Onkologi i sverige

den oberoende tidningen för svensk cancervård

Så arbetar de på den

PRISBELÖNTA MOTTAGNINGEN

P-piller minskar risk för svåra tumörsjukdomar

Smartare variation vid **KML** ger **effektivare** behandling

Tema immunterapi: Så kan behandlingen bli ännu mer effektiv

nr 2-21

5 500

människor lever idag med diagnosen spridd bröstcancer.[1]

1 500

kvinnor får varje år diagnosen spridd bröstcancer.[1]

27,6

månader median progressionsfri överlevnad jämfört med 14,5.[2*†]

BAKOM VARJE SIFFRA FINNS EN MÄNNISKA. VILKEN BEHANDLING VÄLJER DU?

Möt Kerstin. Läs mer på **www.pfi.sr/4AU**

* Ibrance + Aromatashämmare jmf med Aromatshämmare

† HR=0.56 (95% CI: 0.46–0.69); p<0.0001

Ref. 1. Bröstcancerkvinnorna som världen glömde, Bröstcancerförbundet, 2016. **2.** Paloma 2 Rugo H, et al. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):719-729.

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 2020-11**.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

PP-IBR-SWE-0444, Feb-2021

Pfizer Breakthroughs that change patients' lives®

Pfizer AB Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna, Sweden | Tel 08-550 520 00

pfizer.se

redaktörens rader

Prisbelönt arbetssätt och en stor ensamhet

Hur går arbetet till på en mottagning som belönas med ett patientpris? Det blev vi så nyfikna på att det blev en tur till Karlstad där den gynekologiska onkologimottagningen vid Centralsjukhuset i höstas fick Patientpriset 2020 av Forum för Healthpolicy. I motiveringen heter det bland annat: ”Alla läkare är pålästa om patientens tillstånd och de digitala verktygen fungerar. Patienterna vittnar om en verkligt patientcentrerad vård, med en koordinerande kontaktsjuksköterska som är spindeln i nätet.” Så varför ser verksamheten inte ut så här på andra mottagningar? Ja, det är en fråga som vi ofta ställer oss, vi tycker nog allihop att det är närmast obegripligt, säger gyn-onkologen Margareta Bergdahl i reportaget på sidorna 58–71.

På sidan 14 berättar sjuksköterskan Fanny Pontán, som arbetar på Cancerlinjen, om hur coronapandemin påverkat samtalen till Cancerfondens stödtjänst. ”Nästan alla samtal förra året handlade om en ökad känsla av ensamhet”, säger hon och uttrycker att det mänskliga stödet i vården ofta är bristfälligt.

Flera artiklar i den här utgåvan rör ämnesområdet immunterapi. På sidorna 30–50 har vi samlat artiklar som handlar om blodkärlens betydelse, en ny analysmetod för att avgöra risk och effekt och hur immunterapi kan bli effektivare mot lungcancer.

Vi bjuder också på nyheter om behandling av KML (sidan 52), intressant läsning om Nobelprisen inom cancerfältet – och de upptäckter som inte belönats (sidan 78), hur p-piller skyddar mot två olika tumörformer (sidan 72), hur svåra biverkningar av cytostatikabehandling kan förutses (sidan 20) – och mycket mer.

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 ny kunskap och engagerande läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör

Omslagsfoto: Öyvind Lund

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.

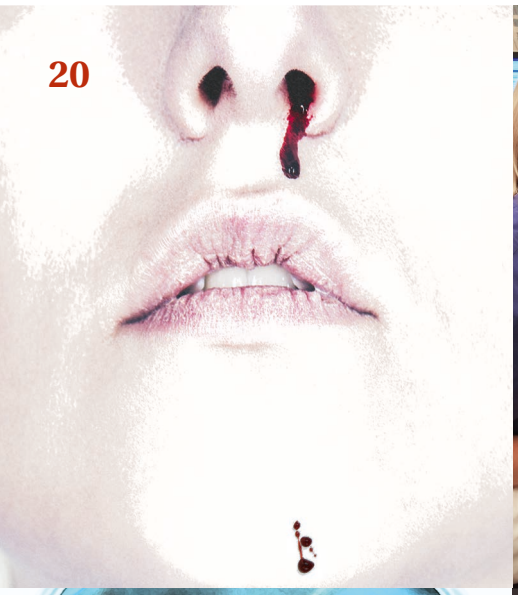
SE-VNCCLL-200030v1.0 2020

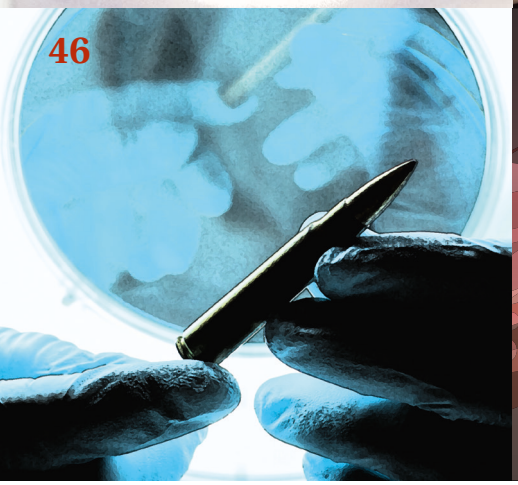
abbvie

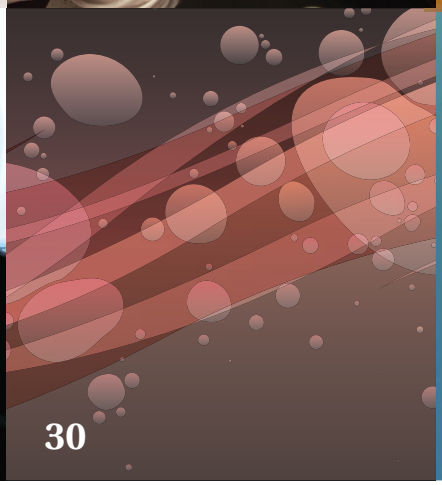
AbbVie AB, Box 1523, 171 29 Solna. Tel: 08-684 44 600

VENCLYXTO®
venetoklax tabletter

innehåll







Immunterapi

Ny analys visar på risk och effekt 30
Sara Mangsbo, Mattias Mattsson

Så kan behandlingen få ännu större effekt 38
Anna Dimberg

Nya behandlingar ökar effektiviteten 46
Mikael Karlsson m fl

Biverkningar

Möjligt att förutse risken för problem 20
Niclas Björn, Henrik Gréen

Bröstcancer

AI undersöks för bröst-screening 26
Fredrik Strand

Klinikreportage

Gyn-onkologen i Karlstad – ett prisbelönt arbetssätt 58
Evelyn Pesikan, Öyvind Lund

Blodcancer

Smartare variation – effektivare terapi 52
Jonathan Lindström

Gynekologisk cancer

Så kan p-piller skydda mot allvarliga tumörer 72
Åsa Johansson

En tillbakablick

Onkologiforskning under Nobel-lupp 78
Nils Hansson

RCC i samverkan

”Patientöversikter ger tid till viktiga samtal” 82
Eva Nordin

OiS uppmärksammar

Cancerlinjens samtal visar stor ensamhet 14
Evelyn Pesikan

Forskning & innovation

Konferens inspirerar till nya samarbeten 16
Felix Borrebaeck

Utbildning

Molekylär onkologi 87

Onkologisk immunterapi i klinisk praxis 88

Karolinska Hematology Seminar 89

HER2 SoTA Jubilee Symposium 90

Terapiinriktad utbildning i lungcancer 91

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

Kraftig ökning av hudcancer

Antalet fall av hudcancer (exklusive malignt melanom) i Sverige har ökat med 59 procent de senaste tio åren. Motsvarande siffra för malignt melanom är 39 procent. Det visar en sammanställning av ny statistik från Socialstyrelsen som Strålsäkerhetsmyndigheten gjorde inför Världscancerdagen den 4 februari.

Hudcancer (exklusive malignt melanom) är idag den näst vanligaste cancerdiagnosen i landet hos både män och kvinnor, enligt statistik som Socialstyrelsen publicerade i december. Under 2019 fick 8150 personer i Sverige denna diagnos, som nästan uteslutande omfattar skivepitelcancer. År 2009 var antalet 4410 personer. Genomsnittligt är det en ökning med 59 procent, baserat på åldersstandardiserade data. För malignt melanom är motsvarande ökning 39 procent under samma period. Det var 2831 personer som fick malignt melanom 2009 och 4410 personer år 2019.

Den största riskfaktorn för malignt melanom och övrig hudcancer är ultraviolett (UV) strålning, främst från solen.

– Det vi ser nu är resultatet av svenskarnas solsökande beteende. Att vara solbrun anses av en majoritet av svenskarna vara attraktivt och se hälsosamt ut, trots att de allra flesta vet att solning ökar risken för hudcancer. För att bryta trenden krävs ändrade solvanor och ett annat, mindre solbrunt, skönhetsideal, säger Yvonne Brandberg, professor på Karolinska Institutet och ordförande i Strålsäkerhetsmyndighetens vetenskapliga råd för UV-frågor.

Exponering för mycket sol och UV-strålning i barndomen ökar risken för att få hudcancer längre fram i livet. Men solstrålning ökar även risken under hela livet ända upp i ålderdomen. Det flesta som får hudcancer får det när de blir äldre, även om det också förekommer hos unga personer. För att minska antalet hudcancerfall behöver människor bli påminda om att ta hand om sig i solen.

Källa: Strålsäkerhetsmyndigheten

Möjlig behandling mot småcellig lungcancer presenterad på WCLC

AMG 757, en DLL3-riktad BiTE-molekyl med förlängd halveringstid, visar lovande effekt mot småcellig lungcancer. Det visar nya fas I-data som presenterades vid World Conference on Lung Cancer.

– Resultaten talar för att AMG 757 har potential att bli ett meningsfullt behandlingsalternativ för patienter med denna svårbehandlade form av lungcancer, säger Salomon Tendler, MD, PhD, specialistläkare vid onkologiska kliniken på Karolinska Universitetssjukhuset och expert på småcellig lungcancer.

Småcellig lungcancer (SCLC) är en aggressiv neuroendokrin tumörsjukdom med hög återfallsrisk och dyster prognos. I Sverige diagnostiseras cirka 400 patienter per år med SCLC, vilket motsvarar en dryg tiondel av det totala antalet lungcancerfall. Medan framstegen inom behandling av icke-småcellig lungcancer har varit många och stora på senare år har utvecklingen varit betydligt mindre gynnsam vid småcellig lungcancer.

De behandlingar som finns att tillgå idag är huvudsakligen platinabaserade cytostatikaregimer som ger begränsad terapeutisk nytta. Därmed finns ett trängande behov av nya, mer effektiva behandlingsalternativ vid SCLC.

Vid World Conference on Lung Cancer som hölls 28–31 januari, i år virtuellt, presenteras hoppingivande data från en pågående fas I-studie som utvärderar AMG 757 vid småcellig lungcancer. AMG 757 är en så kallad BiTE-molekyl med förlängd halveringstid som binder bispecifikt, dels till DLL3, ett protein som överuttrycks på ytan av tumörceller vid SCLC, dels till CD3 på patientens egna T-celler. Effekten blir att T-cellernas cytotoxiska potential kanaliseras till att döda just de celler som överuttrycker DLL3, ett protein som uttrycks i ytterst liten utsträckning av normala celler.

Resultaten visar på en lovande antitumoral aktivitet. Närmare 16 procent av patienterna uppnådde bekräftad partiell respons (PR) medan nästan var tredje, 28,9 procent uppnådde stabil sjukdom.

Källa: Amgen

NY INDIKATION!

NYCKEL TILL FÖRBÄTTRAD TOTAL ÖVERLEVNAD

BAVENCIO immunterapi med signifikant överlevnadsvinst* som **första linjens underhållsbehandling** för lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer (UC).[1†]

* 22,1 månader median total överlevnad (mOS) BAVENCIO + BSC vs. 14,6 månader median total överlevnad med enbart BSC. (HR: 0,70; 95 % KI: 0,56; 0,86); p= 0.0008

† Patienter som är progressionsfria efter platinabaserad kemoterapi

BSC: best supportive care (bästa stödjande vård); **OS:** Overall survival (Total överlevnad); **mOS:** Median total överlevnad; **HR:** Hazard ratio

Ref. 1. 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 är avsett som monoterapi för första linjens underhållsbehandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer (UC) som är progressionsfria efter platinabaserad kemoterapi. 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) 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 kan involvera lungor (pneumonit, interstitiell lungsjukdom), lever (hepatit), tarmar (kolit), bukspottkörtel (pankreatit), hjärta (myokardit), endokrina körtlar (endokrinopatier som sköldkörtelrubbningar, binjurebarksvikt, typ 1-diabetes mellitus, hypopituitarism), njurar (njursvikt, nefrit). Andra immunrelaterade biverkningar inklusive myosit, reumatoid artrit, hyperglykemi, uveit, myastenia gravis, myastent syndrom, Guillain–Barrés syndrom och Miller Fishers syndrom har rapporterats. 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: januari 2021**.

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

Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna, 08-562 445 00
Pfizer AB, Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna, 08-550 520 00

Merck och Pfizer har en strategisk allians för att gemensamt utveckla och kommersialisera BAVENCIO

MERCK Pfizer

BAVENCIO®
avelumab 20 mg/mL
Koncentrat till infusionsvätska, lösning

SE-AVEBL-00011 PP-BAV-SWE-0163, Feb-2021

Mikael Johansson i Umeå – Årets Cancernätverkare

Årets Cancernätverkare är Mikael Johansson, universitetslektor vid Umeå Universitet och överläkare vid Cancercentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå. I motiveringen heter det att han är ”en verklig eldsjäl som brinner för en bättre och jämlik cancervård i Sverige”.

Hedersutmärkelsen delades ut på den digitalt sända Världscancerdagen.

– Jag är både stolt, glad och förvånad. Som kliniker, forskare och byråkrat är uppmärksamhet och bekräftelse från patienter och i detta fall en patientorganisation det finaste man kan få, säger Mikael Johansson.

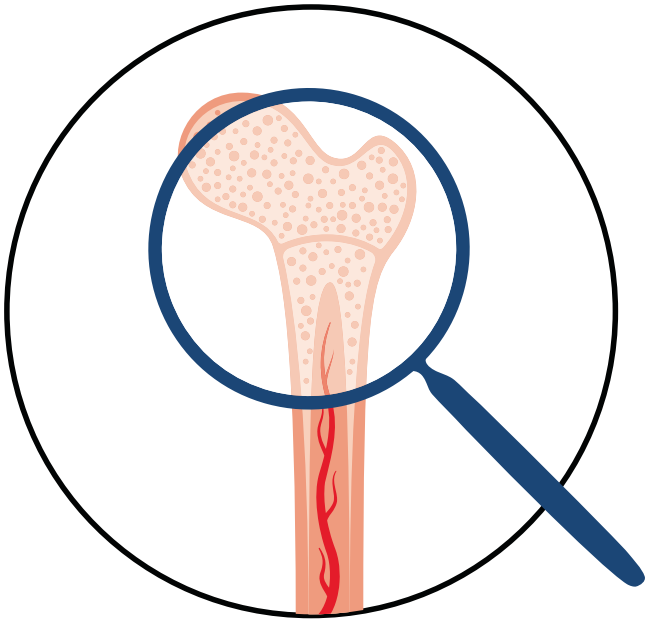
Han är ordförande för svenska planeringsgruppen för lungcancer, forskare, lärare men först och främst klinisk onkolog.

– Inom lungcancersjukvården, där jag arbetar, har behandlingar och utredningsmetoder utvecklats enormt de senaste åren. Ibland när man introducerar nya tekniker eller behandlingar kan det bli ojämnt över landet till en början. Därför är det viktigt att vi har samverkan så vi inte får en ojämlikhet i vården, säger Mikael Johansson.

– Men det saknas också verktyg i verktygslådalådan, och det sporrar mig att försöka förbättra omhändertagandet och prognosen för våra patienter. Det kan man göra genom att forska och hjälpa till med att organisera vården så bra som möjligt.

Mikael Johansson vill även att cancerrehabiliteringen sätts i fokus och får mer resurser. Patienter som genomgår eller har genomgått behandling behöver ett långvarigt stöd. Svensk cancerrehabilitering är nationellt sett ännu i sin linda och behöver mer resurser.

Källa: Nätverket mot cancer



Metabolism-förändring bakom minskad tillväxt av cancerceller

Forskare från Uppsala universitet visar i en ny studie hur blockering av proteinet EZH2 kan minska tillväxt av cancerceller vid blodcancerformen multipelt myelom. Minskningen beror på förändringar i cancercellernas metabolism, något som kan fungera som markör för att urskilja om en patient skulle svara på behandling med EZH2-blockering. Studien har publicerats i tidskriften Cell Death & Disease.

Forskargruppen bakom den aktuella studien har tidigare visat att odlade multipelt myelom-celler växte sämre och till och med dog om de behandlades med en substans som blockerar proteinet EZH2 i cellerna. Nu såg de att blockering av EZH2 också minskade cancertillväxt i en musmodell av multipelt myelom.

– Vi behandlade möss med en form av cancer som motsvarar multipelt myelom hos människa med ett ämne som blockerar EZH2 och såg flera tecken på att de behandlade mössen hade mindre cancertillväxt än obehandlade möss. Det gav oss ytterligare bevis för att EZH2 skulle kunna fungera som ett mål för behandling, säger Helena Jernberg Wiklund, professor vid institutionen för immunologi, genetik och patologi, som har lett studien.

Resultaten från musmodellerna sporrade forskarna att undersöka vad det är som gör cellerna känsliga för EZH2-blockering. Multipelt myelom-celler från människa är mer heterogena än cellerna i musmodellen och det visade sig att vissa varianter av odlade humana multipelt myelom-celler var känsliga medan andra var resistenta.

För att studera vad som låg bakom denna skillnad gjorde forskarna heltäckande analyser av cellernas metaboliter och kombinerade det med analyser av genaktivitet. Analyserna visade att känsligheten berodde på att en specifik del av cellernas metabolism var påverkad.

– I celler som svarade på EZH2-blockeringen hade den så kallade metionin-omsättningen förändrats, något som vi inte kunde se i celler som var okänsliga för behandlingen. Förändringen berodde på en nedreglering av gener som är inblandade i metionin-omsättningen, säger Helena Jernberg Wiklund.

Förändringen i metionin-omsättningen skulle kunna användas som markör för att urskilja om en patient skulle svara på EZH2-blockering, något som är nödvändigt om sådan behandling ska kunna användas kliniskt.

Källa: Uppsala universitet

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

FÖRSTA LINJENS LUNGCANCER

NY INDIKATION

REKOMMENDERAT AV NT-RÅDET[2]

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.

ESOFAGUSCANCER

NY INDIKATION

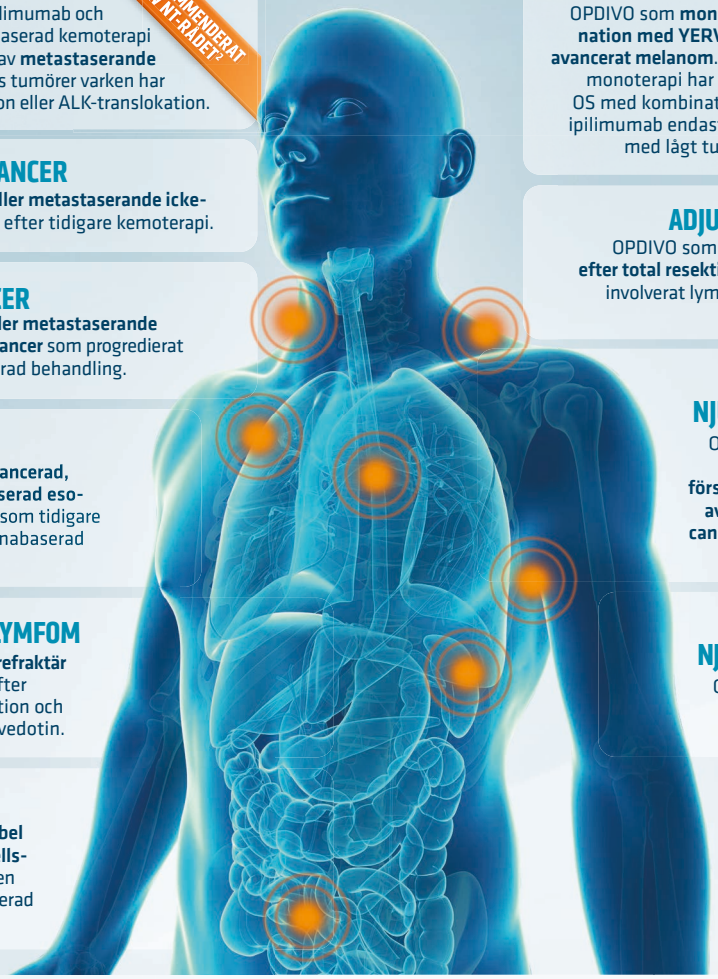
OPDIVO vid **icke-resektabel avancerad, återkommande eller metastaserad esofaguscancer av skivepiteltyp**, som tidigare fått fluoropyrimidin- och platinabaserad kemoterapi i kombination.

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.



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.
2 NT-rådets yttrande till regionerna 2021-02-12.

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 graft-versus-host 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: 02 feb 2021. 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: 7 Jan 2021. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO (nivolumab) + YERVOY (ipilimumab)

OPDIVO (nivolumab)

Träffsäker algoritm i nivå med hudläkare

Nu presenteras en studie som stärker stödet för AI-baserade lösningar inom hudcancerdiagnostik. Med en egenutvecklad algoritm visar forskare vid Göteborgs universitet på teknikens förmåga att prestera på samma nivå som hudläkare vid bedömning av svårighetsgraden hos hudmelanom.

Studien publiceras i tidskriften Journal of the American Academy of Dermatology. Bakom resultaten står en grupp forskare vid avdelningen för dermatologi och venereologi inom Sahlgrenska akademin vid Göteborgs universitet.

Studien utfördes på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Syftet var att genom maskininlärning träna en algoritm att avgöra om hudmelanom var invasiva, med spridningsrisk, eller befann sig i ett stadium av tillväxt i enbart överhuden, utan spridningsrisk.

Algoritmen tränades och validerades på 937 dermatoskopiska bilder av melanom för att senare testas på 200 fall. Alla inkluderade fall var diagnostiserade av hudpatolog.

Majoriteten av alla melanom upptäcks av patienter och inte av läkare, vilket tyder på att diagnosen i de flesta fall är förhållandevis enkel att ställa. Däremot är det ofta betydligt svårare att före operation avgöra vilket stadium melanomet befinner sig i.

För att öka träffsäkerheten i klassificeringarna använder hudläkare dermatoskop, som kombinerar en typ av förstoringsglas med starkt ljus. På senare år har intresset för maskininlärning för dessa klassificeringar ökat och flera publikationer har visat att så kallade ML-algoritmer kan prestera i nivå med eller till och med bättre än erfarna hudläkare.

Forskningen i fältet stärks nu ytterligare av den aktuella studien. Det blev nämligen oavgjort resultat när samma klassificeringsuppgift utfördes av å ena sidan algoritmen, och å andra sidan sju av varandra oberoende hudläkare.

Källa: Sahlgrenska akademin

EU-projekt får 15 miljoner euro till forskningen om ovarialcancer

Artificiell intelligens i huvudroll när diagnostiken och behandlingen av äggstockscancer ska utvecklas inom nytt omfattande europeiskt forsknings- och innovationsprojekt, DECIDER.

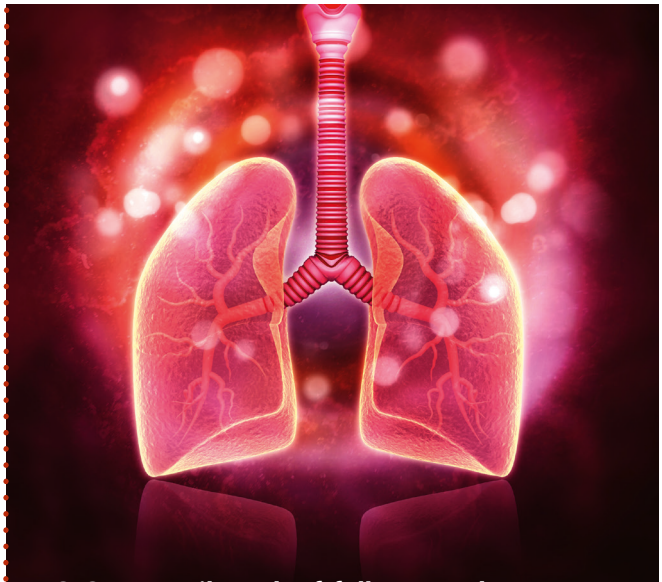
Budgeten för det internationella femåriga forsknings- och innovationsprojektet DECIDER uppgår sammantaget till nästan 15 miljoner euro. Totalt 14 organisationer från sju europeiska länder medverkar i projektet.

Över 40 000 kvinnor i Europa dör årligen i äggstockscancer. De flesta patienterna behandlas kirurgiskt och med platinabaserade cytostatika. Effekten av platinabehandlingarna avtar under behandlingscyklerna, och för närvarande finns det få effektiva behandlingsformer för patienter med äggstockscancer som utvecklar resistens mot cytostatikabehandlingarna.

EU-projektet, som inleds i februari, ska utveckla diagnostiska verktyg som gör det möjligt att bättre och i ett tidigare skede identifiera de patienter för vilka de nuvarande behandlingarna inte fungerar.

– Nya verktyg som gör behandlingen av cancerformer mer effektiv och mer exakt kommer inte bara att minska det mänskliga lidandet, utan även sjukvårdens belastning, berättar Sampsa Hautaniemi, professor vid Helsingfors universitet och koordinator för DECIDER-projektet.

Källa: Helsingfors universitet



WCLC: sotorasib ger kraftfull respons hos patienter med KRAS-muterad lungcancer

– Dessa fas II-data visar att sotorasib åstadkommer tidig tumörkrympning och varaktig respons hos patienter som hittills saknat effektiva behandlingsalternativ efter progress på standardbehandling, säger docent Jan Nyman, överläkare vid Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg och expert på icke-småcellig lungcancer.

Resultaten presenterades på World Conference on Lung Cancer.

Med över 80 procent av alla lungcancerfall är icke-småcellig lungcancer, NSCLC, den överlägset vanligaste formen (NSCLC = non-small-cell lung carcinoma). Tack vare stora framsteg inom forskning och utveckling på senare år har behandlingsresultaten och därmed prognosen vid NSCLC successivt förbättrats. Detta gäller emellertid inte de cirka 13 procent av patienterna som har KRASG12C-mutataion (Kirsten RAt Sarcoma virus) som alltjämt har sämre prognos. Trots att man i närmare fyra decennier försökt ta fram läkemedel som riktas mot KRAS finns ännu ingen godkänd behandling.

Vid det så kallade Presidential Symposium på öppningsdagen av World Conference on Lung Cancer presenterades nya fas II-data för data för sotorasib, den första KRASG12C-hämmaren som nått klinisk fas. De aktuella resultaten från CodeBreaK 100-studien avser 126 patienter med KRASG12C-muterad, avancerad ickesmåcellig lungcancer som behandlats med sotorasib, 960 mg peroralt en gång per dag. Samtliga patienter var tungt förbehandlade och över 80 procent av dem hade progredierat på både platinabaserad kemoterapi och behandling med PD1/L1-hämmare.

Vid en medianuppföljning på 12,2 månader hade 46 patienter en bekräftad respons varav tre kompletta och 43 partiella, vilket resulterade i en objektiv tumörrespons (ORR = Objective Response Rate) på 37,1 procent. Mediantiden till objektiv respons var 1,4 månader och responsdurationen var i median 10 månader. Fler än fyra av fem, 80,6 procent, uppnådde sjukdomskontroll (DCR = Disease Control Rate). Den progressionsfria medianöverlevnaden (mPFS) hos patienter var 6,8 månader (5,1–8,2 månader) och mediankrympningen av de responderande patienternas tumörer var 60 procent.

– Det här är starka resultat, säger Jan Nyman. Särskilt när man betänker den i sammanhanget relativt milda biverkningsprofilen, där inte ens en av fem som rapporterat behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3.

Källa: Amgen

FÖRSTA LINJENS BEHANDLING AV AVANCERAD NJURCELLSCANCER (RCC)

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

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 är avsett som monoterapi för första linjens underhållsbehandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer (UC) som är progressionsfria efter platinabaserad kemoterapi. 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) 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 kan involvera lungor (pneumonit, interstitiell lungsjukdom), lever (hepatit), tarmar (kolit), bukspottkörtel (pankreatit), hjärta (myokardit), endokrina körtlar (endokrinopatier som sköldkörtelrubbningar, binjurebarksvikt, typ 1-diabetes mellitus, hypopituitarism), njurar (njursvikt, nefrit). Andra immunrelaterade biverkningar inklusive myosit, reumatoid artrit, hyperglykemi, uveit, myastenia gravis, myastent syndrom, Guillain–Barrés syndrom och Miller Fishers syndrom har rapporterats. 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: januari 2021**.

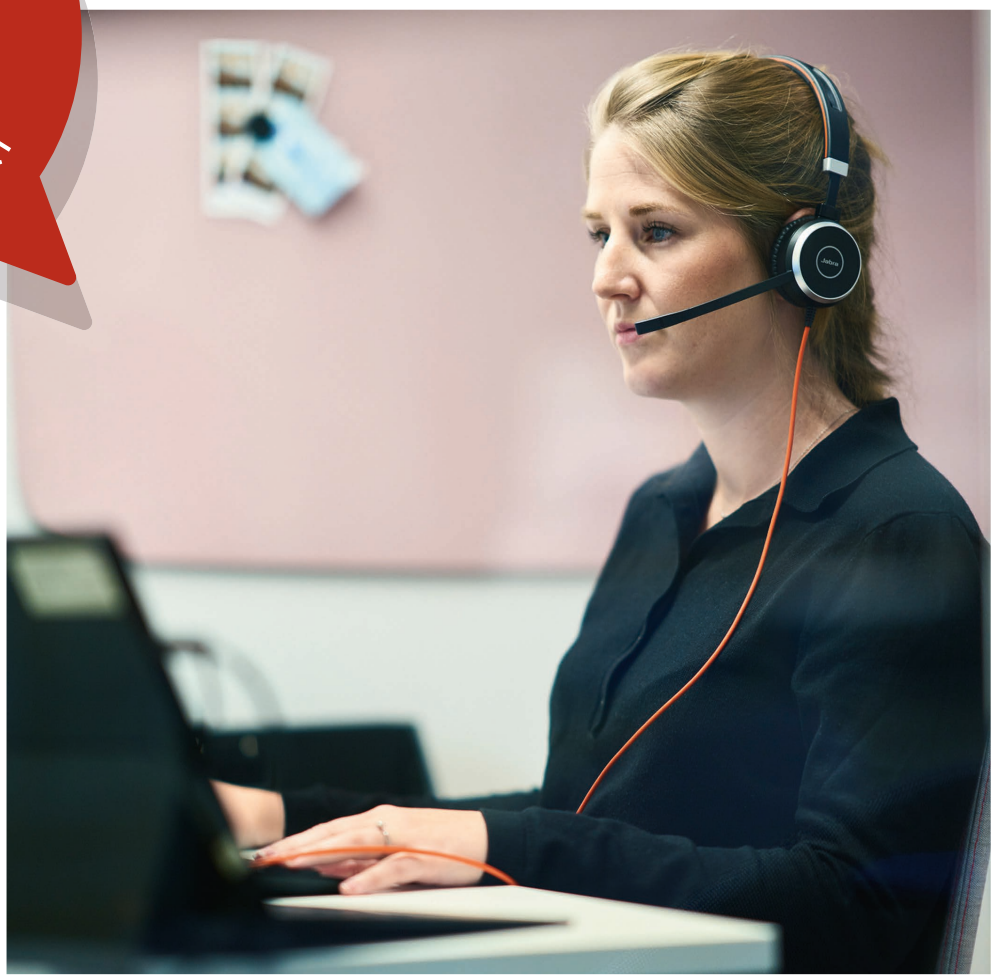
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna, 08-562 445 00
Pfizer AB, Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna, 08-550 520 00

Merck och Pfizer har en strategisk allians för att gemensamt utveckla och kommersialisera BAVENCIO

PP-BAV-SWE-0181, Feb-2021 SE-AVEKI-00025

Onkologi i Sverige uppmärksammar



Ökad känsla av ensamhet i samtalen till Cancerlinjen

Varje år tar drygt 8 000 människor kontakt med Cancerlinjen för att få svar på sina frågor om cancer. Under pandemin har antalet mejl och telefonsamtal legat på ungefär samma nivå som tidigare år.

– Men nästan alla samtal förra året handlade om en ökad känsla av ensamhet, berättar sjuksköterskan Fanny Pontán, som har arbetat med detta på Cancerfonden sedan 2018.

När den här rådgivningstjänsten startade 1994 hette den Cancerfondens informationstjänst, ett långt och lite otympligt namn som först ändrades till Informations- och stödlinjen och därefter till det tydligare Cancerlinjen. Hit kan både patienter, anhöriga och vårdpersonal ringa eller mejla för att få svar på allt från allmänna frågor om cancer, symtom och behandlingar till var man kan få tag i informationsmaterial.

2019 kontaktade 8 500 människor Cancerlinjen. Förra året var det 500 personer färre.

– På senare år är det fler än hälften som tar kontakt med oss via mejl, vi fick 4 500 mejl förra året, säger Fanny Pontán, som tidigare har arbetat inom primärvård, onkologi och palliativ vård och har utbildning i samtalsmetodik.

– Jag har alltid haft en vilja att stanna kvar lite längre i mina möten med människor och därför trivs jag så bra med

det här arbetet. Vi har ingen tidsbegränsning på samtalen, men i genomsnitt tar ett samtal cirka tolv minuter. Och man får ringa eller mejla så ofta man vill och behöver.

Det är flest kvinnor som ringer och lika många patienter som anhöriga.

> **”Många inleder samtalet med en informativ fråga, men det gäller att vara lyhörd och försöka ’läsa mellan raderna’ för att förstå den underliggande orsaken till att de tar kontakt.**

MÅNGA UTTRYCKER ENSAMHET

– Nästan alla samtal handlar om ett behov av känslomässigt stöd och under pandemiåret har många, både patienter och anhöriga, uttryckt en stor ensamhet på grund av den ofrivilliga sociala isoleringen. Många inleder samtalet med en informativ fråga, men det gäller att vara lyhörd och försöka ”läsa mellan raderna” för att förstå den underliggande orsaken till att de tar kontakt, säger Fanny, och tillägger att det är en utmaning att försöka få en bild av den person som söker råd.

– Det är också ganska vanligt att man kontaktar oss för att få information om en ”second opinion”. Det är inget vi på Cancerlinjen kan hjälpa till med, men vi kan ge information om hur man kan gå tillväga. Det händer även att vårdpersonal hänvisar patienter till oss för råd och stöd.

Ledtiden för att besvara mejl ligger inom 72 timmar, oftast tar det dock max ett dygn. På Cancerlinjen arbetar tre sjuksköterskor på heltid medan två är timanställda.

– Alla samtal och mejl är anonyma och vi har sekretessplikt. Vi är noga med att informera om att vi inte gör några medicinska bedömningar eller ger några medicinska råd. Vi tolkar heller inte journaltexter, vi kan bara svara generellt på frågor och hänvisar alltid till vården om vi inte kan eller får svara på något. Vår uppgift är att vara ett komplement till vården, vi är inte en del av den, understryker hon.

MÄNSKLIGA STÖDET BRISTER

Under pandemin har cancerpatienter haft fortsatt hög prioritet i vården.

– Ja, det är ju en patientkategori som inte kan vänta på behandling. Det kan dock vara så att människor inte har sökt vård för sina symtom i samma utsträckning som ett vanligt år. Vi uppmanar alla som hör av sig till oss att ta kontakt med läkare om de har några misstänkta cancersymtom. Det finns nog ett stort mörkertal här.

– Nu på senare tid har vi fått en hel del frågor som rör vaccination mot covid-19.

Fanny Pontán får i sitt dagliga arbete kontakt med en rad olika människor i alla åldrar och från hela landet – och hon får därmed också en tydlig bild av hur den svenska cancervården fungerar.

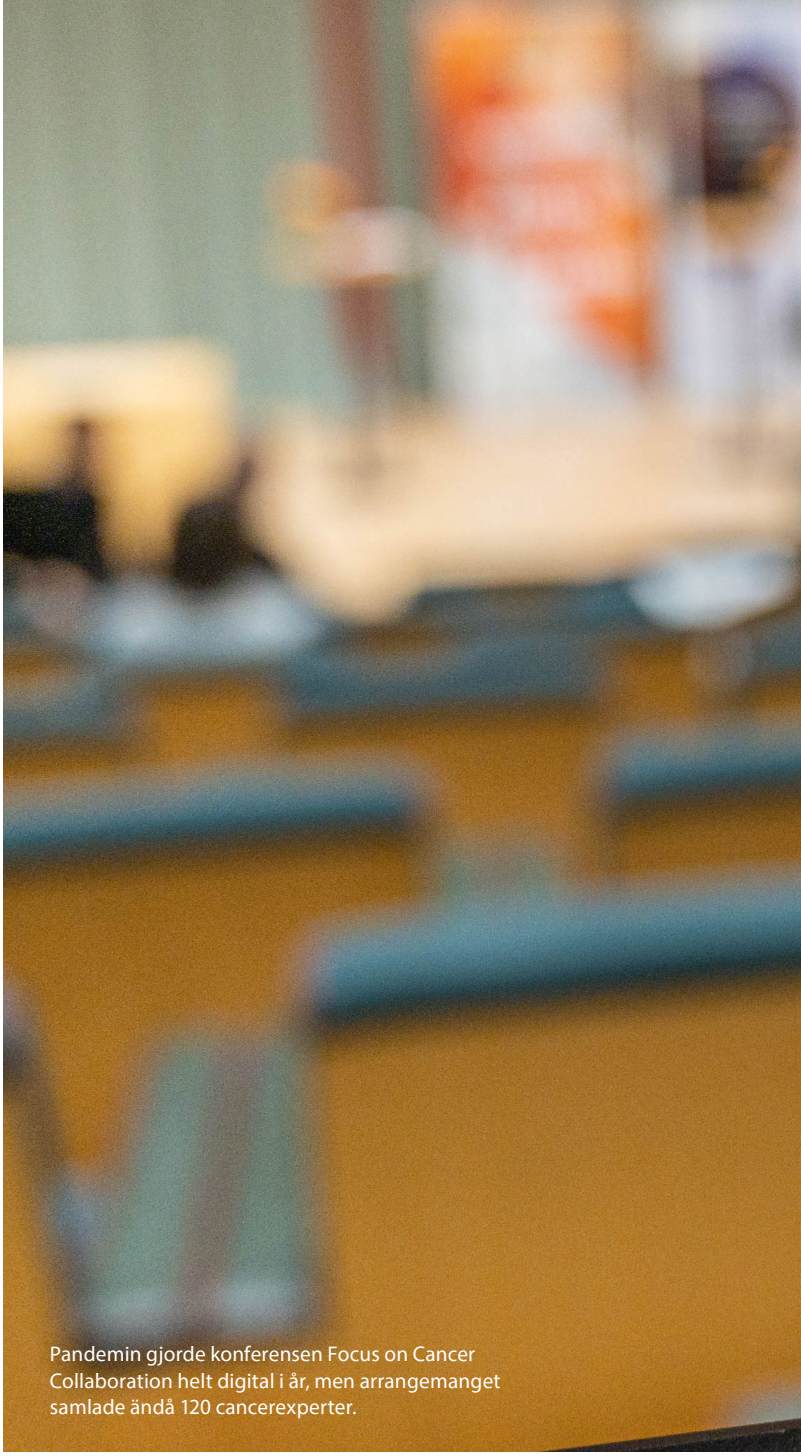
Sjuksköterskan Fanny Pontán arbetar på Cancerlinjen, Cancerfondens rådgivningstjänst, som varje år tar emot över 8 000 samtal och mejl. Foto: Cancerfonden.

– Jag tycker att det mänskliga stödet ofta är bristfälligt, människor får inte det stöd de behöver och det gäller både patienter och deras anhöriga. Det finns också en stor okunskap om vad rehabilitering innebär, vilka rättigheter man har som patient.

En gång i månaden har Fanny och hennes kollegor på Cancerlinjen tillgång till handledning.

– Vi har en professionell distans till vårt arbete, det måste man ha för att orka. När man går hem får man hänga av sig rocken, men nu under pandemin är det mest bara ett talesätt eftersom vi ju jobbar hemifrån allihop numera.

EVELYN PESIKAN
MEDICINSK SKRIBENT



Pandemin gjorde konferensen Focus on Cancer Collaboration helt digital i år, men arrangemanget samlade ändå 120 cancerexperter.

På Världscancerdagen den 4 februari arrangerades konferensen Focus on Cancer Collaboration i Medicon Village i Lund. Konferensen är ett samarbete mellan Medicon Village, LU Innovation, Create Health samt Lund University Cancer Centre (LUCC), som också firade ettårsjubileum.

Digital konferens för

– satsning i Medicon Village samlade

Detta var den sjunde gången som konferensen hölls.

– För sju år sedan tog Medicon Village initiativet till denna samverkansform för att främja samarbetet kring cancerforskning och för att ta ett holistiskt grepp och skapa ett koncept där akademin, industrin och den offentliga sektorn kunde mötas, säger Anette Orheim, kommunikationschef vid Medicon Village. Dessa möten inspirerar till olika former av nya kontakter och olika samverkansformer som sedan lever vidare. Sedan starten har intresset också bara växt, vilket förstås är roligt.

På grund av pandemin hölls konferensen i år helt digitalt men samlade fortfarande runt 120 cancerexperter. Huvudtalare på ”Focus on Cancer Collaboration” var den välrenommerade cancerforskaren professor Douglas Hanahan. Han har skrivit de välkända publikationerna ”The Hallmark of Cancer” vilka har blivit citerade av en stor skara forskare.

ökat samarbete

120 cancerexperter

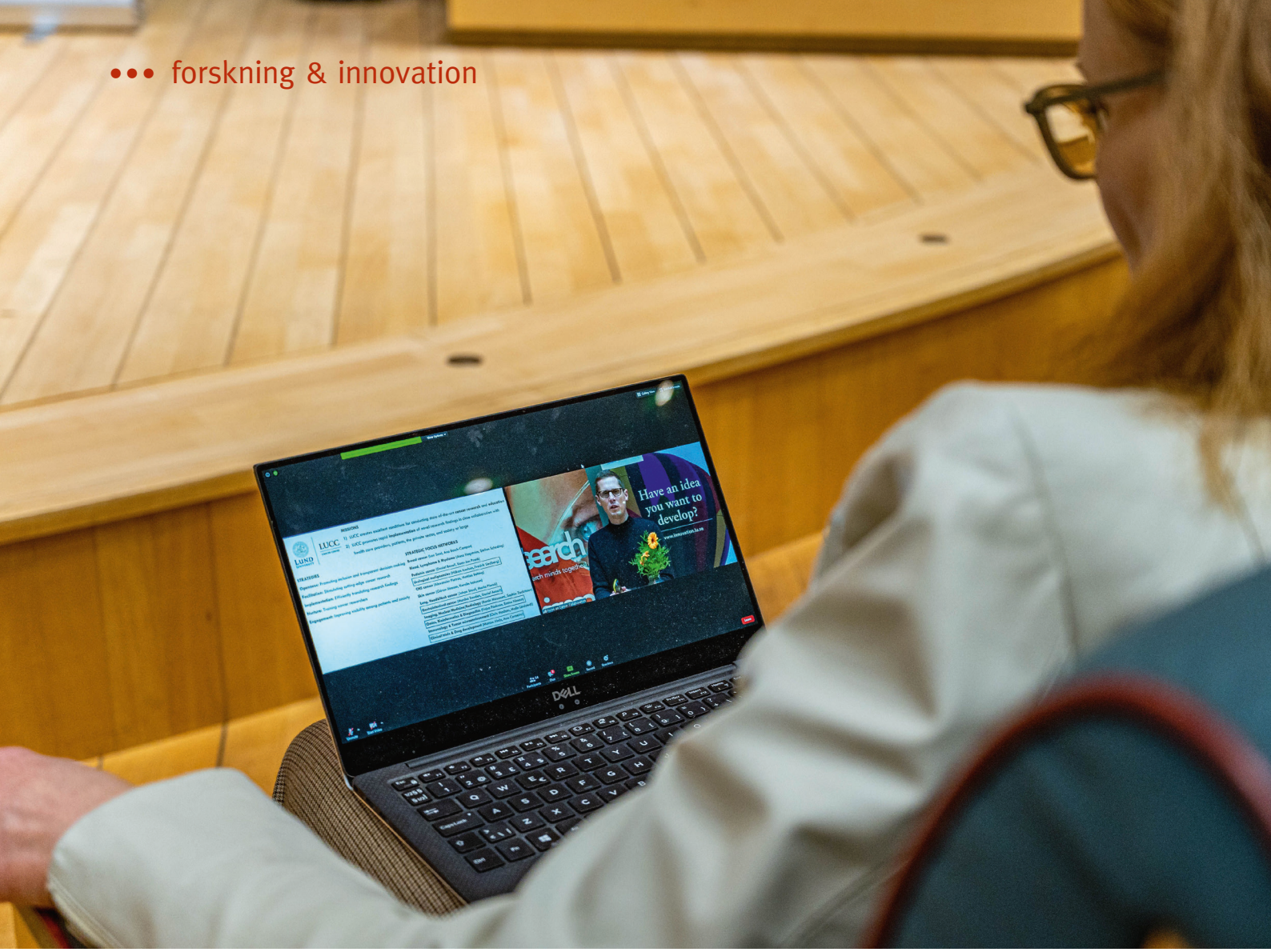
Professor Hanahan har en lång och gedigen karriär bakom sig och arbetar idag på EPFL, École polytechnique fédérale de Lausanne, i Schweiz. Douglas Hanahan kommenterade efter mötet att han har ett fruktbart samarbete med Lund och särskilt med Create Health i Medicon Village.

"GENERÖST BJUDA PÅ RESULTAT"

Under konferensen presenterade Douglas Hanahan också flera ej tidigare publicerade forskningsresultat. Dr. Chris Madsen, universitetslektor och forskargruppschef vid Cancer and matrix remodelling, avdelningen för translationell cancerforskning vid Medicinska fakulteten på Lunds universitet, kommenterade detta på följande vis:

– Jag uppskattade det verkligen. Det är inte alla som skulle ha gjort så. Jag tycker att det är generöst!

Nytt för i år på konferensen var också ett antal diskus-



Kommunikationschefen vid Medicon Village, Anette Orheim, följer den digitala konferensen Focus on Cancer Collaboration. Just här är det Lundaforskaren Kristian Pietras, professor i molekylär medicin, som föreläser.

sionsgrupper kallade ”Challenges”. Här har Cecilia Jädert, affärsutvecklare vid LU Innovation och medlem av konferensens projektgrupp, tillsammans med LUCCs olika strategiska nätverk för cancerforskning spelat en central roll i skapandet och genomförandet av konceptet.

Forskare från fyra av LUCCs olika nätverk var representanter för dessa och närvarade dessutom som moderatorer. Nätverkens olika inriktningar inom cancerforskning avspeglade sig genom att de samtidigt var temat för de olika samtalsgrupperna. Syftet med dessa Challenges var att försöka facilitera och främja eventuella framtida samarbeten inom cancerforskning mellan trippelhelixens tre enheter – akademi, industri och offentlig sektor. Genom att skapa kontaktytor och forum för olika frågor som rör cancer blir konferensen en plattform för att diskutera detta och knyta an till kollegor inom andra fält vars vägar man inte alltid korsar.

INTRESSANTA DISKUSSIONER

– För att komplettera naturliga mötesplatser för dessa personer och enheter försöker vi genom ”Focus on Cancer Collaboration” att så frön som förhoppningsvis ska gro till givande framtida samarbeten, säger Anette Orheim.

Trots att samverkansdagen i år anordnades digitalt var det överlag en positiv återkoppling på nya Challenges och många deltagare uppskattade forumet och att kunna prata med kollegor som arbetar inom olika områden.

Deltagande i nämnda Challenges var också Åsa Dahm, VD för Peritoskliniken:

– Vi hade intressanta diskussioner med deltagarna i Challenges-gruppen ”urological malignancies”.

På konferensen talade även Dr. Lao Saal, medgrundare och VD för SAGA Diagnostics, och universitetslektor och chef för forskargruppen Translationell onkogenomik vid avdelningen för onkologi, Lunds universitet.

– Miljön i Medicon Village har varit viktig för min tillväxt som ledare, säger Lao Saal. Det finns många exempel, experter och människor du får möjlighet att träffa och lära av. Alla finns i närheten så det är väldigt smidigt.

FELIX BORREBAECK

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

När varje ny dag räknas

Den enda IO-behandlingen som visat på dubblerad median totalöverlevnad[1]*

KEYTRUDA®+KEMOTERAPI | Metastaserad icke-skivepitel NSCLC

Dubblerad överlevnad[1]*

Rekommenderat[2]**

Långtidsdata[3]***

Referenser: 1. KEYTRUDA SPC 01/2021. 2. Nationellt vårdprogram för lungcancer, RCC 2020; 3. Gray et al. WCLC 2021. 4-Year Follow-Up From KEYNOTE-189

* Resultat för median-OS (mOS) och Objektiv svarsfrekvens (ORR) i KEYTRUDA® + Kemoterapi-armen (n=410) jämfört med Kemoterapi-armen (n=206) från KEYNOTE-189: mOS 22,0 månader jämfört med 10,6 månader (HR 0,56, 95 % KI 0,46–0,69, P < 0,00001); ORR 48% jämfört med 20% (P < 0,00001). ** Nationellt vårdprogram för lungcancer 2020 Stadium IV (11.1.3.3): Vid avsaknad av behandlingsprediktiva tumörgenetiska markörer rekommenderas kombinationsbehandling med cytostatika och pembrolizumab eller atezolizumab. Rekommendationen gäller fr.a. patienter i PS 0 eller 1, men kan övervägas i selekterade fall i PS 2". *** Median uppföljningstid (Mediantiden från randomisering till data cut-off) var 46 månader.

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 01/2021*

INDIKATIONER NSCLC: KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med 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 eller lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 1% av tumörcellerna och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. 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 eller metastaserad NSCLC av skivepiteltyp i första linjens behandling med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel. **KONTRAINDIKATIONER**: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET**: Immunrelaterade biverkningar, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, har förekommit hos patienter som fått pembrolizumab. Vid förekomst av immunrelaterade biverkningar ska nödvändiga åtgärder vidtas enligt anvisningar i produktresumén. **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© 2020 Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB.
SE-LAM-00065 01/2021

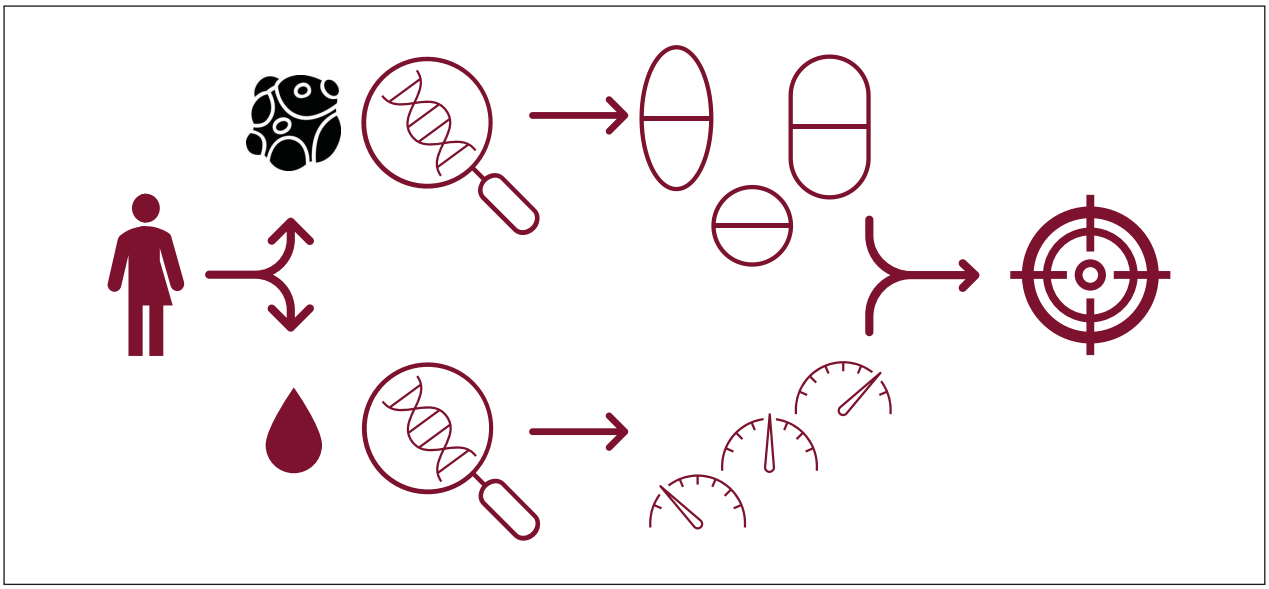
Möjligt att förutse risken för svåra

Risken för att patienters blodstatus och benmärg ska påverkas kraftigt (så kallad benmärgssuppression) vid kemoterapibehandling är ett stort kliniskt problem. Forskare vid Linköpings Universitet kunde med en prediktionsmodell klassificera patienter med hög eller låg risk för benmärgssuppression. På sikt kan det bli möjligt att identifiera patienter med hög eller låg risk för benmärgssuppression genom analys av arvsmassan och baserat på det dosjustera behandlingar innan de påbörjas. Forskningen, som här beskrivs närmare av **Niclas Björn** och **Henrik Gréen**, har publicerats i npj Systems Biology and Applications.

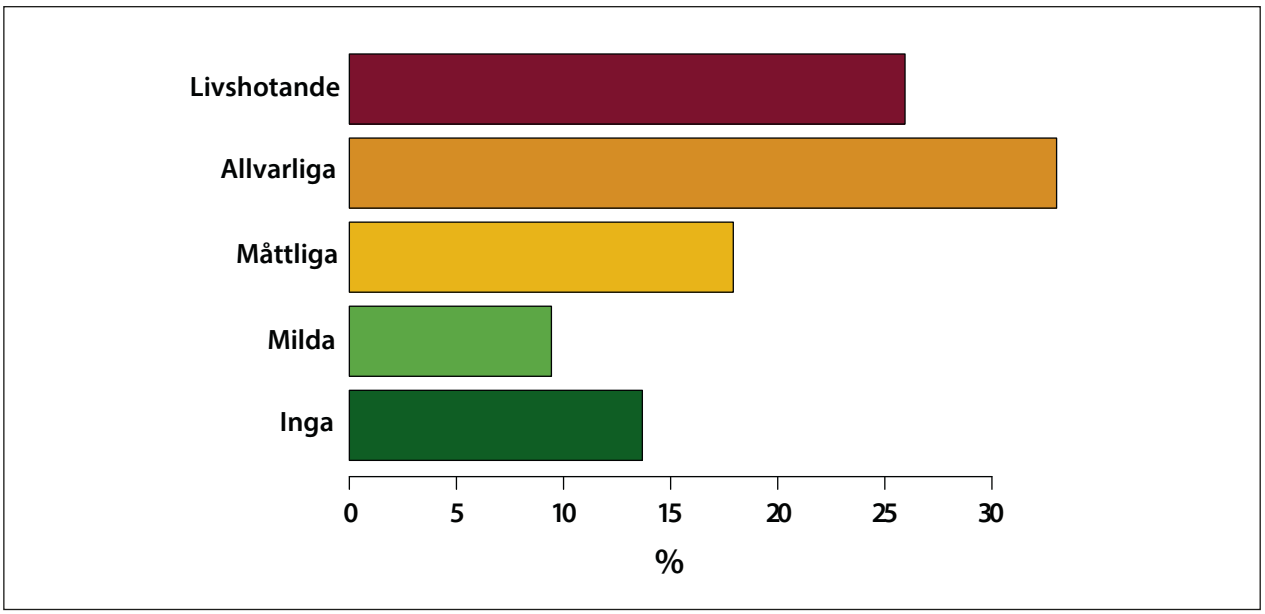
biverkningar av cancerbehandling

Precisionsmedicin och mer individanpassade behandlingsmetoder har länge varit en eftersökt förbättring av läkemedelsanvändning. Inte bara för att öka och förbättra läkemedels terapeutiska effekter utan också för att minimera oönskade biverkningar. När det kommer till användandet av kemoterapier och cellgifter blir behovet av precisionsmedicin än större[1,2], dels för att cancer ofta är en allvarlig och heterogen sjukdom, dels för att behandlingarna är starka och har många oönskade bieffekter som påverkar patientens livskvalitet. Allvarliga biverkningar leder också till att cancerbehandlingar behöver justeras, skjutas upp, avbrytas eller bytas vilket inte är optimalt och ger cancern en chans att återhämta sig. Samtidigt blir ekvationen där man vill maximera terapeutisk effekt på samma gång som man minimerar biverkningar alltmer komplex då dessa till viss del går hand i hand. Vi tror att framgång med individanpassad precisionsmedicin för cancerbehandling med hjälp av genetik bygger på tvåhörnstenar (Figur 1):

Att välja de mest effektiva läkemedlen baserat på mutationer i tumörcellerna.



Figur 1. Precisionsmedicin för cancerbehandlingar bygger på två hörnstenar. Valet av rätt behandling baserat på cancerns specifika genetiska variation (sekvensering av tumörceller) samt valet av rätt dos baserat på patientens konstitutionella genetiska variation (sekvensering av blodprov) och tolerans för läkemedlet.



Figur 2. Fördelningen av högsta registrerade benmärgssuppression hos 215 patienter med icke-småcellig lungcancer under första cykeln av gemcitabin/karboplatin-behandling. Baserat på CTCAE-skalan för blodplättar, leukocyter och neutrofiler.

Att välja rätt läkemedelsdos baserat på patienters konstitutionella genotyper.

Vår forskning fokuserar på det senare, att hitta normal genetisk variation hos patienterna som gör dem mer, eller mindre, känsliga för kemoterapeutiska läkemedelsbiverkningar. Genetisk variation som sedan i modeller kan förutse vilka patienter som har hög eller låg risk för allvarliga biverkningar och som kan användas för att dosjustera behandlingar redan före behandlingsstart.

HOPP INFÖR FRAMTIDEN

Traditionellt sett har genetisk variation i gener inblandade i läkemedlens absorption, distribution, metabolism och exkretion (ADME-gener) undersökts för precisionsmedicin[1,2]. Tyvärr har detta inte lett så långt som man hoppats för just cancerbehandlingar, i synnerhet när biverkningarna är vanliga. Även om det finns några undantag som TPMT och DPYD. Med skiftet från fokus på ADME-gener till storskaliga GWA-, panel-, helexom- eller helgenomsekvenserings-studier hoppas vi att precisionsmedicin även för cancerbehandlingar och minimering av vanliga biverkningar ska kunna implementeras i framtiden.

Gemcitabin och karboplatin är just två sådana kemoterapeutiska läkemedel som vanligen inducerar allvarlig påverkan på patienters blodstatus och benmärg som leder till att patienters antal cirkulerande blodplättar, leukocyter och neutrofiler drastiskt sjunker i antal. Dessa typer av benmärgssuppression är väldigt vanliga. Bland patienter med icke-småcellig lungcancer som behandlats med en kombination av gemcitabin/karboplatin har redan efter en cykel cirka 50–60 procent allvarlig till livshotande benmärgssuppression. Detta graderat som 3–4 på Common Terminology Criteria for Adverse Events-skalan (CTCAE) där grad 0, 1, 2, 3 och 4 beskrivs som inga, milda, måttliga, allvarliga och livshotande biverkningar baserat på antalet cirkulerande blodplättar, leukocyter eller neutrofiler. Vi har i våra studier tillgång till 215 patienter och deras maximala registrerade benmärgssuppression, enligt graderingen beskriven ovan, vilken kan ses i Figur 2.

GENETISK KOMPONENT BAKOM

De 215 patienterna med icke-småcellig lungcancer som har behandlats med gemcitabin/karboplatin har legat till grund för helexomsekvenseringsstudier där fokus har varit på extrem benmärgssuppression[3], blodplättar[4] och leukocyter/neutrofiler[5]. Sammantaget indikerar dessa studier att det finns en genetisk komponent bakom den stora inter-individuella spridningen i benmärgssuppression. Intressant nog är de viktigaste fynden inte i gener som skulle ha undersökts med ett tillvägagångssätt baserat på ADME-gener vilket styrker fältets övergång mot bredare genombaserade studier [1,2]. Studierna tyder snarare på att genetisk variation i gener involverade i blodcellers och benmärgens proliferationshastighet påverkar hur känsliga patienter är för att få benmärgssuppression, speciellt[4] där genen JMJD1C, som är involverad i signalvägen ”Factors involved in megakaryocyte development and platelet production”, var en av de mest inflytelserika generna associerad med lågt antal blodplättar. JMJD1C har vi sedan kunnat visa påverkar proliferation, viabilitet och gemcitabin/karboplatin-känslighet i myeloida cellinjer med knockdownförsök[6].

Från dessa studiers indikationer om en genetisk komponent bakom risken för benmärgssuppression har vi gått vidare med att helgenomsekvensera 96 av patienterna[7]. Dessa patienter valdes ut så att vi skulle ha så många patienter som möjligt med blodplätts-, leukocyt- eller neutrofilantal av CTCAE grad 0–1 (inga eller milda) och 3–4 (allvarliga eller livshotande). Sekvenseringen genomfördes på Science for

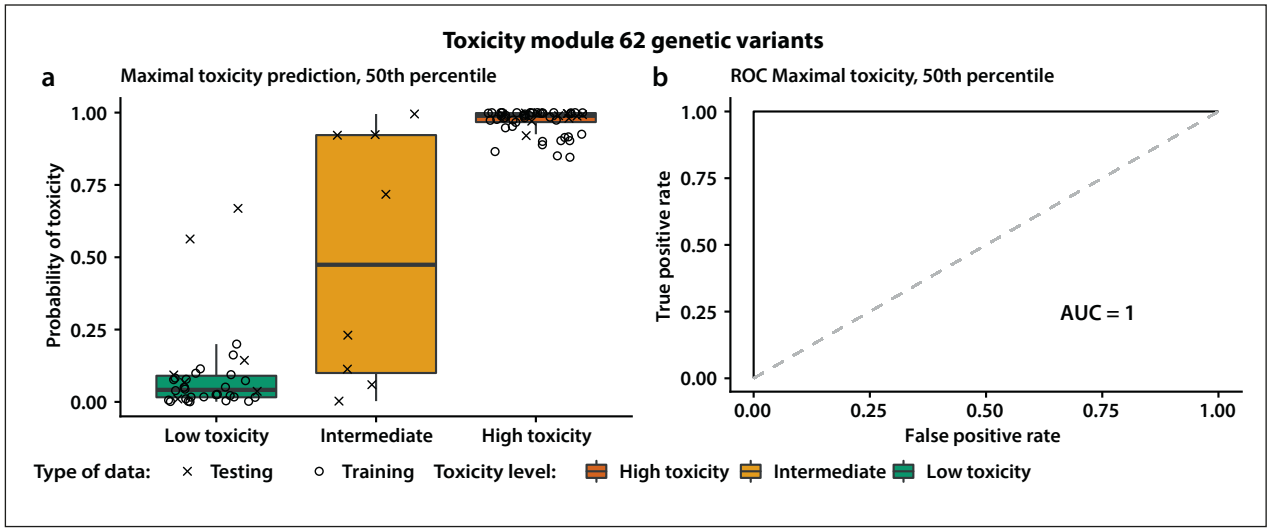
Life Laboratories (Stockholm) HiSeq X Ten-plattform (Illumina) med NGS-bibliotek preparerade med TruSeq DNA PCR-Free Library Preparation kit (Illumina). Från sekvenseringsdatan fick vi efter filtrering fram dryga 15 miljoner bi-alleliska genetiska varianter som användes för initiala associationstester mot de tre typerna av benmärgssuppression med Fishers exakta test. Från detta fick vi fram runt 5 000 nominellt signifikanta ($p \leq 0{,}001$) autosomala genetiska varianter för vardera typ av benmärgssuppression. Runt 15 procent av dessa var delade mellan minst två typer av benmärgssuppression. PCA visade sedan (se Figur 1 i[7] för en visuell representation) att de genetiska varianterna delvis kunde separera patienterna baserat på deras grad av benmärgssuppression betydligt bättre än resterande genetiska varianter (se tilläggsfigur 2 i[7]). Bland de nominellt signifikanta genetiska varianterna sågs (se tilläggsfigur 3 i[7]), jämfört med bakgrunden, även en lätt anrikning av antalet genetiska varianter i regioner mellan gener långt från de kodande regionerna (så kallad distal intergenic).

GENNÄTVERKSMODULER KONSTRUERADES

Sedan gick vi vidare med att konstruera en modell för benmärgssuppression, här finns problematik med överanpassning då vi utgår från fler genetiska varianter än patienter och för att motarbeta det gjorde vi flera saker. De genetiska varianterna mappades till sina närmaste gener och från det konstruerades tre gennätverksmoduler, en för varje typ av benmärgssuppression, med algoritmen MCODE[8] ovanpå protein-protein-interaktionsnätverket String[9]. De 215 gener som överlappade de tre modulerna plockades sedan ut i en generell toxicitetsmodul som lade grunden till en modell för att generellt prediktera benmärgssuppression. Vi anser det mer relevant och enklare att implementera en generell modell som kan förutspå risken för hög grad av benmärgssuppression än tre specifika modeller för vardera typ av benmärgssuppression. Toxicitetsmodulen var anrikad med gener som uttrycks i myeloida cellinjer och gener som tidigare visats vara differentiellt uttryckta i benmärg hos både råttor och människor efter behandling med gemcitabin/karboplatin. Därefter delades patienterna in i två grupper, en för träning och en för testning (80 procent respektive 20 procent av patienterna med benmärgssuppression av grad 0–1 och 3–4) av modellen. Prediktionsmodellen tränades med de nominellt signifikanta genetiska varianter tillhörande toxicitetsmodulen. Antalet genetiska varianter i modellen reducerades sedan genom 100 000 permutationer och random LASSO med en slumpmässig bestraffning av koefficienter.

SÅ BEHÖVER KONTROLLER GÖRAS

Detta ledde till en slutgiltig prediktionsmodell som använder sig av 62 genetiska varianter i en logistisk regressionsmodell som ger en sannolikhet för att en patient har hög grad (3–4) av benmärgssuppression. När modellen sedan används för att prediktera både tränings- och testpatienternas sannolikhet för benmärgssuppression (figur 3) fås fullgott resultat där båda grupperna kan separeras från varandra med en ROC AUC på 100 procent. Man ser dock på de åtta patienterna med intermediär toxicitet att de inte skulle predikteras rätt, de används heller inte i modellens utvärdering då denna tredje grupp inte kan göra sig själv riktigt rättvis i den binära logistiska regressionsmodellen som inte är tränad för att hantera patienter med intermediär toxicitet. Däremot indikerar de hur väl modellen skulle kunna fun-



Figur 3. Prediktionsmodell för maximal benmärgssuppression. Den slutgiltiga modellen använder sig av 62 genetiska varianter och ger en sannolikhet för hög grad av benmärgssuppression (CTCAE grad 3–4) genom logistiskregression. a) Visar modellens predikterade sannolikhet för benmärgssuppression för både tränings- (o) och testpatienter (x). Patienternas maximala registrerade benmärgssuppression kan också ses uppdelad på låg (inga och milda) i grönt, intermediär (måttliga) i gult och hög (allvarliga och livshotande) i rött. b) Visar en ROC-kurva som beskriver hur väl modellen överensstämmer med patienternas registrerade grad av benmärgssuppression. Notera att modellen som användes är binär och endast tränats för att klassificera låg och hög toxicitet (inte intermediär toxicitet) och gör detta till 100 procent (AUC = 1.0). De åtta patienterna med intermediär toxicitet skulle däremot inte predikteras 100 procent rätt, vilket ger en indikation på hur väl modellen skulle kunna fungera i uppföljningsstudier.

gera i en valideringsstudie där man inte kan förvänta sig att modellen skulle resultera i en ROC AUC på 100 procent. En potentiell förbättring av modellen skulle kunna vara att direkt även lägga till patientkarakteristik såsom ålder, kön och vikt men även ingående blodstatus. Intressant nog var ingen av de 62 slutliga genetiska varianterna i modellen från exonregioner, utan 42 från intron, 16 från distal intergenic-regioner och 4 från promotor-regioner. Detta talar för att man behöver kontrollera utanför de kodande regionerna för att kunna börja förstå, förklara och förutse vanliga och komplexa fenotyper såsom benmärgssuppression. Det här styrker sammantaget antagandet att det finns en betydande genetisk komponent bakom risken för kemoterapi-inducerad benmärgssuppression och att denna troligen påverkar benmärgens reglering och nybildning av mogna blodceller samt deras funktion.

Det här är en av de mest omfattande helgenomsekvenseringsstudierna med fokus på benmärgssuppression. Den leder slutligen fram till en föreslagen toxicitetsmodul som kan användas för prediktion av benmärgssuppression baserat på 62 genetiska varianter. Självklart behöver denna modell förfinas, utvärderas och valideras i kliniska studier för att fastställa dess reproducerbarhet, användbarhet och kliniska effekt. Förfiningsarbetet har vi redan påbörjat genom specifika studier på encellsnivå med RNA-sekvensering av gemcitabin/karboplatin-behandlade blodstamceller från benmärg[10] för att bättre förstå vilka gener som påverkas vid/av behandlingen. Den presenterade studien[7] visar på kapaciteten i att använda helgenomsekvenseringsdata tillsammans med ett gennätsbaserat tillvägagångssätt som ett verktyg för utveckling inom precisionsmedicin för förutsägelser av komplexa fenotyper, såsom toxicitet och biverkningar. Samtidigt visar den även på potentialen hos distal intergenisk variation.

Vår förhoppning är att detta arbete ska kunna fortlöpa och stödja användningen av genetiska markörer för förutsägelse av gemcitabin/karboplatin-inducerad myelosuppression hos patienter med icke-småcellig lungcancer. Men tillvägagångssättet och resultaten behöver inte nödvändigtvis begränsas till toxiciteten, läkemedeln och sjukdomen som specifikt undersökts utan bör kunna anpassas och användas i och för betydligt fler konstellationer.

REFERENSER

1. Church D, Kerr R, Domingo E, Rosmarin D, Palles C, Maskell K, Tomlinson I, Kerr D: 'Toxgnostics': an unmet need in cancer medicine. Nat Rev Cancer 2014, 14(6):440-445.

2. Hertz DL, Rae J: Pharmacogenetics of cancer drugs. Annual review of medicine 2015, 66:65-81.

3. Green H, Hasmats J, Kupershmidt I, Edsgard D, de Petris L, Lewensohn R, Blackhall F, Vikingsson S, Besse B, Lindgren A et al: Using Whole-Exome Sequencing to Identify Genetic Markers for Carboplatin and Gemcitabine-Induced Toxicities. Clin Cancer Res 2015.

4. Bjorn N, Sigurgeirsson B, Svedberg A, Pradhananga S, Branden E, Koyi H, Lewensohn R, de Petris L, Apellaniz-Ruiz M, Rodriguez-Antona C et al: Genes and variants in hematopoiesis-related pathways are associated with gemcitabine/carboplatin-induced thrombocytopenia. The pharmacogenomics journal 2019.

5. Svedberg A, Bjorn N, Sigurgeirsson B, Pradhananga S, Branden E, Koyi H, Lewensohn R, De Petris L, Apellaniz-Ruiz M, Rodriguez-Antona C et al: Genetic association of gemcitabine/carboplatin-induced leukopenia and neutropenia in non-small cell lung cancer patients using whole-exome sequencing. Lung Cancer 2020, 147:106-114.

6. Schimek V, Bjorn N, Pelle L, Svedberg A, Green H: JMJD1C knockdown affects myeloid cell lines proliferation, viability, and gemcitabine/carboplatin-sensitivity. Pharmacogenet Genomics 2020.

7. Bjorn N, Badam TVS, Spalinskas R, Branden E, Koyi H, Lewensohn R, De Petris L, Lubovac-Pilav Z, Sahlen P, Lundeberg J et al: Whole-genome sequencing and gene network modules predict gemcitabine/carboplatin-induced myelosuppression in non-small cell lung cancer patients. NPJ Syst Biol Appl 2020, 6(1):25.

8. Bader GD, Hogue CW: An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks. BMC Bioinformatics 2003, 4:2.

9. Szklarczyk D, Morris JH, Cook H, Kuhn M, Wyder S, Simonovic M, Santos A, Doncheva NT, Roth A, Bork P et al: The STRING database in 2017: quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible. Nucleic Acids Res 2017, 45(D1):D362-D368.

10. Bjorn N, Jakobsen I, Lotfi K, Green H: Single-Cell RNA Sequencing of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells Treated with Gemcitabine and Carboplatin. Genes (Basel) 2020, 11(5).

NICLAS BJÖRN, PHD, AVDELNINGEN FÖR LÄKEMEDELSFORSKNING, INSTITUTIONEN FÖR BIOMEDICINSKA OCH KLINISKA VETENSKAPER, LINKÖPINGS UNIVERSITET.
NICLAS.BJORN@LIU.SE

HENRIK GRÉEN, PROFESSOR, AVDELNINGEN FÖR LÄKEMEDELSFORSKNING, INSTITUTIONEN FÖR BIOMEDICINSKA OCH KLINISKA VETENSKAPER, LINKÖPINGS UNIVERSITET.
HENRIK.GREEN@LIU.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

AI kan identifiera bröstcancer lika bra som en röntgenläkare

– och nu startar prospektiva kliniska studier

Forskare vid Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset har jämfört tre olika AI-algoritmers förmåga att identifiera bröstcancer från tidigare tagna mammografibilder. Den bästa algoritmen visade sig ha lika bra träffsäkerhet som en genomsnittlig röntgenläkare. Resultatet har publicerats i JAMA Oncology och kan visa vägen mot nya sätt att organisera bröstcancerscreening i framtiden. Här beskrivs den nya kunskapen av **Fredrik Strand**, forskare vid institutionen för onkologi-patologi vid Karolinska Institutet och röntgenläkare på Karolinska Universitetssjukhuset.

Populationsbaserad inbjudan till screening-mammografi för tidig upptäckt av bröstcancer har varit mycket framgångsrikt. Dödligheten har sänkts med upp till 40 procent för de kvinnor som valt att delta i screening. Arbetsmässigt innebär det initialt att två bröstradiologer granskar omkring 1 000 mammografiundersökningar för att slutligen hitta fem kvinnor med bröstcancer. Det har blivit allt tydligare att det kan finnas gott om utrymme att öka screeningens goda effekter. Cirka 30 procent av de kvinnor som deltar i screening råkar ut för intervallcancer – det vill säga att cancern upptäcks i intervallet mellan två planerade screeningtillfällen. Dessa är mer aggressiva och förknippade med förhöjd dödlighet. Många av dessa kan upptäckas vid föregående screening – i en holländsk studie fann man en minskning av intervallcancer med över 80 procent för kvinnor som genomgick screening med magnetkamera (MR).

> **”Cirka 30 procent av de kvinnor som deltar i screening råkar ut för intervallcancer – det vill säga att cancern upptäcks i intervallet mellan två planerade screening-tillfällen.**

Vår forskargrupp, med medlemmar från Karolinska Institutet, Kungliga Tekniska Högskolan, Karolinska Universitetssjukhuset samt Capio S:t Görans sjukhus, har undersökt användandet av kommersiella AI-system för cancerdetektion i screening-mammografier. I en retrospektiv kohort bestående av

nästan 9 000 kvinnor varav knappt en tiondel diagnostiserats med bröstcancer och övriga var friska genomförde vi två fall-kontrollstudier där AI-algoritmer och deras potentiella tillämpning utvärderades.

JÄMFÖRDE TRE OLIKA SYSTEM

I den ena studien[1] jämfördes hur väl tre olika AI-system som analyserade mammografibilder kunde identifiera kvinnor med bröstcancer i en population av 739 kvinnor med diagnostiserad bröstcancer vid screening eller inom 12 månader samt 8 806 friska kontroller. Ett av AI-systemen var mer träffsäkert (sensitivitet 81,9%) än förstagranskande radiologen (77,4%) medan de båda andra systemen var klart sämre (67,0% och 67,4%). Genom att kombinera förstagranskaren med det bästa AI-systemet upptäcktes fler cancerfall än vid den faktiska kombinationen av förstaoch andragranskare; samtidigt skulle antalet fall som kräver konsensus-diskussion öka till åtta procent från knappt fem procent.

I den andra studien[2] undersökte vi hur man skulle kunna använda den AI-algoritm som var bäst i studien ovan för triagering av mammografiundersökningarna i olika scenarier. AI-systemet gav en sannolikhetspoäng utifrån identifierade bildfynd för varje bedömd undersökning. Undersökningarna med de 60 procent lägsta poängen innehöll ingen kvinna hos vilken någon radiolog upptäckte bröstcancer. Om AI ensamt skulle kunna granska dessa kan man använda den insparade läkartiden för mer omfattande undersökning av kvinnor vars undersökning är svårbedömd, exempelvis genom känsligare radiologiska metoder såsom MR. Det skulle kunna reducera andelen falskt negativa undersökningar betydligt och därmed öka antalet screening-upptäckta cancrar.

STARTAR PROSPEKTIVA STUDIER

Under våren 2021 startar vi två prospektiva kliniska studier i Stockholm under paraplynamnet ScreenTrust. Den ena bedrivs på Capio S:t Görans sjukhus, ScreenTrust CAD, och där undersöker vi hur en AI-algoritm kan fungera som självständig granskare av screeningmammografi. För säkerhets skull får AI-algoritmen under studiens gång tjäna som en tredje granskare utöver de två ordinarie, och efteråt får vi utvärdera vad som skulle ha hänt om AI ersatt en av radiologerna. Den andra studien bedrivs på Karolinska Universitetssjukhuset, ScreenTrust MRI, och där har vi tillsammans med KTH utvecklat en pipeline bestående av tre olika AI-nätverk, två egenutvecklade och en kommersiell. Efter att kvinnan genomfört sin ordinarie screeningmammografi och bedömts som frisk, får AI-nätverken analysera bilderna. De kvinnor som har högst poäng kommer att randomiseras till att genomgå, eller inte genomgå, en kompletterande MR-screening. Därefter avser vi att följa upp hur MR påverkar tumöregenskaperna hos de cancrar som diagnostiseras vid MR och under en uppföljningsperiod inklusive nästkommande screening cirka två år senare. Forskningen finansieras i huvudsak av Region Stockholm, delvis via Medtechlabs som är ett samarbete mellan regionen, KTH och KI, och även av Bröstcancerförbundet.

REFERENSER

1. External Evaluation of 3 Commercial Artificial Intelligence Algorithms for Independent Assessment of Screening Mammograms. Salim M, Wåhlin E, Dembrower K, Azavedo E, Foukakis T, Liu Y, Smith K, Eklund M, Strand F. JAMA Oncol. 2020 Aug 27:e203321. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3321.

2. Effect of artificial intelligence-based triaging of breast cancer screening mammograms on cancer detection and radiologist workload: a retrospective simulation study. Dembrower K, Wåhlin E, Liu Y, Salim M, Smith K, Lindholm P, Eklund M, Strand F. The Lancet Digital Health, Volume 2, Issue 9, e468 - e474. DOI:https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30185-0

FREDRIK STRAND, MED.DR., RADIOLOG, HUVUDANSVARIG FORSKARE, KAROLINSKA INSTITUTET OCH KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, FREDRIK.STRAND@KI.SE

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

– Tillsammans kan vi rädda liv.

AstraZeneca

www.astrazenecaconnect.se

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

SE-6753-06-20-ONC

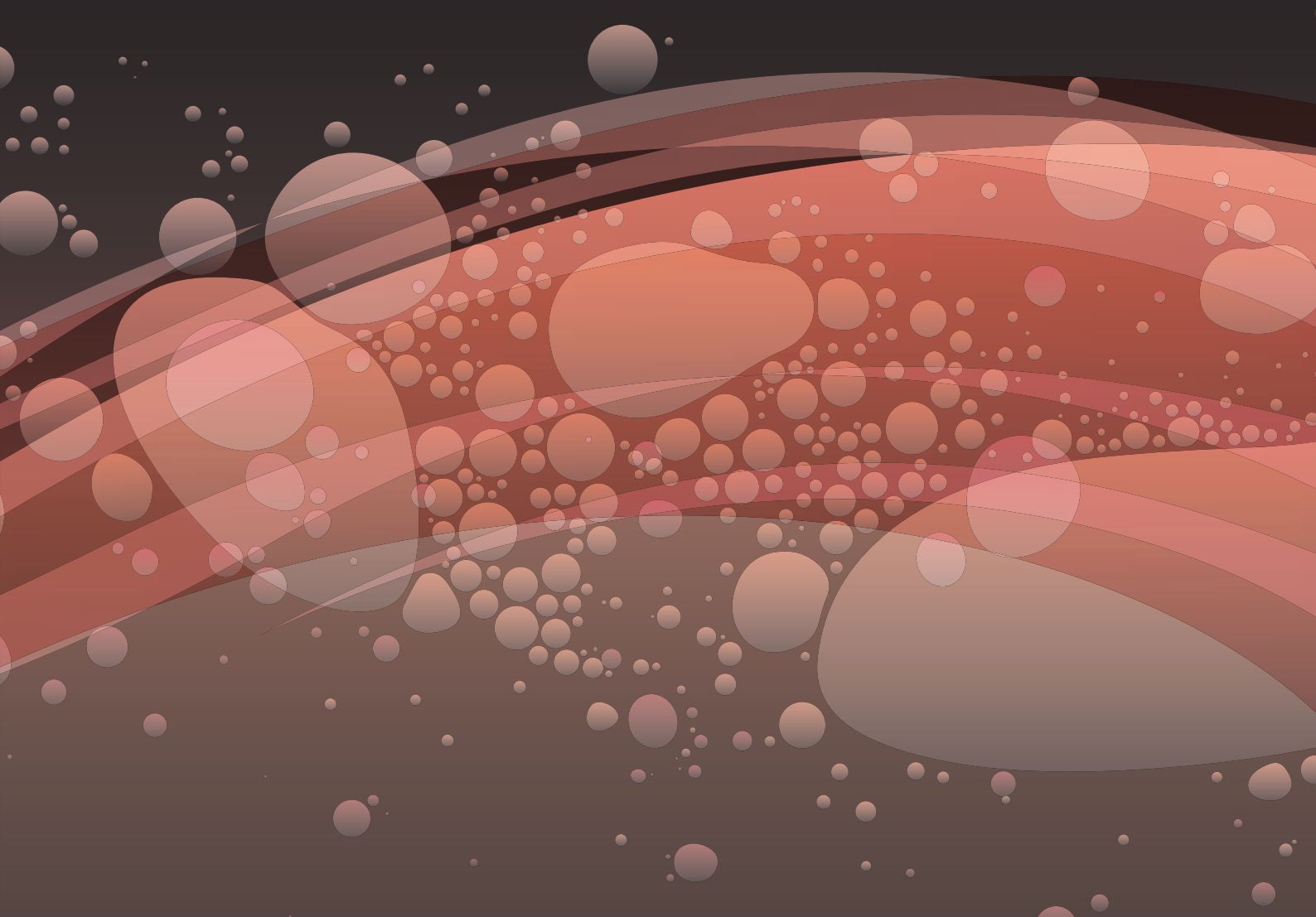
Ny analysmetod för att visa på risk och effekt vid

immunterapi

I en ny studie visar forskare vid Uppsala universitet, Akademiska sjukhuset och Immuneed AB skillnader i hur antikroppen rituximab interagerar med blod från friska personer jämfört med patienter med kronisk lymfatisk leukemi. Nu väcks hopp om att analysmetoden ska bana väg för viktiga genombrott inom immunterapeutisk forskning och vård. Den senaste kunskapen från detta högintressanta fält beskrivs här av forskarna **Mattias Mattsson** och **Sara Mangsbo**.

Vi har i en nyligen publicerad artikel[1] beskrivit användandet av en ny analysmetod (loopmodellen) som en i framtiden potentiellt möjlig metod att värdera anti-tumöreffekt samt risken för bieffekter vid immunterapier.

Målriktade antikroppsläkemedel har sedan mer än 20 år använts inom onkologi/hematologi och deras användningsområde, och antalet nya antikroppar ökar stadigt. Initialt utvecklades läkemedel som riktades mot tumörceller och dess ytproteiner, vilket leder till cellavdödning genom ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) och CDC (complement-dependent cyotoxicity). Idag används också antikroppar för att målsöka immunceller och aktivera immunförsvaret genom att blockera negativa reglermekanismer. Exempel på detta är antikroppar mot check-point-molekyler (PD1/PDL1 eller CTLA-4) som förhindrar en negativ inhibering av immunförsvaret[2,3]. En annan mekanism är agonistiska antikroppar som aktiverar receptorer inom tumörnekros-receptorfamiljen (TNFR) som stimulerar vårt immunförsvar[1,4].



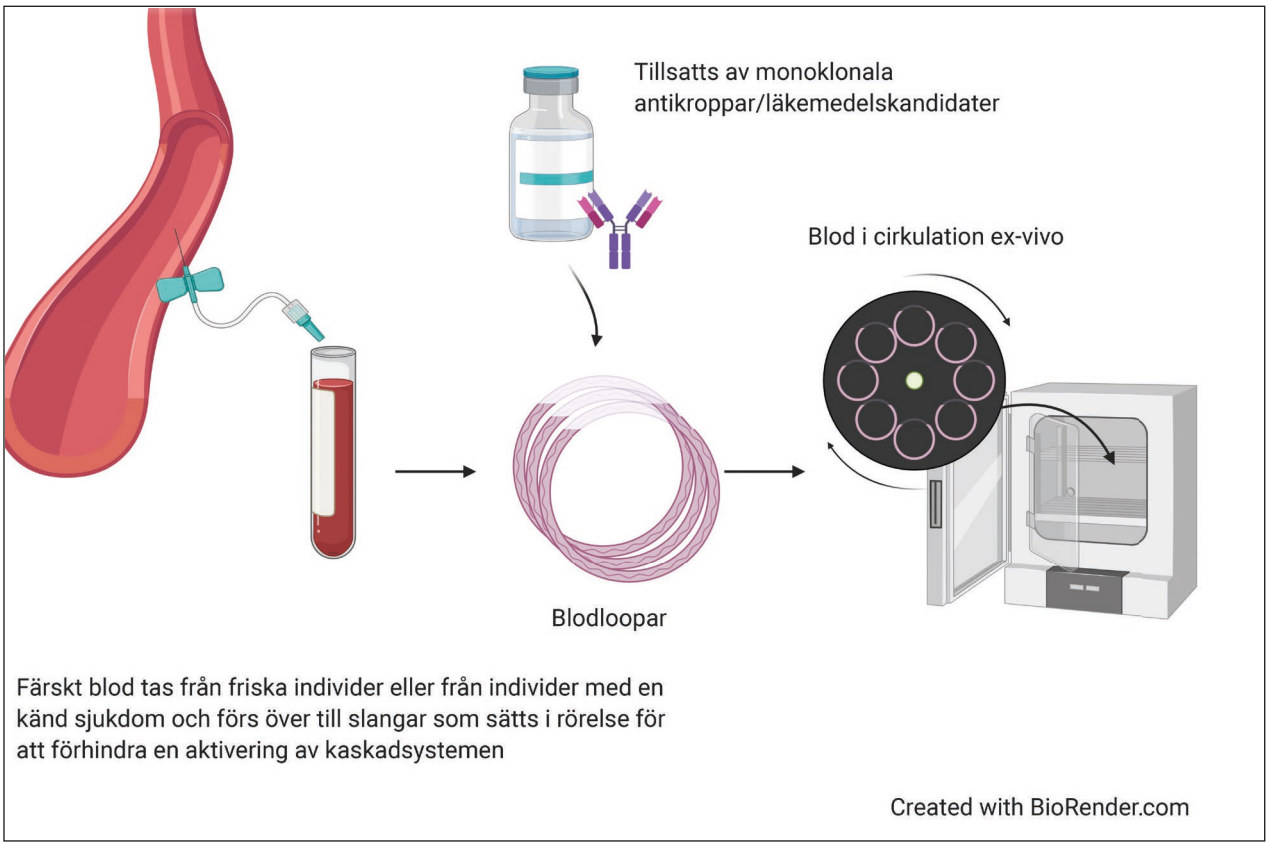
CD20, som målsöks av rituximab, uttrycks både på friska B-celler och maligna tumörceller. Rituximab är också den antikropp som alltsedan godkännandet 1997 fått störst användning inom onkologi/hematologi. Från att ha utvecklats för att behandla hematologiska sjukdomar har användningsområdet växt och idag behandlas bland annat även ett stort antal patienter med olika typer av autoimmuna sjukdomar[5]. Infusionsrelaterade reaktioner är välkända och vanliga, och en klinisk riskvärdering (tumörbörda, övrig sjuklighet mm) görs före behandlingsstart. Trots det föreligger en stor individuell skillnad i biverkningar av behandlingen. Behandlingseffekten varierar också från patient till patient.

ANALYSERAR SÄKERHET OCH EFFEKT

Vid utvecklande av monoklonala antikroppar genomförs en utvecklingsfas, innan de förs in i kliniken, under vilken både säkerhet och effekt analyseras. Antikropparnas effekter/bieffekter beror inte enbart på typen av målcell utan också på hur deras konstanta del utformas. Vid tumörbehandling designas antikroppar vanligen med en IgG1 typ, detta på grund av att IgG1 leder till en lång halveringstid, men också för att säkerställa att antikroppen kan aktivera kaskadsystem (komplementsystemet) och receptorer i det medfödda immunförsvaret, de så kallade Fc-receptorerna. Dessa receptorer finns på de så kallade Naturliga Killercellerna (NK-celler) men också på monocyter, makrofager, B-celler och neutrofiler. Fc-receptorerna finns i olika format och mängder på olika immunceller. NK-cellerna kan aktiveras när en antikropp har dekorerat en cellyta och genom att NK-cellen binder in till antikropparna via Fc-receptorn kan en aktivering av NK-cellen ske. Det leder till en degranulering av cytotoxinerna perforin och granzym som både skapar lytiska porer och aktiverar programmerad celldöd i den cell som blir utsatt för degranuleringen.

”Vid utvecklande av monoklonala antikroppar genomförs en utvecklingsfas, innan de förs in i kliniken, under vilken både säkerhet och effekt analyseras. Antikropparnas effekter/bieffekter beror inte enbart på typen av målcell utan också på hur deras konstanta del utformas.

I läkemedelsutveckling analyseras därför också säkerhetsprofilen av dessa antikroppar med avseende på deras potential att initiera cytokinfrisättning, aktivera NK-celler (nyckelceller i aktiveringen av ADCC) och komplementsys-



Kredit: skapad med Biorender.com

temet. Ofta görs dessa analyser med hjälp av renade isolat av subtyper av immunceller eller isolerade fraktioner av komplementproteiner och inte i ett humant helblodssystem innehållande alla viktiga immunologiska komponenter. Då orsakerna till bieffekter är multifaktoriella leder detta till stora svårigheter att förutsäga risken för effekt på de olika immunologiska komponenterna, och i förlängningen biverkningar, baserat på varje enskild assay.

SÅ KAN LOOPMODELLEN ANVÄNDAS

Inom organtransplantationer och vid användande av kroppsfrämmande material finns sedan tidigare etablerat en äldre och bredare analysmetod. Denna metod kan användas för analys av hur blod kan förstöra olika typer av avancerade cellterapier (IBMIR-reaktionen)[6] men också för analys av hur olika ytor som används vid ortopediska ingrepp eller dentologi[7] kan aktivera vårt medfödda immunförsvar och därmed skapa en inflammation vid ytan som satts in i kroppen. Metodiken kallas för Chandler-loop-modellen (inklusive olika varianter), och är en in vitro-simulering av blodsystemet, där både immunceller och kaskadsystem är närvarande och där analyser av interaktioner mellan till exempel ytor, terapier och blod kan genomföras.

Av intresse är att en vidareutveckling och validering av loopmodellen numera gör att den kan användas för att analysera hur nya typer av immunterapier kan påverka både vårt medfödda och adaptiva immunförsvar, då med avseende på hur behandlingen påverkar immuncellerna och kaskadsystemen[8-10]. Det unika är att vidareutvecklingar av just Chandler-loop-modellen, förutom att ge en bred bild av ovannämnda effektorsystem, möjliggör att blod kan hållas i cir-

”Metodiken kallas för Chandler-loop-modellen (inklusive olika varianter), och är en in vitro-simulering av blodsystemet, där både immunceller och kaskadsystem är närvarande och där analyser av interaktioner mellan till exempel ytor, terapier och blod kan genomföras.

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

Yescarta® (Axikabtagenciloleucel), 0,4–2 x 10^8 celler infusionsvätska, dispersion. R_x. EF. ATC-kod: ännu inte tilldelad. **Indikationer**: Behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi. YESCARTA-behandling bör initieras och övervakas av hälso-och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad i administrering och hantering av patienter som behandlas med YESCARTA. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller hjälpämne. Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapin måste beaktas. **Varningar och försiktighet:** Infusionen ska skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd: Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapier, aktiv okontrollerad infektion, aktiv transplantat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host disease, GVHD). Cytokinfrisättningssyndrom: Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, inklusive livshotande och fatala reaktioner, observerades mycket ofta med YESCARTA, med en debuttid på 1 till 12 dagar efter infusionen. Innan en Yescarta-infusion inleds måste minst 1 dos tocilizumab per patient finnas på plats och vara tillgänglig för administrering. Behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Övervaka patienter dagligen avseende tecken och symtom på CRS under minst 10 dagar efter infusion vid den kvalificerade kliniken. Rekommendera patienterna att stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik under minst 4 veckor efter infusionen och att söka omedelbar läkarvård om tecken eller symtom på CRS uppträder vid någon tidpunkt. CRS har varit känt för att förknippas med slutorgandysfunktion (t.ex. lever, njurar, hjärta och lungor). Dessutom kan förvärring av underliggande organpatologier förekomma vid CRS. YESCARTA fortsätter att expandera och är persistent efter administrering av tocilizumab och kortikosteroider. Tumörnekrosfaktor (TNF)-antagonister rekommenderas inte för behandling av YESCARTA-associerat cytokinfrisättningssyndrom. Neurologiska biverkningar: Svåra neurologiska biverkningar, som kan vara livshotande eller fatala, har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med YESCARTA. Patienter med anamnes på CNS-störningar, såsom kramper eller cerebrovaskulär ischemi, kan löpa ökad risk. Dödsfall och allvarliga fall av cerebralt ödem har rapporterats hos patienter som behandlats med YESCARTA. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på neurologiska biverkningar. Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra CRS och de neurologiska biverkningarna som patienter som står på YESCARTA upplever. Infektioner och febril neutropeni: Allvarliga infektioner har observerats mycket ofta med YESCARTA. Profylaktisk antibiotika bör administreras enligt rådande riktlinjer. Febril neutropeni har observerats hos patienter efter YESCARTA-infusion och kan förekomma samtidigt med CRS. I händelse av febril neutropeni, utvärdera för infektion och behandla med bredspektrum-antibiotika, vätskor och annan stödjande vård så som är medicinskt indikerat. HBV-reaktivering, långvariga cytopenier, tumörlyssyndrom och hypogammaglobulinemi kan förekomma hos patienter som behandlas med YESCARTA Patienter ska övervakas under resten av livet avseende sekundära maligniteter. **Innehavare av marknadsföringstillståndet:** Kite Pharma EU B.V., Nederländerna. **För information**: Kontakta Gilead Sciences Sweden AB, 08 505 718 00. Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar se www.fass.se. Minimiinformation: 06/2020 Baserad på produktresumé: 06/2020.

Reference:

1. YESCARTA Summary of Product Characteristics, June 2020.

KLINIKER KVALIFICERADE FÖR YESCARTA:

Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Skånes universitetssjukhus, Lund
Universitetssjukhuset i Linköping
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
Akademiska Universitetssjukhuset, Uppsala

GILEAD Gilead Sciences Sweden AB | Hemvärnsgatan 9, 171 54 Solna | Tel: 08 505 71 800

Kite A GILEAD Company

SE-CTH-2020-07-0005 | Date of preparation: January 2021

kulation utan att det aktiverar koagulationssystemet, och därmed krävs inte en hög dos anti-koagulant som tillsatts och provmiljön innehåller intakta nivåer av komplementfaktorer.

> ***Vi kunde (som förväntat) se, att när rituximab möter blod hos friska personer utan maligna immunceller, försvinner de immunceller som uttrycker CD20, men vi kunde också visa att detta inte följs av cytokinfrisättning, aktivering av komplementkaskadsystemet, och inte heller en aktivering av NK-celler.***

UNIKT SYSTEM MED POTENTIELLT STORT VÄRDE

Vi har tidigare använt den vidareutvecklade loopmodellen för att testa om vi kan förutspå om en antikropp kan ge upphov till oväntade biverkningar i form av cytokinfrisättning från immunceller i blodet från friska försökspersoner. I Fletcher et al. 2018 analyserade vi de kända riskantikropparna, TGN1412 (CD28-rikad antikropp), OKT3 (CD3-riktad antikropp) samt alemtuzumab (CD52-riktad antikropp) och kunde då etablera att modellen kan ge en profil av hur dessa antikroppar aktiverar cytokinfrisättning och, när det gäller alemtuzumab, även dess komplementaktiveringsprofil. I denna modell kan även mätas hur målceller aktiveras eller försvinner, beroende på vilken antikropp som använts[11]. Detta är unikt och av stort värde. Illustrativt är den katastrofala fas I-studien med CD28-riktade antikroppen TGN1412 i London 2006[12], som visade att det ofta krävs helt unika modeller för varje individuell riskantikropp för att kunna värdera en potentiell biverkningsprofil[11].

Rituximab kan, som nämnts, målsöka och döda CD20-uttryckande celler genom både antikroppsmedierad celldöd (ADCC) och komplement-medierad celldöd (CDC). Dess effekt och eventuella bieffekter är beroende av både typ av sjukdom, engagerade organ, tumörbörda samt andra individuella skillnader mellan patienter (ålder, kön, kroppsvikt). Dess effekter och bieffekter kan vara orsakade av bland annat komplementaktivering, direkt cytokinfrisättning och även allergimedierade mekanismer. Rituximab är vanligen en säker och väl tolererad behandling men det är välkänt att behandlingen kan leda till varierande grad av cytokinfrisättningsreaktioner, tumörlys samt även (mer sällsynt) allergiska reaktioner. Vidare leder behandlingen till B-cellsdepletion med risk för sekundära infektioner.

För att gå vidare och studera hur effekten av rituximab skiljer sig åt mellan personer utan tumörceller i blod, jämfört med personer med cirkulerande tumörceller, använde vi oss av loopmodellen i den nyligen publicerade studien och inkluderade både friska individer (n=5) samt patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (n=6). Detta för att, för första gången, analysera hur denna ex vivo-blodmodell kan ge information om indikationsspecifika immunsvar när rituximab möter blod[1]. Detta genom att jämföra cytokinfrisättning, komplementaktivering och B-cellsdepletion hos försökspersonerna.

FYND VID ANALYS MED LOOPMODELLEN

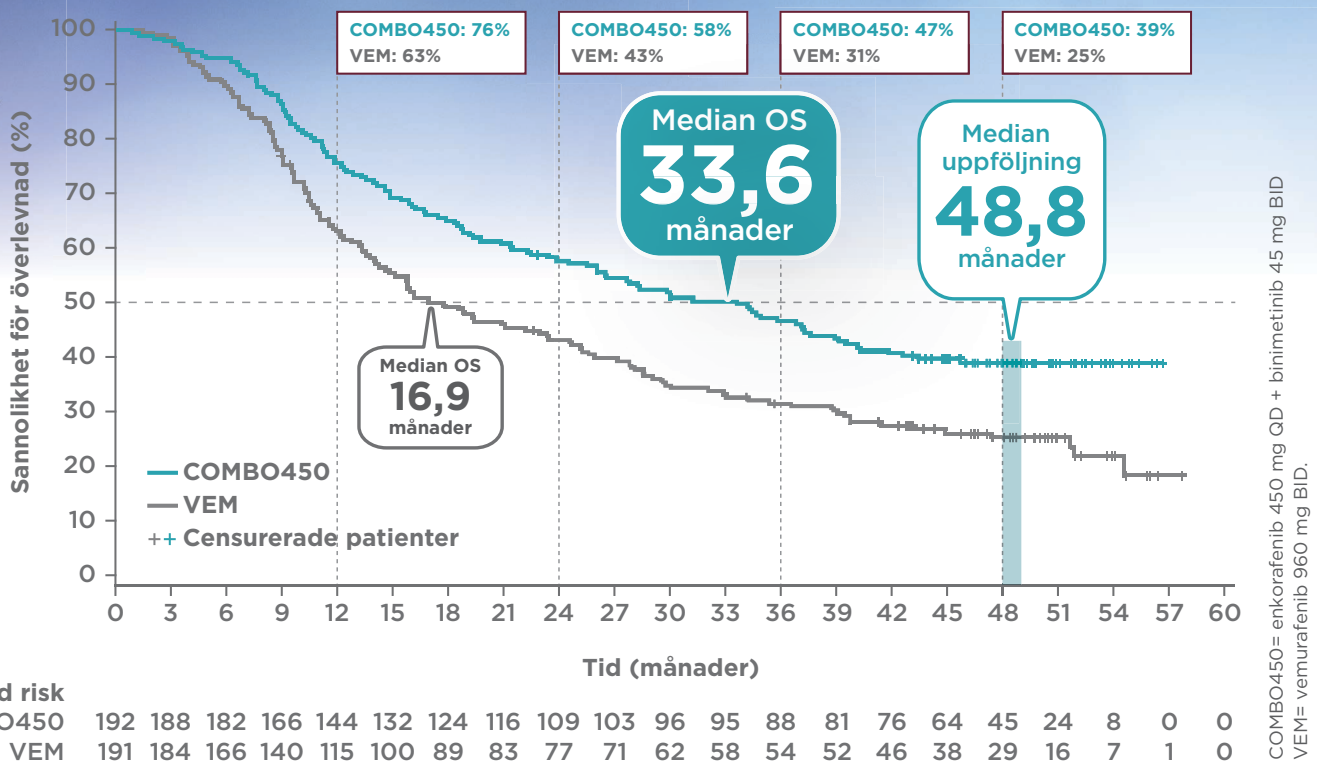
Vi kunde (som förväntat) se, att när rituximab möter blod hos friska personer utan maligna immunceller, försvinner de immunceller som uttrycker CD20, men vi kunde också visa att detta inte följs av cytokinfrisättning, aktivering av komplementkaskadsystemet, och inte heller en aktivering av NK-celler. Däremot sågs hos patienter med en diagnostiserad KLL-sjukdom och cirkulerande tumörceller mätbara immunsvar som kunde relateras till en aktivering av ADCC och CDC med åtföljande komplementaktivering samt även cytokinfrisättning från cirkulerande NK-celler. Det förelåg också en signifikant variation i cytokinfrisättning mellan patienterna. Vid uppföljning efter studien har tre av sex patienter behandlats med CD20-antikroppar (rituximab och obinutuzumab) och då utvecklat varierande grad av CRS. Intressant nog noterades det även anekdotiskt att en KLL-patient, som inte hade cirkulerande NK-celler, inte heller uppvisade någon mätbar cytokinfrisättning i loopsystemet och uppvisade inte antikroppsmedierad celldöd. Däremot uppmättes celldöd när en monoklonal antikropp som målsöker CD52 användes. CD52 uttrycks på bland annat B-celler, T-celler och monocyter.

Vidare studerade vi i loop-modellen hur olika typer av modifierade rituximab-varianter samt blockering av CDC och ADCC påverkade immunsvaret. Vi kunde då se att en försämrad komplementaktivering genom en blockering av komplement eller genom användande av en muterad antikropp, som försämrande komplementaktiveringen, påverkade behandlingens effekt (mätt med effektmått celldöd) negativt. När NK-cellernas funktion blockerades genom att blockera Fc-receptorn CD16, skedde en förskjutning av effekten av antikroppen från ADCC mot CDC (celldöd) men detta gav också en ökad cytokinfrisättning vilket skulle kunna leda till ökad risk för biverkningar i form av cytokinfrisättningssyndrom. Denna förskjutning kan bero på en ökad aktivering av granulocyter som förstärks genom en interaktion med andra Fc-receptorer så som CD32, istället för CD16, alternativt en komplementmedierad granulocytaktivering. För att förstå detta bättre måste ytterligare stu-

Ingår i läkemedels-förmånerna

BRAFTOVI®▼ (enkorafenib) + MEKTOVI®▼ (binimetinib) för vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med BRAF V600-mutation.[1,2]

Uppdaterade överlevnadsdata visar:[3]



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.

COMBO450 minskade risken för död med 39% (HR=0,61 [95% CI, 0,48–0,79]) i jämförelse med VEM[3]

Referenser: 1. Braftovi® produktresumé, senaste översyn 2020-06-03. **2.** Mektovi® produktresumé, senaste översyn 2018-10-30. **3.** Liszkay et al. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 9512)

▼ Dessa läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Braftovi® ▼ (enkorafenib) Rx, F, Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EC03
Beredningsform: Kapslar á 50 mg eller 75 mg.
Melanom: Rekommenderad dos vid melanom enkorafenib är 450 mg (sex 75 mg-kapslar) en gång dagligen, när det används i kombination med binimetinib. **Verksam beståndsdel:** enkorafenib. **Indikation:** enkorafenib i kombination med binimetinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAFV600-mutation; i kombination med cetuximab för behandling av vuxna patienter med metastaserad kolorektalcancer (mCRC) med en BRAFV600E-mutation, som tidigare har fått systemisk behandling. Innan patienterna tar enkorafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAFV600. **Varningar och försiktighet:** För ingående beskrivning av varningar och försiktighet angående **test av BRAF-**mutation, **vänsterkammardysfunktion (LVD),** blödning, ögonbiverkningar, QT-förlängning, nya primära maligniteter, avvikande levervärden, nedsatt leverfunktion, effekter av andra läkemedel på enkorafenib se www.fass.se. **Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner:** Samtidig administrering av enkorafenib och starka CYP3A4-hämmare ska undvikas, samt att måttliga CYP3A4-hämmare och CYP3A4-substrat ska administreras med försiktighet. Alternativa substanser med ingen eller minimal potential att inducera CYP3A ska övervägas. Fullständig information finns i avsnitt 4.5 i produktresumén for Braftovi. Produktresuméns senaste översyn 2020-06-03.

Mektovi® ▼ (binimetinib) Rx, F, Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EE03
Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. **Beredningsform:** Tabletter á 15 mg. **Verksam beståndsdel:** binimetinib. ***Dosering:*** Den rekommenderade dosen binimetinib är 45 mg (tre 15 mg-tabletter) två gånger dagligen med cirka 12 timmars intervall, vilket motsvarar en total daglig dos på 90 mg. **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 BRAFV600. **Varningar och försiktighet:** För ingående beskrivning av varningar och försiktighet angående test av BRAF-mutation, patienter vars sjukdom progredierat på en BRAF-hämmare, patienter med hjärnmetastaser, Vänsterkammardysfunktion (LVD), blödning, ögonbiverkningar, Förhöjt kreatinfosfokinas (CK) och rabdomyolys, hypertoni, Venös tromboembolism (VTE), Pneumoni/interstitiell lungsjukdom (ILS), Nya primära maligniteter, Avvikande levervärden, nedsatt leverfunktion, laktosintolerans se www.fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2018-10-30.

För fullständig förskrivarinformation och pris vänligen se respektive produktresumé på *www.fass.se.*

Pierre-Fabre Pharma Norden AB. Telefon: 08-625 33 50.
Postadress: Karlavägen 108, 115 26, Stockholm, Sweden.
vigilancenorden@pierre-fabre.com.

SE/BRAF/02/21/0004 Februari 2021

Pierre Fabre Pharma Norden AB

BRAFTOVI® (enkorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib)

© 2021 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.

dier genomföras. Vidare kunde vi i modellen studera förskjutningar i uttrycket av CD20 på B-celler samt CD16 på NK-celler som en följd av rituximabexponering möjligen orsakad av ”shaving” eller trogocytos. Vi kunde även beskriva att den mängd B-lymfocyter som antikroppen kunde avdöda varierade och att effekt och biverkningsprofil tedde sig individspecifik.

MÖJLIGT FÖRUTSPÅ EFFEKT/BIEFFEKT?

I förlängningen skulle användandet av loop-modellen kunna innebära en möjlighet att förutspå hur en patient kommer att svara på en specifik antikroppsbehandling, genom att använda analysen patientspecifikt före terapistart. Detta eftersom mängden NK-celler, kvaliteten hos NK-cellerna (deras cytolytiska förmåga) och även individuella skillnader i komplementsystemets kapacitet (aktivering och inhibering av komplementkaskaden) mellan individer påverkar behandlingseffekten vid antikroppsbaserad behandling.

Vidare skulle systemet kunna användas för att i ett ”brett” helblodssystem kunna värdera risken för uppträdande av bieffekter. Något som kan vara av värde både i utvecklandet av nya terapier, speciellt för att minimera riskerna för försökspersoner under utvecklingsfasen, och även vid användande av etablerade behandlingar, för att värdera den individuella risken för cytokinfrisättningsreaktioner och tumörlyssyndrom.

Begränsningen i vår studie ligger i antal observationer men vi tycker det är av stort värde att gå vidare med att studera om blodloopen skulle kunna användas för att både karakterisera effekt och biverkningsprofil vid olika typer av immunterapier i framtiden.

***Fotnot**, competing interests: Sara Mangsbo har grundat Immuneed AB (www.immuneed.com) som tillhandahåller den tekniska plattformen som möjliggör analyser av effekter och immunotoxicitet när läkemedel möter blod/blodkomponenter. Sara Mangsbo sitter också i styrelsen för Immuneed AB.*

REFERENSER

1. Eltahir, M., et al., Profiling of donor-specific immune effector signatures in response to rituximab in a human whole blood loop assay using blood from CLL patients. Int Immunopharmacol, 2021. 90: p. 107226.

2. Sandin, L.C., et al., Local CTLA4 blockade effectively restrains experimental pancreatic adenocarcinoma growth in vivo. Oncoimmunology, 2014. 3(1): p. e27614.

3. van Hooren, L., et al., Local checkpoint inhibition of CTLA-4 as a monotherapy or in combination with anti-PD1 prevents the growth of murine bladder cancer. Eur J Immunol, 2017. 47(2): p. 385-393.

4. Mangsbo, S.M., et al., The human agonistic CD40 antibody ADC-1013 eradicates bladder tumors and generates T-cell-dependent tumor immunity. Clin Cancer Res, 2015. 21(5): p. 1115-26.

5. Edwards, J.C.W., et al., Efficacy of B-Cell–Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. New England Journal of Medicine, 2004. 350(25): p. 2572-2581.

6. Cabric, S., et al., Islet surface heparinization prevents the instant blood-mediated inflammatory reaction in islet transplantation. Diabetes, 2007. 56(8): p. 2008-15.

7. Thor, A., et al., The role of whole blood in thrombin generation in contact with various titanium surfaces. Biomaterials, 2007. 28(6): p. 966-74.

8. Fletcher, E.A.K., et al., Formation of Immune Complexes with a Tetanus-Derived B Cell Epitope Boosts Human T Cell Responses to Covalently Linked Peptides in an Ex Vivo Blood Loop System. J Immunol, 2018. 201(1): p. 87-97.

9. Mangsbo, S.M., et al., Complement activation by CpG in a human whole blood loop system: mechanisms and immunomodulatory effects. J Immunol, 2009. 183(10): p. 6724-32.

10. Vogel, S., et al., Antibody induced CD4 down-modulation of T cells is site-specifically mediated by CD64(+) cells. Sci Rep, 2015. 5: p. 18308.

11. Fletcher, E.A.K., et al., Extracorporeal human whole blood in motion, as a tool to predict first-infusion reactions and mechanism-of-action of immunotherapeutics. Int Immunopharmacol, 2018. 54: p. 1-11.

12. Suntharalingam, G., et al., Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412. New England Journal of Medicine, 2006. 355(10): p. 1018-1028.

MATTIAS MATTSSON, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET OCH HEMATOLOGEN, VO BLOD- OCH TUMÖRSJUKDOMAR, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, MATTIAS.MATTSSON@AKADEMISKA.SE

SARA MANGSBO, INSTITUTIONEN FÖR FARMACEUTISK BIOVETENSKAP, SCIENCE FOR LIFE LABORATORY, UPPSALA UNIVERSITET OCH IMMUNEED AB, UPPSALA, SARA.MANGSBO@FARMBIO.UU.SE

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: L01EC03.

▼ **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 2020-06-02. 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.

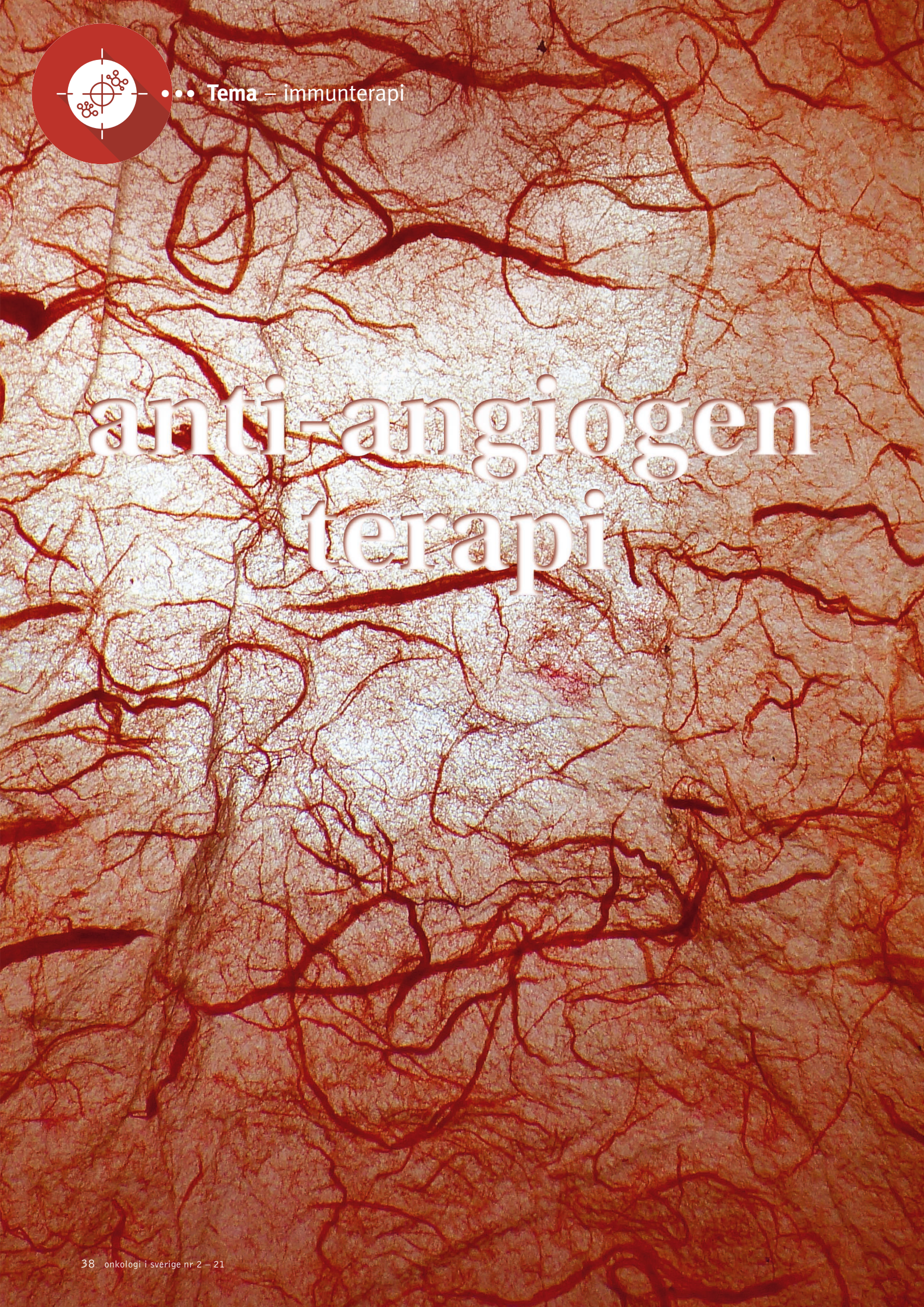
SE/BRAF/08/20/0008 Augusti 2020

Pierre Fabre Pharma Norden AB

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

BRAFTOVI® ▼ (encorafenib)

anti-angiogen terapi



Att öppna dörrarna för tumörriktade T-celler

– hur anti-angiogen terapi kan förbättra immunterapi

Immunterapi har revolutionerat cancerbehandling och ingivit nytt hopp till patienter med aggressiv cancer, men effektiviteten hämmas av att tumörens blodkärl ofta är dysfunktionella och dåliga på att attrahera immunceller. Genom att farmakologiskt förbättra blodkärlens funktion kan man öka T-cellsrekryteringen till tumören, och därmed effektivisera terapin.

Vi lever i en spännande tid för cancerforskning och onkologi, där en ökad förståelse för samspelet mellan tumörceller och normala celler i mikromiljön ger nya möjligheter att behandla cancer, och där den mest dynamiska utvecklingen just nu sker inom immunterapi. Kirurgi, strålning, cellgifter och farmakologisk behandling riktad mot tumörcellerna har länge utgjort grundbulten för cancerterapi. Men aggressiv metastaserande cancer och cancerformer som växer invasivt in i vitala organ är utmanande att behandla och kräver en större vapenarsenal. Under det senaste decenniet har immunterapi fått ett riktigt genombrott som terapi, och visat sig vara effektiv som behandling även för flera spridda cancerformer som tidigare inte kunnat botas. Men tyvärr är det ännu bara en andel av cancerpatienter som hjälps av immunterapi.

> ***Tyvärr påverkas blodkärlens funktion av tumören, vilket i många fall medför en försämrad förmåga att interagera med T-celler och hjälpa dessa att ta sig in i tumörvävnaden. Nya studier har visat att anti-angiogen terapi kan leda till en normalisering av blodkärlens funktion, och därmed effektivisera immunterapi.***

Gemensamt för de flesta former av immunstimulerande terapi som används idag är att de antingen bygger på utveckling eller aktivering av tumördödande T-celler, som i sin tur behöver ha tillgång till tumörvävnaden för att utöva sin effekt. T-celler rör sig i cirkulationen och kan ta sig in i tumören genom att interagera med de endotelceller som klär insidan av tumörens blodkärl. Tyvärr påverkas blodkärlens funktion av tumören, vilket i många fall medför en försämrad förmåga att interagera med T-celler och hjälpa dessa att ta sig in i tumörvävnaden. Nya studier har visat att anti-angiogen terapi kan leda till

en normalisering av blodkärlens funktion, och därmed effektivisera immunterapi. Här sammanfattar vi de molekylära mekanismerna som är inblandade i rekrytering av T-celler till tumören, hur dessa störs i samband med cancer och hur processen kan optimeras genom att kombinera immunterapi med behandling riktade mot blodkärlen.

ATT STYRA ETT T-CELLSSVAR

Idén att kroppens immunsystem kan hindra tumörutveckling är inte ny. De första observationerna som stöder att immunstimulering kan användas som cancerterapi är redan från 1891, då William Coley behandlade cancerpatienter med streptokocker. Interferoner är brett immunstimulerande och har länge använts för att exempelvis behandla lymfom och melanom. I andra cancerformer använder man sig liksom Coley av kroppens naturliga svar på infektioner för att hämma tumörtillväxt. Urinblåsecancer behandlas med instillationer i blåsan med Bacillus Calmette-Guérin (BCG), ett derivat av mycobacterium bovis som även använts vid vaccinering mot tuberkulos. Man har länge arbetat med utveckling av cancervaccin riktade mot generella tumörantigen som gp100, eller dendritcellsbaserade vaccin där man injicerar dendritceller som pulsats med tumörlysat eller tumörantigen. GVAX är ett exempel på vaccin, där autologa tumörceller som modifieras för att uttrycka GM-CSF används för att stimulera ett specifikt immunsvar mot tumören. Ett annat sätt att stimulera tumörimmunitet som nu börjar få genomslag är att använda onkolytiska virus, som både lyserar tumörceller och släpper ut tumörantigen och samtidigt inducerar en pro-inflammatorisk miljö.

Men det stora genombrottet för immunterapi är främst kopplat till terapier som antingen bygger på terapeutisk infusion av autologa T-celler, som antingen expanderats från tumören eller utrustats med chimära antigenreceptorer (CAR), eller terapier som bygger på användande av så kallade checkpointhämmare, antikroppar som neutraliserar negativa feedback-signaler som hämmar T-cellsaktivering. De vanligaste checkpointhämmarna är α-CTLA4 (e.g. Ipilimumab), α-PDL1 (e.g. Pembrolizumab, Nivolumab) och α-PD1 (e.g. Atezolizumab, Avelumab). Gemensamt för alla dessa typer av immunterapi är att verkningsmekanismen antingen är helt eller delvis beroende av att aktiverade tumörspecifika T-celler tar sig in i tumörvävnaden där de kan känna igen och döda maligna celler.

EFFEKTEN KAN UTEBLI HELT

Medan de tekniker som bygger på infusion av autologa T-celler är komplexa och kan behöva utvecklas ytterligare för att tillgodogöra patienter på bred front är checkpointhämmarna lättillgängliga och har redan godkänts för en rad olika cancerformer. Men för de cancerformer där checkpointhämmare godkänts svarar fortfarande bara en andel av patienterna på behandlingen, och för vissa cancerformer uteblir den terapeutiska effekten helt. En större förståelse för varför en del patienter svarar på behandlingen och inte andra kan leda till identifiering av prognostiska biomarkörer och kan också möjliggöra utveckling av nya kombinationsbehandlingar som kan expandera den gruppen som svarar på behandling. Man har sett en klar korrelation mellan var T-cellerna befinner sig i tumören och hur patienterna svarar på terapi. De patienter som har tumörer där T-celler infiltrerar in i tumören svarar i allmänhet bättre på terapi medan patienter med tumörer som är exkluderade från T-celler eller där T-cellerna återfinns endast i tumörkanten men inte inne i tumören ofta är resistenta mot checkpointinhibitorer.

Flera delförklaringar till resistens mot checkpointhämmare har lyfts fram. Om tumörerna är infiltrerade med T-celler men patienten ändå inte svarar på terapi kan detta bero på immunsuppression i tumörmikromiljön som inaktiverar T-cellerna. Låg T-cellsinfiltration i tumören är ofta kopplat till en låg mutationsfrekvens, vilket ger få effektiva tumörantigen för immunsystemet att känna igen. I de tumörer där T-celler återfinns i kanterna runt tumören kan problemet istället handla om att tumörkärlen inte är kapabla att rekrytera T-celler in i tumören, och i dessa fall kan känsligheten återställas med en blodkärlsinriktad behandling.

> ***Tumörer behöver tillgång till cirkulationssystemet för att kunna växa till och är ofta rikt vaskulariserade, men de blodkärl som försörjer tumörvävnaden påverkas av mikromiljön och har därför ofta en förändrad funktion i jämförelse med normala kärl.***

SÄMRE ÄN NORMALA BLODKÄRL

Tumörer behöver tillgång till cirkulationssystemet för att kunna växa till och är ofta rikt vaskulariserade, men de blodkärl som försörjer tumörvävnaden påverkas av mikromiljön och har därför ofta en förändrad funktion i jämförelse med normala kärl (Figur 1).

Alla växande vävnader behöver ha tillgång till blodkärl för att försörjas med syre och näringsämnen och transportera bort avfallsprodukter. Brist på tillräcklig syresättning leder till stabilisering av Hypoxia Inducible Factor (HIF)-1a, en transkriptionsfaktor som styr uttrycket av en rad pro-angiogena gener inklusive den som kodar för Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). VEGF diffunderar i vävnaden och binder till VEGF-receptor

(VEGFR)2 på närliggande blodkärl, vilket stimulerar endotelcellerna att bilda nya grenar från dessa blodkärl som växer in mot tumörvävnaden. Tumörer kan också stimulera kärlbildning genom att stimulera att blodkärl delar på sig på längden, en process som innefattar bildandet av så kallade intraluminala pelare och expansion av kärlen. Alternativt kan tumörcellerna växa invasivt runt redan existerande blodkärl. I många fall sker flera av dessa processer samtidigt, och tumören kan också förändras över tid och exempelvis gå från att främst inducera blodkärl till att växa invasivt.

> ***Det adaptiva immunförsvaret mot cancer bygger på att B- och T-celler med rätt specificitet aktiveras av antigenpresenterande celler som tagit upp tumörantigen och visar dessa på sin cellyta.***

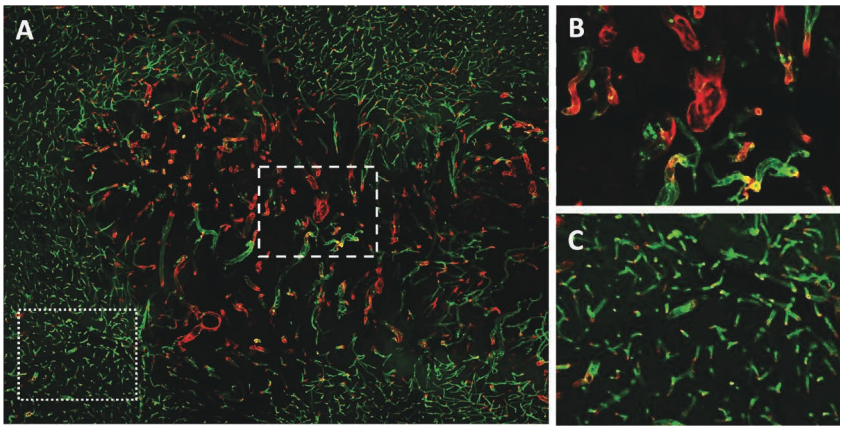
KAN GE UPPHOV TILL ÖDEM

Oavsett hur blodkärlen bildats i tumören påverkas de av tillväxtfaktorstimulering i tumörens mikromiljö, och fungerar därför generellt inte på samma sätt som normala blodkärl. Blodkärl är specialiserade för sin miljö i olika organ, och kan plastiskt ändra form och funktion beroende på stimulering från omgivningen. Tumörkärl påverkas i olika grad av den specifika miljö som tumören framkallat, framförallt genom parakrin signalering, och förändringen i kärlen bidrar sedan till att etablera miljön. Cell-cell-kontakterna mellan endotelcellerna är ofta sämre i tumörkärl, kärlen är därför mer permeabla vilket kan leda till ödem. Kapillärernas pericyt-inklädning kan vara bristfällig, och kärllumen är ofta förstorad och mycket oregelbunden med frekventa intraluminala pelare. Kärlnätet är oregelbundet och blodflödet kan vara heterogent i tumören över tid. En illa fungerande kärlbädd ger upphov till intermittent hypoxi och ytterligare produktion av pro-angiogena faktorer, vilket leder till en ond cirkel. Eftersom tumörbiologin kan skilja sig markant både mellan och inom en diagnosgrupp är också tumörkärlen påverkade i olika grad och har specifika karaktäristiska drag. Men generellt har tumörkärl ett förändrat genuttryck som är mer inriktat på kärlbildning än stabilitet och immuncellsrekrytering.

STYR REKRYTERING AV T-CELLER

Det adaptiva immunförsvaret mot cancer bygger på att B- och T-celler med rätt specificitet aktiveras av antigenpresenterande celler som tagit upp tumörantigen och visar dessa på sin cellyta. Detta sker i lymfoida organ, och framförallt i de lymfknutor som dränerar tumören. T-celler som blir aktiverade i lymfoida organ lämnar därefter lymfknutan via efferenta lymfkärl, når blodsystemet via ductus thoracicus och kan sedan ta sig in i det affekterade organet genom att binda till adhesionsmolekyler och chemokiner som blodkärlens endotelceller visar upp på cellytan.

Rekrytering av leukocyter från blodbanan till vävnaden innefattar flera steg, där immuncellerna först stoppas upp och börjar rulla långsammare då de binder till selektiner (P-, E-, L-selektin), och sedan binder till specifika chemokiner och adhesionsmolekyler (ICAM-1, VCAM-1) på endotelcellernas yta, vilket leder till att immuncellerna avstannar på kärlytan och kan transmigrera genom endotelcellerna och stödjecellerna och ta sig in i vävnaden. Processen är nödvändig för att immuncellerna som cirkulerar i kroppen ska ta sig till de specifika vävnader där de behövs. Därför är det också viktigt att uttrycket av selektiner, adhesionsmolekyler och chemokiner, som tjänar som ”inkastare” åt immuncellerna, är strikt reglerad. Endotelcellerna aktiveras av innata immunceller e.g. makrofager, som finns i vävnaden och utsöndrar pro-inflammatoriska faktorer (exempelvis Tumor Necrosis Factor (TNF)-α) när de stimuleras av så kallade pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) vid infektion, eller av så kallade damage-associated molecular patterns (DAMPs) vid vävnadsskada.



Figur 1: Blodkärl i tumörer är abnorma och dysfunktionella. A: Immunfärgning av en mushjärna med GL261 gliom. Blodkärlen är färgade med en antikropp mot CD31 (rött) och de perfunderade kärlen är också inmärkta med ett lektin (grönt) som injicerats intravenöst. Blodkärl i tumören (streckad linje och förstorade i B) är dilaterade och oregelbundna och en stor andel av kärlen är inte perfunderade. Blodkärlen i den normala delen av hjärnan (prickad linje och förstorade i C) är smalare med en regelbunden struktur och är fullständigt perfunderade. Mikroskopbild av Hua Huang.

I tumörer är det system som ska initiera leukocytrekrytering intakt, det vill säga tumörbildning ger DAMPs som aktiverar innata immunceller, men tyvärr svarar tumörendotelet dåligt på dessa signaler. Detta beror på crosstalk mellan pro-angiogen signalering via VEGFR2 och pro-inflammatorisk signalering via TNF-α-receptorn, där VEGFR2-inducerade signalvägar hämmar aktivering av nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NFkB)-signalering (som krävs för uppreglering av selektiner, adhesionsmolekyler och chemokiner. Ett högt uttryck av VEGF i tumörvävnad leder därför till att färre leukocyter fäster till endotelcellerna i tumörkärlen och tar sig ut i vävnaden.

Vid sidan av att förbättra rekrytering av immunceller kan anti-angiogen behandling också förbättra funktionen hos T-cellerna genom att normalisera tumörens mikromiljö.

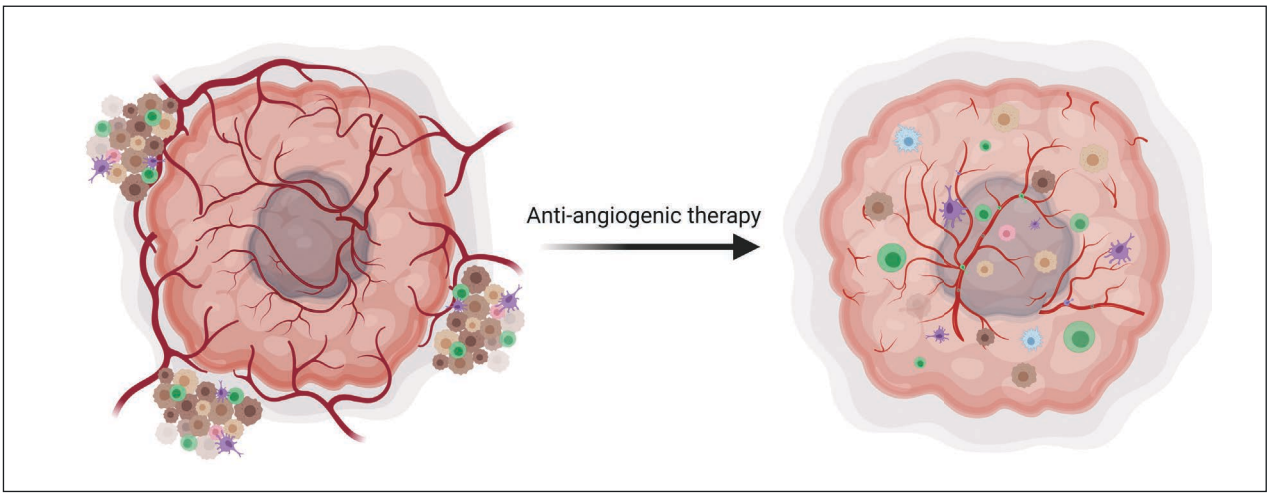
FÖRBÄTTRAR TUMÖRENS MIKROMILJÖ

Neutraliserande antikroppar och tyrosinkinasinhibitorer som hämmar VEGF/VEGFR2-signalering har blivit godkända som anti-angiogen terapi och används i kliniken för en rad cancertyper, men har ofta en begränsad effektivitet. Ursprungstanken att behandla cancer genom att hindra blodkärlsbildning har visat sig vara svårgenomförlig. I många fall verkar effekten av anti-angiogen behandling istället bero på en normalisering av blodkärlens funktion, vilket underlättar tillförseln av annan cancerterapi. Genom att hämma den kontinuerliga VEGF/VEGFR2-signalering som driver på utvecklingen av abnorma blodkärl kan åtminstone en del av tumörkärlens förmåga att svara på inflammatoriska signaler återställas. Den pro-inflammatoriska miljön som redan finns i tumören leder då till att adhesionsmolekyler och chemokiner uttrycks på endotelcellerna, vilket gör det möjligt för T-celler att binda till blodkärlens lumen, transmigrera in i vävnaden och oskadliggöra tumörceller (Figur 2).

Vid sidan av att förbättra rekrytering av immunceller kan anti-angiogen behandling också förbättra funktionen hos T-cellerna genom att normalisera tumörens mikromiljö. Pre-kliniska studier har visat att behandling med anti-angiogen terapi leder till att blodkärlen får en mer normal morfologi, att blodgenomströmningen i tumören förbättras och att kärlen stabiliseras och blir mindre genomsläppliga. På samma sätt har men kunnat koppla anti-angiogen behandling till en ökad genomblödning av tumören, exempelvis hos patienter med glioblastom, men av naturliga skäl är evidensen från humana tumörer lägre och bygger framförallt på korrelationer.

MOTVERKA ETT LÅGT SYRETRYCK

Den sammantagna forskningen stödjer att anti-angiogen terapi i många fall förbättrar blodkärlens funktion i tumören, men manar också till utveckling av biomarkörer för att kunna följa behandlingseffekten och möjliggöra optimering av läkemedelsdosering. En bättre fungerande kärlbädd har ytterligare fördelar för immunterapi då detta kan ge en mikromiljö som förbättrar T-cellernas funktion genom att motverka ett lågt syretryck. T-celler har en minskad förmåga att proliferera och utöva sin effektorfunktion när syretillgången är begränsad. En ytterligare fördel med en förbättrad blodkärlsfunktion i tumören är att bortförsel av metabola avfallsprodukter blir mer ef-



Figur 2: Anti-angiogen terapi kan leda till att blodkärlen normaliseras, vilket möjliggör att immunceller kan binda till blodkärlens lumen och rekryteras in i tumörvävnaden. Schematisk bild av Mohanraj Ramachandran med Biorender.com.

Nu med rekommendation från NT-rådet.[1]

LIBTAYO® (cemiplimab)

Den första godkända behandlingen vid avancerad kutan skivepitelcancer (CSCC).[2]

PD-1-hämmare

LIBTAYO som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad eller lokalt avancerad kutan skivepitelcancer som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller kurativ strålning.[2]

Responsfrekvens (ORR):

- ORR var **49,2** %, **43,6** % och **41,1** % i respektive behandlingsgrupp.*

Tid till respons:

- Mediantid till respons var uppnådd vid första uppföljning, vilket var 8 eller 9 veckor.

Responsduration (DOR):

- Median DOR uppnåddes inte vid tiden för cut-off.**
- 89 % av responserna (76 av 85) var pågående vid sista uppföljningen.

*Grupp 1: metastaserad CSCC 3 mg/kg varannan vecka (N=59; 95 % CI: 35,9-62,5 %); Grupp 2: lokalt avancerad CSCC 3 mg/kg varannan vecka (N=78; 95 % CI: 32,4-55,3 %); Grupp 3: metastaserad CSCC 350 mg var tredje vecka (N=56; 95 % CI: 28,1-55,0 %)

**I grupperna 1, 2, och 3 var median uppföljningstid 16,5 mån, 9,3 mån och 8,1 mån respektive.

Referenser: 1. NT-rådets yttrande till landstingen 2021-01-15; 2. LIBTAYO produktresumé

LIBTAYO® (cemiplimab) 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, Rx, EF, L01XC33. Cemiplimab är en human monoklonal antikropp riktad mot PD-1 receptorn. **Indikation:** LIBTAYO som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad eller lokalt avancerad kutan skivepitelcancer som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller kurativ strålning. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Immunrelaterade biverkningar kan inträffa under behandlingen men också efter att behandlingen avslutats. Beroende på biverkningsgraden ska LIBTAYO dosjusteras eller avbrytas och kortikosteroider administreras. Patienter som behandlas med LIBTAYO måste få patientguiden och patientvarningskortet som ska hjälpa till att identifiera och rapportera symtom på biverkningar från behandlingen med LIBTAYO. **Dosering:** Den rekommenderade dosen för LIBTAYO är 350 mg var tredje vecka, givet som en intravenös infusion under 30 minuter. **Förpackning:** Injektionsflaska innehållande 7 ml (350 mg cemiplimab). För ytterligare säkerhetsinformation och övrig information se www.fass.se. **Kontaktuppgifter:** LIBTAYO tillhandahålls av Sanofi AB, tel +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av produktresumé: 2020-11-25.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

SANOFI GENZYME | REGENERON

Sanofi och Regeneron samarbetar i ett globalt forsknings- och utvecklingsprogram samt med marknadsföringen av Libtayo® (cemiplimab). © 2019 Sanofi AB and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved. MAT-SE-2100068(v 1.0)Jan 2021

Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockhom, Telefon 08-634 50 00, Infoavd@sanofi.com, www.sanofi.se, www.libtayo.se

fektiv. Ett lågt pH-värde i tumörmikromiljön kan hämma immunaktivering genom att minska funktionen hos cytotoxiska T-celler och samtidigt främja regulatoriska T-celler. En ytterligare aspekt är att flera olika tillväxtfaktorer som visat sig stimulera kärltillväxt, inklusive VEGF, PDGF, HGF och ANGPT2, också kan binda till receptorer på immunceller. En hämning av dessa tillväxtfaktorer kan därför direkt påverka immuncellernas funktion.

KOMBINATION GER POSITIV EFFEKT

Ett flertal prekliniska studier har visat positiva effekter av att kombinera olika typer av immunterapi med anti-angiogen terapi riktad mot VEGF-inducerade signalvägar. Man har kunnat påvisa ett mekanistiskt samband mellan en förbättrad behandlingseffekt och en ökad infiltration av T-celler. Studier har också visat att en antikropp som samtidigt neutraliserar VEGF och ANGPT2-signalering ökar svaret på anti-PD-1 checkpointblockad i prekliniska tumörmodeller, och det är troligt att flera olika kärlnormaliserande behandlingar kommer att ha en liknande effekt.

Det pågår nu ett stort antal kliniska studier där man kombinerar immunterapi med antikroppar som neutraliserar pro-angiogena tillväxtfaktorer eller tyrosinkinasinhibitorer som hämmar deras nedströms signalvägar. Positiva resultat från fas III-studier inkluderar IMBrave150-studien där Atezolizumab (α-PD-L1) i kombination med Bevacizumab (α-VEGF) visat sig vara mer effektivt än sorafenib för behandling av patienter med icke-operabel hepatocellulär cancer. Ett annat exempel är IMmotion151 fas III-studien där man fann att Atezolizumab och Bevacizumab var mer effektivt än sunitinib som terapi för patienter med icke-operabel njurcancer. I Keynote-426 fas III-studien fann man att kombinerad behandling med Axitinib (hämmar VEGFR1-3, PDGFR och c-kit) och Pembrolizumab (α-PD-1) var mer effektivt som behandling av patienter med avancerad njurcancer än sunitinib. Fler tidiga studier i andra typer av cancer har visat lovande resultat, men effektiviteten varierar. Det är troligt att kombinationsbehandling framförallt kommer att vara användbar för icke-operabla tumörer där höga nivåer av pro-angiogena faktorer ger upphov till abnorma, dåligt fungerande tumörkärl och en dålig rekrytering av T-celler.

Vid sidan av blodkärlens betydelse för rekrytering av immunceller kan endotelcellerna också direkt påverka T-cellernas funktion genom att uttrycka immunmodulerande molekyler. Ett exempel på detta är enzymet IDO1, vars nivå ökar i endotelceller i tumörer som svar på interferon-signalering från aktiverade T-celler. Uttryck av IDO1 på endotelcellerna tjänar som en negativ feedback-loop som dämpar T-cellsaktivering, och farmakologisk hämning av IDO1 kan förbättra känsligheten för immunterapi. Andra molekyler som uttrycks på tumörendotelet, exempelvis FasL, kan inducera apoptos specifikt i cytotoxiska T-celler, och öka andelen regulatoriska T-celler i tumören. Hämning av FasL-uttryck via inhibition av VEGF och PGE2 ökade andelen cytotoxiska T-celler och minskade tumörtillväxt i prekliniska försök. Vår kunskap om hur specifikt genuttryck på endotelcellernas yta påverkar T-cellsaktivering i tumören är fortfarande ofullständig. En mer riktad hämning av specifika aspekter av endotelcellernas funktion skulle kunna ge ett skarpare verktyg för att förbättra terapisvar.

SAMMANFATTNING OCH FRAMTIDSUTSIKTER

Att kombinera immunterapi med anti-angiogen behandling som normaliserar blodkärlen har visat lovande resultat i pre-kliniska och kliniska studier, och flera kombinationsbehandlingar förväntas godkännas inom de närmaste åren. En ökad kunskap om hur blodkärl och immunceller interagerar kan leda till ytterligare nya sätt att förbättra immunterapi.

REFERENSER:

Vascular Targeting to Increase the Efficiency of Immune Checkpoint Blockade in Cancer. Georganaki M, van Hooren L, Dimberg A. Front Immunol. 2018 Dec 21;9:3081. doi: 10.3389/fimmu.2018.03081.

Tumor Angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Cell Mol Life Sci. 2020 May;77(9):1745-1770. doi: 10.1007/s00018-019-03351-7.

Improving immunotherapy outcomes with anti-angiogenic treatments and vice versa. Khan KA, Kerbel RS. Nat Rev Clin Oncol. 2018 May;15(5):310-324. doi: 10.1038/nrclinonc.2018.9.

Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng AL; IMbrave150 Investigators.N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):1894-1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.

Patient-Reported Outcomes from the Phase III Randomized IMmotion151 Trial: Atezolizumab + Bevacizumab versus Sunitinib in Treatment-Naive Metastatic Renal Cell Carcinoma. Atkins MB, Rini BI, Motzer RJ, Powles T, McDermott DF, Suarez C, Bracarda S, Stadler WM, Donskov F, Gurney H, Oudard S, Uemura M, Lam ET, Grüllich C, Quach C, Carroll S, Ding B, Zhu QC, Piault-Louis E, Schiff C, Escudier B. Clin Cancer Res. 2020 Jun 1;26(11):2506-2514. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2838.

Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Pouliot F, Melichar B, Vynnychenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, McDermott RS, Bedke J, Tamada S, Yin L, Chen M, Molife LR, Atkins MB, Rini BI. Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):1563-1573. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8. Epub 2020 Oct 23.

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

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), L01EH02, 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 i SPC. 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/02/21/0008 Februari 2021

Makrofager

i skottlinjen

– *nya behandlingar banar väg för effektivare immunterapi*

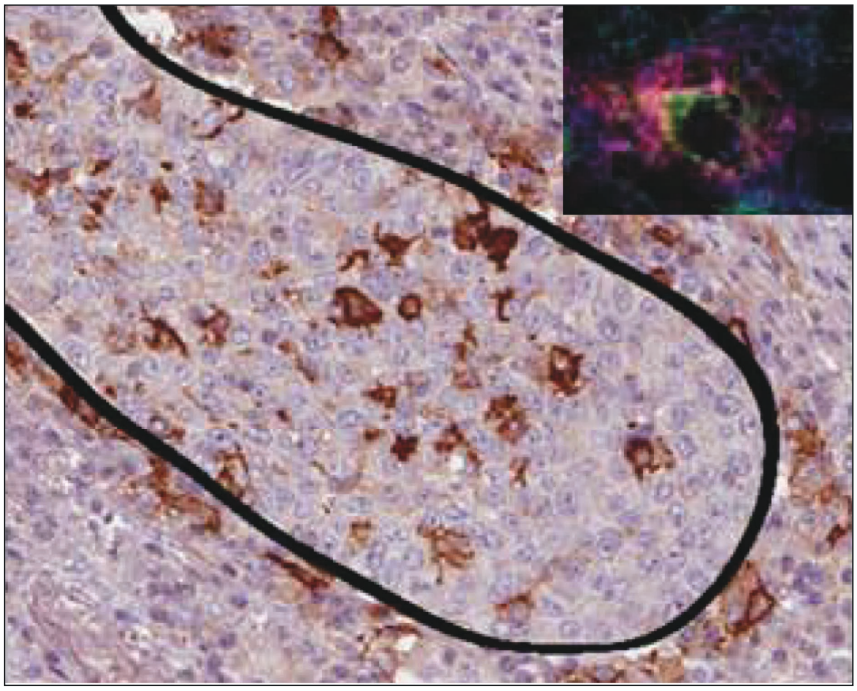
Immunterapi mot cancer har gjort stora framsteg och för många patienter finns nu möjlighet till framgångsrika behandlingar som inte fanns för tio år sedan. Det finns dock vissa typer av cancer där befintlig immunterapi inte har fungerat. I en studie från Karolinska Institutet har en ny typ av immunterapi utvecklats som ger hopp om fler framtida behandlingsalternativ mot cancer.

Studien har publicerats i Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS). Här beskriver forskarna **Dhifaf Sarhan, Johan Botling** och **Mikael Karlsson** de senaste fynden på detta högintressanta forskningsområde.

Immunterapi mot cancer har möjliggjort bot och lindring vid tidigare dödliga cancerformer, men är trots alla framgångar endast effektivt hos färre än 40 procent av alla cancerpatienter (Hamid et al., 2013). Effektiviteten av behandlingen är starkt begränsad av tumörstödjande och immunreglerande celler i mikromiljön i tumören som blockerar immuncellerna från att ta död på cancercellerna. Därför har fokus riktats mot dessa celler för strategier som kan göra immunterapi mer effektiv, dels för att förbättra effektiviteten i behandlingen, dels för att terapin ska fungera för fler cancertyper (Jia, Liu, & Shan, 2020). Vi har tidigare rapporterat att specifika antikroppar mot så kallade makrofager, i flertal tumörtyper dämpar deras härmningsförmåga och förhindrar tumörtillväxten i musmodeller för cancertillväxt. Våra nya resultat visar nu att dessa makrofager infiltrerar ett flertal cancerformer i människor inklusive lungcancer, melanom, och bukspottkörtelcancer, och begränsar funktionen av immunceller och effektiviteten av immunterapi. Vi kan nu även visa i två oberoende studier som nyligen publicerats att hämning av tumörmakrofager med hjälp av antikroppar kan förstärka immunförsvarets funktion för att döda behandlingsresistenta cancerceller (Eisinger et al., 2020; La Fleur et al., 2020). Detta projekt är ett samarbete mellan Karolinska Institutet, Uppsala universitet, Institute for Research in Biomedicine i Schweiz och Rockefeller University i New York och har stöd från Cancerfonden och Sjöbergstiftelsen. Detta stöd har möjliggjort utveckling av nya humana antikroppar som riktar sig mot de immunhämmande cellerna i tumören och vi planerar nu att ta dessa vidare för att göra terapin tillgänglig för patienter.

HINDER MÅSTE ÖVERBRYGGAS

För att immunsvar mot maligniteter ska leda till effektivt dödande av cancerceller måste ett antal kriterier vara uppfyllda. Eftersom cancerceller utvecklas från kroppens egna celler är immunresponsen mot dessa oftast inte så kraftig som vid en infektion. Dessutom utvecklar tumören en immunhämmande miljö som skyddar den mot angrepp av de celler i kroppens immunförsvar som har en potentiell förmåga att döda cancerceller. Dessa hinder måste alltså överbryggas. Den goda nyheten är att det finns ett antal celltyper, både i det adaptiva och det nedärvda immunförsvaret som kan stimuleras för att angripa tumören. En viktig celltyp från det nedärvda försvaret som aktiveras tidigt är så kallade naturliga mördarceller (NK-celler). NK-celler tros sakna förmåga till immunologiskt minne men kan döda stressade celler och celler som växer okontrollerat, och de kan dessutom producera signalproteiner (cytokiner) som kan aktivera andra immunceller. I kliniken har man sett att NK-cellernas aktivitet, aktivering och ansamling i tumören



Figur 1. Bilden visar makrofager som uttrycker MARCO (i brunt), anrikade i ett markerat näste av lungcancerceller i en biopsi från en patient. Den infällda bilden i övre högra hörnet visar en makrofag (makrofagmarkör i grönt) som sannolikt skyddar tumören mot angripande T-celler och NK-celler via uttryck av MARCO (rött) och PD-L1 (blått). Således en attraktiv måltavla för de behandlingsprinciper som beskrivs i artikeln.

korrelerar med bättre prognos. NK-celler styrs av ett antal receptorer som kan vara hämmande eller aktiverande och det är balansen mellan dessa signaler som avgör om de kommer att ta död på tumören eller inte. Oftast är det så att i tumören dominerar de hämmande signalerna och hindrar NK-cellerna. När det gäller det adaptiva svaret sker det mot tumörspecifika proteiner (så kallade neoantigener) som skapats under tumörutvecklingen på grund av de mutationer i tumörens arvsmassa som gjort att den växer okontrollerat. Dessa proteiner fångas upp av antigenpresenterande celler vilka är makrofager eller dendritiska celler (DC) som kan göra NK-celler mer effektiva men även aktivera tumörspecifika T-celler som en del av den adaptiva immunresponsen.

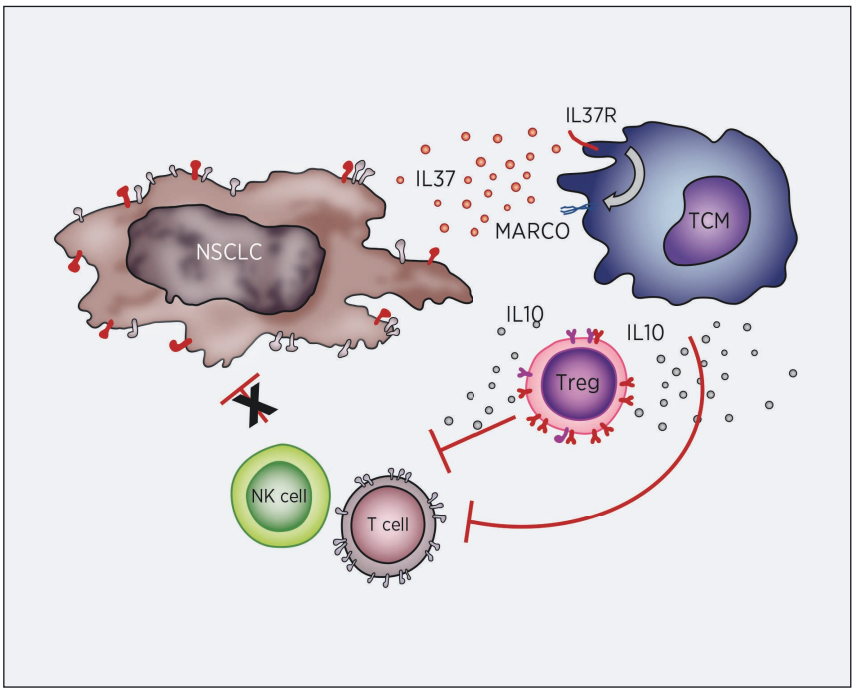
”NK-celler styrs av ett antal receptorer som kan vara hämmande eller aktiverande och det är balansen mellan dessa signaler som avgör om de kommer att ta död på tumören eller inte.

KAN LEDA TILL POSITIV SPIRAL

Signalerna som gör de antigenpresenterande cellerna mer effektiva är proinflammatoriska cytokiner som kan släppas fria från döende tumörceller eller aktivering av andra celler i tumören som ett resultat av inflammation som är kopplad till tumörers destruktiva växtsätt i vävnaden. Normalt när neoantigenet presenterats aktiveras T-cellerna specifikt mot cancercellerna och kan ta död på dem. Detta sker i lymfkörtlar som en respons om antigenet upplevs som främmande av immunsystemet. De T-celler som aktiveras kan sedan transporteras via blodet och migrera ut till tumören för att ta död på den. Även denna process som är en del av det adaptiva immunsvaret kan dock hämmas av tumörmikromiljön där både antigenpresentationen i lymfkörtlarna liksom T-cellsinfiltrationen i tumörvävnaden kan inhiberas. Om ett immunsvar trots allt uppstår kan dödandet av cancercellerna frigöra ytterligare neoantigener och därmed öka behandlingssvarets bredd och djup vilket kan leda till en positiv spiral, så kallad ”cancerimmunitetscykel” (Chen & Mellman, 2013). Man behöver alltså komma förbi de hämmande mekanismerna så att immunreaktionen blir självdrivande. Hos cancerpatienter fungerar således inte cancerimmunitetscykeln optimalt. Neoantigener kanske inte detekteras. DC-celler och T-celler kan behandla antigener som kroppsegna snarare än främmande och därigenom låta bli att aktiveras. T-celler och NK-celler kanske inte är närvarande i tumörbädden om de hindras från att infiltrera tumören.

MAKROFAGER SPELAR EN VIKTIG ROLL

Som nämnts består tumörmikromiljön av många olika celltyper bortom de maligna cellerna, inklusive immunceller. Under upprättandet av en tumör, omprogrammeras immuncellerna av cancercellerna för att bli vilande och i



Figur 2. Figuren visar att lungcancerceller (NSCLC) utsöndrar IL37 som driver uttryck av MARCO på tumörassocierade makrofager (TCM). Dessa utsöndrar IL10 och tillsammans med regulatoriska T-celler (Treg) hindrar de NK-celler och T-celler att ta död på tumören. Genom att använda antikroppar mot MARCO kan vi störa denna process så att NK-cellerna och T-cellerna aktiveras (illustration: Malin Winerdahl).

många fall stödja cancertillväxt. Det har visat sig att särskilt makrofager spelar en avgörande roll i tumörprogression eftersom de kan främja kärlbildning, hämma immunsvaret och delta i att generera så kallade ”kalla” tumörer som undviker att infiltreras av till exempel NK-celler och T-celler. Förekomsten av ett stort antal tumörassocierade makrofager i cancer hos människa korrelerar med sämre överlevnad i många cancerformer, såsom lungcancer, melanom, och bukspottkörtelcancer. Trots att T-cellsriktad immunterapi har gjort stora framsteg i många metastaserande cancerformer har de senaste tidens deprimerande resultat i kliniska prövningar, exempelvis i bukspottkörtelcancer, vänt fokus till makrofager som nästa immuncell att rikta in sig på för att slå ner immunhämningsmekanismerna.

En komplicerande faktor är att makrofager i tumörer är en heterogen population av celler som varierar mycket mellan individer och cancerformer. Anledningen till detta är att makrofager är mycket mottagliga för signaler från omgivningen i vävnaden och kan ändra sin form och funktion. Detta är visat i tumörer där olika regioner kan innehålla olika typer av makrofager, till exempel nära blodkärl eller i mitten av tumören där det finns mindre syre.

SKA FÅS ATT ARBETA MOT CANCERN

Fördelen är att detta ger möjlighet att också påverka eller aktivera makrofager för att arbeta mot cancern och ändra den hämmande miljön i tumören. I våra nyligen publicerade studier har vi visat att cancercellerna formar makrofagerna genom till exempel produktion av anti-inflammatoriska faktorer som cytokinen IL-37 vilket gör att de blir hämmande för andra immunceller. I samband med detta börjar makrofagerna uttrycka en Scavenger Receptor (SR) som heter MARCO (makrofagreceptor med kollagen struktur) som normalt har begränsat uttryck på celler i kroppen och alltså i det här fallet är förhållandevis tumörspecifik. Här visas ett exempel från lungcancer av MARCO uttryckande makrofager, där vi även visar att dessa uttrycker PD-L1 som används för närvarande för immunterapi, figur 1. (La Fleur et al., 2018). Vi kan visa att just dessa MARCO-positiva makrofager är väldigt effektiva på att hämma NK-celler och T-celler men också omforma svaret av T-celler för att generera så kallade regulatoriska T-celler. Dessa regulatoriska T-celler kan då i sin tur också stänga av immunresponsen mot tumören. Vi såg att interaktionen mellan MARCO-makrofager och regulatoriska T-celler gjorde att de ökade sin celldelning samt producerade mer anti-inflammatoriska cytokiner såsom IL-10. Vidare visar vi också att IL-10 kan ge upphov till fler MARCO-positiva makrofager som ytterligare då kan hämma NK- och T-celler. Det bildas alltså en negativ loop som är effektiv på att hindra en positiv cancerimmunitetscykel och detta gör att tumören kan undslippa immunresponsen och växa till.

STÖRA HÄMMANDE FUNKTION

Eftersom MARCO-makrofager har denna funktion och är specifikt anrikade i tumörer riktade vi vår forskning mot att försöka störa deras hämmande funktion. Vi utvecklade specifika antikroppar mot MARCO-receptorn och det visade sig att dessa kunde aktivera makrofagerna så att de inte längre blockerade NK-celler eller T-celler. Vi kunde visa att nu släpptes dessa cellers funktion fri och tumörcellerna kunde dödas (figur 2). Vi såg ytterligare att antikropparna

inte tog död på makrofagerna utan aktiverade dem så att de inte längre var hämmande. Vi kunde vidare visa att anti-MARCO-antikroppar fungerar i kombination med existerande immunterapi som riktar sig mot T-celler. Ytterligare, visade vi att MARCO-celler inte bara i tumörmodeller utan även från cancerpatienter har denna funktion och kan aktiveras av antikropparna. Dessa studier har ökat vår förståelse om makrofagernas funktion i tumören, men även visat att antikroppsbehandling är en möjlig väg för att påverka tumörmikromiljön för att göra behandlingarna effektivare. Målet är att nu utveckla en human anti-MARCO-antikropp vidare för att använda i kliniska prövningar i patienter med behandlingsresistenta cancerformer. Vi ser en stor potential i denna behandling framförallt i kombination med andra immunterapier. Även om vi såg en effekt av enbart den makrofag-riktade behandlingen tror vi att det är i kombinationer och i patientspecifik medicin som den kommer att ha mest effekt. Vi tror att detta är hjälpt av att MARCO-makrofagerna också uttrycker PD L1 i lungcancer. I koppling till detta vill vi även fortsätta studier för att se om MARCO-uttryckande makrofager kan användas som klinisk biomarkör för tumöruppkomst och progression även i andra cancerformer.

Sammanfattningsvis ser vi att det finns en stor potential för anti-MARCO och även annan terapi som riktas mot tumörmikromiljön att bli nästa immunterapi i kombination med andra immunterapier. För att detta skall bli verklighet är det viktigt att immunologer, tumörbiologer, patologer och onkologer samarbetar och att det finns en stark koppling mellan kliniken och grundforskningen som exemplifieras av dessa två studier.

REFERENSER

Chen, D. S., & Mellman, I. (2013). Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity, 39(1), 1-10. doi:10.1016/j.immuni.2013.07.012

Eisinger, S., Sarhan, D., Boura, V. F., Ibarlucea-Benitez, I., Tyystjarvi, S., Oliynyk, G., . . . Karlsson, M. C. I. (2020). Targeting a scavenger receptor on tumor-associated macrophages activates tumor cell killing by natural killer cells. Proc Natl Acad Sci U S A, 117(50), 32005-32016. doi:10.1073/pnas.2015343117

Hamid, O., Robert, C., Daud, A., Hodi, F. S., Hwu, W. J., Kefford, R., . . . Ribas, A. (2013). Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med, 369(2), 134-144. doi:10.1056/NEJMoa1305133

Jia, Y., Liu, L., & Shan, B. (2020). Future of immune checkpoint inhibitors: focus on tumor immune microenvironment. Ann Transl Med, 8(17), 1095. doi:10.21037/atm-20-3735

La Fleur, L., Botling, J., He, F., Pelicano, C., Zhou, C., He, C., . . . Sarhan, D. (2020). Targeting MARCO and IL-37R on immunosuppressive macrophages in lung cancer blocks regulatory T cells and supports cytotoxic lymphocyte function. Cancer Res. doi:10.1158/0008-5472.CAN-20-1885

La Fleur, L., Boura, V. F., Alexeyenko, A., Berglund, A., Ponten, V., Mattsson, J. S. M., . . . Botling, J. (2018). Expression of scavenger receptor MARCO defines a targetable tumor-associated macrophage subset in non-small cell lung cancer. Int J Cancer, 143(7), 1741-1752. doi:10.1002/ijc.31545

DHIFAF SARHAN, BITRÄDANDE LEKTOR, INSTITUTIONEN FÖR MIKROBIOLOGI, TUMÖR- OCH CELLBIOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, DHIFAF.SARHAN@KI.SE

JOHAN BOTLING, ÖVERLÄKARE VID AKADEMISKA SJUKHUSET OCH FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI VID UPPSALA UNIVERSITET, JOHAN.BOTLING@IGP.UU.SE

MIKAEL KARLSSON, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR MIKROBIOLOGI, TUMÖR- OCH CELLBIOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, MIKAEL.KARLSSON@KI.SE

Verzenios®
abemaciklib

på, på, på, ~~av~~, på
på, på, på, ~~av~~, på

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

Vid behandling av kvinnor med HR+, HER2- lokalt avancerad eller med metastaserad bröstcancer i kombination med aromoatashämmare eller fulvestrant.

Om du önskar ta del av den senaste informationen om Verzenios, få inbjudningar till webbinar samt motta nyhetsbrev från Lilly Onkologi, skanna QR-koden eller besök www.lillypassport.se för att registrera din epostadress.

▼ **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 Directions. Curr Oncol Rep. 2019; 21:25:1-9.

Eli Lilly Sweden AB
Box 721
169 27 Solna

PP-AL-SE-0127 02/2021

Lilly and Verzenios® are registered trademarks of Eli Lilly and Company.
© 2021 Eli Lilly and Company. All rights reserved.

Lilly

Så kan smartare variation i medicinering ge patienterna

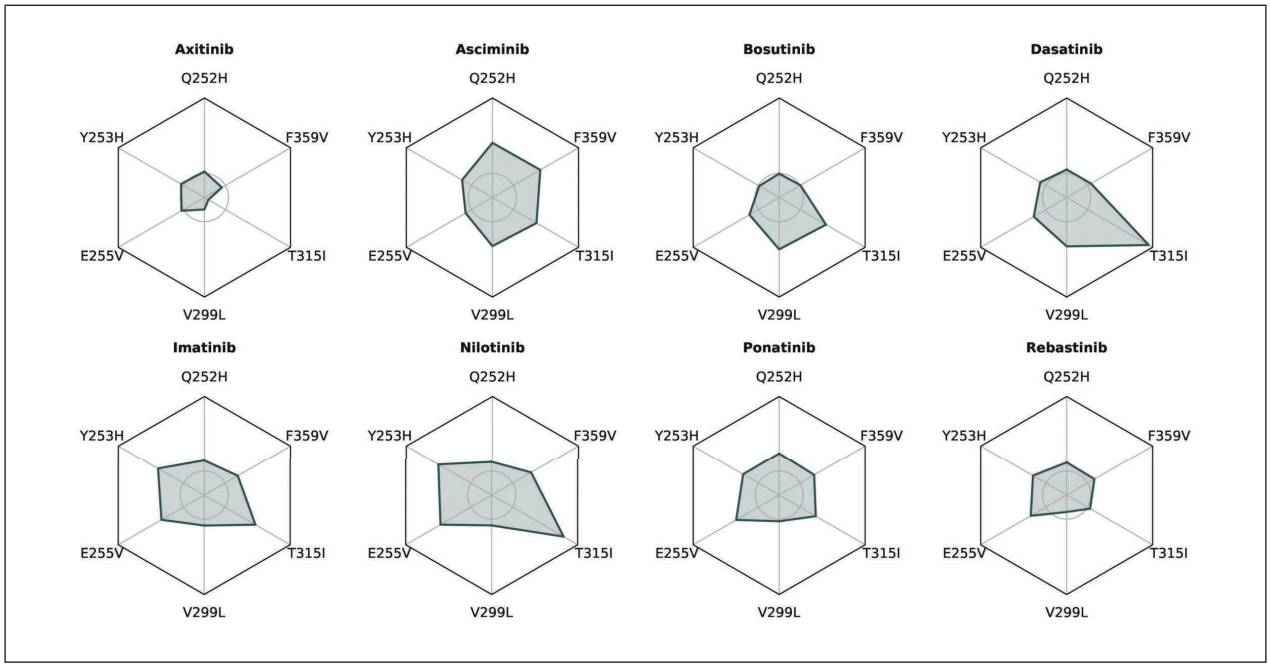
effektivare behandling vid KML

Genom att växla mellan eller kombinera olika läkemedel mot en speciell typ av leukemi, kan sjukdomen behandlas mer effektivt. Det visar Jonathan Lindström i sin avhandling från Linnéuniversitetet. Han har genom simulationer undersökt sjukdomen kronisk myeloisk leukemi (KML). Jonathan Lindström ville se hur olika typer av behandlingar påverkade risken för cancercellerna att bli resistenta, och redogör här för upplägget av studien och hur den nya kunskapen kan användas.

Det finns i dagsläget effektiva behandlingar för kronisk myeloisk leukemi (KML) och andra cancerformer som drivs av philadelphiakromosomen och tyrosinkinaset Bcr-Abl1. Tack vare att Bcr-Abl1 är centralt för cancerns tillväxt, kan man med hjälp av tyrosinkinashämmare (TKI) effektivt blockera tillväxtsignaleringen. För KML innebär det en drastisk minskning av cancerceller i blodet. Dock kan behandling med TKI normalt sett inte bota KML, och förr eller senare utvecklas en resistent variant som kräver modifierad behandling, och kan leda till att cancern övergår från den långsamma kroniska fasen till aggressiva och svårbehandlade slutfaser.

KML kan delas in i cancerstamceller (CSC), celler som kan dela sig obegränsat men som är få till antalet, och mer differentierade celler som sprider sig i blodomloppet men som inte själva kan ge upphov till en ny tumör. De differentierade cellerna är vad som främst orsakar direkta symptom när de konkurrerar med fungerande blodkroppar. Men det är CSC som i grunden producerar fler differentierade celler, och så länge det finns CSC kvar så kan cancern återkomma[1]. Vid behandling med TKI påverkas tillväxten av alla cancerceller, men CSC elimineras inte av behandlingen utan de växer istället sakta i bakgrunden. Det finns alltså en konstant eller långsamt växande population av CSC även under en effektiv behandling och förr eller senare kommer en CSC utveckla någon form av resistens, vilket marginellt eller drastiskt ökar dess tolerans mot behandlingen. Resistenta CSC kommer att växa snabbare, och potentiellt konkurrera ut de andra cancerstamcellerna; behandlingen har alltså skapat ett selektionstryck som driver evolutionen mot läkemedelsresistens. De differentierade celler som bildats från en resistent stamcell har samma behandlingstålighet, och när ett sådant skifte sker i stamcellspopulationen leder det till att en resistent cancer uppstår. Den vanligaste resistensanpassningen är en mutation i Bcr-Abl1 som minskar affiniteten för en eller flera TKI. Andra mekanismer som kan orsaka resistens är en uppreglering av Bcr-Abl1-produktionen vilket ökar tillväxtsignaleringen, eller en modifikation i transportöraktiviteten så att inhibitorer transporteras ut eller inte transporteras in i samma utsträckning[2].

Det finns fem olika TKI som används vid behandling av KML, imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib och ponatinib. Varje medicin har ett mer eller mindre unikt spektrum av mutationer i Bcr-Abl1 som kan orskaka resistens i någon utsträckning (Figur 1). Det gör att man ofta, men inte alltid, kan behandla en resistenscancer genom att byta medicin till



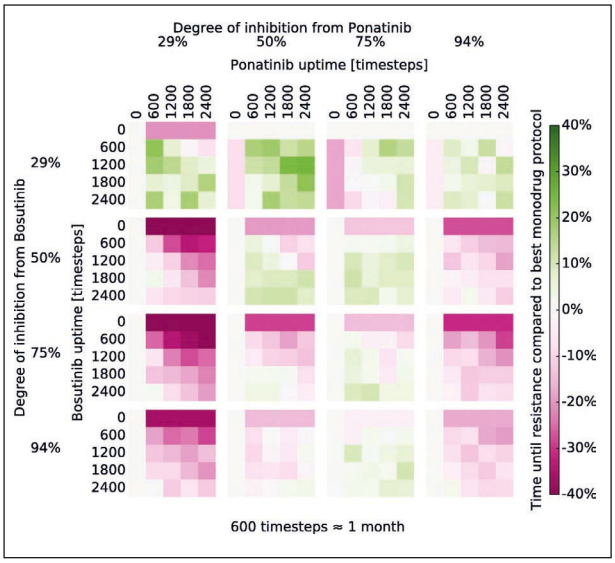
Figur 1. Mutationer i Bcr-Abl1 medför olika grader av resistens mot olika TKI[10]. Figuren visar 10-logaritmen av varje mutants IC50-värde relativt till IC50-värdet för celler med omuterad Bcr-Abl1. Den inre grå cirkeln visar gränsen för att ett övertag finns, det vill säga de mutationer som är utanför den medför resistens. Märk att den koncentraition som kan uppnås med en viss medicin också påverkar vilka mutationer som blir behandlingsbara, med andra ord kan det gå att behandla en svagt resistent mutation om doseringen av inhibitorn är tillräckligt hög.

en av de andra. Ponatinib är unik då ingen enkel mutation (mer specifikt ingen förändring av endast en nukleotid) ger betydande resistens. Alla de andra är bland annat känsliga mot den så kallade gatekeeper-mutationen T315I. Ponatinib har dock mer allvarliga biverkningar och används därför bara om det är nödvändigt.

SÅ KAN RISKEN FÖR RESISTENS MINSKAS

De olika resistensanpassningar som kan uppstå är som sagt inte nödvändigtvis resistenta mot samma TKI. Om man regelbundet byter behandling finns en möjlighet att eliminera små populationer av resistenta CSC innan de hinner växa till sig ordentligt, genom att de exponeras mot en inhibitor de inte tål. För att undersöka om en sådan approach vore möjlig med de TKI som finns idag så designade vi en modell för att kunna simulera resistensevolution bland cancerstamcellerna. Vi antog att antalet stamceller är i stort sett konstant, men små variationer är tillåtna. Hur fort en CSC växer avgörs av vilket läkemedel och koncentration som används, tillsammans med en tabell av hur känsliga olika mutationer är mot olika mediciner, något som finns tillgängligt[3]. Vid varje delning finns en liten chans att en mutation uppstår, och modellen tar hänsyn till vilka specifika genetiska förändringar som kan ge ett visst resultat och hur sannolika de är. Risken att en viss mutation tar över CSC-populationen kommer att bero både på hur sannolikt det är att just den mutationen uppstår, och hur stort övertag den medför för cancercellerna under behandlingen.

Med den modellen på plats kunde vi testa olika sätt att växla behandling och se hur det påverkar hur lång tid det tar tills en resistensmutation nått en riskabel nivå[4]. Vi undersökte rotationer med alla kombinationer av två TKI.



Figur 2. Hur man växlar mellan två inhibitorer påverkar tiden tills resistens uppstår[4]. Figuren visar effekten av att växla mellan bosutinib och ponatinib vid olika koncentrationer (som i sin tur leder till olika grad av inhibition), och olika långa perioder med vardera läkemedlet. I de gröna områdena tar det i snitt längre tid för resistens att uppstå än för en ensam medicin vid samma koncentration.

Bäst effekt gick att uppnå när de två läkemedel som används inte hade ett överlappande mutationsspektrum. I praktiken innebar det att kombinationer med ponatinib oftast hade bäst effekt, särskilt imatinib-ponatinib och bosutini-ponatinib (Figur 2). I bästa fall verkar genomsnittstiden till resistens kunna förlängas med knappt tio procent. I simuleringarna är det tydligt så att behandlingen avgör sanno-

likheten att vissa specifika mutationer tar fäste, vilket innebär att man i teorin kan påverka vilka mutationer som kan förväntas genom att välja ett rotationsprotokoll. Det skulle eventuellt kunna utnyttjas för att styra resistens mot något som kan behandlas.

EFFEKTIVA KOMBINATIONER

Axitinib och asciminib är två TKI som kanske skulle kunna användas för att behandla KML och andra Bcr-Abl1-positiva cancerformer. Axitinib är en TKI som verkar mot andra tyrosinkinas men normalt sett inte har någon effekt på Bcr-Abl1. Dock har den visats vara effektiv mot just den problematiska gatekeeper-mutationen T315I[5]. Utöver den mest uppenbara användningen för att behandla en patient med mycket hög andel T315I-muterad cancer, gör det faktum att den inte behandlar omuterad Bcr-Abl1 att axitinib driver evolutionen ifrån T315I-muterad cancer på samma sätt som de andra TKI driver evolutionen mot resistenta mutationer. Att direkt försöka utnyttja den effekten är antagligen riskabelt, då det skulle innebära att man praktiskt taget inte ger en effektiv behandling. Frågan är snarare om det går att kombinera axitinib med en annan TKI så att T315I inte har ett signifikant övertag och alltså inte utvecklas, samtidigt som kombinationen kan behandla omuterad Bcr-Abl1.

Asciminib är den senaste medicinen i en lång följd av försök att producera en Bcr-Abl1-inhibitor som binder till en annan plats på enzymet, till skillnad från andra TKI som binder till samma plats som ATP[6]. Två fördelar med en sådan inhibitor vore att:

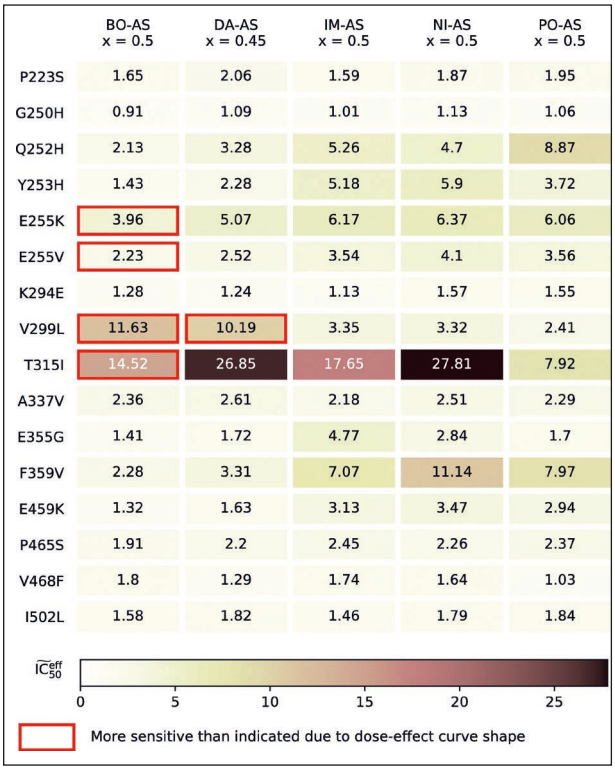
1. Då den binder till en helt annan plats är risken betydligt mindre att den är känslig mot samma resistensmutationer.
2. Om man ger asciminib i kombination med ett ATP-bindande läkemedel tävlar de eventuellt inte med varandra på samma sätt, vilket kan leda till synergi.

Det pågår ett flertal kliniska studier med asciminib, bland annat i kombination med andra TKI, och den verkar mycket lovande. Om asciminib har synergistiska effekter, hur borde den användas i kombination för bästa möjliga effekt, och finns det resistensmutationer som skulle kunna hota en sådan kombination?

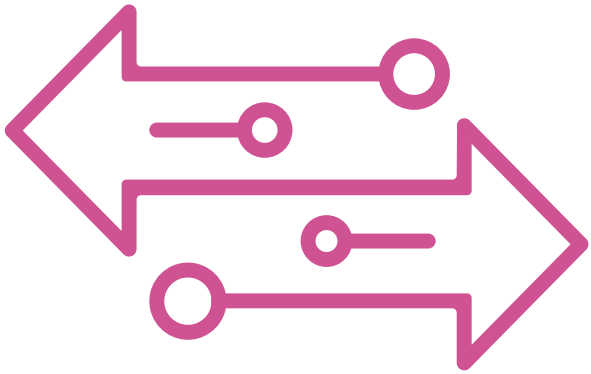
För att studera dessa frågor utgick vi ifrån en enkel modell av interaktioner mellan inhibitorer[7] och verifierade i en cellinje att asciminib mycket riktigt binder separat från de andra medicinerna och verkar ha en viss synergistisk effekt[9]. Med modellen av interaktioner och enkel simulerad farmakokinetik optimerade vi dosering och timing av två mediciner i kombination. I axitinibs fall var målet att minimera fördelen som T315I medför för en cancercell. För asciminib försökte vi minimera hur mycket medicin som behövdes för att uppnå samma effekt som med en ensam medicin. I axitinibs fall visar det sig att förmågan att vända evolutionstrycket ifrån T315I helt enkelt inte är stor nog för att T315I ska kunna förhindras (med rimliga doseringar av axitinib). Det utesluter inte att axitinib skulle kunna användas om man genom DNA-sekvensiering fastställt att en viss patient has en stor andel T315I, men det visar att axitinib troligen inte är användbar i någon slags allmän kombinationsterapi. Asciminib är å andra sidan mycket mer lovande. Att det verkar finnas en synergistisk verkan mellan den och andra TKI gör att man borde kunna markant sänka den totala doseringen av inhibitorer och ändå nå samma effekt som med en ensam TKI. En minskning med så mycket som 50 procent kan potentiellt uppnås med en optimal kombination med asciminib och en av dagens mediciner. Alternativt kanske det är mer önskvärt att behålla högre dosering och ha en effektivare behandling, det kan inte denna modell avgöra. I kombinationer med dasatinib finns även en stor vinning i att ta den ena inhibitorn på morgonen och den andra på kvällen. Slutligen försökte vi härleda vilka mutationer dessa optimala kombinationer skulle kunna vara känsliga mot (Figur 3). Framförallt är det fortfarande T315I som skulle kunna vara riskabel, men även vissa andra mutationer och då främst på grund av en effekt där synergistiska kombinationer av läkemedel kan vara mer känsliga mot resistens i särskilda fall[8]. Märk dock att kombinationerna i figuren är optimerade för att minska dosen av mediciner som behövs, inte för att minimera risken för resistens.

FRAMTIDA MÖJLIGHETER

Min avhandling innehåller även ytterligare studier som ännu inte är tillgängliga i fullversion[10]. Bland annat testades att växla mellan ponatinib och imatinib i celllinjer, och det verkar ha viss skyddande effekt mot resistens även experi-



Figur 3. Beräknat IC50 för olika mutationer under behandling med asciminib-kombinationer[9]. BO -- bosutinib, DA -- dasatinib, IM -- imatinib, NI -- nilotinib, PO -- ponatinib, AS -- asciminib. X anger doseringsration, till exempel innebär x = 0.45 för DA-AS kombinationen att 45 procent av den inhiberande effekten kommer från doseringen av dasatinib, och 55 procent från asciminib. De som inringats i rött ger potentiellt mer resistens en vad deras IC50 ger sken av.



”Det är egentligen osannolikt att växla mellan två inhibitorer skulle vara det bästa tänkbara sättet att förebygga resistens. En möjlighet vore att utforska ett större spann av möjliga behandlingar, till exempel genom genetiska algoritmer. En annan möjlighet vore att gå ifrån att bara växla blint.

mentellt. Även korta behandlingsuppehåll har studerats med en matematisk modell. Eventuellt kan det återställa känslighet för behandling om man tar hänsyn till att resistens kan uppstå genom fler mekanismer än enbart mutationer. Förhoppningsvis kommer dessa data publiceras inom en snar framtid.

Det är egentligen osannolikt att växla mellan två inhibitorer skulle vara det bästa tänkbara sättet att förebygga resistens. En möjlighet vore att utforska ett större spann av möjliga behandlingar, till exempel genom genetiska algoritmer. En annan möjlighet vore att gå ifrån att bara växla blint. Att sekventiera KML-patienter för att avslöja om de har någon resistensmutation och därefter välja en medicin man vet har effekt är en etablerad metod för att hantera utvecklad läkemedelsresistens.

Att inkludera sådana tester som en del i behandlingsprotokollet och placera dem där de har störst möjlighet att tidigt upptäcka en mutation vore också möjligt att undersöka med den här typen av datormodellering.

REFERENSER:

1. Franziska Michor, Timothy P. Hughes, Yoh Iwasa, et al. Dynamics of chronic myeloid leukaemia. Nature, 435(7046):1267–1270, June 2005.

2. Ami B. Patel, Thomas O'Hare, and Michael W. Deininger. Mechanisms of resistance to ABL kinase inhibition in chronic myeloid leukemia and the Development of next generation ABL kinase inhibitors. Hematol. Oncol. Clin. North Am., 31(4):589–612, August 2017.

3. Sara Redaelli, Luca Mologni, Roberta Rostagno, et al. Three novel patientderived BCR/ABL mutants show different sensitivity to second and third generation tyrosine kinase inhibitors. American Journal of Hematology, 87(11):E125–E128, October 2012.

4. H. Jonathan G. Lindström, Astrid S. de Wijn, and Ran Friedman. Stochastic modelling of tyrosine kinase inhibitor rotation therapy in chronic myeloid leukaemia. BMC Cancer, 19(1), May 2019.

5. Tea Pemovska, Eric Johnson, Mika Kontro, et al. Axitinib effectively inhibits BCR-ABL1(t315i) with a distinct binding conformation. Nature, 519(7541):102–105, February 2015.

6. Joseph Schoepfer, Wolfgang Jahnke, Giuliano Berellini, et al. Discovery of asciminib (ABL001), an allosteric inhibitor of the tyrosine kinase activity of BCR-ABL1. Journal of Medicinal Chemistry, 61(18):8120–8135, August 2018.

7. Ting-Chao Chou and Paul Talalay. Quantitative analysis of dose-effectrelationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors.
Advances in Enzyme Regulation, 22:27–55, January 1984.

8. M. Hegreness, N. Shoresh, D. Damian, D. Hartl, and R. Kishony. Accelerated evolution of resistance in multidrug environments. Proceedings of the National Academy of Sciences, 105(37):13977–13981, September 2008.

9 H. Jonathan G. Lindström and Ran Friedman. The effects of combinationtreatments on drug resistance in chronic myeloid leukaemia: an evaluation of the tyrosine kinase inhibitors axitinib and asciminib. BMC Cancer, 20(1), May 2020.

10. Jonathan Lindström. Modelling the evolution of treatment-induced resistance in Ph+ leukaemias. Linnaeus University Press, Växjö, 2020. Dissertation (sammanfattning) Kalmar: Linnéuniversitetet, 2020.

JONATHAN LINDSTRÖM, PHD,
NYLIGEN UTEXAMINERAD FRÅN LINNÉUNIVERSITETET,
JONATHAN.LINDSTROM@LNU.SE

RayStation

IT'S PERSONAL

Teknologin inom strålterapi måste ständigt utvecklas för att möta behovet av vår växande världsbefolkning. Vi har utvecklat maskininlärningsverktyg i RayStation®* som automatiskt kan generera segmenteringar av organ och behandlingsplaner för strålterapi. Nästan 10 miljoner människor dör årligen från cancer. Människor vi alla känner. För oss är det personligt.

*Regulatoriskt godkännande krävs på vissa marknader.

ADVANCING CANCER TREATMENT

RaySearch Laboratories

Prisbelönt arbetssätt i Karlstad

”Svårt att förstå varför inte alla jobbar som vi gör på vår gyn-onkologiska mottagning”

”Hela mottagningen är en sådan oas. Trots att de arbetar med en tung patientgrupp känner man redan när man kliver in genom dörren att alla är på rätt plats och trivs med sitt arbete.”

Dessa ord, som kommer från den tacksamma patienten Jessica Dahlin, bidrog till att gynekologiska onkologimottagningen vid Centralsjukhuset i Karlstad i höstas fick Patientpriset 2020 av Forum för Healthpolicy.

Juryns motivering lyder:
Gynekologiska onkologimottagningen är ett fint exempel där samarbete sker över gränserna, patienten är i centrum, alla läkare är pålästa om patientens tillstånd och de digitala verktygen fungerar. Patienterna vittnar om en verkligt patientcentrerad vård, med en koordinerande kontaktsjuksköterska som är spindeln i nätet.

Här berättar en handfull stolta medarbetare om den välfungerande verksamheten på mottagningen där helhetstänk, kontinuitet, samordning, smidig logistik och tätt teamarbete är några av nyckelorden:

Emma Johansson,

barnmorska och kontaktsjuksköterska:

”Jag har varit anställd inom kvinnosjukvården i 15 år. Sedan fem år arbetar jag på gyn-onkologiska mottagningen och jag trivs väldigt bra med att arbeta med den här patientgruppen.»

Under några år roterade jag mellan den här mottagningen och förlossningsvården, två olika delar av livet. Det som lockade mig att stanna här på gyn-onkologen är att man kan skapa längre relationer med patienterna, att man får följa dem under hela vårdprocessen, oavsett utgång. Vi har även ett nära samarbete med det palliativa teamet.

Eftersom vi är en liten enhet där allt är samlat på ett ställe – utredning, diagnos, behandling, (både kirurgi och cytostatika) och uppföljning – får vi en helhetsbild av patienten. Den enda strålbehandling vi inte utför här i Karlstad är brakyterapi, den görs i Örebro, men vi hjälper alltid patienten med all logistik, all planering och alla bokningar oavsett vilken behandling det gäller. Alla sjuksköterskor här är utbildade kontaktsjuksköterskor och patienten kan ringa oss vid behov. Om det är jourtid ringer de till avdelning 14 som vi har ett nära samarbete med. Eftersom de kan ringa direkt till vår avdelning där vi har direktinläggning behöver de aldrig gå via akuten (förutom nu i coronatider om de har förkylningssymtom).

Att kunna arbeta på ett så genomtänkt sätt är verkligen givande och att vi fick det här fina priset visar att även patienterna uppskattar det vi gör.”

Region
Värmland

Läkare
Margareta Bergdahl
Läkare
Kvinnosjukvården i Värmland

Margareta Bergdahl, gyn-onkolog:

”Jag har varit verksam som gyn-onkolog sedan 80-talet, bland annat på Radiumhemmet i Stockholm. Ursprungligen kommer jag från Karlstad och 2005 lockades jag tillbaka hit av en kollega, en tumörkirurg som jag träffade på en kongress i USA.

Jag måste säga att mitt arbete här på gyn-onkologen är min bästa tid i vården överhuvudtaget. Det är utan tvekan det bästa jobb jag har haft. Här finns inget av den fragmentariska vård som präglar storsjukhusen, här finns istället en fantastisk kontinuitet – vi ser patienterna hela vägen och gör i princip allt själva, inklusive uppföljningar efter fem år. Det finns hög kompetens på varje nivå. Hela verksamheten präglas av ett teamtänkande där alla drar åt samma håll och där vi anpassar oss efter patienten.

Det var några kirurger här som för några år sedan började driva detta arbetssätt, med målet att hålla ihop vården. Det krävs en bra ledning för att arbetet ska fungera, men vi har ingen administration över oss som bara växer och växer. Man måste våga tro på människors egen kraft, inte låta ”pappersnissar” hålla på med meningslös ”effektivisering”. Det som är bra är att vårt arbetssätt sprider sig som ringar på vattnet tack vare nya unga blivande chefer som har sett hur vi arbetar och lärt sig att det fungerar.

Så varför ser verksamheten inte ut så här på andra mottagningar? Ja, det är en fråga som vi ofta ställer oss, vi tycker nog allihop att det är närmast obegripligt.”

Johanna Oskarsson,

nybliven onkologisjuksköterska:

”Jag har varit här i tre år och blev nyligen färdig med min vidareutbildning till onkologisjuksköterska. Sedan 2011 har jag arbetat inom hematologisk cancervård och i hemsjukvården. Det bästa med att arbeta här är kontinuiteten, att vi är med patienten hela vägen. Vi har kompetens att ge psykosocialt stöd och tröst i alla skeden av vårdprocessen, som ibland kan vara svårt. Eftersom vi är en professionell arbetsgrupp har vi förmåga att distansera oss emotionellt och vi har alltid möjlighet att prata i gruppen om sådant som känns svårt att hantera."

Veronica Englund Lekiqi,

sjuksköterska:

”Jag blev färdig sjuksköterska 2006 och arbetade på avdelning 14 på Kvinnosjukvården fram till 2010. Efter några år på onkologen är jag sedan 2014 anställd här på mottagningen, jag har alltid haft mitt hjärta i cancervården och stortrivs. Snart börjar jag min tvååriga utbildning till onkologisjuksköterska, och precis som mina kollegor är jag också kontaktsjuksköterska. Vi sköter allt som rör patientens vård från A till Ö, bokar remisser, planerar inför operation och liknande. Hela tiden har vi en tät kontakt med patienten och förklarar vad vi gör. Patienten ser samma ansikten varje gång de kommer hit och alla här känner till alla våra patienter. Det blir personligt och gör att patienten känner sig trygg. Eftersom vi är en så liten enhet och håller allt samlat här är det ingen som ’ramlar mellan stolarna’.

Det är ett mycket givande arbetssätt där vi kommer patienterna väldigt nära. Vi har även ett bra och viktigt samarbete med andra professioner och andra team. Det finns ingen hierarki här. Det är självklart att vi till exempel deltar på patologronder och vi är oftast med när läkaren har speciella, svåra samtal med patienten.”

Det var patienten Jessica Dahlin som nominerade mottagningen till Patientpriset. Efter att ha valsat runt i primärvården länge utan att hennes äggstockscancer upptäcktes är hon oerhört tacksam över att äntligen ha fått god, professionell vård och inte minst ett gott bemötande.

Kyprolis® (karfilzomib)

– UTÖKAD INDIKATION!

KYPROLIS® i kombination med daratumumab och dexametason för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling.

CANDOR är en randomiserad öppen multicenter fas III-studie där KYPROLIS® med daratumumab plus dexametason (KdD, n=312) jämförts med KYPROLIS® plus dexametason (Kd, n= 154).

I studien utvärderades totalt 466 patienter med recidiverande eller refraktärt multipelt myelom som tidigare hade genomgått 1 till 3 tidigare behandlingslinjer

- **Signifikant längre progressionsfri överlevnad i median för KdD jämfört med Kd[1]**
  KdD NE* vs Kd 15,8 mån,
  HR: 0,630 (95% CI: 0,464; 0,854) p=0,0014
- **Vid 12 månader var andelen som uppnått MRD-negativ komplett respons mer än tio gånger högre i KdD-gruppen än i Kd-gruppen[1]**
  KdD 12,5% (n=39) [2] vs Kd 1,3% (n=2)[2] p <0,0001
- **De observerade biverkningarna associerade med KdD överensstämde med de kända säkerhetsprofilerna för respektive läkemedel, vilket talar för att kombinationen av daratumumab och KYPROLIS® inte resulterar i ytterligare toxicitet.[1,2]**

KYPROLIS® (karfilzomib) R_x, EF, ATC: L01XX45.10 mg, 30 mg, 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning. Indikation: KYPROLIS® i kombination med daratumumab och dexametason, med lenalidomid och dexametason eller med enbart dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling. Kontraindikationer: Eftersom KYPROLIS® administreras i kombination med andra läkemedel ska produktresuméerna för dessa läkemedel läsas för information om ytterligare kontraindikationer. Amgen Dec 2020.

För mer information läs produktresumé på www.fass.se

1. KYPROLIS® (karfilzomib). Produktresumé, Amgen Dec 2020. www.fass.se
2. Dimopoulos MA et al. Lancet. 2020;396:186–197

* NE = ej uppskattningsbart

AMGEN®

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

SE-KYP-0121-00001 I Jan 2021

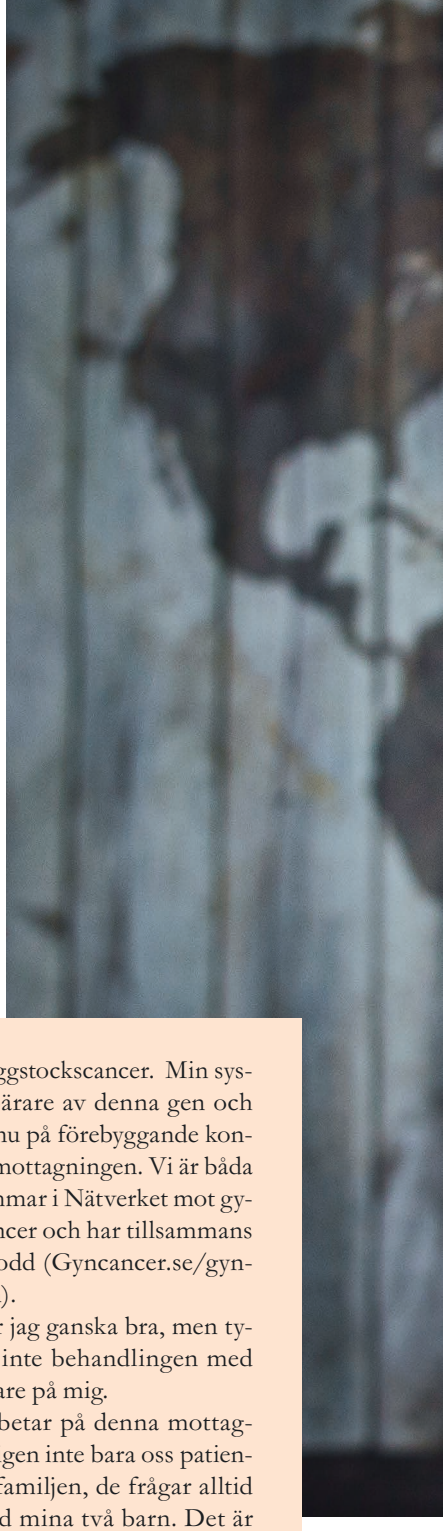
Ulrika Bengtsson
Sjuksköterska

Alla sjuksköterskor på mottagningen är kontaktsjuksköterskor och det är en självklarhet att man arbetar tillsammans i team, utan hierarkier.

Ulrika Bengtsson, sjuksköterska:

”Jag har arbetat här sedan 2011 och har precis börjat min specialistutbildning till onkologisjuksköterska. Precis som de andra är jag kontaktsjuksköterska men mina arbetsuppgifter är mest administrativa. Jag bokar besök och behandlingar, sköter operationslogistik, ger rådgivning per telefon, förbereder för konferenser, håller i studier – just nu har vi till exempel en pågående studie om smärtlindring vid robotoperation.

Att följa patienterna under lång tid ger oss en viktig helhetsbild av var och en. Det är underbart att arbeta med denna patientkategori, jag älskar verkligen det här jobbet och jag brinner för kvinnorna i Värmland.”



Jessica Dahlin,

45 år, fysioterapeut, handläggare på Försäkringskassan och patient:

”Det var jag som nominerade hela enheten till det mycket välförtjänta Patientpriset. Jag har äggstockscancer och har hängt på den här mottagningen sedan december 2017 efter en hel del tråkiga erfarenheter på andra vårdinstanser med bland annat kraftigt försenad diagnos och dåligt bemötande. Utan att gå in på detaljer kan jag säga att jag inte är jätteimponerad av primärvården eller akutmottagningen.

På den här mottagningen är jag en person som räknas och blir sedd. Jag är inte en diagnos utan en del av teamet. Det går alltid att få tag i Emma Johansson som är min kontaktsjuksköterska, eller någon annan som också vet vem jag är. Det är en sådan trygghet att veta att man bara behöver ringa ett telefonnummer för att få hjälp, särskilt för mig som bor i Arvika. Under sjukdomsprocessen, bland annat efter operationen, har jag periodvis varit inlagd på avdelning 14 men de har ett tätt samarbete med mottagningen och kan min sjukdomshistoria. Mina behandlingar, cytostatika, Avastin och blodtransfusioner, har jag alltid fått på mottagningen.

Jag har drabbats av återfall i sjukdomen flera gånger och vet nu att jag är bärare av BRCA-genen, som ger förhöjd risk för äggstockscancer. Min syster är också bärare av denna gen och även hon går nu på förebyggande kontroller här på mottagningen. Vi är båda aktiva medlemmar i Nätverket mot gynekologisk cancer och har tillsammans spelat in en podd (Gyncancer.se/gyncancerpodden).

Just nu mår jag ganska bra, men tyvärr funkade inte behandlingen med PARP-hämmare på mig.

De som arbetar på denna mottagning ser verkligen inte bara oss patienter utan hela familjen, de frågar alltid hur det är med mina två barn. Det är ett helt enastående team och jag hoppas att uppmärksamheten runt priset kan leda till att regionen har skrinlagt eventuella planer på nedläggning. Så här skrev jag I ett blogginlägg i september:

”Om alla patienter kunde få kompetent hjälp på rätt nivå redan från början skulle man frigöra resurser inom vården utöver det mänskliga lidande som skulle sparas.”

Se hela inlägget här:
https://healthpolicy.se/2020/09/02/patientprisvinnarens-resa-genom-varden/

DETTA ÄR GYN-ONKOLOGISKA MOTTAGNINGEN I KARLSTAD

Upptagningsområdet är hela Värmland.

På mottagningen arbetar två undersköterskor som roterar med varandra, fem kontaktsjuksköterskor och fem läkare (två gynonkologer och tre tumörkirurger).

Utöver att ge runt 500 cytostatikabehandlingar per år tar man hand om patienter som kommer för omläggning av picc-line och pyelostomikatetrar, blodtransfusioner, buktappningar med mera.

Mottagningen har daglig telefonrådgivning och möjlighet att erbjuda bedömning av biverkningar som kan härledas till tumörsjukdomen eller behandlingen.

På mottagningen arbetar kontaktsjuksköterskorna även med bokningar från remisser och väntelistor, inskrivningar och kallelser till operation och deltar på operationsplanering, strålrond och lokal och regional MDK.

EVELYN PESIKAN
FRILANSJOURNALIST OCH MEDICINSK SKRIBENT
FOTO: **ÖYVIND LUND**

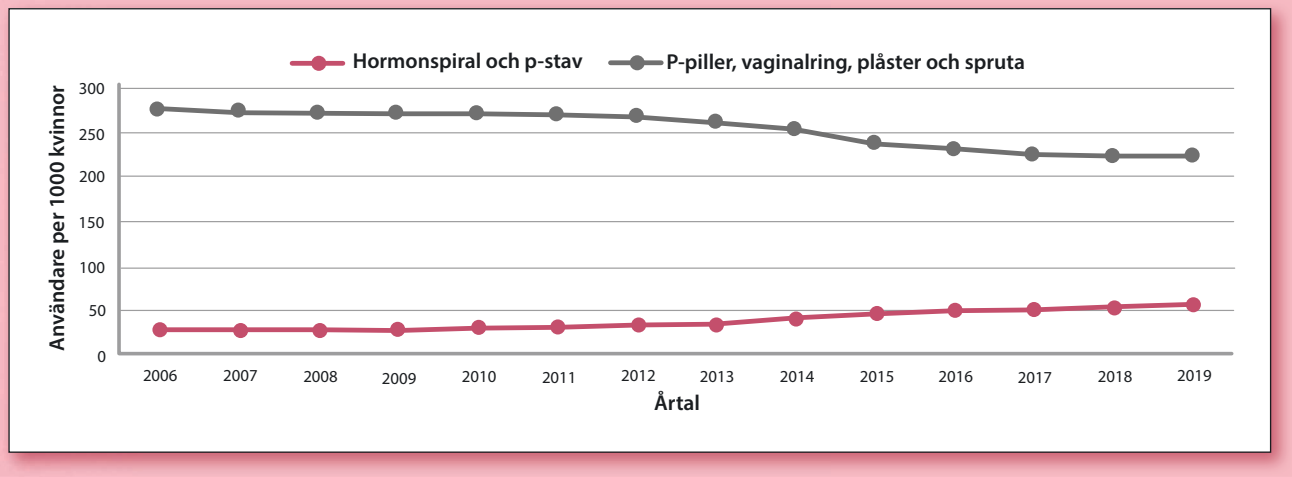
Ny studie:

P-piller

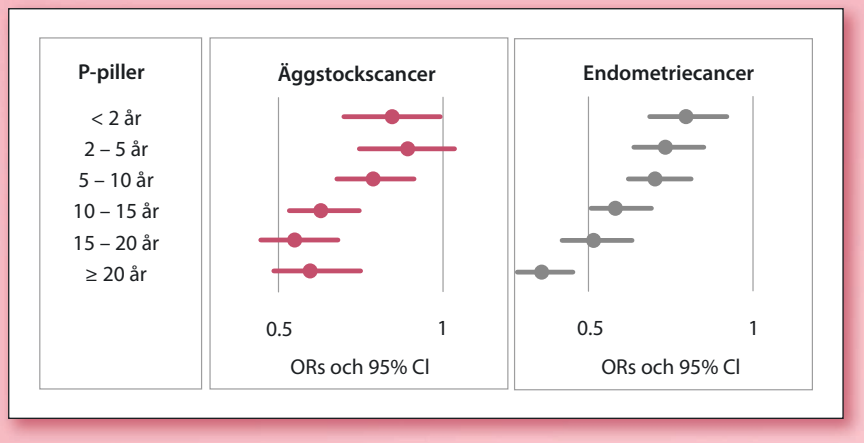
minskar risk för både äggstockscancer och endometriecancer

En studie från Uppsala universitet[1], där man inkluderat över 250 000 kvinnor, visar att p-piller skyddar mot både äggstocks- och endometriecancer. Den skyddande effekten består flera decennier efter att man slutat använda p-piller. Här beskriver forskargruppsledare **Åsa Johansson** vad den nya kunskapen kan betyda för möjligheten att i framtiden ge mer individuella råd till kvinnor.

I början av 1960-talet godkändes det första p-pillret som preventivmedel, och det beräknas att 80 procent av alla kvinnor i Västeuropa idag använder p-piller någon gång under sin livstid[2]. En av de första biverkningarna av p-piller, som rapporterades redan 1961, var en ökad risk för blodpropp[3]. Sedan dess har studier indikerat att p-piller kan kopplas till en akut ökad risk för såväl hjärtinfarkt som andra kardiovaskulära sjukdomar[4,5]. Under det senaste 15 åren har användandet av p-piller minska något i Sverige (Figur 1), delvis till följd av rapporter som belyser de skadliga effekterna. Denna minskning har till viss del kompenserats av en ökning av andra typer av hormonella preventivmedel.



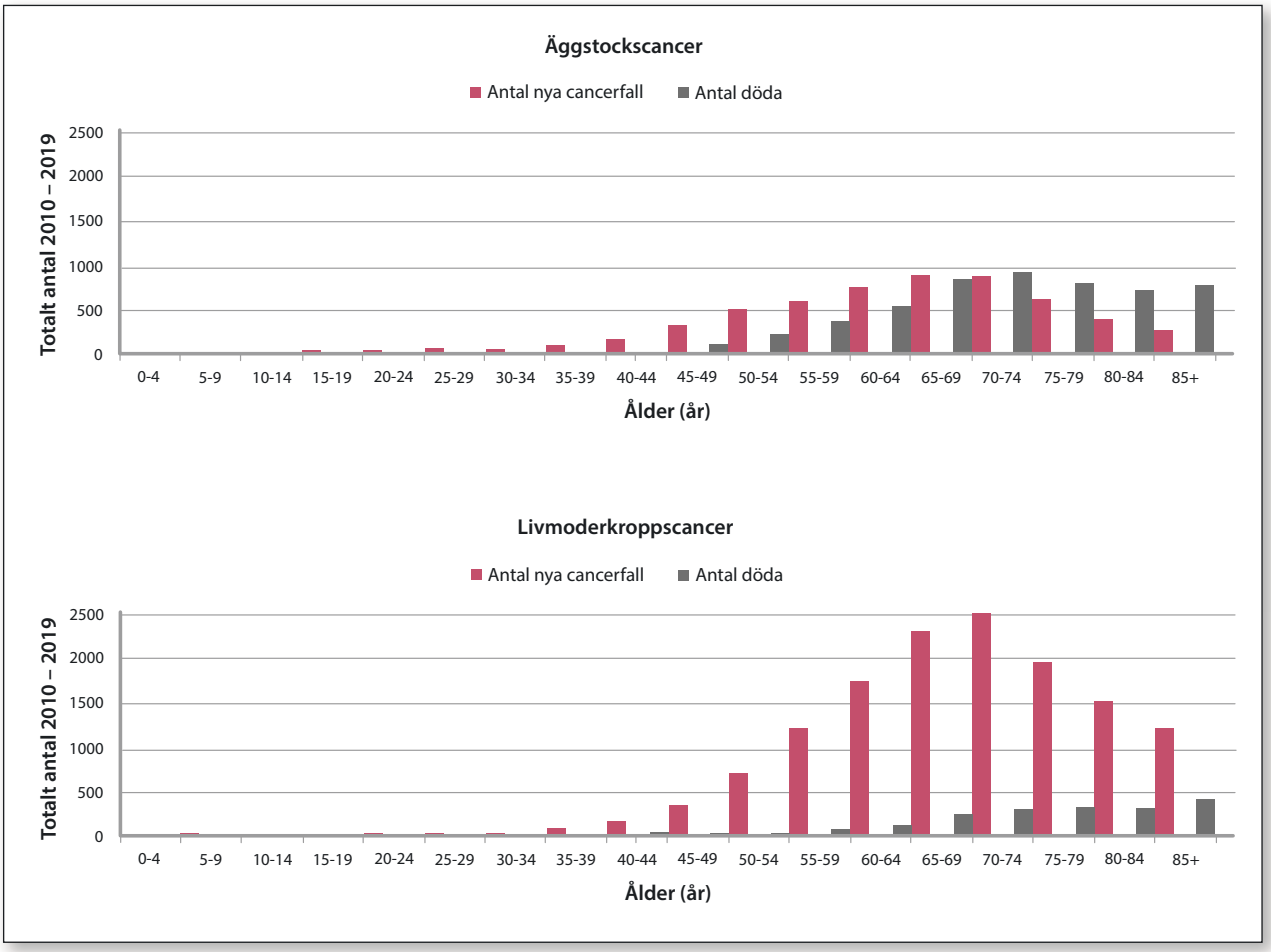
Figur 1. Användandet av hormonella preventivmedel i Sverige 2006–2019. Punkterna visar antalet per 1 000 kvinnor mellan 15 och 50 år som använde hormonella preventivmedel under de aktuella åren.
Data är hämtad från Socialstyrelsens register[6].



Figur 2. Den skyddande effekten av p-piller är starkare ju längre man använt p-piller. I figuren visas oddsration (OR), alltså oddset för cancer hos kvinnor som använt p-piller i relation till oddset bland kvinnor som aldrig använt p-piller, som vertikala linjer. De horisontella linjerna är konfidensintervallet (CI). P-pilleranvändare är uppdelade i sex grupper beroende på hur länge de hade använt p-piller.
Figuren är omgjord från Karlsson et al[1].

”Såväl äggstocks- som endometriecancer drabbar framförallt äldre kvinnor, långt efter att de slutat med p-piller. Dock kan mutationerna som orsakar cancern ha skett flera decennier före själva diagnosen.

Det finns även belägg för att p-piller kan påverka risken för cancer. Även tidigare studier har visat att p-piller faktiskt kan skydda mot äggstockscancer och endometriecancer[7,8]. I den aktuella studien från Uppsala universitet[1], har forskarna säkerställt dessa resultat och visar på att den skyddande effekten varar många årtionden efter det att kvinnorna slutat använda p-piller. Såväl äggstocks- som endometriecancer drabbar framförallt äldre kvinnor, långt efter att de slutat med p-piller. Dock kan mutationerna som orsakar cancern ha skett flera decennier före själva diagnosen. Det finns även ett mycket tydligt samband mellan hur stor den skyddande effekten är och hur många år en kvinna ätit p-piller (Figur 2).



Figur 3. Antal nya cancerfall och antalet dödsfall i livmoderkroppscancer och äggstockscancer under 10-årsperioden 2010–2019. Staplarna representerar olika ålderskategorier. Data är hämtad från Socialstyrelsens register[6].

VANLIGA GYNEKOLOGISKA TUMÖRER

Äggstocks- och endometriecancer tillhör de vanligaste typerna av gynekologisk cancer. Ungefär två procent av alla kvinnor drabbas någon gång under sin livstid av dessa cancersjukdomar. Endometriecancer, den vanligaste formen av livmoderkroppscancer, är något vanligare än äggstockscancer (Figur 3), men eftersom den ofta upptäcks i ett tidigt skede är dödligheten låg. Äggstockscancer upptäcks däremot oftast i ett sent stadium, och är därför en av de dödligaste cancersjukdomarna. Kroppens hormonnivåer ökar dramatiskt under ägglossningen, däribland nivåerna av östrogen och progesteron. Dessa båda hormon reglerar tillväxt och differentiering i många vävnader[9] och man tror därför att de kan ha en påskyndande effekt på utvecklandet av cancer.

P-piller innehåller syntetiska former av de kvinnliga könshormonerna progesteron (progestin) och östrogen och p-piller har som huvudsaklig funktion att förhindra ägglossningen. Att p-piller skyddar mot äggstocks- och endometriecancer tros komma av att ägglossningen hämmas och därmed reducerar kroppens egen hormonproduktion. Dessa båda cancrar är alltså kopplade till ägglossningen och ju fler ägglossningar en kvinna har haft, desto större är risken att hon utvecklar cancer[10]. Ju längre tid en kvinna ätit p-piller, desto fler ägglossningar har uteblivit och ju större är också den skyddande effekten (Figur 2). En skyddande effekt utesluter dock inte att hormonerna från p-piller kan ha ytterligare effekter i kroppen. Det är sedan tidigare känt att östrogen faktiskt kan öka risken för endometriecancer. Höga östrogennivåer kan del leda till hyperplasi men det är även känt att östrogen stimulerar tillväxt i endometrievävnaden. Vid östrogenbehandling för klimakteriebesvär har man också sett en dramatiskt ökad risk för endometriecancer, en effekt som avtar när östrogen kombineras med progestin. Av denna anledning rekommenderas vanligen inte hormonpreparat som består av enbart östrogen.

ALLT FÄRRE INSJUKNAR

Antalet kvinnor som insjuknar i äggstockscancer har minskat konstant sedan 70-talet vilket överlappar med den tidpunkt då användandet av p-piller tog fart. Även om detta inte nödvändigtvis betyder att det finns ett orsakssamband, är det sannolikt att det ökade användandet av p-piller är en av orsakerna bakom minskningen i äggstockscancer. Dock finns det inget liknande samband med endometriecancer där incidensen är ganska oförändrad över tid, eller till och med ökar. Det finns emellertid stora skillnad mellan dessa två typer av cancer. Endometriecancer, men inte äggstocks-

cancer, är starkt kopplat till övervikt[11]. Den starka ökningen av övervikt i västvärlden är därför en trolig orsak till att p-pillrets skyddande effekt mot endometriecancer inte kan ses som en minskad incidens i befolkningen.

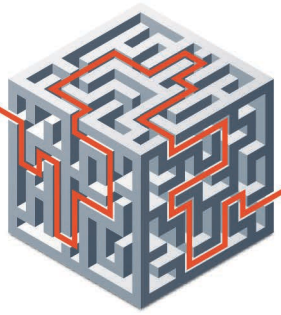
Flera studier har även försökt koppla användandet av p-piller till risken för andra typer av cancer, framför allt bröstcancer, med något motstridiga resultat. Man vet att den vanligaste formen av bröstcancer är hormonkänslig, vilket betyder att tumören är beroende av östrogen för att kunna växa[12]. Det är därför troligt att p-piller skulle kunna förkorta förloppet från det att en cancer-cell uppstår tills det att tumören blir diagnostiserad. I en tidigare studie, baserad på meta-analys av 54 studier genomförda under 25 år, visade att kvinnor som använt p-piller de senaste 10 åren har en något ökad risk för bröstcancer jämfört med kvinnor som aldrig använt p-piller[13]. Liknande resultat erhölls i en stor dansk studie på yngre kvinnor, mellan 15 och 49 år, som visade på en ökad risk både under och efter användning av p-piller[14]. Däremot fann två andra stora studier [15,16], som inkluderade äldre kvinnor och/eller längre uppföljningstid, ingen koppling mellan p-pilleranvändande och ökad risk för bröstcancer. I den aktuella studien från Uppsala universitet[1], visade forskarna att det finns en ökad risk att bli diagnostiserad med bröstcancer kopplat till användandet av p-piller, men att effekten bara går att detekteras några få år efter att kvinnorna slutat med p-piller. Det fanns däremot ingen ökad risk att någon gång under sin livstid drabbas av bröstcancer hos kvinnorna som tagit p-piller. Detta kan bero på att tiden från cancer-mutationen och diagnosen minskar hos kvinnor som använder p-piller, men att risken att en tumör ska uppstå egentligen inte ökar drastiskt hos kvinnor som använder p-piller.

Med tanke på det stora antalet kvinnor som för närvarande använder p-piller är det viktigt att förstå både kort- och långsiktiga effekter av ett regelbundet intag av exogena hormoner.

DJUPARE KUNSKAP BEHÖVS

Med tanke på det stora antalet kvinnor som för närvarande använder p-piller är det viktigt att förstå både kort- och långsiktiga effekter av ett regelbundet intag av exogena hormoner. Det finns ett antal studier som undersökt om olika typer av p-piller, med olika sorters progestin och olika östrogenhalt, påverkar cancerrisken olika. Det senaste decen-

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

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

niet har även andra typer av hormonella preventivmedel blivit nästan lika vanliga som p-piller, preparat som ger en jämnare dos över dygnet och på så sätt kan ha en effekt som skiljer sig från p-piller. Dock finns det få studier som har tillgång till data på den nivån som tillåter att jämföra de aktiva ämnena i olika p-piller, eller jämföra p-piller med andra hormonella preventivmedel. Det behövs därför mer forskning i området för att få en mer komplett bild av vilka hormonella preventivmedel som är kopplade till högst och lägst risk för olika sjukdomar. En djupare kunskap kommer att göra det möjligt för både kvinnor och vårdpersonal att fatta mer välgrundade beslut när det gäller användning av hormonella preventivmedel. Kvinnor som har en nära släktning med äggstockscancer löper själva 3–4 gånger ökad risk att själv drabbas och att använda p-piller kan därmed vara ett alternativ för att minska risken för cancern. Med en bättre kartläggning av hur olika typer av hormonbaserade preventivmedel påverkar sjukdomsrisken, kommer vi i framtiden att kunna ge kvinnor mer individanpassade råd för användandet av p-piller.

REFERENSER

1. Karlsson T, Johansson T, Höglund J, Ek WE, Johansson Å. Time-dependent effects of oral contraceptive use on breast, ovarian and endometrial cancers. Cancer Res; 2020;17. doi:10.1158/0008-5472.CAN-20-2476

2. Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27: 3–12. doi:10.1016/j.beem.2012.11.004

3. Barritt DW, Jordan SC. Clinical Features of Pulmonary Embolism. Lancet. 1961;277: 729–733. doi:10.1016/S0140-6736(61)92891-4

4. Petitti DB. Combination Estrogen–Progestin Oral Contraceptives. N Engl J Med. 2003;349: 1443–1450. doi:10.1056/nejmcp030751

5. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive Hormone Use and Cardiovascular Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2009. pp. 221–231. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.042

6. Socialstyrelsen. https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikdatabasen/. Date accessed: 2020-02-01.

7. Bassuk SS, Manson JAE. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: Relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. Ann Epidemiol. 2015;25: 193–200. doi:10.1016/j.annepidem.2014.11.004

8. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Am J Obstet Gynecol. 2017;216: 580.e1-580.e9. doi:10.1016/j.ajog.2017.02.002

9. Thomas DB. Do hormones cause breast cancer? Cancer. 1984;53: 595–604. doi:10.1002/1097-0142(19840201)53:3

10. Yang HP, Murphy KR, Pfeiffer RM, George N, Garcia-Closas M, Lissowska J, et al. Lifetime Number of Ovulatory Cycles and Risks of Ovarian and Endometrial Cancer among Postmenopausal Women. Am J Epidemiol. 2016;183: 800–814. doi:10.1093/aje/kwv308

11. Bergstrm A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. Int J Cancer. Int J Cancer; 2001;91: 421–430. doi:10.1002/1097-0215(200002)9999:9999

12. Lumachi F, Brunello A, Maruzzo M, Basso U, Basso S. Treatment of Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. Curr Med Chem. 2013;20: 596–604. doi:10.2174/092986713804999303

13. Calle EE, Heath CW, Miracle-McMahill HL, Coates RJ, Liff JM, Franceschi S, et al. Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet. 1996;347: 1713–1727. doi:10.1016/S0140-6736(96)90806-5

14. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. N Engl J Med. 2017;377: 2228–2239. doi:10.1056/NEJMoa1700732

15. Kuhl H. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. Dtsch Medizinische Wochenschrift. Massachusetts Medical Society ; 1994;119: 892–894. doi:10.1055/s-2008-1058777

16. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: Cohort data from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. Br Med J. 2007;335: 651–654. doi:10.1136/bmj.39289.649410.55

ÅSA JOHANSSON, BITRÄDANDE UNIVERSITETSLEKTOR VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, ASA.JOHANSSON@IGP.UU.SE

REKOMMENDERAT AV NT-RÅDET[2]

OPDIVO (nivolumab) i kombination med YERVOY (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.

NY INDIKATION

Första godkända behandlingen vid 1L NSCLC med dubbel immunterapi

– oavsett histologi eller PD-L1-uttryck[1]

NT-rådet anser att behandling med dubbel immunterapi + 2 cykler kemoterapi enligt godkänd indikation är kostnadseffektiv och bör användas.[2]

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

+ 2 cykler kemoterapi

1 OPDIVO Produktresumé 2 feb 2021.
2 NT-rådets yttrande till regionerna 2021-02-12.

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 ipilimumab 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: 02 feb 2021. 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: 7 Jan 2021. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

Nobelpris och cancerforskning: Mellan framgång

I början av oktober varje år riktar forskare över hela världen blickarna mot Stockholm. Vem ska tilldelas Nobelpriset i fysiologi eller medicin? Inte bara för de enskilda laureaterna är Nobelförsamlingens beslut omvälvande. På grund av den enorma mediala uppmärksamheten världen över påverkas hela forskningsfältet där pristagarna är verksamma. Här gör vi några nedslag i prishistorien med fokus på onkologi.

Vad krävs för att tilldelas ett Nobelpris? I Alfred Nobels testamente står att endast den är prisvärdig som gjort den «största nytta för mänskligheten» under det föregående året. Det gäller alltså för prisjuryn att ringa in enstaka forskare som gjort nydanande upptäckter, och inte minst att undvika uppenbara snedsteg som kan ifrågasätta prisets ryktbarhet. Med tanke på de otaliga medicinska uppslag inom vitt skilda fält som presenteras varje år är det en grannlaga uppgift för Nobelkommittén att kora en till tre pristagare.

Listan på Nobelpris i fysiologi eller medicin som gått till cancerforskare är lång. När James P. Allison och Tasuku Honjo fick medaljerna 2018 med den officiella motiveringen ”for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation” lades ytterligare två namn till raden. Andra prominenta exempel de senaste femtio åren är Harald zur Hausen ”for his discovery of human papilloma viruses causing cervical cancer” 2008, J. Michael Bishop och Harold E. Varmus ”for their discovery of the cellular origin of retroviral oncogenes” 1989 och David Baltimore, Renato Dulbecco och Howard Martin Temin ”for their discoveries concerning the interaction between tumour viruses and the genetic material of the cell” 1975. Lägger vi också till det delade priset 1966 mellan Peyton Rous ”for his discovery of tumour-inducing viruses” och Charles Huggins ”for his discoveries concer-

ning hormonal treatment of prostatic cancer” är nog de flesta överens om att Nobelkommittén valt ut viktiga upptäckter inom internationell cancerforskning.

Det gäller – med facit i hand – dock inte priset 1926 till Johannes Fibiger ”for his discovery of the Spiroptera carcinoma”. I Nobelprisets historia finns förvånansvärt få ”Nobel errors”. Missarna som brukar lyftas fram inom medicin-priskategorin är 1949 (António Egas Moniz och lobotomin), 1927 (Julius Wagner-Jauregg och den så kallade malariaterapin) och just Fibiger. Alla tre hyllades av samtida experter, men med tiden blev kritiken allt hårdare. Vem var då denne Fibiger, och varför var det ett misstag att ge priset till honom?

Johannes Fibiger

och skandal

EN NOBELPRIS-SKANDAL

Efter inledande studier i zoologi och botanik fortsatte Johannes Fibiger (1867–1928) med medicin vid Köpenhamns universitet. Efter läkarexamen 1890 hörde infektionssjukdomar till hans främsta intressen. Han ordnade med forskningsvistelser hos den tidens ledande forskare (och sedermera Nobelpristagare) Robert Koch och Emil von Behring i Berlin, för att sedan under några år arbeta under Carl Julius Salomonsen i Köpenhamn. Doktorsavhandlingen om difteri godkändes 1895. Fem år därefter blev han kallad till professuren i patologisk anatomi vid Köpenhamns universitet och det var då, i början av 1900-talet, som han lade grunden för arbetet som skulle leda till Nobelpriset. Fibiger hade studerat råttor med tumörer, och efter flera experimentella studier drog Fibiger slutsatsen att en viss typ av parasiter (han kallade dem *Spiroptera carcinoma*) orsakade cancer. Publikationerna rönte stor uppmärksamhet och fler kom att intressera sig för temat, däribland de

Emil von Behring

japanska forskarna Katsusaburo Yamagiwa och Koichi Ichikawa som bidrog till forskningen med kaninförsök. Först efter Nobelpriset, och också efter Fibigers död, visade flera forskarlag med nya tekniker att tesen inte stämde. En förklaring var i stället att försöksdjuren utvecklat cancer till följd av vitamin A-brist (efter en speciell diet). Det är bakgrunden till att Erling Norrby, före detta medlem i Nobelkommittén, kallar priset till Fibiger ”one of the biggest blunders made by the Karolinska Institute”.

Nobelprisets historia omfattar dock mer än bara pristagarna. I ett aktuellt vetenskapshistoriskt projekt vid universitetet i Düsseldorf koncentrerar vi oss inte på pristagarna, utan i stället för forskare som upprepade gånger nominerades, men av olika skäl aldrig fick priset. Därmed undersöker vi hur och på vilka sätt enskilda forskare och deras gärningar beskrevs som världsledande och banbrytande. Hittills har vi med utgångspunkt i Nobelprisnomineringar i Nobelkommitténs arkiv undersökt kandidater inom olika discipliner, däribland kirurgi, farmakologi, psykiatri, neurologi och kardiologi. Givet det stora antalet nominerade cancerforskare finns också inom detta område pionjärer att studera. En av de mest kända ”förlorarna” är greken Georgios Papanikolaou, som aldrig fick priset för utvecklingen av ”Pap smear”. Men vilka var de tidigaste cancer-pionjärerna i Nobelpris-sammanhang? Låt oss titta närmre på en forskare som var med och formade prisets första år.

Vincenz Czerny

Nobelprisets historia omfattar dock mer än bara pristagarna. I ett aktuellt vetenskapshistoriskt projekt vid universitetet i Düsseldorf koncentrerar vi oss inte på pristagarna, utan i stället för forskare som upprepade gånger nominerades, men av olika skäl aldrig fick priset.

MÅNGSYSSLARE UTAN NOBELPRIS

Vincenz Czerny (1842–1916) tillhörde en generation av Wien-kirurger som utvecklade en rad kirurgiska operationer i slutet av 1800-talet, ”kirurgins gyllene epok”. Som ung assistent fick Czerny, efter medicinstudier i Prag och Wien, anställning på den berömde Theodor Billroths klinik i Wien. Där publicerade han rön kring åtskilliga metoder inom allmänkirurgin, och cancerkirurgi blev ett huvudspår. Men snart insåg han kirurgins gränser: Trots de stora landvinningarna under 1800-talets andra hälft konstaterade Czerny att kirurgin allena inte kunde revolutionera cancervården. I stället, argumenterade Czerny, krävdes ett starkare tvärvetenskapligt perspektiv och ett nära samarbete med bland annat radiologer, immunologer och farmakologer. Efter att han blivit professor i Heidelberg grundade han därför *The International Association for the Study and Suppression of Cancer*. Kanske var det på grund av hans ställning som cancerspecialist i forskningsnoden Heidelberg som det var naturligt för Nobelkommittén att be honom om råd om vem som skulle tilldelas det första Nobelpriset i fysiologi eller medicin 1901. Hans svar inleddes med kritik mot Nobelprisets kärnformulering: ”Kan man verkligen säga vilken ny upptäckt som är viktigast för mänskligheten? Det vet man med sä-

kerhet först efter flera år.” Czerny lade till att det måste vara vanskligt att utse endast en kandidat eftersom forskning bedrivs i grupper. Som exempel anförde han malariaforskningen kring 1900, där åtskilliga (Koch, Grassi, Golgi med flera) lämnat betydelsefulla bidrag. Istället föreslog Czerny att prisjuryn skulle belöna ett livsverk, som utan tvivel påverkat hela medicinen. Där nämnde han i första hand den brittiske kirurgen Joseph Lister, den tyske patologen Rudolf Virchow, men också sin svärfar, forskaren Adolf Kussmaul. Förslagen föll inte i god jord. Bättre gick det de följande åren, då han rekommenderade Ivan Pavlov, Ilya Mechnikoff, Albrecht Kossel och Theodor Kocher, som senare också tilldelades pris. Frågan är om någon annan förslagsställare prickat in så många blivande Nobelpristagare som Czerny? Hur såg då hans egna prischanser ut? Nja, visserligen blev han nominerad (förgäves) av Theodor Kocher, men då jämte andra kirurger som Harvey Cushing och William Halsted. I Sverige är det få som känner till Czerny, men i Tyskland är namnet fortsatt bekant bland onkologer, kanske främst genom Czerny-priset till cancerforskare som delas ut av tyska sällskapet för hematologi och medicinsk onkologi.

Sammanfattningsvis kan kännedom om Nobelprisets historia, i synnerhet om vi beaktar både pristagarna och förlorarna, bidra till en bättre förståelse av forskningstrender inom internationell onkologi över tid. Den ger också goda möjligheter att fördjupa sig i hur olika forskare fått genomslag för sina teorier inom respektive vetenskapsområden, något som kan inspirera studenter och doktorander. Slutligen: Det är svårt att sia om Nobelprischanser för dagens forskare, men ett tips som brukar nämnas är att se vem som nyligen fått andra stora internationella pris som Lasker Award eller Gairdner Award for Biomedical Research. Där kan man notera en viss överlappning de senaste decennierna – inte helt oförtjänt kallas de därför ”pre-Nobel Prizes”. Även i deras statistik finns en lång tradition av att uppmärksamma cancerforskare. Mer får vi veta i oktober 2021!

REFERENSER

Bartholomew JR. Katsusaburo Yamagiwa's Nobel candidacy: physiology or medicine in the 1920s. In: Historical Studies in the Nobel Archives. The Prize in Science and Medicine. Universal Academy Press, 2002, p. 107-31.
Hansson N, Halling T, Fangerau H. (Eds). Attributing Excellence in Medicine: The History of the Nobel Prize. Brill 2019

Hansson N, Moll F, Schultheiss D, Krischel M. Remembering Charles B. Huggins' Nobel Prize for Hormonal Treatment of Prostatic Cancer at its 50th Anniversary. European Urology 2016;69(6):971-2.

Hansson N, Tuffs A. Nominee and nominator, but never Nobel Laureate: Vincenz Czerny and the Nobel Prize. Langenbecks Arch Surg 2016;401(8):1093-1096.

Norrby, E. Nobel Prizes and Life Sciences-World Scientific Publishing Co. 2010
Stolt CM, Klein G, Jansson AT. An analysis of a wrong Nobel Prize- Johannes Fibiger, 1926: A study in Nobel archives. Emerg Infect Dis 2013;19:660-3.

NILS HANSSON, DOCENT I MEDICINENS HISTORIA OCH ETIK,
HEINRICH-HEINE-UNIVERSITETET, DÜSSELDORF,
NILS.HANSSON@HHU.DE

ILLUSTRATION: **ISTOCK, NINA ROEGIND**

Patientöversikten – därför är den så uppskattad:

”Ger tid över för de viktiga samtalen”

Cancerresan är för de flesta patienter lång, krävande och snårig. För Karin Liljelund och Inge Nilsson är *patientöversikten i cancervården* ett viktigt verktyg för att kunna bli delaktiga i sin egen vård och behandling. Med hjälp av patientöversikten kan de tillsammans med vårdgivaren få en visuell helhetsbild av viktiga händelser. Verktyget skapar även förutsättningar för samtal om självupplevda erfarenheter av hälsa, sjukdom, livskvalitet samt förväntningar och farhågor.

"Patentöversikten är en viktig och efterlängtad funktion, säger Karin Liljelund som behandlas för icke-småcellig lungcancer. Den gör att du får en ögonblicksbild av hur det är just idag och inte hur det var för en vecka sedan." Foto: Lars Hägglöf

När Karin Liljelund fick sitt cancerbesked i februari 2014 hade hon länge kämpat med en envis rethosta. Diagnosen kom som en chock – icke-småcellig lungcancer. Det visade sig även att Karin drabbats av en ovanlig form som beror på en mutation i den så kallade ALK-genen, därav namnet ALK-positiv lungcancer.

– Det var ett tufft besked, inte minst med tanke på att jag inte är rökare. Jag fick också veta att det inte fanns någon botbar behandling och att den genomsnittliga livslängden är cirka två år efter diagnos. Lyckligtvis har jag nu fått tillgång till en effektiv behandling och har levt sju år med sjukdomen. Jag känner mig tacksam, jag är 73 år, har världens bästa familj och vänner och har fått några fler år till att leva. Jag försöker resa så mycket jag kan, vara fysiskt aktiv och ta tillvara varje dag så mycket jag kan.

För Inge Nilsson, 72 år, kom cancerbeskedet i samband med en årlig hälsokontroll. PSA-värdet var något förhöjt, men enligt läkaren på vårdcentralen fanns ingen anledning till åtgärd. Inge insisterade dock på att få komma till en urolog och remitterades vidare till specialistsjukvården. Ett vävnadsprov visade aggressiv prostatacancer och Inge opererades i januari 2014.

– I olika skeenden av sjukdomen ställs man inför svåra frågor och beslut och för mig har det varit viktigt att få vara delaktig i sjukdomsförloppet och vårdprocessen tillsammans med min läkare.

> ***Översikten och den grafiska modellen gör att man blixtsnabbt får tillgång till relevant information. Man kan följa behandlings- och sjukdomsförloppet väldigt väl och även ta del av planerade åtgärder.***

BLIXTSNABB BILD AV HÄNDELSER

Lungcancer och prostatacancer är två av åtta cancerdiagnoser som ingår i det nationella projektet *införande av patientöversikter i cancervården*, IPÖ.

Det är ett system eller IT-stöd som ställer samman data om patienten och används ihop med patientjournalen som ett beslutsstöd.

– Det är ett jättekliv framåt och underlättar mötet och kommunikationen mellan patienter, närstående och vårdgivare. Översikten och den grafiska modellen gör att man blixtsnabbt får tillgång till relevant information. Man kan följa behandlings- och sjukdomsförloppet väldigt väl och även ta del av planerade åtgärder. Patientöversikten, som består av ett antal klickbara flikar, gör det också enkelt att snabbt få tillgång till viktiga händelser om behandlingar och information om blodprover, röntgensvar och läkemedelsbehandlingar, säger Inge Nilsson.

För Karin Liljelund och Inge Nilsson är patientöversikten ett viktigt kommunikationsverktyg i en sjukvård som brottas med många utmaningar.

Många patienter vittnar om bristen på kontinuitet, möten med många olika läkare, känslan av att inte bli förstådd och lyssnad på.

– Tyvärr är det många som upplever att läkare inte riktigt hinner sätta sig in i journalen inför mötet med patienten. Men med patientöversikten går det att få en snabb överblick istället för att leta viktig information i patientjournalen,

uppgifter som kan ligga flera år bakåt i tiden. Jag kan också backa tillbaka i tiden för att se vad jag har sagt och vad jag har lämnat för information till läkaren tidigare. Det är en effektivisering av patientmötet och ger tid över till samtal om det som är viktigt. Patient och läkare kommer närmare varandra, säger Inge Nilsson.

> ***Ett intensivt arbete pågår för att implementera patientöversikterna i cancervården. I dagsläget används översikterna på sjukhuskliniker, men inom kort kommer patienter att kunna komma åt all den information som finns i patientöversikten via 1177 Vårdguiden.***

PATIENTRAPPORTERING OM LIVSKVALITET

Som en del i patientöversikten finns även information om patientens självupplevda hälsa och livskvalitet. Patienten får själv fylla i en webbaserad PROM- enkät (*Patient Related Outcome Measures*). Den består av frågor om patientens egna upplevelser kring symtom, mående och livskvalitet. Svaren visas sedan i patientöversikten i form av tårtbitar; varje tårtbit representerar ett symtom och färgen speglar besvärsgraden. Rött står för mycket besvär, grönt för inga symtom.

– Det här är en viktig och efterlängtad funktion. Vården frågar mycket sällan om vad som är viktigt för patienten just nu. Det görs i regel många antaganden, men det är inte alls säkert att det läkaren tror sig veta verkligen stämmer med patientens egna upplevelser. Kanske mår man som patient mycket sämre än vad läkaren tror. Med patientöversikten får du en ögonblicksbild av hur det är just idag och inte hur det var för en vecka sedan, säger Karin.

VIKTIGA LÄRDOMAR OM VAD SOM HJÄLPER

Karin som lever med kronisk lungcancer med spridning till hjärnan, går regelbundet på uppföljande kontroller. Hon har vid flera tillfällen genomgått behandling med strålkniv (stereotaktisk strålkirurgi) för att avlägsna metastaser i hjärnan. Trots att hon lever med en tuff sjukdom, mår hon överraskande bra. Ibland förvånas hon dock över hur mycket fokus sjukvården har på sjukdom framför hälsa.

– Jag är så mycket mer än en sjukdom, blodvärden och röntgenbilder. Det borde vara intressant att ta reda på vad som hjälper och vad som är viktigt för att uppnå hälsa och en god livskvalitet. Ensamhet och känslor av vanmakt kan ibland påverka mer än vad en behandling gör. Det finns många lärdomar som vården skulle kunna dra, kunskap som kan hjälpa andra.

Med patientöversikten finns möjligheter till ett kontinuerligt lärande, inte minst ur ett patientperspektiv. Den data som samlas in i patientöversikterna kan överföras till kvalitetsregister och användas för forskning och utveckling av vården.

För Karin och Inge är patientöversikten inte bara ett viktigt beslutsstöd och kommunikationsverktyg mellan patienter och vården, utan också ett stöd för närstående.

– Det är inte alltid lätt att komma ihåg allt som sägs under ett möte eller att ur minnet kunna svara på frågor om läkemedel och läkemedelsbehandlingar. Patientöversikten är ett stöd för minnet och ett lyft även för närstående som får tillgång till samma data. Den information som visas är både tydlig och greppbar, säger Inge Nilsson.

ÖVERSIKTEN VIA 1177 VÅRDGUIDEN

Ett intensivt arbete pågår för att implementera patientöversikterna i cancervården. I dagsläget används översikterna på sjukhuskliniker, men inom kort kommer patienter att kunna komma åt all den information som finns i patientöversikten via 1177 Vårdguiden. Tanken är också att patienten inför planerade vårdbesök ska kunna fylla i den webbaserade enkäten om livskvalitet och funktionsstatus (PROM) hemifrån.

I framtiden hoppas Karin att även fler delar kan kopplas till patientöversikten.

– Rehabilitering är så eftersatt, men samtidigt en viktig del som bör ingå. Jag hoppas också att den individuella vårdplanen blir en del av patientöversikten.

SAMARBETE MED PROFESSIONEN

Både Karin och Inge har under flera år varit aktiva i patientföreningar och tillsammans med professionen drivit på utvecklingen. Karin är patientföreträdare i RCC Stockholm Gotlands patient- och närståenderåd, PNR, samt vice ordförande i Lungcancerföreningen. Hon är även patientrepresentant i ledningsgruppen för lungonkologi på Nya Karolinska. En gång i månaden träffas gruppen som består av ett team av radiologer, onkologer, patologer, kirurger och sjuksköterskor.

– Det ger mig massor av energi. Jag känner mig uppskattad och det arbete vi gör ger resultat. Det är så uppenbart att resultatet bli så mycket bättre om patienter och professionen arbetar tillsammans, säger Karin.

Inge har under några år varit engagerad i styrelsen för Prostatacancerförbundet och även varit ordförande för ProLiv Väst i Västra Götaland, en av förbundets 27 lokalföreningar.

– Jag brinner verkligen för det arbete som pågår för att förbättra mötet mellan patient och vårdgivare. Styrkan är

Onkologen och eldsjälen Ingela Franck Lissbrant ser många fördelar med patientöversikten och tycker att det är ett problem att det fortfarande finns en tröghet i införandet. Här samtalar hon med Inge Nilsson som diagnostiserats med en aggressiv prostatacancer. Foto: Anders Hansson, Ducksoup media.

att en stor del av utvecklingsarbetet har gjorts och görs av professionen tillsammans med patienterna. Jag hoppas verkligen att patientöversikterna får den roll de förtjänar i vården. Under många år har man försökt att skapa gemensamma journalsystem, utan att lyckas. Med patientöversikterna kan vi nu få en grundmodell som gör strukturerad patientinformation åtkomlig för såväl vården som patienterna, säger Inge Nilsson.

SMART SÄTT ATT SPARA TID

En av eldsjälarna i arbetet med att tidigt utveckla en patientöversikt är Ingela Franck Lissbrant. Hon är onkolog på Sahlgrenska Universitetssjukhuset samt processägare för prostatacancer vid Regionalt cancercentrum väst.

Redan 2014 startades arbetet med att utveckla en patientöversikt för avancerad prostatacancer, PPC (Patientöversikten för prostatacancer).

Ingela Franck Lissbrant ledde den nationella arbetsgruppen. Arbetet har sedan fortsatt och PPC har vidareutvecklats till en ny version för att inkludera patienter redan från diagnos och i alla skeden av sjukdomen. Ingela Lissbrant leder den arbetsgrupp som ansvarar för implementeringen av prostatacancer, inom ramen för det nationella projektet IPÖ.

– Patientöversikten är ett klokt sätt att presentera data och det sparar tid. Jag är expert på sjukdomen, patienten är expert på att leva med sjukdomen. Sammantaget skapar vi en gemensam bild av patientens situation. Patienterna och jag har en mer jämlik relation eftersom IPÖ ökar patienters och närståendes delaktighet.

– Dessutom ägnar jag mindre tid åt att leta efter information. Den klassiska journalen används i många fall som dagbok där dokumentationen är osystematisk, ostrukturerad, utan logik och nästan omöjlig att hitta i.

Det enkla måste göras enkelt för att vi ska kunna fokusera på det som är svårt. Patientöversikten har i mitt kliniska arbete skapat ett lugn där jag kan fokusera på samtalet med patienter och anhöriga i mycket större utsträckning.

Att som kliniker och forskare ge sig på att bygga IT-system var inget Ingela hade planerat. Men med en ökad frustration över krångliga IT-system i vården, påbörjade hon arbetet med att skapa patientöversikter, med SRQ och InfCare HIV-registren som förebilder.

– Det har varit ett hårt, men meningsfullt arbete där ambitionen hela tiden har varit att utveckla kravspecifikationer på hur vårdens IT-system behöver se ut för att tjäna patienternas och professionens behov. Tillsammans har vi kunskap om vilka variabler som är nödvändiga för en säker vård. Informationen kan sedan användas som underlag för verksamhetsanalys, planering, uppföljning, nationella jämförelser och för forskning.

SJÄLVRAPPORTERING KAN ÖKA ÖVERLEVNAD

Att varje dag arbeta nära liv och död ger en påminnelse om hur viktig tiden är, menar Ingela Franck Lissbrant.

– Det enkla måste göras enkelt för att vi ska kunna fokusera på det som är svårt. Patientöversikten har i mitt kliniska arbete skapat ett lugn där jag kan fokusera på samtalet med patienter och anhöriga i mycket större utsträckning. För den enskilde patienten skapas också förutsättningar för delat ansvarstagande, delat lärande och delat beslutsfattande.

Det finns dock fortfarande en tröghet hos vissa i vården att införa patientöversikter, menar Ingela Lissbrant. Hon har därför tagit initiativ till en tidsstudie för att visa på vinsterna med systemet.

– Vi kommer inom kort att sammanställa och publicera resultaten. Vi planerar även en studie för att studera patienters och närståendes nöjdhet med patientöversikten och jämför två grupper, varav den ena har fått tillgång till IPÖ under vårdbesöket, men inte den andra gruppen, säger Ingela Franck Lissbrant.

Gunnar Wagenius är arbetsgruppsledare för IPÖ, lungcancer. Han arbetar som onkolog vid Lungonkologiskt centrum på Karolinska Universitetssjukhuset och är även regional processägare för lungcancer vid Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland. Sedan många år ansvarar han även för det nationella kvalitetsregistret för lungcancer.

– Min drivkraft har länge varit att ta reda på och följa upp vad vi verkligen gör, att vi är överens i landet om de behandlingar vi ger och att vi kan skapa en mer jämlik vård.

Patientöversikten lungcancer har, precis som patientöversikten prostatacancer, utvecklats över tid och arbetet startade redan 2014. Den nya versionen ger dock en mer heltäckande översiktsbild och skapar bättre förutsättningar för dialog med patienten.

– Vi dokumenterar mer och mer och i den traditionella journalen är det enormt mycket journaltext. Faran finns att man kan missa viktig information och det finns patientsäkerhetsrisker med det. Med patientöversikten kan det också finnas sådana risker om uppgifter inte registreras, men jag skulle ändå vilja påstå att patientöversikten ger en bättre översikt än patientjournalen, säger Gunnar Wagenius.

VERKTYG FÖR MYNDIGHETSDATA

Han ser fram emot när patientöversikterna är implementerade och används fullt ut på landets kliniker. Det finns också stora möjligheter att bedriva kliniska studier utifrån den data som överförs till kvalitetsregister. Gunnar Wagenius planerar nu att göra en svensk uppföljande studie av den så kallade ”*Denisstudien*”.

– Under våren 2021 planerar vi att starta studien för att se om vi kan få samma resultat med svenska förhållanden.

Genom att låta patienter med avancerad lungcancer själva rapportera symtom direkt till patientöversikten, får vården tidigt en signal om eventuella biverkningar eller tumörutveckling och kan då styra om eller förändra behandlingen. Syftet med studien är att se om patienter kan uppnå en bättre hälsa och förlängd överlevnad genom så kallad händelsestyrd PROM.

Patientöversikten är även ett viktigt verktyg för uppföljning och utvärdering av nya läkemedelsbehandlingar, menar Gunnar Wagenius.

– Vi befinner oss i en revolutionerande utveckling när det gäller nya behandlingsmöjligheter och potenta läkemedel mot lungcancer, men vi behöver förbättra uppföljningen av behandlingarna, få ett kvitto på hur det går för patienterna. Myndigheter som Läkemedelsverket och TLV efterfrågar den här typen av data. Med patientöversikterna och överföring av data till kvalitetsregister kan vi leverera rapporter om nyttan med behandlingarna och hur det går för patienterna.

EVA NORDIN, FRILANSJOURNALIST

Molekylär onkologi –
från organ till signalväg i klinisk vardag

Steningevik Konferens | 29 september - 1 oktober 2021

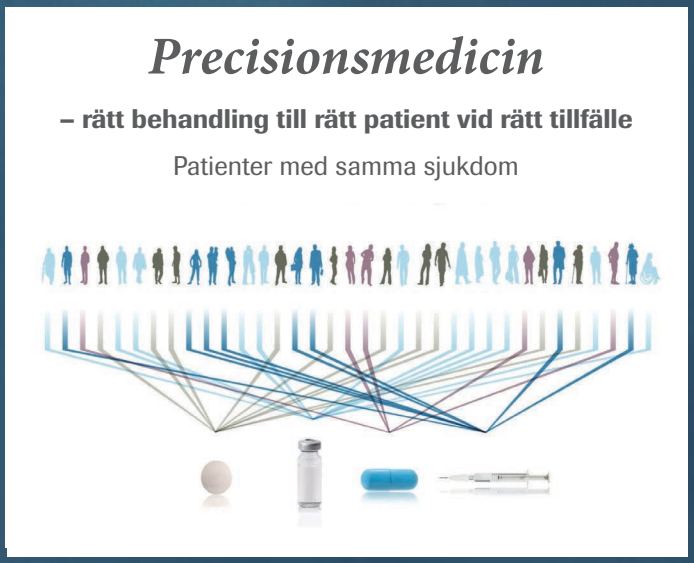
Kursens syfte är att ge kunskap kring de senaste vetenskapliga rönen inom tumörbiologi, diagnostik, patologi och kliniska data inom onkologin. Kursen riktar sig till läkare som är i slutet av sin ST-utbildning eller är färdiga specialister inom onkologi, patologi och lungmedicin.

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

Med vänlig hälsning Roche AB

Ulla Klinga,
Project Partner

Mats Gudmundsson
Disease Area Partner



Denna kurs arrangeras av Roche AB

M-SE-00000499 December 2020

Kursansvariga och föreläsare

Åke Borg, Lund
Fredrik Enlund, Göteborg
Jens Enoksson, Lund
Daria Glaessgen, Uppsala
Helga Hagman, Lund
Karin Holmsten, Stockholm
Marie Klintman, Lund
Max Levin, Göteborg
Michael Bergqvist, Gävle

Program

Onsdag 29 september

9.30 – 10.00	Samling med kaffe och smörgås
10.00 – 10.10	Välkomna samt praktisk info
10.10 – 12.00	Allmän tumörbiologi, mekanismer och signalvägar
12.00 – 13.00	Lunch
13.00 – 13.30	Allmän tumörbiologi, mekanismer och signalvägar forts
13.30 - 15.00	Molekylär patologi
15.00 – 15.30	Kaffe
15.30 – 16.15	Tumörimmunologi
16.15 – 17.45	Malignt melanom
19.30	Middag

För utbildningen utgår en deltagaravgift på 2500 kronor. Kostnaden för hotellrummet inklusive frukost (för de som önskar) är 1800 kronor/natt.

Torsdag 30 september

08.30 – 10.00	Gastrointestinala tumörer
10.00 – 10.30	Kaffe
10.30 – 12.00	Lungcancer
12.00 – 13.00	Lunch
13.00 – 14.45	Bröstcancer
14.45 – 15.00	Kaffe
15.15 - 16.00	Ärftlig cancer
16.00 – 17.30	Patientfall gruppdiskussioner
19.30	Middag

Fredag 1 oktober

08.30 – 10.00	Gynekologisk cancer
10.00 – 10.30	Kaffe
10.30 – 12.00	Urologiska tumörer
12.00 – 12.45	Frågor och svar
12.45 - 13.00	Sammanfattning, reflektion och avslut
13.00	Lunch

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 20200141

TILL LÄKARE OCH SJUKSKÖTERSKOR MED KOPIA TILL VERKSAMHETSCHEF

INBJUDAN TILL BMS I-O WEBBFÖRELÄSNING

Onkologisk immunterapi i klinisk praxis – hur identifiera och hantera immunrelaterad pneumonit?

NU KAN DU ANMÄLA DIG till denna webbföreläsning om att identifera och hantera pneumonit vid onkologisk immunterapi.

Lungläkare Johan Isaksson kommer varva teori med falldragningar för att belysa orsak, symptom och hantering av pneumonit orsakad av onkologisk immunterapi. Onkolog Linda Willén kommer att leda diskussionen och lyfta kliniska frågeställningar.

Du har också möjlighet att ställa just dina frågor via live-chat under mötet.

Johan Isaksson är överläkare och sektionschef på Lungenheten Gävle Sjukhus. Specialist i Internmedicin och Lungsjukdomar. Han arbetar främst med lungcancerdiagnostik och behandling och bedriver translationell forskning kring genetik, proteomik samt immunologiska aspekter på effekten av cancerbehandlingar.

Linda Willén är specialist i Onkologi och arbetar som överläkare vid Onkologkliniken Gävle sjukhus. Hon arbetar främst med urologiska cancersjukdomar samt strålbehandling men bedriver även forskning på lungcancerregistret inom ramen för doktorandtjänst vid Umeå universitet.

HOPPAS VI SES PÅ NÄTET!

Med vänlig hälsning,

Alla vi på Bristol Myers Squibb
som arbetar med onkologisk immunterapi

ANMÄL DIG HÄR!

TISDAG 13 APRIL 12.00 – 12.45 (SV)
Onkologisk immunterapi i klinisk praxis – hur identifiera och hantera immunrelaterad pneumonit?

FÖRELÄSARE
Johan Isaksson, överläkare och sektionschef, Lungenheten, Gävle Sjukhus

MODERATOR
Linda Willén, överläkare, Onkologkliniken, Gävle sjukhus

Bristol Myers Squibb™

BMS IO Webinar

immunonkologi.se

JANUARI 2021 1506SE2012322

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 https://reg.akademikonferens.se/hematologyseminar2021
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!

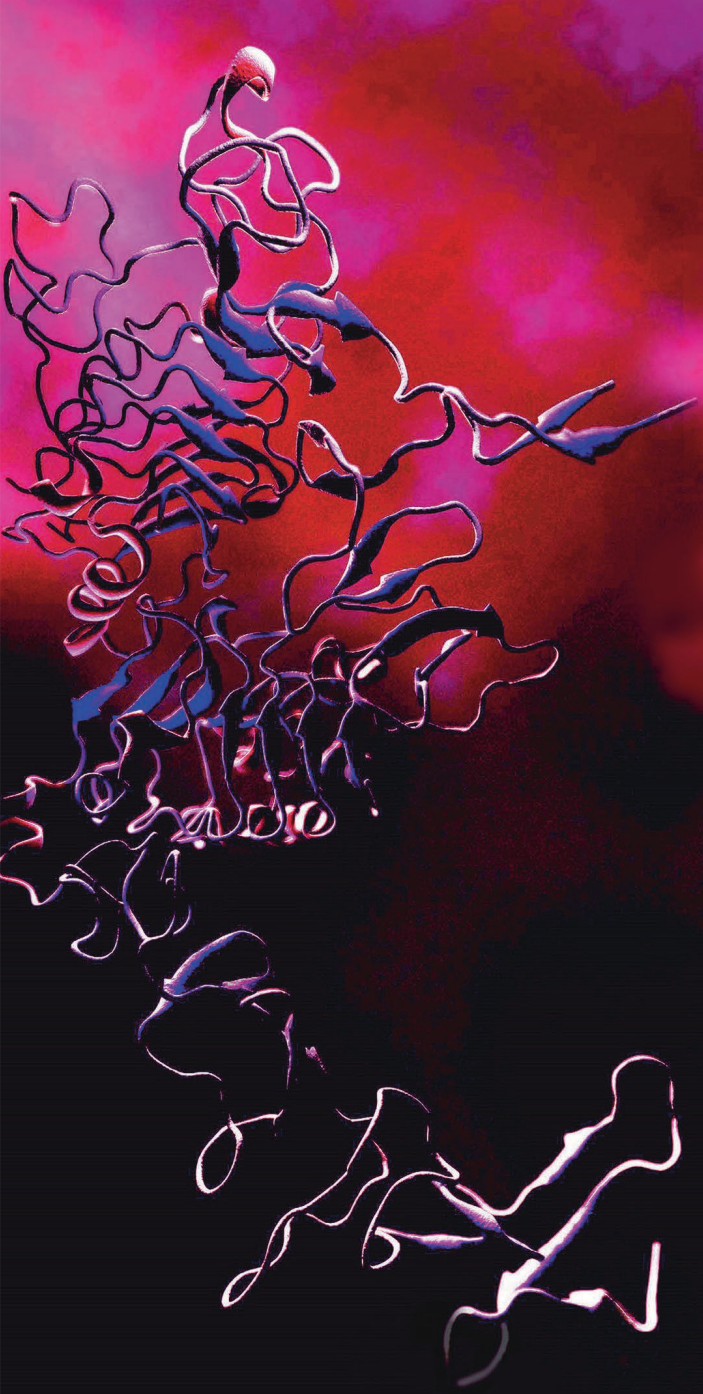
Magnus Björkholm
Hematology, Karolinska University Hospital Solna
magnus.bjorkholm@sll.se

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



HER2 - STATE OF THE ART

JUBILEE SYMPOSIUM

AT WORLD TRADE CENTER STOCKHOLM

SEPTEMBER 10, 2021

WELCOME

As chairmen of the coming Jubilee Symposium HER2 SOTA, it is our pleasure to invite you to join us on September 10, 2021, at World Trade Center, Stockholm.
Address: Kungsbron 1

Sincerely,

Professor Jonas Bergh
Stockholm

Professor Mårten Fernö
Lund

PROGRAM

09.00	Registration and coffee
10.00	Welcome and Introduction *Professor Jonas Bergh and Professor Mårten Fernö*
10.10	HER2 the true story *Professor Daniel F. Hayes*
10.55	Cardiac safety *Ass. Professor Elham Hedayati*
11.30	Molecular diagnostics from IHC to genome profile (focus on biology) *Professor Åke Borg*
12.05	Clinical diagnosis of HER2 positive disease (focus on clinical application) *Ass. Professor Johan Hartman*
12.40	Lunch
13.40	Shorter duration, longer duration, double blockade, antibody drug conjugate, which treatment to which patient? *Professor Sandra Swain*
14.25	PREDIX data in context *Ass. Professor Thomas Hatschek*
15.00	Coffee
15.30	Regional and country based uptake of important drug innovation with focus on HER directed drugs *Ass. Professor Nils Wilking*
16.05	Personal reflections on 20 years development of anti-HER 2 therapies *Professor Per Eystein Lønning*
16.25	Discussion and closure *MD PhD Ana Bosch Campos and Ass. Professor Theodoros Foukakis*

Registration

For registration, use the link
https://reg.akademikonferens.se/her2021
no later than August 18.

If the number of registrations for the symposium exceeds the number of places available, places will be allocated with a view to achieving a balanced regional spread.

The symposium is free of charge but if you fail to appear without reporting it, you will be charged a cost of SEK 500.

This symposium is supported by:

Karolinska Institutet

Lunds Universitet

Roche

Roche AB, Box 47327, SE-100 74 Stockholm. Phone +46 8 726 12 00. www.roche.se

Terapiinriktad utbildning i lungcancer

18–19 oktober 2021, Lejondals Slott, Bro

Varje år får ca 4.200 personer i Sverige diagnosen lungcancer[1], och det är den femte vanligaste cancerdiagnosen i landet[2]. Även om överlevnaden har förbättrats de senaste åren, är prognosen för lungcancer fortfarande sämre än för många andra tumörgrupper.

Utbildningen, som erbjuds av Roche AB, rekommenderas av Svensk Onkologisk Förening som en fortbildning för läkare som är färdiga specialister eller i slutet av sin ST-utbildning inom onkologi eller lungmedicin, och som behandlar lungcancerpatienter. Kursen innefattar två intensiva utbildningsdagar som i huvudsak är inriktade på behandling av lungcancer, men kommer också att beröra ämnen som nya diagnostiska metoder samt det nationella lungcancerregistret som ett verktyg för kvalitet och forskning. Kursen ges i form av föreläsningar, patientfall och diskussioner. Deltagarna förbereder och tar med egna patientfall från den kliniska vardagen som kan komma att diskuteras under patientfallspunkten.

Föreläsare

Stefan Barath, överläkare, Lungmedicin och Allergisjukdomar, Skånes Universitetssjukhus Lund
Bengt Bergman, docent, överläkare, Lungmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Johan Botling, överläkare, Patologen, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Andreas Hallqvist, överläkare, VO Onkologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Mikael Johansson, docent, överläkare, Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
Jan Nyman, docent, överläkare, VO Onkologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Maria Planck, docent, Lungmedicin och Allergisjukdomar, Skånes Universitetssjukhus Lund
Anders Vikström, överläkare, Lungmedicinska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping
Gunnar Wagenius, docent, överläkare, Lungonkologiskt centrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Kursledning

Bengt Bergman, docent, överläkare, Lungmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Jan Nyman, docent, överläkare, Enheten för onkologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Sofie Carlsson, Disease Area Partner, Lungcancer, Roche AB
Karin Heby Henricson, Scientific Partner, Lungcancer, Roche AB

Kursavgift

3.500 kronor exklusive moms, inkluderar helpension och kursdokumentation.
Resa bekostas av deltagaren själv.

Anmälan

Skall ske skriftligen via särskild anmälningsblankett. Kontakta Daniela Difrancesco (se kontaktuppgifter nedan). OBS! Antalet deltagare är begränsat till 30 stycken. Med anledning av pandemin och därtill rådande restriktioner, kan maxantalet komma att ändras. **Senaste anmälningsdag är den 10 september 2021.**

Inbjudan skickas till lung- och onkologkliniker. Medarbetaren ansvarar själv för arbetsgivarens godkännande att delta.

Kontaktperson

Sofie Carlsson, mobil: 0709-131325, e-post: sofie.carlsson@roche.com
Daniela Difrancesco, mobil: 0723-69 72 63, e-post: daniela.difrancesco@roche.com

LIPUS har granskat och godkänt denna utbildning.
Fullständig utbildningsbeskrivning finns på
www.lipus.se (LIPUS-nr: 20210009).

[1] https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/lungcancer/vardprogram/epidemiologi/
[2] https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikamnen/cancer/

Roche AB
Arvid Arvid Tydéns allè, Box 1228, 17123 Solna
Tel: 08-726 12 00, Fax: 08-744 06 81

M-SE-00000525 februari 2021

Patienten kan injicera själv[1]

Just nu är det extra klokt att stanna hemma.

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

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

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

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

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

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

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

Livet väntar inte.
Så varför krångla till det?

Somatuline® autogel®
lanreotide

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

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

IPSEN
Innovation for patient care

SOM-SE-000189-AUG-2020