i sverige
Onkologi
den oberoende tidningen för svensk cancervård

Så påverkar **graviditet** risk för **ovarialcancer**

Syntetisk biologi – nytt **FORSKNINGSOMRÅDE**

Ny kunskap om NET i tunntarmen

Hon rider på vaccinvågen

nr 2-22

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 2021-07**. www.pfizer.se.

PP-IBR-SWE-0531, Aug-2021

Pfizer Breakthroughs that change patients' lives®

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

pfizer.se

redaktörens rader

En superentreprenör och en lång väntan på avtal

Den som följer med i nyhetsflödet kan knappast ha missat Sara Mangsbo, Uppsala-forskaren och superentreprenören på den här utgåvans omslag. Hon har utnämnts till Årets Entreprenör, fått priset Hjärnäpplet, blivit kallad Supertalang otaliga gånger och har på ett häpnadsväckande sätt lyckats föra ut och förklara komplicerad och högaktuell Nobelpris-belönad immunonkologisk forskning för ”folket”. I intervjun – med start på sidan 64 – berättar hon att hon lärt sig att tacka ja till möjligheter och att våga ta chanser när de uppstår. ”Det är säkert en förklaring till den enorma exponering jag har fått de senaste åren. Jag är kanske inte den mest husliga människan, men mina barn har hittills inte klagat på att jag jobbar för mycket. Jag tycker att det är viktigt att visa vad jag brinner för, det tror jag är den bästa förebilden för dem.”

På sidan 14 gör vi ett nedslag hos den privata cancerkliniken Peritus för att höra hur det gått med satsningen sedan starten i september 2020. Ömsom vin och ömsom vatten, rapporterar professor Per-Anders Abrahamsson, som fortfarande väntar på ett avtal med Region Skåne för att nå målet att korta den långa vårdkön inom urologi. I väntan på ett avtal använder kliniken sina högteknologiska resurser även till operationer inom gynekologi och ortopedi.

Ett nytt forskningsområde, syntetisk biologi, beskrivs på sidorna 60–63 av Axel Hyrenius Wittsten, som är forskare vid Lunds universitet. Det handlar om att på genetisk väg bygga ihop komplexa biologiska system med nya funktioner som inte existerar i naturen. På så sätt kan man konstruera molekylära komponenter som ger levande celler förmågan att utföra specifika uppgifter baserat på rätt input.

För kloka tankar kring den uppblossade dödshjälpsdebatten – missa inte Åke Andrén Sandbergs krönika på sidan 74.

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 engagerande och berikande läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör

Omslagsfoto: Pär Olsson

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 5 000 exemplar

ENHERTU®
trastuzumab deruxtekan

EFFICACY IN HER2+ METASTATIC BREAST CANCER[1]

ENHERTU som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare har fått två eller fler behandlingsregimer riktade mot HER2[1].

Rekommenderas av NT-rådet[2]*

Efficacy results in DESTINY-Breast01 (intent-to-treat analysis set)[1]

DESTINY-Breast01 is an open-label, single-group, multicenter, phase 2 study.

	DESTINY Breast01 N = 184
Confirmed objective response rate (95 % CI)*†	61.4 % (54.0, 68.5)
Complete response (CR)	6.5 %
Partial response (PR)	54.9 %
Duration of response‡	
Median, months (95 % CI)	20.8 (15.0, NR)
% with duration of response ≥ 6 months (95 % CI)§	81.5 % (72.2, 88.0)

ORR 95 % CI calculated using Clopper-Pearson method. CI = confidence interval. 95% CIs calculated using Brookmeyer-Crowley method. *Confirmed responses (by blinded independent central review) were defined as a recorded response of either CR/PR, confirmed by repeat imaging not less than 4 weeks after the visit when the response was first observed. †Of the 184 patients, 35.9% had stable disease, 1.6% had progressive disease and 1.1 % were not evaluable. ‡ Includes 73 patients with censored data. §Based on Kaplan-Meier estimation. NR = not reached.

*NT-rådets rekommendation till regionerna är:
- att Enhertu som monoterapi kan användas för behandling av vuxna patienter med inoperabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare har fått två eller flera behandlingsregimer riktade mot HER2.

1. ENHERTU SmPC, www.fass.se 2. www.janusinfo.se

▼*Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se.*

ENHERTU® (trastuzumab deruxtekan) 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, Rx, EF=Ingår inte i förmånen, L01FD04 Monoklonala antikroppar **Indikation:** Enhertu som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare har fått två eller fler behandlingsregimer riktade mot HER2. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Alla som ordinerar Enhertu måste ta del av utbildningsmaterial till patienter/vårdgivare. För att förhindra medicineringsfel är det viktigt att kontrollera märkningen på injektionsflaskorna för att säkerställa att det läkemedel som bereds och administreras är Enhertu (trastuzumab deruxtekan) och inte trastuzumab eller trastuzumab emtansin. Enhertu kan orsaka interstitiell lungsjukdom (ILD/pneumonit) och ska då tillfälligt eller permanent sättas ut beroende på grad. Enhertu kan även orsaka neutropeni, minskad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) och embryofetal toxicitet. Ges med försiktighet till patienter med måttlig till svår nedsatt leverfunktion. **Graviditet, amning, preventivmetod och fertilitet:** Graviditetsstatus hos fertila kvinnor ska fastställas innan Enhertu sätts in. Kvinnor som behandlas med Enhertu ska använda preventivmedel under och i minst 7 månader efter den sista dosen. Kvinnor ska inte amma under behandlingen med Enhertu och i 7 månader efter den sista dosen. Män med fertil kvinnlig partner ska informeras om att använda effektiva preventivmedel under behandlingen med Enhertu och i minst 4 månader efter den sista dosen. Enhertu kan försämra reproduktionsförmågan och fertiliteten hos män. För fullständig produktinformation samt priser se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 2021-11-12. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 München, Tyskland. **Ombud:** Daiichi Sankyo Nordics ApS, Tel: +46 (0) 40 699 2524.

Referenser:
Baserad på senast publicerad SmPC på EMAs webbsida. DS-SE 5565-10749

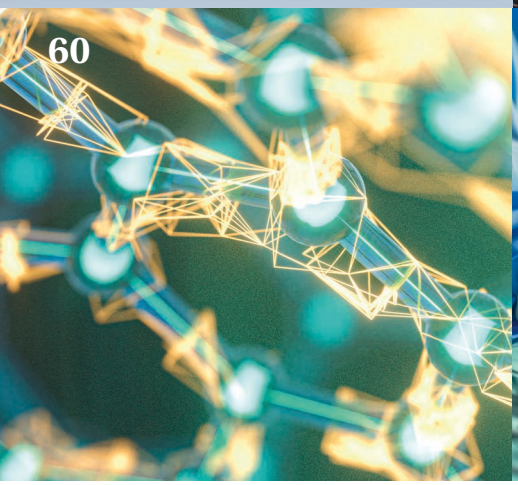
Daiichi-Sankyo | AstraZeneca

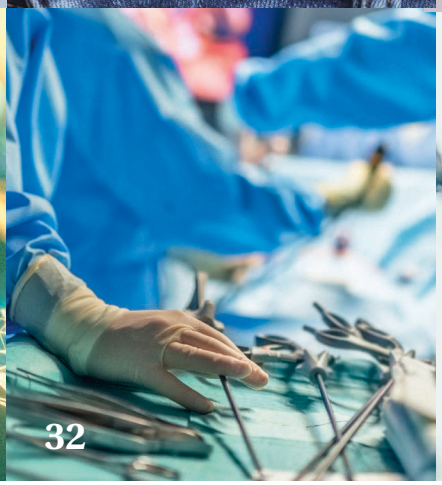
Daiichi Sankyo Nordics ApS
Amagerfælledvej 106, 2. Sal
2300 København S
T: +45 88 44 45 45
www.nordics.daiichi-sankyo.eu

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje
T: 08-553 260 00
www.astrazeneca.se
www.astrazenecaconnect.se

SE-10252-01-22-ONC DS-SE-5709

innehåll





OiS uppmärksammar

Lång väntan för Peritoskliniken 14
Evelyn Pesikan, Pär Olsson

Bröstcancer

Symposium vid HER2-jubileum 16
Ioannis Zerdes, Bosse Johansson

Neuroendokrina neoplasmer

Effektivast med parallell kirurgi 32
Ieva Lase

Psykosocial onkologi

Så byggs teorin om nuets förnöjsamhet 38
Ulrika Sandén

Immunterapi

Intratumoral terapi vid metastaserad sjukdom 44
Sandra Irenaeus

Äggstockscancer

Ny kunskap om hur graviditet påverkar 48
Camilla Sköld

Maligna gliom

CNS på ESMO – alla nyheter 56
Jonathan Bergkulla

Syntetisk biologi

Att programmera om immunceller 60
Axel Hyrenius Wittsten

Forskarporträtt

Möt Sara Mangsbo – aktuell överallt! 64
Evelyn Pesikan, Pär Olsson

Neuroendokrina tumörer

Nya insikter kring NET i tunntarmen 70
Erik Elias

Reflektion i tiden

Några tankar apropå dödshjälpsdebatten 74
Åke Andrén Sandberg

Utbildning

Lymfatiska Maligniteter 78

Immunotherapy or Target Therapy in first line setting inadvanced melanoma? 79

Molekylär Onkologi 80

Tema Njurcellscancer: Terapihantering – IO i kombination med TKI 81

Karolinska Hematology Seminar 82

Redaktörens rader 3

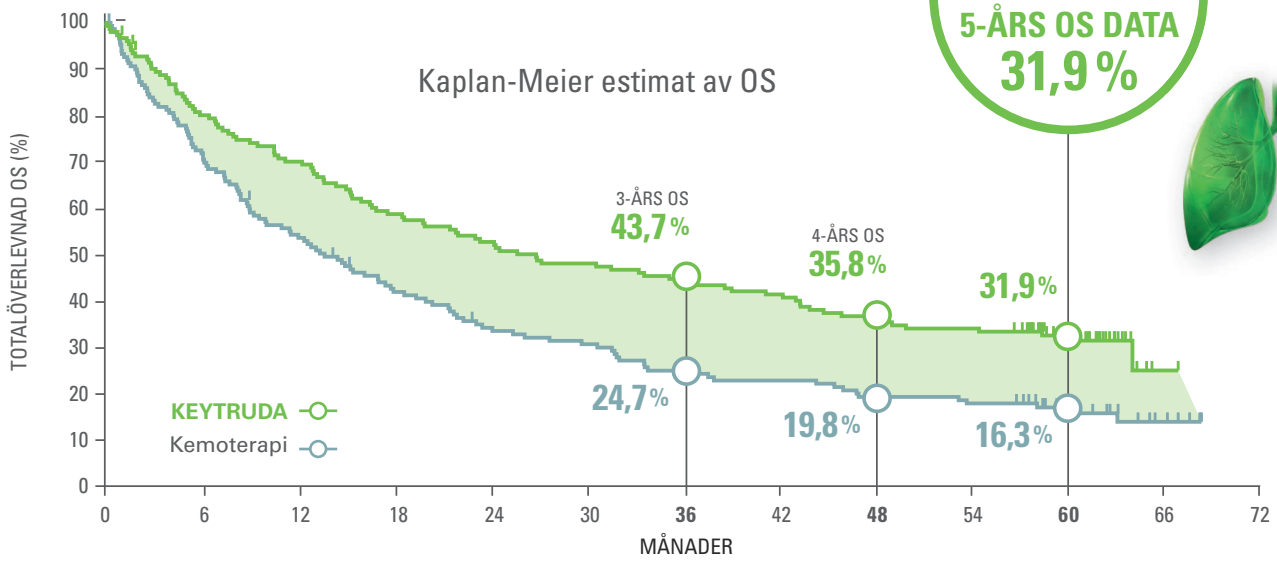
Redaktionsråd 4

Notiser 8

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

Med KEYTRUDA® lever nästan var tredje efter fem år[1]

metastaserad
NSCLC
PD-L1 TPS >50 %
5-ÅRS OS DATA
31,9 %



Antal i riskzonen

KEYTRUDA	154	121	106	89	78	73	66	62	54	51	20	0	0
Kemoterapi	151	108	88	61	48	44	35	33	28	26	13	3	0

Primärt effektmått: Resultat för PFS i KEYTRUDA® armen (n=154) jämfört med Kemoterapi-armen (n=151) från KEYNOTE-024: mPFS 7,7 månader jämfört med 5,5 månader (HR 0,50, 95 % KI 0,39–0,65, P < 0,001); **Sekundärt effektmått**: Totalöverlevnad (OS) och Objektiv svarsfrekvens (ORR) 46,1% (95% KI 38,1-54,3) jämfört med 38,1% (95% KI 23,8-39,2); **Median uppföljningstid**: 59,9 månader (range: 55.1-68.4)[2]

	N	Händelser (%)	HR (95% KI)	Median OS mån (%)
KEYTRUDA	**154**	**130 (66,6)**	**0,62 (0,48-0,81)**	**26,3 (18,3-40,4)**
Kemoterapi	151	123 (81,5)		13,4 (9,4-18,3)

Referenser: 1. Reck, Martin et al. "Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50." *Journal of Clinical Oncology 2021 39:21, 2339-2349.*

KEYTRUDA® (pembrolizumab) 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Monoklonal antikropp, PD-1-hämmare, Rx, Subventioneras ej, SPC 08/2021.

INDIKATIONER NSCLC:
Icke småcellig lungcancer (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.
- lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 1% av tumörcellerna och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregi. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit målstyrd behandling innan de behandlas med KEYTRUDA.

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.

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.

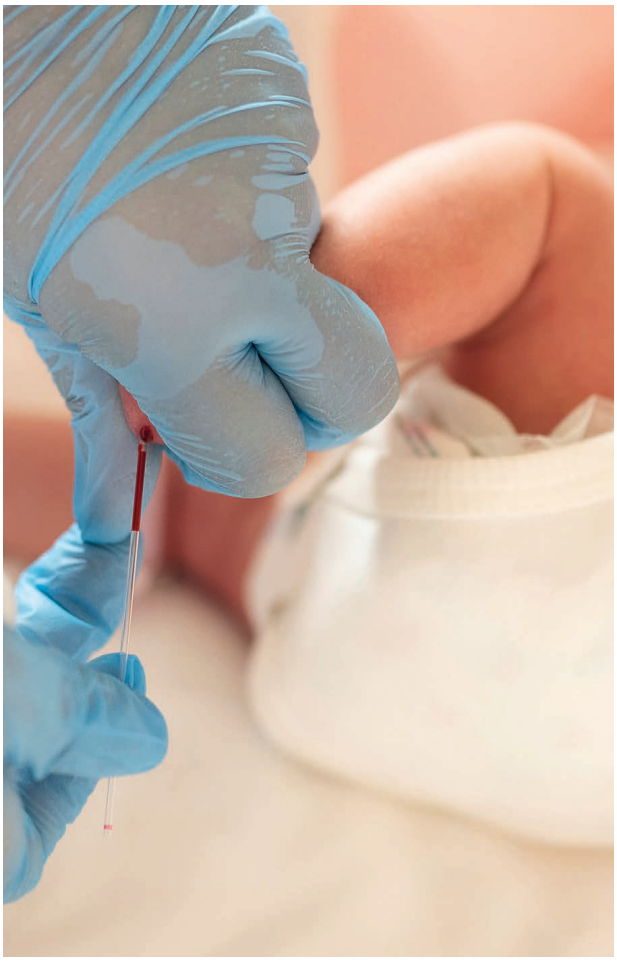
För fullständig information se www.fass.se

MSD

msd.se 08-587 135 00

Copyright© 2021 Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB.

SE-LAM-00082 10/2021



Startar ny studie om ALL hos barn

Kan ökad kunskap från blodprover av nyfödda, så kallade PKU-prov, underlätta förståelsen av akut lymfatisk leukemi (ALL), den vanligaste cancerformen hos barn? Det är målet för en ny studie ledd från Akademiska sjukhuset vilket uppmärksammades med anledning av internationella barncancerdagen 15 februari.

– Akut lymfatisk leukemi (ALL) är den vanligaste cancerformen hos barn. Det är en aggressiv blodcancerform som orsakas av att omogna vita blodkroppar delar sig okontrollerat. Ungefär nio av tio barn blir friska, men cytostatikabehandlingen är intensiv och kan ge biverkningar. Tidig upptäckt och behandling är av stor vikt, säger Gustaf Leijonhufvud, barnläkare vid barnonkologiska kliniken på Akademiska sjukhuset och doktorand vid Uppsala universitet.

Enligt Gustaf Leijonhufvud är det känt att vissa genetiska förändringar/mutationer, så kallade premaligna kloner, som kan upptäckas i samband med diagnostik av ALL, kan uppstå redan på fosterstadiet. Tidigare studier har visat att en första händelse på fosterstadiet följt av en andra händelse efter födseln kan leda till utveckling av en elakartad tumör.

Gustaf Leijonhufvud betonar samtidigt att det finns skyddande faktorer som gör att kroppen ”släcker” dessa premaligna kloner. Exempel på skyddande faktorer är vaginal födsel, amning, äldre syskon, tidig start på förskola.

I studien ska forskarna jämföra analyser av diagnostiska prover från barn med diagnostiserad ALL och prover som tagits i samband med screening av nyfödda för medfödda sjukdomar, så kallade PKU-prover.

Källa: Akademiska sjukhuset

Hälsoekonomisk bedömning av nivolumab

TLV har tagit fram en hälsoekonomisk bedömning till regionerna för läkemedlet Opdivo (nivolumab). Bedömningen gäller behandling av vuxna patienter med matstrupscancer eller cancer i övre magmunnen som genomgått kirurgi. Patienterna ska dessutom ha behandlats med en kombination av cellgifter och strålning före kirurgin och ska uppvisa tecken på att sjukdomen är kvar efter att tumören tagits bort med hjälp av kirurgi.

Årligen insjuknar cirka 700 svenskar i matstrupscancer eller cancer i övre magmunnen. Patienternas genomsnittsålder vid insjuknande är cirka 64 år och 75 procent av de drabbade är män. Omkring 20 till 30 procent av patienterna opereras men en stor andel av dessa får återfall i sin sjukdom relativt snart. Trots detta finns det i dagsläget ingen specifik behandling att sätta in efter operationen för att minska risken för återfall. Prognosen för dessa patienter är därför generellt dålig och fem år efter operationen är endast 30 till 35 procent av patienterna fortfarande vid liv.

Opdivo är en typ av immunterapi som aktiverar immunsystemet till att döda cancercellerna.

Syftet med behandling med Opdivo är att minska risken för att patienten får tillbaka sjukdomen eller avlider efter att tumören tagits bort kirurgiskt. Eftersom det saknas behandlingsalternativ för detta syfte i dagsläget bedömer TLV att aktiv uppföljning av sjukdomen är det mest relevanta jämförelsealternativet till att behandla med Opdivo.

En studie som direkt har jämfört Opdivo med placebo visar att det tar längre tid för patienter som behandlas med Opdivo att få sjukdomen tillbaka eller avlida jämfört med patienter som endast genomgått aktiv uppföljning.

Källa: TLV

Hälsoekonomisk bedömning av dostarlimab

TLV har tagit fram en hälsoekonomisk bedömning till regionerna för läkemedlet Jemperli (dostarlimab) som är avsett för patienter med så kallad endometriecancer. Patienterna ska tidigare ha behandlats med cellgifter som innehåller platina och återfallit i sin sjukdom. Patienterna ska dessutom ha en genetisk instabilitet som ökar risken för flera olika cancerformer.

Endometriecancer är en vanligt förekommande gynekologisk cancersjukdom som utgår från livmoderslemhinnan. Det är en cancerform med förhållandevis god prognos eftersom den vanligtvis upptäcks innan den är spridd. För de patienter som återfaller i sin sjukdom och som tidigare har behandlats med platinainnehållande cellgifter är Jemperli ett behandlingsalternativ.

Jemperli verkar genom att förmå kroppens immunförsvar att angripa cancercellerna. Behandling med Jemperli syftar till att förlänga tiden till dess sjukdomen förvärras och därmed förlänga livslängden. Idag behandlas patienter som återfallit efter tidigare behandling med platinabaserade cellgifter vanligen med platinabaserade cellgifter igen om det gått längre tid än ett halvår sedan tidigare behandling.

Jemperli har undersökts i en studie som fortfarande pågår. Det är osäkert vilken effekt läkemedlet har på tid till återfall respektive överlevnad. Det är också osäkert vilken effekt Jemperli har jämfört med befintlig behandling eftersom samtliga patienter i studien fick Jemperli. Effekten i förhållande till platinabaserade cellgifter respektive annan behandling har uppskattats genom indirekta jämförelser mot andra studier.

Källa: TLV

REKOMMENDERAS I DET UPPDATERADE VÅRDPROGRAMMET[2]

NYCKEL TILL FÖRBÄTTRAD TOTAL ÖVERLEVNAD*

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

* 22,1 månader median total överlevnad (mOS) BAVENCIO + BSC (n=350) vs. 14,6 månader median total överlevnad med enbart BSC (n=350) (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. **2.** Cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör, Nationellt vårdprogram, 2021-12-20 Version 4.1 https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/urinblase-och-urinvagscancer.

BAVENCIO® ▼ (avelumab), L01FF04, Rx, EF. Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar. **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). **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, njurar (njursvikt, nefrit). Andra immunrelaterade biverkningar inklusive myosit, hypopituitarism, uveit, myastenia gravis, myastent syndrom, icke-infektiös cystit och Guillain Barrés 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. Användning av avelumab under graviditet rekommenderas endast då tillståndet hos kvinnan kräver att det är absolut nödvändigt. 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 2022.

▼ 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-00073, Feb-2022

Sjöbergpriset för upptäckten om orsak till prostatacancer

Arul M. Chinnaiyan tilldelas årets Sjöbergpris på en miljon US dollar för att ha upptäckt den fusionsgen som ligger bakom mer än hälften av alla fall av prostatacancer. Hans upptäckt har avsevärt ökat förståelsen för en av de stora cancersjukdomarna. Den har redan bidragit till bättre diagnostik och har stor potential att förbättra vården för tusentals drabbade i framtiden.

Varför vissa män får prostatacancer har tidigare varit höljt i dunkel. Men ett stort genombrott skedde 2005 när Arul M. Chinnaiyan, Michigan University, USA, kunde visa att det i många fall verkar vara en så kallad fusionsgen som ligger bakom. En sådan bildas när kromosomer bryts av och två gener, eller delar av gener, sammanfogas i en ny konstellation.

– Den här fusionsgenen har hittats i över hälften av alla fall av prostatacancer. Och det visade sig också att manligt könshormon är en starkt drivande kraft bakom sjukdomen, säger Anders Bergh, prostatacancerforskare vid Umeå universitet.

Upptäckten föranleddes av en teknisk revolution inom genomforskningen som Arul Chinnaiyan drog nytta av. Han skapade en publik databas med prover som gjordes tillgängliga för hela forskarsamhället. Dessutom utvecklade han en bioinformatisk metod som innebar att han kunde identifiera avvikande genuttryck i prostatacancer. På så sätt upptäcktes den aktuella fusionsgenen.

– Det är en mycket viktig pusselbit som har förbättrat vår förståelse av den här cancerformen. På sikt kan upptäckten även leda till bättre behandling, säger priskommitténs ordförande Bengt Westermark.

Källa: Kungl. Vetenskapsakademien

Pankreascancer: Lovande resultat med Lumykras

Lumykras uppvisar kliniskt meningsfull antitumoral aktivitet hos patienter med avancerad KRAS G12C-muterad bukspottkörtelcancer. Det visar resultat från fas I/II-studien CodeBreaK 100.

– Med tanke på att man sällan ser framsteg inom behandling av den här cancerformen är de här resultaten glädjande även om de är i tidig fas, säger Maximilian Kordes, specialistläkare i onkologi vid Karolinska Universitetssjukhuset.

De nya data presenterades vid februariupplagan av American Society of Clinical Oncology (ASCO) Plenary Series.

I Sverige insjuknade 1 387 personer i cancer i bukspottkörteln, pankreascancer, under 2020. I uppskattningsvis 90 procent av fallen föreligger KRAS-mutation varav 1–2 procent är KRAS G12C.

Sjukdomen är svår att upptäcka då symtomen kan vara diffusa och ofta uppträder i ett sent skede. Den enda möjligheten att bota pankreascancer är operation, men i cirka 80 procent av fallen upptäcks inte cancern förrän det är för sent att operera. Den behandling som då kan bli aktuell är cytostatika och eventuellt strålbehandling. Prognosen är dyster och från diagnos är den genomsnittliga överlevnaden mindre än ett år och färre än sex procent är i livet efter fem år.

Det är mot denna bakgrund som de nya data från fas I/II-studien CodeBreaK 100 måste ses som positiva.

I studien har hittills 38 patienter med avancerad KRAS G12C-muterad pankreascancer enrollerats. Samtliga är tungt förbehandlade patienter och närmare 80 procent av dem fick Lumykras som tredje linjens behandling eller senare. Resultaten är uppmuntrande och visar på en kliniskt meningsfull antitumoral aktivitet: då Lumykras ledde till en centralt bekräftad objektiv tumörrespons (ORR = Objective Response Rate) på 21 procent och 84 procent uppnådde sjukdomskontroll (DCR = Disease Control Rate). Åtta av de 38 patienterna uppnådde partiell respons (PR = Partial Response) som bekräftades genom blindad oberoende central granskning (BICR = Blinded Independent Central Review). Två av de åtta patienterna med PR svarar fortfarande på behandlingen. Responsens medianduration (mDOR = median Duration of Response) var 5,7 månader med en medianuppföljning på 16,8 månader vid data-cut off den 1 november 2021.

Progressionsfri medianöverlevnad (mPFS = median Progression-free Survival) var 4,0 månader och den totala medianöverlevnaden (mOS = median Overall Survival) var 6,9 månader.

– De behandlingar som är tillgängliga idag ger en begränsad överlevnadsfördel vilket tydligt visar det kritiska behovet av nya, säkra och effektiva behandlingsalternativ, säger Maximilian Kordes. De här resultaten är lovande eftersom man ser en hög grad av sjukdomskontroll och respons bland patienter som tidigare har fått flera linjer av cytostatikabehandling.

Källa: Amgen

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[1].

Första godkända behandlingen vid 1L NSCLC med dubbel immunterapi

– oavsett histologi eller PD-L1-uttryck

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

+ 2 cykler kemoterapi

1 OPDIVO Produktresumé 1 februari 2022.
2 NT-rådets rekommendation för PD-(L)1-hämmare: janusinfo.se.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01FF01. **Indikationer**: Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med:
- 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
- icke-resektabelt malignt pleuramesoteliom, första linjens behandling i kombination med Yervoy

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Opdivo är associerat med immunrelaterade biverkningar som kan påverka flera system i kroppen samtidigt. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Opdivo eller kombinationsbehandling med 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. *Icke-småcellig lungcancer 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. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml, 12 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 1 februari 2022. 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:
- 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.
- icke-resektabelt malignt pleuramesoteliom hos vuxna i kombination med Opdivo som första linjens behandling

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 7 januari 2022. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

FEBRUARI 2022 7356-SE-2200016

Europaparlamentet: Behövs en effektivare strategi mot cancer

Parlamentet har antagit sina slutliga rekommendationer om en övergripande och samordnad EU-strategi för att bekämpa cancer.

– Fler åtgärder behövs för att ta itu med miljö-, livsstils- och arbetsrelaterade riskfaktorer

– Cancerpatienter måste få bättre tillgång till gränsöverskridande sjukvård och kliniska prövningar

– Brister på cancerläkemedel måste hanteras effektivare

Betänkandet från parlamentets särskilda utskott för cancerbekämpning (BECA) antogs med 652 röster för, 15 röster emot och 27 nedlagda röster.

Eftersom mer än 40 procent av alla cancerformer kan förebyggas genom "samordnade åtgärder inriktade på beteenderelaterade, biologiska, miljömässiga, arbetsrelaterade, socioekonomiska och kommersiella" riskfaktorer efterlyser ledamöterna effektiva förebyggande åtgärder på nationell nivå och EU-nivå, som grundar sig på oberoende vetenskaplig expertis. Bland de rekommenderade åtgärderna finns finansieringsprogram som uppmuntrar människor att sluta röka och främjande av åtgärder för att minska och förebygga alkoholrelaterade skador som ska ingå i en omarbetad alkoholstrategi för EU. Parlamentet kräver också en obligatorisk och harmoniserad EU-näringsmärkning på framsidan av livsmedelsförpackningar och gränsvärden för exponering i arbetet för minst 25 ytterligare ämnen.

Parlamentarikerna är oroade över att patienter fortfarande upplever problem när de söker sjukvård och vill delta i kliniska prövningar i andra EU-länder. Ledamöterna vill därför reformera nuvarande lagstiftning för att underlätta rörligheten och tillgången till specialiserad utrustning och vård. Det ska finnas enhetliga regler för att godkänna och ersätta gränsöverskridande hälso- och sjukvård, däribland rätten till ett andra yttrande. Det multinationella samarbetet och sättet att utföra gränsöverskridande kliniska prövningar måste också effektiviseras, tycker ledamöterna.

Källa: Europaparlamentet

Låg kunskap om cancerrisk Cancerfonden lanserar test

3 av 10 cancerfall i Sverige kan förebyggas med hälsosamma levnadsvanor. Ändå är allmänhetens kunskap om sambandet mellan levnadsvanor och cancer låg, visar en ny undersökning. Nu lanserar Cancerfonden "Kolla risken" – ett digitalt självtest som ska öka kunskapen och ge människor konkreta råd som kan minska risken för cancer.

15 000 cancerfall per år är kopplade till våra levnadsvanor. Ändå är kunskapen om sambandet låg, enligt Cancerfondens undersökning utförd av Demoskop. Den visar att många känner till att det finns ett samband mellan rökning och cancer. Men betydligt färre har kunskap om att andra levnadsvanor, som vad vi äter, vad vi väger och hur vi rör på oss också har stor betydelse för risken att drabbas. Till exempel nämner endast drygt 1 av 10 i undersökningen spontant övervikt och 1 av 5 låg nivå av fysisk aktivitet som riskfaktorer. Dessutom upplever 1 av 5 att man "ändå får cancer av allt" och att det därför inte spelar någon roll vilka vanor man har.

– Det är tydligt att kunskapen om våra levnadsvanors betydelse för cancerrisk måste öka. Samtidigt måste vi bli kvitt missuppfattningar som att "man ändå får cancer av allt" och visa vad och vilka val som faktiskt spelar roll, på riktigt. Idag vet vi att tre av tio cancerfall i Sverige kan förebyggas med hälsosamma levnadsvanor, säger Maiju Wetterhall, sakkunnig på Cancerfonden.

Med det nya självtestet "Kolla risken" vill Cancerfonden öka kunskapen om sambandet mellan levnadsvanor och risken för cancer. Testet bygger på samlad forskning och innehåller frågor om bland annat mat- och alkoholvanor, fysisk aktivitet och allmänhälsa. Resultatet ger en indikation på hur levnadsvanorna kan påverka risken för cancer och den som gör testet får samtidigt konkreta råd för hälsosammare val.

Källa: Cancerfonden

Första målinriktade behandlingen av NSCLC med METex14-mutationer godkänd i Sverige

EU-kommissionen har godkänt Tepmetko (tepotinib) för behandling av vuxna patienter som har avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med så kallad METex14-skipping, som tidigare fått behandling. Det är första gången en behandling för denna typ av mutation godkänns i Sverige. I Sverige insjuknar omkring 3 200 människor varje år i icke-småcellig lungcancer (NSCLC), den vanligaste formen av lungcancer. METex14-skipping-mutationen upptäcks hos cirka 3-4 procent av NSCLC-fallen. För patienter med denna mutation har det saknats en godkänd målriktad behandling och det är för denna patientgrupp som EU-kommissionen nu godkänt Tepmetko.

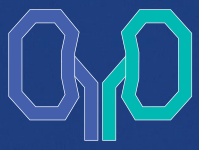
– Godkännandet av Tepmetko hjälper till att tillgodose behovet av behandlingsalternativ för personer med den här typen av muterad lungcancer som tidigare fått behandling, säger doktor Anne-Marie Baird, vd för Lungcancer Europa.

Till grund för EU-kommissionens beslut ligger resultaten från fas II-studien VISION som undersökte Tepmetko, en tablettbehandling som tas oralt en gång om dagen, i monoterapi. Resultaten visade att Tepmetko ger möjlighet till klinisk meningsfull effekt med bibehållen livskvalitet. Resultaten har publicerats i den vetenskapliga tidskriften The New England Journal of Medicine.

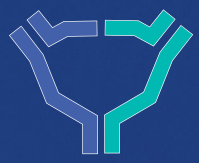
Källa Merck

Indikationer
BAVENCIO (avelumab)[1]

Monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserad Merkelcellskarcinom (MCC)



I kombination med axitinib är avsett som första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad njurcellscancer (RCC)



Monoterapi för första linjens underhållsbehandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer (UC) som är progressionsfria efter platinabaserad kemoterapi

Ref. 1. BAVENCIO Produktresumé, Merck Europe B.V. www fass.se

BAVENCIO® ▼ (avelumab), L01FF04, 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). **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, njurar (njursvikt, nefrit). Andra immunrelaterade biverkningar inklusive myosit, hypopituitarism, uveit, myastenia gravis, myastent syndrom, icke-infektiös cystit och Guillain Barrés 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. Användning av avelumab under graviditet rekommenderas endast då tillståndet hos kvinnan kräver att det är absolut nödvändigt. 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 2022.**

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

SE-AVE-00054 Februari 2022

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

Onkologi i Sverige uppmärksammar

Perituskliniken väntar ännu på avtal med **Region Skåne**

Ömsom vin, ömsom vatten. Så kommenterar professor Per-Anders Abrahamsson hur den privata cancerkliniken Peritus har utvecklats sedan starten i september 2020. – Eftersom vi hittills inte har fått ett avtal med Region Skåne, har vi inte lyckats med ambitionen att korta den långa vårdkön inom urologi. I väntan på ett avtal använder vi våra högteknologiska resurser även till operationer inom gynekologi och ortopedi.

Målet med att starta södra Sveriges enda privatsjukhus var att erbjuda patienter med urinvägssjukdomar vård utan väntan. Men väntar gör både kliniken och de 27 000 patienter i Skåne som för några år sedan inte hade fått urologisk vård enligt vårdgarantin.

Idag står fortfarande många patienter i den kön, bland annat ett 30-tal icke opererade patienter med urinblåsecancer.

– Vår avsikt var att avlasta den offentliga vården genom att korta de långa väntetiderna, säger Per-Anders Abrahamsson, som i likhet med många av medarbetarna på Peritus har arbetat inom den offentliga vården under merparten av sitt liv.

”VIKTIGT KORTA LEDTIDER”

– Under mina 20 år som verksamhetschef för urologin i Malmö-Lund hade vi kronisk brist på vårdplatser och alltför lång väntan till operation. Ett incitament till att starta en privat klinik.

Tack vare den samlade kompetens som finns på Peritus kan man sköta all utredning på ett ställe och därmed – hittills enbart i teorin – korta ledtiderna för patienter till cirka två veckor. Inom den offentliga vården kan ledtiderna för patienter med urologiska sjukdomar vara allt från 60 till 130 dagar.

Men för att kunna åstadkomma kortare ledtider måste det till att börja med finnas patienter. Patienter som inte har möjlighet att betala för privat ickesubventionerad specialistvård utan är beroende av det ekonomiska skydd som den offentliga vården, regionerna, ger via avtal som tecknas med privata vårdgivare.

– Vår plan var att inom ett år kunna ta emot upp till 60 patienter om dagen men eftersom vi ännu inte har ett avtal med Region Skåne ligger vi fortfarande på cirka 15 patienter per dag, säger Per-Anders Abrahamsson och tillägger att man lyckats behålla hela den kompetenta personalstyrkan (35 anställda) tack vare att man utökat verksamhetsområdet från huvudsakligen urologiska sjukdomar till gynekologisk cancer samt höft- och knäoperationer.

HAMNADE I MOMENT 22

Sedan ett år tillbaka har man ett avtal med Region Halland som innebär att patienter som väntat längre än vårdgarantins 60-dagarsgräns nu har rätt att välja Peritus för utredning och behandling av benigna urinvägssjukdomar.

– Det är glädjande att vi har fått vårt första regionavtal. Det kan vara starten på en islossning när det gäller vår egen regions inställning till privata vårdgivare. Vi visste ju från början att det skulle bli svårt att få teckna avtal, men trodde inte att det skulle bli riktigt så här trögt. Vi hamnade lite i ett Moment 22-tillstånd när regionen krävde att vi skulle visa resultat innan verksamheten hade kommit igång.

– Nu när vi börjar få volymer och kan visa resultat hoppas vi på en islossning, att dörrarna ska öppnas. Att ha så pass långa vårdköer är inte hållbart på sikt. Det behövs en nationell samordning för att få bukt med bland annat problemet med det snabbt växande ”prostataberget” i landet. Vi har ju kapacitet att hjälpa till med såväl godartade som maligna urinvägssjukdomar i öppenvårdsverksamhet och kan ta emot patienter från hela landet.

EVELYN PESIKAN
FRILANSJOURNALIST OCH MEDICINSK SKRIBENT

FOTO: PÄR OLSSON

PERITUS-KLINIKEN I KORTHET
Peritus betyder expert på latin. Kliniken öppnade den 7 september 2020 och ligger i Medicon Village i Lund. Bakom satsningen står bland annat familjen Andersson på Mellby Gård, Peab, Göran Ennerfelt och Antonia Ax:son Johnson.
Antal anställda: Cirka 35
Antal vårdplatser: Nio

Peritus har en högteknologisk inriktning med bland annat PET-DT, magnetkamera och utrustning för robot-assisterad kirurgi.

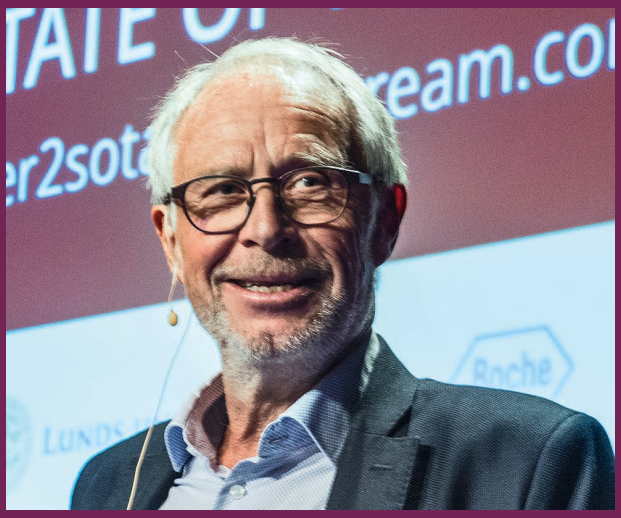
Professor Per-Anders Abrahamsson hoppas att Perituskliniken, som nu börjar visa bra verksamhetsresultat, snart ska kunna få ett avtal med regionen för att kunna korta de långa vårdköerna.

Jubileumssymposium om HER2 lockade experter till Stockholm

– framsteg, utmaningar och pågående forskning

Hur kan man optimera tillgängliga eller upptäcka nya behandlingar för HER2-positiv bröstcancer? Vilka lämpliga biomarkörer kan identifieras för att minska biverkningar och förbättra prognosen för dessa patienter?

Det var några av de olika ämnen som diskuterades på 2021 Jubilee Symposium ”HER2 – State Of The Art (HER2-SOTA)” som av corona-skäl hölls som en hybridkonferens på World Trade Center i Stockholm.



Professor Mårten Fernö och professor Jonas Bergh var vetenskapligt ansvariga för programmet och ledde jubileumssymposiet.

Professor Daniel F Hayes gav en översiktlig presentation av ”success storyn” HER2.

Symposiet leddes av Jonas Bergh, professor i onkologi vid institutionen för onkologi-patologi vid Karolinska Institutet och överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset, och Mårten Fernö, professor i experimentell onkologi vid Lunds universitet.

Flera namnkunniga internationella experter diskuterade uppdateringar, framsteg och utmaningar och sammanfattade den pågående forskningen om individualiserad behandling för patienter med HER2-positiv bröstcancer.

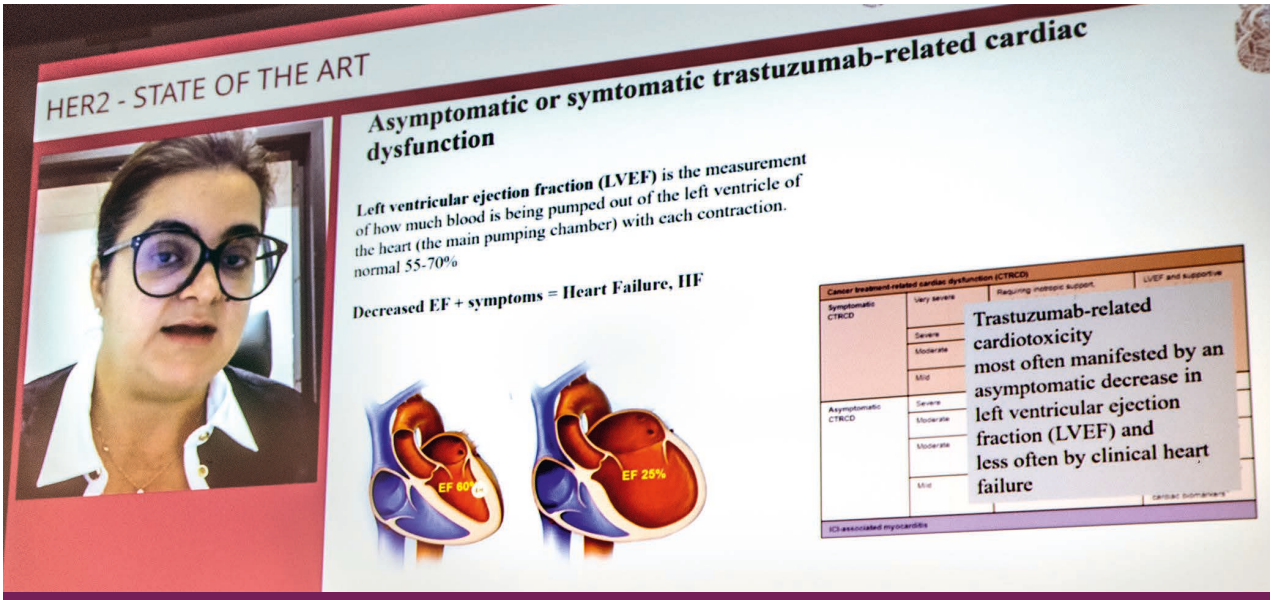
HER2 - THE TRUE STORY: EN TIDSRESA TILL EN FRAMGÅNGSRIK DEL AV BRÖSTCANCERNS HISTORIA

Daniel F. Hayes, professor vid Breast Cancer Research och internal medicine vid UM Rogel Cancer Center vid University of Michigan, Ann Arbor, USA och en av världens ledande kliniska forskare inom bröstcancer, presenterade en historisk genomgång av Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2).

HER2 är ett protein som uttrycks av bröstcancercellerna och många kvinnor med bröstcancer drabbas av HER2-positiv sjukdom. Professor Hayes redogjorde för fyra olika patientfall och deras sjukdomsförlopp före och efter utvecklingen av HER2-målinriktade behandlingar. Han talade om hur HER2 upptäcktes, kartlades och utvecklades från en viktig prognostisk och prediktiv markör till ett attraktivt behandlingsmål. Han berättade även om de första kliniska studierna för trastuzumab, som ledde till FDA-godkännande för metastaserande bröstcancer[1].

Professor Hayes fortsatte med att informera om den nyligen publicerade Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG)-studien om adjuvant trastuzumab hos patienter med HER2-positiv bröstcancer. Denna meta-analys analyserade individuella data från randomiserade studier som inkluderade 13 864 patienter och utvärderade tillägg av trastuzumab till cytostatikabehandling. Den visade en signifikant minskning på 9 procent respektive 6,4 procent för absolut tio års återfallsrisk respektive mortalitet, samt en relativ minskning på 34 procent till fördel för behandling med trastuzumab, oavsett tumör- och patientegenskaper[2]. Han redogjorde även för biologiska egenskaper och diagnostiska riktlinjer samt befintliga och nya läkemedel för HER2-positiv sjukdom.

Professor Hayes betonade att forskningen bakom HER2 är en äkta ”success story” och ett exempel på framgångsrik translationell forskning.



Överläkare Elham Hedayati föreläste om kardiovaskulära biverkningar som kan förekomma i samband med onkologiska behandlingar, bland annat med HER2-inriktade läkemedel.

KARDIOTOXICITET VID CANCERBEHANDLING HOS PATIENTER MED HER2-POSITIV BRÖSTCANCER

Elham Hedayati, överläkare vid Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset och forskare vid institutionen för onkologi-patologi vid Karolinska Institutet, föreläste om kardiovaskulära biverkningar och kardiotoxicitet som uppkommer under eller efter onkologiska behandlingar inklusive cytostatika (mest antracykliner) samt HER2-inriktade läkemedel.

Kardiovaskulära sjukdomar, som inbegriper bland annat arytmier, myokardit, pulmonell arteriell hypertension och tromboser, påverkar prognosen för cancerpatienter. Elham Hedayati redogjorde för olika riskfaktorer för cancer-relaterad kardiell dysfunktion som kan uppkomma i samband med cancerbehandling, eller bero på patientrelaterade egenskaper som känd hjärtsjukdom, övriga underliggande sjukdomar (till exempel hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus) och tobaks-/alkohol-vanor.

Frekvensen av kardiotoxicitet var lägre inom studier av trastuzumab-behandlad tidig bröstcancer jämfört med andra befolkningsstudier hos äldre patienter (3,1 procent <65år versus 8,9 procent >65år) inom fem år.

Dr Hedayati presenterade även en översikt av studier om kopplingen till kardiovaskulära biverkningar vid både tidig och metastaserad HER2-positiv bröstcancer. Frekvensen var låg och icke-långsiktig oavsett behandlingstyp inklusive dubbel blockad (cirka 1 procent), trastuzumab emtansin (<1 procent) eller neratinib (1 procent).

Ökad dödsrisk på grund av hjärttoxicitet har rapporterats för äldre kvinnor (>66 år) tio år efter bröstcancerdiagnos[3]. Således underströk hon vikten av kardiologisk utvärdering för cancerpatienter med lämpliga prover (inklusive EKG, blodtryck, troponin eller pro-BNP) före behandlingsstart samt tätare uppföljning av patienters hjärtstatus under behandling. Hon rekommenderade en algoritm[4] och betonade att samarbetet mellan olika specialister, det vill säga onkologer och kardiologer, är av stor betydelse för att kunna identifiera patienter som riskerar att utveckla hjärttoxicitet. Det handlar om att anpassa behandlingsdos, lindra symtom, hitta biomarkörer samt skapa lämpliga algoritmer för vidare behandling. Sammanfattningsvis konstaterade hon att kardio-onkologi är en viktig del av den multidisciplinära behandlingsstrategi som kan förbättra patienters livskvalitet betydligt.

MOLEKYLÄR DIAGNOSTIK FÖR HER2-POSITIV BRÖSTCANCER: FRÅN IMMUNOHISTOKEMI TILL GENOMPROFILERING MED FOKUS PÅ TUMÖRBIOLOGI

Åke Borg, professor i bröstcancergenetik vid Lunds universitet, talade om betydelsen av tumörbiologi, molekylär diagnostik och genomisk profilering vid HER2-positiv bröstcancer. Han gav en översiktlig presentation av HER2: receptor, struktur, dimerisering, signaleringsvägar/kaskad samt genstatus. Angående HER2-amplifiering nämnde han att det verkar ske tidigt under utveckling av bröstcancer och att olika amplifieringsmönster, som inte är kopplade till behandlingsrespons, har beskrivits. Dock kan HER2-amplikon variera i copy-number-status, storlek och struktur samt innehålla ytterligare gener med andra funktioner. Således kan dessa variationer och trunkerade proteiner ha viktiga biologiska och kliniska implikationer som måste utforskas.[5]

Han talade även om olika tillgängliga genuttrycksanalyser och HER2-subtyper, inklusive PAM50-baserad ”HER2-enriched” subtyp, och deras viktiga roll som prediktiva och prognostiska markörer vid tidig HER2-positiv bröstcancer.

Han betonade att HER2-positiva tumörer oftast tillhör ”HER2-enriched” subtyp och att inte alla ”HER2-enriched” tumörer bär genamplifiering. Han redogjorde för en tidigare studie som visade att en 158-genuttryckssignatur (HDPP) kunde förutsäga prognos hos icke-trastuzumab-behandlade HER2-positiva bröstcancerpatienter.

Professor Åke Borg betonade att det är angeläget att öka kunskapen om HER2 för bland annat förbättrad tumörklassificering.

HDPP inkluderade immun-, tumörinvasion- samt metastas-relaterade gener och prognostiska värden validerades i andra kohorter.[6]

Åke Borg fortsatte med att presentera resultat från en nyligen publicerad studie som beskrev mutationslandskapet av SCAN-B-studien och respektive transkriptomiska data.[7] Han konstaterade att frekvensen av mutationer i HER2-kinasdomänen hos de 3 217 inkluderade patienterna var låg (3,2 procent). HER2-mutationer var vanligare i icke-amplifierade tumörer (85 procent) och hade korrelation till både ”HER2-enriched” sjukdom och sämre prognos. Hans slutsats var att det är viktigt att öka kunskapen om HER2 och respektive genomregioner för att ytterligare förbättra molekylär diagnostik och tumörklassificering.

DIAGNOSTISKA METODER FÖR HER2-POSITIV BRÖSTCANCER: UTMANINNGAR OCH KLINISKA IMPLIKATIONER

Johan Hartman, professor i patologi vid Karolinska Institutet och överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset, föreläste om de kliniska diagnostiska metoderna för att kunna bedöma HER2-uttrycket på genetisk och proteomik-nivå inklusive olika grader av immunohistokemi och DNA-FISH vid intermediärt proteinuttryck.

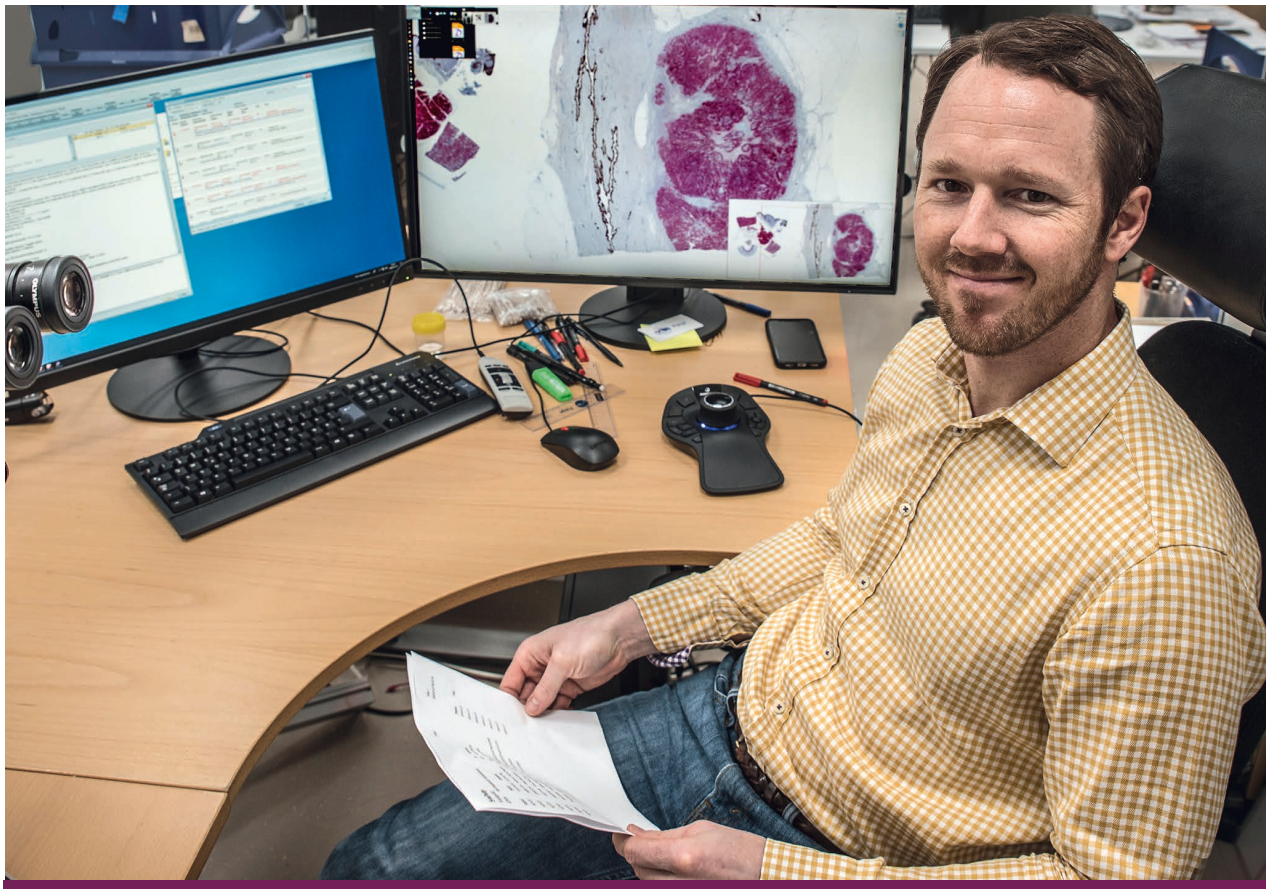
Han nämnde att HER2-heterogenitet på tumörvävnad, och även efter preoperativ behandling, kan innebära diagnostiska utmaningar och komplicera vidare klassificering av tumörer. Enligt en studie ledd av Johan Hartman som publicerades nyligen, skiljde sig utvärderingen av HER2-protein åt bland olika laboratorier i Sverige vilket kan påverka behandlingsval med målinriktade behandlingar.[8]

Han redogjorde vidare för alternativa metoder för att bedöma HER2-uttrycket i olika nivåer inklusive en kombination av DNA- och RNA-sekvensering för mutationer och genexpression samt digitala bildanalyser och artificiell intelligens/machine-learning algoritmer.

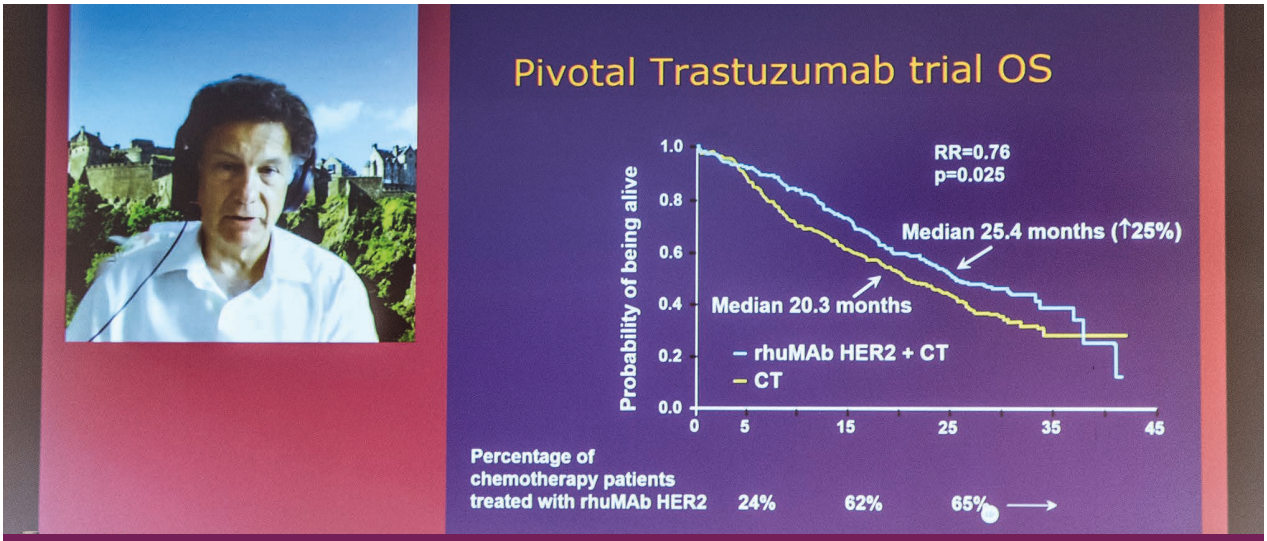
Professor Hartman fortsatte med att informera om pågående projekt inom sin forskargrupp gällande HER2-utvärdering. Samtliga analyser har genomförts i den retrospektiva ”Stockholm HER2-kohorten” som inkluderade 584 patienter med HER2-positiva tumörer, som behandlades med trastuzumab. Det beräknade uttrycket av HER2-protein med immunohistokemi, DNA-amplifiering med in situ hybridisering och mRNA genom STRAT4 genexpression-plattformen visade att antalet kopior av HER2-genen inte korrelerade till återfallsrisken; rutinmässig bedömning av HER2 är alltså inte tillräcklig för att förutsäga prognos.

Dock ledde både låga/negativa mRNA HER2-nivåer samt låga tumör-infiltrerade lymfocyter till högre återfallsrisk hos dessa patienter.

Sammanfattningsvis underströk han att det behövs optimering av befintliga metoder och implementering av nya multiomics-analyser för att förbättra den kliniska diagnostiken av HER2-positiva tumörer och sikta på individanpassad/precisionsonkologi.



Professor Johan Hartman redogjorde för olika diagnostiska metoder och kliniska implikationer vid HER2-positiv bröstcancer.



Professor David Cameron presenterade resultat från olika studier, bland annat beträffande adjuvant och neoadjuvant behandling.

BEHANDLINGSALTERNATIV, DUBBEL BLOCKAD, OPTIMAL DURATION OCH INDIVIDANPASSAD BEHANDLING VID HER2-POSITIV BRÖSTCANCER

David Cameron, professor i onkologi vid the University of Edinburgh samt ordförande för Breast International Group (BIG), föreläste om olika preoperativa och postoperativa behandlingar av HER2-bröstcancer, optimal duration samt nya läkemedel för att ge rätt behandling till rätt patient. Förutom den första nyckelstudien som visade en signifikant överlevnadsvinst för trastuzumab vid metastaserad HER2-positiv bröstcancer[1], har behandlingseffekt av dubbel blockad med två olika antikroppar mot HER2 utvärderats. Professor Cameron konstaterade att ”two is better than one” i de allra flesta fall. CLEOPATRA-studien inkluderade 808 patienter med metastaserad HER2-positiv bröstcancer som randomiserats till antingen en kombination av trastuzumab, pertuzumab och docetaxel (THP) eller trastuzumab + docetaxel (TH).

THP ledde till både bättre progressionsfri överlevnad (PFS) (18,7 versus 12,4 månader) och total överlevnad (OS) (56,5 versus 40,8 månader efter en medianuppföljning av 50 månader).[9]

När olika taxaner (docetaxel, paklitaxel, nab-paklitaxel) jämfördes i kombination med trastuzumab och pertuzumab var PFS likvärdig oavsett val av cytostatika eller hormonreceptorstatus, enligt PERUSE-studien.[10] Dessutom verkade fortsatt behandling med trastuzumab (+/- pertuzumab) vara effektiv även efter sjukdomsprogression vid tidigare behandling med trastuzumab.[11,12]

Dubbel blockad och cytostatika var också bättre både preoperativt och som neoadjuvant behandling. Olika kombinationer har testats inom NEOSPHERE-studien och THP ledde till 63,2 procent patologisk komplett respons (pCR) för hormon-negativa jämfört med 26 procent för hormon-positiva patienter.[13] Å andra sidan visade APHINITY-studien ingen signifikant skillnad gällande IDFS för tillägg av pertuzumab till adjuvant trastuzumab, särskilt för patienter med körtelnegativa tumörer.[14]

Beträffande adjuvant behandling med trastuzumab efter kemoterapi visade den randomiserade HERA-studien att ett års behandling ledde till bättre sjukdomsfri överlevnad (DFS) och OS jämfört med observation efter elva års uppföljning.[15]

Dessutom har olika studier utvärderat den optimala durationen av trastuzumab-behandling.

Enligt PERSEPHONE-studien var sex månaders behandling inte sämre i jämförelse med tolv månaders behandling (4-års DFS 89,4 procent versus 89,8 procent).[16] Dock visade inte PHARE-studien ”non-inferiority” för sex månaders behandling med trastuzumab.[17]

David Cameron tog också upp betydelsen av konjugater. Trastuzumab emtansin (T-DM1) är ett läkemedel som består av den monoklonala antikroppen trastuzumab (T) som binder till HER2-proteinet samt emtansin (DM1), ett cytostatikum mot cellers ”skelettprotein” tubulin. Genom bindningen av trastuzumab frisätts emtansin in i cancerceller så att generella biverkningar kan undvikas. Enligt MARIANNE-studien visade T-DM1 effektivitet som första linjens behandling hos patienter med metastaserad HER2-positiv bröstcancer.[18]

Behandlingen med T-DM1 ledde till bättre PFS 6,2 jämfört med 3,3 månader för olika valfria läkemedel (physician´s choice) vid metastaserad sjukdom efter flera linjers behandlingar, enligt TH3RESA-studien.[19]

Sammanfattningsvis är T-DM1 effektiv efter tidigare behandlingar och har en vältolererad biverkningsprofil. Nya målinriktade regimer såsom trastuzumab deruxtecan (DS-8201) har visat lovande resultat och effektivitet med PFS-duration av 16,4 månader vid avancerad HER2-positiv bröstcancer, enligt den nyligen publicerade DESTINY-01-studien.[20]

Professor Cameron summerade att klinisk forskning och pågående randomiserade studier kommer att visa vilka kombinationer och sekvenser som fungerar bäst så att patienter med HER2-positiva tumörer får den bästa möjliga målinriktade behandlingen.

Docent Thomas Hatschek redogjorde bland annat för PREDIX HER2-studien och betonade att det är viktigt med ökad kunskap för att kunna avgöra vilka patienter som har störst nytta av nya behandlingar.

NEOADJUVANT TRASTUZUMAB-EMTANSIN GER LIKVÄRDIG EFFEKTIVITET JÄMFÖRT MED STANDARDBEHANDLING MEN FÄRRE BIVERKNINGAR

Thomas Hatschek, docent vid institutionen för onkologi-patologi, Karolinska Institutet, och överläkare vid Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, redogjorde för PREDIX HER2-studien. Denna svenska randomiserade fas 2-neoadjuvant-studie undersökte effekten av standard preoperativ behandling med trastuzumab, pertuzumab och docetaxel (THP) jämfört med trastuzumab emtansin (T-DM1) för patienter med tidig HER2-positiv bröstcancer samt frekvens och grad av biverkningar. Antalet deltagande var 202 kvinnor som erhöll sex behandlingskurer med antingen THP eller T-DM1, följt av postoperativ epirubicin/cyklofosfamid samt trastuzumab och endokrin behandling (för patienter med hormon-positiva tumörer). Behandlingseffekten utvärderades med mammografi och PET-CT. Enligt studieresultat – som publicerades i JAMA Oncology[21] – var andelen patologisk komplett respons (pCR) efter preoperativ behandling lika hög mellan behandlingsgrupperna; 45,5 procent för THP och 43,9 procent för T-DM1. Dessutom var effekten likartad oavsett tumörens och patienternas egenskaper inklusive ålder och tumörstorlek.

pCR var dock högre hos patienter med hormon-negativa (62,5 procent) tumörer jämfört med hormon-positiva tumörer (36 procent) i båda grupperna. I en explorativ analys hade tumör-infiltrerade lymfocyter (>10 procent) och minskning av PET-CT/18-fluorodeoxyglukos (18F-FDG)-intag samband med en högre chans att uppnå pCR. Ingen signifikant skillnad märktes mellan behandlingsgrupperna gällande händelsefri överlevnad (EFS, event free survival) efter en medianuppföljningstid av 40,4 månader.

Frekvensen av svåra biverkningar (grad 3–4) var signifikant lägre för T-DM1-gruppen (10,1 procent versus 39 procent för THP) vilket ledde till signifikant bättre livskvalitet efter sex behandlingscykler enligt frågeformulären EORTC QLQ-C30 och EORTC-B23.

LIBTAYO® (cemiplimab)

NT-rådet rekommenderar LIBTAYO som första linjens behandling av NSCLC med PD-L1 uttryck ≥50 %[1]

NY BEHANDLINGSMÖJLIGHET FÖR ICKE-SMÅCELLIG LUNGCANCER (NSCLC)

LIBTAYO förbättrade totalöverlevnad (OS) jämfört med platinabaserad kemoterapi i EMPOWER-Lung 1*[2]

EMPOWER-Lung 1-studien inkluderar tidigare underrepresenterade patienter† och har en hög crossover-frekvens[2,3] ITT-patientpopulation; N=710[2]*

- **32 % relativ riskreduktion för död** (HR=0,68, *P*=0,0022) med crossover-frekvens från kemoterapi till Libtayo på 74 %[2]
- **Median OS: 22,1 mån** (95 % KI, 17,7-NE) vs 14.3 mån (95 % KI, 11,7-19,2) (kemoterapi), HR=0,68, P=0,0022[2]

PD-L1 ≥50 %-patientpopulation; N=563[3]*

- **43 % relativ riskreduktion för död** (HR=0,57, P=0,0002)[3]*
- **Median OS: NR** (95 % KI, 17,9-NE) vs 14,2 mån (95 % KI, 11,2-17,5) (kemoterapi), HR=0,57, P=0,0002[3]

LIBTAYO har studerats i över 6 år i flera kliniska prövningar och generellt uppvisat en konsekvent säkerhetsprofil för alla godkända indikationer[2-4]

- Biverkningarna var allvarliga hos 30,1 % av patienterna och ledde till permanent utsättning av LIBTAYO hos 8,1 % av patienterna[2]

†I LIBTAYO-armen (ITT-patientpopulation), vid baslinjen, hade 12 % av patienterna behandlade och kliniskt stabila hjärnmetastaser, 18 % hade lokalt avancerad sjukdom och var inte lämpliga för definitiv kemostrålbehandling och 2 % hade kontrollerad hepatit B eller hepatit C.[2,3]

Anmäl dig för att erhålla vetenskaplig information och inbjudningar från Sanofi inom lungcancerområdet:

https://bit.ly/3tdldbU

*EMPOWER-Lung 1 var designad att inkludera patienter med NSCLC som uttrycker PD-L1 i ≥50 % av tumörcellerna. Totalt 710 patienter (ITT-population) inkluderades och populationen (n=563) som hade PD-L1-uttryck ≥50 % analyserades. Patienterna randomiserades till behandling med LIBTAYO 350 mg var tredje vecka i upp till 108 veckor eller till platinumdublett kemoterapi i 4 till 6 cykler. Vid progress var patienter i kemoterapiarmen tillåtna att byta till LIBTAYO och patienter i LIBTAYO-armen fick fortsätta med LIBTAYO och lägga till kemoterapi. Primära effektmått var OS och PFS.[2,3]

Referenser: 1. NT-rådets yttrande till regionerna 2021-11-19. **2.** LIBTAYO® (cemiplimab) produktresumé. **3.** Sezer A, Kilickap S, Gümü M, et al. Lancet. 2021;397(10274):592-604. **4.** Study of REGN2810. ClinicalTrials.gov website. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02760498. Updated 26 January 2021. Accessed 10 May 2021.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

LIBTAYO® (cemiplimab) 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, Rx, EF, L01FF06 Cemiplimab är en human monoklonal antikropp riktad mot PD-1 receptorn. **Indikationer:** Kutan skivepitelcancer LIBTAYO® som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad eller lokalt avancerad kutan skivepitelcancer (mCSCC eller laCSCC) som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller kurativ strålning. Basalcellscancer LIBTAYO® som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad basalcellscancer (laBCC eller mBCC) vars sjukdom har progredierat medan de stått på hämmare av Hedgehog-signalvägen (HHI) eller som inte tolererar denna typ av läkemedel. Icke-småcellig lungcancer LIBTAYO® som monoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som uttrycker PD-L1 (i ≥50 % av tumörcellerna), utan EGFR, ALK- eller ROS1-avvikelser och som har:

- lokalt avancerad NSCLC som inte är lämplig för definitiv kemostrålbehandling eller
- metastaserad NSCLC.

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 SPC: januari 2022.

MAT-SE-2100978 (v 1.0) Feb 2022

sanofi 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.

Sanofi AB I Box 30052 I 104 25 Stockholm I Telefon: 08-634 50 00 I infoavd@sanofi.com I www.sanofi.se I www.libtayo.se

Docent Nils Wilking tog upp de stora regionala skillnaderna i Sverige när det gäller tillgång till målinriktade behandlingar för HER2-positiv bröstcancer.

Thomas Hatschek tog även upp vikten av att få ökad kunskap som kan hjälpa till att urskilja vilka patienter som har störst nytta av den nya behandlingen. Han nämnde att det finns pågående translationella sub-studier med upprepade blod- och vävnadsprover som tagits inom ramen för PREDIX HER2-studien. Dessa analyser kommer att utvärdera prediktiva och prognostiska faktorer och nya mekanismer bakom behandlingsresistens genom kartläggning av cancercellernas biologiska egenskaper och deras samspel med sin tumör- och immunologiska miljö. Målet är att deeskalera neoadjuvanta cytostatika och att individanpassa behandlingen hos patienter med tidig HER2-positiv bröstcancer.

STORA SKILLNADER MELLAN REGIONER GÄLLANDE ANVÄNDNINGEN AV MÅLINRIKTADE BEHANDLINGAR FÖR HER2-POSITIV BRÖSTCANCER

Nils Wilking, docent vid institutionen för onkologi-patologi vid Karolinska Institutet samt överläkare vid Sophiahemmet Sjukhus i Stockholm, diskuterade skillnaderna mellan olika regioners tillgång till viktiga innovativa och effektiva behandlingar med speciellt fokus på HER2-inriktade läkemedel. Han presenterade data från olika nationella och internationella källor om befolkning och mortalitet samt läkemedelsanvändning, bland annat från Eurostat, IARC, Sveriges cancerregister, IQVIA och eHälsomyndigheten.

Han påpekade att Sverige ligger på sjunde plats i Europa när det gäller BNP/capita, men först på 14:e plats (2018) när det gäller hur mycket pengar man satsar på cancerläkemedel. Bara Storbritannien samt länder i Östeuropa ligger efter Sverige. Mellan 2018 och 2021 har det skett en 50-procentig ökning av kostnaderna för cancerläkemedel i Sverige. Sverige är också fortfarande långsamt när det gäller implementering av nya terapier och investering i dessa jämfört med andra länder. Region Stockholm är den region som har investerat mest i cancerbehandlingar mellan 2018 och 2021. Beträffande HER2-inriktade behandlingar har utgifterna allmänt minskat för dessa läkemedel totalt under de

NYTT LÄKEMEDEL

LUMYKRAS® (sotorasib)

den första målriktade behandlingen av patienter med avancerad *KRAS G12C*-muterad icke-småcellig lungcancer

LUMYKRAS® som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med *KRAS G12C*-mutation, vid progression efter minst en tidigare linje av systemisk behandling.

Referens: LUMYKRAS® (sotorasib) Produktresumé, Amgen, Jan 2022, www.fass.se.

LUMYKRAS® (sotorasib) Rx, EF, ATC: L01XX73, 120 mg filmdragerade tabletter. Sotorasib är en selektiv *KRAS*^{G12C}-hämmare. **Indikation:** LUMYKRAS som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med *KRAS G12C*-mutation, vid progression efter minst en tidigare linje av systemisk behandling. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Sotorasib kan orsaka hepatotoxicitet, vilket kan leda till läkemedels-inducerad leverskada och hepatit. Sotorasib har förknippats med övergående förhöjda serumtransaminaser (ALAT och ASAT). Interstitiell lungsjukdom/pneumonit har drabbat patienter som behandlas med sotorasib och tidigare har exponerats för immunterapi eller strålbe-handling. **Dosering:** Rekommenderad dos är 960 mg sotorasib (åtta 120 mg tabletter) en gång dagligen vid samma tid varje dag.
För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se www.fass.se. **LUMYKRAS ingår för närvarande inte i läkemedelsförmånen, inväntar subventionsbeslut från TLV.** LUMYKRAS tillhandahålls av Amgen AB, www.amgen.se. Datum för senaste översyn av produktresumén: Januari 2022

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

SE-510-1221-00005 Dec 2021

Gustav III:s Boulevard 54
Box 706, 169 27 Solna, Sverige
08–695 11 00, www.amgen.se

AMGEN®

Professor Per Eystein Lønning bjöd på en personlig, reflekterande tillbakablick på de 20 år som gått sedan de första HER2-behandlingarna godkändes.

senaste åren för alla regioner, mest för trastuzumab, beroende på att patentet har gått ut och att billigare biosimilarer har kommit till användning. Användningen av pertuzumab och trastuzumab emtansin har ökat, men i olika grad i olika regioner.

Nils Wilking tog även upp andra behandlingar såsom CDK4/6 hämmare (abemaciklib, palbociklib, ribociklib) för bröstcancer, tyrosinkinashämmare för lungcancer, immuno-onkologiska läkemedel för olika cancertyper och konstaterade sammanfattningsvis att det finns stora skillnader mellan landets regioner gällande användning av målinriktade behandlingar, trots en generellt ökad investering i cancerläkemedel under de senaste åren.

Han efterlyste åtgärder och betonade att ett effektivt samarbete mellan olika regioner, länder och organisationer är nödvändigt. Nationella planer för implementering och detaljerad uppföljning, samt snabba och transparenta processer för introduktion av nya läkemedel är nödvändiga för att alla patienter ska kunna få tillgång till behandlingar som kan förlänga överlevnad och ge en förbättrad livskvalitet.

20 ÅR MED HER2: NYA OCH BEFINTLIGA RÖN VID INDIVIDANPASSAD BEHANDLING FÖR HER2-POSITIV BRÖSTCANCER

Per Eystein Lønning, professor i onkologi vid Bergens Universitet och överläkare vid Haukeland universitetssykehus i Norge, berättade om sina personliga reflektioner under de 20 år som gått sedan den första utvecklingen av HER2-inriktade behandlingar. Han redogjorde för de första vetenskapliga publikationerna om HER2 genen/proteinet och deras prognostiska värde samt utvecklingen av inriktad behandling både in vitro och genom den humaniserade monoklonala antikroppen trastuzumab/Herceptin.

De första kliniska studierna med trastuzumab som monoterapi har visat endast måttlig effekt med objective response rates (ORR) mellan 10 och 20 procent vid avancerad sjukdom. Effekten blev signifikant bättre när trastuzumab kombinerades med kemoterapi och särskilt med taxaner.[1] Professor Lønning redogjorde även för de viktiga resultaten hos patienter med tidig HER2-positiv bröstcancer då tillägg av trastuzumab till adjuvant cytostatika medförde förbättrad återfallsfri-överlevnad.[2,22]

Han tog också upp kopplingen mellan HER2-amplifiering/uttryck och behandlingsrespons till antracykliner som inhiberar topoisomeras II. Den underliggande mekanismen omfattar sannolikt co-amplifiering av HER2 och Topo-II genomregioner, enligt några randomiserade studier.[23]

Han betonade interaktionerna av HER2-positiva tumörer och endokrinbehandlingar. Enligt TransATAC TRG-studien[24] var time-to-recurrence kortare hos HER2-positiva patienter än för patienter med HER2-negativ tumör som fick behandling antingen med tamoxifen eller anastrozol. Dock visade en annan studie att behandling med anastrozol + trastuzumab gav signifikant bättre progressionsfri överlevnad jämfört med anastrozol (4,8 versus 2,4 månader) hos post-menopausala kvinnor med hormon- och HER2-positiv metastaserad bröstcancer.[25] Professor Lønning tog även upp immunogenicitet orsakad av HER2-blockering med trastuzumab som kan modifiera behandlingseffektivitet samt bidra till nya kombinationer med målinriktade läkemedel och immunterapi och konstaterade vidare att kartläggning av HER2 och målinriktade läkemedel tillsammans med endokrinterapi är de viktigaste upptäckterna inom bröstcancer. De har lett till nya rön vid onkogen-baserade behandlingar och verkar vara en avgörande faktor för att förstärka förståelsen gällande interaktioner med tumör- och immun-mikromiljö samt tumörevolution.

SmofKabiven®

Har din patient fått tillräckligt med näring idag?

SmofKabiven® är en familj av parenterala nutritionsprodukter som tillgodoser dina cancerpatienters olika näringsbehov.

Nutritionsbehandling i rätt tid är en avgörande faktor för cancerprognosen. För kritiskt sjuka vuxna patienter i ett katabolt tillstånd krävs ofta näringslösningar med mer protein. För andra patienter är mängden energi mer i fokus. Optimal nutritionsbehandling kan motverka viktnedgång och funktionsnedsättning hos cancerpatienter och förbättra både utfall och livskvalitet.[1-2]

Läs mer om hur våra produkter kan optimera dina patienters energi- och proteinbehov på **www.fresenius-kabi.se**

FRESENIUS KABI
caring for life

1. Culine S, Chambrier C, Tadmouri A, et al. Home parenteral nutrition improvesquality of life and nutritional status in patients with cancer: A Frenchobservational multicentre study. Support Care Cancer. 2014;22(7):1867-74. **2.** Vashi PG, Dahlk S, Popiel B et al. A longitudinal study investigating quality oflife and nutritional outcomes in advanced cancer patients receiving homeparenteral nutrition. BMC Cancer. 2014;14:593.

SmofKabiven® Rx, F, ATC-kod: B05BA10 (utdrag ur produktresumé per 2019-04-25): Näringslösning med glukos, aminosyralösning med elektrolyter och fettemulsion. För intravenös nutrition i central ven. **SmofKabiven® Perifer Rx, F, ATC-kod: B05BA10** (utdrag ur produktresumé per 2018-11-13): Näringslösning med glukos, aminosyralösning med elektrolyter och fettemulsion. För intravenös nutrition i perifer eller central ven. **SmofKabiven® Elektrolytfri Rx, EF, ATC-kod: B05BA10** (utdrag ur produktresumé per 2019-04-10): Näringslösning med glukos, aminosyralösning utan elektrolyter och fettemulsion. För intravenös nutrition i central ven. **SmofKabiven® extra Nitrogen, Rx, EF, ATC-kod: B05BA10** (utdrag ur produktresumé per 2017-07-07): Näringslösning med glukos, aminosyralösning med elektrolyter och fettemulsion. För intravenös nutrition i central ven.

Indikationer: Parenteral nutrition till vuxna och barn som är 2 år eller äldre när oral eller enteral nutrition är omöjlig, otillräcklig eller kontraindicerad. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot fisk-, ägg-, soja- eller jordnötsprotein eller mot någon aktiv substans eller hjälpämne. Svår hyperlipidemi. Svår leversvikt. Svåra koagulationsrubbningar. Medfödd rubbning av aminosyrametabolismen. Svår njursvikt utan tillgång till hemofiltration eller dialys. Akut chock. Okontrollerad hyperglykemi. Patologiskt förhöjda serumnivåer av någon av de ingående elektrolyterna (gäller inte SmofKabiven Elektrolytfri). Allmänna kontraindikationer mot infusionsterapi: akut lungödem, övervätskning och okompenserad hjärtinsufficiens. Hemofagocyterande syndrom. Instabila tillstånd (t.ex. svåra posttraumatiska tillstånd, okompenserad diabetes mellitus, akut hjärtinfarkt, stroke, embolism, metabolisk acidos, allvarlig sepsis, hypoton dehydrering och hyperosmolär koma). Spädbarn och barn under 2 år. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Fresenius Kabi AB. **För fullständig information om indikationer, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar och dosering, se www.fresenius-kabi.se samt Fass.se**

FKS PN 209 01 2022

Docent Theodoros Foukakis sammanfattade symposiet tillsammans med onkologen Ana Bosch Campos (se bild sidan 29).

FRAMTIDSPERSPEKTIV FÖR HER2-POSITIV BRÖSTCANCER

Ana Bosch Campos, MD, PhD, specialistläkare vid Skånes universitetssjukhus och forskare vid Lunds universitet, sammanfattade symposiet tillsammans med *Theodoros Foukakis*, docent och lektor vid institutionen för onkologi-patologi vid Karolinska Institutet samt överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset. De summerade dagens föreläsningar och diskuterade slutsatser angående det befintliga landskapet för behandling av patienter med HER2-positiv bröstcancer och betonade det stora behovet av optimering av tillgängliga behandlingar, identifiering av nya prognostiska och prediktiva biomarkörer, de-eskalering av cytostatika samt utveckling av nya målinriktade läkemedel.

De underströk betydelsen av klinisk, translationell och pre-klinisk forskning för att upptäcka nya behandlingsmål och driva den produktiva interaktionen mellan grundforskning och klinisk effekt framåt.

Nya verktyg som innovativa metoder och artificiell intelligens kommer att leda till framsteg för behandling och forskning inom HER2-positiv sjukdom men en förbättring av ”policy-making” inom vården är viktig för att alla patienter ska kunna få tillgång till de nya behandlingsalternativen.

Ökad förståelse av tumörbiologi och dess underliggande mekanismer samt tillämpning av ny kunskap i den kliniska miljön kommer att leda till ett multidisciplinärt omhändertagande av patienter med HER2-positiv bröstcancer samt individualisering och precisionsmedicin inom onkologi.

Fotnot: Symposiet genomfördes med ekonomiskt stöd av Roche.

Ansvariga för det vetenskapliga programmet:
Professor Jonas Bergh och professor Mårten Fernö.

REFERENSER

Slamon D et al. N Engl J Med 2001; 344(11):783-92
EBCTCG Lancet Oncol. 2021;22(8):1139-1150
Abdel-Qadir H et al. JAMA Cardiol 2017; 2(1):88-93
Lyon A et al. Eur J Heart Fail 2020; 22(11):1945-1960
Staaf J et al. Breast Cancer Res. 2010;12(3):R25
Staaf J et al. J Clin Oncol 2010; 28(11):1813-20
Brueffer C et al., EMBO Mol Med. 2020;12(10)
Acs B et al. Cancers (Basel). 202; 13(5):1166
Swain S et al. N Engl J Med 2015; 372(8):724-34
Miles D et al. Ann Oncol. 2021; 32(10):1245-1255
von Minckwitz G et al. J Clin Oncol. 2009; 27(12):1999-2006
Cortés J et al. J Clin Oncol. 2012; 30(14):1594-600.
Gianni L et al. Lancet Oncol. 2012;13(1):25-32.
von Minckwitz G et al. N Engl J Med. 2017; 377(2):122-131
Cameron D et al. Lancet. 2017;389(10075):1195-1205.
Earl H er al. Lancet. 2019;393(10191):2599-2612.
Pivot X et al. Lancet. 2019;393(10191):2591-2598.
Perez E et al. Cancer. 2019;125(22):3974-3984
Krop I et al. Lancet Oncol. 2014;15(7):689-99
Modi S et al. N Engl J Med. 2020 Feb 13;382(7):610-621
Hatschek T et al. JAMA Oncol 2021; 7(9):1360-1367
Romond E et al. N Engl J Med. 2005;353(16):1673-84
Tanner M et al. J Clin Oncol. 2006 Jun 1;24(16):2428-36.
Dowsett M et al. J Clin Oncol 2008; 26:1059-65
Kaufman B et al. J Clin Oncol 2009; 27:5529-37

TEXT: **IOANNIS ZERDES**, MD, PHD, LEG. LÄKARE, TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET & FORSKARE, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, IOANNIS.ZERDES@KI.SE

TEXTREDIGERING: **EVELYN PESIKAN**, FRILANSJOURNALIST OCH MEDICINSK SKRIBENT

FOTO: **BOSSE JOHANSSON**

”Det bästa jag varit med om under mitt långa forskarliv”

– Framgången med behandlingen av HER2-positiv bröstcancer är det bästa jag har varit med om under mina 45 år i yrket. Från att ha haft en dålig prognos har kvinnor med denna typ av bröstcancer numera i princip samma möjlighet till långtidsöverlevnad som andra. Så säger professor Mårten Fernö, som tillsammans med professor Jonas Bergh var vetenskapligt ansvarig för HER2-symposiet i september 2021. Ett något pandemiförsenat 20-årsjubileum av det första godkännandet av läkemedlet Herceptin.

Mårten Fernö är en nyligen pensionerad professor i experimentell onkologi vid Lunds universitet. I många decennier har han, bland annat tillsammans med professor Åke Borg, intresserat sig för biomarkören HER2.

– Den var från början bara en av många biomarkörer, men vi insåg tidigt att den skulle kunna ha stor betydelse. Det är framförallt den amerikanske forskaren och Laskerpristagaren Dennis Slamon som ska ta åt sig äran av upptäckten och utvecklingen av Herceptin, men vi i Sverige var inte sena med att haka på.

Translationell forskning, världsomfattande kliniska studier och samarbete, både nationellt och internationellt, är de framgångsfaktorer som har lett fram till att kvinnor med HER2-positiv cancer (cirka 12–15 procent av alla bröstcancerfall) sedan drygt 20 år kan behandlas effektivt.

– Faktum är att flera av de kvinnor som var först med att få HER2-behandling vid spridd bröstcancer fortfarande lever efter drygt 20 år, säger Mårten Fernö och tillägger att HER2 verkligen var en riktig vägdelare när det gäller effektiv behandling av denna typ av bröstcancer som hade en dålig prognos tidigare.

Idag finns det nästan tio olika läkemedel mot HER2 och nya utvecklas hela tiden.

– Ja, det finns en stor utvecklingspotential och det skapar hopp. Men tyvärr är implementeringen av nya läkemedel mycket långsam i Sverige vilket leder till onödiga återfall i sjukdomen. Stora skillnader mellan regionerna leder till ojämn fördelning av läkemedel och den så prognostiskt viktiga testningen ser olika ut på olika laboratorier.

Det viktigaste inför framtiden är att se till att nya mediciner kan komma till Sverige så snabbt som möjligt, anser han och tillägger:

– Införandet av precisionsmedicin kommer att leda till stora förbättringar eftersom man nu med nya tekniker på ett bättre sätt kan välja den lämpligaste behandlingen för varje patient.

EVELYN PESIKAN
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT

FOTO: BOSSE JOHANSSON

Professor Mårten Fernö, som har ägnat många år av sitt yrkesliv till att forska om HER2, tycker att det är fantastiskt att flera kvinnor med spridd bröstcancer fortfarande lever drygt 20 år efter godkännandet av denna behandling.

Effektivast att två kirurger opererar bort binjurarna vid sällsynt syndrom

Ektopisk Cushing's syndrom är en sällsynt sjukdom där en neuroendokrin tumör utsöndrar ett hormon som triggar binjurarna att producera för mycket kortisol. När tumören är spridd och inte kan opereras, blir det allt vanligare att båda binjurarna tas bort. En klinisk forskningsstudie på Akademiska sjukhuset visar att den bästa metoden är när två kirurger opererar parallellt på varsin sida. Här redogör **Ieva Lase**, läkare och doktorand, för de senaste rönen inom området.

Behandling av neuroendokrina neoplasmer (NEN) med ektopisk ACTH-produktion är komplicerad och svår. Eftersom tumörerna är ovanliga och kan ha många olika primärtumörslokalisationer med olika biologi finns det inga etablerade evidensbaserade rekommendationer[1]. Vår forskargrupp vid Uppsala universitet har nyligen publicerat en studie i ”Journal of Neuroendocrinology” där vårt syfte var att utvärdera bilateral adrenalektomi (BA) som ett behandlingsalternativ för ektopisk Cushing’s syndrom (ECS), samt undersöka hur olika kirurgiska BA-metoder påverkar morbiditet och mortalitet[2].

Cushing’s syndrom (CS) orsakas av kraftigt ökad utsöndring av kortisol från binjurarna. Incidensen uppskattas vara 0,2 – 5,0 per miljon människor per år[3] och orsakas av antingen ACTH-producerande tumörer i hypofysen (ACTH-beroende CS) alternativt av kortisolproducerande tumörer i binjurebarken (ACTH-oberoende CS), eller som en konsekvens av ektopisk ACTH-produktion. ECS är ett sällsynt tillstånd som endast representerar fem till tio procent av alla fall av CS[3]. Nästan alla NEN såväl som vissa icke-neuroendokrina tumörer kan vara associerade med ECS, men de vanligaste rapporterade primärtumörerna är småcellig lungcancer, lung- och thymus-NEN (också kallade carcinoider), pankreas-NEN, medullär sköldkörtelcancer och feokromocytom[4]. Hos upp till en tredjedel av patienterna med ECS hittas aldrig källan till ACTH-produktion (definierad som ockult ECS) eller så kan tumören lokaliseras först efter decennier av uppföljning.

SVÅRARE SJUKDOMSFÖRLOPP

I grunden är symtomen vid ECS desamma som vid CS, i de flesta fall karakteriseras dock ECS av mycket svårare sjukdomsförlopp med metabola störningar såsom svår hypokalemi, hyperglykemi, metabol alkalos, svåra infektioner (ofta opportunistiska) samt kardiovaskulära och neurokognitiva symtom i kombination med tumörsjukdomen. Många av dessa patienter behöver intensivvård under långa tidsperioder. Omhändertagandet är utmanande,

komplext och kräver multidisciplinär expertis innefattande kirurgi, onkologi, endokrinologi och intensivvård. Inledande av onkologisk behandling är ofta försenad till följd av konsekvenserna av de höga kortisolnivåerna.

Minskning av kortisolnivåer är avgörande för överlevnad då man har visat att hyperkortisolemi och hypokalemi är negativa prognostiska faktorer vid ECS[5, 6]. För att välja rätt behandlingssekvens och strategi bör man initialt avgöra om det är den hormonella eller onkologiska risken som dominerar. Om livshotande symtom föreligger, till exempel svår infektion, pulmonell tromboembolism, kardiovaskulära komplikationer eller akut psykos, rekommenderas akut behandling (inom 24–72 timmar) av hyperkortisolism[7]. Radikal kirurgi av primärtumören är det mest värdefulla behandlingsalternativet även om det inte alltid är möjligt på grund av metastaserande eller ockult sjukdom. Om radikal kirurgi av tumören inte är möjlig kan normala kortisolnivåer i blodet uppnås på annat sätt. De senaste riktlinjerna från *European Society of Endocrinology* rekommenderar steroidgeneshämmande läkemedel (SI) som primär behandling för ECS hos patienter med ockult eller metastaserande ECS följt av BA[7]. SI kan dock ge svåra biverkningar (speciellt i kombination med cytostatika) och det kan ta tid tills de ger effekt. Ofta är dessa patienter i mycket dåligt allmäntillstånd, man har bråttom för att initiera den antitumorala behandlingen varför BA blir en allt vanligare åtgärd. Hos patienter med mycket lågdifferentierade tumörer där den onkologiska risken dominerar kan platinabaserad cytostatika användas som förstahandsåtgärd, kombinerad med SI och/eller följt av BA.

År	Öppen kirurgi (n)	Endoskopisk kirurgi (n)		
		LTA	PRA	
			PRA-1 kirurg	PRA-2 kirurger
1980-1990	3	0	0	0
1991-2000	3	1	0	0
2001-2010	13	6	2	0
>2011	0	1	1	7

Tabell 1. Olika kirurgiska metoder för BA genom åren[2].

Kirurgisk metod	Operationstid i minuter (mean ± SD)	P-värde	Sjukvårdstid (median)	P-värde
Öppen kirurgi	246±75	0,0040	30	0,005
Endoskopisk kirurgi	162±73		9	
LTA	230	0,001	8	0,957
PRA	121		10	
PRA-1 kirurg	184	0,001	12	0,909
PRA-2 kirurger	94		10	

Tabell 2. Operations- och sjukvårdstid beroende på kirurgisk metod hos patienter som genomgår BA på grund av ECS[2].

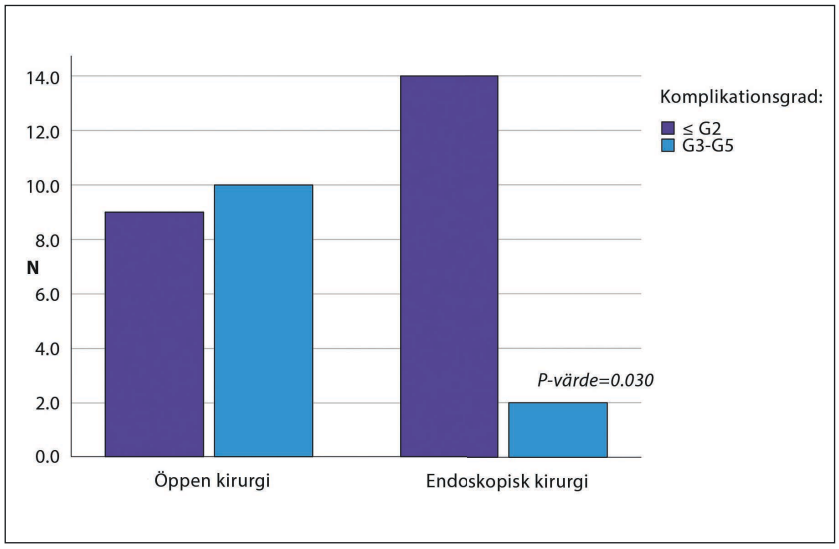
TVÅ KIRURGTEAM SAMTIDIGT

BA introducerades på 30-talet. Initialt genomfördes ingreppet som öppen kirurgi och först på 90-talet började man använda endoskopiska metoder. Idag anses endoskopisk behandling vara guldstandarden för BA (förutom vid binjurebarkskarcinom) eftersom metoden resulterar i mindre postoperativ smärta, kortare inläggningstid och snabbare återhämtning[8]. Även om laparoskopisk transperitoneal adrenalektomi (LTA) är den mest använda kirurgiska metoden, har retroperitoneoskopisk adrenalektomi (PRA) blivit alltmer populär då den ger en mer direkt tillgång till binjurarna, en kortare operationstid (inget behov av ompositionering av patienten), mindre blodförlust och snabbare återhämtning. Metoden har också fördelar för patienter med fetma eller en historia av tidigare bukkirurgi[9]. Det finns centra där PRA utförs av ett två kirurg-team som opererar samtidigt på båda sidor.

Med vårt projekt syftade vi till att utvärdera olika kirurgiska tillvägagångssätt för BA som ett behandlingsalternativ vid ECS. Retrospektivt analyserades patienter med ECS (N=53; ♀ = 35; ♂ = 18) som hade behandlats på centrum för onkologisk endokrinologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala mellan 1984 och 2019. Det ingick 25 patienter med lung-NENs, 14 patienter med pankreas-NENs, fem patienter med thymus-NENs samt nio patienter med okänd primärtumör (varav fem med ockult ECS) i vår kohort. Inga patienter med småcellig lungcancer inkluderandes i studien då denna diagnos inte handläggs via vår klinik. Dessutom har denna cancerform ett mycket allvarligare sjukdomsförlopp jämfört med välldifferentierade NEN och inkludering av dem i denna studie skulle kunnat maskera resultat som är viktiga för klinisk hantering av NEN.

AVSEVÄRT KORTARE VÅRDTID

Vår studie bekräftade hur viktig BA är i ECS handläggning då det i 70 procent av fallen (N=37) behövdes BA för att minska hyperkortisolemi, trots att de flesta av patienterna (N=32) redan behandlades med SI. Bara sju patienter blev botade genom radikal kirurgi av primärtumören och nio patienter kunde uppnå normala kortisolnivåer med hjälp av endast SI och/eller cancerbehandling. Vår studie omfattade en pe-



Figur 1. Stapeldiagram för patienter med ektopiskt Cushings syndrom som visar antalet postoperativa komplikationer beroende på kirurgiskt tillvägagångssätt. Komplikationer graderas med hjälp av Clavien–Dindo-klassificeringen, där vi definierar Grad ≤ 2 komplikationer som lätta och Grad 3-5 som allvarliga[2].

riod av 30 år och både öppna och endoskopiska metoder för BA användes (Tabell 1). Vi fann signifikant kortare operations- och sjukhusvårdstid för patienter opererade med endoskopiska metoder jämfört med öppen kirurgi, och den kortaste operationstiden sågs vid retroperitoneoskopisk adrenalektomi, utförd samtidigt av två kirurger. Dessa resultat visas i Tabell 2.

För att analysera förekomst av postoperativa komplikationer använde vi Clavien-Dindo-klassificeringen och definierade komplikationer upp till Grad 2 som lätta och Grad 3–5 som allvarliga. Vi fann en relativt hög frekvens av postoperativa komplikationer jämfört med andra studier, vilket kan förklaras av svår hyperkortisolemi preoperativt, trots tidigare behandling med SI. De flesta tidigare publicerade artiklar som beskriver patienter med förhöjda kortisolnivåer inkluderar patienter med olika etiologier för CS och fokuserar inte bara på ECS. Patienter med ECS har oftast en mer uttalad hyperkortisolemi som leder till allvarligare metaboliska störningar preoperativt än vid andra typer av CS. De har också ofta metastaserad tumörsjukdom med förekomst av exempelvis multipla levermetastaser, fibrotiska processer i buken på grund av tidigare operationer eller förekomst av en stor primär tumör i bukspottkörteln som kan påverka operationsförlopp. Det var dock signifikant färre allvarliga komplikationer i

Merck

NU GODKÄNT I EU!

TEPMETKO® (tepotinib) 225 mg filmdragerade tabletter

MET inhibitor för patienter med NSCLC med mutationer som leder till *MET*ex14 skipping[1]

Referens 1: TEPMETKO SmPC 2022

TEPMETKO®
tepotinib

TEPMETKO® ▼ (tepotinib), Rx, EF, Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga proteinkinashämmare ATC-kod: L01EX21.

Indikation: TEPMETKO som monoterapi är avsett för vuxna patienter med behandlingskrävande avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med mutationer som leder till ”mesenkymal epitelial transitionsfaktorgen” exon 14 (METex14) skipping, efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinuminnehållande kemoterapi.

Beredningsform och förpackningar: Oval, bikonvex filmdragerad tablett, cirka 18 x 9 mm i storlek, präglad med ”M” på den ena sidan och slät på den andra sidan. Förpackning med 60 filmdragerade tabletter.

Dosering: Rekommenderad dos är 450 mg tepotinib (2 tabletter) en gång dagligen. Behandlingen ska fortsätta så länge klinisk nytta observeras.

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

Varningar och försiktighet: Vid detektion av förekomst av mutationer som leder till METex14 skipping med hjälp av vävnadsbaserade eller plasmabaserade tester är det viktigt att ett väl validerat och robust test väljs för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat. Interstitiell lungsjukdom (ILD) eller ILD liknande biverkningar inklusive pneumonit, ökning av ALAT och ASAT och QTc förlängning har rapporterats. Patienter ska kontrolleras med avseende på lungsymtom som tyder på ILD liknande reaktioner.

Leverenzymer (ALAT och ASAT) och bilirubin ska kontrolleras innan behandling med TEPMETKO sätts in och därefter efter kliniskt behov. Tepotinib kan orsaka fosterskada om det administreras till gravida kvinnor. Samtidig användning av TEPMETKO med starka CYP- och P gp-inducerare eller starka dubbla hämmare av CYP3A och P gp ska undvikas. In vitro studier tyder på att tepotinib hämmar de renala tubulära transportproteinerna OCT2 och MATE1 och 2. Om blodkreatinin ökar under behandling bör ytterligare bedömning av njurfunktionen göras för att utesluta nedsatt njurfunktion. TEPMETKO innehåller laktos.

För ytterligare information: se www.fass.se, www.merck.se, Merck AB, telefon 08-562 445 00

Senaste datum för översyn av produktresumén: Februari 2022

▼ 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 | Tel. 08-562 445 00 | www.merck.se

SE-TEP-00005 FEB 2022

gruppen som genomgick endoskopisk kirurgi jämfört med öppen kirurgi (P=0,030): Grad 3–5 komplikationer efter BA upptäcktes hos tolv (34 procent) patienter och tio (83 procent) av dessa opererades med öppen metod (se Figur 1).

Även om inga patienter avled under själva operationen, dog fyra patienter inom en månad efter BA på grund av multiorgansvikt och progression av tumören. Patienter som hade genomgått radikal kirurgi av primärtumören eller där god biokemisk kontroll uppnåddes av SI hade bättre överlevnad än patienter som genomgick BA (96 vs. 29 månader). Vi såg ingen signifikant skillnad i överlevnad beroende på primärtumörens lokalisation eller kirurgisk metod.

ANDRA FÖRHÖJDA HORMONVÄRDEN

Förutom kirurgi, analyserade vi också andra kliniska parametrar, kopplade till ECS. Överraskande nog hade nästan hälften av patienterna (41,5 procent) förhöjda värden även av andra hormoner (till exempel 5-HIAA, kalcitonin etc.). I tidigare studier har man beskrivit att tillkomst av multipel hormonproduktion är associerad med progress av tumörsjukdomen och sämre överlevnad för patienter med non-functioning NENs eller NENs med endast ACTH- produktion[6, 10]. Detta observerades även i denna studie med fynd av kortare överlevnad efter BA för patienter med multipel hormonproduktion (P=0,009).

Det är avgörande för överlevnaden för de flesta patienter med ACTH-producerande tumörer att påbörja onkologisk behandling så snart som möjligt. Långvarig exponering för höga kortisolnivåer, i kombination med hög risk för levertoxiska och njurtoxiska SI-biverkningar, ökar sjukligheten och risken för allvarliga komplikationer och försenar ofta starten av onkologisk behandling. Även det trauma som orsakas av en operation kan skjuta upp initiering av cytostatika varför en snabb och minimalt invasiv kirurgisk procedur, som också innebär kortare återhämtningstid efter operationen, är mycket viktig. Vi fann att det fanns färre allvarliga komplikationer samt kortare operations- och sjukvårdstid vid användning av endoskopiska kirurgimetoder, jämfört med öppen kirurgi, samt signifikant kortare operationstid med PRA jämfört med LTA. När två kirurger opererade samtidigt på båda sidor, uppnåddes den kortaste operationstiden. Detta tillvägagångssätt av BA används redan på Akademiska sjukhuset och andra högspecialiserade kliniker i Sverige. Eftersom våra resultat visar på fördelarna med denna operationsmetod kan den komma att bli mer populär också i andra länder.

REFERENSER

1. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. European journal of endocrinology. 2020;182(4):R29-R58. doi:10.1530/EJE-19-0877.

2. Lase I, Grönberg M, Norlén O, Stålberg P, Welin S, Janson ET. Adrenalectomy in ectopic Cushing's syndrome: A retrospective cohort study from a tertiary care centre. Journal of neuroendocrinology. 2021:e13030. doi:10.1111/jne.13030.

3. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. Lancet (London, England). 2015;386(9996):913-27. doi:10.1016/s0140-6736(14)61375-1.

4. Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2010;11(2):117-26. doi:10.1007/s11154-010-9139-z.

5. Davi' MV, Cosaro E, Piacentini S, Reimondo G, Albiger N, Arnaldi G et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study. European Journal of Endocrinology. 2017;176(4):453-61. doi:10.1530/EJE-16-0809.

6. Lase I, Strele I, Gronberg M, Kozlovacki G, Welin S, Janson ET. Multiple hormone secretion may indicate worse prognosis in patients with ectopic Cushing's syndrome. Hormones (Athens, Greece). 2020. doi:10.1007/s42000-019-00163-z.

7. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015;100(8):2807-31. doi:10.1210/jc.2015-1818.

8. Guerin C, Taieb D, Treglia G, Brue T, Lacroix A, Sebag F et al. Bilateral adrenalectomy in the 21st century: When to use it for hypercortisolism? Endocrine-Related Cancer. 2016;23(2):R131-R42. doi:10.1530/ERC-15-0541.

9. Vrielink OM, Engelsman AF, Hemmer PHJ, de Vries J, Vorselaars W, Vriens MR et al. Multicentre study evaluating the surgical learning curve for posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy. The British journal of surgery. 2018;105(5):544-51. doi:10.1002/bjs.10740.

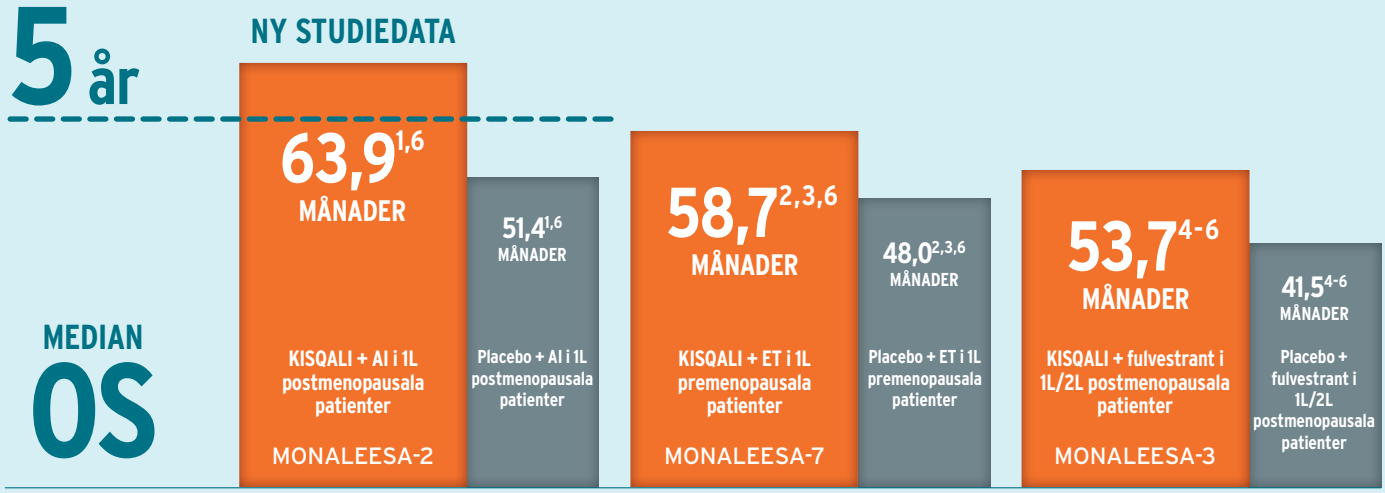
10. Crona J, Norlén O, Antonodimitrakis P, Welin S, Stålberg P, Eriksson B et al. Multiple and Secondary Hormone Secretion in Patients With Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumours. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016;101(2):445-52. doi:10.1210/jc.2015-2436.

IEVA LASE, LÄKARE VID AKADEMISKA SJUKHUSET OCH DOKTORAND INOM ONKOLOGISK ENDOKRINOLOGI VID UPPSALA UNIVERSITET, IEVA.LASE@MEDSCI.UU.S

KISQALI® (ribociklib)

– NYA STUDIEDATA VISAR LÄNGSTA RAPPORTERADE MEDIANÖVERLEVNADEN NÅGONSIN FÖR HR+/HER2- ABC[1-6]

Statistiskt signifikant totalöverlevnad (overall survival, OS) i samtliga 3 fas III-studier jämfört med kontrollarm[1-6]



MONALEESA-2: N=668, 1:1 randomisering. Som 1L i avancerad bröstcancer. KISQALI 600 mg eller placebo en gång/dag (3 veckor på/1 vecka av) + letrozol 2,5 mg. HR: 0.76 (95% CI, 0.63-0.93). P=0,004[1,6]

MONALEESA-7: N=672, 1:1 randomisering. Som 1L i avancerad bröstcancer. KISQALI 600 mg eller placebo en gång/dag (3 veckor på/1 vecka av) + ET (letrozol 2,5 mg eller anastrozol 1 mg, eller tamoxifen 20 mg oralt) + LHRH agonist 3,6 mg. HR: 0.76 (95% CI, 0.61-0.96).[2,3,6]

MONALEESA-3: N=726. 2:1 randomisering. Som 1L eller efter 1L progression för avancerad bröstcancer. Kisqali 600 mg eller placebo en gång/dag (3 veckor på/1 vecka av) + fulvestrant 500 mg. HR: 0.73 (95% CI, 0.59-0.90).[4-6]

KISQALI är inte indicerat för kombination tillsammans med tamoxifen

ABC=avancerad bröstcancer, 1L=första linjen, 2L=andra linjen, ET=endokrin terapi, LHRH=luteiniserande hormonfrisättande hormon, AI=aromatashämmare. HR+=Hormonreceptorpositiv, HER2-=Human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ.

Kan en statistiskt signifikant och kliniskt relevant skillnad i totalöverlevnad påverka val av behandling för din nästa patient?

Referenser: 1. ML2: Hortobagyi G. LBA17_PR; ESMO; 2021. *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_5): S1283-S1346. 10.1016/annonc/annonc741. **2.** ML7: Im S-A, et al. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307-316. **3.** ML7: Lu, et al. *Clin Cancer Res.* 2021 Dec 29:clincanres.3032.2021. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3032. Epub ahead of print. **4.** ML3: Slamon DJ, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514-524. **5.** ML3: Slamon DJ, et al. Ann *Oncol.* 2021;32(8):1015-1024. **6.** Produktresumé för Kisqali® (28 maj 2021), avsnitt 5.1.

KISQALI (ribociklib)

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare **Indikation:** Kisqali är indicerat för behandling av kvinnor med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller till kvinnor som tidigare fått endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska den endokrina behandlingen kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Dosering:** Rekommenderad dos är 600 mg (tre 200 mg filmdragerade tabletter) ribociklib en gång dagligen i 21 dagar i följd, därefter behandlingsuppehåll i 7 dagar, vilket ger totalt en behandlingscykel på 28 dagar. Kisqali ska användas tillsammans med 2,5 mg letrozol eller annan aromatashämmare eller med 500 mg fulvestrant. Behandling av pre- och perimenopausala kvinnor med de godkända Kisqali-kombinationerna ska även inkludera en LHRH-agonist i enlighet med lokal klinisk praxis. Kisqali kan tas med eller utan föda. **Beredningsform och förpackningar:** 200mg filmdragerade tabletter i blisterförpackningar om 63, 42 eller 21 tabletter (motsvarande daglig dos om 600, 400 respektive 200 mg). **Varningar och försiktighet:** Neutropeni, avvikande levervärden och förlängt QT-intervall kan uppkomma vid behandling med Kisqali och bör monitoreras under de första behandlingscyklerna. Kisqali ska inte användas till patienter som redan har eller som löper betydande risk att utveckla QTc-förlängning. För patienter med måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning rekommenderas en startdos på 400 mg, för patienter med gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas en startdos på 200 mg. Kisqali rekommenderas inte under graviditet. Patienter ska inte amma under behandling med Kisqali och under minst 21 dagar efter sista dosen. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnöt, soja eller mot något ingående hjälpämne. **För mer information och pris:** www.fass.se. Senast översyn produktresumé 28 maj 2021. (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

SE2201130702

NOVARTIS

KISQALI® ribociklib

Nuets förnöjsamhet

– teori som bygger på acceptans av livets oförutsägbarhet

Nuets förnöjsamhet är en grundad teori som förklarar hur man kan finna balans och glädje i livet trots en medvetenhet om livets förgänglighet. Teorin bygger på en djup acceptans av livets oförutsägbarhet där hopp och trygghet byggs var gång du klarar av att hantera det som kommer. Här beskrivs teorin av **Ulrika Sandén**, forskare i innovationsteknik vid Lunds tekniska högskola.

Genom att återgå till nuet kan man med hjälp av aktiviteter påverka sitt liv, i nuet finns det nästan alltid något att göra för att göra livet lite bättre. Teorin bygger på två grundläggande studier, dels en intervjustudie med cancerpatienter och närstående till cancerpatienter, dels en studie om livet i en nordnorsk bygd där dess historia av isolering, kargt klimat, fattigdom och farligt fiskeyrke skapade ett behov av att återvända till nuet.

Inledningsvis studerade jag en liten fiskeby i Nordnorge. Historiskt präglades den av isolering, ett kargt klimat och fiskarbondelivet. I nutid har den stått emot den utflyttning som präglar den norra landsbygden i både Norge och Sverige. Huspriserna var höga under de åren som jag bodde där och man lämnade ofta över hus och gård till nästa generation och många valde att bo kvar. De strategier som krävdes för överlevnad före andra världskriget och den utveckling som följde levde i hög grad kvar i bygden när jag studerade den (Sandén, Thulesius et al. 2015). I avhandlingsarbetet har jag sedan försökt anpassa och modifiera teorin till att passa cancersjukas vardag (Sandén 2021). Idén att flytta över teorin fick jag under ett samtal med bygdens äldste, Rolf. Jag har själv många års erfarenhet av att leva med lågmalignt gliom och i samtalet insåg jag hur likt våra liv på ett plan ändå varit. Människor har dött runt oss, vi har tvingats hantera vetskapen om vår egen dödlighet och kamp har varit ständigt närvarande. Men det skilde sig väsentligt på en punkt. För Rolf var livet nära död och olyckor helt naturligt, medan jag såg det som något onaturligt att jag skulle ha fått en hjärntumör. Tanken väcktes där och då ”tänk om det finns ett enklare, mer naturligt och roligare sätt att hantera en sådan här sjukdom?”

LYSSNADE PÅ SAMTAL

Tillbaka i Sverige valde jag att göra narrativa intervjuer i grupp och individuellt med sammanlagt 19 patienter och 17 närstående. Av etiska skäl var alla patienter, så långt vi visste, i remission från sin cancer. Jag ville att deltagarna själva skulle få bestämma dagordning och vad som var viktigt i deras liv och därför valde jag att inte ställa frågor. Jag bjöd på kaffe och sedan lyssnade jag på deras samtal. Snabbt insåg jag att det var en stor skillnad mellan patienterna och de närstående. Det gick mycket fort för patienterna att hitta varandra och samtalsämnena flödade. De närstående letade ord för att beskriva sin situation och även när jag upplevde att de speglade sig i varandra svarade de senare nekande på frågan ”har ni kunnat känna igen er i varandras historier?”

”Närstående kämpar med att räcka till där de i flera fall tar på sig flera olika roller i sina försök att skapa trygghet för att skydda patienterna mot såväl sjukdomens olika effekter som sjukvårdens misstag. Jag kom fram till att de lever i en terrorlik situation där de har att se på, utan att kunna göra så mycket åt situationen, när en älskad långsamt blir allt sämre.

De närstående finns inte med i den version av Nuets förnöjsamhet som har arbetats fram under avhandlingsarbetet. Deras situation behöver beforskas mer än vad jag haft utrymme till. Närstående kämpar med att räcka till där de i flera fall tar på sig flera olika roller i sina försök att skapa trygghet för att skydda patienterna mot såväl sjukdomens olika effekter som sjukvårdens misstag. Jag kom fram till att de lever i en terrorlik situation där de har att se på, utan att kunna göra så mycket åt situationen, när en älskad långsamt blir allt sämre. Många uttryckte ”när jag fann Cancerkompisar insåg jag att jag inte var galen”. Man talade också om ”det magiska numret” i förhållande till ASiH, där det plötsligt fanns ett telefonnummer där någon alltid svarade. Min slutsats är att vi saknar begrepp för att beskriva livet som närstående. Vi vet också mycket lite om hur behoven ser ut. Närståendestöd är ett dåligt utforskat område och följaktligen med stor potential till förbättring.

NUETS FÖRNÖJSAMHET I PRAKTIKEN

Teorin i sin praktik bygger på gemenskap, proaktivitet och acceptans. Tre begrepp är centrala för Nuets förnöjsamhet: att göra trygghet, ödesberedskap och mellanmedvetande. Konkret handlar det om att gå från positivt tänkande till po-

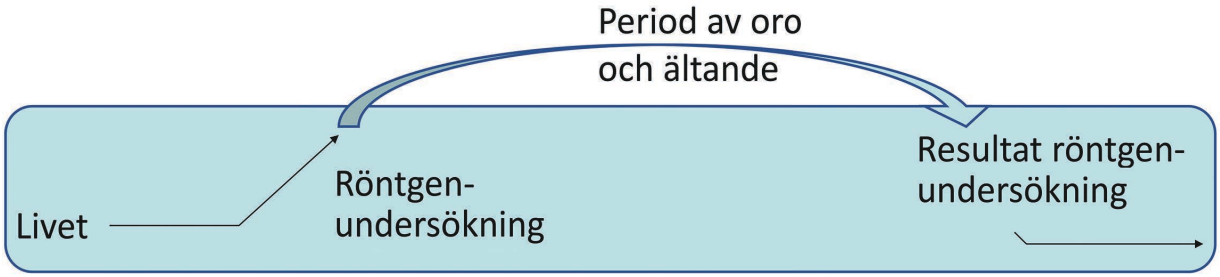
sitivt görande, där görandet i sig skapar en grundkänsla av att klara av saker. De flesta intervjuade har uttryckt behov av att få känna sig behövda, exempelvis genom att dela med sig av erfarenheter eller hjälpa till med aktiviteter. Det finns ett behov av att vara behövd. Det finns en stark koppling mellan altruism och välbefinnande, lycka, hälsa och livslängd, där människor som engagerar sig i att hjälpa andra generellt beskriver sin självkänsla som bättre (Post 2005).

I kombination med ödesberedskap, det vill säga en beredskap för att livet tar olika vändningar, skapar görandet en trygghet i att klara av dessa vändningar. Mellanmedvetandet är en mer abstrakt företeelse där humor, symboler och ritualer kan spela en avgörande roll för måendet. På roddbåten i Norska havet var det viktigt att glömma allt som skedde på land och att inte ta med sig eventuella oförrätter ut på havet där man tillsammans med övriga behövde allt fokus på att hantera risker och överleva. I en cancertillvaro kan det handla om att placera oförrätter och känslor av att vara kränkt på ”stand by” för att ta emot den hjälp som finns eller att temporalt kapsla in rädslan för återfall.

humor, symboler för friskhet och ritualer. Den reella risken av att det inte finns någon framtid skapar en tonvikt på det som finns här och nu.

Hopp ter sig i flera studier vara knutet till tid. Thulesius teori om hoppets jämvikt visar hur människan skapar instinktiva kompensatoriska strategier för att öka det existentiella hoppet, bland annat genom förnekelse av livsförkortande besked eller genom att öka den momentana livsnjutningen (Thulesius 2008). Nuets förnöjsamhet förklarar hur en syn på olyckor och sjukdomar som en naturlig del av livet underlättar för en inre beredskap som förflyttar människor från orostankar över vad som kan ske till ett aktivt varande i nuet (Sandén 2021).

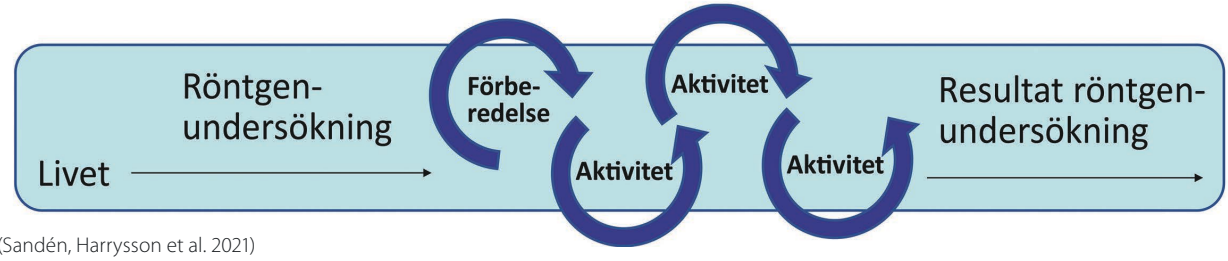
Att i tanken hoppas på att vara den som överlever innebär att du som patient pressas till att kognitivt flytta ut från nuet, där du lever, till att tänka på framtiden. Detsamma sker när patienter i samband med röntgen får höra ”nu ska du bara gå hem och hoppas på bra resultat”. Som patient leds du in i ett abstrakt icke påverkansbart hopp, kopplat till ett krav på att tänka positivt. Som en patient uttryckte: ”nästa människa



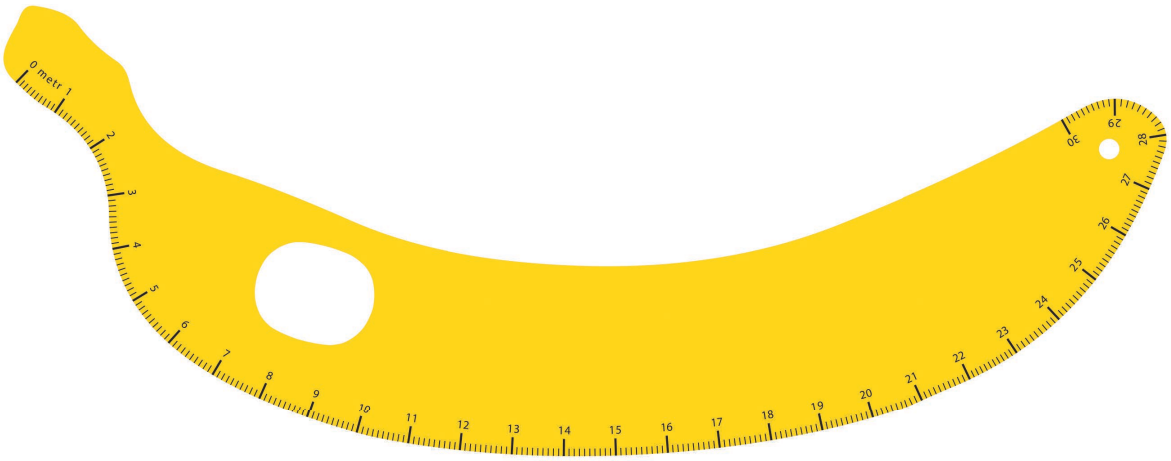
(Sandén, Harrysson et al. 2021)

De intervjuade patienterna gav flera exempel på strategier, tekniker och verktyg som de använder för att orka leva med sin sjukdom. En patient fick beskedet att första månaden är mycket kritisk. Överlever hen 30 dagar är chanserna betydligt bättre därefter. 30 dagar var en överskådlig tidsgräns som gick att hålla sig i «nu ska jag ge allt dessa 30 dagar». En annan fick i uppdrag att undersöka sig själv på ett visst sätt exakt en gång/månad. Det blev en ritual som var gång gav lättnad. Genom att kapsla in sin dödsångest, skapas ventiler för hopplöshet utan att den tar över vardagen och utan att det inre hoppet skadas. Strategierna framstod som fragmenterade försök att hantera olika moment under en cancersjukdom. Konkret användes, i likhet med vad tidigare studier inom framför allt palliativ omvårdnad visar (Sand, Strang et al. 2008, Monahan 2015, Butters 2021), som kommer med positivt tänkande får en rak höger”.

Om man tar röntgen som exempel skulle ett förhållningssätt i Nuets förnöjsamhets anda innebära att man hjälps åt och förbereder patienten för olika möjligheter och hur dessa ska hanteras. På så sätt kommer man åt ältandet kring framtida resultat. Det är oerhört svårt att älta när svar på frågan ”vad händer då” redan finns. Patienten bör också uppmuntras att dela upp tiden i mindre enheter och fundera ”vad vore roligt just nu”. Det kan vara att idrotta, shoppa, träffa en vän. Det kan också finnas tillfällen då rädslan är så stark att det är svårt att hitta något som känns roligt. Då kan man ta vägen via altruismens goda hälsoeffekter (Post 2005) och exempelvis ringa en vän som behöver stöd. Nästan alltid finns det något man kan göra för att må lite bättre.



(Sandén, Harrysson et al. 2021)



De intervjuade patienterna har olika erfarenheter av dödsångest och hopp men generellt uttrycks en positiv upplevelse i de fall då ansvarig läkare erbjuder en möjlighet till att det ska gå bra. Hoppet läggs fram som en positiv utsikt och sen får patienten välja att införliva det.

HOPPET EN POSITIV UTSIKT

De intervjuade patienterna har olika erfarenheter av dödsångest och hopp men generellt uttrycks en positiv upplevelse i de fall då ansvarig läkare erbjuder en möjlighet till att det ska gå bra. Hoppet läggs fram som en positiv utsikt och sen får patienten välja att införliva det.

”Jag ville att någon skulle säga att det här går bra”
”Det var så skönt när NN sa att ’vårt mål är att du ska bli frisk”

Det är således stor skillnad på att vara hoppfull och att hoppas. Där det hoppfulla relaterar till känslor med det som finns i nuet, och där frågan om att hoppas är relaterat till förändring och framtid (Benzein 1999, Benzein, Norberg et al. 2001, Sandén 2021).

För att möjliggöra ett införlivande av det erbjudna hoppet och för att det inte ska kännas påtvingat måste hoppfullheten stämma överens med den kunskap som patienten har:

”Jag blev bara arg när de uppenbarligen ljög för mig, jag hade ju läst om statistiken.”

TÖRST EFTER KUNSKAP

Inom designvetenskaper används olika artefakter och redskap för att förstå världen. Jag har använt en bananlinjal som symbol för komplexitet och en påminnelse om allas vår unikhet. Den togs fram av en designstudent, Joel Elinder, som beskriver den som att ”Bananlinjalen symboliserar det obegripliga för någon som finns där för att begripa saker”.

Information, förståelse, hopp och valfrihet är komplexa frågor som bland annat visar sig i att många patienter motsäger sig själva under intervjuerna, hur de vill veta allt, hur de inte vill ha så mycket information, hur de inte förstår informationen, hur de velat höra att ”allt kommer att bli bra” men samtidigt klagar på för lite tydlighet och ärlighet. Många beskriver hur de fick information som visserligen var korrekt och omfattande men att den inte spelar så stor roll om man inte förstår den. Det fanns en törst efter kunskap, något som mina informanter tydligt skilde från information. Att ha någonstans att vända sig där man känner sig trygg var också en generell önskan. Många beskriver extraordinära händelser och uttalanden från vårdpersonal som något som får dem att växa som människor. Skratt och humor beskrivs som avväpnande i rådande maktstruktur. I situationer där framförallt läkare har kunnat skoja om allvaret i patientens kamp för överlevnad ter det sig som om skrattet fungerar bekräftande. Det stämmer väl överens med tidigare studier där humor beskrivs som bekräftande och inkluderande verktyg (Sandén m fl 2015; Monahan 2015).

En informant beskriver hur hon i patientrollen blir en streckgubbe, men att hon i möten med personal som ser hela henne inte överger sin mänsklighet. De vårdgrupper som inte har möjlighet att fokusera enbart på en kroppsdel, till exempel undersköterskor som ska ta hand om omvårdnad, beskrivs vara duktiga i bemötandet. Flera har beskrivit hur någon vårdpersonal lagt en hand på axeln, satt sig ner bredvid och lyssnat, varit där i den aktuella smärtan utan att säga något. Som en uttryckte det:

”Jag visste inte att jag behövde någon där förrän hon var där”.

Gemensamt för dessa exempel är att personalen fokuserar på hela människan och ger uttryck för att personen har sett patientens kamp. Här kan bananlinjalen fungera som en påminnelse om att den patient du ser är en människa med unika drag, och att vi inte vet allt ens om den mänskliga kroppen i interaktion med sin omgivning.

SLUTLIGEN

Även om tid och fokus under intervjuerna i denna studie låg på psykosocial överlevnad så var kampen för att överleva hela tiden en grundbult. Nuets förnöjsamhet kan fungera som ett sätt att se på livet i medvetenhet om död och sjukdom. Teorin förklarar och illustrerar hur aktivitet, deltagande och acceptans kan vara medel för att lära sig att anpassa sig till nya levnadsförhållanden. Ett sätt att bli motståndskraftig i cancerlivets svängningar.

REFERENSER

Benzein, E. (1999). Traces of hope, Umeå : Univ., 1999 ; (Umeå : Larsson & co:s tr.).

Benzein, E., A. Norberg and B. Saveman (2001). "The meaning of the lived experience of hope in patients with cancer in palliative home care." Palliative Medicine 15(2): 117-126.

Butters, M. (2021). Death and Dying Mediated by Medicine, Rituals, and Aesthetics : An Ethnographic Study on the Experiences of Palliative Patients in Finland. PhD Thesis, Helsinki.

Monahan, K. (2015). "An Interview with Dr. Cornelius Foley: Humor, Palliative Care and Hospice." Social Work in Mental Health 13(1): 7-16.

Post, S. G. (2005). "Altruism, happiness, and health: it's good to be good." International Journal of Behavioral Medicine 12(2): 66-77.

Sand, L., P. Strang, A. Milberg, L. Sand, P. Strang and A. Milberg (2008). "Dying cancer patients' experiences of powerlessness and helplessness." Supportive Care in Cancer 16(7): 853-862.

Sandén, U. (2021). The art of bouncing back : patient perspective on living with cancer, Innovation Engineering, Faculty of Engineering, Lund University.

Sandén, U., L. Harrysson, H. Thulesius and F. Nilsson (2021). "Breaking the patientification process - through co-creation of care, using old arctic survival knowledge." International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-being 16(1): 1926052.

Sandén, U., H. Thulesius and L. Harrysson (2015). "Nuets förnöjsamhet: En grundad teori om livsval och överlevnadsstrategier." Sociologisk Forskning 52(3): 235-256.

Thulesius, H. (2008). "Balance of hope in the end of life / Hoppets jämvikt i livets slut." Omsorg(3): 37.

ULRIKA SANDÉN, FORSKARE I INNOVATIONSTEKNIK
VID LUNDS TEKNISKA HÖGSKOLA,
ULRIKA.SANDEN@DESIGN.LTH.SE

oncotype DX®
Breast Recurrence Score

Det har aldrig varit mer tydligt

Predikerar kemoterapinytta[a,1-7]

NEJ
KEMOTERAPI

JA
KEMOTERAPI

FÖR PATIENTER MED:[1-6]
- HR+
- HER2-
- N0/N1
- TIDIG INVASIV BRÖSTCANCER

a Prediktion om kemoterapinytta för N0-patienter blev bevisat i NSABP-20-studien och för postmenopausala N1-patienter i SWOG-8814-studien[6].

Referenser:
1. Sparano et al. *N Engl J Med.* 2015.
2. Sparano et al. *N Engl J Med.* 2018.
3. Sparano et al. ASCO 2018.
4. Paik et al. *J Clin Oncol.* 2006.
5. Geyer et al. *npj Breast Cancer.* 2018.
6. Albain et al. *Lancet Oncol* 2010.
7. Kalinsky et al. SABCS 2020. GS3-00.

HER2-=human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 negativ;
HR+=hormonreceptor positiv;
RxPONDER=en klinisk prövning "Rx for POsitive NoDe, Endocrine Responsive breast cancer"

Oncotype DX Breast Recurrence Score är ett varumärke registrerat av Genomic Health, Inc. Exact Sciences är ett varumärke registrerat av Exact Sciences Corporation. © 2021 Genomic Health, Inc. Alla rättigheter förbehålls. EXS12588_0721_SV_S

oncotype DX®
Breast Recurrence Score

EXACT SCIENCES

Ny kunskap om **intratumoral behandling** för patienter med

Immunterapi har under de senaste åren revolutionerat behandlingen av cancer och idag är behandling med immunkontrollpunktshämmare rutin vid flera olika cancerformer. Trots den senast tidens framgångar är det dock fortfarande en stor andel patienter som inte svarar på immunterapi. Det är därför av stor vikt att området fortsätter att utvecklas så att en större andel av framtida patienter har nytta av immunterapi. Här beskriver **Sandra Irenaeus**, nyligen disputerad vid Uppsala universitet, ett forskningsspår där man på olika sätt försöker aktivera signalvägen CD40-CD40L.

I min avhandling ”Intratumoral CD40 stimulating therapy in patients with advanced cancer” undersökte vi tre olika immunstimulerande behandlingar som aktiverar signalvägen CD40-CD40L (CD40 ligand). CD40 är ett kostimulatoriskt protein som bland annat uttrycks på antigenpresenterande celler; dendritiska celler, B-celler, makrofager och monocyter. CD40L är ett protein som uttrycks främst av aktiverade T- och B-celler. Bindning mellan CD40 och CD40L leder bland annat till aktivering av dendritiska celler så att de blir effektiva antigenpresenterande celler som i sin tur kan generera cytotoxiska T-celler samt stimulera NK-celler och makrofager[1].

MITAZALIMAB – EN AGONISTISK CD40-ANTIKROPP

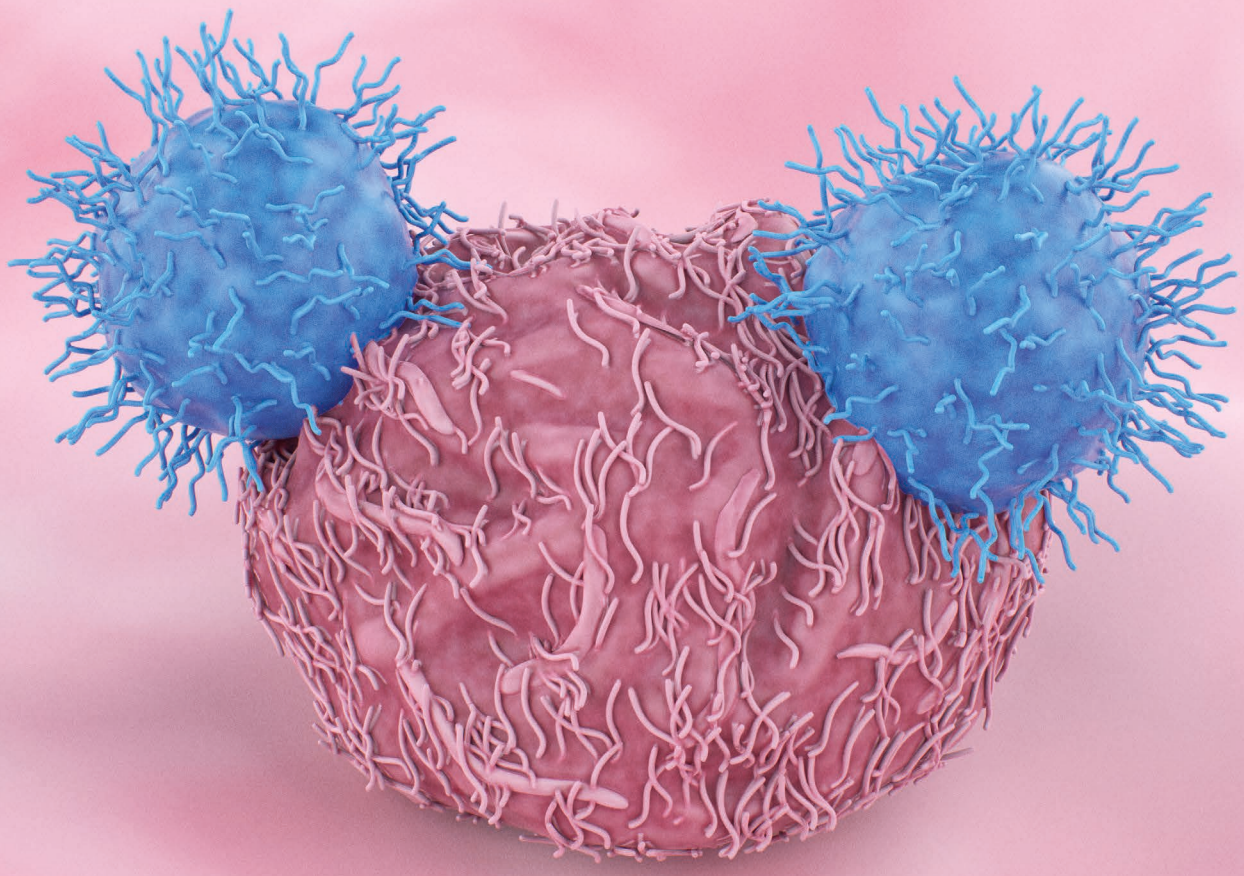
Mitazalimab (ADC-1013, JNJ-64457107) är en human CD40-agonistisk antikropp som testades i en ”första-i-människa” doseskalerande multicenterstudie (NCT02379741). Antikroppen gavs till 23 patienter med metastaserad cancer som erhållit all etablerad behandling. Majoriteten av patienterna (n=18) fick antikroppen genom en injektion direkt i en metastas (intratumoral injektion) medan fem patienter fick antikroppen genom intravenös injektion. För administrering genom intratumoral injektion utvärderades fyra olika dosnivåer: 22.5, 75, 200 och 400 µg/kg. Upprepade intratumorala injektioner i levermetastas gav mer uttalade biverkningar relaterade till cytokinfrisättning jämfört med injektioner i ytliga metastaser såsom lymfkörtlar. Vid intratumoral administrering med den högsta dosen testad var antikroppen mätbar i blodet i patienter som fick injektionen i en levermetastas men inte i de patienter som injicerades i en ytlig metastas. En ökning av cytokiner i blodet sågs i huvudsak bland de patienter som fick intratumorala injektioner på de två högsta dosnivåerna. Dock sågs bland patienter på samtliga dosnivåer en uttalad minskning av B-celler i blodet efter behandling samt en ökning av aktiveringsmarkören CD86 på de B-celler som fanns kvar i blodet, något som även observerats vid behandling med andra CD40-agonistiska antikrop-

par. Fenomenet skulle kunna förklaras av att B-celler vandrar ut i vävnaden för att fungera som antigenpresenterande celler och därigenom kan bidra till en positiv behandlingseffekt[2]. Ingen eskalering av dosen genomfördes för intravenösa injektioner (samtliga patienter fick 75 µg/kg). En mer utförlig utvärdering av intravenös administrering gjordes istället i en separat studie[3].

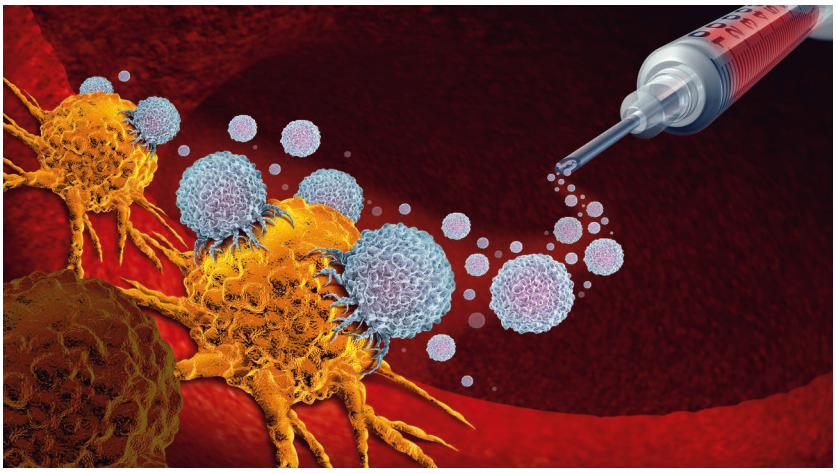
IMMUNSTIMULERANDE GENTERAPI

AdCD40L är en immunstimulerande genterapi, en replikationsdefekt adenovirusvektor bär genen för CD40L. AdCD40L kan infektera såväl cancerceller som andra celler i en tumör såsom immunceller. I de infekterade cellerna kommer genen för CD40L läsas av och översättas till CD40L-proteinet som inkorporeras på cellytan. Huvudmekanismen för AdCD40L är att celler som infekterats och uttrycker CD40L kan aktivera dendritiska celler i tumören[1]. AdCD40L har tidigare testats i en första-i-människa-studie i vilken patienter med urinblåsecancer behandlades med AdCD40L genom instillation direkt i urinblåsan och där antitumorala effekter observerades[4]. AdCD40L testades därefter i en fas I/IIa-studie (NTC01455259). Studien omfattade totalt fyra patientkohorter och de två sista patientkohorterna ingick i avhandlingen. I första studiekohorten behandlades sex patienter med malignt melanom som erhållit all etablerad behandling med fyra intratumorala injektioner med AdCD40L. I kohort II fick nio patienter med malignt melanom AdCD40L med tillägg av lågdos cyklofosfamid innan den första och fjärde intratumorala injektionen. Ytterligare nio patienter med malignt melanom fick i kohort III även strålbehandling (8 Gy engångsfraktion) mot den metastas som valts ut för intratumoral be-

immunstimulerande metastaserad cancer



handling en vecka före första injektion av AdCD40L. Och slutligen, i kohort IV, fick sex patienter med annan refraktär solid cancer (ej malignt melanom) AdCD40L med tillägg av lågdos cyklofosfamid. Behandlingen var väl tolerabel och strålbehandling verkade inte öka risken för biverkningar. Resultaten av studien pekar på att lågdos cyklofosfamid förbättrade AdCD40L-behandlingen men någon ytterligare förbättring med tillägg av strålbehandling sågs ej[5-8].



LOAD703 – ETT ONKOLYTISKT VIRUS

LOAd703 är en vidareutveckling av AdCD40L. Det är ett onkolytiskt virus som bär två immunstimulerande gener: trimeriserat CD40L och 4-1BBL. 4-1BBL skyddar NK-celler och makrofager mot aktiveringsinducerad apoptos[9]. Upprepade intratumorala injektioner med LOAd703 givet tillsammans med cytostatika testas för närvarande i en pågående fas I/II-studie (LOKON002-studien, NCT03225989). I avhandlingen ingick de preliminära resultaten av den doseskalerande delen av studien. Nio patienter (pankreascancer n = 3, ovarialcancer n= 2 och kolorektalcancer n=4) behandlades med maximalt åtta intratumorala injektioner med LOAd703. Tre dosnivåer utvärderades: $5x10^{10}$ viruspartiklar (VP), $1x10^{11}$ VP och $5x10^{11}$ VP. En patient med nydiagnostiserad pankreascancer fick cytostatikabehandling med nabpaklitaxel och gemcitabin. Övriga patienter hade fått tidigare behandling och fick konditionering med gemcitabin. Behandlingen var vältolerabel och de flesta biverkningar milda och snabbt övergående. Ingen dosbegränsande toxicitet rapporterades och den högsta dosen som testades fastställdes som maximalt tolererbar dos och utvärderas för närvarande.

FRAMTIDEN

Sammantaget bedömdes alla tre behandlingar som väl tolerabla. Några patienter bedömdes ha nytta av behandlingarna vilket är uppmuntrande då alla patienter förutom en hade fått all etablerad behandling. AdCD40L kommer ej att testas i ytterligare studier. Intravenös administrering av mitazalimab har undersökts i en senare studie som inkluderade 95 patienter med solid cancer där doseskalering till 1200 µg/kg utan förbehandling med steroider och till 2000 µg/kg med steroider var möjlig[10]. En pågående studie, OPTIMIZE-1, kommer att studera kombinationen mitazalimab och trippelkemoterapi med FOLFIRINOX vid metastaserad pankreascancer (clinicaltrials.gov). LOAd703 undersöks för närvarande i tre pågående studier (clinicaltrials.gov). I LOKON001 behandlas patienter med avancerad pankreascancer med LOAd703 i kombination med nabpaklitaxel och gemcitabin. Även effekten av tillägg med PD-L1-hämmare (atezolizumab)undersöks i LOKON001. I LOKON003 testas för närvarande LOAd703 i kombination med atezolizumab vid behandlingsrefraktärt malignt melanom. Det kommer att bli spännande att se resultaten av dessa pågående studier!

REFERENSER

1. Ullenhag, G. and A.S.I. Loskog, AdCD40L—Crossing the Valley of Death? International Reviews of Immunology, 2012. 31(4): p. 289-298.

2. Khalil, M. and R.H. Vonderheide, Anti-CD40 agonist antibodies: preclinical and clinical experience. Update Cancer Ther, 2007. 2(2): p. 61-65.

3. Irenaeus, S.M.M., et al., First-in-human study with intratumoral administration of a CD40 agonistic antibody, ADC-1013, in advanced solid malignancies. Int J Cancer, 2019. 145(5): p. 1189-1199.

4. Malmstrom, P.U., et al., AdCD40L immunogene therapy for bladder carcinoma--the first phase I/IIa trial. Clin Cancer Res, 2010. 16(12): p. 3279-87.

5. Loskog, A., et al., Immunostimulatory AdCD40L gene therapy combined with low-dose cyclophosphamide in metastatic melanoma patients. Br J Cancer, 2016. 114(8): p. 872-80.

6. Schiza, A., et al., Adenovirus-mediated CD40L gene transfer increases Teffector/Tregulatory cell ratio and upregulates death receptors in metastatic melanoma patients. J Transl Med, 2017. 15(1): p. 79.

7. Irenaeus, S., et al., Local irradiation does not enhance the effect of immunostimulatory AdCD40L gene therapy combined with low dose cyclophosphamide in melanoma patients. Oncotarget, 2017. 8(45): p. 78573-78587.

8. Irenaeus, S., et al., Intratumoral immunostimulatory AdCD40L gene therapy in patients with advanced solid tumors. Cancer Gene Ther, 2020.

9. Eriksson, E., et al., Shaping the Tumor Stroma and Sparking Immune Activation by CD40 and 4-1BB Signaling Induced by an Armed Oncolytic Virus. Clin Cancer Res, 2017. 23(19): p. 5846-5857.

10. Calvo, E., et al., A phase I study to assess safety, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics (PD) of JNJ-64457107, a CD40 agonistic monoclonal antibody, in patients (pts) with advanced solid tumors. Journal of Clinical Oncology, 2019. 37(15_suppl): p. 2527-2527.

SANDRA IRENAEUS, FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, EXPERIMENTELL OCH KLINISK ONKOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, SANDRA.IRENAEUS@RCCMELLAN.SE

FOCUSING ON BOTH EFFICACY AND TOLERABILITY[1–3]

Ingår i läkemedelsförmånen.
Subventioneras endast för behandling av vuxna män med icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk för att utveckla metastaserad sjukdom.[4]

Extends both MFS* *and OS*** with MINIMAL DISRUPTION*** to men's daily lives[1,2,5]

Men treated with NUBEQA + ADT vs ADT alone had:

- **40 MONTHS** median MFS*[1]
- **31% LOWER RISK** of death**[5]
- **FREQUENCY OF AEs COMPARABLE** to ADT alone[2]
- **NO INCREASE IN DISCONTINUATION** due to AEs***[2]

* Median MFS: 40.4 months with NUBEQA + ADT vs 18.4 months ADT alone HR: 0.41 (95% CI, 0.34–0.50) P<0.001.[1,2]

** Median OS: NR with NUBEQA + ADT and NR with ADT HR: 0.69 (95% CI, 0.53–0.88) P=0.003; The final analysis of overall survival was performed after 254 deaths (148 [15%] in the darolutamide group and 106 [19%] in the placebo group) had occurred.[1,5]

*** Discontinuation due to AEs was 8.9% with NUBEQA + ADT vs. 8.7% with ADT.[1,2]

INDICATION: NUBEQA is indicated for the treatment of adult men with non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC) who are at high risk of developing metastatic disease.[1]

ADT: androgen deprivation therapy; **AR:** androgen receptor; **MFS:** metastasis-free survival; **nmCRPC:** non-metastatic castration-resistant prostate cancer; **OS:** overall survival; **NR:** not reached; **AE:** adverse event.

References: 1. NUBEQA (darolutamide) SPC, 10/2020. **2**. Fizazi K, Shore N, Tammela TL *et al*. N Engl J Med. 2019;380(13):1235–1246. **3**. De Santis M, Steuber T. *ESMO Open* 2019;4:e000484. doi:10.1136/esmoopen-2018-000484. **4**. TLV. (2021) Underlag för beslut om subvention – Nyansökan – NUBEQA. Dnr 2858/2020. **5**. Fizazi K, Shore N, Tammela T *et al*. *N Engl J Med*. 2020;383:1040–1049.

NUBEQA® (darolutamid) 300 mg filmdragerade tabletter. ATC-kod: L02BB06 **℞**, **(F)**. **Indikation:** NUBEQA är en androgenreceptorhämmare indicerad för behandling av vuxna män med icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk för att utveckla metastaserad sjukdom. **Subvention gäller endast för denna indikation. Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne (laktos). Kvinnor som är eller kan bli gravida. **Varningar:** Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT intervallet. Män ska använda en mycket effektiv preventivmetod under behandlingen samt en vecka efter avslutad behandling. **Biverkningar:** (≥ 1/10) trötthet, minskat antal neutrofiler samt ökad mängd bilirubin och ASAT. Andra viktiga biverkningar (≥ 1/100, < 1/10) innefattar ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt, utslag, smärta och frakturer. **Datum för senaste översyn av SPC:** 10/2020. För ytterligare information, pris samt före förskrivning vänligen läs produktresumé på fass.se. **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tel: 08-580 223 00. PP-NUB-SE-0033-1 April 2021

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.

PP-NUB-SE-0078-2 Februari 2022 NUBS0027 – Bilbo

Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna Tel: 08-580 223 00

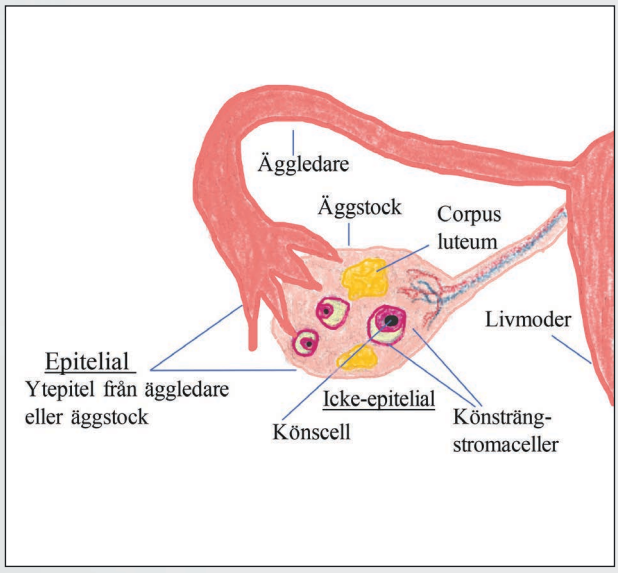
NUBEQA® (darolutamide) 300 mg tablets

Nu kommer **ny kunskap** om **graviditetens påverkan** på utveckling av **ovarialcancer**

Högre ålder vid barnafödande och fullgången graviditet minskar risken att utveckla äggstockscancer – utöver att föda många barn. Vidare har kvinnor som fött barn en bättre prognos i den ovanliga undergruppen könscellstumörer jämfört med kvinnor som aldrig fött barn. Det framgår av ny forskning som här refereras av **Camilla Sköld**, som nyligen disputerat vid Uppsala universitet.

Betydelsen av graviditet och graviditetskomplikationer för kvinnors framtida hälsa är av stort intresse idag. Mer specifikt är detta av betydelse för sjukdomar som drabbar de reproduktiva organen, som äggstockscancer. Kvinnor idag lever allt längre, genomgår färre graviditeter och är äldre då de börjar sitt barnafödande jämfört med tidigare generationer. Detta kommer att inverka på panoramat av maligniteter som påverkas av graviditeter, liksom risken för cancer under graviditeten.

Äggstockscancer är den dödligaste gynekologiska cancersjukdomen, främst då den oftast upptäcks i ett sent stadium. De bakomliggande orsakerna är inte fullt klarlagda, delvis på grund av att äggstockscancer inte är en distinkt sjukdom utan snarare utgörs av flera olika undergrupper. De två huvudgrupperna är epitelial äggstockscancer, som representerar 90 procent av alla fall, och icke-epitelial äggstockscancer, tio procent. De epiteliala tumörerna delas vidare upp i fem undergrupper (höggradig serös, endometrioid, klarcellig, mucinös och låggradig serös), alla med olika underliggande bakgrund och sjukdomsförlopp.



Figur 1. Ursprungscell för de olika undergrupperna av äggstockscancer (egen bild).

> ***För att på djupet förstå sambandet mellan ovanliga graviditetsrelaterade faktorer och risken att utveckla äggstockscancer senare i livet krävdes en större studie än vad man tidigare gjort.***

”VILL BIDRA TILL NYA STRATEGIER”

Kvinnor som fött barn har mindre risk att utveckla epitelial äggstockscancer, och risken minskar ytterligare med varje barnafödsel. Huruvida även andra graviditetsrelaterade faktorer, som havandeskapsförgiftning, graviditetens längd, moderns ålder vid barnafödande och barnets storlek, påverkar risken för äggstockscancer har inte varit känt. Vidare har det inte varit klarlagt om de olika undergrupperna av epitelial äggstockscancer påverkas i samma utsträckning av graviditeter, och inte heller om risken för icke-epitelial äggstockscancer påverkas. Man har heller inte klargjort mekanismen bakom barnafödandets skydd mot äggstockscancer, och graviditeters betydelse för överlevnaden i äggstockscancer har hittills varit oklar. Dessa frågor har varit fokus för min avhandling ”Impact of pregnancies on ovarian cancer: Risk, prognosis and tumor biology” som jag nyligen försvarade vid Uppsala universitet. Målet med min forskning är att öka kunskapen kring graviditetens betydelse vid äggstockscancer och därmed bidra till utveckling av nya strategier för att både förebygga och behandla denna dödliga sjukdom.

För att på djupet förstå sambandet mellan ovanliga graviditetsrelaterade faktorer och risken att utveckla äggstockscancer senare i livet krävdes en större studie än vad man tidigare gjort. Detta möjliggjordes genom ett nordiskt samarbete, där vi genomförde en länkning av data från de populationsbaserade medicinska födelseregistren och cancerregistren i Danmark, Finland, Norge och Sverige. Upp till tio kontroller per fall från födelseregistret matchades till fallen utifrån land och födelseår. I den första studien undersöktes associationer mellan olika graviditetsrelaterade faktorer och risken att drabbas av epitelial äggstockscancer och dess undertyper och i den andra studien icke-epitelial äggstockscancer och dess undertyper.

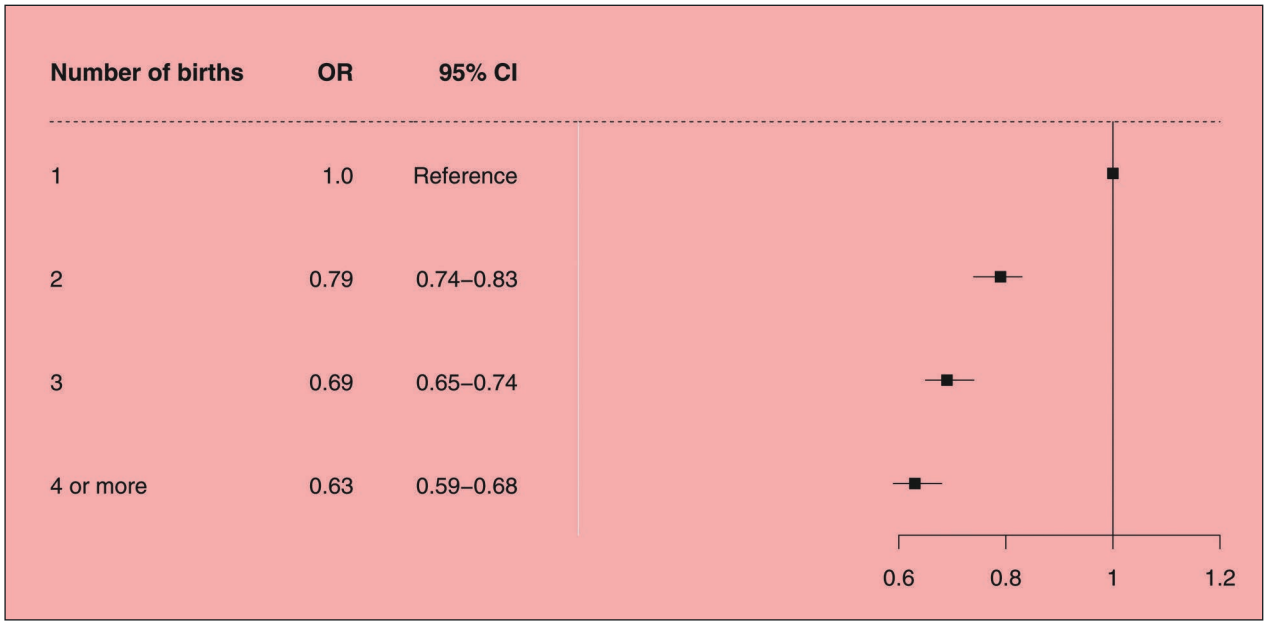
Vi identifierade 10 957 fall av epitelial äggstockscancer, vilket gör detta till den största studien som gjorts i ämnet. Ökat antal barn skyddade från alla undergrupper av epitelial äggstockscancer (mest uttalat för klarcellig äggstockscancer), med ytterligare riskminskning ju fler barn kvinnan fått, figur 2.

För tidig födsel var associerat med en ökad risk för epitelial äggstockscancer bland kvinnor som fött barn, och ju kortare graviditeten var, desto starkare var associationen, figur 3. Resultatet påverkades inte av kvinnans ålder vid första eller sista graviditeten eller rökning, och samma samband sågs oavsett hur många barn kvinnan fått.

Att vara äldre vid barnafödande var också associerat med lägre risk: ju äldre kvinnan var, desto lägre blev risken att utveckla epitelial äggstockscancer, figur 4.

Vi fann ingen association mellan tvillinggraviditet, havandeskapsförgiftning eller fosterstorlek och senare risk för äggstockscancer. Sammantaget kunde vi således visa att i tillägg till att ha fött flera barn var även fullgången graviditet och graviditet vid högre ålder associerat med en lägre risk för epitelial äggstockscancer[1].

I min andra studie inkluderades 345 fall av könscellstumörer och 420 fall av könssträngs-stromacellstumörer[2]. Hö-



Figur 2. Risken för epitelial äggstockscancer utifrån antal födda barn. OR: odds ratio. CI: confidence interval.

NÄR DET GÄLLER RISKEN FÖR ÅTERFALL I BRÖSTCANCER VILL PATIENTEN HA ALLT SKYDD HON KAN FÅ

nerlynx®
(neratinib)

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.[1]

1. NERLYNX Summary of Product Characteristics.

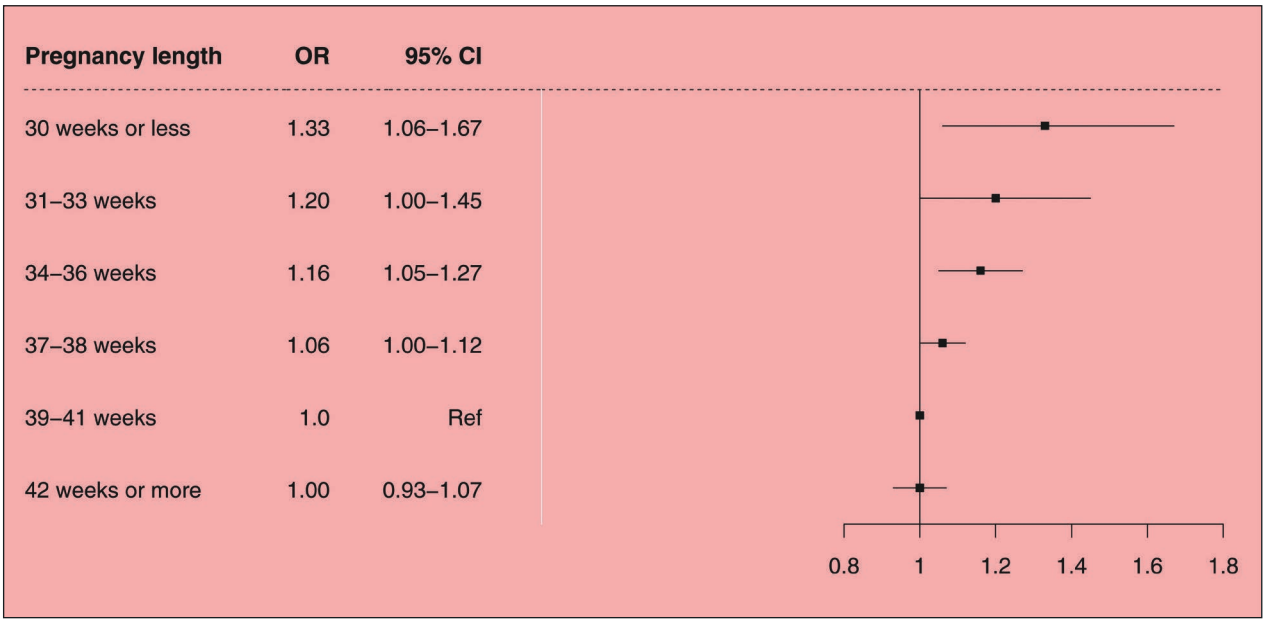
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

Nerlynx® (neratinib), Farmakoterapeutisk grupp: Human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2) tyrosinkinashämmare, 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.
Varningsföreskrifter: Neratinib metaboliseras främst av CYP3A4 och är ett P-gp-substrat. Läs avsnitten om kontraindikationer, varningar och försiktighet samt interaktioner innan förskrivning. Nerlynx är kontraindicerat vid gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Samtidig administrering av neratinib med grapefrukt/granatäpple eller med protonpumpshämmare rekommenderas inte. Nerlynx bör inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med neratinib. För dosering, uppgift om förpackning och priser, samt mer information se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén: 2021-09-02.
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.

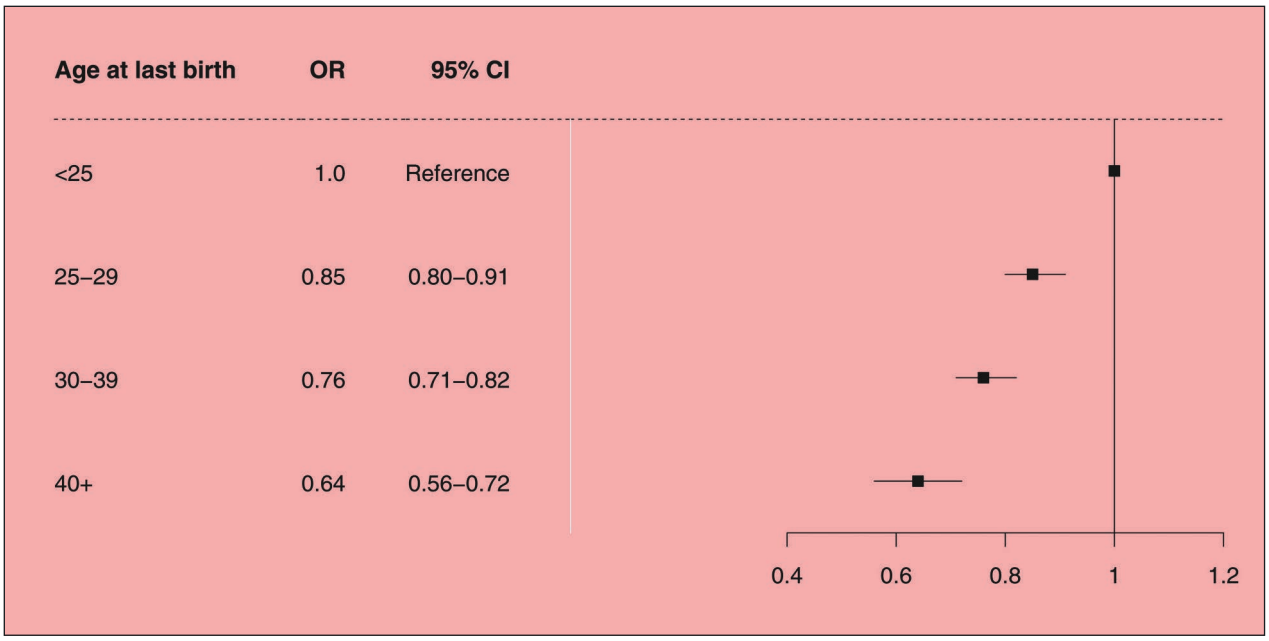
Pierre Fabre
Pharma Norden AB

Pierre Fabre Pharma Norden AB, Karlavägen 108 ; Plan 9, 115 26 Stockholm, Sweden
Tel: +46 8 625 33 50, vigilancenorden@pierre-fabre.com

SE/NER/09/21/0008 oktober 2021



Figur 3. Risken för epitelial äggstockscancer utifrån graviditetslängd (data från kvinnans sista graviditet, justerat för antal barn).
OR: odds ratio. CI: confidence interval.



Figur 4. Risken för epitelial äggstockscancer utifrån ålder vid barnafödande (data från kvinnans sista graviditet, justerat för antal barn).
OR: odds ratio. CI: confidence interval.

gre ålder vid sista barnafödseln, liksom kortare tid sedan senaste födseln, var kopplat till en lägre risk för könssträngs-stromacellstumörer (till exempel kvinnor som var över 40 år vid sista barnafödelsen jämfört med kvinnor som var under 25 år, justerat för antal barn: OR 0.48, 95% CI 0.23-0.98), medan ökat antal barn, tvillinggraviditet, havandeskapsförgiftning, graviditetslängd och fosterstorlek inte var associerat med risk för könssträngs-stromacellstumörer. Risken för könscellstumörer påverkades inte av några av de undersökta faktorerna.

Trots att det länge varit känt att graviditeter och p-piller skyddar mot äggstockscancer har den underliggande mekanismen inte varit känd, även om många hypoteser har föreslagits[3]. Den mest citerade hypotesen är att graviditet ger upphov till en period av anovulation, och att ägglossningar ger upphov till skada och efterföljande reparation av äggstockens epitel med risk för mutationer. Även frisättning av follikelvätska med höga nivåer av östrogen och cytokiner i samband med ägglossning har föreslagits orsaka mutationsutveckling och senare cancerrisk. Denna hypotes kan dock inte förklara varför nio månaders graviditet, som ger en hämning av ägglossning under nio månader (längre med amning) ger ett mycket starkare skydd än flera års senare menarche eller tidigare menopaus. Vidare ger inte polycys-

Tafinlar® (dabrafenib) + Mekinist® (trametinib)

Tafinlar® Mekinist® – en tablettbaserad behandling vid adjuvant och metastaserande malignt melanom[1]

Ta del av vår 5-årsdata samt studieresultat på www.medhub.se. Där kan du även boka tid för ett informationsmöte om du vill veta mer om våra studieresultat.

Vill du få digital information till din e-post?

Scanna QR-koden med kameran på din mobiltelefon och anmäl dig via formuläret.

Referens: 1. Tafinlar produktresumé 2021-11-11, Mekinist produktresumé 2021-11-11, www.fass.se.

Mekinist® (trametinib) Rx, F, ATC-kod: L01EE01

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

Beredningsform: Tabletter á 0,5 mg eller 2 mg. **Verksamma beståndsdelar:** trametinib. **Indikation:** Trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation och som kombination för behandling av vuxna patienter med melanom i Stadie III med en BRAF V600-mutation, efter fullständig resektion och vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar trametinib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Mekinist enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Mekinist kan ge pyrexi (feber) av olika grad och frekvens. Om patientens feber stiger ≥38° C ska behandlingen tillfälligt stoppas. Om Mekinist tas i kombination med Tafinlar ska båda behandlingarna tillfälligt sättas ut. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2021-11-11.

Tafinlar® (dabrafenib) Rx, F, ATC-kod: L01EC02

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

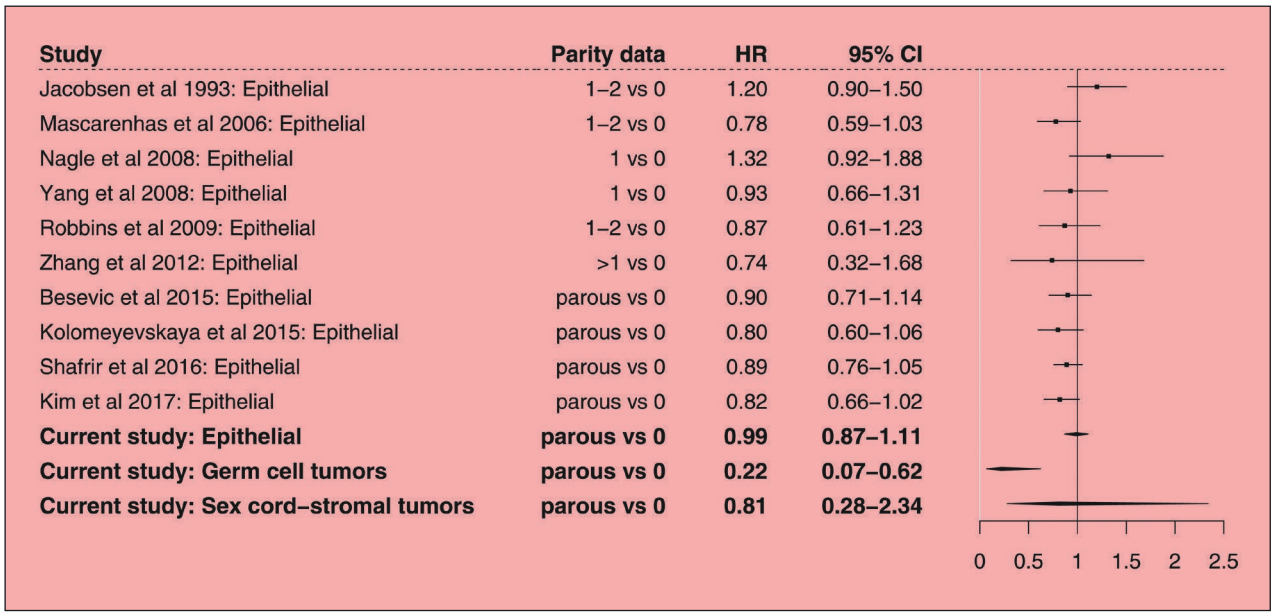
Beredningsform: Kapslar á 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** dabrafenib. **Indikation:** Dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation och som kombination för behandling av vuxna patienter med melanom i Stadie III med en BRAF V600-mutation, efter fullständig resektion och vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar dabrafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Tafinlar enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Tafinlar kan ge pyrexi (feber) av olika grad och frekvens. Om patientens feber stiger ≥38° C ska behandlingen tillfälligt stoppas. Om Tafinlar tas i kombination med Mekinist ska båda behandlingarna tillfälligt sättas ut. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2021-11-11.

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

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

NOVARTIS

SE2201141161



Figur 5. Tidigare studiers resultat och associationerna vi fann i denna studie (delvis adapterad från Poole et al.[5]).
HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

tiskt ovariesyndrom (PCOS) skydd mot äggstockscancer trots att PCOS ger upphov till hämning av ägglossningar.

SISTA VECKORNAS BETYDELSE

Resultatet från denna studie, där en riskminskning sågs för varje två–tre veckors längre graviditet samt vid högre ålder, kan inte heller förklaras genom bara färre antal ägglossningar. Möjligen skulle det kunna förklaras genom en annan, sällan citerad hypotes som föreslår att ”cell clearance”, det vill säga utrensning av premaligna celler medierat av höga progesteronnivåer (eller andra graviditetsrelaterade faktorer). Eftersom progesteronnivåerna stiger kraftigt under sista delen av graviditeten skulle det kunna förklara varför de sista veckornas graviditet har betydelse för riskutvecklingen. Ju äldre kvinnan är, desto större är risken för premaligna celler i distala äggledaren eller äggstocken, vilket också stämmer överens med fyndet att graviditet vid högre ålder ger en större riskminskning än graviditet hos yngre kvinnor.

Jag gick sedan vidare med att undersöka vilken betydelse barnafödande har för överlevnaden i både epitelial och icke-epitelial äggstockscancer och dess undertyper. Tidigare studier hade visat motstridiga resultat, men de flesta fann en trend till förbättrad överlevnad bland kvinnor som fött barn jämfört med kvinnor som aldrig fått barn. Tidigare studier hade dock inte stratifierat analyserna utifrån undergrupp av epitelial äggstockscancer, och ingen hade tidigare studerat den prognostiska effekten av graviditet på icke-epitelial äggstockscancer. Vi genomförde därför en registerbaserad kohortstudie genom länkning av Medicinska födelseregistret, Cancerregistret och Dödsorsaksregistret i Sverige. Studien inkluderade alla kvinnor som diagnostiserats med äggstockscancer i Sverige sedan 1990: 243 fall av könscellstumörer, 334 fall av könssträngs-stromacellstumörer och 3 214 fall av epitelial äggstockscancer[4]. Barnafödande var associerat med en minskad risk för cancerspecifik dödlighet i könscellstumörerna, där kvinnor som fått barn hade 78 procents lägre risk att dö än kvinnor som aldrig fått barn, figur 5. Inget samband sågs mellan barnafödande och cancerspecifik dödlighet bland patienter med könssträngs-stromacellstumörer eller epitelial äggstockscancer.

SÅ PÅVERKAR BARNAFÖDANDE

I avhandlingens fjärde arbete undersökte jag om uttrycket av hormoner och proteiner involverade i graviditet och tumörutveckling påverkades av kvinnans tidigare barnafödande. Hypotesen var att höga nivåer av progesteron eller andra graviditetsrelaterade hormoner kunde påverka cancerprekursorceller eller tumörassocierade faktorer i enlighet med cell clearance-hypotesen beskriven tidigare. Jag genomförde en retrospektiv studie med tumörmaterial från 136 kvinnor som diagnostiserats med höggradig serös äggstockscancer (den vanligaste undergruppen) och genomförde immunohistokemiska färgningar på en tissue micro array (TMA) och utvärderade uttrycket av progesteronreceptor A/B (PR), progesteronreceptor membrankomponent 1 (PGRMC1), relaxin-2 och transforming growth factor beta (TGF-β1) Kvinnor som fött barn hade oftare tumörer som uttryckte progesteronreceptorer än kvinnor som inte fött barn (42 procent jämfört med 16 procent, p-värde 0,03), och ökat antal barn var kopplat till progesteronreceptoruttryck. Ingen skillnad sågs i uttryck av PGRMC1, relaxin-2 och TGF β1, och ingen av de studerade hormonerna och proteinerna var kopplade till överlevnad. Resultaten validerades sedan i en extern kohort med tumörmaterial från 49 patienter (manus ännu ej publicerat).

Sammanfattningsvis visade min avhandling att högre ålder vid barnafödande och fullgången graviditet minskar risken att utveckla äggstockscancer, utöver att föda många barn. Vidare har kvinnor som fött barn en bättre prognos i

> ***Sammanfattningsvis visade min avhandling att högre ålder vid barnafödande och fullgången graviditet minskar risken att utveckla äggstockscancer, utöver att föda många barn. Vidare har kvinnor som fött barn en bättre prognos i den ovanliga undergruppen könscellstumörer jämfört med kvinnor som aldrig fött barn.***

den ovanliga undergruppen könscellstumörer jämfört med kvinnor som aldrig fött barn. Barnafödande inverkar således inte bara på en kvinnas risk att utveckla äggstockscancer, utan verkar också ha en långvarig påverkan på tumörbiologin. I min fortsatta forskning vill jag närmare studera hur graviditet påverkar tumörbiologi och genuttryck samt fokusera på de ovanliga och sällan studerade icke-epiteliala äggstockscancrarna.

REFERENSER:

1. Skold C, Bjorge T, Ekbom A, et al: Preterm delivery is associated with an increased risk of epithelial ovarian cancer among parous women. Int J Cancer 143:1858-1867, 2018

2. Skold C, Bjorge T, Ekbom A, et al: Pregnancy-related risk factors for sex cord-stromal tumours and germ cell tumours in parous women: a registry-based study. Br J Cancer 123:161-166, 2020

3. Troisi R, Bjorge T, Gissler M, et al: The role of pregnancy, perinatal factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. J Intern Med 283:430-445, 2018

4. Skold C, Koliadi A, Enblad G, et al: Parity is associated with better prognosis in ovarian germ cell tumors, but not in other ovarian cancer subtypes. Int J Cancer, 2021

5. Poole EM, Konstantinopoulos PA, Terry KL: Prognostic implications of reproductive and lifestyle factors in ovarian cancer. Gynecol Oncol 142:574-87, 2016

CAMILLA SKÖLD, FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, EXPERIMENTELL OCH KLINISK ONKOLOGI, CAMILLA.SKOLD@IGP.UU.SE

Ingår i läkemedelsförmånen

IF SHE RESPONDS TO CHEMOTHERAPY*

YOU CAN RESPOND WITH ZEJULA[1]

gsk

"Bilden visar en fiktiv patient"

1 DAILY DOSE

Zejula niraparib capsules 100 mg

ZEJULA IS NOW APPROVED IN FIRST-LINE MAINTENANCE[1]

*Introducing the only once-daily oral PARP inhibitor monotherapy approved for first-line platinum responders with advanced ovarian cancer, regardless of biomarker status.[1]

Zejula är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika. Zejula är indicerat som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinum baserad cytostatika.

Overall population: median PFS of 13.8 months for ZEJULA vs 8.2 months for placebo (HR: 0.62 [95% CI: 0.50–0.76], *P*<0.0001). HRd population: median PFS of 21.9 months for ZEJULA vs 10.4 months for placebo (HR: 0.43 [95% CI: 0.31–0.59], *P*<0.0001). PRIMA was a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase III trial examining the efficacy and safety of ZEJULA in patients who responded to first-line platinum-based chemotherapy.[1]

Abbreviations
CI, confidence interval; **FIGO**, International Federation of Gynecology and Obstetrics; **HR**, hazard ratio; **HRd**, homologous recombination deficient; **PARP**, poly(ADP-ribose) polymerase; **PFS**, progression-free survival.

References
1. ZEJULA (niraparib). Produktresumé juli 2021, fass.se.

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.
©2021 GSK group of companies or its licensor.
PM-SE-NRP-JRNA-210002, 20210914

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

Zejula (niraparib), 100 mg hårda kapslar, Rx, F (enbart enligt godkänd indikation). ATC-kod: L01XK02 Övriga antineoplastiska medel
Indikationer: Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig (FIGO stadium III och IV) epitelial ovarial-, tubar eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika. Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinumkänslig, recidiverande höggradig serös epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer och som är i respons (komplett eller partiell) efter platinumbaserad cytostatika.
Dosering: Första linjens underhållsbehandling av ovarialcancer: Rekommenderad startdos av Zejula är 200 mg (två 100 mg kapslar), en gång dagligen. För patienter som väger ≥ 77 kg och har ett trombocytantal vid baseline på ≥ 150 000/µl är dock rekommenderad startdos av Zejula 300 mg (tre 100 mg kapslar), en gång dagligen. Underhållsbehandling av recidiverad ovarialcancer: Dosen är tre 100 mg hårda kapslar en gång dagligen, vilket motsvarar en total daglig dos på 300 mg. För patienter som väger under 58 kg kan man överväga en startdos på 200 mg.
Varningar och försiktighet: Behandling med Zejula ska sättas in och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. Hematologiska biverkningar (trombocytopeni, anemi, neutropeni). Analys av fullständigt blodstatus varje vecka under den första månaden, följt av månatliga kontroller under de nästföljande månaderna av behandlingen och regelbundet därefter rekommenderas. Zejula ska sättas ut permanent om patienten utvecklar allvarlig ihållande hematologisk toxicitet inklusive pancytopeni, som inte upphör under 28 dagars behandlingsuppehåll. Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi, inklusive fall med dödlig utgång, posteriort, reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) samt hypertoni inklusive hypertensiv kris har rapporterats. Blodtrycket ska kontrolleras minst en gång i veckan under två månader, sedan en gång i månaden under det första året och därefter regelbundet under behandlingen. Zejula ska inte användas under graviditet och fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och under 1 månad efter den sista dosen. Amning är kontraindicerat under behandling och under 1 månad efter den sista dosen. Patienter som tar Zejula kan uppleva asteni, fatigue och yrsel eller koncentrationssvårigheter. Patienter som får sådana symtom ska iaktta försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner.

För fullständig förskrivarinformation och pris, se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 2021-07-23. GSK AB, Box 516, 169 29 Solna, telefon: 08-638 93 00.

Om du vill rapportera en biverkning på något av våra läkemedel eller vacciner så kan du kontakta oss på följande sätt: Webformulär: se.gsk.com/biverkning. Telefon: 08-638 93 00 (be om att bli kopplad till Biverkningsenheten).

GSK, Box 516, 169 29 Solna. 08-638 93 00, se.gsk.com

CNS på ESMO:
Väl fungerande teknik och mycket intressant vetenskapligt program

2021 års upplaga av ESMO ordnades virtuellt på grund av den fortsatta covid-19-pandemin. Här refererar **Jonathan Bergkulla**, specialistläkare i Umeå, ny kunskap utifrån ett CNS-perspektiv.

Även om det förstås inte var samma sak som att vara på plats i Paris fungerade det bra att ta del av de intressanta föreläsningarna hemifrån. Jag deltog inom ramen för Post-ESMO som anordnades för första gången i ett samarbete mellan Cancerakademin och Nationella onkologichefsrådet. Upplägget var detsamma som vid tidigare Post-ASCO med en ST-läkare som tillsammans med specialist-mentor bevakar ett på förhand bestämt tumörområde och sedan rapporterar de mest intressanta nyheterna på ett nationellt möte i Sverige. Jag hade fått i uppgift att bevaka CNS-tumörer tillsammans med *Roger Henriksson* från Umeå.

Vid årets ESMO presenterades tyvärr inga stora genombrott inom behandling av primära CNS-tumörer. Inom många andra diagnoser fortsätter immunterapi att vinna mark, men inom CNS har vi fortfarande inte sett några större studier med positiva utfall. *Michael Weller*, som är verksam vid Zurich universitetssjukhus, gav en presentation om det aktuella läget inom immunterapi vid gliom med fokus på glioblastom. Immunterapi vid glioblastom är utmanande då glioblastom är lågimmunogena, återfinns i en miljö med naturligt låga nivåer av T-celler och dessutom har flertalet immunosuppressiva egenskaper i sin mikromiljö via flertalet olika signalvägar[1].

INGEN FÖRLÄNGD ÖVERLEVNAD

Flertalet olika vaccinstudier har gjorts eller är pågående. Den största hittills publicerade fas III-studien ACT IV inkluderade mer än 700 patienter med glioblastom med muterat EGFRvIII, vilket återfinns hos cirka 40 procent av patienter med glioblastom.

Patienterna erhöll standardbehandling med resektion eller biopsi med postoperativ radiokemoterapi följt av adjuvant temozolomid med tillägg av antingen placebo eller vaccinet rindopepimut, som är designat att ge en immunrespons mot muterat EGFRvIII. I denna studie kunde man inte se någon överlevnadsvinst med tillägg av rindopepimut[2]. I en annan liten fas I-studie med patienter med recidiverande glioblastom med muterat EGFRvIII erhöll 18 patienter behandling med anti-EGFRvIII-CAR-T-celler. I denna studie såg man inga radiologiska responser och en kort progressionsfri överlevnad på 1,3 månader. Man kunde se att behandlingen medförde förlust av antigenet hos tumörcellerna och uppkomst av en adaptiv resistens[3].

Även vaccin mot flertalet antigen har studerats. I en fas II-studie av 124 patienter med nydiagnostiserat glioblastom erhöll patienterna behandling med resektion och postoperativ radiokemoterapi följt av adjuvant temozolomid med tillägg av antingen placebo eller vaccinet ICT-107. Detta är ett vac-

cin bestående av dendritiska celler med sex olika antigenmål på både glioblastomceller och cancerstamceller. Någon signifikant förlängd överlevnad med tillägg av vaccin kunde inte ses i denna studie heller[4].

Det har även utförts studier på checkpoint-hämmare vid glioblastom. I den randomiserade fas III-studien CheckMate 143 inkluderades 369 patienter med recidiverande glioblastom 1:1 till att få recidivbehandling med antingen nivolumab eller bevacizumab. I studien sågs ingen överlevnadsvinst med nivolumab utan medianöverlevnaden var likartad i bägge armarna (9,8 mån vs 10,0 mån)[5]. Det finns ytterligare ett par större fas 3-studier som ännu är opublicerade men där någon överlevnadsvinst med checkpoint-hämmare inte kunde påvisas. I CheckMate 498 erhöll patienter med ometylerad MGMT-promotor antingen standardbehandlingen med radiokemoterapi följt av adjuvant temozolomid eller radioterapi med nivolumab följt av adjuvant nivolumab. I studien CheckMate 548 erhöll patienter med metylerad MGMT-promotor eller okänt MGMT-status-standardbehandlingen med radiokemoterapi följt av adjuvant temozolomid med tillägg av antingen nivolumab eller placebo under radiokemoterapin och den adjuvanta fasen.

OLIKA KOMBINATIONER BEHÖVS

Sammanfattningsvis är glioblastom en tumörtyp som är mycket heterogen med mycket immunosuppressiva egenskaper där det troligen kommer att behövas olika kombinationer av immunmodulerande behandlingar för att åstadkomma ett behandlingssvar. Förhoppningsvis kommer framtida studier kunna implementera detta.

Bart Neyns från Bryssel presenterade en adaptiv fas I/IIa-studie (Abstract 342O) där man försöker överkomma glioblastoms immunosuppressiva egenskaper genom en större koncentration av checkpoint-hämmare i CNS. I studien ingår flera patientkohorter där patienter med recidiverande glioblastom som planeras för förnyad resektion eller biopsi inkluderas. Patienterna erhåller peroperativt ipilimumab och nivolumab intra-cerebralt och därefter postoperativt antingen ipilimumab och nivolumab eller enbart nivolumab antingen intratekalt eller via Ommaya-reservoar i tumörbädden. Patienterna erhåller även nivolumab intravenöst peroperativt och postoperativt. Den postoperativa behandlingen gavs varannan vecka upp till 24 veckor. Behandlingen var vältolererad med mindre autoimmuna biverkningar än förväntat. Preliminära data tyder på att en eventuell överlevnadsvinst är begränsad till patienter som genomgår en resektion tydande på att tumörbörda kan spela en roll och postoperativ behandling med enbart nivolumab via Ommaya-reservoar. Man planerar nu i kommande kohorter tillägg även av intracerebral behandling med autologa myeloida dendritiska celler eller dosökning av ipilimumab.

Den största nyheten inom CNS-tumörer i år är den nya klassifikationen WHO 2021[6]. I den WHO-klassificering av CNS-tumörer som publicerades 2016 ändrades klassificeringen från en rent histologisk klassificering till att omfatta även molekylärbiologiska parametrar. I den nya klassificeringen utökas betydelsen av molekylärbiologiska parametrar ytterligare och även DNA-metyleringsanalyser integreras. DNA-metylering har en viktig roll vid reglering av genexpression och utveckling av olika cellinjer. Metoden ser också ut att i allt större utsträckning vara av värde för att karaktärisera en mängd olika sjukdomar, inklusive cancer. Vid hjärntumörer har man sett att man kan använda DNA-metylering för att stratifiera patienter i olika kliniskt relevanta subgrupper och även för att få en integrerad diagnos vid fall där det finns diagnostiska motsägelser.

SUBGRUPPER KAN IDENTIFIERAS

Maximilian Mair från Wien presenterade en studie (Abstract 343 MO) där man använt sig av DNA-metylering för att få en integrerad diagnos. Patienter med histologiska grad II-III-gliom delades in i korttids- (total överlevnad <12 månader, n=39) och långtidsöverlevare (total överlevnad >10 år, n=123). Kliniska data inhämtades och DNA-metyleringsanalys utfördes. Som i tidigare studier kunde man se en sämre överlevnad hos patienter med mera neurologiska symtom, sämre allmäntillstånd och högre ålder. Å andra sidan var det mera vanligt med epileptiska anfall hos långtidsöverlevare.

I DNA-metyleringsanalysen kunde man urskilja två huvudgrupper: en stor grupp långtidsöverlevare med IDH-muterade tumörer och en mindre grupp korttidsöverlevare med IDH wild type-tumörer. Man kunde även se en mindre grupp med IDH-muterade tumörer där det fanns både korttids- och långtidsöverlevare. I totalt 30 av 80 analyserade fall ändrades diagnosen efter en metyleringsanalys, där flertalet fall klassificerades om till glioblastom eller IDH-muterat astrocytom WHO grad 4. Slutsatserna från studien blev att DNA-metyleringsanalys kan identifiera subgrupper med olika prognos och därmed vara ett stöd vid val av behandling.

I en fas 0/1-studie (Abstract 347 MO) av Sanai et al från Phoenix studerades behandling med ultraljudsaktiverad 5-aminolevulinsyra vid recidiverande glioblastom. 5-aminolevulinsyra är en aminosyra som efter peroral administrering omvandlas till porfyrin via hemsyntesen. Maligna celler, inklusive högmaligna gliom, har ofta en nedsatt förmåga att metabolisera 5-aminolevulinsyra, vilket leder till en ackumulation av en fotosensitiv nedbrytningsprodukt, protoporfyrin-IX. Protoporfyrin IX är fluorescerande under blått ljus och används vid operation av högmaligna gliom för visualisering av malign vävnad. Aktivering av protoporfyrin IX leder till bildande av fria syreradikaler och celldöd. Detta har använts vid behandling av ytliga hudtumörer vid fotodynamisk terapi där man aktiverat protoporfyrin IX med en ljuskälla. Man kan även aktivera protoporfyrin IX på andra sätt som med ultraljud.

I studien inkluderades patienter med recidiverande glioblastom som planerats för radikal resektion. Patienterna erhöll preoperativt systemisk administrering av 5-aminolevulinsyra samt ultraljud i dosen 200 J eller 400 J mot halva tumören. Den andra halvan av tumören utgjorde en intern kontroll. Fyra dagar efter behandlingen avlägsnades tumören. I abstractet redovisades erfarenheten av fem patienter (tre med dosen 200J, två med dosen 400J)

utan att signifikanta biverkningar kunde noteras. Hos patienterna observerades en ackumulering av biomarkörer talande för oxidativ stress i den halva av tumören som erhöll behandling med ultraljud och tecken till celldöd. Fortsatta studier med doseskalering, behandling med multipla behandlingsfraktioner och behandling i första linjen planeras.

Sammantaget bjöd 2021 års ESMO på väl fungerande tekniska lösningar och ett bra vetenskapligt program. Upplägget med Post-ESMO var även det bra och jag vill tacka arrangörerna för en mycket trevlig upplevelse. Deltagande i kommande Post-ESMO kan varmt rekommenderas. Även om det inte bjöds på några revolutionerande nyheter inom CNS så kommer den nya klassificeringen att vara till stor nytta i det kliniska arbetet och förhoppningsvis kommer det i framtiden att komma nya behandlingsalternativ även inom immunterapin för patienter med maligna gliom.

REFERENSER:

Weller M, Roth P, Preusser M et al. Vaccine-Based Immunotherapeutic Approaches to Gliomas and Beyond. Nat Rev Neurol 2017; 13: 363-74.

Weller M, Butowski N, Tran DD et al. Rindopepimut With Temozolomide for Patients With Newly Diagnosed, EGFRvIII-Expressing Glioblastoma (ACT IV): A Randomised, Double-Blind International Phase 3 Trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1373-85.

Goff SL, Morgan RA, Yang JC et al. Pilot Trial of Adoptive Transfer of Chimeric Antigen Receptor-Transduced T Cells Targeting EGFRvIII in Patients With Glioblastoma. J Immunother. 2019; 42: 126-35.

Wen PY, Reardon DA, Armstrong TS et al. A Randomized Double-Blind Placebo-Conrolled Phase II Trial of Dendritic-Cell Vaccine ICT-107 in Newly Diagnosed Patients With Glioblastoma. Clin Cancer Res 2019; 25: 5799-807.

Reardon DA, Brandes AA, Omuro A et al. Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients with Recurrent Glioblastoma: The CheckMate 143 Phase 3 Randomised Clinical Trial. JAMA Oncol 2020; 6: 1003-1010.

Louis DN, Perry A, Wesseling P et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of The Central Nervous System: A Summary. Neuro Oncol 2021; 23: 1231-1251

JONATHAN BERGKULLA, SPECIALISTLÄKARE,
CANCERCENTRUM, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS,
JONATHAN.BERGKULLA@REGIONVASTERBOTTEN.SE

Vill du hålla dig uppdaterad med Cancernyheter från OIS?

Varje vecka lägger vi samman de nyheter vi snappat upp i cancerområdet och sammanställer detta i ett enkelt nyhetsbrev. Detta för att du snabbt ska kunna hålla dig uppdaterad på vad som sker inom ditt eller angränsande områden. Du får på ett överskådligt sätt information om nya forskningsrön, avhandlingar, rapporter och läkemedelsnyheter mm. Vi har tillhandahållit denna tjänst i drygt tre år.

Om du också vill få tillgång till nyhetsbrevet skickar du oss ett mail med dina uppgifter: Namn, befattning, arbetsställe till **redaktionen@pharma-industry.se** så ordnar vi detta.
Ett annat alternativ är att gå in på webbplatsen **onkologiisverige.se** och fylla i formuläret där.
(Tjänsten är såklart gratis)

Vi ser fram emot att hålla dig uppdaterad!

Onkologi i sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg,
Tel 08 - 570 10 520, Fax 08 - 570 10 521, email redaktionen@pharma-industry.se, www.onkologiisverige.se

”Genom att använda den senaste tekniken inom syntetisk biologi är det möjligt att vi en dag kommer att ha ”allt-i-ett-celler” som kan detektera, diagnostisera och slutligen behandla tumörer genom mångfasetterade system som tumörceller har svårt att gardera sig mot.

Nytt forskningsområde:

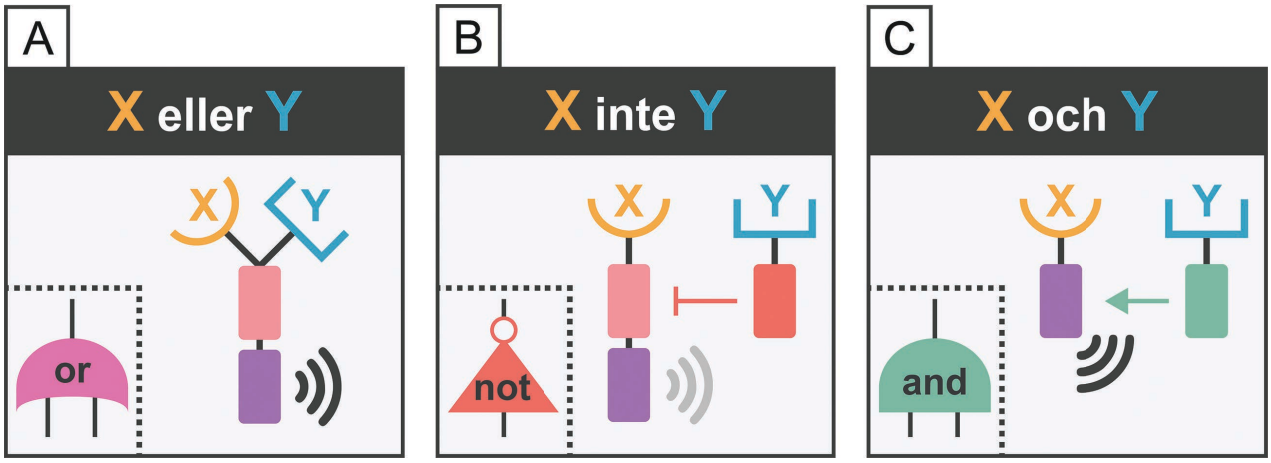
Bygger nya biologiska system för att uppgradera immunförsvaret

Syntetisk biologi är ett nytt forskningsområde där man på genetisk väg bygger ihop komplexa biologiska system med nya funktioner som inte existerar i naturen. På så sätt kan man konstruera molekylära komponenter som ger levande celler förmågan att utföra specifika uppgifter baserat på rätt input. Här beskriver **Axel Hyrenius Wittsten,** forskare vid Lunds universitet, hur man kan programmera om immunceller till att mer effektivt söka upp och eliminera solida tumörer.

Vårt immunsystem har en enastående förmåga att söka igenom vår kropp efter sjuka celler. Nya vetenskapliga framsteg tillåter oss nu att dra nytta av immunceller för att rikta dem och förbättra deras förmåga att eliminera tumörceller, antingen via administration av immunostimulerande substanser som förbättrar en individs egen immunrespons mot tumörceller eller omprogrammering av en viss typ av immunceller, T-celler, för att lära dem att känna igen cancerceller via utvalda tumörmarkörer. Detta har gjort att vi nu befinner oss i ett skifte i vår syn på hur cancerbehandling kan komma att se ut i framtiden. Trots att små molekyler och protein idag utgör den farmakologiska grunden för den behandling som används i kliniken, så är vi nu vid en punkt där vi kan programmera om celler så de kan detektera och eliminera tumörer. Genom att använda den senaste tekniken inom syntetisk biologi är det möjligt att vi en dag kommer att ha ”allt-i-ett-celler” som kan detektera, diagnostisera och slutligen behandla tumörer genom mångfasetterade system som tumörceller har svårt att gardera sig mot.

MULTIDISCIPLINÄRT FÄLT

Syntetisk biologi är ett multidisciplinärt fält i vilket man använder sig av kunskaper inom bland annat cellbiologi, signalvägar och DNA-manipulation för att designa och rekonstruera nya protein eller genetiska kretsar, vilket ger celler nya egenskaper och förmågor. En av de största framgångarna inom detta fält är utvecklingen av ”Chimär Antigen Receptor” (CAR). Denna artificiella T-cellsreceptor (TCR) har förmågan att detektera definierade ytmarkörer (även känt som antigen) utan att behöva använda de naturliga TCR-signaleringskomplexen. Genom att uttrycka en CAR i T-celler kan man därmed rikta dessa programmerade T-celler mot tumör-associerade antigen för att effektivt eliminera maligna celler. Detta har lett till enastående



Figur 1. *Logiska grindar i CAR-T-cellsterapi.* (**A**) För att göra en CAR mer känslig kan man skapa den med två olika antigen-igenkännande domäner och på så sätt få CAR-T-celler att känna igen tumörceller via två separata antigen vilket gör det svårare för tumörceller att gömma sig från behandlingen. Detta kallas för en "OR-gate". (**B**) Ett sätt att särskilja maligna från friska celler är att lära CAR-T-celler att endast eliminera celler som uttrycker en angiven ytmarkör, men endast om den inte förekommer tillsammans med annan specificerad markör. Detta kallas för en "NOT-gate". (**C**) För att öka specificiteten av CAR-T-celler kan man konstruera dem till att eliminera celler endast ifall de uttrycker en kombination av två olika antigener. Detta gör att tumörceller kan särskiljas från friska celler genom en unik kombination av ytmarkörer. Detta kallas för en "AND-gate".

kliniska framgångar genom att rikta CAR-T-celler mot den allomfattande B-cellsmarkören CD19 hos svårbehandlade patienter med vissa typer av B-cells-associerad leukemi[1] och lymfom[2]. Nyligen presenterades även lovande data från liknande kliniska prövningar i multipelt myelom[3], där man istället valt att rikta behandlingen mot den B-cells-kopplade markören BCMA. Anmärkningsvärt är att dessa kliniska responser uppnås hos patienter som slutat svara på flertalet traditionella behandlingsmetoder.

Gemensamt för dessa terapier är att de effektivt kommer åt de maligna cellerna genom att slå ut alla B-celler, friska som sjuka, och att patienter i stort kan tolerera detta. Dessvärre tappar eller nedreglerar ibland de lymfatiska leukemicellerna uttrycket av CD19, vilket gör att de inte längre känns igen av CAR-T-cellerna. För att komma runt detta problem har nya CAR-T-cellsversioner tagits fram som kan aktiveras av både CD19 och/eller CD22[4], den senare är också en B-cellsmarkör som uttrycks av leukemiceller (Figur 1A). Det har även gjorts försök att vidareutveckla CAR-T-cells-behandling mot myeloisk leukemi, men detta har visat sig svårt just på grund av avsaknaden av bra antigen som särskiljer leukemiceller från frisk vävnad. Exempel på lovande markörer är CD93 och CD123, vilka uttrycks av myeloida leukemiceller men inte av friska essentiella blodceller. Dock uttrycker endotelceller både CD93 och CD123 vilket skulle orsaka oerhörd toxicitet vid potentiell CAR-T-behandling mot dessa två antigen. Som ett sätt att komma runt denna problematik har logiska syntetiska system utvecklats, i vilka specifika kombinationer av ytmarkörer avgör om CAR-T-celler ska aktiveras eller ej. Detta åstadkoms genom en syntetisk receptor som kan inhibera en CAR (iCAR) i närvaro av en sekundär markör, så som ett antigen uttryckt på endotelceller. I korthet innebär det att CAR-T-celler aktiveras och eliminerar myeloida leukemiceller via till exempel CD93, men som skonar endotelceller då de utöver CD93 också uttrycker en markör som ser till att iCAR stoppar aktivering av CAR-T-celler[5] (Figur 1B). Alternativt kan man också uppnå motsatsen där det krävs samtidig närvaro av två specifika antigen på de myeloida leukemicellerna för att CAR-T-celler ska bli ordentligt aktiverande och därmed eliminera de maligna cellerna. Konceptuellt har detta testats genom att dela upp de signaleringskomponenter som utgör en CAR i två olika receptorer, en riktad mot CD13 och en mot TIM3[6]. Detta innebär att dessa CAR-T framförallt inriktar sig på leukemistamceller, som uttrycker både CD13 och TIM3, medan de i stort skonar normala blodstamceller som endast uttrycker CD13 (Figur 1C). Trots att dessa system fortfarande är i sin linda demonstrerar de möjligheten att kunna skapa de verktyg som krävs för att bredda CAR-T-cellers kliniska framgångar i hematologiska maligniteter.

SVÅRARE I SOLIDA TUMÖRER

Det har visat sig vara ännu svårare att uppnå framgångsrika resultat med CAR-T-celler i solida tumörer. Utöver bristen av specifika tumörmarkörer utgörs svårigheterna här även av den immundämpande miljön i solida tumörer som kraftigt minskar immuncellers aktivitet. Många studier har fokuserat på att överuttrycka gener vid sidan om en CAR som har förmågan att stärka T-cellernas varaktighet och effektivitet, så som transkriptionsfaktorn c-Jun[7], eller letat efter negativa regulatorer av CAR-T-cellsaktivitet som kan slås ut via CRISPR/Cas9. Man har även påvisat att man kan imitera naturlig transkriptionell reglering av endogent TCR-uttryck genom att integrera den genetiska sekvensen för en CAR i det faktiska genetiska lokuset som kodar för en del av TCR. Detta visade sig kraftigt öka CAR-T-cellers effektivitet, och denna precisa genetiska integration, som även slår ut den endogena TCR, minskar också risken för insertionell onkogenes och autoimmunitet eller alloreaktivitet från T-cellsprodukten[8].

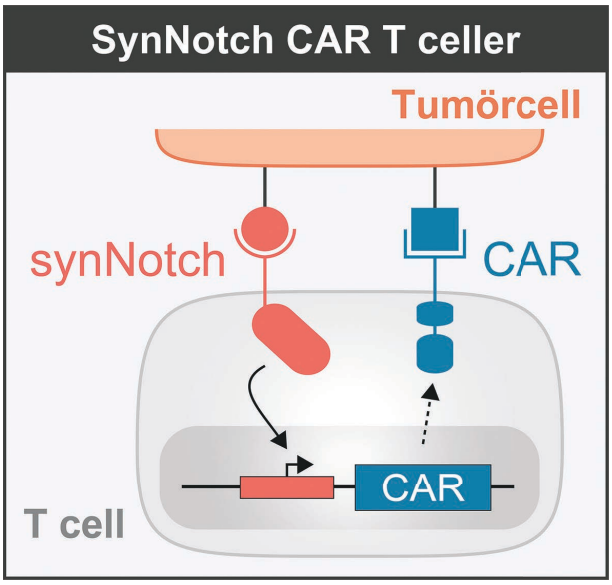
Med syntetisk biologi kan man också dra om ledningar i cellers biologiska nätverk för att adaptera dem för specifika och definierade behov. En av de mer lovande framgångarna

inom immunoterapi är utvecklingen av en syntetisk Notch-receptor (synNotch). Denna receptor bygger på den naturliga Notch-receptorn, men har modifierats så att den frisläpper en ortogonal transkriptionsfaktor vid inbindning av en specificerad ytmarkör. Genom att koppla detta system i T-celler går det nu att driva transkriptionell aktivitet av valda genetiska element, så som en CAR, i respons av en tumörassocierad markör (Figur 2). Som en del av detta visade vi nyligen att vi kunde rikta synNotch mot den tumörspecifika markören ALPPL2, och på sätt driva uttrycket av en CAR mot mindre specifika, men höguttryckta, tumör-associerade markörer lokalt i en tumör. Genom detta system kunde vi effektivt eliminera mesoteliom och äggstockscancer genom antigen-kombinationerna ALPPL2/Mesothelin, ALPPL2/HER2 och/eller ALPPL2/MCAM[9]. Alternativt kan synNotch CAR-T-celler riktas mot vävnadsspecifika markörer för att försäkra sig om att en CAR endast uttrycks lokalt i ett specifikt organ eller viss typ av vävnad. Detta har visats genom att rikta synNotch mot proteinet MOG som uttrycks i det centrala nervsystemet och på så sätt säkert uttrycka en CAR reaktiv mot både EphA2 och IL13Rα2 för att effektivt behandla glioblastom[10].

UTVECKLAR SYNTETISKA NÄTVERK

Trots lovande resultat från dessa prekliniska studier vet vi att den immundämpande miljön hos dessa tumörer troligen även kommer att reducera effektiviteten av synNotch CAR-T-celler hos patienter. Men fördelen med synNotch är att den även gör det möjligt att lokalt leverera immunomodulerande proteiner för att återaktivera kroppens eget immunförsvar mot tumörcellerna. Min forskargrupp jobbar med att utveckla just sådana avancerade syntetiska nätverk för att göra designade T-celler mer motståndskraftiga i immundämpande tumörmiljöer och förlänga deras kliniska verkningstid. Vi strävar också efter att stimulera kroppens endogena immunceller i tumörmiljön för att på så sätt förbättra den totala effekten av den immunterapeutiska behandlingen.

I denna text i beskrivs endast ett axplock av alla de innovationer som sker inom syntetisk biologi och immunoterapi. Vi vet att många hinder återstår för att vi ska kunna göra cellbaserad immunoterapi till en effektiv och säker behandlingsstrategi för ett brett spektrum av tumörer, men det görs kontinuerligt nya framsteg. Ju mer vi lär oss från syntetiska system desto större möjligheter har vi att modifiera och specialisera celler i vår kamp mot cancer.



Figur 2. *SynNotch CAR-T-celler.* SynNotch är en ny klass av syntetiska receptorer som har förmågan att driva preciserad transkriptionell aktivitet när den känner igen och binder en specificerad ytmarkör. Ett lovande användningsområde för SynNotch är att öka specificiteten av cell-baserad immunoterapi. Genom att designa SynNotch att känna igen ett primärt antigen, till exempel en tumör- eller vävnadsspecifik markör, kan man få konstruerade T-celler att lokalt driva uttrycket av en CAR mot ett sekundärt tumör-associerat antigen. Det innebär att man kan lokalisera den cytotoxiska CAR-aktiviteten till en tumör eller specifik vävnad och på sätt undvika ödesdigra sidoeffekter ifall den markören som CAR känner igen uttrycks av friska och essentiella celler i andra delar av kroppen.

REFERENSER

1. S. L. Maude et al., Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N. Engl. J. Med. 378, 439–448 (2018).

2. S. J. Schuster et al., Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N. Engl. J. Med. 380, 45–56 (2019).

3. J. G. Berdeja et al., Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. Lancet. 398, 314–324 (2021).

4. J. Y. Spiegel et al., CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial. Nat. Med. 27, 1419–1431 (2021).

5. R. M. Richards et al., NOT-Gated CD93 CAR T Cells Effectively Target AML with Minimized Endothelial Cross-Reactivity. Blood Cancer Discov. 2, 648–665 (2021).

6. X. He et al., Bispecific and split CAR T cells targeting CD13 and TIM3 eradicate acute myeloid leukemia. Blood. 135, 713–723 (2020).

7. R. C. Lynn et al., c-Jun overexpression in CAR T cells induces exhaustion resistance. Nature. 576, 293–300 (2019).

8. J. Eyquem et al., Targeting a CAR to the TRAC locus with CRISPR/Cas9 enhances tumour rejection. Nature. 543, 113–117 (2017).

9. A. Hyrenius-Wittsten et al., SynNotch CAR circuits enhance solid tumor recognition and promote persistent antitumor activity in mouse models. Sci Transl Med. 13 (2021), doi:10.1126/scitranslmed.abd8836.

10. J. H. Choe et al., SynNotch-CAR T cells overcome challenges of specificity, heterogeneity, and persistence in treating glioblastoma. Sci Transl Med. 13 (2021), doi:10.1126/scitranslmed.abe7378.

AXEL HYRENIUS WITTSTEN,
FORSKARE VID LUNDS UNIVERSITET,
AXEL.HYRENIUS_WITTSTEN@MED.LU.SE

Superentreprenören som kan ta **cancervaccin** till **verklighet**

I decennier har frågan diskuterats, prövats, förkastats och närmast omöjliggförklarats. Nu talar mycket för att den unga, men redan mycket uppmärksammade Uppsala-forskaren och superentreprenören Sara Mangsbo, kan bli en av dem som ser till att visionen om ett vaccin mot cancer snart blir verklighet.
– Pandemin har visat att det går att snabba på saker, säger denna utpräglade teamspelare som håller ett högt arbetstempo och egentligen ville bli polis.

Den som inte har sett eller hört Sara Mangsbos namn i media de senaste åren har nog inte varit särskilt uppmärksam. Hon har nämligen varit med i TV, radio, alla möjliga tidskrifter och tidningar inklusive Svenska Druidordens medlemstidning (hon fick ett forskningsanslag av dem 2017) samt kvällspressen, som i många år högljutt och regelbundet har proklamerat att ”svaret på cancerns gåta” nu äntligen är funnet. Vaccin mot cancer är ett ständigt inslag på tidningarnas löpsedlar.

Hon har utnämnts till Årets Entreprenör, fått priset Hjärnäpplet, blivit kallad Supertalang otaliga gånger och har på ett häpnadsväckande sätt lyckats föra ut och förklara komplicerad och högaktuell Nobelpris-belönad immunonkologisk forskning för ”folket”.

I förra numret av Onkologi i Sverige skrev Sara Mangsbo även en artikel tillsammans med två norska kollegor på Ultimovacs – det företag som hoppas kunna ta fram universalvaccinet UV1 mot cancer som är tänkt att användas tillsammans med immunterapi.

Att säga att denna nyss fyllda 40-åriga tvåbarnsmamma är i ropet räcker med andra ord bara halvvägs. Frågan är hur hon lyckats komma till denna uppburna position inom forskningen så otroligt snabbt. Förklaringarna är förstås många, men hennes egen ovanligt dynamiska och entusiasmerande personlighet kommer långt upp på listan.

Sara Mangsbo, som är docent och lektor vid Uppsala universitet, föddes i Örebro 1981 och växte upp i den lilla byn Hidinge. Båda föräldrarna är pensionerade lärare, pappa Leif har också disputerat vid Luleå universitet inom ämnet kvinnligt ledarskap och mamma har varit lärare på mellanstadiet. Hennes några år yngre syster arbetar som landskapsarkitekt.

FÅTT ETT PEDAGOGISKT PATOS

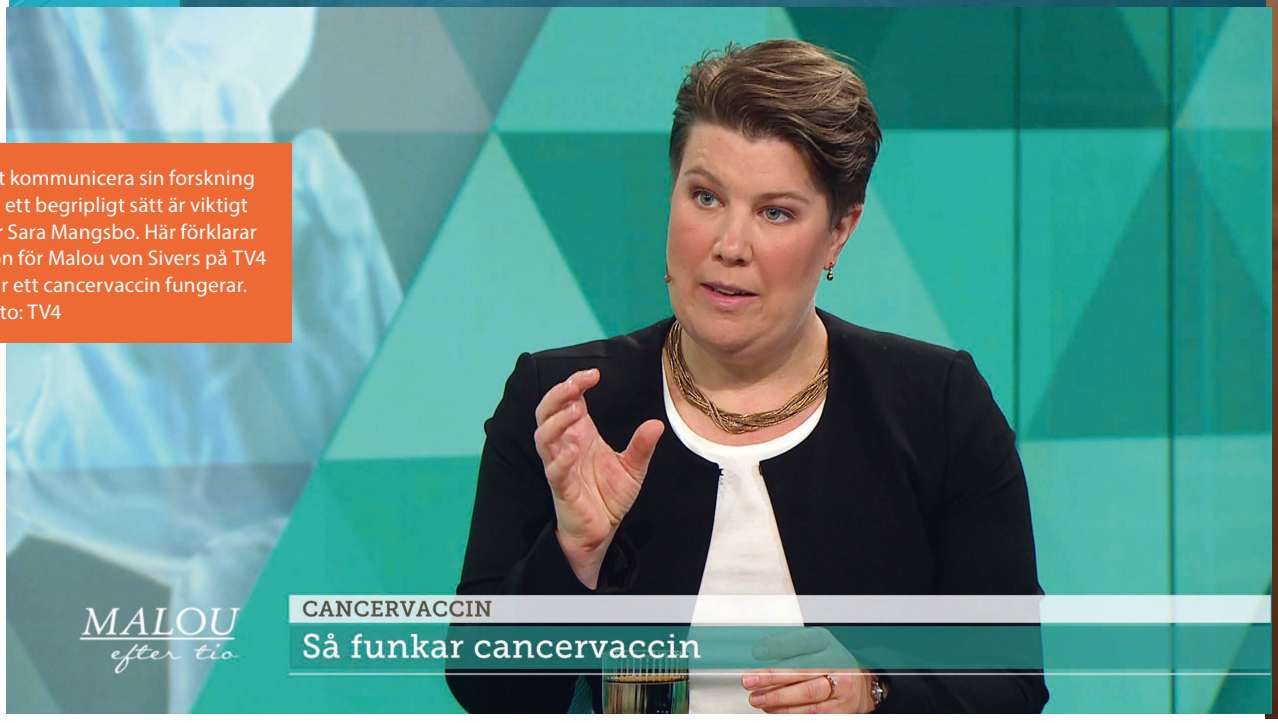
– Jag har fått med mig ett starkt pedagogiskt patos hemifrån och även en uttalad känsla för rättvisa i samhället. Faktum är att jag som barn ville bli polis. Det bottnade säkert i att jag hade en stark önskan om att bidra till samhället och att det var självklart att ställa upp och hjälpa andra, berättar hon med sin karakteristiskt glada och pigga röst.

Sara släppte så småningom planerna på att bli polis och ägnade sig helhjärtat åt naturvetenskap i skolan.

– Jag var verkligen en klassisk ”duktig flicka” under skolåren men jag tyckte inte bara om naturvetenskap utan gillade också att skriva.

Inte bara skolan utan även sport var ett självklart inslag i unga Saras liv. Fotboll, handboll, ridning….

Efter många års uppehåll har Sara Mangsbo börjat rida igen. Stunderna med islandshästen Prins betyder mycket för henne.



Att kommunicera sin forskning på ett begripligt sätt är viktigt för Sara Mangsbo. Här förklarar hon för Malou von Sivers på TV4 hur ett cancervaccin fungerar. Foto: TV4

– Mina föräldrar skjutsade mig överallt hela tiden, konstaterar hon med retroaktiv tacksamhet.

Märkligt nog var det en skada hon ådrog sig under fotbollen som väckte hennes intresse för sjukvård och forskning.

– Mitt korsband gick sönder under en match när jag gick på högstadiet. Varken diagnosen eller behandlingen sköttes optimalt och skadan innebar slutet för min eventuella karriär som fotbollsspelare. Å andra sidan blev det nog starten för min nuvarande karriär eftersom det var då jag fick upp ögonen för medicin, berättar hon.

Men vägen dit gick via ett år som au-pair i Paris efter gymnasiet. Hon hade därefter planer på att söka till läkarlinjen men valde istället att satsa på biomedicin vid Uppsala universitet och en masterutbildning i biomedicinsk forskning.

Hon hade ett starkt intresse för industrin, men valde att först disputera inom immunologisk onkologi. Ovanligt nog fick hon en post doc-tjänst redan innan hon hade disputerat – i Leiden i Nederländerna där hon kom i kontakt med professor Kees Melief, en ledande internationell forskare inom immunterapi och cancer.

AVGÖRANDE TID I LEIDEN

– Jag trivdes jättebra i Leiden, det kändes skönt att komma ut ur Uppsalabubblan ett tag. Jag blev mycket inspirerad av den forskning om peptidbase-

Utmärkelserna har haglat över den unga forskaren på senare år. Här tar hon emot Hjärnäpplet av rektor Anders Hagfeldt på Uppsala universitet.
Foto: Mikael Wallerstedt

rade vacciner som pågick där och satt och skrev min avhandling på kvällarna. Tiden i Leiden blev avgörande för mitt fortsatta vägval, men jag valde ändå att återvända hem efter ett år. Det gick inte att klippa banden till Uppsala helt, konstaterar hon.

En viktig orsak till att hon valde biomedicin istället för läkarlinjen var kopplingen till farmakologi. Och väl tillbaka vid Uppsala universitet valde hon att fortsätta på den farmaceutiska vägen.

– Jag arbetade också som marknadschef på AstraZeneca en period och att få möjlighet att följa ett läkemedels väg in i kliniken i sen fas förändrade min syn på vad man behöver arbeta med när man utvecklar läkemedel. Att implementera ett godkänt läkemedel i kliniken är en omfattande process som kräver mycket arbete och eftertanke. Det är en nyttig erfarenhet att ha med sig idag.

Vistelsen i Leiden hade gjort henne nyfiken på kombinationen av peptidbaserade vacciner och kontrollpunktshämmare. Och hennes erfarenheter från läkemedelsbolag ledde till att hon fick upp ögonen för möjligheten att utveckla innovationer genom att starta bolag.

Det första bolaget, Immuneed, som då bland annat utvecklade ett vaccin mot prostatacancer, men idag framförallt tillhandahåller en service för att

säkerställa biologiska läkemedels effekt och säkerhet före kliniska studier, startade hon 2014, när hon väntade sitt andra barn.

För i Uppsala väntade inte bara ett nytt karriärspår utan även en familj på att bildas. Idag har familjen Mangsbo två barn, nio och sju år gamla.

– För mig är familjen det viktigaste av allt, det är min trygghetsbas och det som ger mig balans i livet. Att ha barn skapar ramar. Jag är aktsam om min tid, men har också lärt mig att tacka ja till möjligheter, att våga ta chanser när de uppstår. Det är säkert en förklaring till den enorma exponering jag har fått de senaste åren. Jag är kanske inte den mest husliga människan men mina barn har hittills inte klagat på att jag jobbar för mycket. Jag tycker att det är viktigt att visa vad jag brinner för, det tror jag är den bästa förebilden för dem.

UTPRÄGLAD LAGSPELARE

Saras sambo David sysslar med helt andra saker än hon själv, vilket också skapar balans i tillvaron, tycker hon.

– Han är precis som jag mycket sportintresserad och arbetar med försäljning av sportgrejer.

Två korsbandsskador har för alltid hindrat Sara från att spela fotboll, men inte från att åka långfärdsskridskor, rida och cykla.

– Jag har nog fler cyklar än jag borde, skrattar hon. Och efter ett långt uppehåll har jag börjat rida igen, nu på en islandshäst, det är helt underbart.

Fotbollen må vara ett minne blott men hon betonar att hon är en utpräglad lagspelare. Att arbeta i team och att skapa nätverk är självklarheter för henne.

– Jag håller inte på med lagspel inom idrotten längre, men hästen och jag utgör ju också ett samspelande, om än ganska litet, team.

Idag arbetar Sara, som 2019 utsågs till Årets entreprenör av Veckans Affärer, med flera olika bolag. Immuneed sålde för fyra år sedan ett dotterbolag till det norska företaget Ultimovacs.

– Jag arbetar kvar som innovationschef, säger hon och tillägger att hon för två år sedan startade bolaget VivoLogica, en mjukvaruplattform för effektivare hantering av data från läkemedelsstudier i preklinisk fas.

Ett år senare blev hon medgrundare till Strike Pharma som fokuserar på individanpassad immunterapi.

Utöver alla företagsengagemang har denna dynamiska, för att inte säga brinnande, entreprenör och idéspruta minst ett ben kvar i akademin – som lektor på Institutionen för farmaci vid Uppsala universitet och ledare för en forskargrupp inom immunonkologi.

Balans även i yrkeslivet alltså, men hur i hela friden hinner hon med allt?

VILL BLI MER INLYSSNANDE

– Jag är som sagt aktsam om min tid och har lärt mig att jag inte är bra på allt. Jag försöker bidra med det jag är bra på och har ödmjukt insett att alla har olika roller och att alla behövs. Något jag har jobbat på är att bli mer inlyssnande.

Hon beskriver sig som nyfiken, energisk och förvånande nog även tålmodig. Verkligen?

– Ja, jag har faktiskt ett stort tålamod. Bolagsbyggande är en långsam process och trots allt det som sker snabbt i min tillvaro är jag också en person som vet att saker tar tid.

Det roligaste hon vet är att se sina projekt, som börjar bli många nu, gå vidare.

– Det är så inspirerande att se idéer ta form och växa, att få kvitto på att det man gör är rätt. Och att bygga något tillsammans med andra är viktigt för mig.

Hon är mycket optimistisk när det gäller framtiden för det uppmärksammade cancervaccinprojektet som drivs av Ultimovacs, men poängterar att resultaten från de fem fas 2-studier inom olika indikationer som bolaget har lanserat är det viktiga kvittot framåt.

– I slutändan är det dessa data som avgör om universalvaccinskandidaten kan bli verklighet. Vi får helt enkelt följa med på resan och se vart resultaten tar oss.

EVELYN PESIKAN
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT

FOTO: PÄR OLSSON

”För mig är familjen det viktigaste av allt, det är min trygghetsbas och det som ger mig balans i livet. Att ha barn skapar ramar. Jag är aktsam om min tid, men har också lärt mig att tacka ja till möjligheter, att våga ta chanser när de uppstår.

Stallet är en utmärkt plats för avkoppling från en komplex och intensiv forskarvardag.

Nya insikter kring

Den bioinformatiska analysen visade att mellan samtliga tarmtumörer inom en patient fanns det i stort sett inga överlappande förvärvade (somatiska) mutationer – vilket entydigt visade att de hade uppkommit oberoende av varandra.

neuroendokrina tumörer i **tunntarmen**

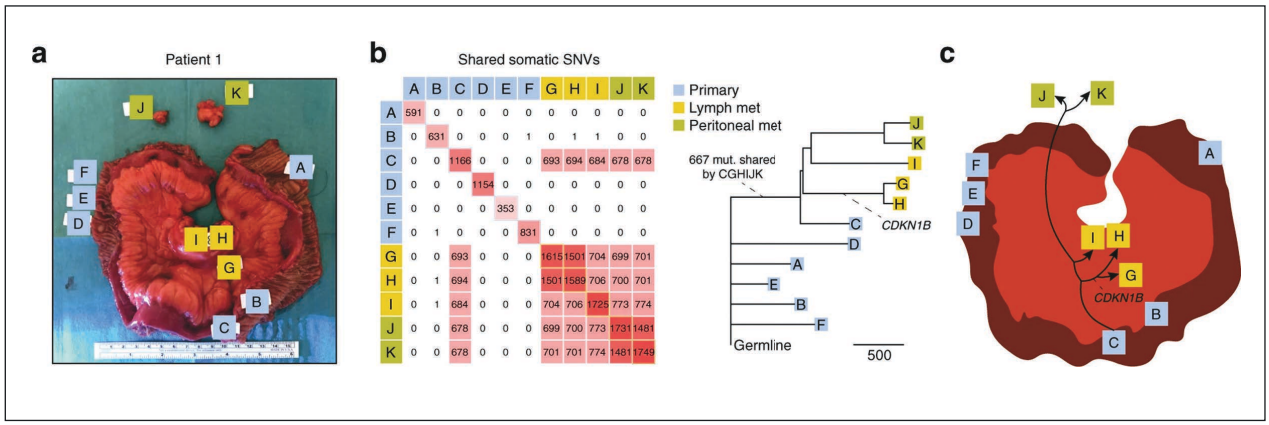
De senaste årens utveckling av sekvenseringsteknik och databearbetning har gett nya möjligheter att bättre förstå tidigare oförklarade kliniska observationer. Ett exempel på detta är nya fynd publicerade i Nature Communications kring multifokala primärtumörer vid neuroendokrina tumörer i tunntarmen (SI-NET), ett område som här beskrivs av **Erik Elias**.

Multipla (multifokala) tarmtumörer ses i 30–40 procent av alla patienter som opereras för SI-NET men det genetiska släktskapet mellan tumörerna har varit omdebatterat[1]. Multifokala tumörer vid SI-NET drabbar ett begränsat tarmavsnitt vilket skiljer sig från ärftliga tillstånd som associeras med multipla tumörer i magtarmkanalen. Dessutom avviker SI-NET från de flesta maligna tumörer då drivande mutationer ofta saknas helt och endast en gen (CDKN1B) har visats vara återkommande muterad i tio procent av tumörerna[2]. Det finns således en bristande insikt avseende mekanismer för tumöruppkomst och tumörprogression vid SI-NET, trots att den utgör den vanligaste maligna tumören i tunntarmen[3]. I syfte att bättre förstå onkogena mekanismer relevanta för SI-NET beslutade vi oss för att med helgenomsekvensering och bioinformatik kartlägga släktskap och metastaserings-mönster vid multifokal SI-NET.

I samband med operation samlade vi in vävnadsmaterial från multipla tarmtumörer och metastaser från elva patienter. Sammanlagt insamlades 42 tarmtumörer, 14 lymfkörtelmetastaser, tre levermetastaser, två peritonial carcinos samt tre bitar med normal tarmvävnad. Helgenomsekvenensering av samtliga tumörbitar samt blodnormaler genomfördes via Core Facility vid Göteborgs universitet och den bioinformatiska analysen gjordes av Professor Erik Larsson Lekholms grupp, också den vid Göteborgs universitet.

OBEROENDE AV VARANDRA

Den bioinformatiska analysen visade att mellan samtliga tarmtumörer inom en patient fanns det i stort sett inga över-



Bilden visar a) Bild på multifokala SI-NET (A-F), samt lymfkörtelmetastaser (G-I) samt peritonial carcinos (J-K) hos en patient i den aktuella studien, b) förvärvade mutationer samt överlapp av mutationer identifierade vid WGS av tumörerna i a) samt c) släktskap och spridningsväg hos denna patient.

lappande förvärvade (somatiska) mutationer vilket entydigt visade att de hade uppkommit oberoende av varandra. Detta sågs i samtliga patienter i studiekohorten. Avseende relationen mellan tarmtumörer och metastaser gjordes två observationer: 1. Varje metastas härstammade från endast en tarmtumör och 2. Två oberoende tarmtumörer kunde ge upphov till metastaser inom en patient.

I övrigt bekräftades tidigare fynd såsom att drivande punkt-mutationer i stort sett saknades och att större strukturella förändringar såsom deletioner och amplifieringar av specifika kromosom-armar är vanligt i SI-NET.

De aktuella fynden har stor betydelse för förståelsen av SI-NET och öppnar upp helt nya forskningsområden inom SI-NET-forskning. De innebär även att en del tidigare forskning behöver omvärderas samt har en del direkta implikationer när det gäller klinisk handläggning.

NYTT UPPLÄGG FÖR STUDIER

Fyndet att multipla tumörer uppkommer oberoende av varandra är i linje med ett framväxande cancerforskningsfält som studerar en så kallad ”field effect”, det vill säga att ett avgränsat anatomiskt område påverkas av externa faktorer som utgör riskfaktorer för tumörutveckling[4]. Detta skulle kunna utgöra en förklaringsmodell för uppkomst av SI-NET och är ett helt nytt uppslag för framtida studier. Externa faktorer som påverkar tumöruppkomst och eventuellt även tumörprogression är extra intressant i SI-NET då de, som tidigare nämnts, ofta saknar tumördrivande mutationer.

Vidare ger observationen att flera tarmtumörer har metastatisk potential ett nytt teoretiskt underlag till de aktuella rekommendationerna att man bör försäkra sig om att samtliga tarmtumörer avlägsnas vid kirurgisk behandling. Dock innebär resultaten även att biopsier av enstaka metastaser riskerar att inte vara representiva för övriga tumörer inom en patient då genetiskt orelaterade tumörer kan ses inom en patient. Detta utgör ett observandum dels vid klinisk handläggning baserad på biopsimaterial, dels vid tolkningen av tidigare forskningsfynd som utgått från genetiska karakteriska hos enstaka tumörer från patienter och korrelerat dessa med kliniska utfall.

Slutligen är fynden intressanta även ur ett bredare cancerperspektiv då det väcker frågor kring vilka molekylärbiologiska mekanismer som styr tumöruppkomst, tumörväxt och metastasering i frånvaro av cancer-drivande mutationer.

AKTUELL ARTIKEL:

Independent somatic evolution underlies clustered neuroendocrine tumors in the human small intestine

Erik Elias, Arman Ardalan, Markus Lindberg, Susanne E. Reinsbach, Andreas Muth, Ola Nilsson, Yvonne Arvidsson & Erik Larsson

Nature Communications volume 12, Article number: 6367 (2021)

REFERENSER:

1. Gangi, A. et al. Multifocality in small bowel neuroendocrine tumors. J. Gastrointest. Surg. 22, 303–309 (2018).

2. Francis, J. M. et al. Somatic mutation of CDKN1B in small intestine neuroendocrine tumors. Nat. Genet 45, 1483–1486 (2013).

3.Dasari, A. et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. JAMA Oncol. 3, 1335–1342 (2017).

4. Curtius, K., Wright, N. A. & Graham, T. A. An evolutionary perspective on field cancerization. Nat. Rev. Cancer 18, 19–32 (2018).

ERIK ELIAS, PHD, ÖVERLÄKARE KIRURGI, SEKTIONEN FÖR ENDOKRIN- OCH SARKOMKIRURGI, FORSKARE VID GÖTEBORGS UNIVERSITET, ERIK.ELIAS@GU.SE

Rekommenderad av NT-rådet[1]

NU 5-ÅRSUPPFÖLJNING AV DUBBEL IMMUNTERAPI VID AVANCERAD NJURCELLSCANCER

OPDIVO® + YERVOY®

(nivolumab) (ipilimumab)

Vid 5-årsuppföljningen var 43% av patienterna med intermediär eller dålig prognos fortfarande vid liv[2]

Patienter at risk

OPDIVO + YERVOY	425	372	332	306	270	241	220	207	196	181	163	79	2	0
SUNITINIB	422	353	291	237	206	184	169	151	137	125	112	58	3	0

- **Rekommenderas av NT-rådet som förstahandsval till patienter med intermediär/hög risk**
- **5-årsdata visar att OPDIVO + YERVOY rapporterat den längsta medianöverlevnaden (47 mån) hittills i en fas III-studie hos patienter med intermediär och dålig prognos**
- **OPDIVO + YERVOY visar fortsatt varaktiga responser med en ännu ej uppnådd mediantid efter 5 års uppföljning**

1 NT-rekommendation - www.janusinfo.se
2 Motzer *et al*, Conditional survival and 5-year follow-up in CheckMate 214: first-line nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. Poster 661P at ESMO 2021.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01FF01. **Indikationer**: Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med:
- avancerad njurcellscancer med intermediär/dålig prognos i första linjen i kombination med Yervoy
- avancerad njurcellscancer i första linjen i kombination med kabozantinib
- avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Opdivo är associerat med immunrelaterade biverkningar som kan påverka flera system i kroppen samtidigt. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Opdivo eller kombinationsbehandling med 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, och med liknande frekvens när Opdivo administrerades i kombination med kabozantinib, jämfört med Opdivo som monoterapi. *Njurcellscancer:* När Opdivo ges med kabozantinib har högre frekvens av ALAT- och ASAT-stegring, Grad 3 och 4, rapporterats jämfört med Opdivo monoterapi. Leverenzymvärden ska monitoreras innan behandling påbörjas och regelbundet under pågående behandling. Följ riktlinjerna i respektive produkts produktresumé. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml, 12 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 1 februari 2022. 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:
- avancerad njurcellscancer hos vuxna med intermediär/dålig prognos i kombination med Opdivo som första linjens behandling.

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 7 januari 2022. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

Tankar apropå dödshjälpsdiskussionen:

Utan hopp kan man

Efter det uppmärksammade – nästan spektakulära – avslutande av livet i slutstadiet av plågsam ALS av en folkkär sommarpratare, med mera, har debatten om dödshjälp blossat upp igen. Dessvärre förs diskussionen i massmedia oftast med mycket obevekliga ord, trots att verkligheten är så mycket mer nyanserad. Jag vill därför här ge några personliga reflektioner av den arten som mer sällan hörs i diskussionen om assisterat självmord. Jag är emellertid helt ointresserad av att ge rekommendationer av hur andra bör tycka i frågan, mer än att det i denna fråga gäller att inte tänka i schabloner utan att förstå att ett problem kan ha mer än en lösning och att vi kan tänka olika men ha det mesta rätt på ömse håll ändå.

HUR LÅNGT HAR VI KOMMIT IDAG?

Jag var medicinstudent på 60-talet och ivrig att lära mig allt, allt. I första hand ingick då den praktiska medicinen – hur ska jag göra praktiskt för att bli en bra läkare? – men för oss som upplevde ”68-åren” var det naturligt att också ta upp sociala och psykologiska (ibland kallade etiska) aspekter på det vi stod inför. Såsom helt oerfarna hade vi ofta skarpa och djärva lösningar på problemen och var mycket nöjda med oss själva. När jag nu har 50 år bakom mig sedan jag började som AT-läkare är jag inte lika skarp och djärv i mina uttalanden längre (även om grundkoncepten finns kvar) och någon kanske säger att jag mjuknat i ryggen. Själv tror jag att jag fått erfarenheter av livets olikheter och förståelse för att man måste ta hänsyn till flera aspekter samtidigt.

Min far var distriktsläkare på 1960-talet och berättade att han underlåtit att behandla lunginflammationer och urinvägsinfektioner på döende människor, och det verkade så enkelt och rimligt. I flertalet fall är det kanske nästan lika enkelt idag för geriatrikern och distriktsläkaren, medan neonatologen, intensivvårdsläkaren, onkologen och neurologen

– kanske, kanske – har det svårare idag. Svårigheterna består mest i att vi kan så mycket idag, och att vi människor har en större benägenhet att försöka göra något än att hejda oss och låta bli att agera. Tekniska möjligheter är emellertid inte liktydigt med tekniska skyldigheter. Kunskapen ger oss således inte rätt att enbart tänka i evidensbaserade termer eftersom livet självt har så få evidens om hur det ska levas respektive avslutas.

Det finns goda argument både för och emot assisterat döende. I Statens medicinsk-etiska råds (SMER) kunskapssammanställning (2017) ställs de vanligast förekommande argumenten i relation till empiriska data. De argument som är av värdekaraktär blir då oftast kvar i debatten, men de praktiska effekterna av sammanställning ger inte heller idag ett rakt svar på frågan.

NÄRMARE 100 000 SVENSKAR DÖR VARJE ÅR

När vi nu lever i en era då en majoritet av alla läkare och sköterskor tror på ”personcentrerad vård” är det svårt att tänka sig att alla som avlider ska göra det på samma sätt – och därför bör få samma vård. Några kommer att avlida plötsligt genom en trafikolycka, andra på minuter eller timmar efter en hjärtinfarkt eller hjärnblödning, en betydande andel dör i sömnen därhemma och många andra under ordnade och förutsedda förhållande på sjukhus. Vi avlider på olika sätt!

Min erfarenhet är emellertid att det finns några sätt att dö på som alla vill försöka undvika. Det ena är ett utdraget lidande i en situation då döden är den enda utvägen – lidande måhända var något moraliskt gott en gång i tiden, men det är det inte längre. Den andra situationen ingen vill

inte leva

avlida i är på en intensivvårdsavdelning kopplad till en respirator, med slangar och kanyler överallt och med total oförmåga att kunna påverka vad som sker. Men, de flesta avlider under ordnade förhållanden efter att ha kunnat ta adjö av sina anhöriga. Döden är i de flesta fall inte något som upplevs som ett stort problem, men snarare en händelse och ett förlopp som vi inte har någon vana vid.

EN KVANTITATIV ASPEKT

Ett bekymmer i den pågående debatten är att det i diskussionen ofta verkar som om motståndarna till assisterad dödshjälp tycks tro att om handlandet tillåts – moraliskt eller juridiskt – så kommer det att bli en stor kvantitativ verksamhet. Det liknar lite argumentet som mamman har när barnet inte ställer undan sina skor utan låter dem stå precis innanför dörren: ”Tänk om alla gjorde så? Då skulle vi snart inte kunna komma in genom dörren?” Nej, om tusentals eller fler skulle ställa skorna precis innanför dörren skulle det bli ett problem – men om ett eller några barn gör det är det faktiskt ett lätt lösbart problem (om det är ett problem över huvud taget).

Vi bör också dra lärdom av hur man löst det i andra länder, frågan är faktiskt löst i det tjugotal länder och delstater genom att dödshjälp är tillåten. Hur har det gått där: Är det ett ständigt ökande antal som väljer denna utväg? Har möjligheten förvanskats av kommersiella krafter? Har förtroendet för sjukvården i livets slutskede minskat i dessa länder och finns det där personer som är rädda för att bli utsatta för dödshjälp mot sin vilja?

Det är således viktigt att inte bara lägga etiska, kvalitativa aspekter på frågan utan att också tänka in det kvantitativa problemet – man skall inte göra det större än det är.

KAN MAN LITE PÅ LÄKARNA?

Läkarna har en speciell position i den mänskliga samvaron genom att de så påtagligt kan påverka liv och död. Alla vet att läkarna inte är gudar i så måtto att de inte kan rädda alla till livet – den medicinska kunskapen kan inte trumfa att alla någon gång kommer att dö. Det hindrar inte att dagens medicinska utövare har fantastiska möjligheter att bota också patienter med mycket svåra sjukdomar, ibland med några enkla penicillintabletter, ibland genom maximala intensivvårdsinsatser. Samtidigt visar exempel som refereras i massmedia att relativt begränsade fel i diagnostik eller terapi kan bli fatala. Det vet alla och är nästan alltid benägna att acceptera.

Samtidigt finns det ju situationer där medborgarna lämnat mycket svåra beslut till läkarkåren och där enskilda läkare – oftast efter diskussion med sina närmsta medarbetare – praktiskt kommer att bestämma över liv och död. Åtgärder vid mycket för tidigt födda barn kan vara ett exempel, vården efter mycket stora hjärnskador kan vara en annan. Varje sådant enskilt beslut kan diskuteras, men vi känner ännu inte till något bättre sätt än att överlåta till kloka läkare att ta besluten i dessa fall, och det förefaller som om huvudparten av befolkningen tycker att det är så man vill ha det.

Tror vi då att befolkningen – de kommande patienterna – inte kommer att lita på läkarnas omdömesförmåga i dessa svåra fall även när man i vissa lägen tar beslut som innebär att patienterna dör. I vissa fall har man ju formaliserat beslutsprocessen direkt eller indirekt som exempelvis när det gäller att stänga av en respirator hos hjärndöda individer. Är det sannolikt att eventuellt tillåtande av dödshjälp under specificerade förhållanden kommer att minska patienternas

förtroende för läkarna – eller kanske kommer förtroendet till och med att öka? Måste det bästa bli det näst bästas fiende?

EXISTENTIELLA FRÅGOR

Ytterst kommer naturligtvis frågan om att eventuellt tillåta dödshjälp vara en fråga om hur vi ser på livet och dess mening. Det är uppenbart att alla vill leva så länge som möjligt så länge livet är bra, men för de flesta blir livets längd till slut underordnat livets innehåll. När människorna ser slutet av livet närma sig sätter de ofta upp ganska konkreta mål, där exempel är ”jag vill se mina barnbarn växa upp”, ”jag vill se X en gång till innan jag dör” eller ”jag vill vara med på min dotters bröllop till sommaren.” När livet börjar bli tunt och ensamt är dessa mål till hjälp att uthärda dagens tilltagande svårigheter, vilka så småningom kan betyda både smärta, minnessvårigheter och allt högre grad av beroende av andra. Det är dock högst rimligt att tänka sig att det finns en situation då det inte längre finns något ytterligare mål man vill uppleva och att det inte längre finns något hopp. Då är det svårt att leva vidare.

Det saknade hoppet exemplifieras också – fast mindre uttalat – av att man inte sällan, då den ena parten efter ett långt äktenskap dör, även den andra parten ganska snart gått bort. Det handlar då inte om depression, självmord eller assisterat självmord utan om att den inre mening livet haft har försvunnit. Det finns också exempel på personer som haft ett lång framgångsrikt och lyckligt liv men som när den utåtriktade delen av livet tagit slut ganska snart säger att de önskar att de fick sluta sina dagar. De säger det inte i sorg eller depression utan eftersom de tycker sig ha levat tillräckligt. Ibland kan det kännas rimligt.

Vi måste också inse att vi aldrig kommer att komma fram till en situation där 100 procent av befolkningen – eller ens läkarkåren – har samma uppfattning i frågan. Det måste vi acceptera och leva vidare med sida vid sida på samma sätt som vi gör trots att det exempelvis finns abortmotståndare och vaccinationsmotståndare, om än i minoritet.

SLUTORD

Det är viktigt att vi alla visar full respekt för varandras ställningstaganden utan att lägga den egna slutsatsen som mall för andras och vi måste förstå det orimliga i att alla kommer att dö på samma sätt – liksom vi faktiskt lever olika liv. Vi måste därför fortsätta detta samtal om livets slut med full respekt för den andre, oavsett vad denne står för och undvika att använda ord som ”aldrig” och ”alltid.”

Vi har redan en lagstadgad rätt att tacka nej till vårdåtgärder vi inte vill vara med om. Det gäller även livsförlängande åtgärder. Även den som tackar nej till livsförlängande åtgärder har dessutom full rätt till symtomlindring, omsorg och närståendestöd som behövs.

Vi behöver alla hopp för att kunna leva, och de flesta behöver mycket stöd för att kunna dö på ett bra sätt också.

ÅKE ANDRÉN SANDBERG

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. Braftovi produkresumé 2022-01-24; **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, Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, 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 2022-01-24. 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 Oktober 2021

Pierre Fabre Pharma Norden AB

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

BRAFTOVI® ▼ (encorafenib)

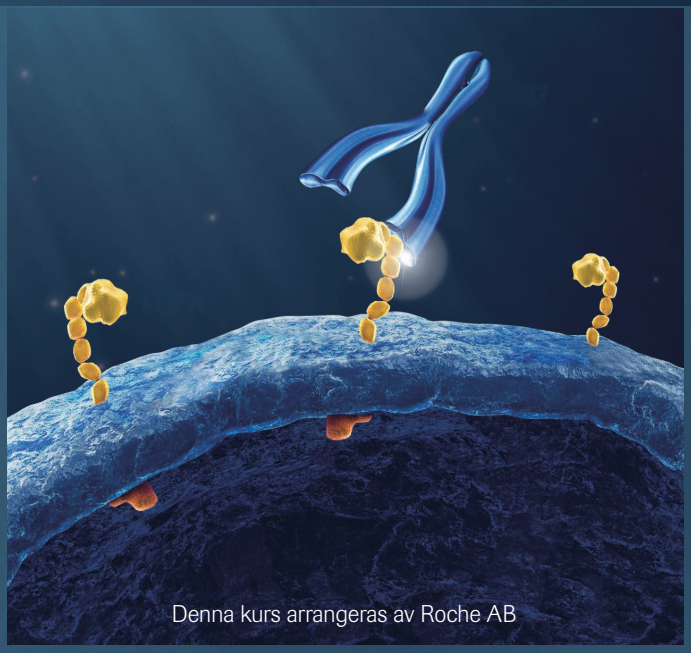
Lymfatiska maligniteter –
molekylär patologi och behandling – nu och i framtiden

Ulfsunda slott | 6-8 april 2022

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

Med vänlig hälsning Roche AB

Ulla Klinga, Medicinsk projektledare



M-SE-00000626

Kursansvariga:

Professor Mats Jerkeman, Lund
Professor Birgitta Sander, Stockholm
Docent Björn Wahlin, Stockholm
Docent Daniel Molin, Uppsala
Docent Kristina Drott, Lund
Professor Per-Ola Andersson, Borås
Professor Richard Rosenquist Brandell, Stockholm

Program

Onsdag 6 april

09.30 – 10.00	Samling med kaffe och smörgås
10.00 – 10.10	Välkomna samt praktisk information
10.10 – 10.30	Introduktion lymfom
10.30 - 10.40	Paus
10.40 – 11.40	Basal lymfompatologi och genetik
11.40 – 12.40	Indolenta B-cellslymfom
12.40 – 13.40	Lunch
13.40 – 15.10	Aggressiva B-cellslymfom
15.10 – 15.40	Kaffe
15.40 – 16.40	Patientfall 1
16.40 – 17.40	Patientfall 2
	Middag

Torsdag 7 april

09.00 – 10.00	Mantelcellslymfom
10.00 – 10.30	Kaffe
10.30 – 11.45	KLL
11.45 - 12.15	Epigenetik
12.15 - 13.15	Lunch
13.15 - 14.30	T-cellslymfom
14.30 - 15.15	Hodgkinlymfom
15.15 - 15.45	Kaffe
15.45 - 16.45	Patientfall 3
16.45 - 17.45	Patientfall 4
	Middag

Fredag 8 april

08.30 – 09.30	CAR-T celler
09.30 – 10.15	Bispecifika antikroppar
10.15 – 10.45	Kaffe
10.45 – 11.30	Hudlymfom
11.30 - 12.00	Framtidens lymfombehandling
12.00 - 13.00	Lunch och avfärd

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

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

Lipus har granskat och godkänt denna kurs.
Fullständig kursbeskrivning finns på www.lipus.se Lipus-nr 20210085

INBJUDAN HAR SKICKATS TILL LÄKARE MED KOPIA TILL VERKSAMHETSCHEF VID ONKOLOGKLINIK

BRISTOL MYERS SQUIBB BJUDER IN TILL LUNCHWEBINAR

Immunotherapy or Target Therapy in first line setting in advanced melanoma?

– Professor Atkins presenterar DREAMseq-studien

Varmt välkommen till ett lunchwebinar med möjligheten att ta del av diskussion kring behandling av patienter med BRAF-muterat metastaserat malignt melanom.

Lyssna till när Professor Atkins går igenom resultaten från DREAMseq-studien[1] som presenterades under ASCO Plenary Series i november 2021. Efter presentationen följer en dialog mellan Professor Atkins och docent och onkolog Lars Ny kring behandling av patienter med BRAF-muterat melanom.

Varmt välkommen

hälsar vi som arbetar med immunonkologi på BMS

ANMÄL DIG HÄR!

Tisdag 8 mars 2022 **Kl. 12.00–12.30**

FÖRELÄSARE

Michael Atkins, Deputy Director & Professor, Georgetown University Medical Center

Michael B. Atkins, MD, is deputy director of the Georgetown Lombardi Comprehensive Cancer Center and the Scholl Professor and vice chair of the Department of Medical Oncology at Georgetown University Medical Center. He is an internationally recognized expert in the management of patients with high-risk and metastatic melanoma or kidney cancer.

MODERATOR

Lars Ny, docent och onkolog, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Lars Ny, docent och överläkare är ansvarig vid onkologens kliniska prövningsenhet på Sahlgrenska universitetssjukhuset och lektor i immunonkologi vid Göteborgs universitet där han bedriver forskning inom immunterapi vid hud- och ögonmelanom.

Bristol Myers Squibb står för arvode till föreläsare vid sammankomsten. Anmälan kräver huvudmannens godkännande. Det åligger den enskilde deltagaren att inhämta detta.

1 Atkins M. *et al.* DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing) a Phase III Trial: ECOG-ACRIN EA6134. Oral presentation at: ASCO; 11/2021, virtual plenary session.

Bristol Myers Squibb™

BMS IO Webinar

Molekylär onkologi –
från organ till signalväg i klinisk vardag

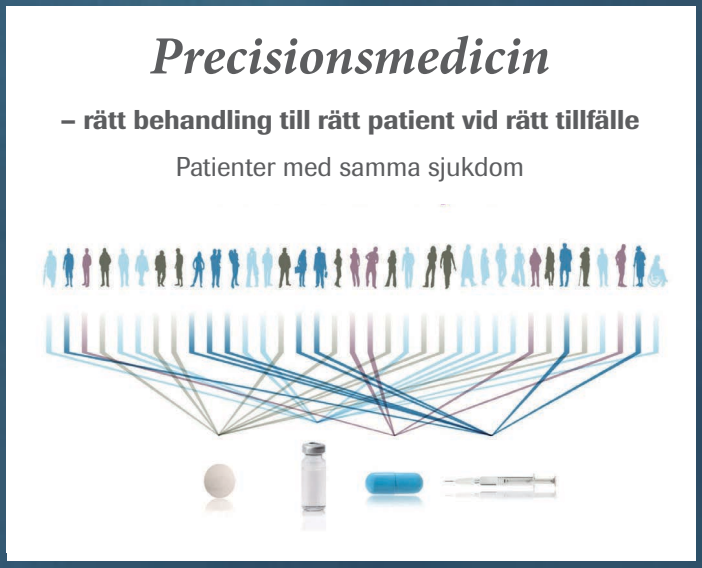
Steningevik Konferens | 21 - 23 september 2022

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



M-SE-00000664

Denna kurs arrangeras av Roche AB

Kursansvariga och föreläsare

Daria Glaessgen, Stockholm
Fredrik Enlund, Kalmar
Helga Hagman, Lund
Håkan Axelson, Lund
Jens Enoksson, Lund
Karin Holmsten, Stockholm
Marie Klintman, Lund
Max Levin, Göteborg
Michael Bergqvist, Uppsala

Program

Onsdag 21 september

09.00 – 09.30	Samling med kaffe och smörgås
09.30 – 09.40	Välkomna samt praktisk info
09.40 – 12.00	Allmän tumörbiologi, mekanismer och signalvägar
12.00 – 13.00	Lunch
13.00 – 14.30	Molekylär patologi
14.30 - 15.00	Tumörimmunologi
15.00 – 15.30	Kaffe
15.30 – 17.30	Bröstcancer
19.00	Middag

Torsdag 22 september

08.30 – 10.00	Malignt melanom
10.00 – 10.30	Kaffe
10.30 – 12.15	Lungcancer
12.15 – 13.15	Lunch
13.15 – 15.00	Gastrointestinala tumörer
15.00 – 15.30	Kaffe
15.30 – 17.30	Patientfall gruppdiskussioner
19.00	Middag

Fredag 23 september

08.30 – 10.00	Urologiska tumörer
10.00 – 10.30	Kaffe
10.30 – 12.00	Gynekologisk cancer
12.00 – 12.45	Patientfall gruppdiskussioner
12.45 – 13.00	Sammanfattning, reflektion och avslut
13.00	Lunch

För utbildningen utgår en deltagaravgift på 2500 kronor. Kostnaden för hotellrummet inklusive frukost (för de som önskar) är 2000 kronor/natt.

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 20220017

WEBBINAR

Inbjudan är skickad till Verksamhetschef och Hälso- och sjukvårdspersonal med intresse för njurcancer.

Lunchwebbinar: Tema avancerad njurcellscancer

Terapihantering

– immunterapi (IO) i kombination med tyrosinkinashämmare (TKI)

Kombinationen IO+TKI har sedan en tid tillbaka varit tillgängligt som ett behandlingsalternativ i första linjen till patienter med avancerad njurcellscancer.

Syftet med webbinaret är att öka kunskapen om terapihantering med kombinationen och föreläsningen kommer framför allt att fokusera på överlappande toxicitet och hur man hanterar det.

Ta chansen att delta och lyssna – anmäl dig till vårt webbinar redan idag! Det kommer också finnas möjlighet att ställa frågor till föreläsaren under sändningen.

- **Fredag den 8 april 2022, kl. 12.30–13.15**

Föreläsare:
Dr Moshe Ornstein
Taussig Cancer Institute,
Cleveland Clinic, Ohio
USA

ANMÄLAN:

Använd länken **www.pfi.sr/oRS** eller **scanna QR-koden**.[1)]

När du anmält dig får du en bekräftelse på din anmälan via mejl.
Dagen innan webbinariet får du en länk via mejl, som du använder för att se föreläsningen.
Har du frågor om föreläsningen, vänligen kontakta: bonnie.radmark@pfizer.com
eller nicola.detta@merckgroup.com

Pfizer och Merck står för kostnaden för föreläsaren.

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

MERCK Pfizer

Merck AB Frösundaviks allé 1, Solna | Box 3033, 169 03 Solna, Sweden | Tel 08-562 445 00 | www.MERCKgroup.com/se-sv
Pfizer AB Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna, Sweden | Tel 08-550 520 00 | www.pfizer.se

SE-AVEKI-00078 Februari 2022

Karolinska Hematology Seminar XX

September 8-9, 2022 at Steningevik

In 2022, the Karolinska Hematology Seminar is organized for the twentieth 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 8

10.00-10.20	Coffee
10.20-10.30	Welcome *Magnus Björkholm, Karolinska University Hospital Solna, Stockholm, Sweden*

State-of-the-art lectures on acute lymphoblastic leukemia, complement-mediated anemias, and myeloproliferative neoplasms

10.30-12.00	Acute lymphoblastic leukemia: an update *Josep-Maria Ribera, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain*
12.00-13.00	Lunch break
13.00-14.30	Complement-mediated anemias: an update *Marie Scully, Department of Haematology, University College Hospital, London, UK*
14.30-14.40	Pause/Leg-stretch
14.40-16.10	Myeloproliferative neoplasms: an update *Alessandro Vannucchi, University of Florence, Azienda Ospedaliera-Universitaria Careggi, Florence, Italy*
16.10-16.30	Coffee break

Special topic

16.30-18.00	Investing in medical and health research: an investor´s perspective *Björn Odlander, HealthCap, Stockholm, Sweden*

Friday September 9

State-of-the-art lectures on indolent lymphomas, T-cell engaging therapies, and aggressive lymphomas

08.30-09.50	Indolent lymphomas: an update *Stefano Luminari, Hematology Unit, Azienda USL IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Modena, Italy*
09.50-10.00	Pause/Leg-stretch
10.00-11.20	T cell-engaging therapies – BiTEs, Car T cells and beyond *Ralf Bargou, Comprehensive Cancer Center Mainfranken, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany*
11.20-11.40	Pause
11.40-13.00	Aggressive non-Hodgkin lymphoma: an update *Catherine Thieblemont, Hôpital Saint-Louis, Hemato-Oncologie, Paris, France*
13.00	End of seminar

The seminar takes place at Steningevik Konferens, located 10 minutes from Arlanda by car.
Participation fee for the two-day seminar is SEK 3,000 (accommodation SEK 2,130 included but excluding VAT).
If you would like to participate one day, the participation fee is SEK 500 (excl. VAT).
The cost will be billed from Academic Conferences.
In accordance with the agreement between SKL and LIF the costs refers to accommodation (SEK 2,130) and meals.
Karolinska Hematology Seminar is for you who are clinically active in hematology or oncology.
You register on
https://reg.akademikonferens.se/hematologyseminar2022 by August 2, 2022 at the latest.
Once your application is received, it's binding and the "first come first served" principle is applied.
For questions, please
e-mail: hematologyseminar@akademikonferens.se

Welcome!
Magnus Björkholm
Karolinska University Hospital Solna

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

Karolinska Institutet

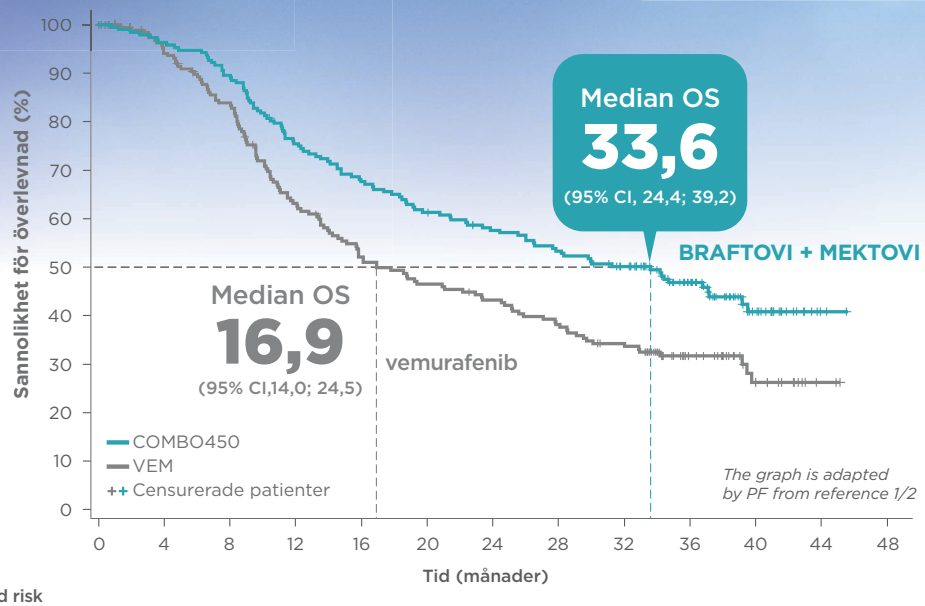
The seminar is supported by

Pfizer Roche Celgene | Bristol Myers Squibb Company

Ingår i läkemedels-förmånerna

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

Totalöverlevnad:[1,2]



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

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, 0,47–0,79]) P<0,0001 i jämförelse med VEM[1,2]

Referenser: 1. Braftovi® produktresumé, senaste översyn 2022-01-24. **2.** Mektovi® produktresumé, senaste översyn 2022-01-24.

▼ Dessa läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Braftovi® ▼ (enkorafenib) Rx, F, Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EC03
Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. **Beredningsform:** Kapslar á 50 mg eller 75 mg. **Verksam beståndsdel:** enkorafenib. **Dosering:** Behandling med enkorafenib ska inledas av och ske under översyn av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. *Melanom:* Rekommenderad dos enkorafenib är 450 mg (sex 75 mg-kapslar) en gång dagligen, när det används i kombination med binimetinib. *Kolorektal cancer:* Rekommenderad dos enkorafenib är 300 mg (fyra 75 mg-kapslar) en gång dagligen, när det används i kombination med cetuximab. **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:** 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. Fullständig information om varningar och försiktighet finns i avsnitt 4.4 i produktresumén 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, 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 avsnitt 4.5 i produktresumén. Produktresuméns senaste översyn 2022-01-24.

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:** Behandling med binimetinib i kombination med enkorafenib ska inledas av och ske under översyn av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. 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 $BRAF^{V600}$. **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 . Fullständing information om varningar och försiktighet finns i avsnitt 4.4. i produktresumé för MEKTOVI. **Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner:** UGT1A1-inducerare ska användas med försiktighet. Inducerare av CYP1A2 enzymer och inducerare av P-gp transportproteiner kan minska binimetinibexponeringen. Binimetinib är en potentiell inducerare av CYP1A2, och en svag inhiberare av OAT3, och försiktighet ska vidtas när det används tillsammans med känsliga substrat. Fullständig information finns avsnitt 4.5 i produktresumén. Produktresuméns senaste översyn 2022-01-24.

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, www.pierrefabrepharma.se

Pierre Fabre Pharma Norden AB

BRAFTOVI® (enkorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib)

SE/BRAF/01/22/0002 Februari 2022

© 2022 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.

Somatuline® autogel®
lanreotide

Borta bra men hemma bäst.

Det ska vara enkelt att vara patient och sjukvårdspersonal. Med Somatuline® Autogel®, som har indikation för behandling av olika neuroendokrina tumörer, kan patienten ges möjlighet att självmedicinera i hemmet eftersom injektionen ges subkutant.[1,4]

En studie visar dessutom att 97,8 % av sjuksköterskor föredrar vår spruta framför sprutan som används vid annan långverkande somatostatinanalog.[2,3] Kanske beror det på att injektionen är okomplicerad?[3]

Referenser: **1.** Somatuline® Autogel® injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Produktresumé 2021-11-02. **2.** CLARINET: Caplin M., et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. New Engl J Med 2014;371(3):224–33 **3.** 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). **4.** 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.

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 november 2021). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

IPSEN
Innovation for patient care

SOM-SE-000220 2022 02