenner placerade i cirkel runt mätobjektet och man använder successivt var och en som sändare, som då tar emot signaler från ett antal andra. Avstånden i hela *scenariot* får inte vara för stora, eftersom man då förlorar alltför mycket signalstyrka, men det problemet blir än större eftersom man har antennerna nedsänkta i en speciell anpassningsvätska – så kallad bolusvätska – med mikrovågs-egenskaper liknande de hos mätobjektet. För att undvika kopplingar direkt mellan antennerna i vätskan måste det finnas ett visst avstånd mellan dessa och mätobjektet. Vätskan möjliggör användningen av enkla antenner vars egenskaper kan karaktäriseras jämförelsevis enkelt. Det stora antalet kombinationer av mottagen signalstyrka och även deras tidsfas kräver ett stort antal dyra mikrovågsswitchar, som i sin tur kräver omfattande kalibreringar av alla kablar inför användningen. Även om bolusvätskan i sig inte är dyr måste den cirkuleras och ofta bytas mellan patienterna. Eftersom man får mycket data blir det möjligt att genom matematiska så kallade rekonstruktionsalgoritmer räkna fram en 3D-bild som visar fördelningen av de inre dielektriska egenskaperna (brytningsindex och absorptionsförmåga) i mätobjektet. *De facto* är denna metod, där ett exempel visas i Fig. 4, den enda som idag kan sägas fungera mycket väl – men på grund av alla praktiska komplikationer tyvärr bara i laboratoriemiljö. Huvudpersonen inom detta projektområde är Prof. Paul Meaney, Dartmouth College, NH, USA.

OM OLIKA MIKROVÅGSSYSTEMPRINCIPER

Inhomogeniteten – exempelvis en tumör – orsakar komplicerade diffraktionsfenomen som innebär en ompolarisering och riktningsändring av det elektriska fältet som lämnar den diffrakterande inhomogeniteterna. Inga av dessa fenomen används direkt inom mikrovågstomografin, som istället kan sägas vara att förfarande där man inte behöver veta exakt hur vågorna beter sig i mätobjektet, utan istället litar på att ett stort ekvationssystem har en unik lösning som man räknar fram med stor datorkraft. Ett annat problemområde är att tomografimetoderna kräver enkla antenner för att möjliggöra någorlunda snabba beräkningar, som i sin tur kräver en bolusvätska med ganska stor absorptionsförmåga och stort avstånd mellan kärlvägg–antenn–mätobjekt. Och slutligen fordras tillbehör såsom en bänk för patienten, vätskepump etc.

En besläktad metod som varken kräver omfattade matematiska beräkningar eller stor mängd bolusvätska använder istället rent statistiska metoder, där data fås från ett stort antal verkliga ”kalibreringsmätningar” på realistiska mätobjekt. Metoden används sedan flera år kommersiellt inom oljeindustrin för mätningar och kontroller vid källans utlopp, där man med enkla insticksantenner i röret får fram diametrarna på vatten- och oljeskikten, samt det centrala gasområdets diameter. En användning för snabbt konstaterade av hjärnblödningar har utvecklats av företaget Medfield diagnostics i Sverige, och den erforderliga omfattade insamlingen av patientdata pågår enligt uppgift.

Principerna för det system som utvecklas på MDH bygger istället på direkt särskiljning av anomalierna i vävnaden med användning av diffraktionsfenomen i mätobjektet. Grundprincipen är åskådliggjord i Fig. 5. Varken sändaren eller mottagaren är antenner i vanlig mening, bland annat eftersom de inte fungerar utan närkontakt med ett objekt som har ett åtminstone ganska högt dieltal. Om behovet av direktkonkat, se Slutord.

NÅGRA STEG I SYSTEMUTVECKLINGEN HOS MDH

Systemutvecklingen hade i praktiken varit omöjlig utan användning av modern numerisk modellering. Förutom att man kan ”se” alla fälten är det också enkelt att ändra olika mått under optimeringen så att man slipper ta fram serier av experimentdetaljer. Vidare kan man både modellera och experimentera med framtagna så kallade fantomer, där man med blandning av olika ämnen simulerar vävnadssammansättningarna. Det finns också färdigframtagna virtuella fantomer där man lagt in detaljerade fördelningar av material med mikrovågsegenskaper motsvarande de i verkliga kroppsdelar[7].

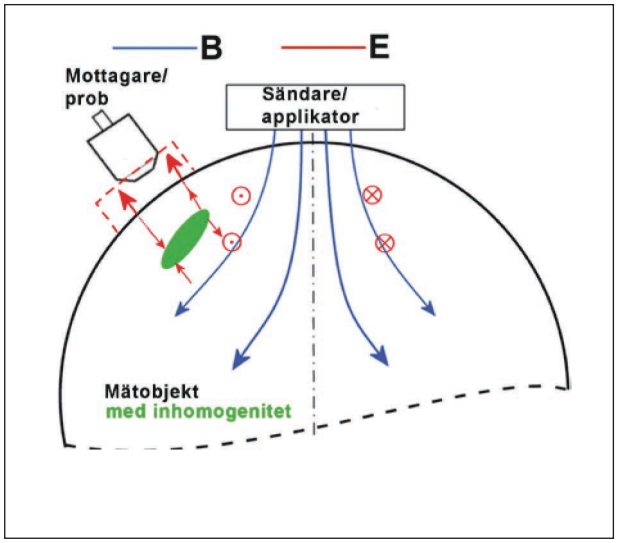


Fig. 5. Principen för direktanvändning av diffraktion. Sändarapplikatorn alstrar ett magnetiskt "monopol"-fält (blått) som i sin tur inducerar ett elektriskt fält (rött,). Då detta i sin tur träffar inhomogeniteten deflekteras ett elektriskt fält som kan mätas på ytan. Alla dessa tre fält är ortogonala (vinkelräta mot varandra) och proben är så konstruerad att den känner av endast det utåtriktade elektriska fältet[5].

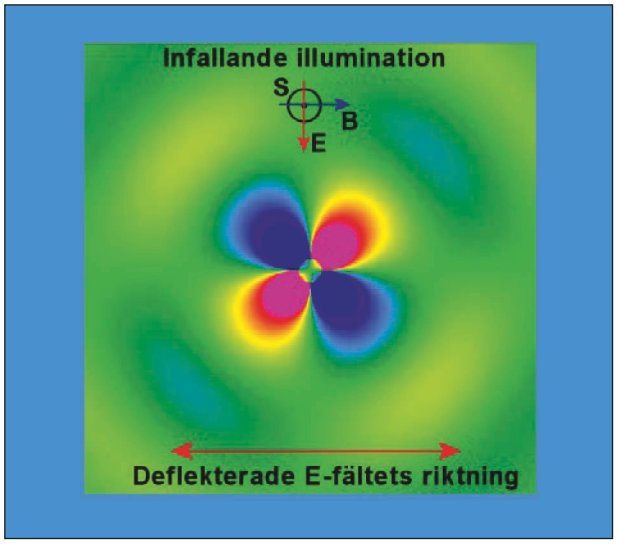


Fig. 6. En illustration av den momentana deflexionen från ett sfäriskt objekt med 16 mm diameter (ε=40–j16) som bestrålas av en planvåg S riktad från papperets plan mot läsaren och med de elektriska (E) och magnetiska (B) fält-vektorena också utritade. Det elektriska fältet som visas i bilden har riktningen ± den hos den horisontella pilen och nivåerna + (rött) och – (blått). Linjär skala[6].

Fram till för något år sedan ägnade vi oss åt undersökningar av hjärnblödningar och arbetade då på en lägre frekvens: 1 GHz; se Fig. 7 och 8; även Fig. 9 är med denna sändarapplikator. Man ser att inget fält som kan reagera med en inhomogenitet finns längs axeln. Sändarapplikatorn måste således flyttas mellan några få lägen för att ett resultat skall fås, då med mottagarsonden förflyttad antingen manuellt eller robotiserat. För övrigt pågår för närvarande också en robotsering av det kommande systemet för 3 GHz; se nedan.

Efter att ha funnit att mindre blödningar i inre djupare delar av skallen[5] blir svåra att upptäcka med vår direktmetod och även med statistiska metoder har vi i år övergått till brösttumörer. Fig. 10 visar ett modellerings-scenario; till vänster i perspektiv från sidan och till höger dess voxelstruktur. I den vänstra bilden ses nertill sändarapplikatorn, som nu är för den högre frekvensen 3 GHz, eftersom bröstvävnaden generellt har lägre ε' än hjärnsubstanserna; diametern är nu 34 mm. Därovan finns ett 2 mm hudskikt, och därovan (se högra bilden) yttre bröstfett (i brunt) med $\varepsilon' = 4{,}8$ och inre bröstfett (i magenta) med $\varepsilon' = 7{,}5$. Man ser också mjölkgångar (gult i vänstra bilden och svart i den högra) med $\varepsilon' = 36$. Dessa är belägna 20 till 30 mm ovanför undersidan på mätobjektet med överytorna 12 till 15 mm under det övre hudskiktet; således är mätobjektgeometrin typ röntgenmammografi. I den högra bilden har en diameter 10 mm och 10 mm hög tumör (i grönt) införts, med $\varepsilon' = 53$. Givetvis har även realistiska förlustfaktorer ε'' införts för alla materialen.

I den vänstra Fig. 10 används vår nya typ av mottagarsond, vars fältavkännade del (i magenta i vänstra bilden) har mycket högt dieltal. Dess utformning gör att den är känslig för endast det elektriska fältet vinkelrätt mot objektytan och således inte alls för den klart större yt-parallella komponenten – se Fig. 5.

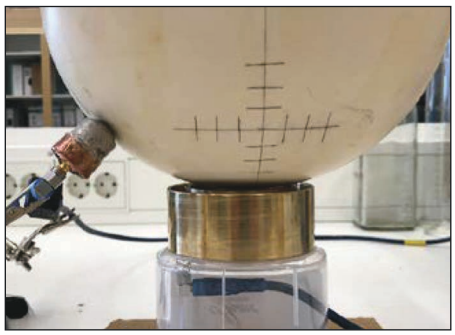


Fig. 7. En experimentuppställning med en skallfantom[8], sändarapplikatorn därunder och en mottagarapplikator till vänster.

Fig. 8. MDHs unika sändarapplikator, i en version för 1 GHz. Ytterdiameter 86 mm, totalhöjd 34 mm. Matningen sker i de två slitsarna.

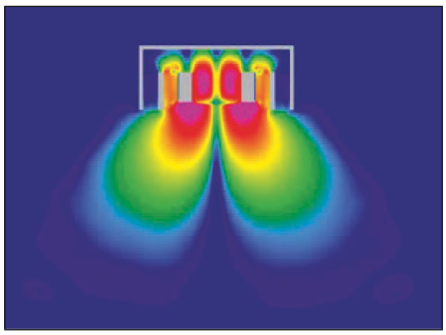


Fig. 9. Relativa toppvärdet hos det inåt/utåtriktade inducerade elektriska fältet från sändarapplikatorn är ett homogent objekt, i decibelskala (till höger i bilden) i ett 40 dB intervall.

Fig. 11 visar resultatet av den numeriska modelleringen. Man ser att tumören ger upphov till två maximum-områden, i enlighet med det som visas i Fig.6, men endast de två uppåtgående deflekterade fälten framkommer givetvis. Man kan visa att styrkan av det deflekterade fältet beror på inhomogenitetens storlek (väsentligen enligt Fig. 2) samt att avståndet mellan maxima beror på avståndet inhomogenitet till objektyta samt också på inhomogenitetens storlek. För stora inhomogeniteter tillkommer en faktor som beror på en tendens för maximal deflexion att emanera från motsatta kanter av inhomogeniteten.

SLUTORD

Det har tidigare inte nämnts att – som framgår av Fig. 7 – en synnerligen stor fördel med vårt system är sändarapplikatorn inte kräver direktkontakt med mätobjektet eller nersänkning i bolusvätska. För mottagarproben gäller att den också fungerar mycket bra i fria luften, men dess ände måste ha direktkontakt med mätobjektet, något som kan åstadkommas på liknade sätt som för ultraljud: med en tunn gel av i detta fall endast vatten. Dessa unika systemfördelar kommer att möjliggöra framtagning av betydligt mindre kostsamma utrustningar än exempelvis röntgenmammografiska sådana, samtidigt som kontrastmekanismerna är annorlunda och kan vara kompletterande till andra tekniker. Vidare är mikrovågorna helt riskfria; fältnivåerna är jämförbara med den från mobiltelefoner.

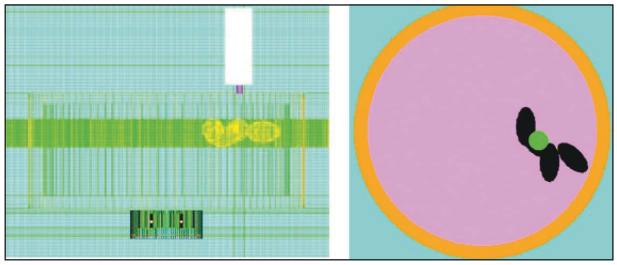


Fig. 10. Ett scenario för direktdetektering av brösttumör vid 3 GHz.

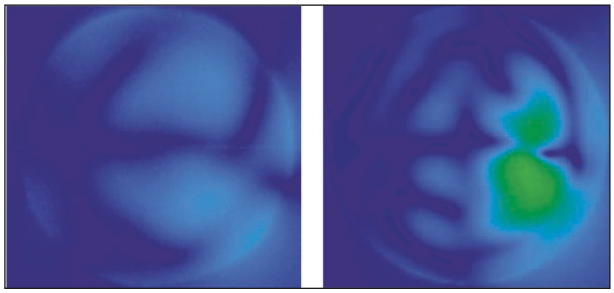


Fig. 11. Numerisk modellering av det vertikalt riktade elektriska fältet i objektytan i scenariot i Fig. 9. Vänstra bilden: ingen tumör; högra: med tumören. Decibelskala med spannet 80 dB mellan mörkaste blått och magenta; se färgskalan i Fig.9.

Nuvarande pågående arbeten rör mikrovågsmatningen av sändarapplikatorn via extremt lågimpediva mikrostriplines samt av en fullskalig experimentutrustning för mätning på fantomer, och givetvis senare kliniska mätningar.

REFERENSER

Jackson, John David, "Classical electrodynamics", 3rd ed. New York, NY: Wiley, 1999.

Per Olov Risman, "Development of packaging and products for use in microwave ovens," Ed.: U. Ehrle, et al; ch. 3 p 147, Elsevier Publishing, 2020.

Clanahan, Julie M. and Reddy, Sanjana and Broach, Robyn B. and Rositch, Anne F. and Anderson, Benjamin O. and Wileyto, E. Paul and Englander, Brian S. and Brooks, Ari D, "Clinical Utility of a Hand-Held Scanner for Breast Cancer Early Detection and Patient Triage," JCO Global Oncology, no. 6, pp. 27-34, 2020.

A. H. Golnabi, P. M. Meaney, S. Geimer and K. D. Paulsen, "Microwave imaging for breast cancer detection and therapy monitoring," 2011 IEEE Topical Conference on Biomedical Wireless Technologies, Networks, and Sensing Systems, Phoenix, AZ, 2011, pp. 59-62.

N. Petrović, C. Pichot and P. O. Risman, "Further Developments of Applicator Concepts for Detection of Body Part Inhomogeneities," 2019 IEEE Conference on Antenna Measurements & Applications (CAMA), Kuta, Bali, Indonesia, 2019, pp. 218-221.

N. Petrovic, M. Otterskog and P. O. Risman, "Antenna applicator concepts using diffraction phenomena for direct visualization of brain hemorrhages," 2016 IEEE Conference on Antenna Measurements & Applications (CAMA), Syracuse, NY, 2016, pp. 1-4.

J. W. Massey and A. E. Yilmaz. Austinman and austinwoman: "Highfidelity, anatomical voxel models developed from the vhp color images," 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), pages 3346–3349, Aug 2016.

Nikola Petrović and Per Olov Risman, "Various Diffraction Effects and Their Importance for Detection of Inhomogeneites in Human Tissues", In Facta Universitatis, Series: Electronics and Energetics, vol. 33, no. 3, pp. 445–458, August 2020.

PER OLOV RISMAN, ADJUNGERAD PROFESSOR, AVDELNINGEN FÖR INTELLIGENTA FRAMTIDA TEKNOLOGIER, MÄLARDALENS HÖGSKOLA, PER.OLOV.RISMAN@MDH.SE

NIKOLA PETROVIC, PROJEKTLEDARE FÖR FORSKNINGSPROJEKTET MICROWAVE TECHNOLOGY SYSTEMS VID MÄLARDALENS HÖGSKOLA, NIKOLA.PETROVIC@MDH.SE

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.

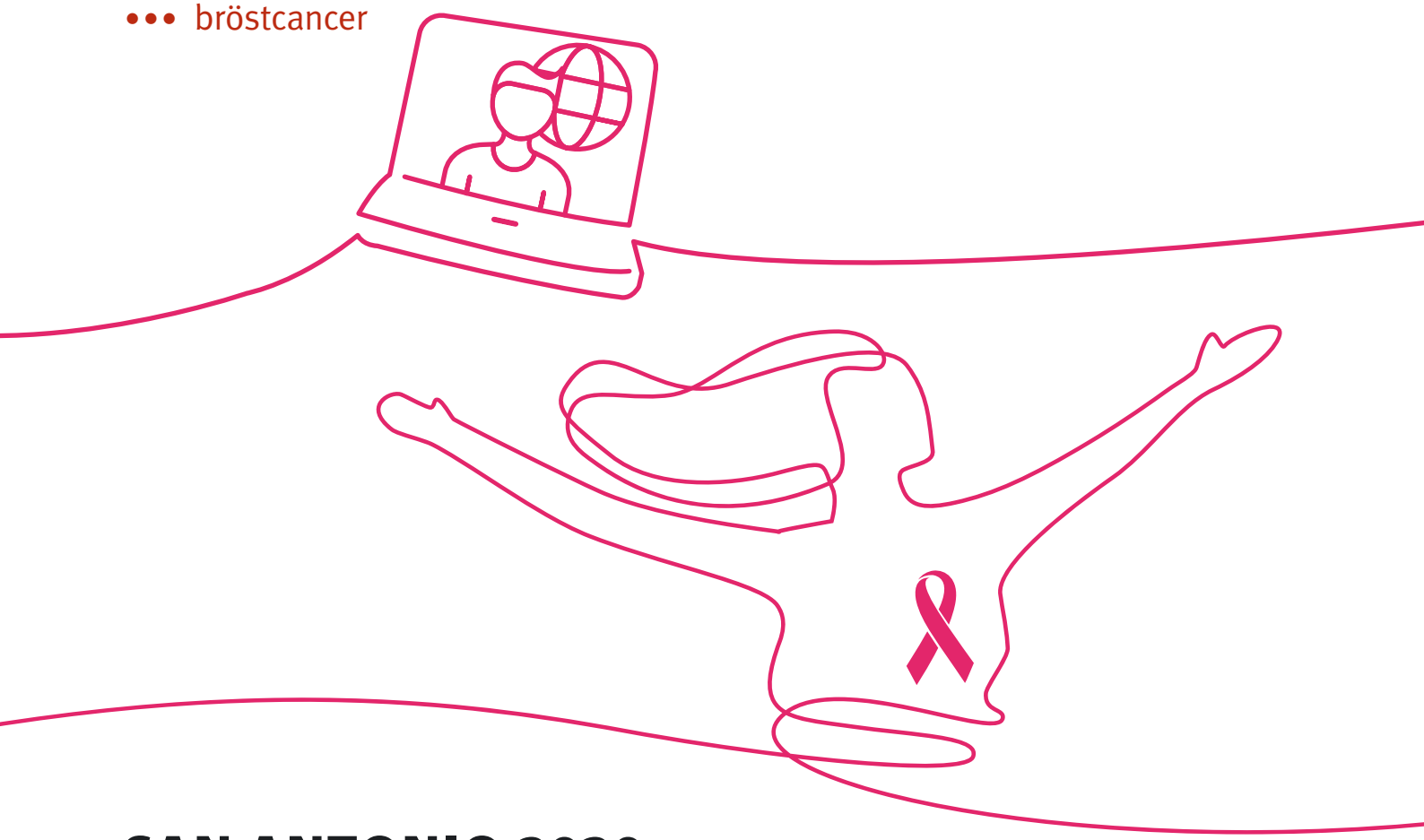
Beredningsform: Tabletter á 0,5 mg eller 2 mg. **Verksamma beståndsdelar:** trametinib. **Indikation:** Trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation och som kombination 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



SAN ANTONIO 2020:
Intressanta studier på virtuell version av **världens** största **bröstcancerkongress**

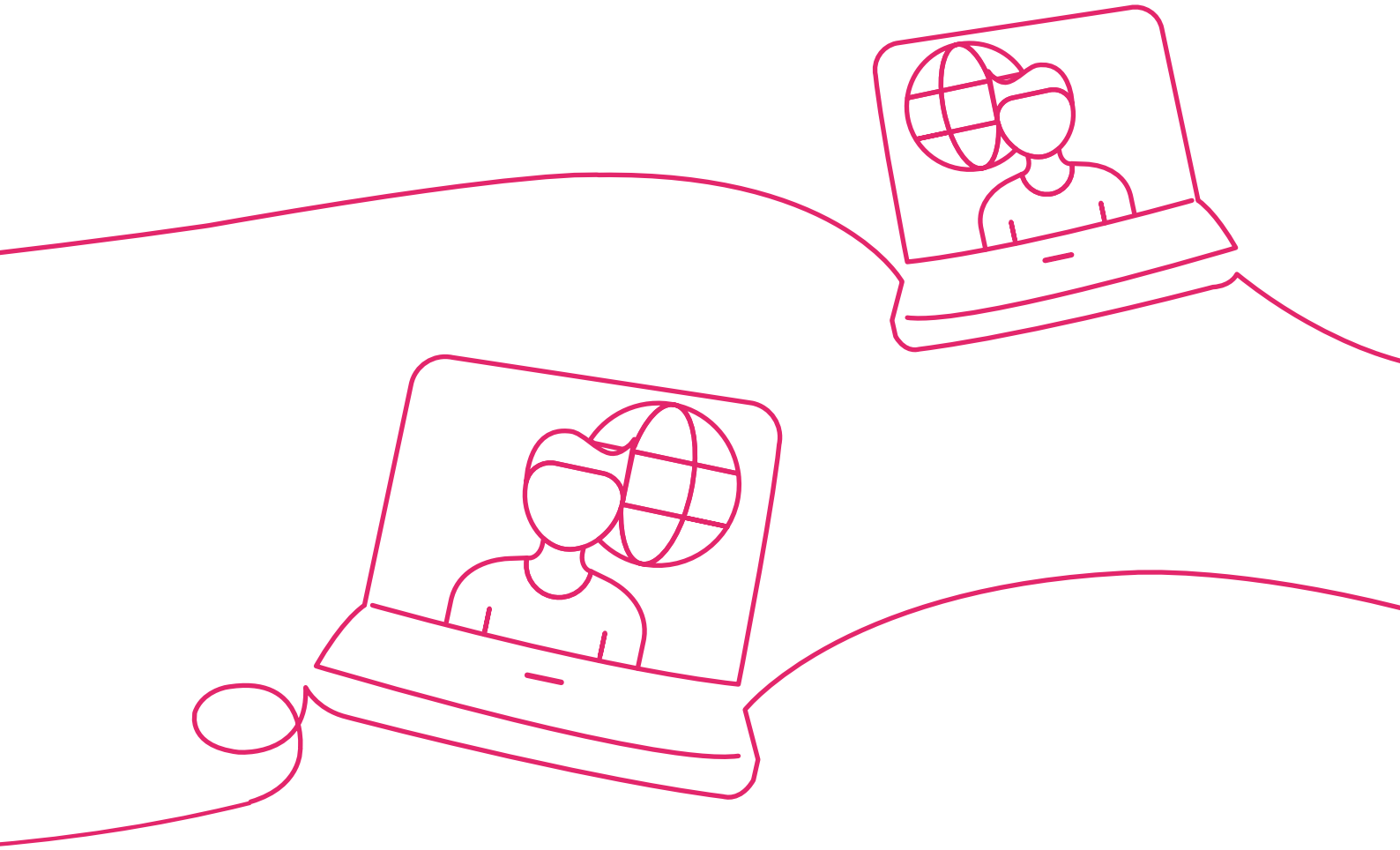
Den 43e upplagan av San Antonio Bröstcancer-Symposium, världens största bröstcancerkongress, ägde rum i digital form den 8–11 december 2020. Trots att mötet var virtuellt kunde ett flertal intressanta studier, både kliniska och translationella, presenteras.

(NEO-)ADJUVANT BEHANDLING

PENELOPE-B: patienter med hormonreceptor (HR) positiv, HER2-negativ bröstcancer som hade residual sjukdom efter neoadjuvant cytostatika inkluderades till denna studie och randomiserades till antingen 1-års adjuvant behandling med palbociclib eller placebo, i kombination med standard endokrinbehandling. Tillägg av palbociclib förbättrade inte 4 års iDFS: 73.0% vs 72.4% (HR=0.93, 95% CI 0.74 – 1.17, p=0.525).

monarchE: I september 2020 presenterades preliminära data på ESMO från monarchE om 2 års adjuvant behandling med abemaciclib jämfört med placebo, i kombination med standard endokrinbehandling för högrisk HR-positiv, HER2-negativ bröstcancer. Nu i San Antonio presenterades uppdaterade data efter medianuppföljning på 19 månader som bekräftade den tidigare analysen: abemaciclib medförde en absolut vinst med 3.0% i 2 års iDFS (HR=0.713, 95% CI, 0.583 – 0.871, P=0.0009). Dessutom presenterade professor Nadia Harbeck en intressant subgruppsanalys som visade att patienter med Ki67 ≥20% hade störst vinst med abemaciclib: 4.5% i 2 års iDFS (HR=0.691, 95% CI 0.519 – 0.920, p=0.01). Dessa resultat kan hjälpa oss välja ut lämpliga kandidater till adjuvant behandling med abemaciclib.

ADAPT: Resultat från den tyska ADAPT-studien om neoad-



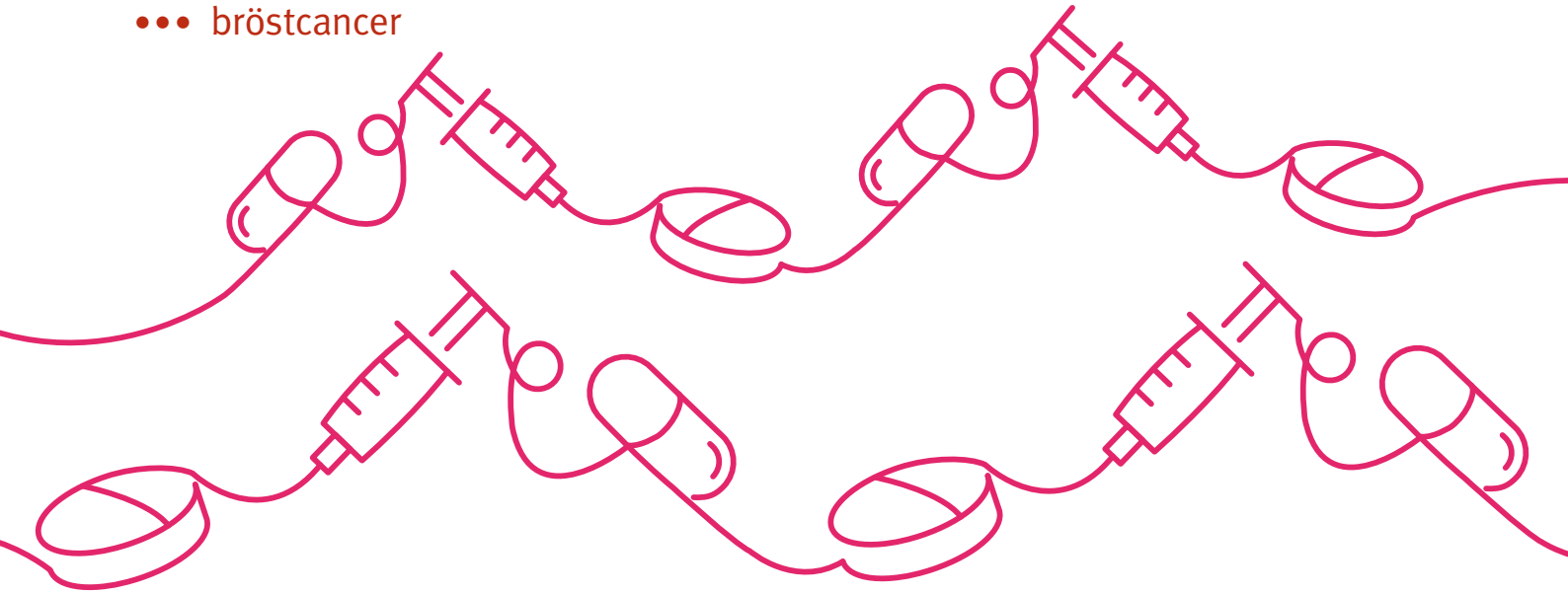
juvant behandling vid hormonreceptorpositiv, HER2-negativ bröstcancer rapporterades. Patienter med högrisk bröstcancer (stadium cN2/3, Ki67 >40%, RS >25) eller ingen respons till korttids neoadjuvant endokrinbehandling behandlades med neoadjuvant dostät epirubicin/cyklofosfamid, följt av antingen nab-paklitaxel eller paklitaxel. Patologisk komplett respons var vanligare på nab-paklitaxelbehandlade patienter, 20.8% vs 12.9%. Studiens andra del gällde patienter med lågrisktumörer. Kohort A var patienter med RS 12–25 och cN0/1 samt god effekt av korttids endokrinbehandling. Kohort B var patienter med RS <12. Ingen erhöll cytostatika (neo- eller adjuvant) och 5 års iDFS var 92.6% respektive 93.9% (non-inferiority påvisad). Ingen subgruppsanalys (enligt ålder eller körtelstatus) visade signifikant skillnad i prognos. Resultaten visar att 2–3 veckor med neoadjuvant endokrinbehandling kan selektera patienter med mellanrisk som kan undgå cytostatika utan att prognosen påverkas.

RxPONDER: Patienter med hormonreceptor positiv, HER2-negativ bröstcancer och 1–3 angripna lymfkörtlar samt Recurrence Score (RS) 0–25 inkluderades till studien och randomiserades till adjuvant cytostatika följt av endokrinbehandling eller enbart endokrinbehandling. Sammanlagt inkluderades 5 083 patienter, varav en tredjedel var premenopausala, två tredjedelar hade metastas till 1 lymfkörtel och hälften av cytostatikabehandlade erhöll docetaxel/cyklofosfamid. Studiens primära endpoint var interaktion mellan kemoterapi och RS för iDFS, vilket var negativ (p för interaktion 0.30). Detta innebär att RS mellan 0–25 inte har något prediktivt värde för kemoterapi. Därefter utvärderade forskarna vinsten med cytostatika: i den totala studiepopulationen såg man att 5 års iDFS ökade tack vare cytostatika, 92.4% vs 91.0%, dock noterades en signifikant interaktion med menopausstatus. Premenopausala patienter fick en tydlig vinst med cytostatika: 94.2% vs 89.0% 5 års iDFS (HR=0.54), vilket var konstant i alla subgrupper. Däremot hade postmenopausala patienter ingen nytta av cytostatika: 91.9% vs 91.6% 5-års iDFS (HR=0.97). Dessa viktiga resultat ger tydligt stöd till användning av RS för att de-eskalera adjuvant kemoterapi även på lymfkörtelpositiva postmenopausala patienter med hormonreceptorpositiv, HER2-negativ bröstcancer och RS 0–25.

RSClin: Motsvarande resultat på lymfkörtelnegativa patienter har tidigare publicerats enligt TAILORx-studien (Sparano et al NEJM 2015, NEJM 2018, NEJM 2019, JAMA Oncology 2019). Nu i San Antonio presenterade professor Sparano från Albert Einstein College of Medicine, USA, ett nytt verktyg, RSClin, som kombinerar både klinisk (tumörstorlek, tumörgrad och ålder) och genomisk information (RS) och ger ytterligare prognostiskt värde jämfört med både RS och konventionella kliniska faktorer. Verktyget validerades internt i NSABP B-14 och TAILORx-studierna (totalt 15 000 patienter) och externt i Clalit-kohort (cirka 1100 patienter). Den påvisade korrelationen till Kaplan-Meier kurvor från Clalit-kohorten var utmärkt (Lin concordance correlation 0.962).

TRANSLATIONELLA STUDIER

Två intressanta analyser om prognostiska och prediktiva markörer för målinriktade behandlingar (ribociclib och sa-



cizutumab govitecan) presenterades av Aleix Prat respektive Sara Hurvitz, medan dr. Sgroi presenterade lovande data för selektion av lämpliga patienter för förlängd endokrin behandling.

PAM50 subtyp och effekten av ribociclib: Den molekylära tumörsubtypen enligt PAM50 analyserades vid tre randomiserade studier som undersökte tillägget av riboclib till endokrin terapi vid spridd bröstcancer (MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7). Som professor Prat visade hade patienter med molekylärt HER2-enriched tumörer högst nytta av ribociclibtillägget (HR=0.39), följt av Luminal B (HR=0.52) och Luminal A (HR=0.63). Patienter med basal-like tumörer hade väldigt kort progressionsfri överlevnad och ingen nytta av ribociclib (HR=1.15).

Trop-2 uttryck och effekt av sacituzumab govitecan: Professor Hurvitz visade i en analys från ASCENT-studien om sacituzumab govitecan (en anti-Trop-2 antikropp bunden till en topoisomeras-I hämmare) vid avancerad trippelnegativ bröstcancer att Trop-2-uttryck inte är prediktivt. Alla patienter fick nytta av sacituzumab govitecan, dock var avsaknad av uttryck prognostiskt och dessa patienter hade kortare överlevnad jämfört med patienter med högre Trop-2-uttryck.

Breast cancer index och effekt av förlängd tamoxifen: Breast Cancer Index (BCI) är en genuttryckssignatur av 7 gener som mäter östrogensignalering och proliferation. I en tidigare rapporterad korrelativ analys av aTTom-studien, som jämförde 5 kontra 10 års adjuvant tamoxifen, har BCI visat sig vara prediktivt för förlängd behandling med tamoxifen. Nu har dr. Sgroi från Massachusetts General Hospital, Boston, presenterat en omfattande analys av 789 patienter med lymfkörtelpositiv sjukdom i aTTom där man gjorde en central bestämning av ER, PR, androgen receptor, Ki67 samt BCI. Det prediktiva värdet av BCI var oberoende av andra faktorer (P=0.014) medan ingen av de övriga biomarkörerna var prediktiv.

NYA TERAPIER VID METASTATISK BRÖSTCANCER

KX-ORAX-001: Intressanta data presenterades om oral formulering av paklitaxel jämfört med standard intravenöst, båda i kombination med encequidar (p-glykoproteinhämmare) i en fas-III-studie på patienter med spridd bröstcancer. Den nya perorala behandlingen ökade medianöverlevnad (23.3 vs 16.2 månader, p=0.026) och progressionsfri överlevnad (8.4 vs 7.4 månader, p=0.022). Risk för perifer neuropati var lägre med per os behandling, 22% vs 64% och även grad 3 eller högre neuropati var ovanlig, 2% vs 15%.

IPATunity130: Två fas-II randomiserade studier hade visat överlevnadsvinst med tillägg av AKT-hämmare till första linjens paklitaxel på patienter med spridd trippelnegativ bröstcancer. Tyvärr bekräftades resultaten inte i en större fas-III-studie, IPATunity130. Patienter med förändringar i PIK3CA/AKT1/PTEN pathway inkluderades (n=255) och randomiserades 2:1 till paklitaxel i kombination med ipatasertib eller paklitaxel monoterapi. Ingen signifikant skillnad i PFS (7.4 vs 6.1 månader, HR=1.02, 95% CI 0.71 – 1.45, p=0.923) noterades. Överlevnadsdata inväntas.

ALEXIOS MATIKAS, BITR ÖVERLÄKARE, MED DR, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH BRÖSTCENTRUM KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, STOCKHOLM

THEODOROS FOUKAKIS, ÖVERLÄKARE, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH BRÖSTCENTRUM KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, STOCKHOLM

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

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

Mejla till:

INFO@ONKOLOGIISVERIGE.SE

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

Onkologi i sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

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

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

Webinar
4 februari 2021
Kl 12.10–12.50

Webbsänd kostnadsfri föreläsning

Myter och vetenskap om antioxidanter och cancer

En föreläsning av Martin Bergö, professor i molekylär medicin vid institutionen för biovetenskaper och näringslära vid Karolinska Institutet.

Antioxidanter är ett universellt positivt värdeladdat ord. Antioxidanter fungerar som kroppens försvar mot skadliga radikaler som bryter ned cellerna. Vi är beroende av antioxidanter för att leva och må bra. Många antioxidanter produceras i våra celler men de måste kompletteras av antioxidanter i vår kost – framför allt frukt och grönsaker. Många stora kliniska studier har gjorts för att testa om antioxidanter i kosttillskott kan skydda mot cancer och andra sjukdomar men resultaten visade oftast att de har ingen effekt eller att de till och med kan öka risken för cancer.

Martin Bergö, professor i molekylär medicin vid institutionen för biovetenskaper och näringslära vid Karolinska Institutet och hans forskargrupp identifierade ett behov av att formulera andra och skarpare forskningsfrågor: *Skyddar antioxidanter en frisk person från cancer i framtiden? Vad är effekten av antioxidanter hos någon som redan har cancer?*
Lyssna till Martin Bergös föreläsning om myter och vetenskap om antioxidanter och cancer!

Torsdagen den 4 februari kl 12.10 – 12.50

ANMÄLAN:
Använd länken **https://www.pfi.sr/4cv** 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: Helene.svensson@pfizer.com

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

PP-ONC-SWE-0539, Jan-2021

Pfizer Vetenskap

Breakthroughs that change patients' lives

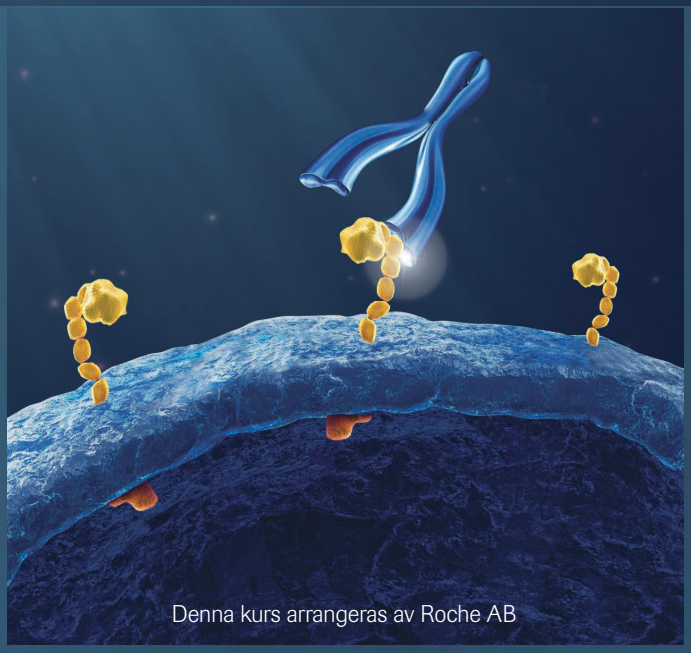
Lymfatiska maligniteter –
molekylär patologi och nya behandlingsprinciper

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

Karolinska Hematology Seminar XIX

Såstaholm September 2-3, 2021

In 2021, the Karolinska Hematology Seminar is organized for the nineteenth time.
The seminar is a two-day meeting with the aim of offering State of the Art lectures by internationally leading experts in selected hematological areas.
The lectures are followed by interesting discussions and exchanges of experience between participants and lecturers.

Welcome!

PROGRAM

Thursday September 2

10.00-10.20	Coffee
10.20-10.30	Welcome *Magnus Björkholm, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden*

State-of-the-art lectures on acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes, and chronic myeloid leukemia

10.30-12.00	Acute myeloid leukemia: an update *Hervé Dombret, Centre des Maladies du Sang, Hopital Saint-Louis, Paris, France*
12.00-13.00	Lunch
13.00-14.30	Myelodysplastic syndromes: an update *Pierre Fenaux, Service d'Hématologie seniors, Hopital Saint-Louis, Paris, France*
14.30-14.40	Leg-stretch
14.40-16.10	Chronic myeloid leukemia: an update *Giuseppe Saglio, Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin, Turin, Italy*
16.10-16.30	Coffee

Special topic

16.30-18.00	Viral pandemics, yesterday, today and tomorrow *Anders Sönnerborg, Department of Medicine, Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden*
19.30	Dinner

Friday September 3

State-of-the-art lectures on multiple myeloma, Waldenstrom macroglobulinemia, and Hodgkin lymphoma

08.30-09.50	Multiple myeloma: an update *Philippe Moreau, Department of Hematology, Nantes University Hospital, Nantes, France*
09.50-10.00	Leg-stretch
10.00-11.20	Waldenstrom macroglobulinemia: an update *Christian Buske, Comprehensive Cancer Center Ulm, University Hospital Ulm, Ulm, Germany*
11.20-11.40	Coffee
11.40-13.00	Hodgkin lymphoma: an update *Andreas Engert, Department I of Internal Medicine, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany*
13.00	End of seminar and lunch

The seminar takes place (with accommodation included) at Såstaholm in Täby.
Mandatory participation fee is SEK 2,500 (excluding VAT).
The cost will be billed from Academic Conferences.
In accordance with the agreement between SKL and LIF the costs refers to accommodation (SEK 2,100) and meals.
Karolinska Hematology Seminar is for you who are clinically active in hematology or oncology.

You register on http://reg.akademikonferens.se/hematology2021
by August 2, 2021 at the latest.
Once your application is received, it's binding and the "first come first served" principle is applied.
Welcome!

Magnus Björkholm
Hematology, Karolinska University Hospital Solna
magnus.bjorkholm@sll.se

Lipus has reviewed and approved this course.
Full course description available at
www.lipus.se (Lipus-nr: 20200140)

LIPUS GRANSKAD OCH GODKÄND KURS

KAROLINSKA INSTITUTET ANNO 1810

Karolinska Institutet

Nordic webinar on Malignant Melanoma

KOSTNADSFRITT WEBINAR

10 Feb 2021 (WED)
16:30–18:45

Agenda

Welcome and introduction
– **MD. PHD. MARTA NYAKAS AND MD. PHD. ANNA WINGE MAIN,** Radiumhospitalet, OUS, Norway

Targeted therapies for BRAF–mutated advanced melanoma – efficacy and safety, clinical aspects and PK/PD profiles
– **PROFESSOR CAROLINE ROBERT,** Institut Gustave Roussy, France

The DAMMED report – The Danish Melanoma Registry
– **MD. PHD. EVA ELLEBÆK,** Herlev – Gentofte Hospital, Denmark

Targeted therapy/IO Clinical cases and AE management
– **ASS. PROFESSOR MARIO MANDALA**, University of Perugia, Italy

Future perspectives and new treatments
– **PROFESSOR INGE MARIE SVANE**, Herlev – Gentofte Hospital, Denmark

Anmäl dig till: **nordics.meds@pierre-fabre.com innan 8:e februari, 2021** genom att maila oss den e-postadress du önskar att bekräftelse och länk ska skickas till. Skriv "Melanom" i ämnesraden.

Enligt överenskommelse mellan SKR och LIF ska anmälan vara godkänd av huvudman. Observera att du är själv ansvarig för att ha inhämtat huvudmannens godkännande för deltagande. Ni kommer att få bekräftelse på er anmälan samt den länk som ni skall använda. Om ni har frågor kan ni skicka dem till e-postadressen ovan. Vi ser fram emot er anmälan!

Pierre Fabre
Pharma Norden AB

Pierre Fabre Pharma Norden AB.
Karlavägen 108; plan 9, 115 26 Stockholm
E-mail: infonorden@pierre-fabre.com, telefon: +46 8 625 33 50

SE/MEKT/01/21/0001

Scientific meeting

Virtual Nordic Hematology Debate 2021

Advances in treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Amyloidosis, Multiple Myeloma and Mantle Cell Lymphoma

March 23–25, 2021

We hereby invite you to a Virtual Nordic interactive Hematology Debate with international experts.

March 23: 5.00 p.m.–6.30 p.m.
March 24: 4.30 p.m.–7.00 p.m.
March 25: 5.00 p.m.–6.30 p.m.

This 3 afternoon virtual meetings will cover advances in the treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Multiple Myeloma, Amyloidosis and Mantle Cell Lymphoma.

This meeting will consist of state-of-the art lectures on the latest therapeutic area progress. After each lecture there will be therapeutic area specific interactive workshops to discuss current treatment practices, complex educational patient cases and recent clinical study results.

The meeting is targeted towards physicians, both specialists and those during education in hematology and oncology with interest in above therapeutic areas.

After the meeting you will be updated on the current treatment practices of today and also, be aware of the latest scientific and clinical advances in each therapeutic area.

The content of the meeting is defined solely by the Scientific Committee without any influence of Janssen. We hope that you will find the program interesting and valuable for your daily clinical practice.

Welcome!

Kind regards,

Scientific Committee:
Ass. Prof. Ingrid Glimelius
Ass. Prof. Ulf-Henrik Mellqvist
Prof. Eva Kimby

Faculty:
Prof. Thierry Facon
Prof. Georg Hess
Prof. Giovanni Palladini
Prof. Clemens Martin Wendtner

Privacy Notice: Janssen-Cilag AB cares about your privacy and wants you to be familiar with how we collect, use, and disclose information. To manage our professional relationship with you, we will use your information in accordance with our Privacy Policy https://www.janssen.com/sweden/sekretesspolicy.

Preliminary Agenda

March 23, 2021
5.00 p.m.–6.30 p.m. **CLL (plenary session and workshop)**
– C-M Wendtner & E Kimby

March 24, 2021
4.30 p.m.–5.30 p.m. **Amyloidosis (plenary session and Q&A)**
– G Palladini & U-H Mellqvist
5.30 p.m.–7.00 p.m. **Myeloma (plenary session and workshop)**
– T Facon & U-H Mellqvist

March 25, 2021
5.00 p.m.–6.30 p.m. **MCL (plenary session and workshop)**
– G Hess & I Glimelius

This virtual meeting is designed to be interactive in nature, and we strongly encourage you to ask questions and share your opinions with the faculty when watching the webinars or workshops.

Registration

We would like to have your registration no later than **March 23, 2021**

Please note, registration is mandatory before joining the webinar. You register to the whole event, even though you plan to attend all three days or only one day.

Please note, this meeting is free of charge since all costs are covered by Janssen.

To register, please send an e-mail to Karin Johansson, e-mail: kjohanss@its.jnj.com.

Please remember, it´s the delegate´s responsibility to inform the employer about participation in the meeting.

For questions, please contact:
Karin Johansson, Event Specialist, e-mail: kjohanss@its.jnj.com

Watch later

If you are unable to attend the live stream, there will be a recorded on demand version to watch up to 1 month after the event. **To watch on demand, you will have to register on March 23, 2021, at the latest.**

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

EM-51596 JC-210005-1

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

Ingår i läkemedels-förmånerna

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

CABOMETYX® är den första och enda behandling med signifikant bevisad effekt på PFS, OS samt ORR vid mRCC efter tidigare VEGF-riktad behandling*,[1,2]

Godkänd i första linjen!
För intermediär eller dålig riskprognos[1,3]

*Cabometyx vs everolimus:
Progressionsfri överlevnad (PFS). 7,4 vs 3,9 m. P=0,0001.
Total överlevnad (OS). 21,4 vs 16,5 m. P=0,0003.
Objektiv responsfrekvens (ORR). 24 vs 4%. P=0,0001.

1. Cabometyx fass.se/produktresumé. **2.** Choueiri TK, et al. Lancet Oncol 2016;17:917-27. **3.** Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The Alliance A031203 CABOSUN trial. J Clin Oncol. 2017;35(6):591-7.

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Texten är baserad på produktresumé daterad: 2020-04-30. För ytterligare information samt priser se www.fass.se.

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

IPSEN
Innovation for patient care

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

CBZ-SE-000130 2020-06