i sverige
Onkologi
den oberoende tidningen för svensk cancervård



PRECISIONS-MEDICIN lovande för immunterapi

Så utvecklades Stratipath

Alternativa metoder för upptäckt av hudcancer

RATTAR TRE JOBB och ett storband – *möt Annika Sjövall*

nr 4-22



IBRANCE®
palbociklib

NY REKOMMENDATION I VÅRDPROGRAMMET FÖR BRÖSTCANCER![1]

Postmenopausala kvinnor bör få AI (anastrazol eller letrozol) (A). Tillägg av CDK 4/6-hämmare ***bör*** *ges som första linjens behandling till alla patienter som bedöms vara lämpliga för kombinationsbehandling (A).**

IBRANCE – den mest använda CDK 4/6-hämmaren i Sverige.[2]

* Behandlingsrekommendation A: Konsistenta data utifrån flera randomiserade studier eller metaanalyser.

Ref. 1. Nationella vårdprogrammet för bröstcancer, version 4.0. **2.** Socialstyrelsens läkemedelsregister, Juli 2022.

IBRANCE® (palbociklib), L01EF01, 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 hormon-frisättande 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 2022-07.** www.pfizer.se.

PP-IBR-SWE-0682, Aug-2022

Pfizer Breakthroughs that change patients' lives®

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

pfizer.se

redaktörens rader



Forskare som tecknar serier – och två nya i redaktionsrådet

Välkommen till höstutgivningen 2022!

Jag börjar med att presentera två glädjande nytillskott i redaktionsrådet. Det är docent Niklas Loman, bröstcanceronkolog och överläkare vid Skånes universitetssjukhus, som tar över efter Elisabet Lidbrink som under lång tid bistått med kloka råd när det gäller publicistiska frågor på bröstcancer-området. På hematologisidan säger jag välkommen till Tove Wästerlid som träder in efter avgående Ulla Olsson Strömberg. Hon är ST-läkare på Hematologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, och post-doc på Enheten för klinisk epidemiologi vid Karolinska Institutet. Tove Wästerlid, som valt hematologin för bland annat ”spännande och varierande sjukdomar med mycket patientkontakt”, har redan bidragit med flera referat från olika hematologikonferenser – och fler kommer!

En annan ”administrativ nyhet” är att Onkologi i Sverige fått en ny hemvist hos Add Health Media. Tidskriften ingår därmed i ett större kommunikativt sammanhang hos en av Nordens största aktörer inom medicin- och hälsovårdskommunikation. Läs mer om företagsförvärvet och de nya ägarnas ambitioner på sidan 14.

Den här utgåvan är sprängfylld av intressant läsning. På sidan 18 möter du Pedro Velica, immunolog, cancerforskare – och känd serietecknare. Och på sidorna 64–69 intervjuas kolorektalkirurgen Annika Sjövall, som menar att det är bra för en kirurg att vara ”lagom neurotisk”. När hon inte opererar, forskar eller styr upp vårdprocesser inom RCC sjunger hon i storband, gör anatomiska illustrationer och tävlar i dressyr. Här sitter det inte fast!

Missa inte heller den intressanta historien bakom utvecklingen av analysverktyget Stratipath, ett utmärkt exempel på vägen från akademisk forskning till precisionsdiagnostik i rutinsjukvården. Johan Hartmans arbete kan du ta del av på sidan 70. Nya sätt att diagnostisera hudcancer beskrivs på sidan 52 och nästa generations CAR-T-celler på sidan 36.

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 berikande och hoppingivande läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör



Omslagsfoto: Pär Olsson

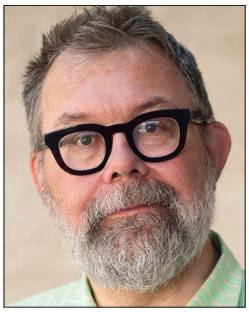
redaktionsråd



Tove Wästerlid
ST-läkare,
Hematologkliniken vid Karolinska Universitets-sjukhuset och post-doc på Enheten för klinisk epidemi-ologi vid Karolinska Institutet



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



Niklas Loman
Docent, Lunds universitet och bröstcanceronkolog vid Skånes universitets-sjukhus



Georg Holgersson
Specialistläkare i onkologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala



Ola Bratt
Professor, överläkare
Avdelning urologi
Sahlgrenska akademin
Göteborgs universitet

Ansvarig utgivare:	Patrik Gustavsson
VD:	Rikard Ekberg
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:	c/o Convendum Gävlegatan 16 (Box 6019) SE-102 31 STOCKHOLM
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 som är helägt av Curus 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

TS tidskrifter

Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 5 000 exemplar

VENCLYXTO® (venetoklax)

VENCLYXTO
– REKOMMENDERAD
I ALLA LINJER VID KLL[1]

NYTT
VÅRDPROGRAM

DESIGNAD FÖR ATT AVSLUTAS

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



*** VENCLYXTO® i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL).**
VENCLYXTO® i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling.

1. RCC i samverkan. Nationellt vårdprogram KLL version 6.0, 25 januari 2022.

VENCLYXTO® (venetoklax)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Övriga antineoplastiska medel, L01XX52, Rx. Beredningsform och styrka: Filmdragerade tabletter i styrkorna 10, 50 och 100 mg. Indikationer: VENCLYXTO i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). VENCLYXTO i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling. VENCLYXTO som monoterapi är indicerat för behandling av KLL: hos vuxna patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller hos vuxna patienter utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg. Varningar och försiktighet: VENCLYXTO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats hos vissa patienter, vilket ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner. Datum för senaste översyn av SPC 21 juni 2021. För fullständig information och pris, se www.fass.se. Ingår i läkemedelsförmånen (F) med begränsning. Subventioneras endast för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) vid följande godkända indikationer: i kombination med obinutuzumab vid tidigare obehandlad KLL, i kombination med rituximab för patienter som fått minst en tidigare behandling, samt som monoterapi för behandling av KLL hos patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som är olämpliga för eller som har sviktat på en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg, eller utan 17p-deletion eller TP53-mutation efter terapisvikt på både kemoimmunterapi och en hämmare av B-cellsreceptorns signalväg.

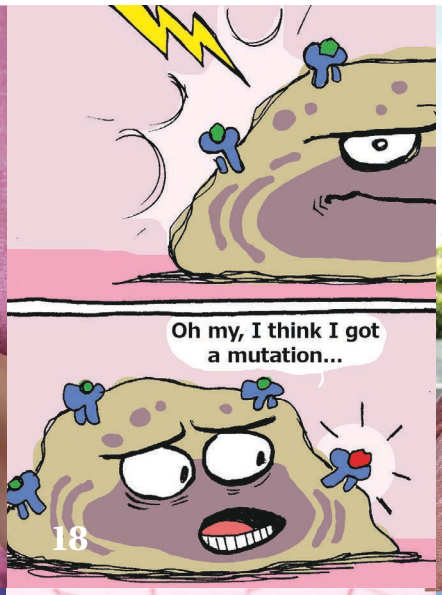
SE-VNCCLL-200030v4.0 2022

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

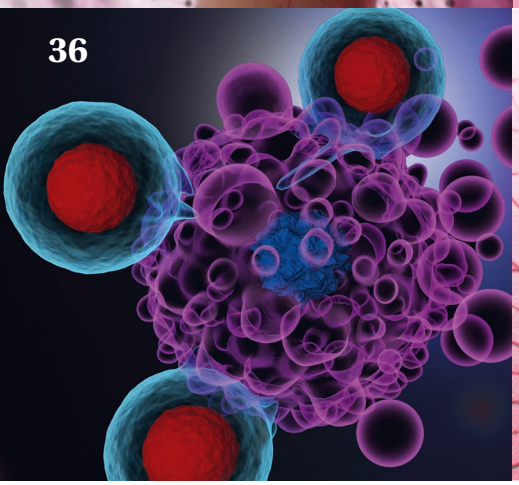
VENCLYXTO®
venetoklax tabletter

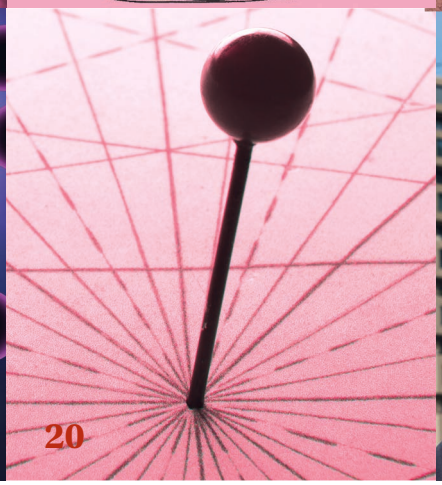
innehåll













Företagsförvärv

Add Health Media ny hemvist för OiS 14
Evelyn Pesikan, Bosse Johansson

OiS Uppmärksammar

Forskningsetik i tecknade serier 18
Evelyn Pesikan

Immunterapi

Precisionsmedicin – lovande väg framåt 20
Mattias Belting

Testikelcancer

Erfarenheter av centraliseringen 26
Anna Grenabo Bergdahl

CAR-T-cellsterapi

Behandling kan bli ännu bättre 36
Magnus Essand

Medicinhistoria

Ernst von Leyden en glömd pionjär 42
Nils Hansson

Tumörtillväxt

Så skyddar GIT1 mot bröstcancer 46
Per Uhlén, Ayako Miyakawa

Hudcancer

Alternativ metod för tidig upptäckt 52
Maxim Morin, Skaidre Jankovskaja

Neuroonkologi

TTFields i fokus på SNOG-konferensen 58
Evelyn Pesikan, Bosse Johansson

Forskarporträtt

”En kirurg ska vara lagom neurotisk” 64
Evelyn Pesikan, Pär Olsson

Diagnostiska beslutsstöd

Utvecklingen av Stratipath 70
Johan Hartman

RCC i samverkan

Hans Hägglund blickar tillbaka 78
Lena Ivö

Utbildning

Immuno Oncology Seminar 84

Webbinarium om KRAS G12C-muterad NSCLC 85

IO-Veckan SOTA 86

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

REKOMMENDERAT AV NT-RÅDET[1]



FÖRSTA OCH ENDA GODKÄNDA PD-(L)1-HÄMMAREN FÖR BEHANDLING AV TIDIG TNBC

KEYTRUDA® + KEMOTERAPI INNAN OPERATION OCH FORTSÄTT KEYTRUDA® EFTER OPERATION[2]

PD-(L)1, programmerad celldödsligand 1; TNBC, trippelnegativ bröstcancer.

Referenser:

1. Keytruda (pembrolizumab) för neoadjuvant och adjuvant behandling av trippelnegativ bröstcancer. NT-rådets yttrande till regionerna, 2022-06-10.

2. KEYTRUDA produktresumé 05/2022.

För mer information om KEYTRUDA® vid TNBC skanna QR-koden

Läs NT-rekommendationen här

KEYTRUDA® (pembrolizumab), 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, PD-1/PDL-1-hämmare, L01FF02, Rx, Subventioneras ej, SPC 05/2022

INDIKATIONER:

Trippelnegativ bröstcancer (TNBC)

- KEYTRUDA i kombination med kemoterapi som neoadjuvant behandling, och därefter fortsatt som monoterapi för adjuvant behandling efter kirurgi, är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller tidigt stadie av trippelnegativ bröstcancer hos vuxna med hög risk för recidiv.
- KEYTRUDA i kombination med kemoterapi är indicerat för behandling av lokalt recidiverande inoperabel eller metastaserad TNBC hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 ≥ 10 enligt metoden CPS och som inte tidigare behandlats med kemoterapi för metastaserad sjukdom.

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 KEYTRUDA. Vid förekomst av immunrelaterade biverkningar ska nödvändiga åtgärder vidtas enligt anvisningar i produktresumén.
- Hos patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) har akut GVHD, inklusive GVHD med dödlig utgång, rapporterats efter behandling med KEYTRUDA.
- KEYTRUDA i kombination med kemoterapi ska användas med försiktighet till patienter ≥ 75 år efter noggrant övervägande av det potentiella nytta-riskförhållandet på individuell basis.

INTERAKTIONER: Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av KEYTRUDA bör undvikas på grund av potentiell påverkan på KEYTRUDA:s farmakodynamiska aktivitet och effekt.

För fullständig information se www.fass.se

MSD

msd.se | 08-578 135 00

Copyright © 2022 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.

SE-OBR-00011 06/2022

Keytruda godkänt för större patientgrupp med melanom

EU-kommissionen har godkänt Keytuda (pembrolizumab) för adjuvant behandling av vuxna och ungdomar från tolv års ålder med melanom i stadium IIB, IIC efter total resektion. Keytruda var tidigare redan godkänt för adjuvant behandling av vuxna i stadium III efter total resektion. Således blir Keytruda nu tillgänglig för adjuvant behandling av en större patientgrupp: stadium IIB-C och III.

Det nya europeiska godkännandet gällande Keytruda inom melanom baseras på resultaten från fas III-studien "Keynote 716", där man visat att Keytruda signifikant förlänger recidivfri överlevnad (RFS), vilket innebär en reduktion av risken för återfall eller död med 39 % (HR= 0,61, [95 % CI, 0,45–0,82]; p= 0,00046) jämfört med placebo i denna patientgrupp vid en medianuppföljning på 20,5 månader (interimanalys 2). Keytruda minskar, enligt studien KN-716, även risken för fjärrmetastaser med 36 % (HR=0,64 [95 % CI, 0,47-0,88]; p=0,00292) jämfört med placebo, vid en medianuppföljning på 26,9 månader (interimanalys 3).

Incidensen av biverkningar av grad 3 eller högre (oavsett orsak) var i studien KN716, 28,4 % för pembrolizumab (N=483) jämfört med 20,0 % för placebo (N=487). Incidensen av läkemedelsrelaterade biverkningar av grad 3 eller högre var 17,2 % för pembrolizumab jämfört med 4,9 % för placebo. En patient i pembrolizumabgruppen och fem patienter i placebogruppen dog på grund av biverkningar. Inga dödsfall var läkemedelsrelaterade. Incidensen av immunterapirelaterade biverkningar för pembrolizumab var 37,7 % jämfört med 9,3 % för placebo, vanligast var hypotyreos (17,2 % jämfört med 3,7 %) .

– En studie baserad på data från det Svenska Melanomregistret (SweMR) har visat att stadium IIB-C-patienter har en lägre relativ överlevnad än stadium IIIA. Keytruda har visat sig minska risken för återkommande sjukdom eller död för patienter med melanom i stadium IIB-C. Godkännandet av Keytruda innebär att det nu finns ett behandlingsalternativ för denna patientgrupp,säger Marcus Andersson, medicinsk chef för onkologi, MSD Sverige.

Källa: MSD

Nu rekommenderas Trodelvy vid trippelnegativ bröstcancer

NT-rådet har beslutat att Trodelvy bör användas som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad, trippelnegativ bröstcancer (mTNBC) och som tidigare har fått två eller flera systemiska behandlingar, varav minst en av dem mot avancerad sjukdom.

Patienter med trippelnegativ bröstcancer (TNBC) har en mindre gynnsam prognos jämfört med andra former av bröstcancer. Metastaserad TNBC är en aggressiv tumörsjukdom med få behandlingsalternativ. Rekvisitionsläkemedlet Trodelvy har i studier visat sig effektivt i jämförelse med kemoterapi för dessa patienter.

NT-rådet initierade nationell samverkan för Trodelvy i vintras då läkemedlet blev godkänt för försäljning inom EU. Under våren har TLV, företaget och NT-rådet varit engagerade i att påskynda hanteringen för ett svenskt införande.

– För patienter som är aktuella för behandling med Trodelvy finns få behandlingsalternativ och sjukdomens svårighetsgrad anses mycket hög. Därför känns det extra glädjande att alla parter har bidragit till en snabb och konstruktiv hantering, säger Gerd Lärfars, ordförande för NT-rådet.

Källa: Janusinfo / NT-rådet



Malignt melanom: Uppdaterat nationellt vårdprogram

Det nationella vårdprogrammet för malignt melanom och bilagan om familjärt melanom har uppdaterats och är fastställt av RCC i samverkan den 21 juni 2022.

Malignt melanom är den femte vanligaste cancerformen för både kvinnor och män. I Sverige diagnostiseras drygt 4 000 invasiva maligna melanom (melanom) i huden årligen och cirka 4 000 förstadier till sjukdomen (in situ-melanom). Varje år avlider omkring 500 patienter av melanom i Sverige. Tidig upptäckt och kirurgiskt borttagande av melanom är fortfarande avgörande för prognosen.

Revidering har främst gjorts i ett flertal kapitel. De huvudsakliga förändringarna är:

Ärftlighet: Rekommendationen om screening av högriskindivider med familjär disposition har förtydligats i bilagan om familjärt melanom samt i huvuddokumentet.

Kirurgi: Utvidgad excision och portvaktskörtelbiopsi rekommenderas som standard vid regional stadieindelning för primära melanom med mikrosatellitos/satellitos vid histopatologisk undersökning av den diagnostiska excisionen.

Systemisk behandling: För melanom med avancerad in transit- eller satellitmetastasering är isolerad hypertermperfusion ett alternativ till PD-1-hämmare i monoterapi för att uppnå lokal kontroll.

Tebentafusp för patienter som har HLA-uppsättningen HLA-A*02:01 vid metastaserat uvealt melanom har påvisat en överlevnadsfördel och fått godkännande från FDA och EMA.

NTRK-hämmarna entrektinib eller larotrektinib bör övervägas vid avancerat melanom som uttrycker neurotrofisk tyrosinreceptorkinasgenfusion (NTRK) för patienter som tidigare fått checkpointhämmare och BRAF- och MEK-hämmare (vid BRAF-muterad sjukdom).

Rekommendationen om att vaccination bör undvikas under behandling och 3 månader efter behandling (i stället för tidigare 6 månader) har uppdaterats (förutom vid covid-19-vaccination).

Specifik omvårdnad och rehabilitering vid melanom: hela kapitlet är reviderat, i avsnittet omvårdnad vid cytostatika har nya textavsnitt tillkommit om biverkningar och egenvårdsråd.

Källa: RCC i Samverkan

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: 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.

SE-AVEBL-00073, Feb-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



KI-forskare får fin utmärkelse

Docent Tobias Nordström har tilldelats European Association of Urology (EAU) "Prostate Cancer Research Award 2022" för Stockholm3-testet, ett blodprov som på ett bättre sätt kan identifiera de män som har en ökad risk för prostatacancer.

– Jag är mycket glad och hedrad över denna utmärkelse. Det är roligt att man på EU-nivå nu ser det stora värdet av ett förbättrat diagnostiskt verktyg som Stockholm3. Med Stockholm3 innan MR kan man minska antal män som går vidare till MR, utan att missa signifikanta cancrar. Det spar på kritiska resurser, säger Tobias Nordström, docent i urologi vid institutionen för kliniska vetenskaper, Danderyds sjukhus (KI DS), vid Karolinska Institutet och huvudansvarig för STHLM3MR-studien.

2021 publicerades resultaten från STHLM3 MR-studien i The Lancet Oncology. Lancet Editorial beskrev studien som "ett viktigt steg för smartare screening av prostatacancer". Artikeln vann också första pris för bästa onkologiska abstrakt på EAU-kongressen 2021. I början av 2022 tilldelades Henrik Grönberg, forskare vid institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, utmärkelsen" Årets cancerforskare 2022" av Cancerfonden för sin världsledande forskning som möjliggör tidig upptäckt av prostatacancer. Henrik Grönberg och hans team, där Tobias Nordström ingår, har under många år bedrivit forskning inom prostatacancerområdet, vilket bland annat resulterat i Stockholm3, som med framgång använts i kliniskt bruk sedan 2017.

Källa: Karolinska Institutet

KRAS G12C-muterad lungcancer

Lovande data för Lumykras i kombinationsbehandling

Under världskongressen för lungcancer, WCLC 2022, presenterades nya data på KRASG12C-hämmaren Lumykras i lovande kombinationsbehandlingar med såväl signaltransduktionshämmare mot SHP2 som immuncheckpointhämmare.

– Det här är första gången man visar att Lumykras i kombination kan ge varaktig respons oavsett om patienterna tidigare behandlats med immunterapi eller inte, säger docent Jan Nyman, överläkare vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg och expert på icke-småcellig lungcancer.

(NSCLC) var den första reella framgången efter närmare 40 års fruktlösa försök att ta fram ett läkemedel som specifikt riktas mot KRAS-proteinet (KRAS = Kirsten RAt Sarcoma virus), en av de vanligaste förekommande muterade onkogenerna i solida tumörer.

Emellertid stod det tidigt klart att det, i likhet med många målriktade behandlingar, finns inneboende mekanismer, förvärvade mutationer, som kan leda till resistensutveckling. En av de strategier som potentiellt kan motverka denna utveckling och samtidigt förbättra behandlingseffekten är att kombinera Lumykras med läkemedel som har andra verkningsmekanismer.

På World Conference on Lung Cancer (WCLC) som nyligen hölls i Wien presenterades nya data på två av flera kombinationsstrategier som ingår i masterprotokollet CodeBreak 101-studien inom KRAS-G12C-muterad NSCLC. Det gäller dels Lumykras i kombination med immuncheckpointhämning med antingen pembrolizumab (PD-1-hämmare) eller atezolizumab (PD-L1-hämmare), dels Lumykras i kombination med SHP2-hämmaren RMC-4630 (PD-1= Programmed cell death protein 1; PD-L1 = Programmed death-ligand 1): SHP2 = Src homology-2 domain-containing protein tyrosine phosphatase-2).

Källa: Amgen

Godkännande för Pepaxti

EU-kommissionen har beviljat Pepaxti (melfalan flufenamid, också benämnt melflufen) ett godkännande för försäljning i kombination med dexametason, för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har fått åtminstone tre tidigare behandlingslinjer, vars sjukdom är resistent mot minst en proteasomhämmare, ett immunmodulerande läkemedel och en monoklonal antikropp riktad mot CD38, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid eller efter den sista behandlingen. För patienter med tidigare autolog stamcellstransplantation, bör tiden till progression vara åtminstone tre år från transplantation. Godkännandet för försäljning är giltigt i alla EU-länder, samt i länder inom det europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EEA), vilket inkluderar Island, Lichtenstein och Norge.

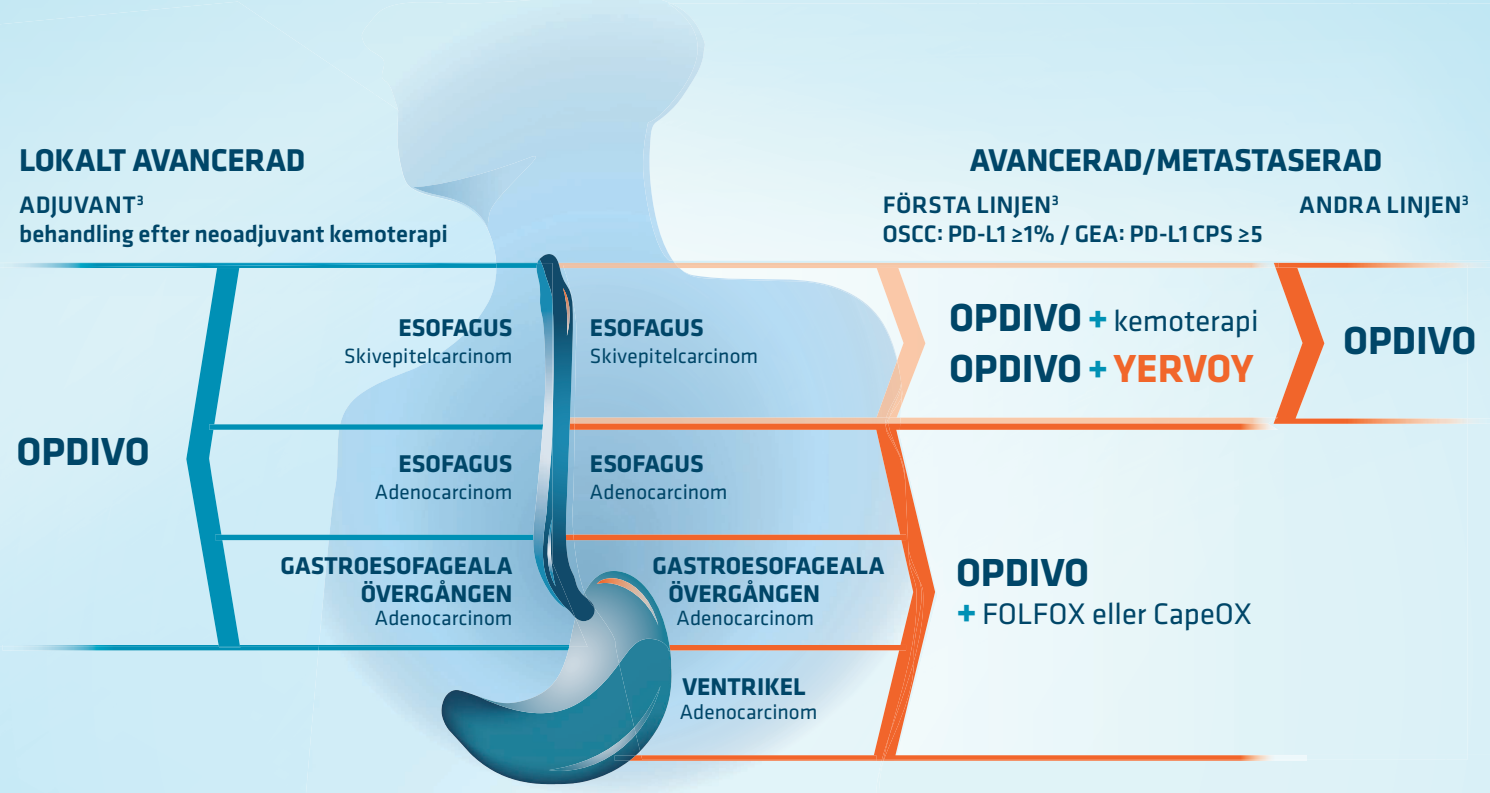
CHMPs rekommendation baseras på data från fas 2-studien HORIZON och stöds av data från den randomiserade, kontrollerade fas-3 studien OCEAN, som användes som bekräftande studie. Inga åtaganden om uppföljande studier är villkorade i godkännandet. Oncopeptides avser att under Q4 lämna in en ansökan till EMA för att göra det möjligt för patienter med relapserande refraktärt multipelt myelom att få tillgång till läkemedlet i tidigare behandlingslinjer.

– Godkännandet av Pepaxti i Europa är grundläggande för Oncopeptides och innebär mycket goda nyheter för patienter och aktieägare, säger Jakob Lindberg, vd för Oncopeptides.

Källa: Oncopeptides

OPDIVO

Rekommenderad av NT-rådet för adjuvant och första linjens behandling av cancer i övre magtarmkanalen[1,2]



OSCC: Esofaguscancer av skivepiteltyp; **GEA:** Adenocarcinom i esofagus (OAC), gastroesofageala övergången (GEJC) och ventrikeln (GC).

1 NT-rådets yttrande till regionerna 2022-02-25 – www.janusinfo.se.
2 NT-rekommendation – www.janusinfo.se.
3 OPDIVO Produktresumé 25 april 2022.

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 kolorektalcancer som uppvisar defekt mismatch repair eller hög mikrosatellitinstabilitet efter tidigare fluoropyrimidinbaserad kemoterapi i kombination, i kombination med Yervoy
- icke-resektabel avancerad, återkommande eller metastaserande esofaguscancer av skivepiteltyp med tumörcellsuttryck av PD-L1 ≥1%, i första linjen i kombination med Yervoy eller fluoropyrimidin- och platinabaserad kemoterapi.
- icke-resektabel avancerad, återkommande eller metastaserande esofaguscancer av skivepiteltyp efter tidigare fluoropyrimidin- och platinabaserad kemoterapi i kombination
- esofaguscancer eller cancer i gastroesofageala övergången som har kvarstående mikroskopisk sjukdom efter tidigare neoadjuvant kemoradioterapi (adjuvant behandling)
- HER2-negativt avancerat eller metastaserande adenocarcinom i ventrikeln, gastroesofageala övergången eller esofagus, vars tumörer uttrycker PD-L1 ≥5 enligt metoden combined positive score (CPS), första linjens behandling i kombination med fluoropyrimidin- och platinabaserad kemoterapi

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. *Esofaguscancer av skivepiteltyp* Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo och Opdivo i kombination med Yervoy. **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: 25 april 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: L01FX04. **Indikationer:** Yervoy är indicerat för behandling av:

- metastaserande kolorektalcancer hos vuxna som uppvisar defekt mismatch repair eller hög mikrosatellitinstabilitet efter tidigare fluoropyrimidinbaserad kemoterapi i kombination, i kombination med Opdivo
- icke-resektabel avancerad, återkommande eller metastaserande esofaguscancer av skivepiteltyp hos vuxna med tumörcellsuttryck av PD-L1 ≥1%, 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. ***Esofaguscancer av skivepiteltyp:*** Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Yervoy i kombination med Opdivo. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 22 april 2022. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab) OPDIVO® (nivolumab)

immunonkologi.se

MAJ 2022 7356-SE-2200064

Spel ska underlätta för barn med cancer

Cancersjuka barn kan uppleva att strålbehandlingen är obehaglig. Nu håller en forskargrupp vid Uppsala universitet på att utveckla ett dataspel som ska förbereda barnen och förhoppningsvis göra behandlingen mindre skrämmande.

Till Skandionkliniken i Uppsala kommer cancersjuka barn från hela Sverige för att få strålbehandling genom så kallad protonstrålning. Små barn sövs ner, men de som är lite större och klarar av att inte röra sig under strålningen kan vara vakna. Behandlingen kan av många upplevas som obehaglig.

– Att få strålbehandling gör inte ont, men barnen blir lämnade ensamma och måste ligga blickstilla. Många strålas också mot huvudet och då har de på sig en hård mask som spänns fast i bordet, säger Catarina Cederved, doktorand vid institutionen för kvinnors och barns hälsa. Hon är koordinator i ett projekt där man nu håller på att utveckla ett datorspel som ska förbereda barnen på vad som väntar. Projektet är tvärvetenskapligt och spelet har tagits fram tillsammans med institutionerna för speldesign och informatik och media.

– Det är ett lärspel där barnen får spela sig igenom ett strålningstillfälle och får tillfälle att se olika copingstrategier som de kan använda för att kunna ligga stilla under tiden de strålas. Precis som i verkligheten får karaktären pärlor när hen har genomgått olika behandlingar.

Utifrån en karta kan barnen också klicka sig in i rum som liknar miljön de kommer att möta på Skandionkliniken och Ronald McDonald hus där de flesta bor under sin behandling. I spelet kan de också samla på sig olika saker och spela mini-games.

För att fånga in barnens perspektiv och åsikter har också de fått vara med i utvecklandet. Nio cancersjuka barn som redan genomgått strålbehandling ingick i den grupp som skapade spelet. De fick berätta om sina upplevelser av behandlingen och vad de tyckte spelet skulle visa. Barnen fick spela flera prototyper för att sedan svara på frågor om hur väl de tyckte det stämde överens med deras upplevelser. Projektgruppen tog till vara på så många av barnens idéer och synpunkter som möjligt i den fortsatta utvecklingen.

Projektet finansieras med medel från Barncancerfonden.

Källa: Uppsala universitet





Läkaresällskapets Jubileumspris för viktig studie om levercancer

Svenska Läkaresällskapet (SLS) har beslutat att tilldela Jonas F Ludvigsson, professor vid Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik vid Karolinska Institutet och barnläkare vid Universitetssjukhuset i Örebro, Läkaresällskapets prestigefyllda Jubileumspris. Pristagaren belönas med 150 000 kronor samt SLS sekelmedalj i silver.

Jonas F Ludvigson belönas för studien som visar att patienter med kronisk virushepatit som behandlas med en låg dos av acetylsalicylsyra under lång tid får minskad risk för utveckling av levercancer samt ökad överlevnad.

Levercancer och risk för död i leversjukdom ökar snabbt i Europa och USA, och studien är den första omfattande nationella studien av sitt slag att uppvisa ett positivt resultat.

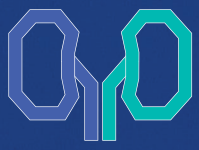
– Vi vill uppmärksamma och belöna studien för att den genom att använda epidemiologiska verktyg på ett imponerande sätt besvarar frågan om den kroniska inflammationens betydelse för cancerutveckling i levern, säger Ola Winqvist, ordförande i SLS delegation för medicinsk forskning. Om vi kan öka patienters överlevnad med ett kostnadseffektivt läkemedel med acceptabel riskprofil är vinsterna stora för de över 250 miljoner människor som lever med kronisk virushepatit.

Källa: Svenska Läkaresällskapet

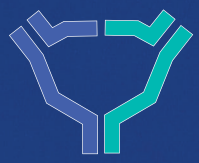
Indikationer
BAVENCIO (avelumab)[1]



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: 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.

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

Add Health Media

ny hemvist för Onkologi i Sverige

– hopp om korsbefruktning och utveckling i ett större kommunikativt sammanhang

Add Health Media, en av Nordens största aktörer inom medicin- och hälsovårdskommunikation, har förvärvat Pharma Industry Publishing som bland annat ger ut Onkologi i Sverige, Neurologi i Sverige och nättidningen Pharma Industry.

– Det vi ser framför oss är en korsbefruktning och utveckling av våra olika digitala plattformar. Den spetskompetens och det starka varumärke som tidskrifterna har byggt upp är ett nytt och värdefullt komplement i vår verksamhet. Vi kommer inte att göra några stora förändringar, att behålla OiS och NiS i tryckt form är en självklarhet, säger AHM:s VD Rikard Ekberg.

Add Health Media ägs i sin helhet av det nybildade moderbolaget Curus som nu har totalt 22 olika företag inom den digitala hälsosektorn, bland annat varumärket DOKTORN och Praktisk Medicin.

Rikard Ekberg tog över som VD för AHM i januari 2022 efter grundaren Johan Bloom som nu är VD för moderbolaget Curus.

Det är inga nybörjare som ligger bakom skapandet av en av Nordens största plattformar inom health tech-området. Rikard Ekberg har varit delägare i AHM sedan 2016 och känner Johan Bloom sedan 1997 från en gemensam tid på läkemedelsbolagen Wyeth/Pfizer.

– Jag har alltid haft ett intresse för läkemedel, hälsa och medicin. Det är viktigt att lära sig saker om den kropp man använder varje dag, säger Rikard Ekberg, som kommer från Karlskrona och började arbeta i läkemedelsbranschen inom sälj och marknad redan 1995.

Han har bland annat varit verksam inom områden som gastroenterologi, psykiatri, immunologi, reumatologi och neurologi.

”EN FANTASTISK BRANSCH”

– Jag har haft ledande positioner inom bland annat Wyeth som köptes av Pfizer 2009. 2010 fick jag möjligheten att starta upp Shires (numera Takeda) nordiska verksamhet inom ADHD, som då var en underdiagnostiserad funktionsnedsättning. Det var en spännande och intensiv period inför lanseringen av en helt ny klass av läkemedel. Det var en fantastisk bransch att arbeta i då man hela tiden ligger i forskningens framkant och lär sig så mycket inom de terapiområden man arbetar inom.

Rikard Ekberg, som är ekonom i grunden, hade under en period ansvar för ett team på 23 personer och har genom åren arbetat med några av de mest sålda läkemedlen i Sverige/Norden.



Rikard Ekberg, VD på Add Health Media och Johan Bloom, VD på moderbolaget Curus, har nyligen flyttat verksamheten till Hagastaden – den innerstadsdel där Stockholm och Solna möts. Här finns Karolinska Universitetssjukhuset, Karolinska Institutet och en ständigt växande utveckling inom life science.

– Efter flera år i läkemedelsindustrin började jag mer och mer snegla mot entreprenörspåret. Jag upplevde att man kom längre och längre bort från patienterna och det kliniska arbetet. Johan och jag har följt varandra sedan tiden på Wyeth och det var en perfekt match när jag började på Add Health Media.

Den röda tråden i de bolag som nu ryms inom AHM är satsningen på kommunikation, riktad både mot professionen (Praktisk Medicin) och patienterna (DOKTORN). I bolaget ingår även PM Academy på den digitala plattformen PraktiskMedicin.se som erbjuder korta interaktiva utbildningar för sjukvårdspersonal, framför allt för läkare.

VILL SPRIDA KUNSKAP

Både Rikard Ekberg och Johan Bloom delar en passion för lärande och kunskapsspridning.

– Ja, vår ambition är att sprida kunskap som är lätt att ta till sig till en bredare målgrupp. En informerad patient är en bra patient och läkare ska snabbt kunna få tillgång till relevant och aktuell information om olika diagnoser. Väldigt många inom vården använder redan idag beslutsstödet Praktisk Medicin, förklarar Rikard Ekberg och förtydligar vad köpet av Pharma Industry Publishing innebär för verksamheten.

– Tack vare den spjutspetskompetens som finns i OiS- och NiS-nätverken och den stora erfarenhet av tryckt material som har byggts upp kan vi nu nå ut ännu bättre till en specifik målgrupp inom professionen, nämligen specialisterna inom onkologi och neurologi. Hittills har vi huvudsakligen riktat oss mot primärvården men nu ser vi en ökad räckvidd inom specialistsjukvården.

Rikard Ekberg ser också framför sig hur innehållet i specialisttidningarna så småningom kan ”patientifieras”. Att det ska bli en slags trestegsraket.

> ***Tack vare den spjutspetskompetens som finns i OiS- och NiS-nätverken och den stora erfarenhet av tryckt material om har byggts upp kan vi nu nå ut ännu bättre till en specifik målgrupp inom professionen, nämligen specialisterna inom onkologi och neurologi. Hittills har vi huvudsakligen riktat oss mot primärvården men nu ser vi en ökad räckvidd inom specialistsjukvården.***

– Vi tänker oss att den information som finns i tidskrifterna också ska komma patienterna till godo, att en del av materialet till exempel ska kunna omarbetas och användas till patienterna via DOKTORN, Väntrums-TV och vårt utbildningskoncept riktat till vården, PM Academy. Vi har även stor erfarenhet av att samla anonymiserad data från specifika patientgrupper, data som kan ge såväl läkemedelsföretagen som vården värdefull information.

– Det kan också bli aktuellt att satsa på att producera nya, specialiserade, skräddarsydda nyhetsbrev och att föra över en del av utbildningarna i PM Academy till onkologi och neurologi.

Korsbefruktning, integration, kvalificerad och utökad kunskapsöverföring är några viktiga hörnstenar i Add Health Media.

– Det är inte bara patienter och vårdpersonal som har nytta av informationen i våra olika kommunikationskanaler. Det finns också en samhällsekonomisk tanke bakom det vi gör, fastslår Rikard Ekberg.

– Vi är nämligen övertygade om att kunskapsspridning och insamlande av data samt de investeringar vi gör via moderbolaget underlättar för vården att prioritera resurserna där de behövs som mest.

– En insiktsfull kommunikation underlättar arbetet – inte minst genom att en välinformerad patient kan ställa rätt frågor vid läkarbesöket och vice versa – välinformerad och uppdaterad vårdpersonal kan ställa rätt frågor till patienten.

DETTA ÄR ADD HEALTH MEDIA OCH CURUS

Add Health Media AB är ett av Nordens största mediahus inom hälsa och medicin. I varumärket DOKTORN ingår bland annat Nordisk Väntrums-TV samt en av Nordens mest besökta webbplatser: **www.doktorn.com** som även finns i Danmark, Norge och Finland.

AHM driver också Praktisk Medicin, **www.praktiskmedicin.se**, ett beslutsstöd för vårdpersonal. Praktisk Medicin producerar även utbildningar för hälso- och sjukvårdspersonal i hela Norden.

AHM har omkring 20 anställda.

Rikard Ekberg är VD på AHM som ägs i sin helhet av det nybildade moderbolaget Curus AB.

Curus är ett investmentbolag, som utöver Add Health Media äger mer än 20 olika bolag inom health tech-sektorn.

Johan Bloom, som har grundat både Add Health Media AB och Curus AB, är VD på Curus.
www.addhealthmedia.com
www.curus.se

”Ska förmedla bra information inom medicin och hälsovård”

Add Health Media, som grundades av entreprenören Johan Bloom 1999, har vuxit snabbt de senaste åren via lönsamma investeringar inom digitala hälsotjänster, riktade mot både läkare och patienter. Nuvarande VD:n Rikard Ekberg har ägnat sig åt mediaverksamheten medan Johan Bloom, VD på moderbolaget Curus AB, har ägnat sig åt investeringarna.

– Min devis och värdegrund är att patienten ska vara i centrum, då blir det alltid rätt. Patientens val är det viktiga och vår mission från start har varit att förmedla bra information inom medicin och hälsovård, säger Johan Bloom.

– Hittills har vi satsat på bred information men i och med förvärvet av Pharma Industrys högspecialiserade produkter har vi fått tillgång till värdefull spetskompetens och därmed en större räckvidd.

– E-hälsa och olika digitala tjänster är så viktiga inom vården, och det finns mycket mer att utveckla inom dessa områden, inte minst när det gäller digitala verktyg för personer som behöver vård och hjälp i hemmet.

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



FOTO: BOSSE JOHANSSON



Zejula is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with advanced epithelial (FIGO Stages III and IV) high-grade ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) following completion of first-line platinum-based chemotherapy. Zejula is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) to platinum-based chemotherapy.

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.
©2022 GSK group of companies or its licensor.
PM-SE-NRP-JRNA-220001, 202203

▼ 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

Onkologi i Sverige uppmärksammar



Han skildrar forskningsetiska problem som tecknade serier

Kan man skämta om cancerceller? Skratta åt immunsystemets kamp mot invaderande virus? Går det att belysa oetisk forskning på ett humoristiskt sätt? Svaret är helt självklart ja om frågorna ställs till Pedro Velica, immunolog, cancerforskare – och känd serietecknare. Sedan 2013 kan hans alster beskådas på sociala medier under namnet ”Pedromics”.

Pedro Velica är 38 år och kommer från Portugal, där han studerade biologi. Han valde tidigt att fokusera på immunologi med inriktning mot cancer och avlade sin PhD i Birmingham och gjorde sin post-doc i London.

– För sju år sedan började jag leta efter ett jobb i Kalifornien, men ett besök i Stockholm fick mig snabbt på andra tankar. Jag blev omedelbart jätteförtjust i staden och lyckades få en forskartjänst på Karolinska Institutet, berättar Pedro, som parallellt med sin vetenskapliga inriktning har ägnat sig åt att teckna sedan barnsben.

– Vetenskap är väldigt visuellt. Det går att förklara många komplicerade saker, som till exempel hur cancerceller fungerar, genom illustrationer. Jag vet att det finns många andra forskare som också håller på att teckna, det är ett bra och pedagogiskt sätt att lära sig – och att lära ut – saker. Jag använder mig ofta av illustrationer när jag undervisar.

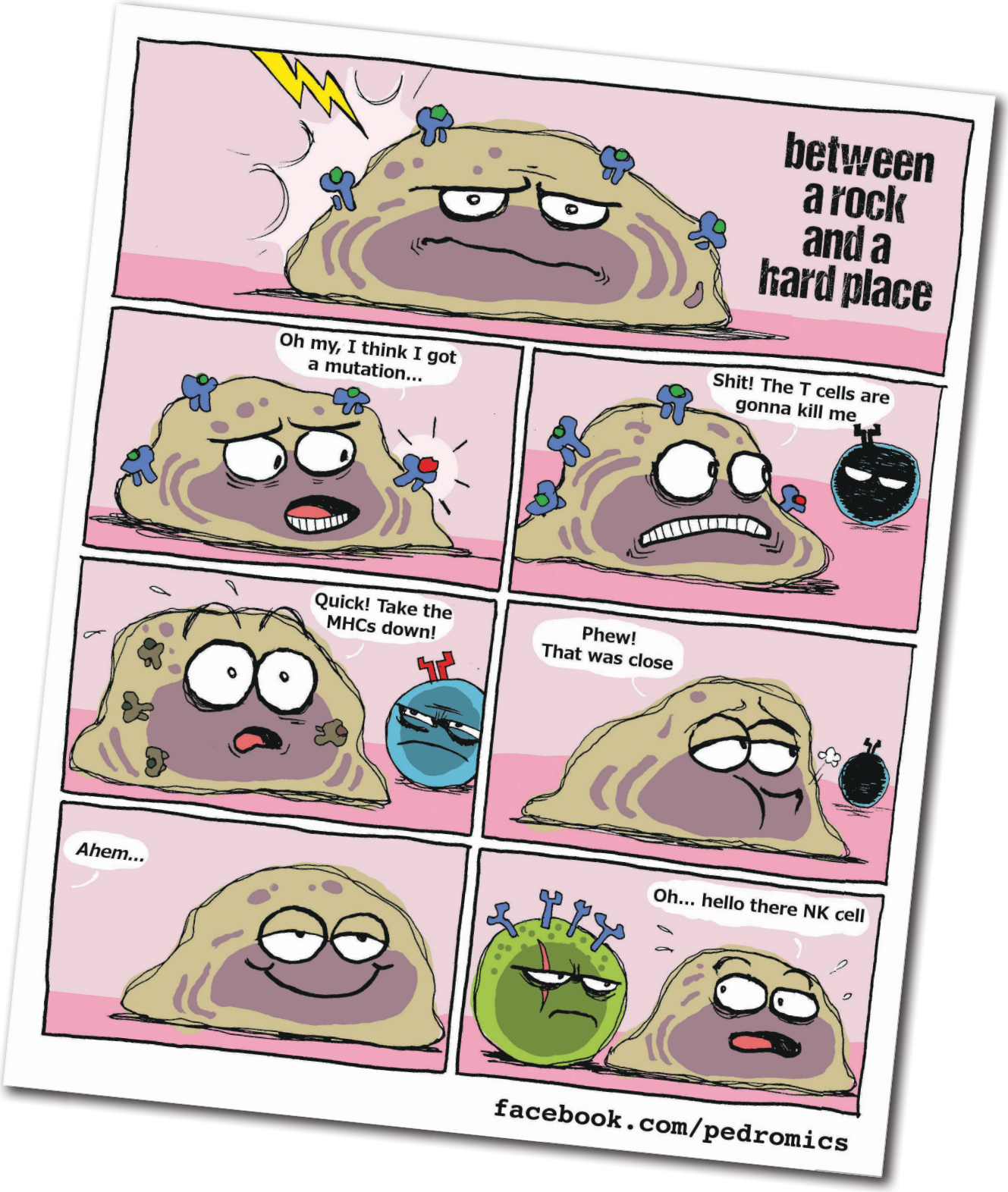
Han har alltid en anteckningsbok med sig, men när han får en idé skriver han inte ned den utan gör en snabb teckning.

När han efter uppmaning från sina vänner började lägga ut sina serieteckningar på sociala medier 2013 kunde han inte riktigt föreställa sig att han skulle få ett sådant gensvar. Idag har ”Pedromics” omkring 50 000 följare på Facebook och cirka 7 000 på Twitter.

Från att mest ha ägnat sig att illustrera hur cancerceller fungerar, hur immunsystemet bekämpar farliga inkräktare och hur interaktionen mellan immunsystemet och cancer ser ut har han på senare tid börjat ta upp andra saker i sina serier. Under rubriken ”Tales of the Unethical” belyser han olika forskningsetiska problem, som exempelvis datamanipulation, publikationspressen, den stenhårda konkurrensen och den ständiga jakten på forskningsanslag. Problem som han har egen erfarenhet av.

När han bad sina följare att skicka in anonyma berättelser om sina upplevelser i forskarvärlden, fick han överväldigande många, och ofta nedslående, svar på kort tid.

– Efter mina sju år i akademin insåg jag att det konkurrenspräglade arbetssätt som råder i den miljön inte riktigt passar min personlighet. Jag vill arbeta i team



och är inte alls bra på att hålla mig framme och sälja mig själv.

Efter att ha tröttnat på den akademiska världen lämnade Pedro KI och sin cancerforskning i våras för att istället arbeta med autoimmuna sjukdomar på AstraZeneca i Göteborg.

– Jag trivs jättebra, men med ett nytt jobb och två små barn blir det inte så mycket tid över till mina serier, säger han och tillägger att han fortfarande håller på att pröva sig fram i karriären.

Att välja en mer kommersiell väg när det gäller serieteckningarna är inte aktuellt just nu.

– Det skulle förstöra all lekfullhet, tror jag. För mig är tecknandet framförallt ett lustfyllt sätt att koppla av så jag vill inte göra det till min huvudsakliga sysselsättning. Men vad vet man, jag kanske väljer en helt annan bana så småningom, kanske inom konsten.

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



Ny **precisionsmedicinsk**

På senare år har det gjorts stora framsteg i utvecklingen av nya framgångsrika immunterapier för att behandla cancer. Så kallad CAR-T-cellbehandling och behandling med antikroppar är två typer av målriktade immunterapier som har revolutionerat delar av cancervården. Men än kvarstår stora utmaningar med att identifiera proteiner på cancercellers yta som mål för immunterapier. Här beskriver professor **Mattias Belting** vid Lunds universitet sin forskargrupps arbete på detta högintressanta område.

Immunterapier har revolutionerat behandlingen av flera cancertyper och kan redan idag i vissa fall bota patienter med avancerad sjukdom. Gemensamt för immunterapier med CAR-T-celler och antikroppar, i synnerhet antikropp-drog-komplex (eng. antibody-drug-complex, ADC) och antikropp-radionuklid-komplex för radioimmunterapi (RIT), är att de riktar sig mot specifika målproteiner som uttrycks på ytan av tumörceller[1-3]. Tumörytantigener integrerade med plasmamembranet är därför högintressanta mål för immunterapier vid cancer (Figur 1). På senare år har det gjorts stora framsteg i utvecklingen av metoder för design av smartare CAR-T-celler och antikroppar. Den stora utmaningen är att uttrycket av tumörytantigener skiljer sig åt mellan tumörer, men även inom samma tumör. Vidare förändras uppsättningen ytantigener under tumörens evolution, framförallt som svar på stressfaktorer i mikromiljön, såsom hypoxi och acidos[4, 5]. Onkologisk behandling med cytostatika och strålbehandling som selekterar fram behandlingsresistenta cellkloner utgör ytterligare en viktig evolutionär mekanism som ritar om tumörens ytantigenlandskap. Det finns således ett stort behov av nya strategier som med hög precision kan identifiera tillgängliga, behandlingsbara tumörytantigen på individnivå.

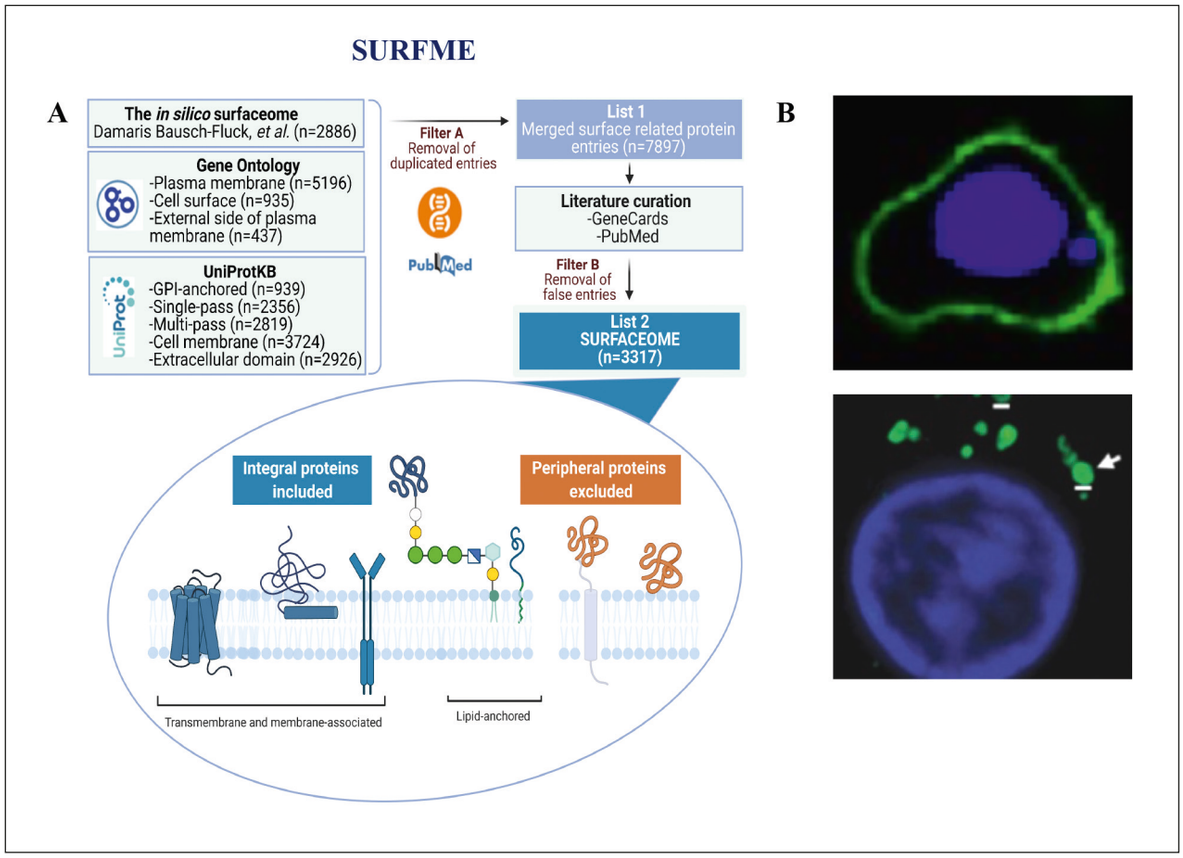
På senare år har det gjorts stora framsteg i utvecklingen av metoder för design av smartare CAR-T-celler och antikroppar. Den stora utmaningen är att uttrycket av tumörytantigener skiljer sig åt mellan tumörer, men även inom samma tumör.

UTVECKLAT NY TEKNOLOGI

Även om framstegen inom DNA- och RNA-sekvensering möjliggjort transkriptionell tumörprofilering med hög upplösning och känslighet, utgör den svaga korrelationen med det faktiska uttrycket av proteiner en uppenbar, begränsande faktor. Vidare innebär proteomikbaserade metoder för analys av hela tumörbulken förlust av spatial information och begränsad sensitivitet för lågut-

teknologi för immunterapi





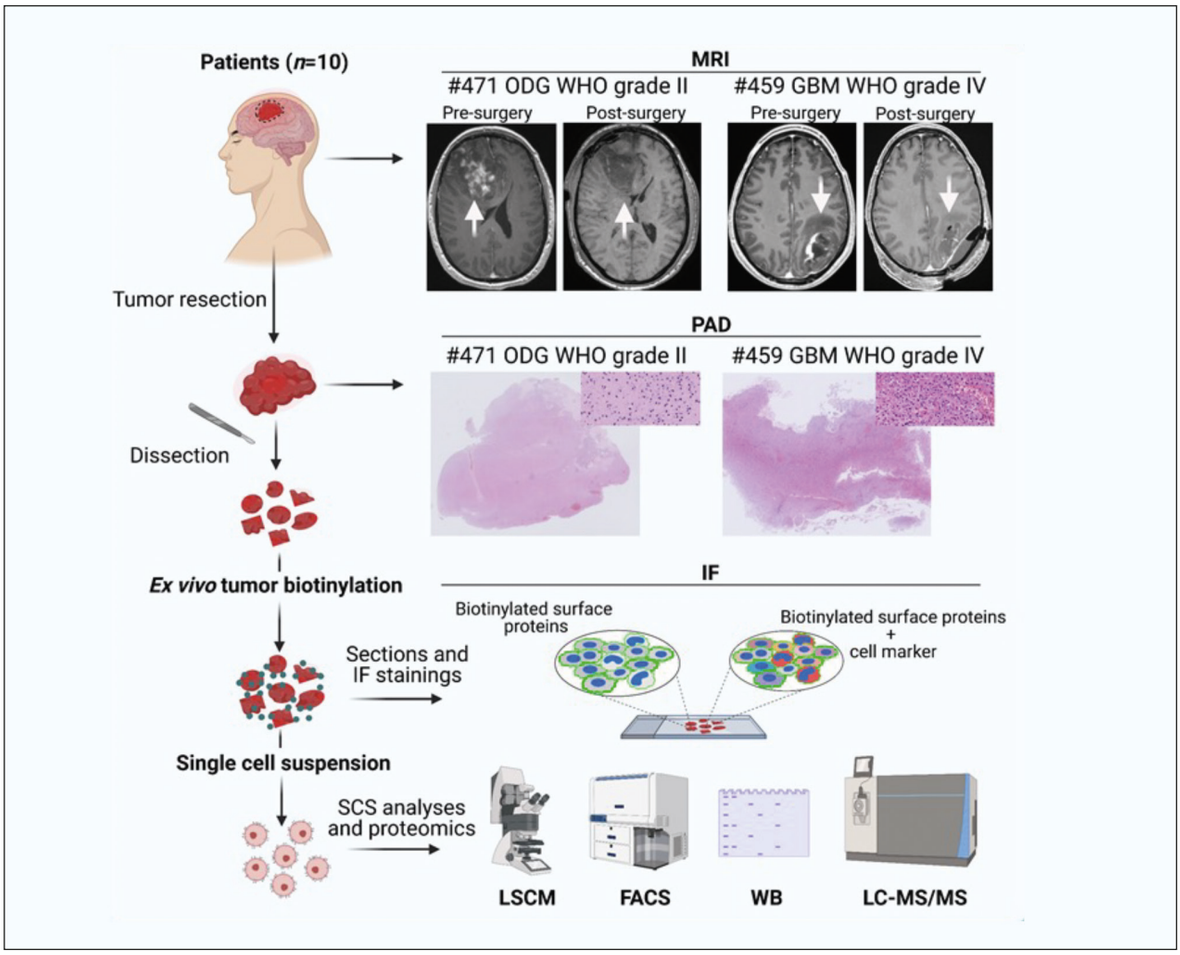
Figur 1. SURFME: *In silico* filter för ytproteomet. **A)** Baserat på tillgängliga databaser (Gene Ontology, Uniprot) samt en genomgång av PubMed konstruerades ett filter för klassificering av membranintegrerade proteiner med en extracellulär domän. Dessa proteiner (n=3317) utgör den teoretiska repertoaren av överuttryckta tumörytantigen som möjliga mål för immunterapier.

B) TS-MAP,Tumor Surfaceome Mapping: Tekniken baseras på reversibel kemisk inmärkning av ytproteomet (övre bilden) respektive den fraktion av ytproteiner som transporteras in i cancercellen genom endocytos (nedre bilden; pilen markerar en ca 150 nm stor endocytisk vesikel visualiserad med super-resolution konfokal fluorescensmikropskopi). Ytproteiner med hög endocytosaktivitet är intressanta mål för antikropp-drog-komplex (ADC) och antikropp-radionuklid-komplex.

tryckta, hydrofoba ytproteiner integrerade med cellens lipidmembran. Det är därför angeläget att utveckla tekniker som anrikar membranuttryckta ytproteiner och samtidigt sorterar bort störande signaler från höguttryckta intracellulära proteiner samt proteiner i extracellulärt matrix. I syfte att möta dessa utmaningar har undertecknad, professor i onkologi vid Lunds universitet, och överläkare i onkologi vid Skånes Universitetessjukhus, och min forskargrupp under senare år utvecklat en ny teknologi, ”Tumor Surfaceome Mapping, TS-MAP”[5, 6]. TS-MAP möjliggör direkt analys av tillgängliga tumörytantigen i intakt tumörvävnad från patienter (Figur 2). En specifik fördel med TS-MAP-teknologin är dels att den ger en heltäckande bild av ytantigen som uttrycks på cancercellers yta, men också funktionell information om de specifika ytantigen som har en hög kapacitet att ta sig in i cancerceller. Detta är angeläget, eftersom de just nu mest intressanta, antikroppsbaserade läkemedlen inom onkologin bygger på kombinationen av en målsökande antikropp, som känner igen tumörytantigenet, kopplade till intracellulärt verkande substanser (cytostatika, radionuklider, terapeutiska nukleinsyror). Behandlingsprincipen kan således liknas vid en målstyrd missil med förmåga att specifikt leverera en toxisk last till cancercellerna med begränsade systemiska effekter och skador på intilliggande, frisk vävnad[7].

FOKUS PÅ GLIOBLASTOM

Hittills har gruppen, i samarbete med neurokirurger i Lund, fokuserat på den vanligaste och allvarligaste formen av malign hjärntumör, glioblastom, för vilken det idag saknas effektiva behandlingar. Trots multimodal behandling med kirurgi, strålbehandling, cytostatika och tumor treating fields finns ingen möjlighet till bot[8]. Patientgruppen som helhet har en medianöverlevnad på 12–15 månader. TS-MAP-teknologin utvärderades i en pilotstudie med 10 patienter med aggressiva hjärntumörer, inklusive glioblastom. Resultaten visade en stor variation av tillgängliga ytantigen mellan patienttumörerna. Variationen i proteinuttrycket var oberoende av etablerade, histopatologiska tumörfaktorer. Re-



Figur 2. TS-MAP i intakta patienttumörer. Tillsammans med SURFME, möjliggör TS-MAP-tekniken global kartläggning av tillgängliga tumörytantigen i intakt vävnad från patienter. Ytproteomet och det endocyterade ytproteomet (se Figur 1) märks in och affinitetsupprenas från intracellulära proteiner och proteiner i omgivande stroma för vidare analys med avancerad masspektrometri. Identifierade proteiner valideras i tumörvävnad med olika metoder för immunprofilering (FACS, immunhistokemi) och selekteras för funktionella behandlingsstudier med ADC och CAR-T-celler.

sultaten ger således starkt stöd för behovet av avancerade teknologier som kartlägger möjliga behandlingsmål på proteinnivå samt på individnivå. Studierna har gett flera, metodologiska insikter för framtida forskning inom området. Primära tumörceller från patientvävnad visade sig fundamentalt ändra sitt ytlandskap när de togs ur sin naturliga, tredimensionella miljö för odling under konventionella, tvådimensionella förhållanden. De metoder som tidigare utvecklats för att identifiera ytantigen eller selektera fram antikroppar riktade mot tumörceller använder i stor utsträckning 2-dimensionella cellmodeller[9, 10], vilket enligt de aktuella studierna ger en missvisande bild som inte återspeglar situationen i patienttumörer.

”Precisionsmedicin inom immunterapi av cancer är ett lovande, men också mycket utmanande område. De aktuella studierna pekar på möjligheterna med och behovet av individspecifika strategier för bred kartläggning av variationen av tumörytantigen i enskilda patienttumörer.

Med dessa insikter vidareutvecklar nu gruppen TS-MAP-teknologin för mer avancerade tredimensionella *ex vivo*-modeller som bättre återspeglar maligna tumörers mikromiljö. Pågående studier syftar bland annat till att identifiera ytantigener som överuttrycks av ”stresståliga” cellkloner med god anpassningsförmåga till hypoxi och acidos, men även för strålbehandling och cytostatika. Stressanpassade tumörceller är invasiva och ofta resistenta mot alla former av



tillgängliga cancerbehandlingar. I ännu opublicerade studier har gruppen identifierat flera överuttryckta tumörytantigen i stressresistenta cellkoner som möjliga kandidater för vidare läkemedelsutveckling.

UTMANANDE OMRÅDE

Precisionsmedicin inom immunterapi av cancer är ett lovande, men också mycket utmanande område. De aktuella studierna pekar på möjligheterna med och behovet av individspecifika strategier för bred kartläggning av variationen av tumörytantigen i enskilda patienttumörer. TS-MAP är kompatibel med färsk tumörvävnad samt sfäroider och organoider från primära patienttumörkulturer som ger en god representation av den onkogenetiska multiklonaliteten och transkriptionella mångfalden i maligna tumörer. Framtida studier syftar även till att belysa hur den onkogenetiska profilen och spatiala celldistributionen samverkar för att forma tumörytantigenlandskapet i glioblastom och andra solida tumörer.

Sammanfattningsvis har gruppen etablerat en metodplattform, TS-MAP, som är allmänt tillämplig för global kartläggning av tumörytantigener som möjliga behandlingsmål för individanpassad immunterapi av solida tumörer.

Fotnot: Studien har finansierats av Vetenskapsrådet, Cancerfonden, Barncancerfonden, ALF, EUs Horizon 2020 CanFaster, Fru Berta Kamprads Stiftelse, Sjöbergstiftelsen, SUS donationsfonder, samt en donation från Viveca Jeppsson, och gjorts i samarbete med Bio-MS, samt Uppsala universitet.

REFERENSER

1. R. C. Larson, M. V. Maus, Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR T cells. Nat. Rev. Cancer 21, 145–161 (2021).

2. A. Beck, L. Goetsch, C. Dumontet, N. Corvaïa, Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates. Nat. Rev. Drug Discov. 16, 315–337 (2017).

3. E. Deutsch, C. Chargari, L. Galluzzi, G. Kroemer, Optimising efficacy and reducing toxicity of anticancer radioimmunotherapy. Lancet Oncol. 20, e452–e463 (2019).

4. K. K. Leung, et al., Broad and thematic remodeling of the surfaceome and glycoproteome on isogenic cells transformed with driving proliferative oncogenes. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 117, 7764–7775 (2020).

5. E. Bourseau-Guilmain, et al., Hypoxia regulates global membrane protein endocytosis through caveolin-1 in cancer cells. Nat. Commun. 7 (2016).

6. V. Governa, et al., Landscape of surfaceome and endocytome in human glioma is divergent and depends on cellular spatial organization. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 119, E2114456119. (2022).

7. P. J. Carter, G. A. Lazar, Next generation antibody drugs: Pursuit of the "high-hanging fruit." Nat. Rev. Drug Discov. 17, 197–223 (2018).

8. K. Aldape, et al., Challenges to curing primary brain tumours. Nat. Rev. Clin. Oncol. 16, 509–520 (2019).

9. J. K. Lee, et al., Systemic surfaceome profiling identifies target antigens for immune-based therapy in subtypes of advanced prostate cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 115, E4473–E4482 (2018).

10. D. Bausch-Fluck, et al., The in silico human surfaceome. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 115, E10988–E10997 (2018).

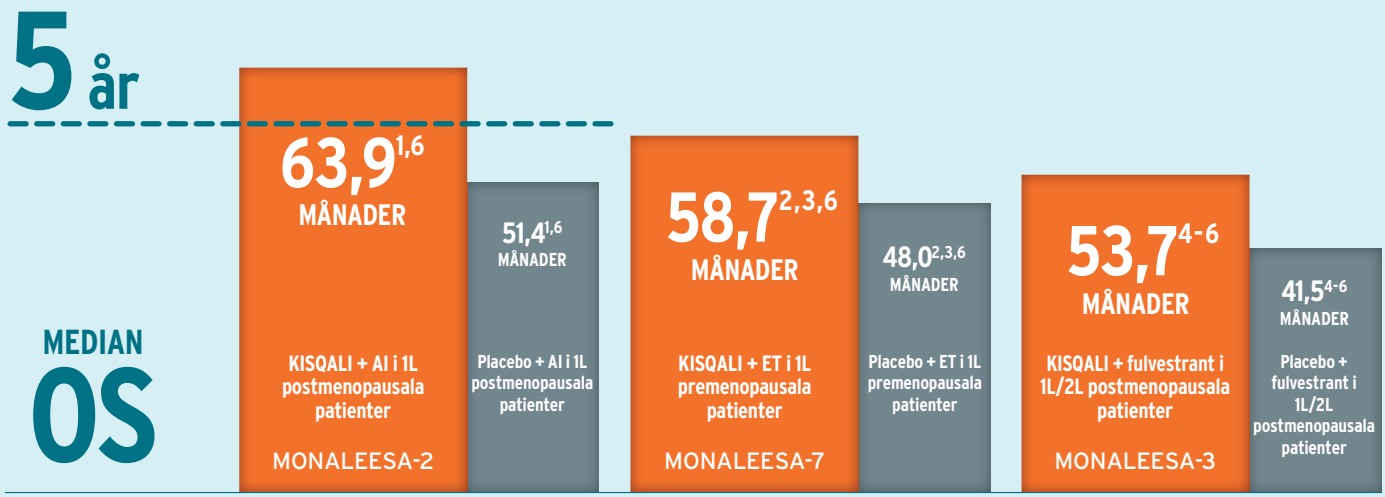
MATTIAS BELTING, PROFESSOR I ONKOLOGI VID LUNDS UNIVERSITET,
ÖVERLÄKARE I ONKOLOGI VID SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS,
MATTIAS.BELTING@MED.LU.SE



KISQALI® (ribociklib)

– ÅTERIGEN HAR KISQALI VISAT SIGNIFIKANT ÖVERLEVNADSVINST 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]

Staplar visar uppdaterad analys för OS. P-värden baseras på ursprungsanalys enligt Produktresumé: MONALEESA-7 p=0,00973, MONALEESA-3 p=0,00455.[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. Hortobagyi GN et al. N Engl J Med. 2022; 386: 942-50. DOI: 10.1056/NEJMoa2114663. **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® (10.06.202), avsnitt 5.1..

KISQALI (ribociklib) Rx, F, L01EF02
Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. **Beredningsform och förpackningar:** 200mg filmdragerade tabletter i blisterförpackningar om 63, 42 eller 21 tabletter (motsvarande daglig dos om 600, 400 respektive 200 mg). **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. **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. Kisqali hämmar CYP3A4. Toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats vid behandling med Kisqali. Avbryt behandlingen vid tecken på allvarliga hudreaktioner. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnöt, soja eller mot något ingående hjälpämne. **För mer information och pris:** www.fass.se. Senast översyn produktresumé 10.06.2022. **Novartis Sverige AB, Box 1218, 164 28 Kista**. Tel: 08 732 32 00, www.novartis.se

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

SE2208240604

NOVARTIS

KISQALI® ribociklib



Centralisering av retroperitoneal lymfkörtelutrymning

– viktiga erfarenheter från Göteborg vid testikelcancer

Som en del i den nationella cancerstrategin har ett flertal fokusområden identifierats för att möta nutidens och framtidens behov inom cancervården. En central fråga har varit centralisering och nationell samordning av avancerade behandlingar.

År 2013 enades regeringen och SKR om en plan att arbeta för en nationell nivåstrukturering av tio utvalda cancerbehandlingar. En av dessa var retroperitoneal lymfkörtelutrymning vid testikelcancer (retropertioneal lymph node dissection, RPLND).

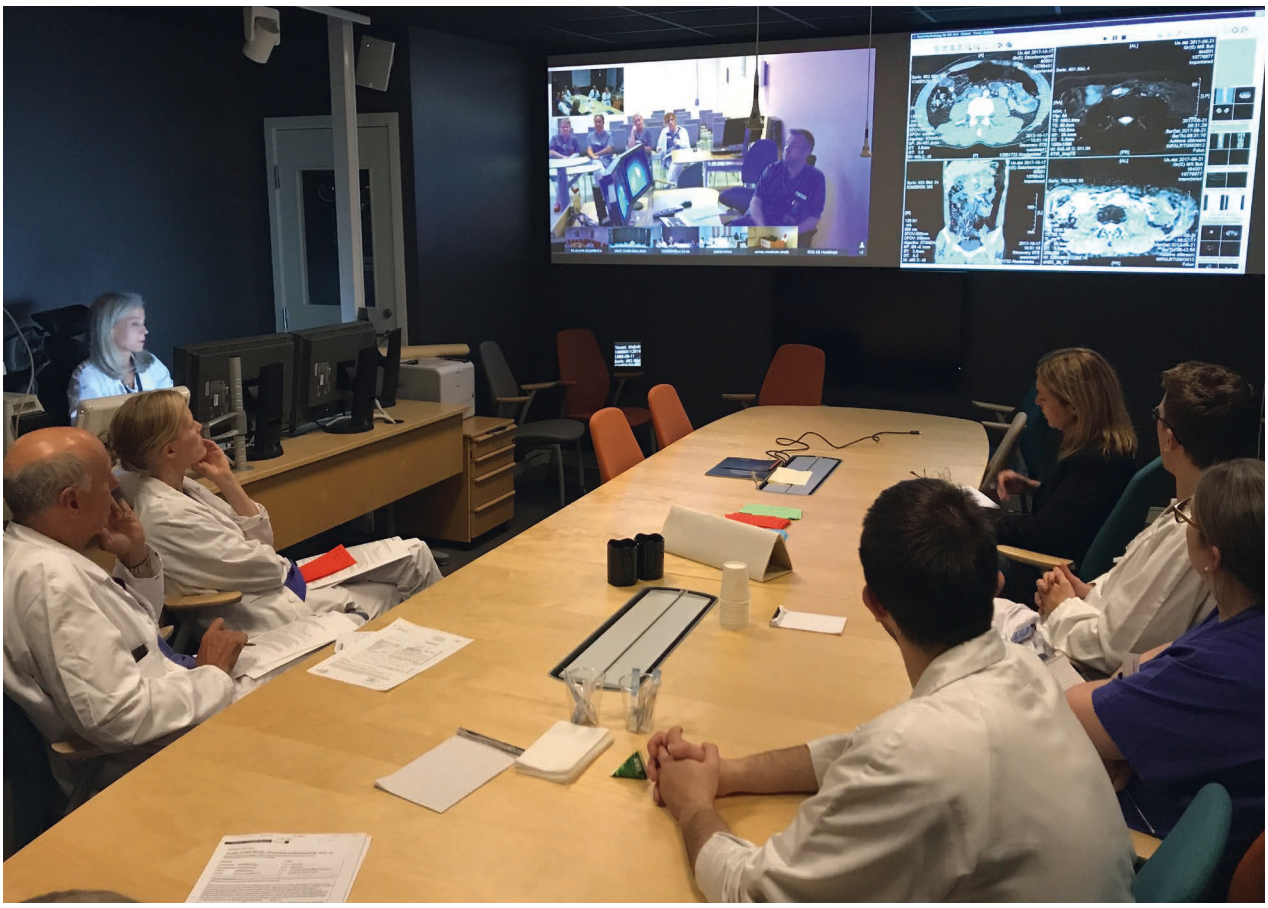
Sedan november 2017 är denna kirurgi koncentrerad till två nationella vårdenheter; Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge och Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Här beskriver specialistläkaren **Anna Grenabo Bergdah**l vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset de senaste fem årens erfarenheter av det centraliserade arbetssättet.

Testikelcancer är en sällsynt tumör och utgör bara en procent av all cancer. Samtidigt är det den unga mannens vanligaste cancerform och utgör drygt 35 procent av all cancer i åldersgruppen 20–30 år[1]. Incidensen har ökat stadigt de senaste decennierna och cirka 370 svenska män får diagnosen varje år. Grunden i behandlingen utgörs av orkidektomi, det vill säga borttagande av den tumörbärande testikeln, och vid förekomst av riskfaktorer eller konstaterad metastasering ges behandling med cytostatika. En liten andel av testikelcancerpatienterna behöver genomgå lymfkörtelkirurgi. Testikelcancer sprider sig till retroperitoneala lymfkörtlar utmed aorta och vena cava och kirurgins omfattning bestäms av den testikulära tumörens lateralitet, histologi samt den radiologiska bilden.

RPLND spelar en viktig roll i behandlingen av metastaserad testikelcancer. Den vanligaste indikationen är förekomst av en retroperitoneal resttumör paraaortalt som mäter >10 mm i axiell diameter enligt utvärderande radiologi efter avslutad kemoterapi för spritt nonseminom (så kallad post-kemo RPLND). Enligt SWENOTECAs vårdprogram (Swedish Norwegian Testicular Cancer Group) ska en unilateral RPLND rekommenderas om den retroperitoneala resttumören mäter 10–49 mm. Vid resttumörer ≥50 mm ska en bilateral utrymning utföras. Patienter med sena recidiv utan förhöjda tumörmarkörer kan vara aktuella för RPLND. Primär RPLND (utan föregående cytostatikabehandling) rekommenderas vid 1) markörnegativa nonseminom stadium IIA (retroperitoneal körtel <20 mm), 2) vid enbart teratom i den testikulära tumören och begränsad retroperitoneal lymfkörtelmetastasering, samt vid 3) malign transformation av teratom i testikeln utan tecken till spridning.

Komplexitet och svårighetsgrad av RPLND beror på flera olika faktorer. Patientfaktorer har betydelse (obesitas, annan samsjuklighet, tidigare bukkirurgi), liksom tumörfaktorer (histologi, metastasernas lokalisation och storlek, samt given kemoterapi). Traditionellt har ingreppet utförts transabdominellt via ett långt medellinjessnitt. Efter att tarmpaketet lösts från sin infästning nås retopertionealrummet och lymfkörtelstationer utmed aorta och vena cava nås. Ingreppet är i många hänseenden en kärlkirurgisk operation. Oftast är njurkärlen den kraniella begränsningen av körtelutrymningen, och uretärer den laterala. Ibland krävs dock att ytterligare områden utryms, exempelvis om tumören sträcker sig ovan njurkärlsnivå eller retrocruralt. När stora tumörmassor omsluter aorta och vena cava kan kärlkirurgiska rekonstuktioner eller organresektion krävas för att åstadkomma radikalitet.

Efter kemoterapi ses ofta en kraftigt inflammatorisk reaktion kring kärl och lymfkörtlar vilket försvårar resektionen och ökar komplikationsrisken. Den rapporterade frekvensen komplikationer vid post-kemo RPLND varierar stort i olika studier, mellan 2–32 procent[2-4]. Vanligast är ileus, blödning, retrograd ejakulation och lymfläckage/kyloascites. Den peri-



Nationell MDK på videolänk.

och postoperativa komplikationsfrekvensen är direkt kopplad till sjukhus- och kirurgisk volym[3]. Generellt ska primära RPLND ha en låg komplikationsfrekvens (<5 procent) medan post-kemo RPLND har inneboende egenskaper som ökar den förväntade komplikationsfrekvensen (10–15 procent).

NYA RUTINER FÖR NATIONELL SAMORDNING

Inför uppstarten av den nationella vårdenheten sågs en tillströmning av remisser till både Sahlgrenska och Huddinge. Vi riggade för en nationell MDK som nu hålls veckovis och där värdskapet växlar mellan enheterna med två-årsintervall. Sahlgrenska var först ut som konferensvärd och vi byggde en infrastruktur för remissförfarandet. Nationella rutiner för konferensens former utarbetades gemensamt inom SWENOTECAs Sverige-gren. Under de år som gått har vi hunnit byta värdskap två gånger, och i skrivande stund står Göteborg återigen som värd. Värdskapet innebär att radiologer eftergranskar och demonstrerar aktuell bilddiagnostik och att patolog eftergranskar orkidektomi-preparat vid behov. Vi har också en rutin att ansvarig patolog från respektive vårdenhet förevisar RPLND-preparatet efter att operationen utförts. Detta moment fungerar som en återrapportering och en överlämning till hemorten. Konferensen och den multidisciplinära diskussionen är en förutsättning för en jämlik vård över landet och ger följsamhet till de senaste riktlinjerna i vårdprogrammet. Konferensen innebär också ett stärkt vetenskapligt samarbete och möjlighet för patienter att inkluderas i studier som pågår.

ÖKADE MÖJLIGHETER TILL FORSKNING

Tack var modern multidisciplinär behandling är prognosen idag extremt god även vid metastaserad testikelcancer. Enligt data från kvalitetsregistret är femårsöverlevnaden 97 procent i hela patientgruppen, och 99 procent för patienter med tumör begränsad till testikeln. Mot bakgrund av detta har forskningen på senare år fokuserat på hur biverkningar av behandlingen kan reduceras och hur överbehandlingen ska minimeras.

Vi vet att endast cirka 10–15 procent av de män som genomgår RPLND har viabel cancer i lymfkörtlarna. Resterande 40–45 procent har teratom och 40–50 procent har necros/fibros[2]. Vi saknar idag diagnostiska metoder för att kunna säga om en resttumör innehåller cancer, teratom eller bara fibros. Cirka hälften av patienterna genomgår alltså RPLND utan omedelbar terapeutisk nytta av operationen även om risken för återfall minskar[5]. I väntan på bättre prognostiska modeller och nya biomarkörer behöver vi anpassa kirurgin för att minska morbiditeten.

ROBOTASSISTERAD PILOTSTUDIE

Med den erfarenhet som fanns inom Verksamhet Urologi på Sahlgrenska, med cirka 400 urologiska robotoperationer per år, väcktes tankar kring ett införande av minimalinvasiv RPLND. Tanken var att se om det var möjligt att genomföra robot-RPLND på selekterade testikelcancerpatienter med bibehållet onkologiskt utfall. Vi ville också utforska vilka patienter som kan opereras med robotteknik och vilka som behöver genomgå öppen kirurgi.



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

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

Mejla till:

INFO@ONKOLOGIISVERIGE.SE

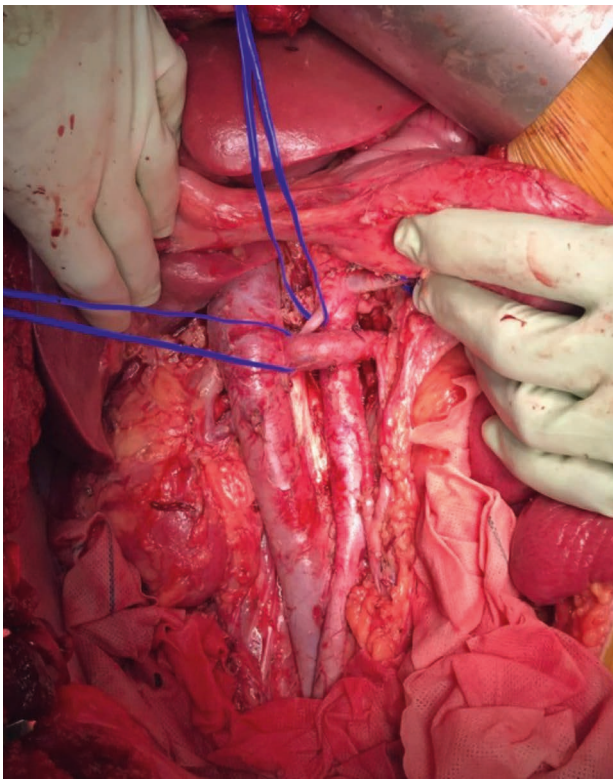
Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.

Onkologi i sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

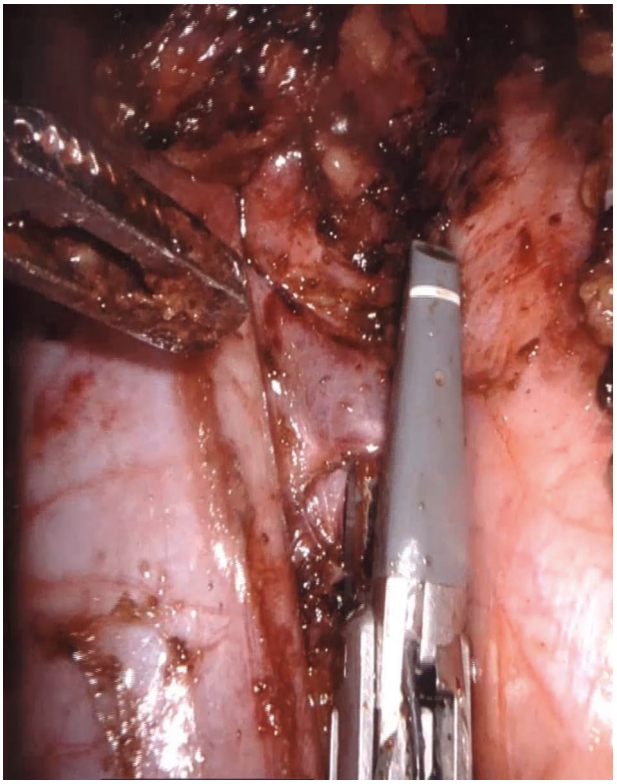
Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, www.onkologiisverige.se



Portsättning och dockning inför positionering i 20 graders-Trendelenburg-läge.



Öppen RPLND efter lymfkörtelutrymning utmed vena cava och aorta inklusive områden ovan njurkärlsnivå.



Robotassisterad kirurgi och delning av lumbalven för åtkomst av lymfkörtlar mellan aorta och vena cava.

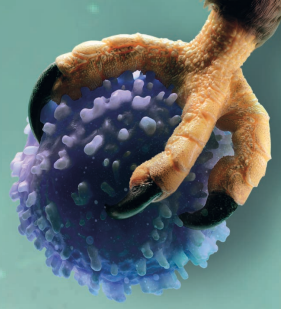
Vi sökte etiskt godkännande för en prospektiv studie, och som första center i Norden startade vi en robot-RPLND-verksamhet 2017. Alla patienter som remitterades till Sahlgrenska för RPLND screenades avseende möjlig inklusion i studien. Vi valde ut de patienter som vi trodde var möjliga att göra i robot, de med begränsad tumörbörda. Vi monitererade peri- och postoperativa parametrar inklusive kirurgiska komplikationer. Alla patienter följdes enligt SWENOTECAs riktlinjer för onkologisk uppföljning. Vi hade inte definierat exakt vilka patienter som skulle opereras med respektive teknik, utan syftet var att i efterhand utforska vilka faktorer som var viktigast i valet av metod och jämföra de som gick till öppen-respektive robotkirurgi.

Av 87 patienter som remitterades för RPLND på Sahlgrenska fram till 1 mars 2021 valdes 29 (1/3) till robotkirurgi. 18 (62 procent) av robot-fallen hade indikationen post-kemo RPLND på grund av kliniskt stadium IIA nonseminom vilket är en hög andel jämfört med liknande publicerade robotserier. Motsvarande siffra bland de patienter som gick till öppen kirurgi var 83 procent. Robot-fallen hade mer gynnsam riskgrupp och mindre tumörer. Det stora flertalet robot-RPLND var unilaterala utrymningar men fyra genomgick bilateral utrymning (Tabell 1).

RISK FÖR LYMFLÄCKAGE

Vårdtid och blödning var signifikant lägre vid robot-RPLND än vid öppen RPLND (3 vs. 7 dagar; $p<0.01$, 50 vs. 400 ml; $p<0.01$). En patient fick konverteras till öppen kirurgi på grund av ”failure-to-progress”. Under uppföljningstiden (median två år) har inga retropertioneala recidiv setts men en patient med poor prognosis nonseminom fick ett retrokruralt recidiv (som opererades på Sahlgrenska) och ytterligare en patient med malign transformation av teratom i testikeln fick ett recidiv supraklavikulärt (som behandlades med kemoterapi). Fyra patienter fick en Clavien-Dindo 3-komplikation,

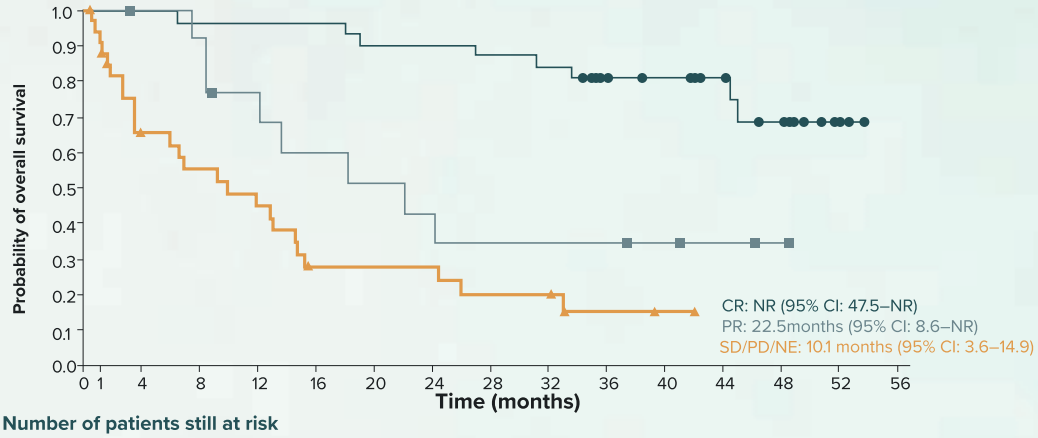
MINJUVI®
tafasitamab



MINJUVI® (TAFASITAMAB): NEW TREATMENT IN NTE R/R DLBCL

Survival confirmed with MINJUVI® plus lenalidomide in non-transplant eligible (NTE) R/R DLBCL, with 3-year follow-up[1]

Estimated overall survival (OS) at median 42.7-month follow-up[1]



Number of patients still at risk

CR	32	32	31	31	31	29	29	28	27	22	18	14	9	4	0
PR	14	13	12	9	7	6	5	4	4	4	3	2	1	0	0
SD/PD/NE	34	20	16	14	7	7	7	5	5	2	1	0	0	0	0

Median OS: 33.5 months
(n=80; 95% CI: 18.3-NR)

An estimated 81.3% of patients with a CR were alive at 36 months[1]

Figure: Adapted from Düll J, et al. Haematologica. 2021;106.

Incyte

SE/MJVI/P/21/0001, December 2021

1. Düll J, Maddocks KJ, Gonzlez-Barca E, et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Haematologica. 2021;106.

Indication: Minjuvi® is a CD19 directed Fc-enhanced antibody indicated in combination with lenalidomide followed by Minjuvi monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory **diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), including DLBCL arising from low grade lymphoma,** and who are **not eligible for,** or refuse autologous stem cell transplant (ASCT). **Abbreviations: CI**, confidence interval; **CR**, complete response; **DLBCL**, diffuse large B-cell lymphoma; **NE**, not evaluable; **NR**, not reached; **NTE**, non-transplant eligible; **OS**, overall survival; **PD**, disease progression; **PR**, partial response; **R/R**, relapsed/refractory; **SD**, stable disease.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.
Minjuvi (tafasitamab), 200 mg, pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Rx. EF. ATC-kod: L01FX12 Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar. **Indikation:** MINJUVI är indicerat i kombination med lenalidomid följt av MINJUVI monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som inte är lämpade för autolog stamcellstransplantation (ASCT). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substanseneller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** MINJUVI ska administreras av vårdpersonal med erfarenhet av behandling av cancerpatienter. För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel, ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras. Infusionsrelaterade reaktioner kan uppkomma och har rapporterats mer frekvent under den första infusionen. Patienter bör hållas under noggrann uppsikt under infusionen. Patienter bör rådas att kontakta sina vårdgivare om de upplever tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner inom 24 timmar efter infusionen. Förmedicinering bör administreras till patienter innan tafasitamab-infusionen påbörjas. Beroende på reaktionens allvarlighetsgrad bör tafasitamab-infusionen avbrytas eller avslutas och lämplig medicinsk hantering bör sättas in. Behandling med tafasitamab kan orsaka allvarlig och/eller svår myelosuppression som inkluderar neutropeni, trombocytopeni och anemi. Fullständigt blodcellsantal bör monitoreras under hela behandlingen och före administrering av varje behandlingscykel. Beroende på reaktionens allvarlighetsgrad bör tafasitamab-infusionen skjutas upp. Se lenalidomids SmPC för dosjustering. Neutropeni, inklusive febril neutropeni, har rapporterats under behandling med tafasitamab. Administrering av granulocyt-kolonistimulerande faktorer (G-CSF) bör övervägas, särskilt för patienter med neutropeni av grad 3 eller 4. Symtom eller tecken på infektion bör förväntas, utvärderas och behandlas. Trombocytopeni har rapporterats under behandling med tafasitamab. Uppehåll medsamtidig läkemedelsbehandling som kan öka risken för blödning bör övervägas. Patienter bör rådas att omedelbart rapportera tecken eller symtom på blåmärken eller blödning. Dödliga och allvarliga infektioner, inklusive opportunistiska infektioner, förekom hos patienter under behandling med tafasitamab. Patienter som har en aktiv infektion bör endast få tafasitamab om infektionen behandlas på lämpligt sätt och är väl kontrollerad. Patienter med historia av återkommande eller kroniska infektioner kan löpa större risk för infektion och bör monitoreras regelbundet. Patienter bör rådas att kontakta vårdgivare vid feber eller andra tecken på potentiell infektion. Patienter med stor tumörbörda och högproliferativa tumörer kan löpa större risk för tumörlyssyndrom. Hos patienter med DLBCL har tumörlyssyndrom observerats under tafasitamab-behandling. Lämpliga åtgärder/profylax i enlighet med lokala riktlinjer bör vidtas före behandling med tafasitamab. Patienter bör monitoreras noggrant för tumörlyssyndrom under behandling med tafasitamab. Säkerheten vid immunisering med levande vaccin efter tafasitamab-behandling har inte undersökts och vaccinering med levande vaccin rekommenderas inte i samband med tafasitamab-behandling. MINJUVI har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har dock rapporterats hos patienter som får tafasitamab och detta bör beaktas vid körning eller användning av maskiner. *Hjälpämnen:* Detta läkemedel innehåller 37,0 mg natrium per 5 injektionsflaskor, vilket motsvarar 1,85 % av det av WHO rekommenderade maximala dagliga intaget på 2 g natrium för vuxna. *Graviditet och amning:* Fertila kvinnor bör rekommenderas att använda effektiva preventivmedel under behandling med tafasitamab och under 3 månader efter avslutad behandling. Tafasitamab rekommenderas inte under graviditet och inte heller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Kvinnor bör rådas att inte amma under tafasitamab-behandlingen och under åtminstone 3 månader efter den sista dosen. **Kontakt:** Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederländerna. För mer information och pris se www.fass.se. Senaste datum för översyn av produktresumén: 2022-03-30.

	Robot assisterad RPLND, N=29			Öppen RPLND, N=58		
Patient- och tumör-karakteristika	Median (IQR)	Medel (range)	N (%)	Median (IQR)	Medel (range)	N (%)
Ålder	33 (29-37)	35 (18-62)		33 (26-47)	37 (17-74)	
BMI	24 (22-28)	24 (16-35)		24 (22-28)	26 (18-42)	
Utomregional patient			18 (62)			29 (50)
Regional patient			11 (38)			29 (50)
Operationsindikation						
Post-kemoterpi			18 (62)			48 (83)
Sent recidiv[a]			6 (21)			8 (14)
Primär RPLND CS IIA			3 (10)			2 (3.4)
Lumpectomi, seminom			2 (6.9)			0
Testikulär histology						
Nonseminom			20 (69)			45 (78)
Seminom			6 (21)			1 (1.7)
Teratom			1 (3.4)			3 (5.2)
Malign transformation			1 (3.4)			0
Benign (extragonadal)			1* (3.4)			6** (10)
Utbränd tumör			0			3 (5.2)
Retroperitoneal körteldiameter, mm						
Pre-kemoterapi	23 (17-30)	29 (11-104)	18 (62)	46 (33-72)	55 (8-206)	50 (86)
Post-kemoterapi	18 (15-26)	22 (11-50)	29 (100)	28 (20-53)	48 (8-217)	58 (100)
Abdominellt stadium						
A (1-<2 cm)			17 (59)			14 (24)
B (2-<5 cm)			11 (38)			29 (50)
C (5-<10 cm)			1 (3.4)			8 (14)
D (>10 cm)			0			7 (12)
Prognos grupp[b]						
Good			26 (93)			34 (59)
Intermediate			1 (3.6)			11 (19)
Poor			1 (3.6)			13 (22)
Uppgift saknas			1			0

* Extragonadalt seminom

** Extragonadal tumör med gulesäckstumör (n=2), teratom (n=1), malign transformation av teratoma (n=1) och necros/fibros (n=2) i operationspreparatet efter RPLND.

a >2 år efter diagnos och primärbehandling (kemoterapi eller surveillance) med komplett remission

b International Germ Cell Cancer Collaborative Group risk grupp vid staging

Tabell 1. Kliniska karakteristika av RPLND-patienter som remitterats till Sahlgrenska universitetssjukhuset sedan starten av den nationella vårdenheten fram till 1 mars, 2021.

	Unilateral robot-RPLND, N=23	Bilateral robot-RPLND, N=4	Alla robot-RPLND, N=27	Öppen RPLND N=58
Median op-tid, min	420 (335-469)	494 (449-653)	433 (375-470)	297 (230-440)
Median blödning, ml	50 (25-150)	100 (75-200)	50 (25-150)	400 (300-1000)
Median vårdtid, dgr	3.0 (2.0-6.0)	3.5 (3.0-6.0)	3.0 (2.0-4.0)	7.0 (5.0-9.0)
Antal Lgll, median	13 (7.0-15)	27 (15-43)	13 (8.0-19)	15 (8.0-23)
Clavien-Dindo 3	3	1	4	9
Clavien-Dindo 4	0	0	0	2
Clavien-Dindo 5	0	0	0	2

Tabell 2. Perioperativa mått och postoperativa komplikationer enligt Clavien-Dindo klassificering.

en fick ett portbråck som fick reponeras i narkos och 3 postkemo-patienter fick chyloascites som behövde åtgärdas. Trots låga siffror var andelen lymfläckage förvånansvärt hög efter robot-RPLND, 14 procent, jämfört med sju procent efter öppen RPLND (Tabell 2). Detta är ett viktigt observandum som inneburit vissa förändringar i vår teknik med mer noggrann försegling av lymfbanor.

Vad gäller selektionsmekanismen undersöktes olika patient- och tumörfaktorer med univariabel logistisk regression. Den enskilt viktigaste faktorn som avgjorde om det blev robot- eller öppen RPLND var tumördiameter (AUC 0.71), följt av prognosgrupp (AUC 0.67), testikulär histologi (AUC 0.62) och kemoterapi (AUC 0.60). Tvärtemot vad vi förväntade oss var BMI en dålig prediktor för att avgöra om det blev robot- eller öppen kirurgi (AUC 0.55), men det enda fall av öppen konvertering var en patient med BMI 35 kg/m^2.

Sammantaget kunde vi konstatera att robot-RPLND innebär kortare vårdtid och mindre blödning och att det kan vara ett säkert alternativ till öppen RPLND vid högvolymscentra i utvalda fall av kliniskt stadium 2A/B testikelcancer. Studien publicerades nyligen i BJUICompass, https://doi.org/10.1002/bco2.149[6]. I skrivande stund har ytterligare robot-RPLND utförts och vi har nu gjort sammanlagt 45 fall i Göteborg (av totalt 118 RPLND sedan starten av nationella vårdenheten Sahlgrenska 2017).

Större studier med längre uppföljningstid behövs för att verifiera resultaten. Huddinge har också startat robot-RPLND nu och optimalt skulle en randomiserad multicenterstudie startas för att med större säkerhet kunna analysera skillnaderna mellan robot och öppen RPLND avseende onkologiskt och funktionellt utfall.

INTERNATIONELL UTBLICK

Det har visats i flera studier att morbiditet och mortalitet kan reduceras när avancerad cancerkirurgi koncentreras till få enheter. Studier från Nederländerna har till exempel visat att sedan esofaguskirurgin centraliserades 2006 har morbiditeten och vårdtiden sjunkit dramatiskt, och mortaliteten har gått från tolv procent till fyra procent[7]. För blåscancer och cystektomier finns det en koppling mellan hög-volyms-sjukhus och en bättre överlevnad[8]. En stor amerikansk register-studie från 2018 undersökte graden av centralisering i USA och analyserade behandlingsutfall beroende på sjukhusvolym. Totalt ingick nästan 63 000 patienter diagnostiserade under en tioårsperiod. Man fann en låg grad av centralisering, den absoluta majoriteten behandlades vid lågvolymssjukhus. 25 procent behandlades vid sjukhus med <2 pat/år, 50 procent vid sjukhus med 2–6 pat/år, 20 procent vid sjukhus med 6–15 pat/år, 4 procent vid sjukhus med 15–26 pat/år och endast 1 procent vid det som klassades som högvolymssjukhus (>26 pat/år). För lokaliserad sjukdom sågs ingen signifikant skillnad i överlevnad mellan olika sjukhu,s men för metastaserad sjukdom var större sjukhusvolymer tydligt korrelerat till en bättre överlevnad. Exempelvis var femårsöverlevnaden vid stadium II nonseminom (spridning till lymfkörtlar i buken) 78 procent för patienter handlagda vid lågvolymssjukhus, och 98 procent för patienter handlagda vid högvolymssjukhus[9]. Liknande resultat där prognos beror på sjukhusvolym har publicerats inom SWENOTECA[10].

Sverige är ett föregångsland när det gäller centralisering av avancerade cancerbehandlingar. Den primära utredningen och behandlingen (orkidektomi) sker på i princip alla förvaltningar men den onkologiska uppföljningen sker på regionsjukhusen. De avancerade fallen sköts av onkologer på universitetssjukhusen och RPLND sker alltså bara på två nationella vårdenheter. Vi har gått från att sex olika enheter utför enstaka RPLND till att två enheter nu utför mellan 20–30 ingrepp var per år. De 2–3 självständiga RPLND-operatörer som finns vid varje centrum opererar oftast ihop. Som jämförelse kan man nämna en brittisk studie från 2017 där alla patienter som genomgick RPLND i Storbritannien under ett år (mars 2012-april 2013) inkluderades prospektivt. Totalt opererades 162 patienter av 20 kirurger vid 17 centra. Medianantalet RPLND-operationer per kirurg var sex. Endast fyra kirurger hade en volym på >10 per år. Den som hade störst volym gjorde 30 fall följt av den som hade näst störst volym på 17 fall[11]. I denna jämförelse ligger vi bra till i Sverige.

UTMANINGAR MED CENTRALISERING

Det kan verka självklart att träning ger färdighet och att resultatet blir bättre om ovanliga och avancerade operationer koncentreras till få händer. Samtidigt är avstånd och tillgäng-

lighet begränsande faktorer som får tas hänsyn till. I vårt avlånga land innebär nivåstruktureringen långa resor för vissa patienter och uppföljningen efter operationen får ibland ske digitalt eller via telefon. Det faktum att vi saknar en sammanhängande journalföring är ett annat hinder, bilder måste aktivt länkas innan kirurgin kan planeras i detalj och ibland krävs journalkopior från hemorten. Ändå upplever vi att det har fungerat väldigt väl med remissförfarande, planering och logistik. Ett gott samarbetsklimat mellan berörda instanser (onkologkliniker över landet och de två opererande enheterna Huddinge och Sahlgrenska) har varit A och O. En annan fördel rör det faktum att testikelcancerpatienter är unga och rörliga utan alltför tung samsjuklighet. Medianålder vid RPLND är 33 år och det är oftast okomplicerat att ordna transporter och informera på distans. Nationell vård av äldre och sköra patienter (här kan kirurgi vid vulvacancer med medianålder vid diagnos på 75 år nämnas) innebär förstås helt andra beaktanden vid transporter och överlämningar.

SÅ SER VÄGARNA UT FRAMÅT

Utöver minimalinvasiv kirurgi som ett verktyg i lådan behöver vi skärpa diagnostiken av de som verkligen behöver genomgå kirurgi och identifiera de med nekrotiska lymfkörtlar där kirurgi potentiellt kan avvaras. Ett steg på vägen är att utvärdera nya biomarkörer. Alla patienter som planeras för RPLND vid något av de nationella centren erbjuds nu deltagande i en SWENOTECA-initierad studie av mikroRNA i serum. Förhoppningen är att nyare biomarkörer kan komplettera de traditionella för att potentiellt begränsa cytostatikaanvändningen i vissa patientgrupper, men också identifiera de som kräver intensifierad cytostatikabehandling. Ur kirurgiskt perspektiv vill man undersöka om mikroRNA kan användas för att bättre selektera patienter till lymfkörtelkirurgi och undvika operation om det inte är terapeutiskt nödvändigt.

En annan strävan rent kirurgiskt är att öka precisionen i utrymningen och utföra nervsparande kirurgi i större utsträckning (nerver som styr blåshalsen vid utlösning och som vid skada kan ge retrograd ejakulation). Mot bakgrund av ett arbete inom SWENOTECA och Axel Gerdtssons publikation från 2020 har riktlinjerna kring unilateral RPLND nyligen ändrats i vårdprogrammet[12]. Förhoppningsvis kan en mer begränsad utrymning bevara ejakulationsfunktionen bättre och minska risken för övriga kirurgiska komplikationer utan att det onkologiska utfallet äventyras. Detta behöver utvärderas i kommande studier.

Kontinuerlig utvärdering av patientnöjdhet och livskvalitet är angeläget. Vi arbetar med att ta fram bättre metoder för att kontinuerligt mäta dessa mått på patienter som genomgår RPLND. I Göteborg medverkar RPLND-patienter i en studie vid Verksamhetområde Urologi där komplikationer till lymfkörtelkirurgi utvärderas prospektivt. I denna studie ingår kvalitativa utvärderingsmått inklusive livskvalitetsfrågor. Det är dock angeläget med fortsatt analys och utvärdering av den nationella vården ur ett patientperspektiv. Särskilt i takt med att robotkirurgin vinner mark behöver vi en stabil långtidsuppföljning efter RPLND med fokus på livskvalitet. Detta är ett prioriterat fält att utforska i kommande forskningsprojekt.

1. Danckert BF, J. Engholm, G. Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Verison 8.2 (26.03.2019) 2022 [cited 2022 31.03.2022]. Available from: www.dep.iarc.fr/nordcan/sw.

2. Spiess PE, Brown GA, Pisters LL, Liu P, Tu SM, Evans JG, et al. Viable malignant germ cell tumor in the postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection specimen: can it be predicted using clinical parameters? Cancer. 2006;107(7):1503-10.

3. Cary C, Foster RS, Masterson TA. Complications of Retroperitoneal Lymph Node Dissection. Urol Clin North Am. 2019;46(3):429-37.

4. Gerdtsson A, Hakansson U, Tornblom M, Jancke G, Negaard HFS, Glimelius I, et al. Surgical Complications in Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Nonseminoma Germ Cell Tumour: A Population-based Study from the Swedish Norwegian Testicular Cancer Group. EUROPEAN UROLOGY ONCOLOGY. 2020;3(3):382-9.

5. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. J Clin Oncol. 2007;25(35):5597-602.

6. Grenabo Bergdahl A. Robotic retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer at a national referral centre. BJUI Compass. 2022.

7. Kilsdonk MJ, Siesling S, van Dijk BAC, Wouters MW, van Harten WH. What drives centralisation in cancer care? PLoS One. 2018;13(4):e0195673.

8. Richters A, Ripping TM, Kiemeney LA, Leliveld AM, van Rhijn BWG, Oddens JR, et al. Hospital volume is associated with postoperative mortality after radical cystectomy for treatment of bladder cancer. BJU Int. 2021;128(4):511-8.

9. Woldu SL, Matulay JT, Clinton TN, Singla N, Krabbe LM, Hutchinson RC, et al. Impact of hospital case volume on testicular cancer outcomes and practice patterns. Urol Oncol. 2018;36(1):14 e7- e5.

10. Aass N, Klepp O, Cavallin-Stahl E, Dahl O, Wicklund H, Unsgaard B, et al. Prognostic factors in unselected patients with nonseminomatous metastatic testicular cancer: a multicenter experience. J Clin Oncol. 1991;9(5):818-26.

11. Wells H, Hayes MC, O'Brien T, Fowler S. Contemporary retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) for testis cancer in the UK - a national study. BJU Int. 2017;119(1):91-9.

12. Gerdtsson A, Thor A, Grenabo Bergdahl A, Almas B, Hakansson U, Tornblom M, et al. Unilateral or Bilateral Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Nonseminoma Patients with Postchemotherapy Residual Tumour? Results from RETROP, a Population-based Mapping Study by the Swedish Norwegian Testicular Cancer Group. Eur Urol Oncol. 2021.

ANNA GRENABO BERGDAHL, MD, PHD, SPECIALISTLÄKARE VO UROLOGI,
SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
ANNA.GRENABO@VGREGION.SE



Vid 7,5 års uppföljning visar

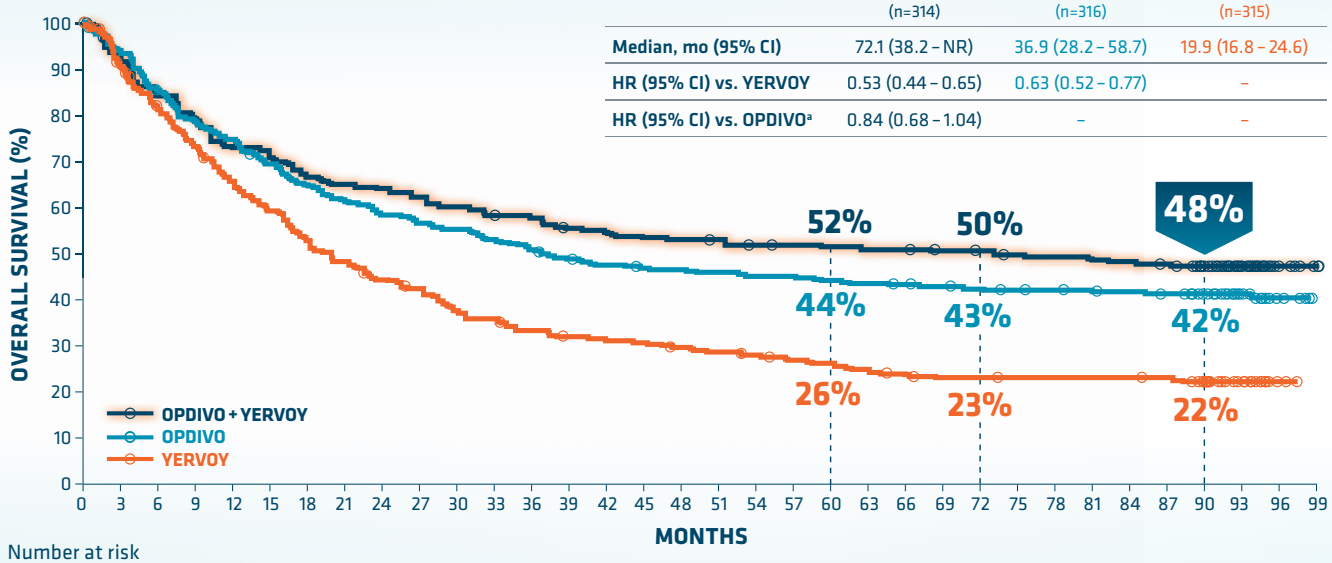
OPDIVO® + YERVOY®

(nivolumab) (ipilimumab)

varaktig överlevnad med närmare hälften av patienterna med metastaserat melanom vid liv[1]

OVERALL SURVIVAL IN THE ITT POPULATION THROUGH 7.5 YEARS

	OPDIVO + YERVOY (n=314)	OPDIVO (n=316)	YERVOY (n=315)
Median, mo (95% CI)	72.1 (38.2 – NR)	36.9 (28.2 – 58.7)	19.9 (16.8 – 24.6)
HR (95% CI) vs. YERVOY	0.53 (0.44 – 0.65)	0.63 (0.52 – 0.77)	–
HR (95% CI) vs. OPDIVO[a]	0.84 (0.68 – 1.04)	–	–



Number at risk

OPDIVO + YERVOY	314	292	265	248	227	222	210	201	199	193	187	181	179	172	169	164	163	159	158	157	156	154	153	150	147	145	144	143	141	138	129	58	7	0
OPDIVO	316	292	266	245	231	214	201	191	181	175	171	164	158	150	145	142	141	139	137	137	134	132	130	128	126	124	123	121	120	118	107	54	4	0
YERVOY	315	285	253	227	203	181	163	148	135	128	113	107	100	95	94	91	87	84	81	77	75	70	68	64	64	63	63	63	63	62	57	24	5	0

Medianöverlevnad på 72,1 månader med OPDIVO + YERVOY: den längsta rapporterade mOS i en klinisk fas III-studie vid avancerat melanom[2]

CheckMate 067 var inte designad för att jämföra OPDIVO + YERVOY med OPDIVO.

[a]Descriptive analysis.

1 Hodi *et al.* Long-term survival in advanced melanoma for patients treated with nivolumab plus ipilimumab in CheckMate 067. ASCO 2022. Abstract 9522.

2 Wolchok *et al.* Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. J Clin Oncol. 2021 Nov 24. DOI https://doi.org/10.1200/JCO.2102229

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:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom som monoterapi eller i kombination med Yervoy®. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1
- totalt resekterat melanom, som involverat lymfkörtlar eller som har metastaserat (adjuvant behandling)

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. *Melanom:* Innan behandling av patienter med snabbt progredierande 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: 25 april 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: L01FX04. **Indikationer:** Yervoy är indicerat för behandling av:

- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna och ungdomar 12 år och äldre.
- avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna i kombination med Opdivo®. Jämfört med Opdivo monoterapi har en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) och totalöverlevnad (OS) med kombinationen Opdivo och Yervoy endast visats hos patienter med lågt tumöruttryck av PD-L1.

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 är som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. *Melanom:* Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Yervoy i kombination med Opdivo. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 22 april 2022. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)



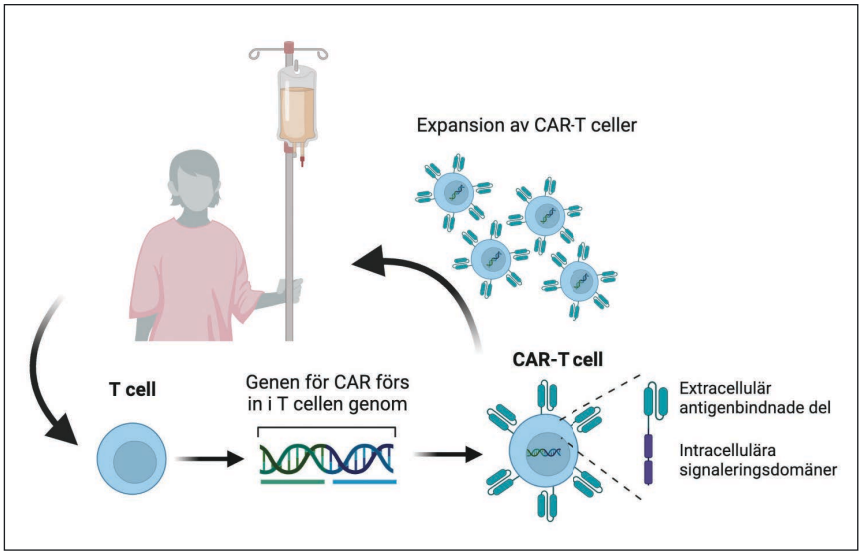
Nästa generations **CAR-T-celler** *för ännu bättre behandling av* **cancer**

Cancerterapi baserad på patientens egna T-celler (vita blodkroppar) som isolerats fram och på genetisk väg modifierats att uttrycka en chimär antigenreceptor (CAR), så kallad CAR-T-cellsterapi, är idag en ytterst framgångsrik behandling av blodcancer (B-cellsleukemi), lymfkörtelcancer (B-cellslymfom) och benmärgscancer (multipelt myelom). CAR-T-cellsterapi är en avancerad behandling, så kallad ATMP (advanced therapy medicinal product) som faller under det vidare begreppet precisionsmedicin.

Det har nu gått drygt 10 år sedan Emelie Whitehead som första barn behandlades med CAR-T-celler. Emelie var fem år när hon 2010 drabbades av B-cell akut lymfatisk leukemi (B-ALL), en diagnos som i 90 procent av fallen leder till bot. Emelies leukemi blev dock resistent mot behandling och i april 2012 hade hennes läkare uttömt alla behandlingsalternativ. De rekommenderade hospicevård och förväntade sig att hon bara skulle leva några veckor till. Emelies föräldrar vägrade dock att ge upp och lyckades i sista stund få med Emilie i en nystartad klinisk prövning med CAR-T-celler vid Children's Hospital i Philadelphia, USA. I maj 2012 behandlades Emelie med sina egna genmodifierade T-celler. Behandlingen var tuff för den späda kroppen då cytokiner som utsöndras i samband med att CAR-T-cellerna förökade sig och attackerade tumören ledde till en systemisk inflammation som höll på att kosta Emelie livet. Efter några dagar vaknade dock Emelie upp och den cancer som hon så tappert kämpat mot i två års tid fanns inte längre kvar. Ett mirakel!? Nej, snarare frukten av många års systematisk arbete att utveckla en ny immunologisk behandlingsform av cancer. Redan 1989 hade Zelig Eshhar vid Weizmann Institute of Science i Tel Aviv, Israel tagit fram den första prototypen av en CAR-T-cell.

TAR SIG IN I OCH DÖDAR TUMÖRCELLEN

CAR-T-celler produceras och expanderas i ett renrumslaboratorium utifrån friska T-celler som isolerats fram från cancerpatientens eget blod, figur 1. Med hjälp av en virusvektor



Figur 1. Chimär antigenreceptor (CAR)-T-celler framställs från cancerpatientens egna friska T-celler med hjälp av en integrerande viral vektor. CAR-T-cellerna expanderas därefter och förökas i antal innan de ges åter till patienten. CAR-proteinet som uttrycks från den integrerade genetiska koden finns inte naturligt. Den består av en extracellulär del som binder till ett specifikt antigen eller struktur som återfinns på tumörcellers yta. I samband med antigeninteraktion aktiveras CAR-molekylens intracellulära signaleringsdomäner vilket leder till att CAR-T-cellen dödar tumörcellen den har kontakt med. CAR-T-celler används idag framgångsrikt vid behandling av blodcancer, lymfkörtelcancer och benmärgscancer. CAR-T-cellbehandling av så kallade solida tumörer fungerar ännu inte tillfredställande men forskning för att förändra det pågår runt om i världen.

överförs en chimär genetisk kod som integreras i T-cellernas genom (DNA). Den chimära genetiska koden kodas av och översätts till ett protein, en CAR-molekyl med en extracellulär och en intracellulär del, som uttrycks på T-cellens yta. På utsidan hittar man ett antikroppsfragment med förmåga att känna igen en ytstruktur (ett antigen) hos tumörceller. På insidan består CAR-molekylen av så kallade signaleringsdomäner från en T-cellsreceptor och en eller flera co-receptorer. Det innebär att när CAR-T-cellen kommer i kontakt med antigenet hos en tumörcell så aktiveras CAR-T-cellen att utsöndra faktorer (perforin och granzymer) som gör hål i tumörcellens cellmembran och tar sig in i och dödar tumörcellen. I samband med att en CAR-T-cell aktiveras kommer den också att dela på sig och CAR-T-cellerna förökas i antal. CAR-T-celler är därmed ett levande läkemedel med förmåga att föröka sig i kroppen och finnas kvar som minnes-CAR-T-cell i många år. De skyddar därmed patienterna mot återfall i sin tidigare cancersjukdom.

> ***Det finns i princip alltid tumörceller som helt saknar uttryck av tumörspecifika antigen, vilket innebär att en klon av tumörceller som saknar det antigen som CAR-T-cellerna riktar sig mot snabbt tar över, vilket i sin tur leder till att tumören blir resistent mot CAR-T-cellbehandlingen. Att tillverka CAR-T-celler mot många olika antigenstrukturer hos solida tumörer på en och samma gång kan vara en väg framåt.***

Vid behandling av B-cellsleukemi och B-cellslymfom används i regel CAR-T-celler som riktar sig mot CD19, ett antigen som återfinns på ytan av såväl friska som cancerogena B-celler. Att friska B-celler slås ut vid behandling är en biverkan som kan accepteras då patienten kan ges intravenöst immunoglobulin som stödbehandling för att kompensera bortfallet av friska B-celler. En majoritet av alla leukemi/lymfompatienter svarar på CD19 CAR-T-cellbehandling och hos cirka hälften av de som svarar på behandlingen är effekten bestående. Vissa patienter svarar dock inte på alls på behandlingen medan andra patienter som initialt svarar får återfall, vilket beror endera på att CAR-T-cellerna försvinner från blodet (att minnes-CAR T-celler inte lyckats etableras) eller att tumören tappat sitt uttryck av CD19 och de CD19-riktade CAR-T-cellerna därmed förlorar sin förmåga att känna igen tumörcellerna.

TUMÖREN BLIR RESISTENT

När det gäller tumörer som uppkommer i kroppens olika vävnader eller i det centrala nervsystemet fungerar CAR-T-cellbehandling tyvärr ännu inte tillfredställande. Det beror framför allt på två saker, 1) mikromiljön i solida tumörer är i de flesta fall starkt immunhämmande vilket leder till att T-cellers aktivitet trycks ner; 2) solida tumörer är betydligt mer heterogena i sin karaktär än blodcancer, vilket innebär att målstrukturer (antigen) som CAR-T-celler vid behandling av solida tumörer produceras att riktas mot, är ojämnt fördelade inom tumören. Det finns i princip alltid tumörceller som helt saknar uttryck av tumörspecifika antigen, vilket innebär att en klon av tumörceller som saknar det antigen som CAR-T-cellerna riktar sig mot snabbt tar över, vilket i sin tur leder till att tumören blir resistent mot CAR-T-cellbehandlingen. Att tillverka CAR-T-celler mot många olika antigenstrukturer hos solida tumörer på en och samma gång kan vara en väg framåt.

Forskningsfältet verkar dock ha nått en samsyn i att för att CAR-T-celler ska kunna bli framgångsrika vid behandling av solida tumörer krävs det att nästa generations CAR-T-celler utrustas att 1) stå emot den immunhämmande mikromiljön i tumören eller ännu hellre transformera mikromiljön till att bli immunaktiverande; 2) aktivera andra immunceller, framför allt kroppsegna T-celler, att känna igen unika tumörspecifika målstrukturer som finns hos den individuella tumören, och därmed generera ett brett och kraftfullt immunsvar som tumören har svårt att värja sig mot.

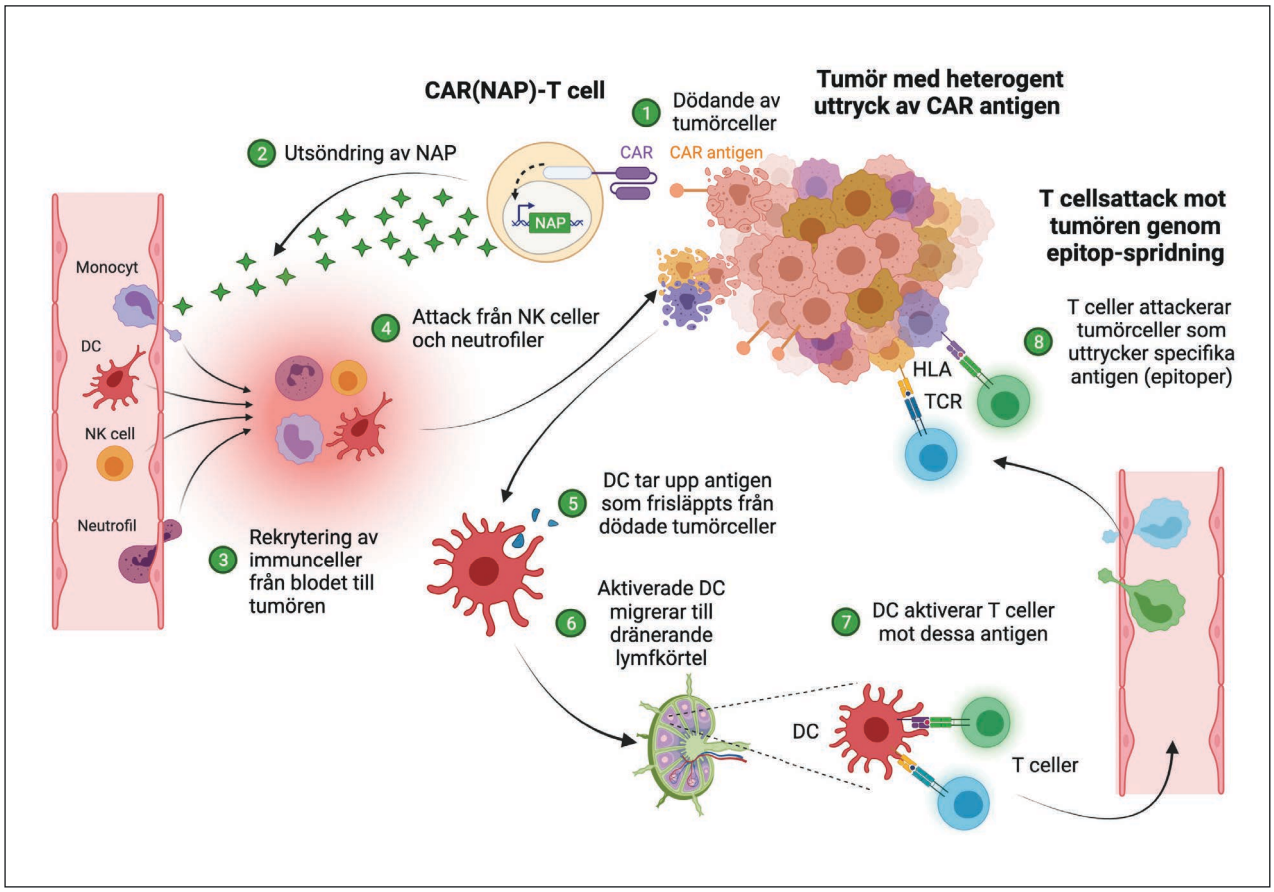
För att förstå hur det skulle kunna gå till är det viktigt att känna till principen för hur T-celler normalt sett identifierar och eliminerar infekterade, maligna eller skadade celler. Alla kroppens celler visar upp små fragment av de proteiner som finns i cellen på sin yta med hjälp av cellytepresentatörer, vilka benämns HLA. Detta för att kroppens T-celler ska kunna skanna av om något i cellen är förändrat. HLA-presentatörerna speglar med andra ord förändringar inuti en cell på cellens yta så att immunsystemet kan upptäcka dessa intracellulära förändringar och vid behov eliminera cellen. Varje T-cell har en unik T-cellsreceptor (TCR) för att identifiera en unik epitop (del av ett proteinantigen) som presenteras av HLA. Vår samlade T-cellsrepertoar, T-celler med olika TCR och därmed specificitet för olika epitoper, har förmågan att känna av i princip varje förändring i en cell. En T-cell känner igen en virusinfekterad cell på grund av att den infekterade cellens HLA presenterar epitoper från virusprotein på cellens yta, vilket leder till att T-cellen utsöndrar faktorer som dödar den virusinfekterade cellen. Tumörcellers HLA presenterar epitoper från muterade cancerspecifika proteiner på sin yta, vilket T-celler har förmåga att känna igen. Muterade kroppsegna proteiner är dock inte lika immunogena som främmande virusproteiner, vilket medför att immunsystemet är betydligt effektivare på att eliminera virusinfekterade celler än tu-

mörceller. Det medför att många tumörer förblir i princip osynliga för immunsystemets T-celler.

ATTACKERA I EN ANDRA VÅG

Forskare har försökt utrusta CAR-T-celler med cytokiner och kemokiner som kan aktivera T-celler att känna igen förändringar i muterade proteiner hos tumörceller att attackera tumören i en andra våg. Ett problem har varit att cytokiner/kemokiner som CAR-T-celler på detta artificiella sätt producerar utsöndras vid ofysiologiska, alltför höga nivåer, vilket i vissa fall också lett till toxicitet. Vi har nu tagit detta koncept ett steg längre och utrustat CAR-T-celler med inducerbar frisättning av ett protein som härstammar från *Helicobacter Pylori* och benämnts neutrofilaktiverande protein (NAP). Det har tidigare visats att NAP kan omvandla en immunhämmande mikromiljö till att bli immunaktiverande, vilket är vad som eftersträvas vid immunterapi av cancer. Vi har nu visat att utsöndring av NAP från CAR-T-celler leder till frisättning av en mängd cytokiner och kemokiner från närliggande immunceller. Man får på så vis en bred immunaktivering i tumörmikromiljön och det viktiga, tror vi, är att frisättningen av kroppsegna cytokiner och kemokiner på detta sätt sker vid fysiologiska nivåer. Utvecklingen av CAR(NAP)-T-celler har tagit flera år, men de prekliniska försök vi genomfört ser mycket lovande ut och vi har tidigare i år publicerat detta arbete i den välrenommerade tidskriften Nature Biomedical Engineering (doi: 10.1038/s41551-022-00875-5).

I publikationen påvisar vi att CAR(NAP)-T-celler fungerar betydligt bättre än konventionella CAR-T-celler i samtliga undersökta tumörmodeller, oberoende av tumörcellernas ursprung och oberoende av vilket antigen som CAR-T-cellerna riktade sig mot samt oberoende av haplotyp hos de möss som användes i försöken. Vi etablerade också tumörmodeller där enbart hälften av tumörcellerna i en tumör har det antigen



Figur 2. Förklaringsmodell för hur CAR(NAP)-T-celler, CAR-T-celler som utsöndrar NAP, kan aktivera ett brett antitumoralt T-cellssvar. CAR-T-celler framställs för att binda till en specifik struktur (CAR-antigen) som återfinns på tumörcellers yta och därigenom döda tumörceller. CAR(NAP)-T-celler dödar tumörceller (steg 1) samtidigt som de utsöndrar NAP (steg 2). NAP rekryterar immunceller från blodet (steg 3) som i sin tur utsöndrar immunaktiverande cytokiner och kemokiner. NK-celler och neutrofiler som rekryterats attackerar dessutom tumörcellerna (steg 4). NAP lockar även till sig dendritiska celler (DC) som tar upp cellrester från avdödade och döende tumörceller (steg 5) och bryter ner dess protein till små fragment. DC migrerar därefter via lymfan till en dränerande lymfkörtel (steg 6) där de med hjälp av sina HLA visar upp proteinfragmenten. T-celler med T-cellsreceptorer (TCR) som känner igen tumörspecifika proteinfragment, så kallade epitoper, aktiveras (steg 7) och lämnar därefter lymfkörteln. De aktiverade T-cellerna tar sig via blodbanan tillbaka till tumören och dödar tumörceller som via HLA presenterar tumörspecifika epitoper (steg 8). Dödandet som induceras av de aktiverade endogena T-cellerna är helt oberoende av om tumörcellerna uttrycker det antigen som CAR(NAP)-T-cellerna riktar sig mot eller ej. På så vis kan man komma runt problemet med en immunhämmande mikromiljö och heterogent och ojämnt uttryck av antigen i solida tumörer.

som CAR-T-cellerna är riktade mot. I sådana tumörmodeller lyckades konventionella CAR-T-celler inte bota några möss alls och inte ens förlänga överlevnaden hos mössen. Behandling med CAR(NAP)-T-celler däremot förlängde överlevnaden avsevärt och lyckades bota en betydande andel av mössen. Vi kunde vidare påvisa att detta berodde på att frisättning av NAP bidrog till aktivering av professionella antigenpresenterande dendritiska celler (DC) som genom HLA-presentation av tumörspecifika antigenfragment (epitoper) som de plockat upp från avdödade tumörceller i sin tur aktiverade T-celler att känna igen dessa tumörspecifika epitoper. Fenomenet att aktivera T-celler mot fler måltavlor hos tumören, som benämns epitop-spridning, kunde påvisas i flertalet tumörmodeller vilket indikerar att effekten kan vara universell. I figur 2 presenteras en modell för hur vi tänker oss att CAR(NAP)-T-celler inducerar epitop-spridning i samband med att de attackerar tumörer med ett heterogent uttryck av the antigen CAR-T-cellerna riktar sig mot.

Vidare visade vi att den terapeutiska effekten hos CAR(NAP)-T-celler var precis lika god hos möss som vaccinerats att producera antikroppar mot NAP som hos möss som saknar NAP-antikroppar. Detta försök genomfördes för att säkerställa att behandlingen kan förväntas fungera även för cancerpatienter som i ett tidigare skede haft en *Helicobacter Pylori*-infektion. En annan viktig frågeställning var att undersöka om utsöndringen av NAP från CAR(NAP)-T-celler leder till ökande toxicitet. Glädjande nog kunde vi visa att så inte var fallet för möss som behandlades med CAR(NAP)-T-celler jämfört med möss som behandlats med konventionella CAR-T-celler. Vi har också visat (ännu opublicerade data) att inkubation av NAP-protein i humant blod inte leder till alltför hög frisättning av cytokiner eller aktivering av celler i blodet, utan att frisättning och aktivering sker till signifikant lägre nivåer än för vissa andra redan godkända immunologiska läkemedel. Sammantaget ger det oss en stark tillförlit att kunna gå vidare och utvärdera CAR(NAP)-T-celler vid behandling av cancer.

Vi har också visat (ännu opublicerade data) att inkubation av NAP-protein i humant blod inte leder till alltför hög frisättning av cytokiner eller aktivering av celler i blodet, utan att frisättning och aktivering sker till signifikant lägre nivåer än för vissa andra redan godkända immunologiska läkemedel. Sammantaget ger det oss en stark tillförlit att kunna gå vidare och utvärdera CAR(NAP)-T-celler vid behandling av cancer.

FÖRSTA KLINISKA STUDIEN PÅ GÅNG

Därför förbereds nu en första klinisk studie med CAR(NAP)-T-celler vid Akademiska sjukhuset i Uppsala och Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge. CAR(NAP)-T-cellerna kommer att vara riktade mot CD20, ett antigen, som liksom CD19 är högt uttryckt i B-cellslymfom. Lymfompatienter som kommer att inkluderas i studien är de som endera inte kan behandlas inom redan godkända behandlingsprogram med CD19 CAR-T-celler eller patienter som fått återfall efter sin CD19 CAR-T-cellbehandling. Vi hoppas att CD20-riktade CAR(NAP)-T-celler ska inducera aktivering av patientens egna kroppsegna T-celler och därmed leda till en lägre återfallsfrekvens än vad som är fallet vid behandling med redan godkända CD19-riktade CAR-T-celler. Vidare hoppas vi kunna uppnå behandlingseffekt även för lymfompatienter som tidigare behandlats med CD19 CAR-T-celler men fått återfall med ett lymfom som saknar CD19-uttryck, och som idag saknar effektiv behandling.

Uppsala universitet kommer att vara sponsor för denna första akademiskt drivna studie där forskningsmedel för att bekosta studien kommit in dels från Cancerfonden genom ett utökat stöd till undertecknad, Magnus Essand, och dels från Elicera Therapeutics, ett spinn off-företag som satts upp av forskarkollegorna Di Yu och undertecknad vid Uppsala universitet. Genom att bilda Elicera Therapeutics har vi lyckats få in industrirelaterade forskningsanslag, dels från Vinnova och dels ett större så kallat Acceleratoranslag från European Innovation Council (EIC) som går direkt in i denna första kliniska studie. Vi planerar dessutom för en studie med CAR(NAP)-T-celler för behandling av den svårartade hjärntumörformen glioblastom, då med CAR(NAP)-T-celler som riktar sig mot proteinet interleukin 13 receptor alfa 2 (IL-13Ra2) som överuttryck på cellytan av en majoritet av alla glioblastom. Denna studie hoppas vi kunna dra igång inom två till tre år.

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



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 Produktresumé

▼ 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: 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.

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, www.pierrefabrepharma.se

SE/NER/04/22/0001 2022 April

Vem var Ernst von Leyden?

– *om en bortglömd pionjär*

Vilka cancerforskare kommer kommande generationer att minnas om 100 år? Ernst von Leyden är kanske en av dem. Han räknas bland medicinhistoriker som en av pionjärerna att etablera onkologin som en egen vetenskaplig disciplin. Med kollegor initierade han två milstolpar för globalt samarbete inom fältet i början av 1900-talet – dels den första internationella cancerkonferensen i Heidelberg 1906, dels det första internationella cancersällskapet i Berlin 1908, en föregångare till Union for International Cancer Control (UICC).

Conrad Röntgen och radiologin, Alexander Fleming och bakteriologin, Virginia Apgar och pediatriken: varje medicinsk disciplin har sina egna hjältar som firas med eponymer, statyer och namn på föreläsningssalar över hela världen. Även inom cancerforskningen finns otaliga internationellt kända namn, i historien och nutid (några av dem tittade vi närmare på i en tidigare översikt om forskare som erhöll eller nominerades till Nobelpriset i fysiologi eller medicin https://www.onkologiisverige.se/nobelpris-och-cancerforskning/). Men vilka som hamnar i denna hall of fame och blir förebilder för kommande generationer beror på olika faktorer. Ernst von Leydens eftermäle belyser några. Leyden, vem? Det är nog reaktionen bland de flesta svenska onkologer när namnet nämns, och det är de inte ensamma om. Inte heller i Tyskland, där Leyden levde mellan 1832 och 1910, är han särskilt känd, trots att han bidrog till att etablera onkologin som egen specialitet. Man letar också förgäves i översikter om cancerhistoria, så som i Pulitzer Prize-vinnaren Siddharthas Mukherjees bok The emperor of all maladies: a biography of cancer. Hur kommer det sig?

> ***Sommaren 1906 spreds information i internationella tidningar som Los Angeles Times att världens första internationella cancerkonferens skulle gå av stapeln i Tyskland.***

FÖRSTA CANCERKONFERENSEN

Sommaren 1906 spreds information i internationella tidningar som *Los Angeles Times* att världens första internationella cancerkonferens skulle gå av stapeln i Tyskland. Samtidigt skickades nästan tusen brev till individuella forskare i Europa och Nordamerika för att uppmärksamma och bjuda in till sammankomsten. Avsändarna var tre tyska forskare: Ernst von Leyden (Berlin), Vincenz Czerny (Heidelberg) och Paul Ehrlich (Frankfurt). Gensvaret var med dåtida mått mätt ganska stort, 70 utländska och 350 tyska forskare bokade biljetter till Heidelberg för att presentera och diskutera nya rön 1906. Ett syfte med mö-



Inte heller i Tyskland, där Leyden levde mellan 1832 och 1910, är han särskilt känd, trots att han bidrog till att etablera onkologin som egen specialitet.

tet upprepades den 6 september i *New York Tribune*, nämligen att Leyden ”[...] emphasized the necessity of the cooperation of all nations and all specialists in the struggle against the terrible suffering resulting from cancer”. Det var inga överord, mötesdeltagarna, däribland Leo von Lewschin, chef för Moscow Cancer Institute, vittnade om att kongressen blev ett startskott för starkare samarbete mellan internationella cancerforskare. Delegaterna stöttade förslaget att det internationella samarbetet skulle fördjupas, och som ett led i det grundades *The International Association for Cancer Research* två år senare med Leyden som president. Dessa händelser kom att prägla det internationella utbytet, liksom nya vetenskapliga cancertidskrifter, tyska *Zeitschrift für Krebsforschung* (1903), japanska *Gann* (1907), italienska *Tumori* (1911) och franska *Bulletin de l›Association Francaise pour l›Étude du Cancer* (1911). En serie möten planerades, mest kända kanske kongresserna i Paris 1910 och Bryssel 1913, dit ledande cancerforskare från olika fält reste, däribland allmänkirurger, gynekologer, patologer, epidemiologer och allmänläkare. Men efter en stimulerande start blev avbrottet abrupt: Efter första världskrigets utbrott 1914 beslöt organisatörerna att genast lägga det officiella samarbetet på is. Några av de vetenskapliga förbindelserna överlevde dock och nya kom till så att en slags uppföljare till mötena kunde grundas 1935: *Union Internationale contre le Cancer* (UICC).

TRODDE PÅ PARASITER

Varför är då Leyden då inte längre ett känt namn? För hans eftermäle har tre tendenser haft negativ inverkan. För det första var Leydens idoga arbete för ökat globalt och tvärvetenskapligt samarbete tvivelsutan mer omvälvande än resultaten av Leydens egen forskning. Som professor och sedermera chef på medicinkliniken i Berlin forskade han brett och intresserade sig för näringslära, neurologi, tuberkulos och onkologi. Inom det senare skrev han flera artiklar under åren kring sekelskiftet 1900 om cancerns uppkomst, där han trodde parasiter spelade avgörande roller. Därför menade han att cancerpatienter med fördel skulle skickas till en sorts cancersanatorier. Men något entydigt forskningsgenombrott hade han inte. Det var ett skäl till varför nobelprisnomineringen av Leyden i början av 1900-talet inte väckte juryns intresse och att forskaren Leyden föll i skugga.

För det andra utmålades han genom sin position som chef för en stor medicinsk klinik i Berlin som en representant för det aggressiva och krigshetsande Tyskland, något som inte bara drabbade honom som tysk individ utan hela Tyskland som forskningsnation. Efter världskrigen bojkottades både tyska som vetenskapsspråk (svenska medicindoktorander publicerade från 40-talet i stället på engelska) och konferenser i Tyskland.

Dessutom stöttade han – i en tid av växande antisemitism vid universiteten – judiska kollegor. Under nazitiden var Leyden därför ingen förebild för Hitlerregimen. Men inte alla vände Leyden ryggen, på grund av hans liberala attityd förblev han en förebild bland forskare i Paris och Moskva.

Men vinden kanske har vänt: Berlinbesökare idag kanske upptäcker den 3,6 meter höga Leydenstatyn, som sedan 2019 står vid Charitésjukhuset. Detta väcker frågan: Vilka nu nästan bortglömda cancerforskare tror du kommer att uppmärksammas om 100 år?

REFERENSER

Voswinckel P, Hansson N. Ernst von Leyden (1832–1910): a pioneer in making oncology a respected medical discipline. J Cancer Res Clin Oncol 147, 3325–3331 (2021). https://doi.org/10.1007/s00432-021-03746-9

Hansson N, Padrini G, Moll FH, Halling T, Timmermann C (2021) Why so few Nobel Prizes for cancer research? An analysis of Nobel Prize nominations for German physicians with a focus on Ernst von Leyden and Karl Heinrich Bauer. J Cancer Res Clin Oncol. 2021 https://doi.org/10.1007/s00432-021-03671-x

Leyden E, Lohde-Boetticher C (1910) Lebenserinnerungen [Life Memories]. Deutsche-Verlagsanstalt, Stuttgart, p 207

Voswinckel P (2014) Erinnerungsort Krebsbaracke. Klarstellungen um das erste interdisziplinäre Krebsforschungsinstitut in Deutschland (Berlin, Charité) [Cancer barracks as a site of memory: On the first interdisciplinary oncology institute in Germany (Berlin, Charité): With the premiere publication of ”Goliath Kills David,” a play by Hugo Döblin]. Berlin: German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO)

Voswinckel P (2019) Verwässerung und Verleugnung einer Gründungsgeschichte der Onkologie. Ernst von Leyden, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Berlin. [Denial and Dilution of the History of the Founding of Oncology. Ernst von Leyden and his Significance for the Development of the Discipline and Internationality]. German Society for Hematology and Medical Oncology, Berlin, p 14. DOI: 10.4126/FRL01-006421620.

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





CSCC
Kutan skivepitelcancer

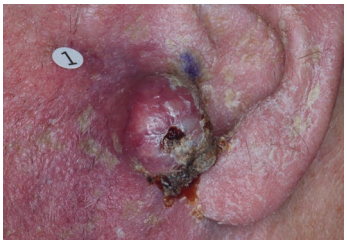
LIBTAYO® (cemiplimab)

Vad gör du när kutan skivepitelcancer inte längre bedöms kurativ kirurgiskt eller via strålning?

Exempel från screening i EMPOWER-CSCC-1 studien.[1]







NT-rådet och nationellt vårdprogram ”Skivepitelcancer i huden” rekommenderar systemisk behandling med cemiplimab (LIBTAYO) vid lokalt avancerad eller metastaserad CSCC.[2,3]

Uppföljning vid 43 månader i studie EMPOWER-CSCC-1* visar fortsatt respons till LIBTAYO.[4,a]

193 patienter med metastaserande (mCSCC) eller lokalt avancerad (laCSCC) CSCC som inte var kandidater för kurativ kirurgi eller kurativ strålning.[4,5]

LIBTAYO visar tydlig klinisk aktivitet[4]	Respons-frekvens ORR	Mediantid till svar	Kaplan-Meier 24 mån estimat av patienter med pågående respons
Grupp 1: mCSCC LIBTAYO 3 mg/kg varannan vecka (n=59). Medianduration av uppföljning var 18,5 mån.	**50,8 %** (95 % KI: 37,5-64,1)	**1,9 mån** (1,8–2,0)	**70,1 %** (95 % KI: 48,8-83,8)
Grupp 2: laCSCC LIBTAYO 3 mg/kg varannan vecka (n=78). Medianduration av uppföljning var 15,5 mån.	**44,9 %** (95 % KI: 33,6-56,6)	**2,1 mån** (1,9–3,8)	**65,7 %** (95 % KI: 43,8-80,8)
Group 3: mCSCC LIBTAYO 350 mg var tredje vecka (n=56). Medianduration av uppföljning var 17,3 mån.	**46,4 %** (95 % KI: 33,0-60,3)	**2,1 mån** (2,1–4,2)	**83,9 %** (95 % KI: 62,4-93,6)

* Studie R2810-ONC-1540.
a Data cutoff 11 oktober 2020

Läs mer på libtayo.se

Referenser: 1. Migden MR et al. N Engl J Med. 2018;379(4): 341-351. **2.** NT-rådets yttrande till regionerna 2021-01-15. **3.** Regionala Cancercentrum i samverkan; Nationellt vårdprogram: Skivepitelcancer i huden, Kapitel 12 Onkologisk behandling och 12.9 Immunterapi. 2021-05-19, version 1.0. **4.** Rischin D, Khushalani NK, Schmults CD, et al. Phase II study of cemiplimab in patients with aCSCC: follow up at 43 months. Poster presented at the 10th World Congress of Melanoma in conjunction with 17th European Association of Dermato Oncology Congress; April 15-17, 2021; Virtual Scientific Meeting. **5.** Libtayo (cemiplimab) produktresumé.

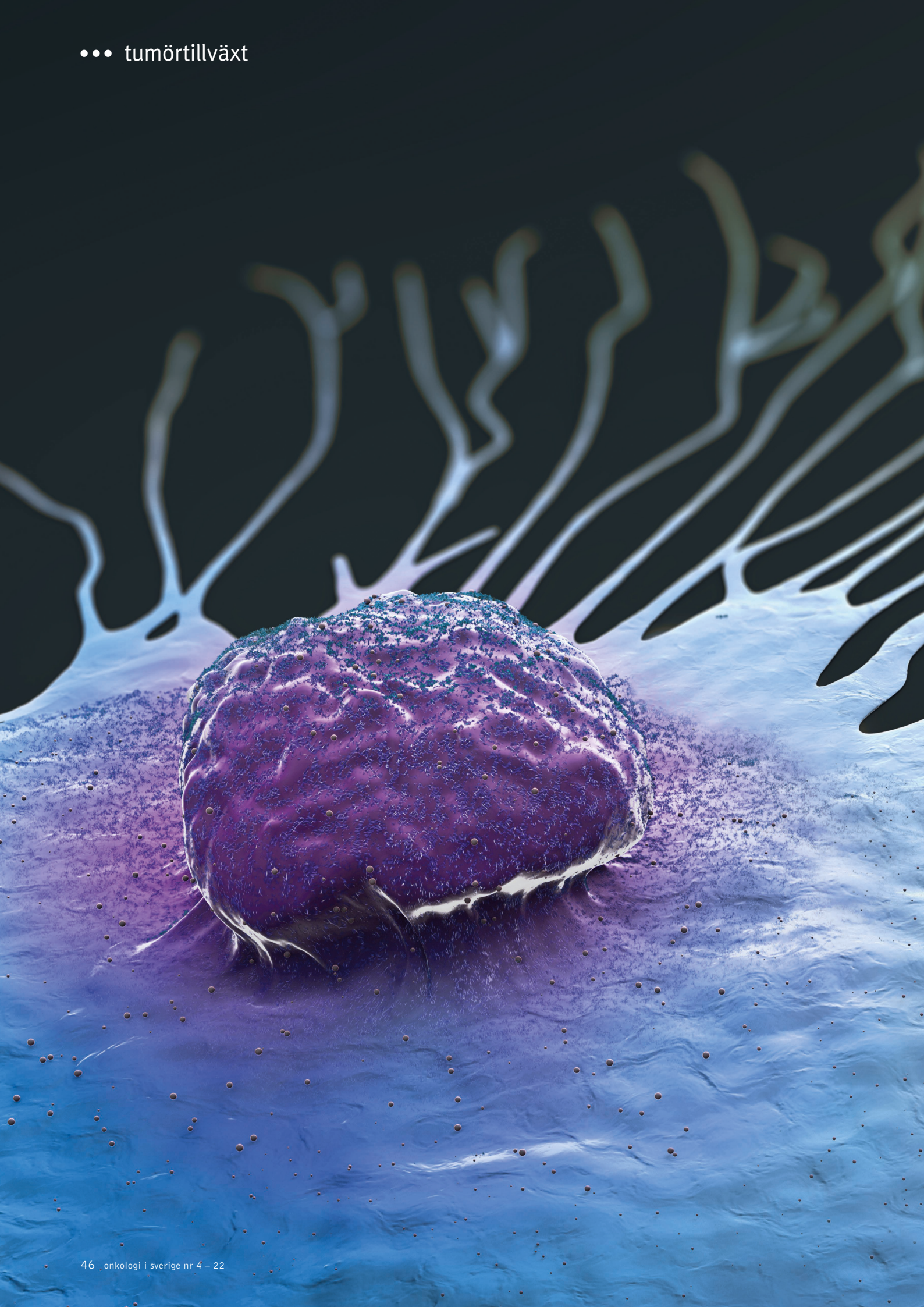
▼**Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.**

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. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substan-sen 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:** Injektionsflas-ka innehållande 7 ml (350 mg cemiplimab). För ytterligare säkerhetsinformation och övrig information se www.fass.se. **Kontaktuppgifter:** LIBTAYO tillhandahålls av Sanofi AB, tel 08 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com.
Datum för senaste översyn av SPC: juli 2022.

sanofi REGENERON

Sanofi och Regeneron samarbetar i ett globalt forsknings- och utvecklingsprogram samt med marknadsföringen av Libtayo® (cemiplimab). © 2022 Sanofi AB and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved.

Sanofi AB I infoavd@sanofi.com I sanofi.se I libtayo.se I MAT-SE-2200302(v1.0)April2022

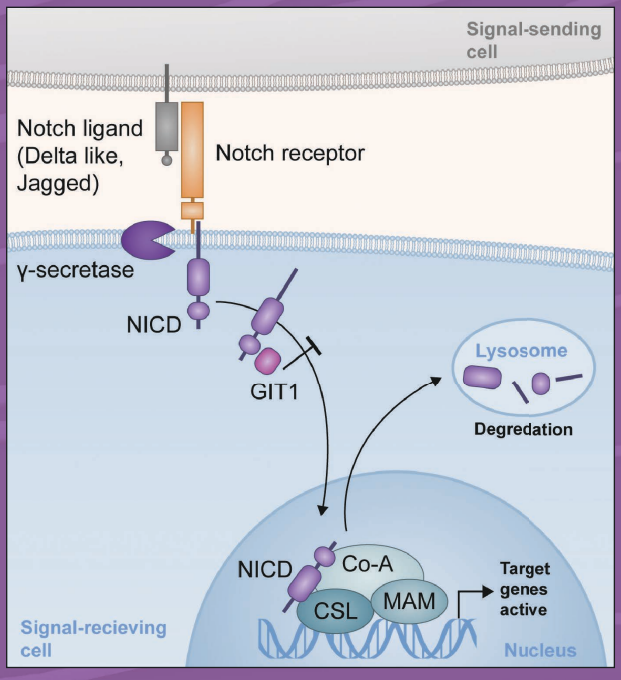


GIT1 skyddar mot bröstcancer genom negativ Notch-reglering

Hyperaktiv Notch-signalering observeras ofta vid bröstcancer och korrelerar med dålig prognos. I en nyligen publicerad artikel visar vi att ökade uttrycksnivåer av proteinet GIT1 korrelerar med ökad återfallsfri överlevnad hos östrogenreceptornegativa bröstcancerpatienter och att höga nivåer av GIT1 hämmar Notch-signalering. Våra resultat visar således att GIT1 kan modulera Notch-signalering och påverka tillväxt av bröstcancer.

Bröstcancer drabbar cirka tio procent av alla kvinnor under deras livstid och är därför en stor medicinsk och samhällelig börda[1]. Bröstcancer är en heterogen sjukdom som klassificeras baserat på närvaro (ER(+)) eller frånvaro (ER(-)) av östrogenreceptorn. Hormonella terapier är relativt effektiva för ER(+)-tumörer, dock finns färre behandlingsalternativ tillgängliga för ER(-)-tumörer, särskilt för så kallade trippelnegativ bröstcancer (TNBC), som inte bara är negativ för östrogenreceptorn utan även för progesteronreceptorn och HER2-receptorn. Identifiering av nya molekylära mekanismer associerade med ER(-)-status är därför av stort intresse eftersom dessa mekanismer kan representera nya terapeutiska mål för riktad behandling.

Notch-signalering har dykt upp som en intressant målkandidat för behandling av olika sjukdomar[2]. Kopplingen mellan hyperaktiverad Notch-signalering och dålig prognos är väl etablerad för bröstcancer, särskilt för ER(-)-tumörer[3]. En koppling mellan östrogensignalering och Notch-signalering har också rapporterats, där Notch-signalering är högre vid ER(-) bröstcancer än vid ER(+) bröstcancer[4]. Notch-signalering är en evolutionärt bevarad cell-cell-kommunikationsmekanism där ligander på plasmamembranet på en cell aktiverar Notch-receptorer på en intilliggande cell (Figur 1). Receptor-ligand-interaktionen leder till proteolytisk klyvning av receptorn vilket frigör den intracellulära domänen av Notch (kallad NICD), som migrerar till kärnan, där en genreglering sker. Även om den molekylära arkitekturen för Notch-vägen



Figur 1. Schematisk översikt av den centrala signalkaskaden i Notch-signalering. När Notch-receptorn interagerar med en ligand på en intilliggande cell genomgår Notch-receptorn proteolytisk klyvning med γ-sekretaskomplexet, vilket frigör den intracellulära Notch-domänen (NICD), som translokerar till cellkärnan. I kärnan bildar NICD ett co-activator (Co-A) complex som interagerar med CSL och MAM för att reglera Notch nedströms genuttryck.

är enkel, reglerar Notch-signalering viktiga fundamentala processer i de flesta organ i kroppen. De olika rollerna för Notch-signalering indikerar att det finns ytterligare kontrollsteg i denna signalväg som förmodligen förmedlas av proteiner utanför den centrala signalkaskaden. I överensstämmelse med detta resonemang finns det förvånansvärt få mutationer i gener som kodar för de centrala komponenterna i Notch-signalvägen i bröstcancer.

PREDIKTOR FÖR DÅLIG PROGNOS

Vi har identifierat G-proteinkopplat receptorkinas-interagerande protein 1 (GIT1) som en modulator av Notch-signalering i bröstcancer och en prediktor för dålig prognos vid ER(-) bröstcancer[5]. GIT1 är ett evolutionärt konserverat adapterprotein som finns i cytosolen hos alla celler där det påverkar många olika signalvägar och cellprocesser[6]. Vi började med att undersöka proteinuttrycket för GIT1 i tumörprover från patienter med ER(+) och ER(-) bröstcancer. Med flera olika tekniker för att undersöka proteinuttryck kunde vi observera en signifikant lägre proteinnivå av GIT1 i prover från ER(-)-patienter än i prover från ER(+)-patienter. För att avgöra om proteinuttrycket av GIT1 kunde förutsäga prognos hos bröstcancerpatienter, utförde vi en Kaplan-Meier-analys i flera olika databaser, som avslöjade en direkt korrelation mellan högt GIT1-uttryck och ökad återfallsfri överlevnad. När vi stratifierade data från bröstcancerpatienterna efter olika ER-status, observerades en mer uttalad skillnad mellan hög och låg GIT1 hos ER(-)-patienter än hos ER(+) patienter.

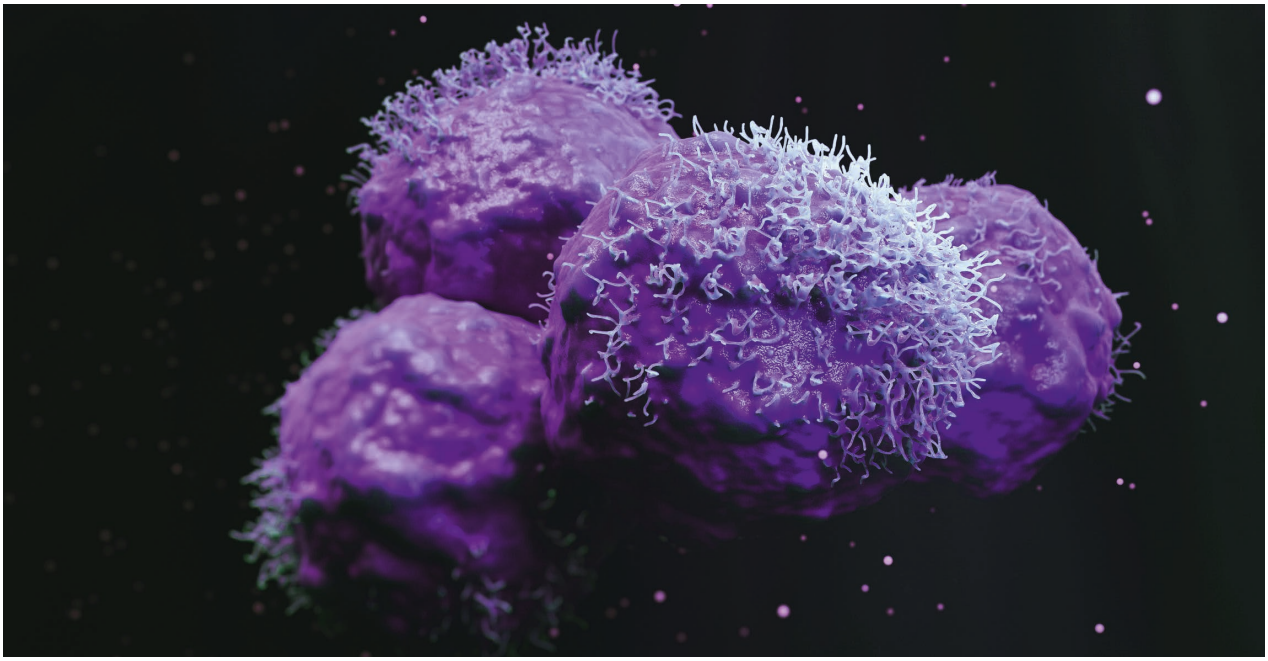
Eftersom det är tidigare känt att Notch-aktiviteten är förstärkt i ER(-)-tumörer, undersökte vi det möjliga sambandet mellan GIT1 och Notch. Immunfärgning för NICD (Notch intracellulära domän) gav en stark nukleär färgning i proverna från ER(-)-patienterna, och omvänt, en svag nukleär färgning i ER(+)-proverna. För att verifiera dessa resultat utförde vi experiment där GIT1-nivåerna antigen förstärktes eller tystades ner med shRNA. Detta resulterade i en ökning av Notch-signaleringen då GIT1 tystades, och en minskning då GIT1 överuttrycktes. Dessa resultat som visade att GIT1 kunde reglera Notch-signalering kunde verifieras med en rad olika biokemiska analyser.

För att utforska GIT1:s förmåga att påverka tumörutveckling och tillväxt, sökte vi efter gener associerade med cancerstamceller i bröstcancer[7]. I en genuttrycksanalys där vi jämförde 2 509 bröstcancerpatienter med höga och låga GIT1-nivåer såg vi ett signifikant ökat uttryck av aldehyddehydrogenas 1 (ALDH1)-genen hos patienter med lågt GIT1. När vi utförde en korrelationsanalys hittade vi en tydlig negativ korrelation mellan ALDH1 och GIT1 hos bröstcancerpatienter. När vi utförde experimentet där GIT1 tystades i bröstcancerceller, kunde vi observera en signifikant ökning av antalet ALDH1-positiva celler, medan i celler där GIT1 överuttrycktes såg vi motsatt effekt.

ANTALET KOLONIER ÖKADE

Förmågan hos celler att bilda kolonier är en inneboende cellegenskap som är starkt förknippad med cancerstamhet. Vi fann att när GIT1 tystades ökade antalet kolonier avsevärt, medan GIT1-överuttryck i stället minskade antalet kolonier, jämfört med kontrollceller. Vi analyserade vidare påverkan av Notch-GIT1-axeln på tumörutveckling genom att studera hur enstaka celler kunde proliferera. När vi undersökte hur två eller tre celler kunde proliferera observerade vi betydligt fler sfäroider i celler där GIT1 hade tystats. Effekten var också här motsatt då GIT1 överuttrycktes.

GIT1-Notch-axeln som etablerades ovan fick oss att vilja utforska förhållandet mellan GIT1 och Notch mer i detalj. Genom att utföra ett experiment kallat co-immunoprecipitation kunde vi konstatera att GIT1 band till det klyvda intracellulära fragmentet av Notch, så kallad NICD. Notch-signalering kan moduleras i olika steg i signalkaskaden och vi undersökte först om GIT1 påverkade den totala mängden Notch-receptorer. Detta experiment visade att höga och låga



BRAFTOVI (enkorafenib) + cetuximab

För vuxna patienter med *BRAF*^{V600E}-muterad metastaserad kolorektalcancer, som tidigare har fått systemisk terapi[1]



SIGNIFIKANT FÖRLÄNGD TOTALÖVERLEVNAD

VS. KONTROLLARMEN I BEACON CRC[1,2]

Median totalöverlevnad, månader [95 % CI]: Braftovi + Cetuximab 9,3 [8,0-11,3] vs. kontrollarm 5,9 [5,1-7,1]
[HR 0,61 [95 % CI; 0,48; 0,77] p < 0,0001]
Kontrollarm: Irinotekan med cetuximab eller FOLFIRI med cetuximab

Referenser:
1. Braftovi produkresumé 2022-01-24. **2:** Tabernero J, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E–Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study.
J Clin Oncol. 2021;39:273–484

Braftovi® (enkorafenib) Rx, F, Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EC03

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

Beredningsform: Hårda kapslar á 50 mg eller 75 mg. **Indikation:** 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:** Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. För ingående beskrivning av varningar och försiktighet angående test av BRAF-mutation, 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 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 CYP3A4 ska övervägas. Fullständig information finns i 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/05/22/0005 Maj 2022

Pierre Fabre Pharma Norden AB

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

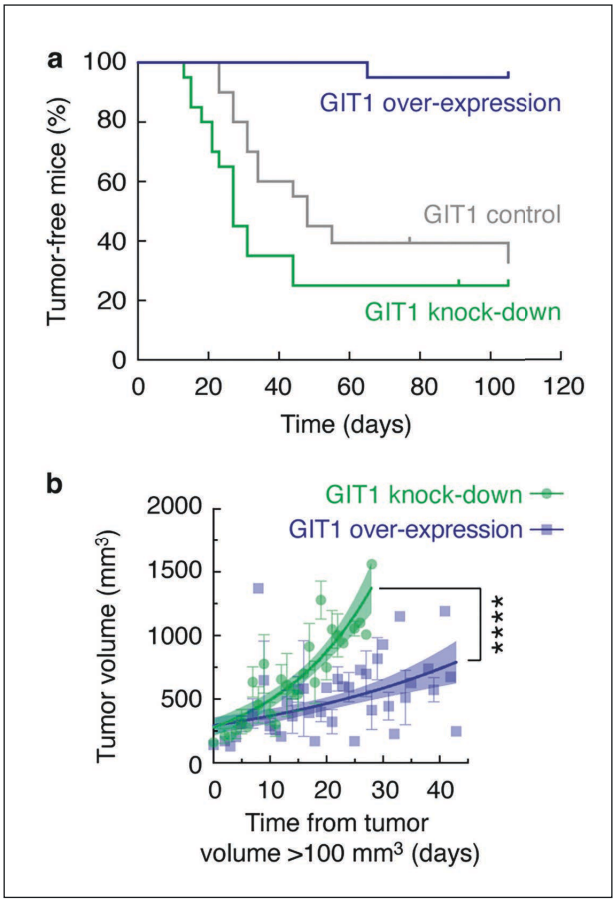
© 2022 Pierre Fabre, all rights reserved. BRAFTOVI® is a trademark of Array BioPharma Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.

BRAFTOVI® ▼ (encorafenib)

GIT1-nivåer inte hade en uppenbar effekt på den totala mängden Notch. Däremot förändrades den intracellulära distributionen av NICD av GIT1. När GIT1 tystades i bröstcancerceller ökade mängden NICD i cellens kärna och minskade mängden NICD i cellens cytosol. Även i detta experiment såg vi en motsatt effekt då GIT1 överuttrycktes. Tillsammans visar våra experiment att GIT1 förankrar NICD i cytosolen och därigenom hindrar transporten av NICD till kärnan.

För att avgöra om GIT1-Notch-axeln spelar en betydande roll i tumörprogression, transplanterade vi in genetiskt modifierade bröstcancerceller i möss med nedsatt immunförsvar. Med detta experiment såg vi att celler med höga nivåer av GIT1 hade avsevärt mindre proliferation och tumörbildning. Bland tjugo djur som hade transplanterats med bröstcancerceller med höga nivåer av GIT1 upptäcktes endast en tumör (Figur 2). Omvänt accelererades tumörbildningen i djur som transplanterats med bröstcancerceller där GIT1-uttrycket var lågt. Intressant var också att antalet ALDH1-positiva celler var många fler i tumörerna baserade på bröstcancerceller där GIT1 hade tystats än i kontrolltumörerna. Med flera olika experiment och analyser kunde vi också visa att GIT1 påverkade Notch-signalering i bröstcancercellerna som hade transplanterats till djur.

Sammanfattningsvis visar vår studie att höga nivåer av GIT1 hämmar Notch-signalering och skyddar mot initiering av tumörtillväxt vid ER(-)-bröstcancer. Detta överensstämmer med andra forskningsstudier som beskriver att dysfunktionell Notch-signalering är associerad med cancer. Vi hoppas att våra resultat om GIT1 i framtiden kan bidra till utveckling av nya prognostiska markörer och behandlingsmetoder för patienter med ER(-) bröstcancer.



Figur 2. (a) Kaplan–Meier-plot som visar procentandelen tumörfria möss transplanterade bröstcancerceller där GIT1 har överuttryckts (GIT1 over-expression) eller tystats (GIT1 knock-down) jämfört med kontrollceller (GIT1 control). (b) Scatter plot av tumörvolymen över tid i möss transplanterade med bröstcancerceller där GIT1 har tystats (GIT1 knock-down) eller överuttryckts (GIT1 over-expression). Tiden är dagar från tumörvolymen >100 mm³. Heldragen linje, exponentiell regression. Skuggat område, 95 % konfidensband. Jämförelse av tillväxthastighetskonstanter k för GIT1 knock-down (n = 290 tumörmätningar, k = 0.057) och GIT1 over-expression (n = 440 tumörmätningar, k = 0.023), P < 0,0001; F-test.

REFERENSER

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM "Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008." Int J Cancer. 2010 Dec 15;127(12):2893-917.

2. Andersson ER, Lendahl U "Therapeutic modulation of Notch signalling--are we there yet?" Nat Rev Drug Discov. 2014 May;13(5):357-78.

3. Reedijk M, Odorcic S, Chang L, Zhang H, Miller N, McCready DR, Lockwood G, Egan SE "High-level coexpression of JAG1 and NOTCH1 is observed in human breast cancer and is associated with poor overall survival" Cancer Res 2005 Sep 15;65(18):8530-7.

4. Lee CW, Raskett CM, Prudovsky I, Altieri DC " Molecular dependence of estrogen receptor-negative breast cancer on a notch-survivin signaling axis" Cancer Res 2008 Jul 1;68(13):5273-81.

5. Zhang S, Miyakawa A, Wickström M, Dyberg C, Louhivuori L, Varas-Godoy M, Kemppainen K, Kanatani S, Kaczynska D, Ellström ID, Elfman L, Kronqvist P, Repo H, Mikoshiba K, Sahlgren C, Johnsen JI, Uhlén P "GIT1 protects against breast cancer growth through negative regulation of Notch" Nature Communications 2022 Mar 22;13(1):1537.

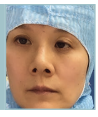
6. Zhou W, Li X, Premont RT "Expanding functions of GIT Arf GTPase-activating proteins, PIX Rho guanine nucleotide exchange factors and GIT-PIX complexes" J Cell Sci 2016 May 15;129(10):1963-74.

7. Tanaka N, Kanatani S, Kaczynska D, Fukumoto K, Louhivuori L, Mizutani T, Kopper O, Kronqvist P, Robertson S, Lindh C, Kis L, Pronk R, Niwa N, Matsumoto K, Oya M, Miyakawa A, Falk A, Hartman J, Sahlgren C, Clevers H, Uhlén P "Three-dimensional single-cell imaging for the analysis of RNA and protein expression in intact tumour biopsies" Nat Biomed Eng. 2020 Sep;4(9):875-888.

PER UHLÉN, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK BIOKEMI OCH BIOFYSIK, KAROLINSKA INSTITUTET, PER.UHLEN@KI.SE



AYAKO MIYAKAWA, MD PHD, ÖVERLÄKARE, ENHETEN FÖR UROLOGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, AYAKO.MIYAKAWA@KI.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"

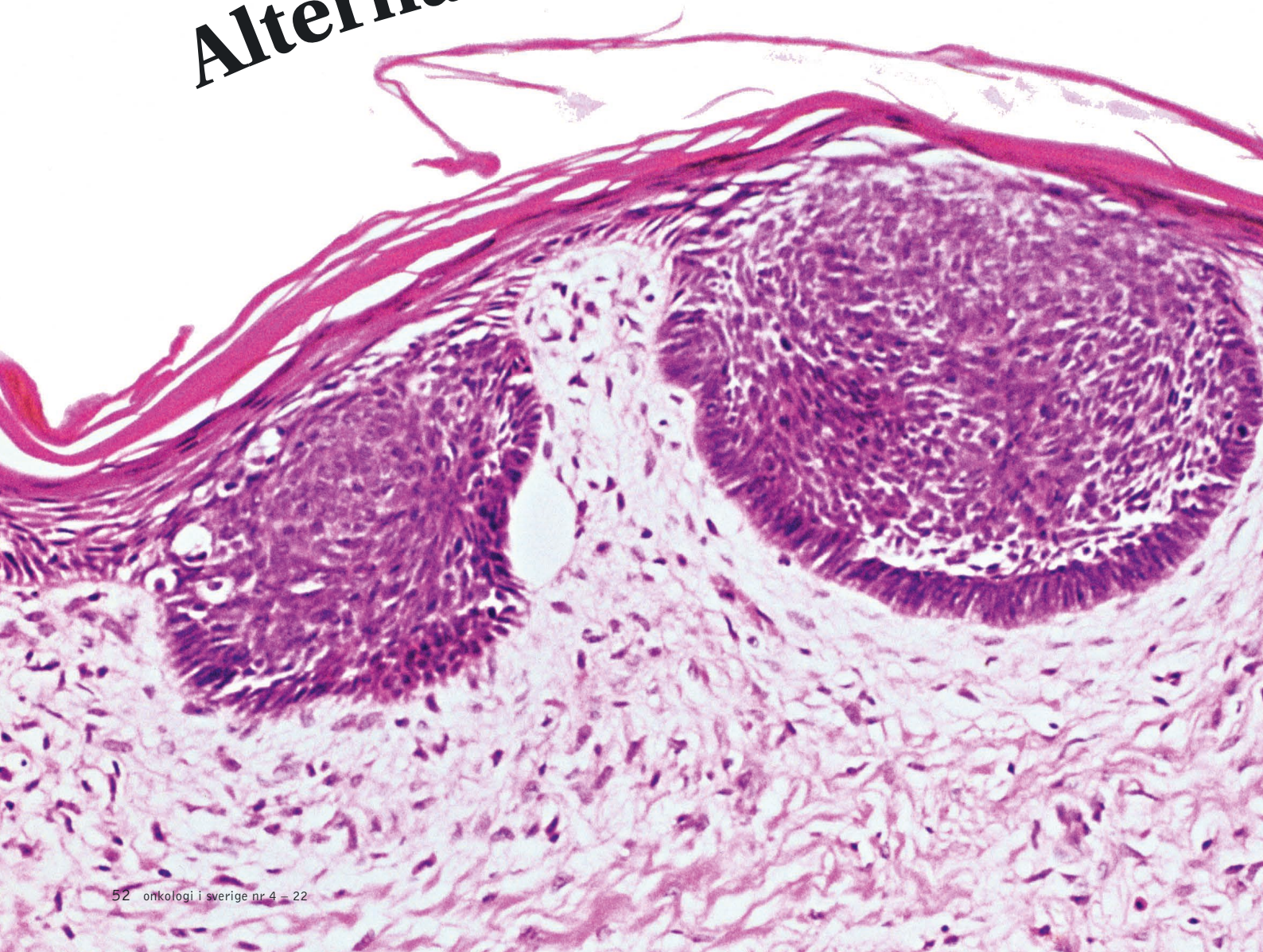
Oncotype DX Breast Recurrence Score är ett varumärke registrerat av Genomic Health, Inc. Exact Sciences är ett varumärke registrerat av Exact Sciences Corporation. © 2021 Genomic Health, Inc. Alla rättigheter förbehålls. EXS12588_0721_SV_S

oncotype DX®
Breast Recurrence Score

EXACT SCIENCES

En tidig diagnos är avgörande för att kunna behandla hudcancer innan den sprider sig. Men finns det enklare metoder som inte kräver att man tar ett traditionellt vävnadsprov? Doktorander från Malmö universitet har testat och utforskat olika alternativa metoder i två nyligen presenterade avhandlingar. Här beskriver forskarna **Maxim Morin** och **Skaidre Jankovskaja** senaste nytt på området.

Alternativa metoder för att



upptäcka hudcancer

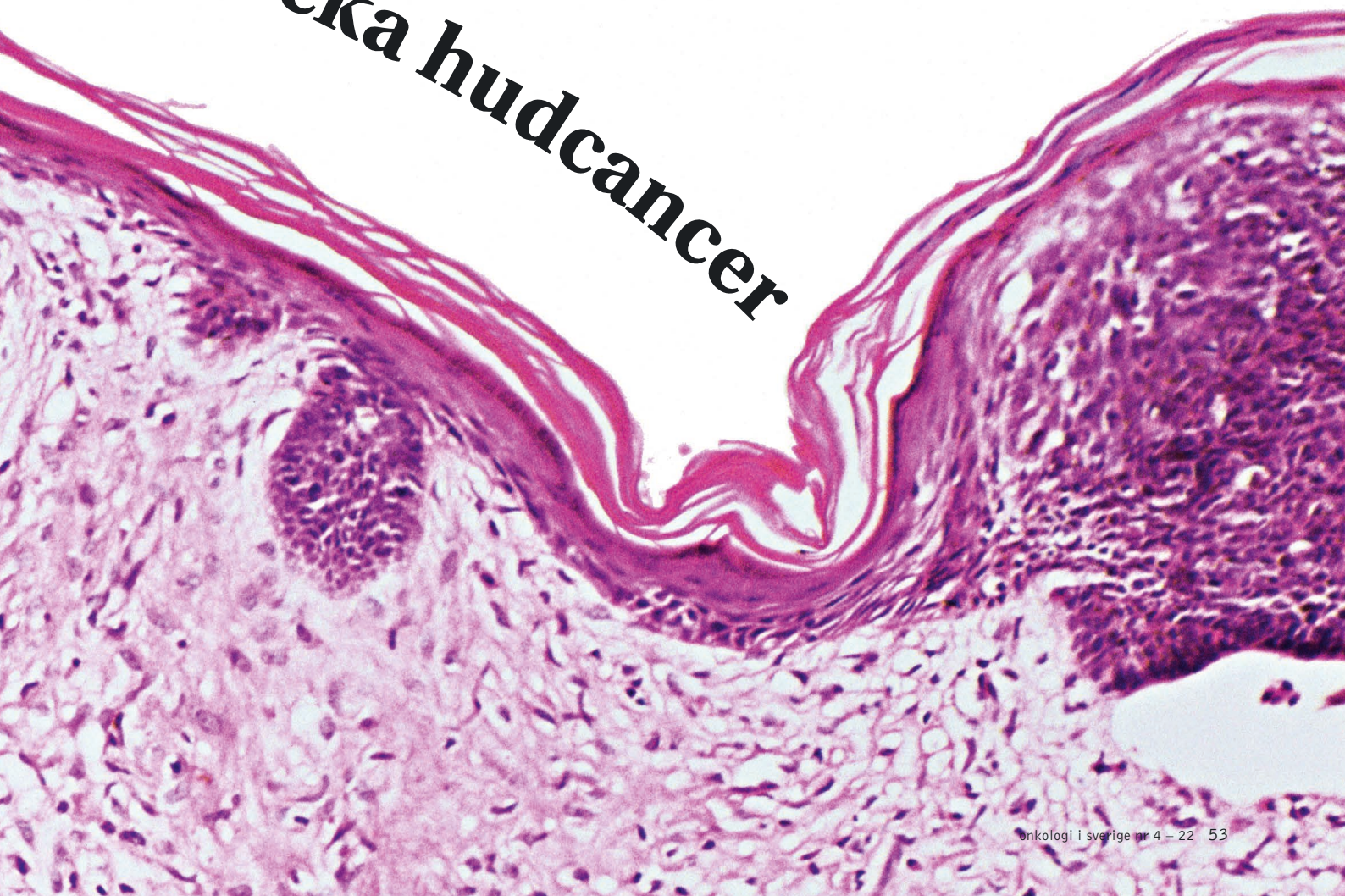
Enligt Cancerfonden har förekomsten av olika typer av hudcancer (basalcellscancer, skivepitelcancer och malignt melanom) ökat kontinuerligt under de senaste åren och blivit bland de vanligaste cancerformerna i Sverige. På grund av sin metastaserande potential står malignt melanom för den största sjukligheten och dödligheten. Dock är hudcancer botbar hos de flesta patienter om den upptäckts i ett tidigt skede, det vill säga innan etablering av en metastaserande fenotyp, vilket framhäver vikten av tidig diagnos.[1] För närvarande baseras diagnostisering av hudcancer främst på visuell inspektion följt av hudbiopsier. Men det visuella diagnostiska tillvägagångssättet är mycket subjektivt och har låg noggrannhet. Baserat på resultat från flera studier är den uppskattade specificiteten för hudcancerdiagnos i ett tidigt skede cirka 30 procent och sensitiviteten är runt 84 procent.[2] Det innebär att av 100 misstänkta och utskurna melanomlesioner är endast 30 riktiga melanom. Samtidigt betyder det också att 16 melanomfall missas. Detta är särskilt problematiskt eftersom hudbiopsier är förknippade med höga kostnader, kirurgiska ingrepp och att överlevnadsfrekvensen för melanompatienter minskar avsevärt i senare skeden av sjukdomen. Därför är målet med vårt projekt att utveckla och etablera en enkel, icke-invasiv metod för hudcancerdiagnostik i ett tidigt skede, vilket är mycket eftertraktat av både patienter och vårdgivare.

NYTT ICKE-INVASIVT TILLVÄGAGÅNGSSÄTT

En av de lovande metoderna för att diagnostisera hudcancer på ett icke-invasivt sätt är att leta efter cancerassocierade biomarkörer på hudytan. För närvarande finns det olika biomarkörer som är förknippade med hudcancer såsom genmutationer (till exempel BRAF-mutation)[1], uppreglering av cytokiner såsom interleukin 6 (IL-6) eller interferongamma (IFN-γ).[3] Men majoriteten av dessa biomarkörer är föreningar med hög molekylvikt (HMV) och därför är deras diffusion genom hudbarriären, säkerställd av hudens yttersta lager, *stratum corneum, starkt begränsad.*

Malignt melanom utvecklas vid basalmembranet i epidermis.[4] Härifrån måste biomarkörerna som finns omkring melanom, det vill säga tumörmikromiljö (TME), passera flera hudlager inklusive den tuffaste barriären, stratum corneum, för att nå hudytan. Inom det topiska läkemedelsleveranssamhället är det välkänt att endast små molekyler med en molekylvikt under 500 Da kan diffundera genom stratum corneum.[5] Dock kan HMV-föreningar ändå nå hudens yta genom differentiering av keratinocyter, vilket leder till att keratinocyter omvandlas till korneocyter i det yttersta hudlagret och till slut avlägsnas från hudytan. Utsöndringen av korneocyterna tar två till fyra veckor[6], vilket är fördröjningstiden för HMV-hudcancerbiomarkörer att nå hudytan. Å andra sidan kan LMV-biomarkörer diffundera till hudytan inom några timmar. Därför ligger fokuset av det arbetet just på icke-invasiv extraktion och analys av LMV-biomarkörer som är relaterade till hudcancer.

Som utgångspunkt har vi föreslagit förhållandet mellan tryptofan (Trp; Mw=204,22 Da) till kynurenin (Kyn; Mw=208,22 Da) som en potentiell hud-



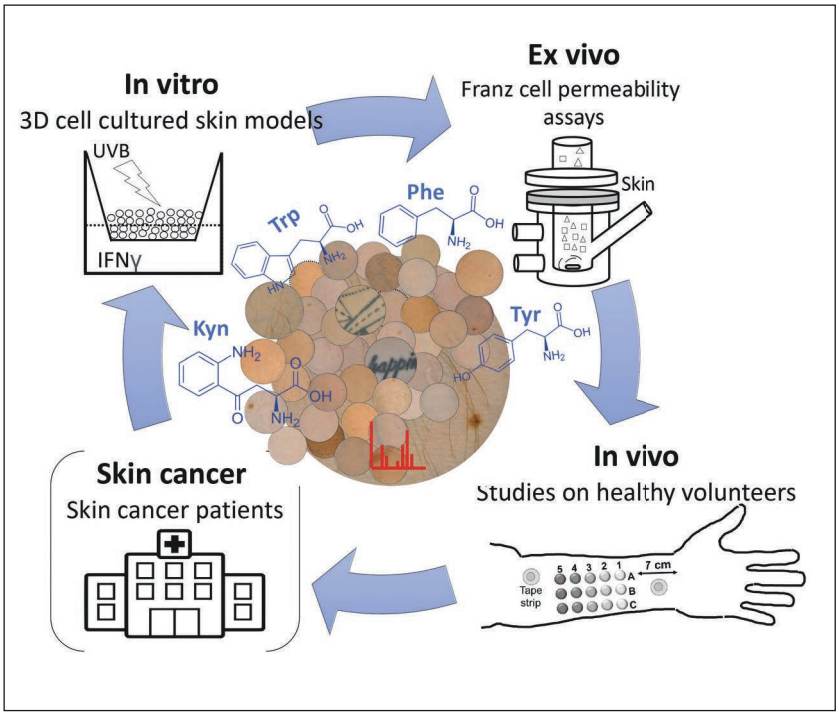
cancerbiomarkör för icke-invasiv diagnostik. Tryptofan är en essentiell aminosyra, som erhålls via kosten och metaboliseras vidare i vår kropp via flera metabola banor: dekarboxylering till tryptamin, proteinsyntes, serotoninbana och kynureninbana.[7] Trots Trp-inblandning i olika metaboliska processer, kataboliseras majoriteten av Trp till Kyn av tre hastighetsbegränsande enzymer: indolamin 2,3-deoxygenas 1 (IDO1) och 2 (IDO2), och tryptofan 2,3-dioxygenas (TDO). Trp katabolism till Kyn av IDO1 erkänns alltmer som en viktig TME-faktor som förmedlar immunsuppression.[8] Den exakta mekanismen hur förändringarna i Trp-metabolismen initierar/underlättar cancerutveckling och progression är ännu inte klarlagd, men det finns några hypoteser.

Den första är att IDO1 hämmar aktiveringen av effektor-T-celler (Teff) genom extrem utarmning av Trp som i sin tur leder till cellsvältning. Det innebär att Teff-celler som under normala förhållanden rensar ut cancerceller inte kan göra det i TME. Den andra möjliga mekanismen tyder på att uppreglering av Trp-metabolism resulterar i förhöjda Kyn-koncentrationer inom TME. Kyn, som är immunosuppressiv metabolit, binder till arylkolvätereceptor (AHR), vars aktivering och nukleära translokation leder till selektiv expansion av regulatoriska T-celler (Treg), vilket inducerar cancerimmunotolerans.[8]

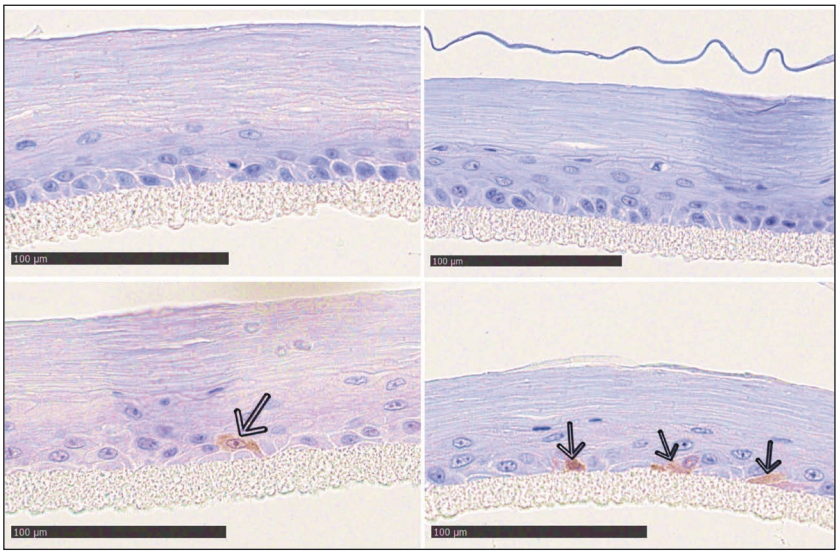
Det är möjligt att det är en liknande mekanism för immunomodulering som förekommer hos gravida kvinnor, där IDO1 har visat sig vara starkt uppreglerad i moderkakan, vilket i sin tur inducerar immuntolerans mot fostret.[9]

Såvitt vi vet har förhållandet mellan Trp och Kyn (Trp/Kyn) hittills endast bestämts i blodet av melanompatienter. Dock lider denna bedömning av Trp/Kyn-förhållandet i blodet av hög utspädning av Kyn som genereras inom TME. Ändå visade även en liten förändring av Trp/Kyn förhållandet i blodet att melanompatienter med minskade Trp/Kyn-förhållande har lägre överlevnadsgrad.[10] Dessutom har IDO1-enzymet visats vara uppreglerat i minst 50 procent av melanomvävnaderna[11], och starkt uttryck av TDO-enzym har upptäckts i uvealt melanom.[12]

Sammanfattningsvis tyder detta på att extraktion och analys av Trp och Kyn och bestämning av Trp/Kyn-förhållandet verkligen har en stor potential att användas för icke-invasiv melanomdiagnos. Å andra sidan, baserat på en begränsad data om uttryck av IDO1 i melanomvävnader, verkar det som att utarmning av Trp och förhöjning av Kyn inom TME inte alltid äger rum. Detta understryker ett behov av att upptäcka andra LMV-biomarkörer utöver Trp och Kyn.



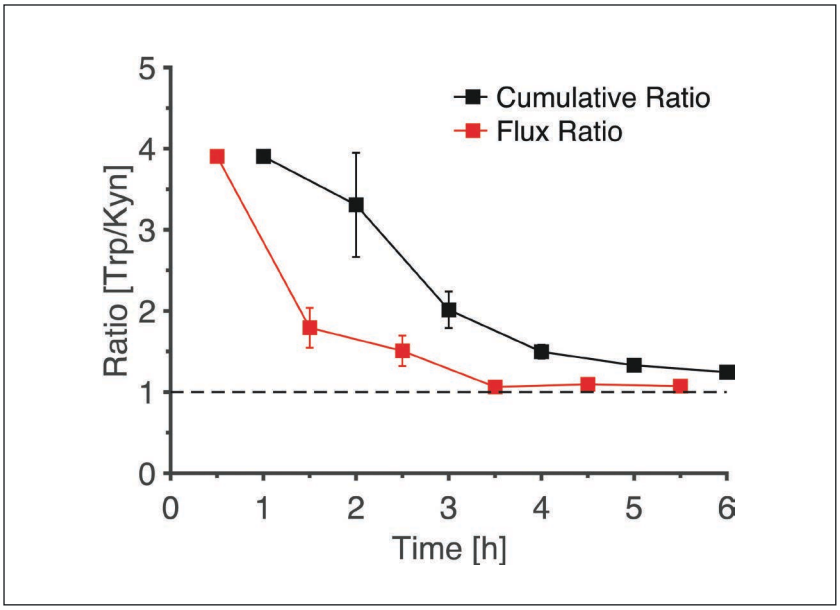
Figur 1. Schematisk beskrivning av studiedesign för icke-invasiv hudcancerdiagnostisering.



Figur 2. Detektion av IDO1 enzym med immunokemiskfärgning av *in vitro* 3D-cellodlade human epidermis.[13]

UPPMUNTRANDE RESULTAT

Vi har genomfört en serie av *in vitro*-experiment med 3D-cellodlade modeller, e*x vivo* Franz cellpermeabilitet experiment på grishud och *in vivo*-experiment på friska frivilliga (se Figur 1) för att testa genomförbarhet av vår idé. Resultaten från dessa studier uppmuntrar oss att gå vidare och arbeta för att påbörja studie på hudcancerpatienter.



Figur 3. Förhållandet mellan tryptofan och kynurenin (Trp/Kyn) bestämd från ***ex vivo***-modell genom att använda kumulativa mängder (svart) och motsvarande flöden (rött) som funktion av extraktionstiden.[15, 16]

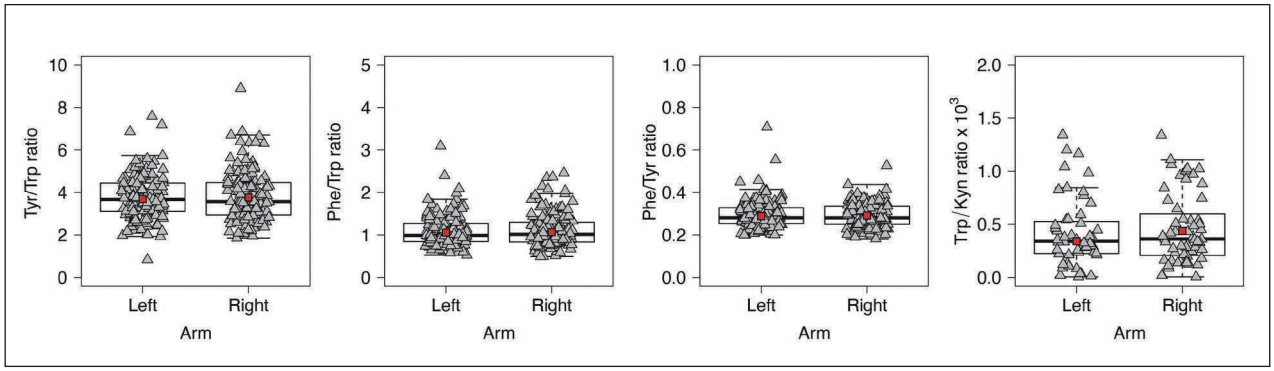


Figur 4. Olika extraktionsmaterial (hydrogeler, stärkelsefilm, bomullspinne, kubiska flytande kristaller) som har använts för sampling av LMV-biomarkörer. [14, 17]

In vitro 3D-cellodlade hudmodeller. Vi har simulerat flera olika tillstånd som är relevanta för hudcancer genom att arbeta med 3D-cellodlade hudmodeller. Till exempel har vi stimulerat hudmodeller med pro-inflammatoriskt cytokin IFN-γ, exponerat hudmodeller mot UVB-strålning etc. Nivåer av Trp och Kyn i cellodlingsmedia har mätts före och efter behandlingarna. Våra resultat har visat att uppreglering av IDO1 med INF-γ-behandlingen (se Figur 2) leder till utarmning av Trp och förhöjning av Kyn-nivåer.[13] Det är viktigt att påpeka att det var 30–100 gångers förändring i Trp/Kyn-förhållandet vid hudmodellbehandlingen med INF-γ jämfört med en obehandlad kontroll-hudmodell.[13, 14] Dessa resultat indikerar att Trp/Kyn-förhållandet inom TME kan ändras med en storleksordning.

Ex vivo Franz-cell permeabilitetstudie. Vi har gjort *ex vivo*-permeabilitetstudier med Franz celluppsättning för att karakterisera diffusionshastigheterna för Trp och Kyn genom grishud. Målet med denna studie var att förstå om förhållandet mellan biomarkörer i djupare hudlager/blod reflekteras på hudytan. Denna studie har visat att diffusionen av Trp och Kyn genom huden är ganska likartad och är relativt långsam. Däremot kan Trp/Kyn-förhållandet påverkas av befintlig Trp i de övre hudlagren som en del av naturlig fuktfaktor (NMF). Studien har också visat tydligt att Trp/Kyn-förhållandet kan påverkas av extraktionstiden (se Figur 3), närvaro av mikrobiota på huden och NMF-komponenter.[15, 16] Utöver det har vi också undersökt tillämpning av omvänd jontofores som en potentiell teknik för att underlätta och öka extraktion av LMV-biomarkörer. Våra resultat har visat att tillämpningen av omvänd jontofores resulterade i signifikant ökning av extraktionen av Trp och Kyn med en storleksordning eller mer jämfört mot extraktion genom passiv diffusion.[16] Alla dessa observationer från *in vitro*- och *ex vivo*-studier togs i beaktande vid utformningen av våra *in vivo*-studier.

In vivo-studier på friska frivilliga. Först testade vi möjligheten att på ett icke-invasivt sätt samla in Trp och Kyn i förhållande till två andra aminosyror, fe-



Figur 5. Jämförelse av förhållanden mellan tyrosin (Tyr), fenylalanin (Phe), tryptofan (Trp) och kynurenin (Kyn) bestämda i proverna som tagits från hudytan på vänster och höger arm ***in vivo***. [17]

nylalanin (Phe) och tyrosin (Tyr), från hudytan hos friska frivilliga. Anledningen till att inkludera Phe och Tyr i analysen var på grund av att dessa två aminosyror också är en del av hudens NMF med liknande mängder som Trp. Vi har antagit att analysen av ett högre antal NMF-komponenter kan bidra till att minska och samtidigt bättre förstå den biologiska variationen mellan individerna när det gäller insamlad Trp. Dessa potentiella biomarkörer för hudcancer samlades in från friska frivilliga genom flera olika icke-invasiva provtagningsmetoder så som applicering av agaros- och kitosanhydrogeler, stärkelsefilmer, torkning av hudytan med bomullspinne och tejpavlägsningsteknik (se Figur 4).[14] Resultaten av denna studie har visat att alla använda provtagningstekniker kunde samla Trp, Phe och Tyr, medan Kyn upptäcktes endast i 20 procent av proverna. I de flesta fall var mängden uppsamlad Kyn under kvantifieringsgränsen (LOQ <15 pmol). Å andra sidan var mängderna av Trp, Phe och Tyr flera hundra gånger högre jämfört med Kyn. Utöver det, har dessa aminosyror visat en stark ömsesidig korrelation ($R^2 > 0.7$). Studien resulterade i ett mycket robust förhållande mellan dessa analyter på frisk hud (se Figur 5).[14]

I vår nästa *in vivo*-studie på friska frivilliga har vi introducerat kubiska flytande kristaller för att se om dessa kan samla in större mängder av analyter i förhållande till hydrogeler och på så sätt underlätta deras kvantifiering. I en förenklad vy kan kubiska flytande kristaller ses som 3D-strukturer med sammankopplade, men inte korsande, vatten- och oljekanaler. På grund av sin unika struktur tillåter kubiska flytande kristaller insamling av både hydrofila och hydrofoba biomarkörer. Utöver det har kubiska flytande kristaller en förmåga att bättre anpassa sig till hudtopografi, vilket främjar uppsamlingen av biomarkörer från ojämna hudområden och även förbättrar reproducerbarheten av provtagningsproceduren. Resultaten från denna studie har visat att kubiska flytande kristaller kan samla in cirka två gånger högre mängder av biomarkörer jämfört med hydrogelerna.[17] För övrigt noteras att applicering av kubiska kristallina faser ökar chansen att upptäcka Kyn till 50 procent. Mängden av Kyn uppsamlad från huden hos friska individer bestämdes att vara i intervallet 2–20 pmol/cm^2. Sammantaget har våra resultat visat att icke-invasiv extraktion och analys av LMV biomarkörer påverkas av många olika faktorer, till exempel låga mängder av Kyn, bidrag från NMF-komponenter, extraktionstiden, extraktionsmaterial och så vidare. Icke desto minde, om storleken på förändringen i förhållandet mellan analyter, som bestämdes från 3D-cellodlade hudmodeller, reproduceras i hudcancerlesioner, kan dessa förändringar lätt fångas med flera provtagningsmetoder använda i våra studier.

FRAMTIDA RIKTNING OCH PERSPEKTIV

Vi fortsätter arbetet inriktat på vidareutveckling och optimering av icke-invasiva metoder för uppsamling av LMV-biomarkörer och utredning av hudcancerutveckling. Vi strävar också efter att öka vår kunskap samt att bredda listan över potentiella LMV-biomarkörer relaterade till hudcancer och därför har vi påbörjat studier av metabolom som finns på hudytan. Vi tror att endast genom att kunna samla in och analysera LMV-biomarkörer från hudytan på ett robust, noggrant och reproducerbart sätt, visat på friska individer, kommer vi att kunna hantera mycket mer varierande och komplexa situationer hos patienter med hudcancer. Därför studerar vi möjliga faktorer som kan påverka en robust detektering av LMV-biomarkörer på hudytan, till exempel effekten av svett, kost, hudfärg och liknande genom att använda *in vitro*- och *ex vivo*-modeller samt *in vivo*-studier på friska frivilliga innan vi kan gå vidare och påbörja studien på hudcancerpatienter.

REFERENSER:

1. Gil, J.; Betancourt, L. H.; Pla, I.; Sanchez, A.; Appelqvist, R.; Miliotis, T.; Kuras, M.; Oskolas, H.; Kim, Y.; Horvath, Z., Clinical protein science in translational medicine targeting malignant melanoma. Cell biology and toxicology 2019, 35 (4), 293-332.

2 Ferris, L. K.; Gerami, P.; Skelsey, M. K.; Peck, G.; Hren, C.; Gorman, C.; Frumento, T.; Siegel, D. M., Real-world performance and utility of a noninvasive gene expression assay to evaluate melanoma risk in pigmented lesions. Melanoma Res 2018, 28 (5), 478-482.

3. Krause, D.; Suh, H.-S.; Tarassishin, L.; Cui, Q. L.; Durafourt, B. A.; Choi, N.; Bauman, A.; Cosenza-Nashat, M.; Antel, J. P.; Zhao, M.-L., The tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid plays anti-inflammatory and neuroprotective roles during inflammation: role of hemeoxygenase-1. The American journal of pathology 2011, 179 (3), 1360-1372.

4. Shain, A. H.; Bastian, B. C., From melanocytes to melanomas. nature reviews Cancer 2016, 16 (6), 345-358.

5. Bos, J. D.; Meinardi, M. M., The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. Experimental Dermatology: Viewpoint 2000, 9 (3), 165-169.

6. Walters, K. A., Dermatological and transdermal formulations. CRC Press: 2002; Vol. 119.

7. Zulpaite, R.; Miknevicius, P.; Leber, B.; Strupas, K.; Stiegler, P.; Schemmer, P., Tryptophan metabolism via kynurenine pathway: role in solid organ transplantation. International journal of molecular sciences 2021, 22 (4), 1921.

8. Triplett, T. A.; Garrison, K. C.; Marshall, N.; Donkor, M.; Blazeck, J.; Lamb, C.; Qerqez, A.; Dekker, J. D.; Tanno, Y.; Lu, W.-C., Reversal of indoleamine 2, 3-dioxygenase–mediated cancer immune suppression by systemic kynurenine depletion with a therapeutic enzyme. Nat. Biotechnol. 2018, 36 (8), 758-764.

9. Broekhuizen, M.; Danser, A. J.; Reiss, I. K.; Merkus, D., The function of the kynurenine pathway in the placenta: A novel pharmacotherapeutic target? International Journal of Environmental Research and Public Health 2021, 18 (21), 11545.

10. Geisler, S.; Mayersbach, P.; Becker, K.; Schennach, H.; Fuchs, D.; Gostner, J. M., Serum tryptophan, kynurenine, phenylalanine, tyrosine and neopterin concentrations in 100 healthy blood donors. Pteridines 2015, 26 (1), 31-36.

11. Chevolet, I.; Speeckaert, R.; Haspeslagh, M.; Neyns, B.; Krüse, V.; Schreuer, M.; Van Gele, M.; Van Geel, N.; Brochez, L., Peritumoral indoleamine 2, 3-dioxygenase expression in melanoma: an early marker of resistance to immune control? British Journal of Dermatology 2014, 171 (5), 987-995.

12. erai, M.; Londin, E.; Rochani, A.; Link, E.; Lam, B.; Kaushal, G.; Bhushan, A.; Orloff, M.; Sato, T., Expression of tryptophan 2, 3-dioxygenase in metastatic uveal melanoma. Cancers 2020, 12 (2), 405.

13. Gustafsson, A.; Prgomet, Z.; Jankovskaja, S.; Ruzgas, T.; Engblom, J.; Ohlsson, L.; Gjorloff Wingren, A., Effect of IFN-gamma on the kynurenine/tryptophan ratio in monolayer-cultured keratinocytes and a 3D reconstructed human epidermis model. J Dermatol Sci 2020, 99 (3), 177-184.

14. Jankovskaja, S.; Morin, M.; Gustafsson, A.; Anderson, C. D.; Lehoczki, B.; Engblom, J.; Bjorklund, S.; Rezeli, M.; Marko-Varga, G.; Ruzgas, T., Non-Invasive, Topical Sampling of Potential, Low-Molecular Weight, Skin Cancer Biomarkers: A Study on Healthy Volunteers. Anal. Chem. 2022, 94 (15), 5856-5865.

15. Jankovskaja, S.; Engblom, J.; Rezeli, M.; Marko-Varga, G.; Ruzgas, T.; Björklund, S., Non-invasive skin sampling of tryptophan/kynurenine ratio in vitro towards a skin cancer biomarker. Sci Rep 2021, 11 (1), 678.

16. Morin, M.; Björklund, S.; Jankovskaja, S.; Moore, K.; Delgado-Charro, M. B.; Ruzgas, T.; Guy, R. H.; Engblom, J., Reverse Iontophoretic Extraction of Skin Cancer-Related Biomarkers. Pharmaceutics 2022, 14 (1), 79.

17. Morin, M.; Jankovskaja, S.; Ruzgas, T.; Henricson, J.; Anderson, C. D.; Brinte, A.; Engblom, J.; Björklund, S., Hydrogels and Cubic Liquid Crystals for Non-Invasive Sampling of Low-Molecular-Weight Biomarkers—An Explorative In Vivo Study. Pharmaceutics 2022, 14 (2).

MAXIM MORIN, PHD, BIOFILMS – RESEARCH CENTER FOR BIOINTERFACES, INSTITUTIONEN FÖR BIOMEDICINSK VETENSKAP, MALMÖ UNIVERSITET, MAXIM.MORIN@MAU.SE



SKAIDRE JANKOVSKAJA, PHD, BIOFILMS – RESEARCH CENTER FOR BIOINTERFACES, INSTITUTIONEN FÖR BIOMEDICINSK VETENSKAP, MALMÖ UNIVERSITET, SKAIDRE.JANKOVSKAJA@MAU.SE



NT-rådet rekommenderar[1]

JEMPERLI

dostarlimab

En **immunterapi** för patienter med recidiverande eller avancerad endometriecancer med **dMMR/MSI-H**[2]

Testa dMMR/MSI-H för att identifiera patienter som är lämpliga för behandling med JEMPERLI

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.
JEMPERLI (dostarlimab), 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 500mg. Rx, EF. ATC-kod: L01FF07, Monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat. **Indikationer:** JEMPERLI är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller avancerad endometriecancer med dMMR (deficient mismatch repair) eller hög mikrosatellitinstabilitet (MSI H) som har progredierat under eller efter tidigare platinainnehållande behandling. **Dosering:** Rekommenderad dos som monoterapi är 500 mg dostarlimab var 3:e vecka i 4 cykler följt av 1 000 mg var 6:e vecka i alla efterföljande cykler. Behandlingen bör fortsätta tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstår. Behandling med JEMPERLI ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling. **Varningar och försiktighet:** Immunrelaterade biverkningar Immunrelaterade biverkningar, som kan vara allvarliga eller dödliga, kan förekomma hos patienter som behandlas med antikroppar som blockerar programmerat celldödsprotein-1/programmerad död-ligand 1 (PD-1/PD-L1), inklusive dostarlimab. **Immunrelaterade biverkningar** kan förekomma i alla organ eller vävnader och uppträder vanligen under behandling med PD 1/PD L1-blockerande antikroppar, men symtomen kan också visa sig efter avslutad behandling **Infusionsrelaterade reaktioner** Dostarlimab kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner som kan vara allvarliga (se avsnitt Biverkningar). Vid allvarliga (grad 3) eller livshotande (grad 4) infusionsrelaterade reaktioner ska infusionen avbrytas och behandlingen sättas ut permanent. För fullständig förskrivarinformation och pris, se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 2022-06-08. GSK AB, Box 516, 169 29 Solna, telefon: 08-638 93 00, se.gsk.com. 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).

dMMR=deficient mismatch repair; MSI-H=hög mikrosatellitinstabilitet.

Referenser: 1. NT-rådets rekommendation för PD-(L)1-hämmare. Janusinfo. **2.** JEMPERLI (dostarlimab). Produktresumé.

Varumärken ägs av eller licensieras till GSK-koncernen.
©2022 GSK eller dess licensgivare.
PM-SE-DST-ADVT-220001, 202208

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

Jemperli (dostarlimab) Injection 500 mg



På sitt första besök i Norden – SNOG-konferensen i Helsingfors och en föreläsning på Karolinska Universitetssjukhuset – presenterade internationellt erkända neuroonkologen Na Tosha Gatson från Arizona sina forskningsresultat inom glioblastom.

Neuroonkolog från Arizona om TTFields på SNOG i Helsingfors:

Patienterna lever längre och får en förbättrad livskvalitet

Behandlingen av glioblastom, en svår form av hjärncancer som drabbar cirka 400 personer varje år, står inför stora förändringar. I juni uppdaterade Medicintekniska Produktrådet sin rekommendation till landets samtliga regioner att använda Tumor Treating Fields (TTFields) i kombination med kemoterapi (temozolomid) vid underhållsbehandling av nydiagnostiserade patienter. Metoden har framgångsrikt prövats i ett flertal internationella kliniska studier.

Na Tosha Gatson, uppburen neuroonkolog från Arizona, presenterade sina kliniska erfarenheter av TTFields på SNOG-konferensen i Helsingfors och på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna. Onkologi i Sverige fick en exklusiv intervju.

Docent Na Tosha Gatson, som idag är Medical Director of Neuro-Oncology vid Banner MD Anderson Cancer Center i Phoenix, Arizona, samt verksam vid Geisinger Health i Pennsylvania, visste redan som barn att hon ville bli läkare. Vägen dit var knappast spikrak för en svart kvinna i USA men hon satte tidigt en ära i att övervinna alla hinder – och tvekade inte att välja att ägna sig åt neuroonkologi, ett erkänt svårt medicinskt område.

– Jag har alltid varit intresserad av den mänskliga hjärnan som ju skiljer oss från andra djur. Jag bestämde mig i tidig ålder för att bli läkare och kämpa mot hjärncancer som förstör unikt mänskliga funktioner som tankar, tal, känslor och rörelser, säger denna trebarnsmamma som har tre hörnstenar i sitt kliniska arbete:

- Medkänsla, *compassion*, är den viktigaste komponenten i behandlingen.
- Behandlingen ska aldrig vara värre än sjukdomen.
- Att förlänga livet är lika viktigt som att bibehålla livskvaliteten.

Hennes fokus på att arbeta med patienter med glioblastom, en patientgrupp med mycket dålig prognos, är en del av en uttalad livsfilosofi att ägna sig åt någonting meningsfullt – och att inte göra det lätt för sig.

Idag har hon behandlat ett hundratal patienter med TTFields som godkändes av FDA år 2015.

– Jag träffade min allra första GBM-patient för sju år sedan, en 25-årig fångvaktare som precis hade förlovat sig när jag gav honom diagnosen. Han lever fortfarande och är numera gift och pappa till ett barn. Tack vare det starka stödet från hans familj, skickliga läkare och aggressiva *upfront*-behandlingar som till exempel TTFields har han levt längre än vad någon kunde förvänta sig, säger Na Tosha Gatson och tillägger att hon lär sig mycket av varje patient hon möter.

– Eftersom GBM-patienter upplever att deras tid är utmätt på grund av sjukdomen räknar de varje dag och fokuserar på det som är väsentligt i livet. Vi borde alla leva på det viset – det gäller att skapa så mycket livskvalitet som möjligt och ta kommandot över det liv man har. Trots att ingen av oss kan vara



säker på att få se morgondagen lever många GBM-patienter som om varje dag vore den sista. Det ger mig en viktig påminnelse om att själv glädjas åt varje dag.

BEHANDLING FÖR BIVERKNINGAR

Att TTFields, liksom i stort sett alla cancerbehandlingar, har vissa biverkningar är inget hon förnekar, men hon understryker att fördelarna överväger. I sina studier har hon visat att livslängden förlängs och att livskvaliteten förbättras för dessa sköra patienter, som utan denna behandling har en medianöverlevnad på omkring 15 månader och där bara fem procent överlever mer än fem år. Preliminära fas II-data som presenterades tidigare i år visar att TTFields kan förlänga medianöverlevnaden till över 25 månader.

Hon betonar även att det idag finns behandling för de biverkningar, till exempel hudirritationer på skalpen, som kan uppstå.

På SNOG-konferensen i Helsingfors presenterade hon sina kliniska data och erfarenheter, bland annat sitt speciella behandlingsschema.

– Att använda TTFields kontinuerligt under 72 timmar och därefter pausa mellan 16 och 24 timmar, det jag kallar ”3 on 1 off”-protokollet, har visat sig vara effektivt för att förebygga hudproblem på skalpen och det ger även patienterna ökade möjligheter att delta obehindrat i olika vardagsaktivi-



Så här beskrivs behandlingen av Medicintekniska Produktrådet:
Optune bygger på metoden Tumour Treating Fields (TTFields), alternerande elektriska fält med intermediär frekvens och låg intensitet. TTfields hämmar celldelningen utan att påverka vilande, icke-prolifererande celler. Optune består av ett antal keramiska plattor som fästs på huvudet, samt en generator, strömgivare, transformator, laddningsbart batteri och en väska. De keramiska plattorna behöver bytas ut minst var fjärde dag. Huvudet behöver rakas frekvent. Patienten behöver bära Optune minst 18 timmar per dag för att erhålla effekt.

Optune i kombination med underhållsbehandling med temozolomid har utvärderats i en öppen, multicenter, fas III-studie i patienter med nydiagnostiserat glioblastom. Patienterna randomiserades 2:1 till Optune i kombination med temozolomid (n=466) eller enbart temozolomid (n=229).

Primärvariabeln median progressionsfri överlevnad från randomisering var 6,7 månader (95 % KI, 6,1–8,1) i gruppen med Optune och temozolomid, jämfört med 4,0 månader (95 % KI, 3,8–4,4) i gruppen med enbart temozolomid (HR 0,63, p=0,00005). Den sekundära variabeln total överlevnad var 20,9 månader i gruppen med Optune och temozolomid jämfört med 16 månader i gruppen med enbart temozolomid (HR 0,63 (KI 0,53–0,76; p=0,00006). Rapporterade biverkningar var snarlika i behandlingsgrupperna.

Vid besöket i Stockholm togs Na Tosha Gatson emot av sin kollega Sofia Hylin, patientflödesansvarig gällande hjärntumörer vid Karolinska Universitetssjukhuset.

teter. Metoden är mycket uppskattad av mina patienter och har lett till en ökad acceptans av behandlingen, säger hon och fortsätter:

– Om tio år tror jag att TTFields i kombination med immunterapi är den vanligaste behandlingen vid GBM, tillsammans med nuvarande standardbehandling. Det krävs fler kliniska studier, men de vetenskapliga resultaten är redan lovande. I framtiden hoppas jag att vi kan fokusera mer på prevention av både sjukdom och biverkningar, säger Na Tosha Gatson som besökte Norden för första gången i samband med SNOG-konferensen.

UTÖKAD MOLEKYLÄR TESTNING

Ett föredrag som gjorde stort intryck på henne var Dr Roel Verhaaks presentation av The Glioma Longitudinal AnalySiS (GLASS) consortium och arbetet med att förbättra identifiering och karaktärisering av molekylära biomarkörer vid hjärncancer[1].

– Nu har jag blivit ännu mer övertygad om vikten av utökad molekylär testning av tumörer hos mina patienter med primär hjärncancer och att använda det verktyget för förbättrad prognostisering och underlag vid val av behandling.

Dr Gatson var även inbjuden till Karolinska Universitetssjukhuset i Solna där hon presenterade sina ”Real World”-data och gav ett smakprov på sin egen forskning kring hjärntumör-imaging.

– Jag är bland annat aktiv inom hjärncancerforskning när det gäller att hitta biomarkörer för progression hos GBM-patienter. Jag har publicerat fynd om en ny magnetkamerasignal, T2 FLAIR, som förutser tumörrecidiv fyra månader innan de uppstår och därmed kan användas som en tidig progressionsmarkör i det kliniska arbetet. Att mäta signalintensiteten av T2 FLAIR i resektionskaviteten är viktigt för att tidigt kunna förutse progression av tumören och kan hjälpa läkare att avsluta ineffektiva behandlingar och snabbt sätta in nya som fungerar bättre, förklarar hon och hänvisar till sin artikel i Journal of Neuro-Oncology från 2020.[2]

Fotnot: SNOG-konferensen hölls i Helsingfors den 19–21 maj i år. (SNOG = *Scandinavian Society of Neuro-Oncology*)
1. Läs mer på glass-consortium.org
2. T2-FLAIR = T2-*weighted-Fluid-Attenuated Inversion Recovery*, se Na Tosha N Gatson, et al. Early imaging marker of progressing glioblastoma: a window of opportunity. J Neurooncol. 2020 Jul;148(3):629-640.

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



FOTO: BOSSE JOHANSSON

”Ojämlik behandling visar på vårdens syn på patienterna”



Professor Roger Henriksson tycker att det är anmärkningsvärt att den rekommenderade behandlingen med TTFields för patienter med glioblastom inte är tillgänglig i alla regioner, trots positiva resultat i kliniska studier.

Hittills har 400 patienter i Sverige behandlats med TTFields. Kliniska data stöder att den av MTP-rådet nu rekommenderade behandlingen är effektiv, men det är fortfarande tydliga skillnader i regional användning.

– Ja, det är både tragiskt och förvånande att den här behandlingen inte kommer alla till del, att vården i Sverige fortfarande är så ojämlik. Det beror inte enbart på olika regionala resurser utan handlar mer om vårdens syn på dessa patienter, säger professor Roger Henriksson i Umeå.

Han var moderator för den del av SNOG-konferensen som handlade om kliniska erfarenheter av TTFields och där professor Na Tosha Gatson var en av de medverkande.

– Vi har en bit kvar att gå innan vi hittar optimala behandlingar vid högmaligna hjärntumörsjukdomar och återfall, men konferensen visade att det finns en hel del nya koncept för behandling av hjärntumörer, säger han och betonar att data från kvalitetsregistret stöttar TTFields-behandling.

– Jag trodde inte själv på den här metoden för tio-femton år sedan men har sedan dess ändrat åsikt i takt med att fler och fler kliniska studier visat positiva resultat.

Trots att det nationella vårdprogrammet stipulerar ökad användning av denna behandlingsmetod är den ännu långt ifrån tillgänglig för alla glioblastom-patienter.

– Många får helt enkelt inte information om att behandlingen existerar vilket är etiskt helt felaktigt. Man bör ta upp fördelar och nackdelar med patienten. Och i kvalitetsregistret bör man göra uppföljningar och ta reda på hur behandlingen, som ju kan upplevas som stigmatiserande av en del patienter, funkar i verkliga livet.

– Visst finns det stora regionala skillnader när det gäller ekonomiska resurser, men den ojämna tillgången till den här typen av behandling handlar både om okunskap och om vårdens syn på denna patientgrupp, som till skillnad från till exempel bröstcancerpatienter, oftast har en dålig prognos.

EVELYN PESIKAN

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 2022-07-14, 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 2022-07-14.

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



Kolorektalkirurgen Annika Sjövall har inte bara tre olika jobb, hon har kul på fritiden också och sjunger bland annat i ett storband.

”Lagom neurotisk” tarmcancerkirurg som fixar tre olika jobb och sjunger i storband

Hon har tre olika jobb och vill inte välja bort ett enda eftersom kombinationen är perfekt. När hon inte opererar tarmar, forskar eller styr upp vårdprocesser i RCC sjunger hon i ett storband, gör anatomiska illustrationer eller tävlar i dressyr med hästen Collin. I kolorektalkirurgen Annika Sjövalls liv är det svårt att hitta ”a dull moment”. Hon beskriver sig som gladlynt, exekutiv, tjatig och lätt neurotisk (”en förutsättning för att vara en bra kirurg”), och har för länge sedan glömt att läkare var det sista hon hade tänkt sig att bli.

Det ska böjas i tid det som krokigt ska bli, brukar det heta, men när det gäller Annika Sjövall är det inte mycket som är krokigt. Vägen fram från födelsen på Karolinska sjukhuset 1964 har snarare varit spikrak, dock aldrig det minsta tråkig.

Båda föräldrarna var läkare, mamma gynekolog, pappa professor i biokemi. Att Annika skulle ha femmor i alla ämnen var närmast en självklarhet.

– Men det var aldrig ett uttalat krav från mina föräldrar att jag skulle prestera i skolan. ”Non scholae sed vitae discimus” (vi lär oss inte för skolan utan för livet) var en fras jag fick höra ofta, berättar hon.

Efter gymnasiet arbetade hon ett år i hemtjänsten. En nyttig erfarenhet i väntan på att yrkesvalet skulle klarna. Att det skulle bli fokus på naturvetenskap blev tydligt tidigt.

– Jag hade verkligen tänkt att bli vad som helst men inte läkare, jag ville ju





Att arbeta med det som ibland kallas " fulcancer" är något som Annika Sjövall stortrivs med. Här planerar hon kommande operationer med operationskoordinator Helena Ångman.

bevisa att jag var självständig. Men när jag började begrunda olika universitetsutbildningar fastnade jag trots allt för läkarlinjen. Jag har aldrig varit bra i matte så ingenjör var uteslutet, och att arbeta med något som involverade hållfasthetslära, till exempel arkitektutbildning, var inte aktuellt. Juridik verkade urtråkigt, liksom ekonomi.

Sagt och gjort, läkare fick det bli, ett val som varken hon själv eller hennes många tacksamma patienter genom åren har behövt ångra.

”HANTVERKET ÄR SPÄNNANDE”

Att hon skulle välja specialiteten kirurgi var inte heller förvånande.

– Jag har alltid gillat att pyssla och pilla med händerna. Som barn tyckte jag det var roligt och fascinerande att dissekera saker, till exempel grodor i skolan eller strömming hemma. Det är just själva hantverket inom kirurgi som jag tycker är så spännande.

I början av 90-talet gjorde hon sin AT-tjänstgöring i Bollnäs. En stad som många brukar beskriva som en av landets absolut tråkigaste platser.



Ständigt på språng mellan olika aktiviteter. Annika Sjövall uppskattar verkligen sina "oglamorösa" kollegor inom kolorektalkirurgi. Här med överläkare Christian Buchli och läkarstudenten Madeleine Hoang.



– Vi var ett helt gäng unga läkare som kom till Bollnäs sjukhus och vi hade faktiskt hur kul som helst. Dessutom var det väldigt lärorikt att arbeta på ett litet akutsjukhus, säger hon och berättar om en händelse hon inte har kunnat glömma.

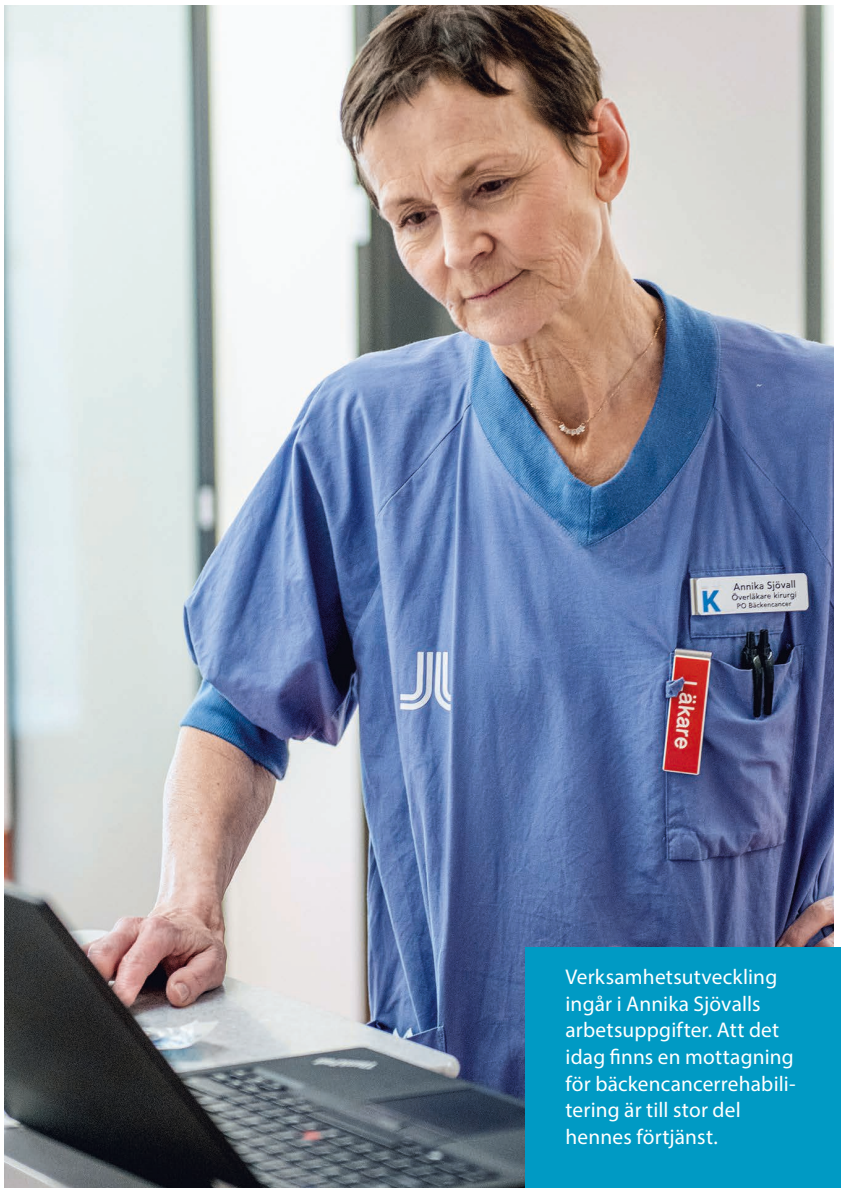
– I samband med en olycka konstaterade jag ett dödsfall på olycksplatsen. Hade det inträffat i traumarummet hade jag säkert inte kommit ihåg fallet alls, men nu hade jag inte min vita rock på mig och var inte omgiven av sjukhusets resurser. Då såg jag den döda personen på ett annat sätt. En människa med nagellack, till synes på väg mitt ut i livet. Det var oerhört hjärtknipande.

Erfarenheten och insikten att den vita rocken är en skyddsrock på mer än ett sätt har hon burit med sig genom åren. Det sägs att kirurger i allmänhet inte är så bra på att prata med patienter, men Annika tycker att hon har blivit mycket bättre på det idag.

– Nu ser jag inte bara en patient framför mig utan en människa, säger hon och konstaterar att en orsak till att det har blivit lättare att relatera till patienterna kanske är att hon numera själv är jämnårig med flera av dem.

Men detta faktum gällde inte på det första vikariat hon fick efter avslutad AT-tjänstgöring – på barnkirurgen på S:t Görans sjukhus, där hon också gjorde sin specialistutbildning.

– Jag trivdes mycket bra med att arbeta med barn, men eftersom barn sällan behöver kirurgi jobbade jag mest på akuten. Jag ville verkligen ägna mig åt kirurgiska sjukdomar och sökte mig vidare till vuxenkirurgin, först på S:t Göran och sedan Karolinska i september 2001.



Verksamhetsutveckling ingår i Annika Sjövalls arbetsuppgifter. Att det idag finns en mottagning för bäckencancerrehabilitering är till stor del hennes förtjänst.

”Tarmar och deras innehåll är inte så glamorösa och det är inte vi kirurger heller. Tarmcancer kallas ju ibland ”ful–cancer” jämfört med till exempel bröstcancer. Inte många av våra patienter är beredda att ”ge tarmcancer ett ansikte” på reklampelare över hela stan.

UPPSKATTAR DET OPRETENTIÖSA

Redan när hon arbetade med barn under ST-åren började hon intressera sig för olika tarmsjukdomar.

– Ett av mina första forskningsprojekt var inom analatresi, det vill säga barn som föds utan ändtarmsöppning.

Dubbelspecialisten, överläkaren och docenten Sjövall har under alla år fortsatt att forska och arbeta kliniskt parallellt. En kombination hon stortrivs med. Hon stortrivs också med att arbeta tillsammans med just kolorektalkirurger.

– De är ofta väldigt trevliga och framförallt opretentiösa. Tarmar och deras innehåll är inte så glamorösa och det är inte vi heller, säger hon. Tarmcancer kallas ju ibland ”fulcancer” jämfört med till exempel bröstcancer. Inte många av våra patienter är beredda att ”ge tarmcancer ett ansikte” på reklampelare över hela stan.

Annika Sjövall har fått pris av bland annat ILCO för sitt omvittnade patientengagemang genom åren. Sedan 2011 är hon processledare inom kolorektalcancer för RCC Stockholm-Gotland, ett uppdrag hon älskar eftersom hon får arbeta med verksamhetsutveckling – en logisk följd av den digra kompetens hon samlat på sig de senaste decennierna.

Ett projekt hon verkligen kämpat

hårt för i många år, och som är ett tydligt uttryck för hennes starka patientengagemang, är satsning på rehabilitering för bäckencancerpatienter, en patientgrupp som ofta drabbas av svåra biverkningar och följdeffekter efter kirurgi eller strålning i bäckenregionen.

År 2016 kunde Bäckencancerrehabmottagningen öppna på Centrum för Cancerrehabilitering på Sabbatsbergs sjukhus.

– Ja, man måste vara ”tjatig” för att få resultat, konstaterar hon lugnt och vill inte byta ut ordet tjatig mot envis eftersom hon tycker att det är ett överanvänt ord.

Kanske passar konstruktivt tjatig eller uthållig bättre.

”LAGOM NEUROTISK ÄR BRA”

Klinik, forskning, verksamhetsutveckling – för henne går allt hand i hand.

– Kombinationen forskning och kliniskt arbete är en framgångsfaktor. Några av de viktigaste forskningsprojekten framöver är att utveckla bäckencancerrehabiliteringen och precisionsmedicin ytterligare. Vi måste till exempel kunna leda i bevis att bäckencancermottagningen gör att patienterna mår bättre på lång sikt och visa om bred genetisk kartläggning av tarmtumörer är något som verkligen hjälper oss framåt.

Förutom egenskapen tjatig beskriver hon sig också som exekutiv.

– Att jobba som kirurg passar nog inte för obeslutsamma och nervösa personer, men att vara lite lagom neurotisk är bra, säger hon med ett av många skratt. För även epitetet gladlynt har en självklar plats på egenskapslistan.

Som kirurg kanske man inte direkt skrattar sig igenom operationer, där är man ledaren i rummet, den som bestämmer och tar oåterkalleliga beslut som ofta handlar om liv och död.

– Det är klart att det är en fördel om man har vissa ledaregenskaper, att man är intresserad av att stå på en scen, att tala till människor.

Det sistnämnda för oss in på den fritid som denna energiska kvinna – med tre jobb och lika många barn (18, 15 och 13 år) – faktiskt har.

– Så länge jag kan minnas har jag ägnat mig åt sång och sedan 1993 sjunger jag med ett storband. Vi repar varje måndag och har numera mellan fem och tio spelningar per år.

Hon älskar att sjunga, men AT-åren i Bollnäs ledde även till ett annat intresse.

– Flera av oss började ta ridlektioner när vi flyttade dit och det var så roligt att jag har fortsatt med det. Minst två gånger i veckan rider jag på en underbar häst, en Oldenburgare vid namn Collin. Och i höstas vann vi faktiskt ”Ride Against Cancer”, en klubbtävling på Vällingby Ridcenter där delar av intäkterna går till Cancerfonden, säger hon stolt.

När hon inte sjunger, rider eller arbetar med skalpellen händer det att hon med glädje håller i ett annat verktyg – en penna.

– Jag skriver förstås en hel del i jobbet men tycker också om att teckna. I den skriftliga information som patienterna får vid tarmcancerdiagnos finns mina egenhändigt tecknade anatomiska illustrationer av flera operationer. På RCC anlitades en professionell illustratör men det blev så besvärligt att få veta vad vi fick återanvända bilderna till så jag började rita dem själv för att spara både tid och pengar. Jag har ju alltid varit väldigt intresserad av anatomi och tycker detta är roligt.

Uttrycket ”ju mer man gör desto mer hinner man” kanske inte är vedertaget men det passar in på denna välorganiserade och osedvanligt trevliga kvinna som sedan 24 år är sambo med en infektionsläkare från Skåne.

– Vi tillbringar våra semestrar i vårt hus på Österlen. Där latar jag mig medan Andreas pysslar med sin segeljolle eller påtar i trädgården. Det händer att jag målar hus eller rentav kittar fönster också, men mest slöar vi när vi är där. Det är en otroligt vacker plats med Sveriges kanske finaste sandstrand.

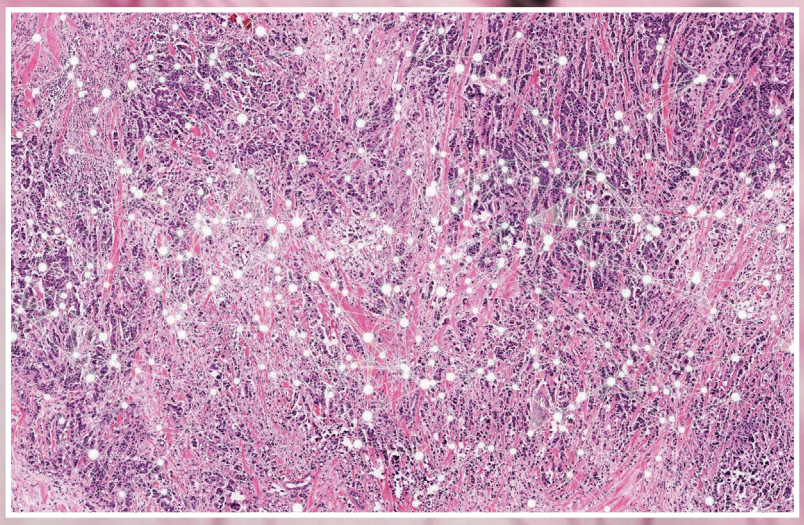


Ända sedan barndomen har hon gillat att arbeta med händerna. Hon håller i både skalpell och penna med van hand och ägnar sig ibland åt att göra medicinska illustrationer.

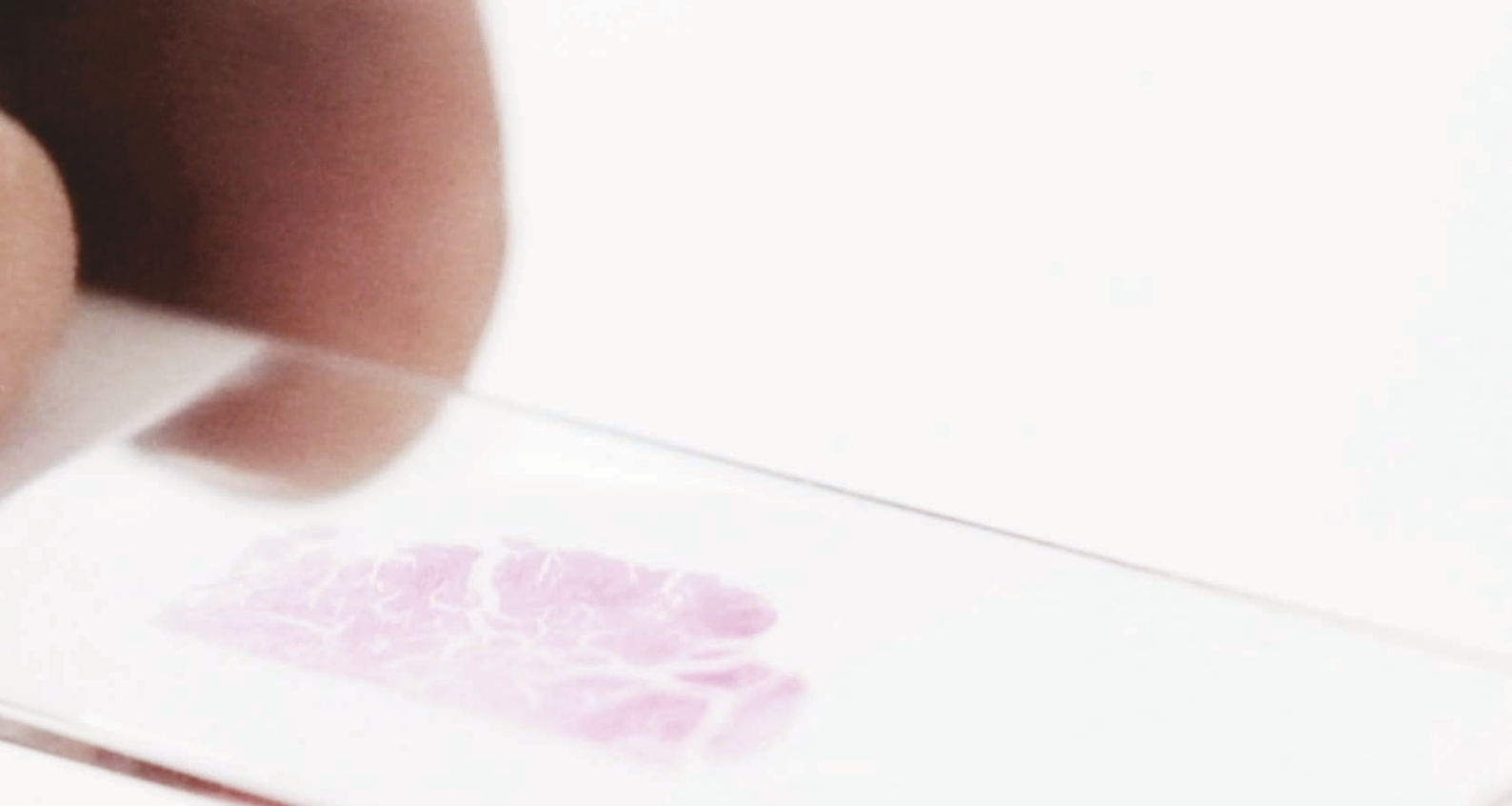
EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



FOTO: PÄR OLSSON



Figur 1. Det AI-baserade bildanalyssystemet identifierar mönster i mikroskopibilden för riskstratifiering av bröstcancer.



Vägen från akademisk forskning till precisionsdiagnostik i rutinsjukvård

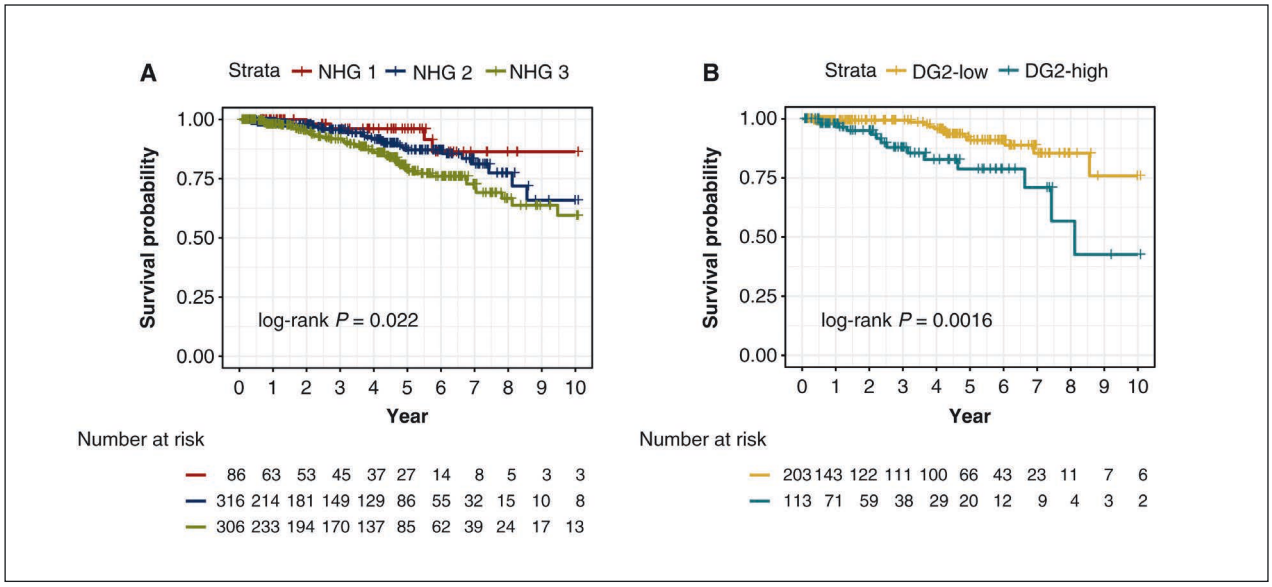
– så utvecklades analysverktyget

Stratipath

Historiskt har cancerdiagnostik utförts genom analys av vävnadsprover i mikroskop av en patolog. Diagnostiken är helt avgörande för att patienten ska få korrekt behandling. Precisionsmedicin ställer nya krav på mer komplex diagnostik såsom genexpressionsanalyser.

Digitalisering av patologi i kombination med en enorm utveckling av beräkningskraft öppnar upp nya möjligheter för diagnostiska beslutsstöd som ökar både precision och hastighet i diagnostiken.

Det här är historien bakom Stratipath som utvecklat världens första CE-IVD-märkta produkt för riskstratifiering av bröstcancerpatienter, baserat på digitala mikroskopibilder. Bildanalys baserad på artificiell intelligens (AI) kommer att möjliggöra att betydligt fler patienter får ta del av precisionsmedicin eftersom den är snabbare, mer lättillgänglig och har lägre kostnad än motsvarande genexpressionsanalyser.



Figur 2. (A) Kaplan-Meier överlevnadskurvor för bröstcancerpatienter baserat på tumörgrad 1–3. Patienter med grad 2 hade en intermediär överlevnad medan grad 3 innebar sämre överlevnad. (B) Kaplan-Meier överlevnadskurvor för bröstcancerpatienter med grad 2-tumörer som analyserats med AI-modellen för riskstratifiering (DG2). AI-modellen delar in grad 2-tumörerna i en låg (DG2-low) respektive hög (DG2-high) riskgrupp. Högriskgruppen (DG2-high) hade signifikant sämre överlevnad jämfört med lågriskgruppen (DG2-low). Modifierad från Wang et al., Annals of Oncology 2022[10].

Sverige anses vara ett av de ledande länderna globalt inom digital patologi. Digitaliseringen av patologi innebär att patologen utför sitt arbete framför ett virtuellt mikroskop, en monitor i stället för vid mikroskopet. Fördelarna med digital patologi är många; ökad patientsäkerhet, bättre överblick, tillgång till digitala verktyg och möjlighet till extern konsultation.

Digital patologi har möjliggjort användningen av traditionell bildanalys där enkla system kan hjälpa patologen att exempelvis beräkna uttryck av biomarkörer som Ki67 i tumörceller. Men digital patologi ställer stora krav på datalagring, scanning och nya IT-system, vilket också innebär stora kostnader för sjukhusen. En digital mikroskopibild innehåller mångdubbelt mer information och är betydligt större än en röntgenbild.

Fördelarna med digital patologi kommer inte per automatik att medföra vinst för sjukvården eller för den enskilda patienten. Däremot möjliggör digital patologi användning av avancerad bildanalys baserad på AI, vilket flertalet experter är ense om krävs för att ge ”return-of-investment” i sjukvården. Den akademiska forskningen inom AI-baserad bildanalys, så kallad computational pathology, sker i snabb takt och möjligheterna är närmast oändliga. Identifiering av cancerceller och klassificering av vävnadsförändringar, eller att förutsäga mutationer och genuttryck direkt från rutinfärgade digitala vävnadssnitt, är exempel på resultat från AI-baserade system som sannolikt kommer att ändra om vårt nuvarande sätt att diagnostisera cancer[1–5]. Ett par företag erbjuder kliniskt godkända produkter som exempelvis nu används inom svensk prostatacancerdiagnostik[6].

Patologin kämpar ständigt med brist på personal och en ökande mängd prover som kräver avancerad diagnostik. Samtidigt, och med all rätt, kräver beslutsfattare och patienter snabba och felfria diagnoser. Kalkylen går helt enkelt inte ihop. Därför är det inte förvånande att utvärderingar visar på bristande kvalitet och stora regionala skillnader i diagnostik. Inom bröstcancersjukvården där korrekt bedömning av biomarkörer i patologin är avgörande för patientens behandling, har vi identifierat stora skillnader i diagnostiken både mellan och inom sjukhus, vilket bidrar starkt till att patienter får ojämlik behandling utifrån bostadsort[7].

TUMÖRBIOLOGIN AVGÖR RISK FÖR ÅTERFALL

En bröstcancers aggressivitet bestäms till stor del av dess tumörgrad, vilken i sin tur analyseras av patologen genom en tidskrävande och noggrann procedur där flera parametrar undersöks och summeras. Framförallt för patienter med östrogenreceptor-uttryckande tumörer (ER+) spelar tumörgrad en viktig roll för behandlingsrekommendationer. Patienter med tumörgrad 1 har låg risk för lymfkörtelmetastasering och återfall medan patienter med tumörgrad 3 har betydligt sämre prognos. Denna information ligger till grund för den medicinska behandlingen. Även om tumörgrad är en robust prognostisk faktor så faller drygt 50 procent av alla tumörer in i en intermediär kategori, tumörgrad 2. För patienter med grad 2-tumörer innebär det en intermediär risk, vilket har mycket begränsat kliniskt värde.

För att bättre kunna bedöma en patients risk för återfall används numera två kommersiella CE-märkta analyser baserade på genexpression som beslutsstöd. Några uppenbara begränsningar är att metoderna är väldigt dyra (25 000–30 000 SEK), kräver inköp av speciell utrustning alternativt att prover skickas direkt till USA för analys. Ett större problem är tidsåtgången; i normalfallet får den behandlande läkaren vänta minst en till två veckor på analyssvar. Sammantaget gör det att produkterna inte blir tillgängliga för alla patienter som har behov av prognostiska analyser.

NYTT LÄKEMEDEL

LUMYKRAS® (sotorasib) 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.[1]

LUMYKRAS INGÅR NU I LÄKEMEDELSFÖRMÅNERNA FÖR GODKÄND INDIKATION[2]



Vill du få vetenskaplig information och inbjudningar digitalt från Amgen? Scanna QR-koden och anmäl dig via formuläret.

Referens: 1. LUMYKRAS® (sotorasib) Produktresumé, Amgen, Jan 2022, www.fass.se. **2.** www.tlv.se

LUMYKRAS® (sotorasib) Rx, (F), 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. Subventionen är begränsad till denna indikation. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Sotorasib kan orsaka hepatotoxicitet, vilket kan leda till läkemedelsinducerad 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 strålbehandling. **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 tillhandahålls av Amgen AB, www.amgen.se. Datum för senaste översyn av produktresumén: Januari 2022

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

SE-LK-0622-00005 Juni 2022

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

AMGEN®

Eftersom mikroskopibilder innehåller oerhört mycket information började min och Mattias Rantalainens forskargrupp på Karolinska Institutet att diskutera hur vi skulle kunna göra motsvarande analys direkt från bilderna. Andra forskare har tidigare visat att bröstcancer av grad 2 har genexpressionsprofiler som är identiska antingen med grad 1- eller grad 3-tumörer[8,9]. Vid Karolinska Institutet har vi successivt byggt upp kapacitet och beräkningskraft för att utveckla egna AI-baserade bildanalyssystem för framtidens patologi. Detta har möjliggjorts genom anslag från MedTechLabs, Bröstcancerförbundet, Cancerfonden, Vetenskapsrådet med flera. AI-system baserade på så kallad djupinlärning innebär att systemet lär sig utifrån stora mängder träningsdata, vilket exempelvis kan utgöras av mikroskopibilder. Mikroskopibilderna genomgår en mängd kvalitetsoptimerande steg innan de analyseras av AI-modellerna.

SÅ TRÄNAS AI-SYSTEMET

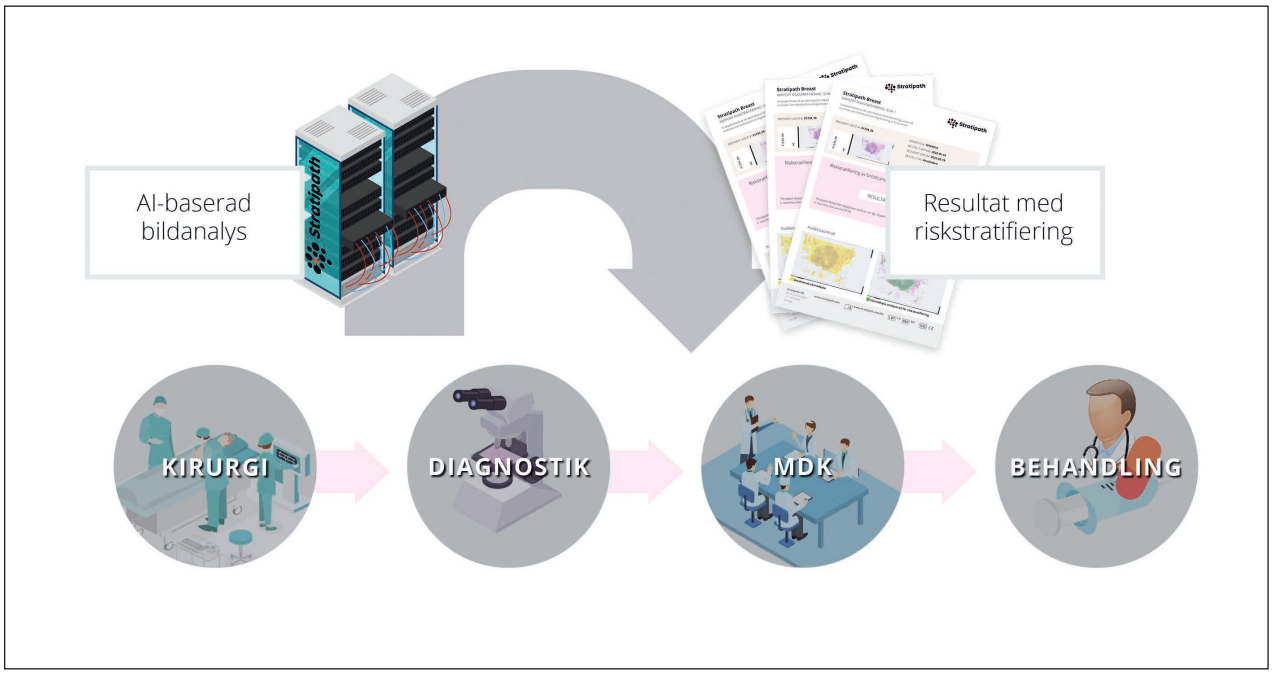
För att ”lära AI-systemet” att urskilja cancer i bilderna måste först tumörområden markeras av en erfaren patolog i ett omfattande urval av bilderna. Det tränade AI-systemet kan sedan automatiserat identifiera cancer i nya bilder och därmed användas för att vidare analysera det detekterade cancerområdet. Eftersom grad 1 och 3 är robusta och starka markörer för låg respektive hög återfallsrisk i bröstcancer, tränade vi AI-modeller för att identifiera de mönster och strukturer som representerar just dessa tumörer (Figur 1). När AI-modellerna sedan applicerades på grad 2-tumörer kunde dessa delas upp i hög respektive låg risk, mycket snarlika grad 3 respektive grad 1 i överlevnad (Figur 2). Intressant nog uppvisade de två grupperna mycket likartade genuttrycksprofiler som grad 3 respektive 1. AI-modellen validerades i oberoende bröstcancerkohorter och uppvisade en prognostisk styrka i paritet med kommersiella genexpressionsprofiler[10].

Det finns ett stort kliniskt behov av snabba, träffsäkra och prognostiska analyser för patienter med ER+ och HER2-negativ bröstcancer. För oss, även ett ansvar att se till att den akademiska forskningen når patienterna. Det ställs mycket höga krav på precision och säkerhet för medicintekniska lösningar som ska användas inom klinisk diagnostik. Det finns visserligen ett undantag som medger utveckling av så kallade egenutvecklade produkter inom sjukvården, men de har en rad begränsningar och ska därför användas i undantagsfall och endast inom den egna sjukvårdsorganisationen. Vår målsättning har alltid varit att alla cancerpatienter ska få tillgång till likvärdig diagnostik och vi påbörjade därför den långa processen att utveckla en egen och kliniskt godkänd produkt. Vi startade Stratipath 2019 med stöd av Karolinska Innovations och Vinnova. Utvecklingen av en kliniskt godkänd produkt är en kostsam och tidskrävande process som kräver regulatorisk, medicinsk och teknisk kompetens.

ATTRAHERADE INVESTERARE

Efter att ha arbetat ett par år med mycket begränsade ekonomiska resurser lyckades vi under 2021 attrahera investerare så att vi därefter kunde utföra produktutvecklingen. Produkten, nu kallad Stratipath Breast, är ett AI-baserat bildanalyssystem och beslutsstöd till den behandlande läkaren (Figur 3). Efter en mängd kvalitets- och säkerhetstester blev produkten CE-märkt enligt in vitro diagnostik-direktivet, så kallad CE-IVD-märkt, och registrerad hos läkemedelsverket i maj 2022 och därmed godkänd för kliniskt bruk. Men för en medicinteknisk produkt slutar inte kraven där utan tillverkaren ansvarar för fortsatt kvalitetstestning och uppföljning.

Under 2021 var Swedish AI Precision Pathology, SwAIPP, ett av elva projekt som finansierades genom Vinnovas stora hälsosatsning inom precisionsmedicin; Innovationsmiljöer för



Figur 3. Stratipaths AI-baserade bildanalys utförs på rutinfärgade mikroskopiglas och resultaten används som beslutsstöd för den behandlande läkaren.



För Helena Olofsson, överläkare i klinisk patologi i Region Västmanland, är digital patologi redan en del av rutindiagnostiken.
Foto: Mersiha Grbic.

Precisionshälsa[11]. Genom projektet, som koordineras från Karolinska Institutet och rymmer flera företag samt regioner, har Stratipaths produkt för precisionsdiagnostik av bröstcancer kunnat introduceras och pilottestats inom sjukvården. Ett sjukhus som varit med tidigt i produktutvecklingen och testningen är Västmanlands sjukhus i Västerås. ”Det är väldigt stimulerande att inte bara använda utan också få vara med och påverka utvecklingen av digitala beslutsstöd för cancerdiagnostiken”, säger Helena Olofsson, överläkare i klinisk patologi, Västmanlands sjukhus. Nästa steg är nu ett bredare införande på sjukhus både inom och utanför Sverige för att komma alla patienter till nytta. Samtidigt pågår flertalet kliniska och hälsoekonomiska studier med Stratipath Breast.

> ***”Vi behöver kostnadseffektiva och lättillgängliga prognostiska analyser för våra bröstcancerpatienter. Det kan bidra till en jämlik sjukvård, därför är Stratipaths arbete viktigt.”***
>
> *Barbro Linderholm, bröstonkolog, Sahlgrenska Universitetssjukhuset*

FRAMTIDEN – OVÄRDERLIGA BESLUTSSTÖD

Kommersiell genexpressionsanalys kommer att fortsätta att vara en viktig metod för prognostisering vid bröstcancer, men den höga kostnaden, bristen på tillgänglighet och tidsåtgången gör att AI-baserad bildanalys sannolikt kommer att ersätta genexpressionsanalyser successivt. AI-baserad bildanalys har dessutom många andra fördelar. Till skillnad från genexpressionsanalys som utförs på en bit av tumören ger AI-baserad bildanalys möjlighet att analysera multipla områden från tumören och därmed analysera tumörheterogenitet och spatiala skillnader i aggressivitet. Därtill ger det automatisk detektion av cancer och premaligna förändringar samt biomarkörbestämning, allt inom loppet av en timme. Det innebär ovärderliga beslutsstöd till patologen såväl som den behandlande läkaren. ”Vi behöver kostnadseffektiva och lättillgängliga prognostiska analyser för våra bröstcancerpatienter. Det kan bidra till en jämlik sjukvård, därför är Stratipaths arbete viktigt”, säger Barbro Linderholm, bröstonkolog vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.

Stratipath kommer att fortsätta utveckla nya AI-baserade bildanalyssystem även för andra ändamål och cancerdiagnoser med syftet att bidra med kostnadseffektiv precisionsmedicin till allt fler cancerpatienter.

REFERENSER

1. Cruz-Roa A, Gilmore H, Basavanhally A, Feldman M, Ganesan S, Shih NNC, et al. Accurate and reproducible invasive breast cancer detection in whole-slide images: A Deep Learning approach for quantifying tumor extent. Sci Rep. 2017;7:46450.

2. Bulten W, Pinckaers H, van Boven H, Vink R, de Bel T, van Ginneken B, et al. Automated deep-learning system for Gleason grading of prostate cancer using biopsies: a diagnostic study. Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):233–41.

3. Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L, Miraflor A, Werneck Krauss Silva V, Busam KJ, et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. Nat Med. 2019 Aug;25(8):1301–9.

4. Fu Y, Jung AW, Torne RV, Gonzalez S, Vöhringer H, Shmatko A, et al. Pan-cancer computational histopathology reveals mutations, tumor composition and prognosis. Nature Cancer. 2020 Jul 27;1(8):800–10.

5. Kather JN, Heij LR, Grabsch HI, Loeffler C, Echle A, Muti HS, et al. Pan-cancer image-based detection of clinically actionable genetic alterations. Nature Cancer. 2020 Jul 27;1(8):789–99.

6. Unilabs. Pressmeddelande: Unilabs signs deal with Ibex to deploy AI-powered cancer diagnostics [Internet]. unilabs.se. 2021 [cited 2022 Aug 4]. Available from: https://unilabs.com/Unilabs-signs-deal-with-Ibex-to-deploy-AI-powered-cancer-diagnostics

7. Acs B, Fredriksson I, Rönnlund C, Hagerling C, Ehinger A, Kovács A, Røge R, Bergh J, Hartman J. Variability in Breast Cancer Biomarker Assessment and the Effect on Oncological Treatment Decisions: A Nationwide 5-Year Population-Based Study. Cancers . 2021;13(5):1166.

8. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. J Natl Cancer Inst. 2006;98(4):262–72.

9. Ivshina AV, George J, Senko O, Mow B, Putti TC, Smeds J, et al. Genetic reclassification of histologic grade delineates new clinical subtypes of breast cancer. Cancer Res. 2006;66(21):10292–301.

10. Wang Y, Acs B, Robertson S, Liu B, Solorzano L, Wählby C, et al. Improved breast cancer histological grading using deep learning. Ann Oncol. 2022 Jan;33(1):89–98.

11. innova. Innovationsmiljöer för mer träffsäkra lösningar inom hälsa [Internet]. vinnova.se. 2021 [cited 2022 Aug 4]. Available from: https://www.vinnova.se/m/hallbar-precisionshalsa/innovationsmiljoer/

JOHAN HARTMAN, PROFESSOR I TUMÖRPATOLOGI,
KAROLINSKA INSTITUTET OCH
MEDGRUNDARE AV STRATIPATH
JOHAN.HARTMAN@KI.SE





Johan Hartman och Mattias Rantalainen, forskarkollegor som utvecklat analysverktyget Stratipath.

Boka dig för vårt nyhetsbrev och Onkologi i Sverige som bläddrerbar PDF



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

Onkologi i sverige
den oberoende tidningen för svensk cancervård

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



Hans Hägglund återgår som läkare inom cellterapi och allogen stamcellstransplantation (CAST) på Karolinska Universitetssjukhuset, ett av hans specialområden. Efter tre år som nationell cancersamordnare ser han fram emot att få träffa patienter och arbeta i team i sjukhusmiljö igen. Foto: MICKE LUNDSTRÖM

”Är stolt över mitt engagemang i de europeiska cancerfrågorna”

– nationella cancersamordnaren går tillbaka som läkare i cancervården

Efter drygt tre år som nationell samordnare och ordförande i Regionala cancercentrum i samverkan (RCC) på SKR lämnar Hans Hägglund för nytt uppdrag som läkare inom cellterapi och allogen stamcellstransplantation (CAST) på Karolinska Universitetssjukhuset. Vi passade på att ställa några frågor om den svenska och den europeiska cancervården och vad som är viktigt för effektiv utveckling framåt.

Hur mår svensk cancervård idag?

– Cancervården är en stor del av den svenska hälso- och sjukvården, den börjar vanligtvis i primärvården och involverar i princip alla sjukhusets verksamheter, den avancerade sjukvården i hemmet och den palliativa vården. Men den inkluderar även egenvård och rehabilitering inom och utanför hälso- och sjukvården. Det gör att det inte finns några enkla svar. Vi har alla under en längre period utmanats av en pandemi som har inneburit att en stor del av sjukvården har ställt om för att ta hand om patienter med covid-19. Vård efter behov har prioriterats, vilket har inneburit att vården av cancerpatienter har prioriterats, och som coronakommissionen konkluderade är det i stor utsträckning personalens förtjänst, ett stort och ödmjukt tack till vårdpersonalen som gjort ett fantastiskt arbete under en utmanande tidsperiod. Men även cancervården har påverkats, invånare har avstått från att söka vård på grund av oro för smitta eller för att undvika att belasta vården, men det har också varit tillfälliga neddragningar i screeningverksamheter och tillfälligt ändrade rekommendationer för utredning och behandling. Vi har följt utvecklingen och påverkan av covid-19 på cancervården och har i flera rapporter beskrivit att antalet nydiagnostiserade tumörer har minskat men att den kliniska forskningen i såväl vuxen- som barncancervården inte påverkats negativt.

– Sedan länge är bristen på vårdpersonal, vårdplatser, tillgänglighet och fortsatta ojämlikheter de största utmaningarna för vården, efter pandemin utmanas sjukvården dessutom av uppskjuten vård och en sommar med dess utmaningar.

– Min bedömning är – trots allt – att cancervården mår bra, Sverige har en cancervård och resultat som ligger i topp vid internationella jämförelser, vi har engagerad och motiverad personal i vården, välfungerade processer och nationella kunskapsstöd. Vi har ett gott samarbetsklimat regionalt och nationellt, vi har god tillgång till modern diagnostik och behandling, och det pågår forskning och utveckling med innovativa lösningar som digitalisering och AI inom cancervården.

Vilket eller vilka betydelsefulla områden tycker du har utvecklats mest de senaste åren?

– Utan tvekan har precisionsmedicin tagit stora och viktiga steg framåt, vilket kommer både patienterna och vården till godo. Andra områden är sjukhusens möjlighet att söka ackrediteringen som



RCC i samverkan

Comprehensive Cancer Center, CCC. Tre stora sjukhus har redan blivit ackrediterade, Karolinska sedan drygt två år, Sahlgrenska och Skånes Universitetssjukhus nu under våren, och fler sjukhus har inlett sina respektive processer. CCC innebär en kvalitetsstämpel och förbättrat samarbete för hela den sammantagna cancervårdens alla aspekter.

Covid-19 har varit utmanande för hälso- och sjukvården. Cancervården har klarat sig bra i jämförelse. Vad tror du det beror på?

– Vi bestämde oss tidigt att följa utvecklingen för att kunna laga efter läge för patienterna och för vårdens medarbetare. På så sätt hade vi kunskap om läget och kunde prioritera vård efter behov, och ha större fokus på vård och mindre på administration. En förutsättning var givetvis ett entydigt engagemang från vårdpersonalen och ett tydligare uppdrag att bedriva vård. För detta krävdes både mer resurser och ökat samarbete lokalt, regionalt och nationellt. I det här läget hade vi också fördelar – Sverige har en välutvecklad cancervård med olika typer av kunskapsstöd, SVF, vårdprogram, regimbibliotek och andra stöd som varit avgörande. Under pandemin har RCC följt utvecklingen och kommunicerat data kring antalet nydiagnostiserade fall.

”Vi kan konstatera att vår nationella cancerstrategi omfattar och fokuserar mycket i linje med den europeiska, men EU-planen sätter cancerfrågan i kontext med andra stora områden som påverkar, till exempel miljö och omvärld, och den har ett stort och viktigt fokus på att förebygga cancer.

– Ytterligare utveckling ser jag i den europeiska cancerplanen som kom förra året. Vi kan konstatera att vår nationella cancerstrategi omfattar och fokuserar mycket i linje med den europeiska, men EU-planen sätter cancerfrågan i kontext med andra stora områden som påverkar, till exempel miljö och omvärld, och den har ett stort och viktigt fokus på att förebygga cancer.

– Fler nationella program för screening kommer också att följa på det första, tjock- och ändtarmscancerscreening, som just nu rullas ut i regionerna. Vi har funnit en fungerande modell för att hantera nationella program effektivt, och vi har tillsatt samordnare för detta viktiga område. Med bra screeningprogram kan man upptäcka och åtgärda eventuella symtom tidigt, så att fler slipper bli sjuka.

– Ett annat viktigt området där utveckling varit möjlig är det tvärsektoriella arbetet i Nollvision cancer. Min övertygelse är att verklig utveckling och framåtdrift i frågor sker när intressenterna i sektorn verkligen samtalar och samarbetar. Då skapas nya insikter och kunskap som för utvecklingen framåt.

Den nationella cancerstrategin omfattar frågor i flera dimensioner, samtidigt – historiskt, nu, och i framtiden. Vad är enligt dig viktigast för politiken att fokusera på de kommande åren?

– Vi behöver vara med och ta del av det momentum som cancervården i Europa befinner sig i. Det är ett stort fokus och en stor satsning på cancervård och forskning under perioden 2021–27, EU satsar fyra miljarder euro på cancerplanen och 100 miljarder euro på fem utmanande mål (missions), varav cancer är ett. Här finns möjligheter att vidareutveckla vården för patienterna, fokusera på viktiga områden som prevention och tidig upptäckt, vidareutveckla precisionsmedicin och ta nya steg inom forskning och utveckling samt att minska ojämlikheter mellan länder inom medlemsstaterna. Det är också ett utmärkt tillfälle att uppdatera den nationella cancerstrategin och harmonisera med den europeiska cancerplanen, och säkerställa att samtliga universitetssjukhus ska ackrediteras enligt den europeiska modellen. Den nationella cancerstrategin har varit en viktig del i utvecklingen av svensk cancervård, satsningen kan med fördel vara mer långsiktig och med tydligare delmål för att uppnå de övergripande målsättningarna.

Både den nationella strategin och EUs cancerplan fokuserar starkt på prevention och tidig upptäckt. Hur bedömer du att utvecklingen kommer att bli på det området?

– Vi vet att 30-50 procent av alla cancerfall (vuxna) kan förebyggas. Men endast cirka tre procent i snitt av EUs medlemsstaters sjukvårdsbudgetar läggs på prevention. Därför behöver medel omfördelas, för att minska insjuknande i livsstilsrelaterade sjukdomar, det gäller inte enbart cancer utan även flera andra kroniska sjukdomar som hjärt- och kärlsjukdomar, stroke och diabetes. Min bedömning är att politikerna börjat få upp ögonen för att förebygga det som förebyggas kan och arbeta långsiktigt och konsekvent med dessa frågor för att färre ska insjukna, de som insjuknar få bättre livskvalitet och för att vi ska ha råd med vård.

– EU satsar stort på hälsofrågor, ett mycket större fokus på att skapa en hälsounion ses efter lärdomarna från pandemin. Cancerfrågorna prioriteras och stora resurser avsätts för att ta sig an utmaningarna med det ökade antalet cancerfall och ojämlikheterna inom EU. En av EUs viktigaste framtidsfrågor är prevention och det framgår tydligt i den europeiska cancerplanen, den spänner från sunda levnadsvanor till arbete med arbetsmiljö, carcinogena ämnen i olika produkter till luftföroreningar.

– När det gäller tidig upptäckt är min bedömning att vi har två screeningprogram, livmoderhalsscreening och bröstcancerscreening som i jämförelse med många andra länder har ett högt deltagarantal. Här är utmaningarna regionala och lokala ojämlikheter som beror på socioekonomi, utbildningsnivå och avstånd till screeningen. Vi behöver fokusera på åtgärder för att få till en mer jämlik screening. Just nu rullas tjock- och ändtarmscancerscreening ut i regionerna, och lungcancerscreening ser jag som nästa stora program. Den organiserade prostatacancertestningen behöver utvärderas, men inom en snar framtid har vi även ett screeningprogram för prostatacancer.

– Ett annat viktigt utvecklingsområde är ett förbättrat samarbete med primärvården och stöd att införa olika verktyg för att underlätta tidig upptäckt. Det blir allt viktigare att utbilda medborgarna i en hälsosam livsstil och att själva uppmärksamma tidiga tecken och symtom som kan vara cancer.

I allt större utsträckning går forskning och utveckling mot precisionsmedicin. Vilken är din bild?

– Min bild är att det är en naturlig utveckling av cancervården, och att den utvecklingen har pågått länge, men under de senaste åren fått ett större fokus med ökad kunskap om sjukdomarnas genetik kan vi skräddarsy behandlingarna, ge mer målinriktade behandlingar och förbättra överlevnaden samt minska risken för komplikationer, en win-win-situation.

– För mig är behandling med förbättrad precision inte enbart behandling med olika läkemedel, utan även cell- och genterapier, mer avancerad kirurgi och strålbehandling, samt kombinationer av dessa. Särskilt spännande är utvecklingen inom strålområdet, dels sedvanlig strålbehandling, men även behandling med mer avancerad utrustning som när man kombinerar en MR-kamera med en strålbehandlingsmaskin, så kallad MR-linac samt utvecklingen som pågår inom protonbehandlingsområdet, en behandling som ges vid Skandion-kliniken i Uppsala.

”Ett viktigt utvecklingsområde är ett förbättrat samarbete med primärvården och stöd att införa olika verktyg för att underlätta tidig upptäckt. Det blir allt viktigare att utbilda medborgarna i en hälsosam livsstil och att själva uppmärksamma tidiga tecken och symtom som kan vara cancer.

– För att Sverige ska hänga med och bidra till den snabba utvecklingen är det avgörande att vi hittar framgångsrika modeller för kliniska studier. Där är Nollvisions samarbete med olika partners kring Test-bed Sweden en viktig satsning. Det är också viktigt att vi tar fram betalnings- och ersättningsmodeller som ger stöd till utvecklingen samt förstärker cancerforskningen genom att det blir en självklar del av den kliniska vardagen, och att GMS går från projekt till en del av hälso-och sjukvården så att diagnostiken kan fortsätta att utvecklas och användas jämlikt och kostnadseffektivt i hela landet.

Ser du några flaskhalsar och trånga sektorer?

– Den trånga sektorn är bristen på personal. Här behövs stora förändringar för att kunna attrahera yngre att söka sig till olika vårdutbildningar och därefter till sjukvården. Vi behöver jobba med organisatoriska frågor, arbetstidsmodeller, chef- och ledarskap, fortbildning, möjlighet till forskning, administrativ avlastning och kulturfrågor i vården för att behålla personalen.

– En flaskhals är finansiering av vården, det behövs nya finansierings- och uppföljningsmodeller, ett exempel är de ökade läkemedelskostnaderna som får en direkt påverkan på budgeten för personal, det är ohållbart att minska antalet anställda som en konsekvens av ökade kostnader för cancerläkemedel, att dessutom inte kunna jämföra hur cancerläkemedel används inom en region eller mellan regionerna är inte hållbart om vi ska sträva efter en jämlik vård.

– Vi behöver också ta in andra kompetenser i vården och samarbeta med andra sektorer. Det är tillsammans vi skapar svensk framtida hälso- och sjukvård.

– Enligt medarbetarna inom cancervården är automatisk överföring av data till exempelvis kvalitetsregister en viktig fråga. Här behöver vården först strukturera informationen i de vårdadministrativa systemen och sedan behöver eventuella juridiska hinder och andra hinder undanröjas för att möjliggöra detta. Data från kvalitetsregister och journalsystem behövs i realtid för daglig styrning, planering och utvärdering av vården.

– Vi har även den nödvändiga omställningen av vården som helhet, det som nu sker inom till exempel Nära vård och kunskapsstyrningssystemet. Patienternas delaktighet och engagemang i den förebyggande och egna vården behöver förbättras. Som verktyg för det finns till exempel Min vårdplan och den individuella patientöversikten, och vi behöver även öka användningen av patientrelaterade mått. En spännande utveckling för att stimulera förebyggande arbete är de hälsoobligationer som nu utvärderas i Region Stockholm. Förhoppningsvis kan likande system skalas upp nationellt.

– När det gäller väntetider ska vi endast ha medicinskt motiverade vänteti-

der. Här behövs riktade insatser mot kända flaskhalsar och ett stort engagemang i regionerna och lokalt. Om vi fortsätter att ha en otillgänglig vård riskeras den offentliga vården att försvagas till förmån för privata sjukförsäkringar och orättvisor. Vi kommer då bidra till en ökad polarisering och allt vad det riskerar att medföra.

Apropå EU och de stora hälsoprogrammen – kan Sverige bidra med forskning och utveckling inom ramen för dem?

– Sverige ligger långt fram inom många områden, till exempel i arbetet med den nationella cancerstrategin, och framtagande av kunskapsstöd och digital utveckling. I ett europeiskt och internationellt perspektiv har vi en god, tillgänglig, jämlik och effektiv cancervård som levererar bra resultat. Även arbetet i Nollvision cancer har fått stor uppmärksamhet i Europa och internationellt. Vi kan dela med oss av erfarenheter, men också lära av andra länder. För mig har det varit intressant och lärorikt att vara sakkunnig i den europeiska regionkommitténs yttrande om den europeiska cancerplanen. Utmaningen i Sverige har varit att samordna samtliga europeiska initiativ, allt från insatser i så kallade Joint Actions till utlysningar inom ramen för Horisontprogrammet. Nu har Socialstyrelsen fått uppdraget att koordinera arbetet vilket är mycket positivt.

Vad är du mest stolt över att ha genomfört?

– Det finns mycket att vara stolt över. Jag är glad och tacksam för de här dryga tre åren och mest stolt över det arbete som pågår i respektive RCC, i RCC i samverkan och det stöd som cancerteamet på SKR har bidragit med. Även samarbetet med Socialdepartementet, SKR, myndigheter och systemet för kunskapsstyrning har utvecklats på ett positivt sätt. Tillsammans med vården och patienterna har vi fortsatt att utveckla cancervården med olika kunskapsstöd – nya och uppdaterade vårdprogram, vårdförlopp, regimbiblioteket, IPÖ samt nya kunskapsbanken. Vi har en nationell samsyn och inriktning i utvecklings- och verksamhetsplanen ”Vägen framåt”, vilket gynnar både patienter och vården.

– En stor del av min tid som nationell cancersamordnare och ordförande i RCC i samverkan har varit präglad av pandemin, trots detta är jag också stolt över att vi har levererat inom de områden vi har haft möjlighet att påverka under pandemin.

– Att screeningprogrammen för tjock- och ändtarmscancer rullas ut innebär bättre förutsättningar att kunna upptäcka risk för sjukdom tidigare och att färre slipper insjukna i cancer, och regeringens stora satsning på barncancerområdet kommer att innebära bättre möjligheter.

– Slutligen är jag stolt över mitt engagemang i de euroepiska frågorna och att det nu finns ett uppdrag på plats hos Socialstyrelsen att samordna detta. Jag är också tacksam att Vinnova har givit Nollvision cancer förtroendet att skapa en innovationsmiljö. Det var också fantastiskt att få samlas i Aula Medica och uppmärksamma 10 år med den nationella cancerstrategin, det var en unik möjlighet att tacka alla som bidragit till utvecklingen av svensk cancervård.

– Det finns dock några områden som jag brunnit för, men där vi ännu inte nått lika långt. Det gäller chef- och ledarskapsfrågor, breddinförande av individuella patientöversikter, automatöverföring av data till kvalitetsregister och registrering i läkemedelsregistret.

Har du några medskick till din nästa cancersamordnare?

– Oj, den listan kan göras lång och jag kanske bör vara försiktig med medskick. Men några delar jag gärna; en god och nära kontakt med vården och patienterna är en förutsättning för att prioritera rätt insatser i kommande arbete. Helt avgörande är det fortsatta arbetet med att få till långsiktiga canceröverenskommelser mellan staten och SKR. Ta ett nytt grepp kring cancerstrategin genom att harmonisera med EUs cancerplan, passa på när EU satsar på cancerfrågorna – inte minst genom cancerplanen men också på forskning och innovationer. Ge stöd till det fortsatta arbetet med CCC-ackrediteringen och skapa en regional och nationell CCC-infrastruktur. Fortsätt arbeta med att korta ledtiderna genom att identifiera flaskhalsar inom diagnosgrupperna och inom regionerna, och där tillsätta specifika satsningar. Lyfta och utveckla forsknings- och innovationsfrågorna samt förbättra det tvärsektoriella arbetet. Samarbeta med life science-kontoret och fortsätta arbetet inom precisionsmedicin. Utveckla det preventiva arbetet och den tidiga diagnostiken samt involvera primärvården. RCC har sin styrka i att ta fram kunskapsstöd, detta arbete bör fortsätta med fokus på att få till automatöverföring av data, implementera IPÖ och min vårdplan, som exempel. Min käpphäst är att öka systemförståelsen, det arbetet är inte avslutat utan pågår hela tiden.

Vad är mest lockande för dig med det nya uppdraget?

– Att få jobba med patienter, jag har alltid stimulerats av lärandemiljön på sjukhuset, och att arbeta i team. Jag ser också fram emot att forska och implementera innovativa lösningar, men även att fungera som mentor till yngre kollegor och chefer – och ledare i vården. Jag kommer att fortsätta som projektledare inom Nollvision cancer och jag lockas av det fortsatta arbetet mot visionen att ingen patient ska dö av cancer och att fler ska leva längre och bättre.

Då tackar vi och önskar dig lycka till i det nya arbetet!

– Tack för det. Jag är nyfiken som person och ser mycket fram emot att kunna fortsätta att utforska det spännande cancerområdet.

Hans Hägglund tillträdde sin nya befattning den 29 augusti. Rekrytering pågår efter ny nationell cancersamordnare. I mellanrummet fungerar Helena Brändström som tillförordnad samordnare.

LENA IVÖ, KOMMUNIKATIONSSTRATEG
VID SVERIGES KOMMUNER OCH REGIONER,
LENA.IVO@SKR.SE

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)



KEYTRUDA® ÄR DEN FÖRSTA OCH ENDA PD1-HÄMMAREN SOM ÄR GODKÄND FÖR ADJUVANT BEHANDLING AV MELANOM I STADIUM IIB OCH IIC[1]

PD-1, programmerad celldödsreceptor 1.

Referens:
1. KEYTRUDA produktresumé 07/2022.

KEYTRUDA® (pembrolizumab), 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, PD-1/PDL-1-hämmare, L01FF02, Rx, Subventioneras ej, SPC 07/2022

INDIKATIONER:

Melanom

- KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för adjuvant behandling av vuxna och ungdomar från 12 års ålder med melanom i stadium IIB, IIC eller III efter total resektion.
- KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna och ungdomar från 12 års ålder med avancerat (inoperabelt eller metastaserat) melanom.

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

INTERAKTIONER: Användning av systemiska kortikosteroider eller immunsuppressiva läkemedel före start av KEYTRUDA bör undvikas på grund av potentiell påverkan på KEYTRUDA:s farmakodynamiska aktivitet och effekt.

VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:

- Immunrelaterade biverkningar, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, har förekommit hos patienter som fått KEYTRUDA. Vid förekomst av immunrelaterade biverkningar ska nödvändiga åtgärder vidtas enligt anvisningar i produktresumén.
- Hos patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) har akut GVHD, inklusive GVHD med dödlig utgång, rapporterats efter behandling med KEYTRUDA.
- KEYTRUDA i kombination med kemoterapi ska användas med försiktighet till patienter ≥ 75 år efter noggrant övervägande av det potentiella nytta-riskförhållandet på individuell basis.
- Vid adjuvant behandling av melanom har en trend mot ökad frekvens av svåra och allvarliga biverkningar hos patienter ≥ 75 år observerats.

För fullständig information se www.fass.se

MSD

msd.se | 08-578 135 00

Copyright © 2022 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.

SE-OOC-00048 | 08/2022

Utbildningen vänder sig till specialister, läkare under specialistutbildning, forskningssjuksköterskor och specialistsjuksköterskor

IMMUNO ONCOLOGY SEMINAR
KURS I TUMÖRIMMUNOLOGI



TERAPIINRIKTAD UTBILDNING
12 – 13 OKTOBER 2022

Radisson Blu Waterfront Hotel, Stockholm

PÅ PROGRAMMET

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

FRÅGOR

Besvaras av Ulrika Brunell-Abrahamsson, Bristol Myers Squibb,
070 - 228 70 92 ulrika.brunellabrahamsson@bms.com

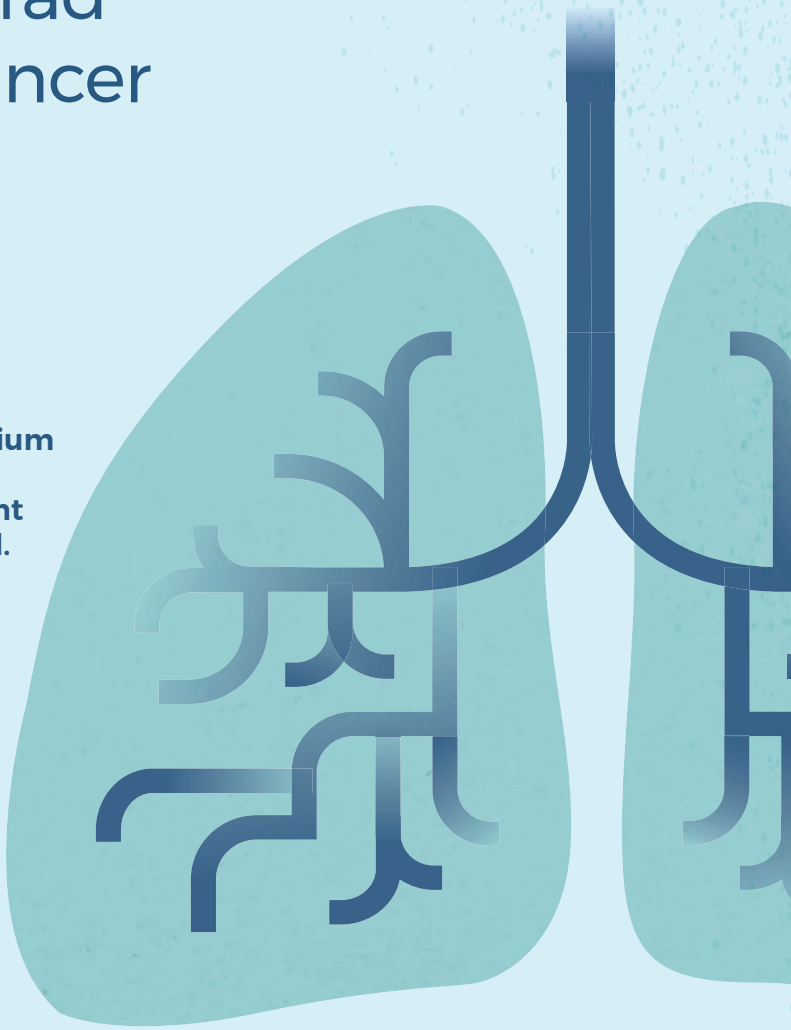
Bristol Myers Squibb™

MAJ 2022 ONC-SE-2200067

Webbinariet riktar sig till hälso-och sjukvårdspersonal som behandlar lungcancerpatienter

INBJUDAN

Vetenskapligt webbinarium om *KRAS G12C*-muterad icke-småcellig lungcancer (NSCLC)



15 SEPTEMBER KL. 12:00 – 13:00

Välkommen att delta på ett direktsänt webbinarium om *KRAS G12C*-muterad NSCLC med fokus på testning, prevalens och patientkaraktäristika samt den målriktade behandling som idag är godkänd.

Varmt välkomna!
Amgen Onkologi team

Webbinaret är kostnadsfritt. I enlighet med LER så står Amgen ej för lunchkostnad i samband med webbinaret. Amgen bekostar föreläsararvode inom ramen för utbildningen

Vänligen anmäl dig till föreläsningen via följande QR-kod



***KRAS G12C*-mutation i NSCLC**

Patolog **JOHAN BOTLING**

docent och överläkare i klinisk patologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala



Målriktad behandling vid *KRAS G12C*-muterad NSCLC

Onkolog **JAN NYMAN**

docent och överläkare vid Jubileumskliniken, Sahlgrenska Universitetssjuhuset, Göteborg

Q&A

Modereras av **ARASH HAMIDIAN**

Ph.D., medicinsk rådgivare onkologi, Amgen

Amgen AB, Box 706, 169 27 Solna, 08–695 11 00, www.amgen.se SE-LK-0822-00001 Aug 2022

BRISTOL MYERS SQUIBB BJUDER IN TILL LUNCHWEBINAR

INBJUDAN HAR SKICKATS TILL LÄKARE SOM KOMMER I KONTAKT MED ONKOLOGISK BEHANDLING MED IMMUNTERAPI MED KOPIA TILL VERKSAMHETSCHEF



IO-veckan 2022 / 3–7 oktober

STATE OF THE ART

Måndag 3 oktober / 12.05–12.50

Novel Biomarkers of Response and Toxicity to Immunotherapy

Jarushka Naidoo, MB, BCh, MHS
Beaumont Hospital, Dublin, Ireland

Ana Carneiro, docent och onkolog
Skånes Universitetssjukhus, Lund

Tisdag 4 oktober / 12.05–12.50

Managing Brain Metastasis Across Indications

James Larkin, Professor, F.R.C.P., PhD
The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK

Lars Ny, docent och onkolog
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Onsdag 5 oktober / 12.05–12.50

Treating GI Cancer Today – Clinical Case Discussion/Q&A

Ian Chau, Professor, F.R.C.P.
The Royal Marsden NHS Foundation Trust, London, UK

David Borg, med dr och onkolog
Skånes universitetssjukhus, Lund

Jakob Eberhard, docent och onkolog
Skånes Universitetssjukhus, Lund

Torsdag 6 oktober / 12.05–12.50

IO Combination Therapy Across Indications – Learnings from the Clinic

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

Magnus Lindskog, docent och onkolog
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Simon Ekman, docent och onkolog
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Fredag 7 oktober / 12.05–12.50

Kliniska frågeställningar i samband med immunterapi – paneldiskussion

Ana Carneiro, Lars Ny, Magnus Lindskog, Simon Ekman, David Borg och Jakob Eberhard

Moderator: Ulrika Brunell-Abrahamsson, Medical Manager, Bristol Myers Squibb

Anmälan

Via QR-kod eller på www.immunonkologi.se/kunskapsbank/webinars

Programmet har utformats i samarbete med en programkomitté där onkologer med olika inriktning varit representerade. Bristol Myers Squibb står för arvode till föreläsare vid sammankomsten. Anmälan kräver huvudmannens godkännande. Det åligger den enskilde deltagaren att inhämta detta.

Bristol Myers Squibb™

BMS IO Webinar

www.bms.com/se

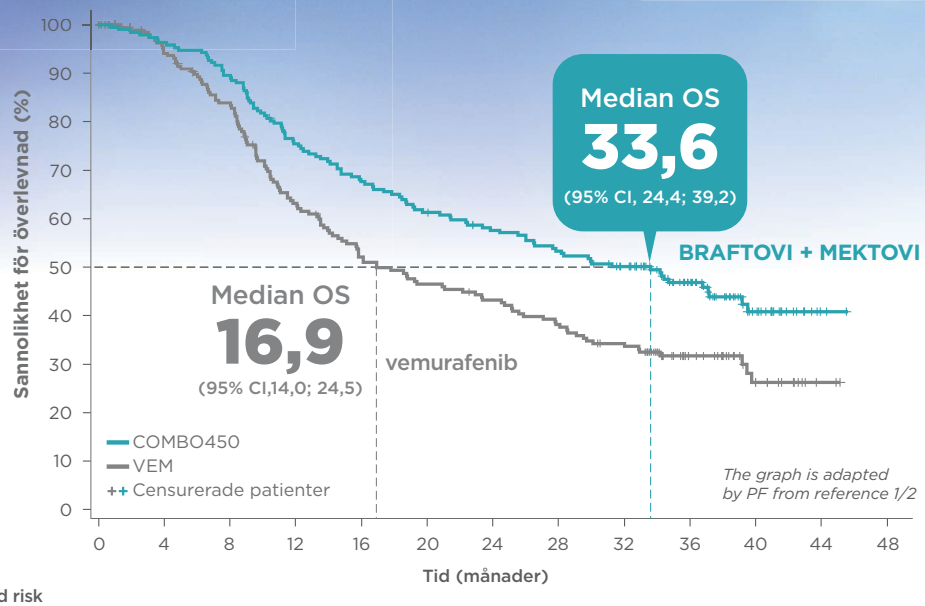
JUNI 2022 7356-SE-2200072



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 2022-07-25. **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 2022-07-25.

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

SE/BRAF/08/22/0004 2022 Augusti

Pierre Fabre Pharma Norden AB

BRAFTOVI® (enkorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib)

© 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

Förfylld spruta
- patienten kan injicera själv.[2]



En spruta för tiden[1-6]

Vi tycker inte man ska krångla till det. Därför att vi tagit fram en spruta som sjukvårdspersonalen inte behöver fylla på och som patienten kan använda själv. Faktum är att den okomplicerade injektionen kan frigöra tid för både patient och vårdpersonal jämfört med annan långverkande somatostatinanalog.[1-6]

Med **Somatuline® Autogel®**, som har indikation för behandling av olika neuroendokrina tumörer, kan patienten ges möjlighet att självmedicinera i hemmet eftersom injektionen ges subkutant.[2,5]

En studie visar dessutom att 97,8 % av sjuksköterskor föredrar vår spruta framför sprutan som används vid annan långverkande somatostatinanalog.[3]

Kanske beror det på att injektionen är okomplicerad?[6,7]

Referenser: 1. Adelman DT et al. Med Devices 2012;5:103–9. **2.** 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. **3.** Salvatori R et al. Pituitary 2010;13(2):115–22. **4.** Ström et al. Patient Preference and Adherence 2019:131799–1807. **5.** Somatuline® Autogel® injektionsvätska, lösning i förfylld spruta, Produktresumé 2021-11-02. **6.** Sandostatin® LAR® pulver och vätska till injektionsvätska, suspension, Produktresumé 2021-11-18. **7.** Adelman et al. Adv Ther (2020) 37:1608–1619. (Deltagande sjuksköterskor hade över 2 års erfarenhet av att injicera Somatuline® Autogel® eller Octreotide LAR för behandling av akromegali och/eller NET. I studien föredrog 97,8 % Somatuline® Autogel®-sprutan före den befintliga octreotide LAR-sprutan – över alla 9 undersökta egenskaper. De främsta skälen var att sprutan inte kloggar igen och snabb administrering (=tid från förberedelse till injektion).

Somatuline® Autogel® *(lanreotid)* injektionsvätska, lösning i förfylld spruta med automatiskt nålskydd 60 mg, 90 mg och 120 mg. Somatuline Autogel är en tillväxthormonhämmare indicerat för långtidsbehandling av patienter med akromegali då cirkulerande nivåer av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) förblir onormala efter kirurgiskt ingrepp och/eller strålbehandling eller hos patienter för vilka kirurgi och/eller strålbehandling inte är något alternativ. Symtomlindring i samband med neuroendokrina tumörer och behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom. GH och IGF-1 nivåer bör kontrolleras rutinmässigt hos alla patienter med akromegali. 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-000224 2022 05