i sverige
Onkologi
den oberoende tidningen för svensk cancervård

Bröstcancer:
Långsiktig risk för återfall kan minskas

HON ANSVARAR för Överviktscentrum

– fetma ökar risken för 13 olika cancerformer

Allt om Karolinska Hematology Seminar

NY mikroskopteknik förbättrar diagnostik

nr 5-22

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



Fetmarelaterad cancer och ny kamp för strålonkologin

På omslaget den här gången möter du Ylva Trolle Lagerros, specialist i internmedicin och medicinskt ansvarig chef på Överviktscentrum (ÖC), som har runt 1 000 patienter från hela Stockholmsregionen inskrivna för behandling av obesitas. ”Men det vi ser här är bara toppen av ett isberg”, säger hon i reportaget på sidorna 44–55. Obesitas är en kronisk och snabbt ökande sjukdom i hela världen och idag vet man att risken ökar för en rad olika sjukdomar, bland annat 13 olika cancersjukdomar. Övervikt kan leda till en låggradig inflammation i kroppen, en miljö som cancerceller trivs i. Onkologi i Sverige har besökt Överviktscentrum och intervjuat flera olika specialister – om allt från den ofta komplexa sjukdomsbilden till vikten av samtal, bra bemötande och respekt.

På sidan 56 skriver också Jimmy Célind och några forskarkollegor vid Sahlgrenska akademin om en ny studie som visar att personer som haft ett högt BMI som barn har en förhöjd risk för fetmarelaterad cancer senare i livet – detta även om de varit normalviktiga som unga vuxna.

Den här utgåvan bjuder på två gedigna referat av viktiga möten. Det gäller *Karolinska Hematology Seminar* som i år arrangerades för tjugonde gången. Du hittar det mesta som avhandlades och alla viktiga nyheter på sidorna 24–36. I slutet av augusti närvarade OiS-redaktionen vid konferensen *50 år av svensk företagshistoria i strålonkologins tjänst* på Rudbecklaboratoriet i Uppsala. Arrangören BHFS, Branschhistorisk förening för strålbehandling, bjöd på en fullspäckad dag som avslutades med en paneldebatt. Bland deltagarna rådde en stor enighet om att det behövs en ny nationell satsning inom detta område med fokus på ökad samverkan, mer forskning med målet att ge förstklassig strålbehandling för patienter, och långsiktiga åtgärder för att få fler läkarstudenter att intressera sig för strålonkologi.

Men vi bjuder förstås på ännu mer läsning. Intresserad av AML? Läs mer om hur ett billigt läkemedel kan motverka behandlingsresistens på sidan 84. Missa inte heller senaste nytt om hormonsänkande behandling vid bröstcancer på sidan 74, och på sidan 14 hittar du en intervju med Cancerfondens nye ordförande Göran Hägglund.

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

Med hopp om intressant och lärorik läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör



Omslagsfoto: Bosse Johansson

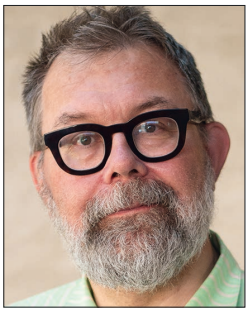
redaktionsråd



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
Telefon:	08-648 49 00
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.

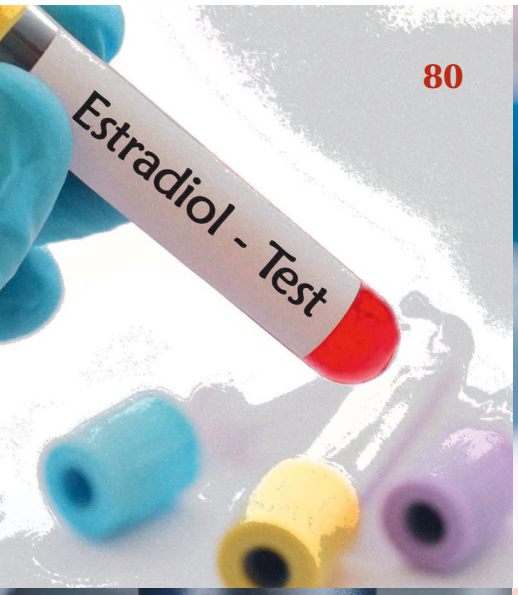
Övriga antineoplastiska medel, L01XX52, Rx. Beredningsform och styrka: Filmdragerade tabletter i styrkorna 10, 50 och 100 mg. Indikationer: VENCLYXTO i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). VENCLYXTO i kombination 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

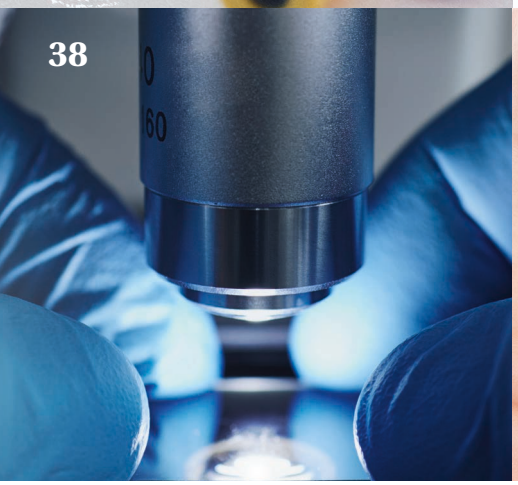
innehåll

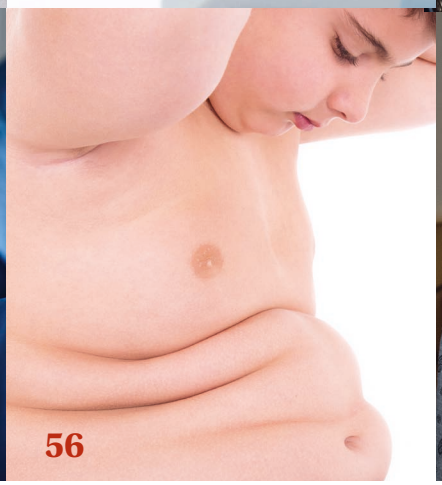


80


84


24


38


56


64

OiS Uppmärksammar

Nye ordföranden för Cancerfonden 14
Evelyn Pesikan

NET i pankreas

Då kan kirurgi förlänga livet 16
Josefine Kjaer

Karolinska Hematology Seminar

Högklassigt innehåll och viktiga nyheter 24
Tove Wästerlid, Bosse Johansson

Diagnostik

Ny mikroskopteknik kan ge stora fördelar 38
Nils Norlin

Fetmarelaterad cancer

Här är samtal viktigt vapen mot övervikt 44
Evelyn Pesikan, Bosse Johansson

Riskerna kvar efter högt BMI som barn 56
Jimmy Célind m fl

Strålonkologi

”Vi behöver en ny nationell satsning” 64
Evelyn Pesikan, Bosse Johansson

Bröstcancer

Hormonsänkande – skydd mot återfall 74
Annelie Johansson, Linda Lindström

Hormonmetabolism

Så kan östradiol öka cancerrisken 80
Weronica Ek

Blodcancer

Billigt läkemedel – vapen mot AML 84
Nikolas Herold m fl

Utbildning

Hur identifiera och hantera immunrelaterade hudbiverkningar? 89

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

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.

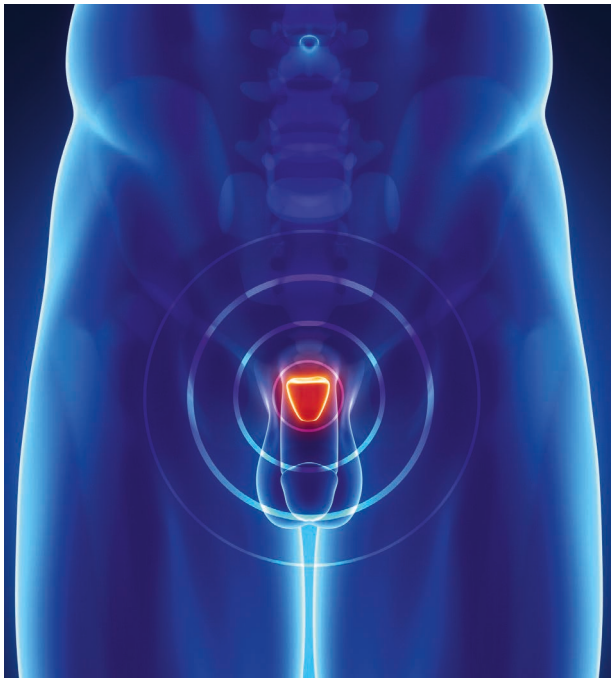
För fullständig information se www.fass.se

MSD

msd.se I 08-578 135 00

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

SE-OOC-00048 | 08/2022



ESMO: Nya resultat från fas III ARASENS-studien

Nya resultat från fas III-studien ARASENS, som studerat effekten och säkerheten av darolutamid plus androgendeprivationsterapi (ADT) och docetaxel hos patienter med metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC), visar att darolutamid, utöver att utöka generell överlevnad (OS), även har en stark tolerabilitetsprofil och förmåga att upprätthålla patienters livskvalitet (QoL) genom kontroll av sjukdomsrelaterade fysiska symtom och smärta.

– För de patienter som diagnostiserats med avancerad prostatacancer är det av största vikt att hitta en behandling som inte bara är effektiv utan även gör det möjligt för dem att upprätthålla sin livskvalitet, säger Bertrand Tombal, professor i urologi vid Katolska universitetet i Louvain (UCL) och läkare vid Bryssels universitetssjukhuscenter i Saint-Luc, Belgien. De nya insikterna från ARASENS-studien ger ytterligare stöd för darolutamids potential för patienter med mHSPC i denna kritiska fas av deras liv.

Källa: Bayer

Tecentriq rekommenderas för adjuvant behandling av icke småcellig lungcancer

Rekommendation och sammanvägd bedömning:
Tillståndets svårighetsgrad är hög.
Tillståndet är sällsynt.
Osäkerheten i det vetenskapliga underlaget är måttlig.

Adjuvant behandling med Tecentriq har visat statistiskt signifikant förbättrad sjukdomsfri överlevnad jämfört med best supportive care i en öppen, randomiserad fas 3–studie.

Inom ramen för regionernas samverkansmodell för läkemedel har nationell upphandling genomförts för Tecentriq. Avtalet innebär att regionerna får en del av kostnaden återbetald.

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att Tecentriq kan betraktas som kostnadseffektivt.

Källa: Janusinfo / NT-rådet

Undersökning visar: Var tredje njurcancerpatient har ingen dialog alls med läkare om behandlingen

Var tredje njurcancerpatient har ingen dialog alls med sin läkare om behandlingen. Detta trots att studier visar att sådana samtal leder till bättre behandlingsalternativ med färre biverkningar.

– Det är skrämmande att patienter inte involveras i en cancerbehandling som kan vara direkt livsavgörande. Är man inte involverad så förstår man inte heller sin behandling, säger Jörgen Jehander, ordförande i Njurcancerföreningen.

Undersökningen har gjorts av KANTAR Sifo och inkluderar 82 personer som har diagnostiserats med njurcancer, drygt hälften har fått diagnosen under de senaste två åren. På frågan om de diskuterat behandlingen svarar 33 procent att ”läkaren bestämde och meddelade mig bara vad som gällde”.

Att bromsa eller bota cancer är viktigt, men så är även livskvaliteten under behandlingen. Det kan till exempel handla om allt från arbete, resor, fritid, trötthet, tarmfunktion eller sexliv.

51 procent svarar att det inte fick någon information om detta.

Ytterst få, sex procent, har fått information om eller blivit tillfrågade att medverka i en forskningsstudie om njurcancer. Sådana studier ger möjlighet att pröva nya behandlingsmetoder.

– Det har gjorts stora framsteg inom njurcancerbehandling och fler överlever och kan leva med en kronisk cancer. Men om patienter inte involveras i forskningen i Sverige, så riskerar vi ett avbrott i den positiva utvecklingen, säger Jörgen Jehander. Det måste till bättre samtal och diskussioner mellan läkare och patient, att involvera patienten vet vi leder till bättre behandlingsalternativ och att patienten får färre biverkningar.

Källa: Njurcancerföreningen



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

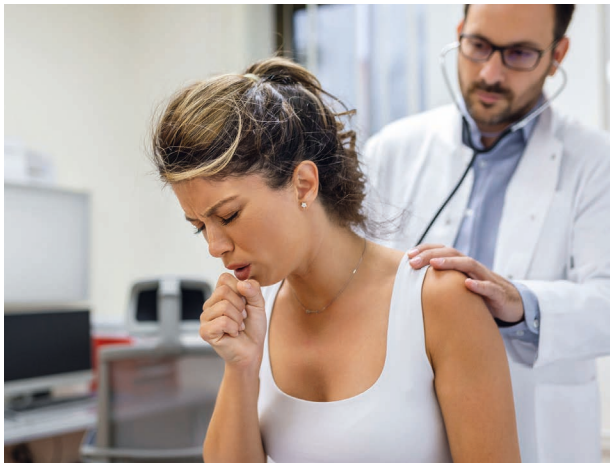
Dostarlimab – vid återkommande eller avancerad endometriecancer

NT-rådet rekommenderar Jemperli (dostarlimab) för behandling av patienter med återkommande eller avancerad endometriecancer med dMMR/MSI-H som har progredierat under eller efter behandling med platinumbaserad cytostatikabehandling.

Det maligna tillståndet endometriecancer är den vanligaste gynekologiska cancersjukdomen och årligen drabbas ungefär 1 400 kvinnor. Upp till 30 procent av patienter med endometriecancer har tumör med dMMR (defekt mismatch repair)/MSI-H (hög mikrosatellitinstabilitet. Tumörer med biomarkörerna dMMR- eller MSI-H har en högre mutationsfrekvens och sämre möjlighet att reparera DNA. För dessa patienter rekommenderar nu NT-rådet regionerna att använda dostarlimab för behandling av återkommande eller avancerad endometriecancer.

– NT-rådets besked är glädjande då det kan möjliggöra att kvinnor med återkommande eller avancerad endometriecancer får tillgång till ett nytt behandlingsalternativ, säger Anna Linnér, medicinsk chef, GSK Sverige.

Källa: GSK



Tidig upptäckt av lungcancer i primärvården – en intervjustudie med primärvårdsläkare

Lungcancer är den cancerform som leder till flest antal dödsfall i Sverige. Om lungcancerpatienter skulle kunna identifieras tidigare i sjukdomsförloppet skulle fler kunna behandlas och överleva. Primärvårdens roll i detta är viktig, eftersom en övervägande majoritet av alla cancerfall i Sverige upptäcks i där.

En ny studie ger en översikt över lungcancer och primärvårdens roll, samt beskriver vilka problem och lösningar som primärvårdsläkare uppfattar kring arbetet med att identifiera lungcancerpatienter tidigare i sjukdomsförloppet. Studien baseras på dokumentgranskning och intervjuer med primärvårdsläkare.

En övervägande majoritet av de intervjuade läkarna angav att brist på tid och brist på läkarkontinuitet var de största hindren för att upptäcka lungcancer tidigare inom primärvården. Det betonades också att lungcancer är en mycket komplex sjukdom vilket gör att man måste arbeta på flera plan samtidigt. Vidare lyftes det fram att primärvården har ett mycket brett ansvarsområde både sett till patienter och sjukdomar, samtidigt som det finns en stor brist på primärvårdsläkare.

Källa: IHE



Lumykras i högkostnadsskyddet

Lumykras (sotorasib) ingår i högkostnadsskyddet som ensam behandling av vuxna med framskriden icke småcellig lungcancer (NSCLC) med så kallad KRAS G12C-mutation vars sjukdom har fortskridit efter tidigare behandling.

Varje år drabbas cirka 4 200 personer av lungcancer i Sverige. Icke småcellig lungcancer (NSCLC) är den vanligaste lungcancerformen. Cirka 11 till 14 procent av alla patienter med NSCLC har KRAS G12C-mutation. Svårighetsgraden av sjukdomen bedöms som mycket hög eftersom tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till en förkortad livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.

Lumykras är en selektiv KRAS G12C-hämmare som blockerar cancercellernas tillväxtstimulerande signaler, vilket hämmar tumörcellernas delning och spridning.

TLV bedömer att docetaxel, som är en cellgiftsbehandling, är relevant jämförelsealternativ till Lumykras inom det användningsområde Lumykras är godkänt för. Det finns för närvarande inga resultat från direkt jämförande studier mellan Lumykras och docetaxel. En indirekt jämförelse visar att patienter som behandlas med Lumykras lever längre innan sjukdomen förvärras jämfört med patienter som får docetaxel och att den totala överlevnadstiden är längre med Lumykras.

Det finns osäkerheter i den indirekta jämförelsen och det hälsoekonomiska underlaget. Baserat på nuvarande kunskap är TLV:s samlade bedömning att kostnaden för behandling med Lumykras är rimlig i förhållande till nyttan av behandlingen vid tillstånd med mycket hög svårighetsgrad. Mot bakgrund av ovanstående har TLV beslutat att Lumykras ska ingå i högkostnadsskyddet. Eftersom studier pågår för ytterligare användningsområde begränsas subventionen till det nuvarande godkända användningsområdet, det vill säga ensam behandling av vuxna med framskriden NSCLC med KRAS G12C-mutation vars sjukdom har fortskridit efter tidigare behandling.

Beslutet gäller från och med den 26 augusti 2022.

Källa: TLV

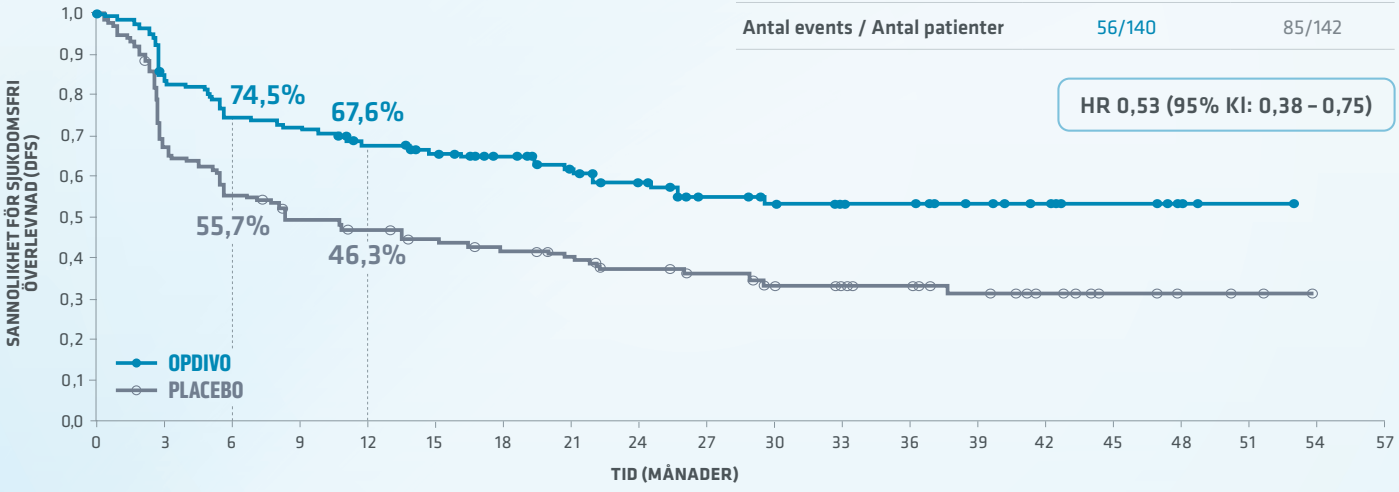
REKOMMENDERAD AV NT-RÅDET[3]

OPDIVO (nivolumab) som monoterapi för adjuvant behandling av vuxna, med muskelinvasiv urotelcells-cancer (MIUC) med PD-L1 tumörcellsuttryck ≥1%, med hög risk för återfall efter total resektion av MIUC[1]

Sjukdomsfri överlevnad (DFS) i populationen med PD-L1 TC ≥1%*[2]

	OPDIVO	PLACEBO
Median DFS, *månader (95 % KI)*	Ej uppnådd (22,1 – NE)	8,4 (5,6 – 20,0)
Antal events / Antal patienter	56/140	85/142

HR 0,53 (95% KI: 0,38 – 0,75)



Patienter kvar i studien

OPDIVO	140	113	99	96	85	75	67	58	50	38	33	30	29	22	19	8	3	1	0	0
PLACEBO	142	90	74	62	57	53	49	44	36	29	23	21	18	14	9	5	3	2	1	0

*Minimum uppföljningstid: 11,4 månader. Median uppföljningstid: 25,5 månader med OPDIVO och 22,4 månader med placebo.

1 OPDIVO Proktresumé 25 april 2022.
2 Galsky MD *et al.* Poster presentation number 1514 at the Society of Urologic Oncology (SUO) annual meeting. Dec 1-3, 2021.
3 NT-rekommendation - www.janusinfo.se.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01FF01. **Indikationer**: Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med:

- lokalt avancerad icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer vid otillräcklig effekt av tidigare platinumbaserad behandling
- muskelinvasiv urotelcellscancer (MIUC) med PD-L1 tumörcellsuttryck ≥1%, med hög risk för återfall efter radikal resektion av MIUC (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. **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

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab)

immunonkologi.se

MAJ 2022 1506-SE-2200028

Imbruvica ingår i högkostnadsskyddet med begränsning för ytterligare en patientgrupp

Nu subventioneras Imbruvica, filmdragerade tabletter om 560 mg, också som behandling vid mantelcellslymfom (MCL) som inte svarar tillfredsställande på rituximab-baserade cellgiftskombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med rituximab-baserade cellgiftskombinationer.

Mantelcellslymfom (MCL) är en tumörform som utgår från immunsystemets B-lymfocyter. MCL debuterar ofta som spridd cancersjukdom. Obehandlad har sjukdomen i allmänhet ett snabbt förlopp. TLV bedömer tillståndets svårighetsgrad som mycket hög.

Aktiv substans i Imbruvica är ibrutinib, som hämmar enzymet Brutons tyrosinkinas, blockerar överaktiva signalvägar och gör att antalet tumörceller minskar.

Företagets subventionsansökan för Imbruvica gäller styrkan 560 mg, filmdragerad tablett, som endast ska användas vid MCL. Subventionsansökan är begränsad till patienter med så kallad cytostatikarefraktär sjukdom eller för de patienter där behandling med rituximab-baserade cellgiftskombinationer, så kallad kemoimmunterapi, av andra skäl inte är lämpliga.

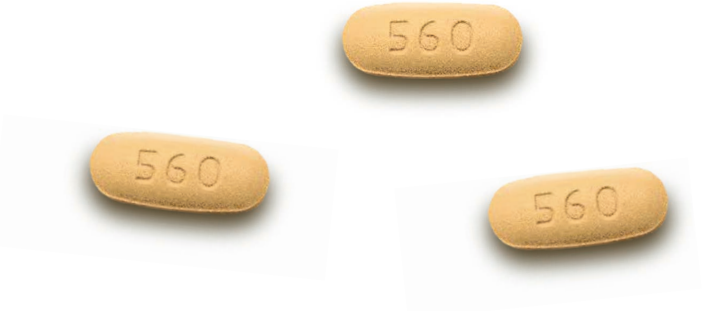
TLV har i tidigare beslut rörande subvention för patienter med MCL bedömt att relevant jämförelsealternativ vid refraktär sjukdom i första hand utgörs av behandling med bortezomib. TLV gör motsvarande bedömning i nuvarande ärende. Eftersom det saknas direkt jämförande kliniska studier som utvärderat den relativa effekten, det vill säga effekten av Imbruvica i förhållande till jämförelsealternativet, används indirekta metoder. Indirekta jämförelser av studier innebär att bedömningar kring relativ effekt är förenade med en mycket hög osäkerhet. Trots de osäkerheter som är förknippade med indirekta jämförelser, bedömer TLV utifrån tillgängligt underlag att Imbruvica är en mer effektiv behandling än jämförelsealternativet bortezomib hos gruppen cytostatikarefraktära patienter.

TLV bedömer osäkerheten i företagets hälsoekonomiska analys som mycket hög, vilket främst beror på osäkerheter i hur mycket bättre effekt Imbruvica har.

Så kallade trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna tecknat en sidoöverenskommelse för Imbruvica som innebär att behandlingskostnaderna för Imbruvica minskar. Sidoöverenskommelse är en del av TLV:s beslutsunderlag. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen är TLV:s samlade bedömning att kostnaden för behandling med Imbruvica är rimlig i förhållande till nyttan för de patientgrupper som ansökan om subvention avser.

Mot denna bakgrund beslutar TLV att Imbruvica ska subventioneras och ingår i högkostnadsskyddet med begränsning till patienter med MCL som inte svarar tillfredsställande på rituximab-baserade cellgiftskombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med desamma.

Källa: TLV



Rekordbelopp mot äggstockscancer

Välgörenhetsloppet Lenas Lopp för Livet slog alla rekord och 430 000 kronor samlades in till forskning om äggstockscancer. Ett rekordstort antal personer i Sverige och utomlands promenerade och sprang för att stötta forskningen.



Lena Wäppling hälsar tack till alla som ställt upp för forskningen om äggstockscancer.

Lena Wäpplings Stiftelse arrangerar årligen välgörenhetsloppet Lenas Lopp för Livet, där varenda krona går till forskning om äggstockscancer. Upplägget är enkelt: deltagaren samlar kilometer genom att gå, jogga eller springa i en timmes tid. Varje kilometer räknas och målet är att tillsammans komma ett varv runt jorden.

Stiftelsens grundare, Lena Wäppling, är själv drabbad av spridd äggstockscancer och säger:

– Dödligheten i äggstockscancer är skrämmande hög. Vi behöver hitta bättre sätt att upptäcka sjukdomen tidigt, för då kan den enklare behandlas och fler överlever. Mer forskning behövs för att rädda liv.

Ett rekordstort antal personer, 1 600, deltog i årets lopp som genomfördes i virtuell form under en veckas tid. Dessutom kunde man under veckan delta i arrangemang i Sundsvall, Västerås, Helsingfors och Zürich.

– Det är helt fantastiskt att så många människor engagerar sig för forskning om äggstockscancer, säger Lena Wäppling. Det har tagits morgon- och kvällspromenader och har joggats och sprungits över hela Sverige. Även i Storbritannien, Polen, Schweiz, USA, Qatar och Kina har många ställt upp.

De insamlade medlen går oavkortat till de forskningsanslag som Lena Wäpplings Stiftelse årligen delar ut. Anslagen går i huvudsak till forskningsprojekt inom tidigt upptäckt och diagnos av äggstockscancer.

Källa: Lena Wäpplings Stiftelse

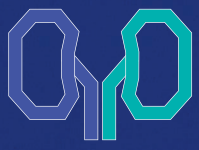


Det var fullt ös vid starten av loppet i Västerås.

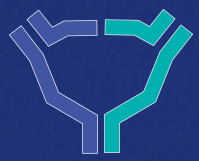
Indikationer
BAVENCIO (avelumab)[1]



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

Onkologi i Sverige uppmärksammar



Cancerfondens nye ordförande Göran Hägglund tycker att utvecklingen på cancerområdet är mycket hoppingivande. Foto: CANCERFONDEN

Cancerfondens nye ordförande:

Vi **måste vårda** förtroendet – samtidigt ha **antenner** utåt

Kontinuitet men också förnyelse. Att vårda det djupa förtroende som finns, men samtidigt blicka framåt och fortsätta arbetet med att hitta de allra bästa forskningsprojekten. Det är några av de målsättningar som den före detta politikern och partiledaren Göran Hägglund tar med sig in i det nya uppdraget som Cancerfondens ordförande.

Göran Hägglund, som inte bara har mångårig erfarenhet som politiker utan också innehar en rad olika styrelseuppdrag, funderade noga innan han tackade ja till det nya erbjudandet.

– Jag ställde mig två frågor: har jag tid och kan jag göra nytta? Det blev ett jakande svar på båda frågorna. Jag kom fram till att inget uppdrag kan vara mer meningsfullt och angeläget än detta och jag har sett till att skapa tid genom att avsäga mig andra uppdrag, bland annat styrelsearbetet i Postkodföreningen.

Han är för närvarande ordförande för Systembolaget, styrelseledamot i stiftelsen Forska! Sverige och har konsultuppdrag för kommunikationsbyrån Reform Society.

– Efter många år i politiken känns det meningsfullt att fortsätta ta sig an frågor som berör, men nu på ett annat sätt. Jag har skaffat mig en viss kunskap om påverkansarbete och jag har ett mycket stort nätverk, säger Göran Hägglund som tillträdde ordförandeposten i maj i år.

Han tycker att det är lite för tidigt att beskriva i detalj hur han vill leda arbetet de kommande tre åren.

STABIL ORGANISATION

– Cancerfonden är en stabil, välstrukturerad organisation som svenska folket har ett starkt förtroende för. Ett förtroende som vi måste vårda väl. Förra året slog insamlingen rekord och vi kommer att fortsätta arbeta i den utstakade och mycket framgångsrika riktningen. Det blir inga tvära kast och stora förändringar men i alla verksamheter behöver man växla folk, säger Göran Hägglund, som efterträdde förra LO-ordföranden Wanja Lundby-Wedin som innehade posten i nio år, den maximala tiden för en Cancerfondsordförande som väljs vart tredje år.

Cancerfonden finansierar sedan många år omkring 75 procent av den svenska cancerforskningen.

– Forskning kräver enorma resurser och behoven ökar hela tiden. Cancerområdet står inför stora förändringar med nya satsningar på bland annat precisionsmedicin. Vi vill naturligtvis medverka till nya medicinska genombrott men sådana tar tid och vi vet inte när de kommer. Det är viktigt att Cancerfonden säkrar rollen som tung forskningsfinansiär och hanterar resurserna rätt genom att kanalisera dem. Vi måste vara i takt med tiden och förändras i takt med nya möjligheter, fortsätter han och tillägger att det gäller för Cancerfonden att fortsätta att vara relevant eftersom det finns många konkurrenter inom insamlingsverksamheter idag.

– Vi måste vara bäst på att hitta och stötta forskningsprojekt som har störst potential att åstadkomma bra resultat. Vi måste ha antenner utåt och se till att ha en god överblick över vad som rör sig i forskningen och uppmärksamma nya, framåt forskare.

KONTINUITET OCH FÖRNYELSE

– Det handlar om att hitta en struktur där kontinuitet fungerar parallellt med förnyelse.

Göran Hägglund har modererat många konferenser inom cancerområdet under de senaste åren och han tycker att utvecklingen inom cancerforskningen är mycket positiv.

– Det har gjorts helt fantastiska framsteg och Sverige står sig bra i den internationella forskningen, men det finns mer att göra. Vi måste se till att vi inte tappar kunskap och hamnar i bakvattnet, säger han och berättar att han, i likhet med så många andra människor, har personlig erfarenhet av cancer.

– Jag har själv inte haft cancer men just nu får personer i min närhet behandling mot cancer. Idag vet vi ju att cancer inte är EN sjukdom utan många olika som inte behandlas med ett och samma recept. Därför är det viktigt att vi inte bara stöttar det allra senaste inom forskningen, som till exempel precisionsmedicin, utan att vi stöttar projekt i hela vår behandlingsarsenal, som bland annat inkluderar strålterapi och olika kombinationsbehandlingar inom cytostatika.

– Utvecklingen är verkligen mycket hoppingivande för landets cancerpatienter tack vare forskningen, men det finns också en ökad medvetenhet om olika riskfaktorer och prevention.

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



Vill du vara med och utveckla morgondagens cancervård?



Våra patienter har större chanser att överleva cancer än någonsin tidigare. Nu behöver vi fler sjuksköterskor. Var med och bidra till den fortsatta utvecklingen!

Skanna QR-koden för att läsa mer och ansöka!

KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

karolinska.se



Att ta bort **primärtumör** vid **spridd** neuroendokrin **bukspottkörteltumör** kan förlänga överlevnaden

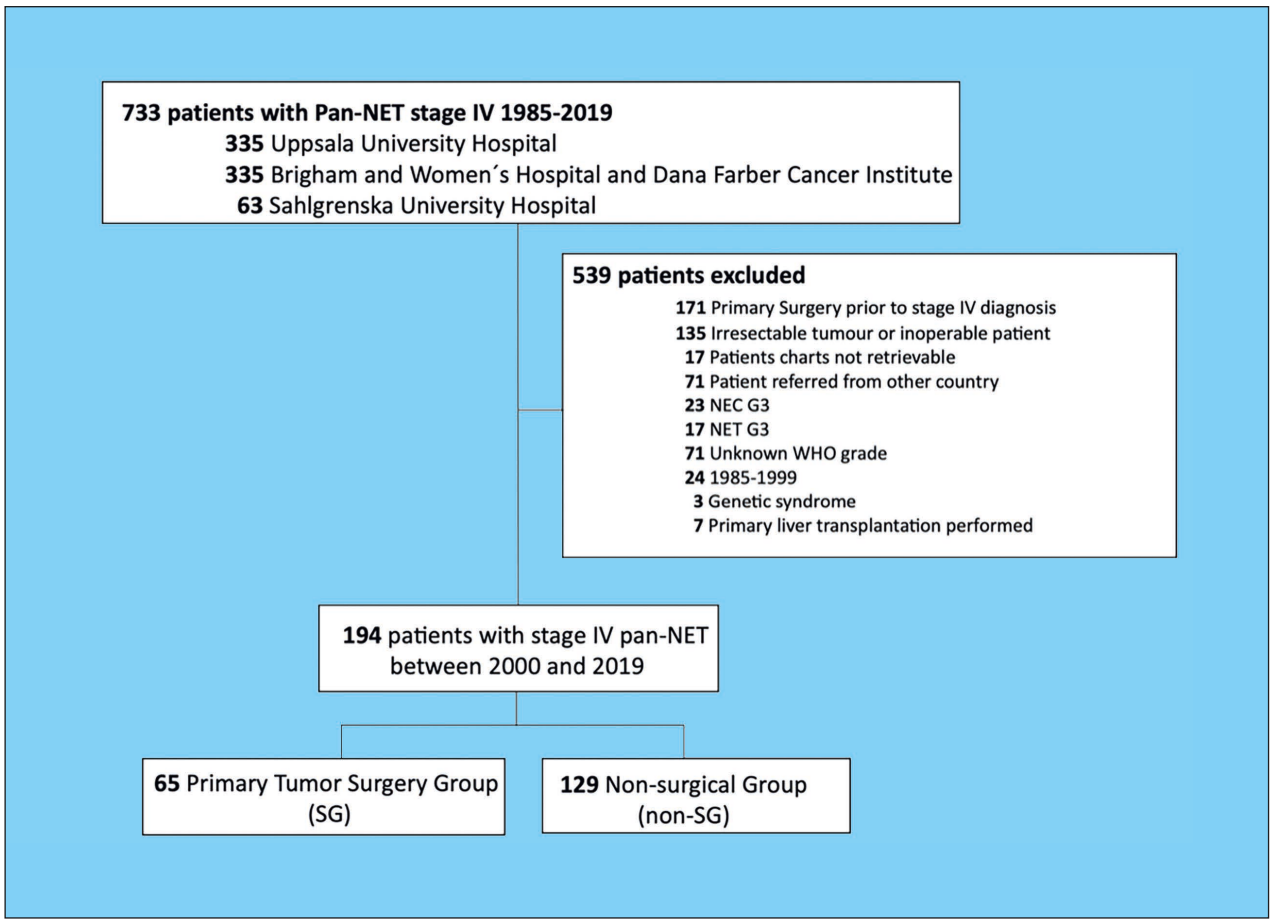
Att operera bort primärtumören förlänger överlevnaden för patienter med spridd neuroendokrin bukspottkörteltumör. Det visar en multicenterstudie från Akademiska sjukhuset som är den största i sitt slag på området och med relativt lång uppföljning.

”Resultaten visar att en mer aggressiv kirurgisk behandling, där primärtumören tas bort trots spridning till andra organ, förlänger överlevnaden för patienter med neuroendokrina bukspottkörteltumörer, grad 1–2, jämfört med att inte operera”, skriver här **Josefine Kjaer**, specialistläkare i kirurgi på Akademiska sjukhuset och doktorand vid Uppsala universitet.



Neuroendokrina pankreastumörer, eller pan-NET som de numera benämns, är en heterogen grupp av tumörer som utgår från Langerhanska celler i pankreas och utgör cirka 1–2 procent av alla tumörer i pankreas. De har en ökande incidens på cirka 1 av 100 000 och upptäcks allt oftare som incidentalom i samband med radiologiska undersökningar. Eftersom endast 30–40 procent av tumörerna är funktionella och överproducerar hormoner som ger hormonella symtom, är det många av de icke-funktionella tumörerna som upptäcks sent när det redan hunnit utvecklas metastaser.[1]

Att operera patienter med lokaliserad sjukdom i pankreas är enda boten. Däremot, om resektion av primärtumören vid spridd sjukdom ger någon överlevnadsvinst är kontroversiellt och handläggningen varierar mellan olika center.[2] Det finns en del studier på ämnet sedan tidigare, dock ingen randomiserad sådan, men med varierande resultat där några av studierna visat på en överlevnadsvinst efter primärtumörresek-



tion[3-8] och några inte kunnat visa någon skillnad[9,10]. Syftet med den här studien var att utvärdera utfallet efter primärtumörskirurgi hos patienter med fjärrmetastaserad sjukdom och jämföra med patienter där man låtit primärtumören vara kvar och samtidigt kontrollera för variationen i metastasbörda och komorbiditet.

PATIENTER ÄVEN FRÅN USA

Vår studie är en multicenterstudie där vi samlat in patienter med pan-NET stadium 4 från tre center; Akademiska sjukhuset i Uppsala, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg och Brigham and Women´s Hospital/Dana-Farber Cancer Institute i Boston, USA. De patienter som analyserades hade diagnostiserats med sporadisk tumör, WHO grad 1–2 och behandlats mellan åren 2000 och 2019. Patientkarakteristika, tumörkarateristika, kirurgiska samt medicinska behandlingar och dödsdatum inhämtades från journaler och därefter delades patienterna in i en primärtumörskirurgigrupp (n=65) och en grupp där patienterna hade primärtumören kvar och motsvarade kontrollgruppen (n=129). För att undvika vad som kallas ”immortal time bias” räknades överlevnad från tid 0 som i primärtumörskirurgigruppen var datumet för primärtumörskirurgin och datumet för fjärrmetastaserad sjukdom i kontrollgruppen.

Som förväntat var det relativt stora skillnader mellan grupperna med yngre patienter med mindre tumörbörda i primärtumörskirurgigruppen. Överlevnaden var också klart högre i primärtumörskirurgigruppen med medianöverlevnad på 7,8 år (IQR 4,1–10,6) jämfört med 5,0 år (IQR 2,8–8,4) och 5-årsöverlevnad på 67,0% (95% CI, 55,0–79,0) jämfört med 51,6% (95% CI, 42,2–61,0) (log-rank, P = 0,018).

För att skapa jämförbara grupper och kontrollera bland annat för tumörbörda och komorbiditet, utfördes en 1:1 Propensity-scorematchning som resulterade i 50 patienter i varje grupp. Skillnaden i baslinjekarakeristika var minimala efter matchning och detta verifierades med standardized mean difference (SMD). Därefter beräknades överlevnad på nytt och skillnaderna i överlevnaden var fortsatt signifikant efter matchning med medianöverlevnad i primärtumörskirurgigruppen på 7,4 år (IQR 4,1–10,5) jämfört med 4,6 år (IQR 3,5–6,5) i kontrollgruppen och 5-årsöverlevnad på 65,4% (95% CI, 51,5–79,3) jämfört med 47,8% (95% CI, 30,6–65,0) (log-rank, P = 0,043).

ÖVERLEVNADSVINST KVARSTOD

Patienter i båda matchade grupperna fick sedvanlig systemisk behandling inkluderande interferon alpha, somatostatinanaloger, peptide receptoe radionuclide theraphy (PRRT) och cellgifter men också kirurgiska och ablativa behandlingar. Ingen skillnad mellan grupperna detekterades i antal linjer cellgifter patienterna erhöll, eller hur många patienter som behandlades med interferon alpha, somatostatinanaloger eller PRRT. Däremot erhöll fler patienter i primärtumörskirurgigruppen leverresektion och värmeablation. I en sensitivitets-

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®

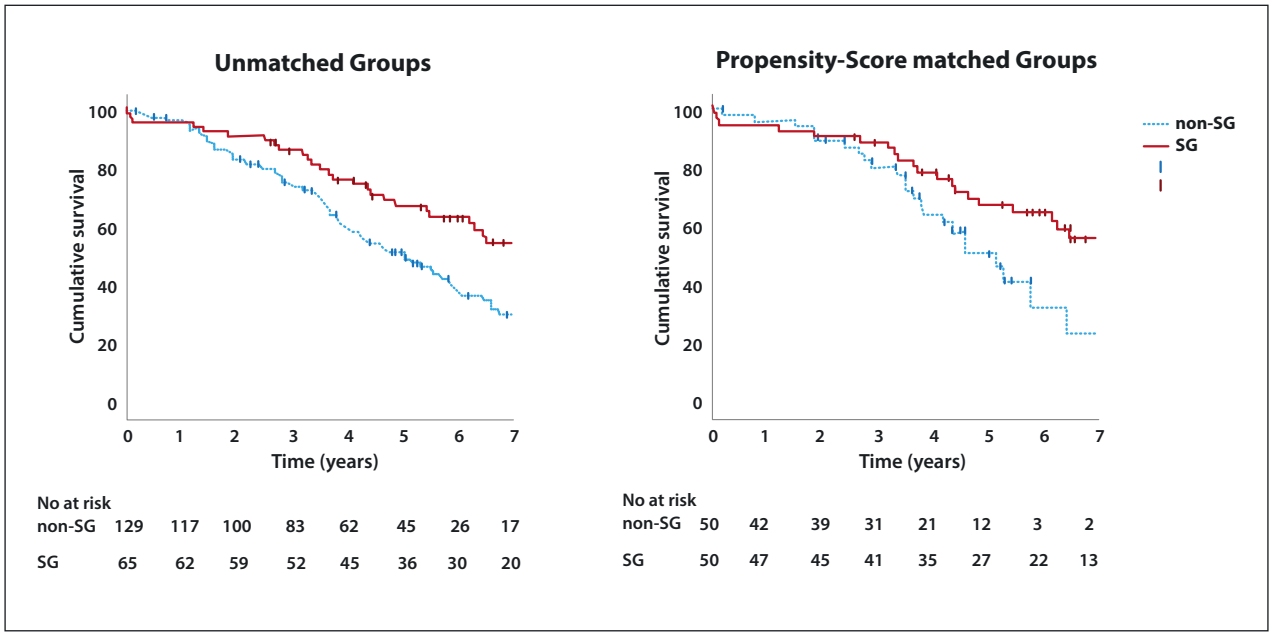
Before matching					After propensity score matching		
Baseline characteristics	**Primary Tumor Resection Group (SG)**	**Non-Surgery Group (non-SG)**	**p-value**	**SMD***	**Primary Tumor Resection Group (SG)**	**Non-Surgery Group (non-SG)**	**SMD***
Age							
<50	18 (27.7)	32 (24.8)		32.8	14 (28.0)	12 (24.0)	5.9
50-59	21 (32.3)	39 (30.2)	0.272[#]	25.9	16 (32.0)	19 (38.0)	7.9
60-69	20 (30.8)	32 (24.8)		18.2	15 (30.0)	14 (28.0)	2.8
>70	6 (9.2)	26 (20.2)		38.2	5 (10.0)	5 (10.0)	0
Sex							
Female	26 (40.0)	50 (38.8)	0.867[#]	51.0	21 (42.0)	20 (40.0)	2.5
Male	39 (60.0)	79 (61.2)		46.0	29 (58.0)	30 (60.0)	2.2
Hormonal expression							
Functioning	13 (20.0)	30 (23.3)	0.606[#]	42.3	10 (20.0)	8 (16.0)	7.0
Non-Functioning	52 (80.0)	99 (76.7)		51.3	40 (80.0)	42 (84.0)	4.1
Calendar Year							
2000-2009	19 (29.2)	14 (10.9)	0.001[#]	13.5	10 (20.0)	6 (12.0)	14.8
2010-2019	46 (70.8)	115 (89.1)		77.4	40 (80.0)	44 (88.0)	8.1
Charlson CI							
0-1	53 (81.5)	108 (83.7)		192.8	42 (84.0)	46 (92.0)	8.1
2-3	9 (13.8)	13 (10.1)	0.627[#]	8.9	6 (12.0)	3 (6.0)	14.5
≥4	3 (4.6)	8 (6.2)		15.6	2 (4.0)	1 (2.0)	8.2
Size primary tumor (cm)							
<2	6 (9.2)	18 (14.0)		37.6	4 (8.0)	6 (12.0)	9.2
2-5	34 (52.3)	72 (55.8)	0.100[#]	45.1	27 (54.0)	28 (56.0)	2.2
>5	24 (36.9)	30 (23.3)		8.9	18 (36.0)	15 (30.0)	8.1
N/A	1 (1.5)	9 (7.0)		26.2	1 (2.0)	1 (2.0)	0
No Liver Met							
1-3	21 (32.3)	12 (9.3)		24.4	11 (22.0)	10 (20.0)	3.3
4-9	20 (30.8)	40 (31.0)	<0.001[#]	28.8	17 (34.0)	23 (46.0)	15.0
≥10	17 (26.2)	68 (52.7)		67.0	15 (30.0)	12 (24.0)	8.8
N/A	7 (10.8)	9 (7.0)		5.2	7 (14.0)	5 (10.0)	8.4
Extraabdominal Metastases							
Yes	3 (4.6)	12 (9.3)	0.393[&]	34.7	47 (94.0)	47 (94.0)	0
No	62 (95.4)	117 (90.7)		59.3	3 (6.0)	3 (6.0)	0
WHO Grade[€]							
NET G1	25 (38.5)	38 (29.5)		28.3	18 (36.0)	21 (42.0)	7.6
NET G2	40 (61.5)	91 (70.5)	0.206[#]	57.9	32 (64.0)	29 (58.0)	6.5
Total number of patients	**65**	**129**			**50**	**50**	

Tabell 1. *Standardized means difference; värde inom parentes är procent; [€]Tumörgrad enligt WHO 2017, [#]Chi-Square test, [&]Fisher's exact test.

analys där patienter som behandlats med leverresektion eller värmeablation exkluderades, kvarstod överlevnadsvinsten i primärtumörskirurgigruppen.

Progression-free survival (PFS) beräknades också i grupperna både före och efter matchning och i studien definierades klinisk progression som tidpunkten för byte av onkologisk eller kirurgisk terapi, vilket tolkades som bevis på progressiv sjukdom. Median PFS före matchning var 1,4 år (IQR 0,6–3,4) i primärtumörskirurgigruppen, jämfört med 1,6 år (IQR 0,6–2,9) (log-rank, P = 0,218) i kontrollgruppen. Efter matchning var 3-års-PFS i primärtumörskirurgigruppen 27,7% (95% CI, 15,5–40,2) jämfört med 24,8% (95% CI, 11,5–38,1) i kontrollgruppen (log-rank, P = 0,458). Således kunde ingen skillnad i PFS visas vare sig före eller efter matchning.

Av alla 65 patienter som opererades var den vanligaste typen av resektion av primärtumören pankreassvansresektion vilket 48 patienter genomgick. Näst vanligast var pankreatikoduodenektomi (Whipple's operation) som 15 patienter ge-



Figur 2. Survival in unmatched and matched groups.

nomgick och endast en patient opererades med central pankreasresektion och en patient genomgick enukleation.

Komplikationer kategoriserades enligt Clavien-Dindo klassifikationen som är en validerad och väl använd klassifikation av komplikationer. Av de 65 patienter som opererades drabbades 19 patienter (29,2%) av en komplikation klassificerad som Clavien-Dindo grad 2 eller högre. Av dessa drabbades 14 patienter (21,5%) av en komplikation klassificerad som Clavien-Dindo ≥3. 90-dagarsmortaliteten efter primärtumörskirurgi var 4,6% (n = 3). Ingen skillnad i 90-dagarsmortalitet kunde identifieras mellan grupperna efter matchning.

VISSA RESULTAT SVÅRTOLKADE

I denna studie kunde en överlevnadsvinst ses trots att de flesta patienter inte genomgått resektion eller ablation av levermetastaserna. Däremot var det fler i primärtumörskirurgigruppen som erhöll denna typ av behandling av levermetastaserna och det kan vara svårtolkat. Behandlingen kan påverka överlevnaden, samtidigt, om man lever längre har man större möjlighet att få fler behandlingar. Oavsett är primärtumörskirurgi, ibland i kombination med kirurgisk och ablativ behandling av levermetastaser, i vår studie associerat med längre överlevnad. De tidigare studier som genomförts har visat motstridiga resultat, där några visat på en överlevnadsvinst efter primärtumörskirurgi. Tolkning av dessa är dock svår på grund av svagheter som immortal time bias och signifikant selektionsbias då patientens komorbiditet, ålder, allmäntillstånd, tumörgrad och tumörbörda ofta ligger till grund för beslut om att resecera primärtumören. Propensityscorematchningen i vår studie övervinner många av dessa svagheter.

En del av tidigare studier och de enda studier med matchade grupper har använt Surveillance, Epidemiology and End Result (SEER)-databasen. Den saknar information om komorbiditet vilket möjliggör selektion av friskare patienter i en primärtumörkirurgigrupp. Därtill saknas information om andra behandlingar, både kirurgiska och ablativa men även onkologiska, vilket gör resultaten mer svårtolkade.

Ett fåtal patienter med pan-NET kan få komplikationer av sin sjukdom som gör att kirurgi blir nödvändigt, till exempel blödning, spenomegali eller symtom relaterade till obstruktion. Dock är det ovanligt att patienter med pan-NET får dessa besvär och tumören måste oftast växa sig mycket stor för att kunna ge lokala trycksymtom eller obstruktion, särskilt hos patienter utan hormonella symtom. Därtill är det ovanligt att patienter behandlas med primärtumörskirurgi med symtomlindring som mål, särskilt i en metastastisk situation. Hormonella symtom kan förstås minskas om tumörbördan minskar, men ofta kan dessa lindras med antitumoral eller antihormonell behandling på ett adekvat sätt.

De svagheter i denna studie som bör poängteras är att det i en propensity-scorematchning kan saknas variabler som spelar roll för utfallet eller att det finns skillnader mellan grupperna som vi inte kunnat detektera. Därtill har ju, i och med matchningen, många patienter selekterats bort från de slutgiltiga analyserna för att få jämförbara grupper. Det påverkar generaliserbarheten och gör att resultaten kanske inte är applicerbara på patienter med mycket höga eller låga propensity scores, till exempel de yngsta och friskaste eller de äldsta med stor komorbiditet.

ÖNSKAD STUDIE SVÅR GENOMFÖRA

En randomiserad kontrollerad studie skulle förstås vara önskvärd. Men med tanke på hur ovanlig sjukdomen är och hur länge en sådan studie skulle behöva pågå för att samla in tillräckligt många patienter, och under hur lång uppföljning som skulle krävas med tanke på hur länge dessa patienter lever, är det inte sannolikt att det skulle vara genomförbart.

Sammanfattningsvis är kirurgisk resektion den enda potentiellt botande behandlingen av pan-NET. Om kirurgisk

Treatment for Systemic Disease	Primary Tumor Resection Group n=50	Non-Surgery Group n=50	p-value
First-Line Chemotherapy	35 (70.0)	31 (62.0)	0.405#
Second-Line Chemotherapy	20 (40.0)	16 (32.0)	0.405 #
Third-Line Chemotherapy	10 (20.0)	12 (24.0)	0.629#
Interferon alpha	11 (22.0)	4 (8.0)	0.091*
Somatostatin analogue	34 (68.0)	35 (70.0)	0.829#
Liver Resection	14 (28.0)	5 (10.0)	0.04*
Thermal Hepatic Ablation	11 (22.0)	0(0.0)	<0.001#
Hepatic artery embolization	21 (42.0)	14 (28.0)	0.142#
PRRT	2 (4.0)	3 (6.0)	0.646*

Tabell 2. PRRT; peptide receptor radionucleide therapy med ^{177}[Lu]. Värde inom parentes är procent, #Chi-Square test, *Fischer´s exact test.

resektion av primärtumör vid spridd sjukdom ger någon överlevnadsvinst är dock inte klarlagt. I denna studie bedömdes utfall hos patienter med fjärrmetastaserad pan-NET, WHO grad 1–2 som genomgått primärtumörskirurgi och jämfördes mot patienter som hade primärtumören kvar, där data på patienter samlats in från tre stora neuroendokrina center både i Sverige och USA. Primärtumörskirurgi var associerat med längre överlevnad både före och efter propensity-scorematchning. Resultaten stödjer primärtumörskirurgi hos dessa patienter och en aggressiv kirurgisk regim hos patienter som inte har någon kontraindikation för detta.

REFERENSER

1 Oberg, K. Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas. Gland Surg 7, 20-27, doi:10.21037/gs.2017.10.08 (2018).

2 M Falconi, B. E., RT Jensen. Consensus guidelines update for the management of functional p-NETs (F-p-NETs) and non-functional p-NETs (NF-p-NETs). Neuroendocrinology (2016).

3 Lin, C. et al. The prognostic impact of primary tumor resection in pancreatic neuroendocrine tumors with synchronous multifocal liver metastases. Pancreatology 18, 608-614, doi:10.1016/j.pan.2018.04.014 (2018).

4 Tsoli, M., Spei, M. E., Wallin, G., Kaltsas, G. & Daskalakis, K. Association of a Palliative Surgical Approach to Stage IV Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms with Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel) 12, doi:10.3390/cancers12082246 (2020).

5 Citterio, D. et al. Primary tumour resection may improve survival in functional well-differentiated neuroendocrine tumours metastatic to the liver. Eur J Surg Oncol 43, 380-387, doi:10.1016/j.ejso.2016.10.031 (2017).

6 Bertani, E. et al. Assessing the role of primary tumour resection in patients with synchronous unresectable liver metastases from pancreatic neuroendocrine tumour of the body and tail. A propensity score survival evaluation. Eur J Surg Oncol 43, 372-379, doi:10.1016/j.ejso.2016.09.011 (2017).

7 Tierney, J. F. et al. Resection of primary tumor may prolong survival in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Surgery 165, 644-651, doi:10.1016/j.surg.2018.09.006 (2019).

8 Keutgen, X. M. et al. Resection of primary tumor site is associated with prolonged survival in metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. Surgery 159, 311-318, doi:10.1016/j.surg.2015.05.042 (2016).

9 Bettini, R. et al. Primary tumour resection in metastatic nonfunctioning pancreatic endocrine carcinomas. Dig Liver Dis 41, 49-55, doi:10.1016/j.dld.2008.03.015 (2009).

10 Solorzano, C. C. et al. Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas: survival results in a contemporary series of 163 patients. Surgery 130, 1078-1085, doi:10.1067/msy.2001.118367 (2001).

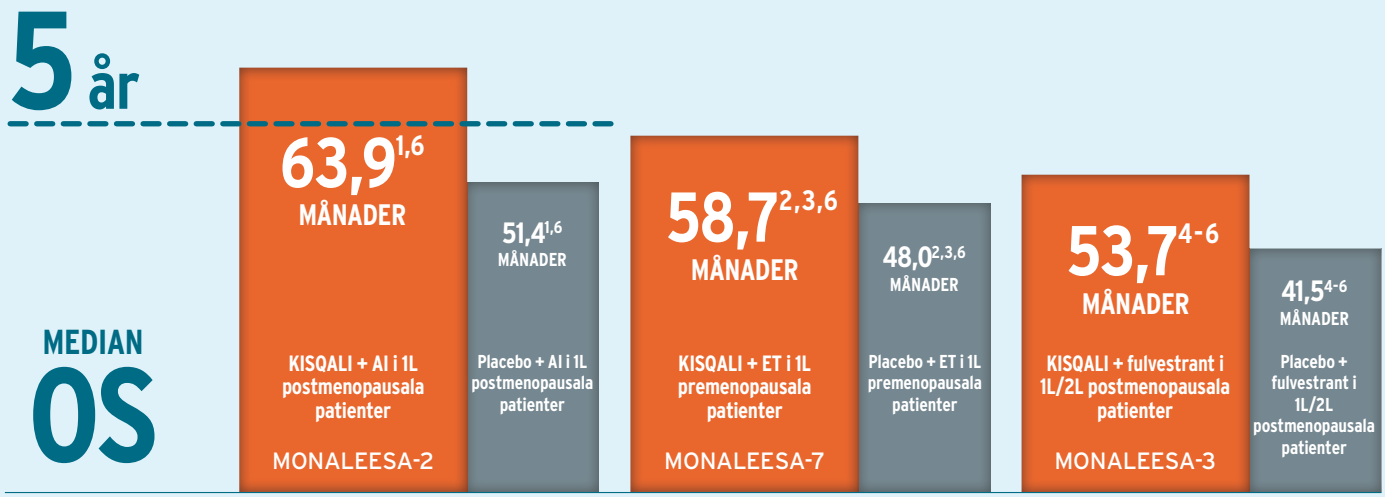
JOSEFINE KJAER, SPECIALISTLÄKARE I KIRURGI PÅ AKADEMISKA SJUKHUSET OCH DOKTORAND VID UPPSALA UNIVERSITET,
JOSEFINE.KJAER@SURGSCI.UU.SE



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

NOVARTIS

KISQALI® ribociklib

SE2208240604



Den 7–8 september var det dags för den tjugonde upplagan av Karolinska Hematology Seminar, som för tredje året i rad hölls som ett webinar. I likhet med tidigare år präglades programmet av högklassiga föreläsningar med internationella experter inom hematologi, under traditionsenlig ledning av Magnus Björkholm, professor i medicin vid Karolinska Institutet.

Utvecklingen inom hematologi går fortsatt fort och i år fick åhörarna lyssna på uppdateringar om akut lymfatisk leukemi (ALL), komplementmedierade anemier, myeloproliferativa sjukdomar (MPN) samt indolenta och aggressiva lymfom. Vidare gavs en statusuppdatering om framsteg inom T-cellsengagerande behandlingar såsom CAR-T-cellsbehandling och bispecifika T-cellsengagerande antikroppar (BiTEs). Som traditionen bjuder hölls också en special topic-föreläsning om något för hematologer intressant, men icke-hematologiskt, ämne. I år om en investerares perspektiv på medicinsk forskning.

Karolinska Hematology Seminar 2022

– hoppfullt om många nya

Först ut var professor Josep-Maria Ribera, verksam vid Universitat Autònoma de Barcelona. Professor Ribera leder verksamheten för stamcellstransplantation i Barcelona och är en stor auktoritet inom ALL, som hans föreläsning handlade om. Redan idag delas ALL in i subtyper beroende på ursprungscell och molekylära karakteristika. I takt med ökad kunskap kring genetiska avvikelser har det blivit tydligt att indelningen av ALL är än mer granulär och troligen består av ett ännu större antal olika subtyper.[1] Likaså är det enligt Ribera otvetydigt att antal, typ och förekomst av vissa enskilda mutationer är kopplade till prognos. Ribera tror således att genetisk kartläggning kommer att få ännu större betydelse för riskindelning och behandlingsval framöver. Den bästa prognostiska markören vid ALL förblir dock förekomst



Magnus Björkholm, professor i medicin vid Karolinska Institutet, höll som vanligt en fast hand över det alltid lika uppskattade Karolinska Hematology Seminar som i år arrangerades för tjugonde gången.

behandlingsalternativ

av minimal residual disease (MRD). Kvarvarande MRD efter induktion är associerat med sämre överlevnad och longitudinella mätningar av MRD kan identifiera återfall och behandlingssvikt.[2,3] Ribera lyfte dock ett varningens finger angående klonal evolution vid mätning av MRD. Det innebär att sjukdomen utvecklas under behandlingens gång och att sjukdomsdrivande mutation skiftar, med risk att den MRD-mar-kör som mäts inte längre är den subklon som driver sjukdomen. Ribera påminde även åhörarna om den ofta bortglömda intratumorala heterogeniteten – att sjukdomen redan från början är polyklonal.

Vad gäller behandling betonade Ribera att deltagande i kliniska studier är det allra bästa vid ALL. Med tanke på att behandlingsscheman för ALL är väldigt komplexa menade



Ribera också att en viktig faktor för bäst behandlingsresultat är att den regim en institution är mest van vid används. En stor del av föreläsningen ägnades sedan åt att gå igenom arsenalen av nya läkemedel mot ALL per subtyp. Liksom vid många andra hematologiska sjukdomar står immunterapin här i centrum. Ribera började dock med att betona att den äldsta varianten av immunterapi, allogen stamcellstransplantation, kvarstår som en viktig del av behandlingen för patienter med högrisk genetik vid diagnos samt patienter som är MRD-positiva efter induktion.[4]

FÖRBÄTTRAD ÖVERLEVNAD

En subtyp av ALL där behandlingsalternativen förbättrats markant det senaste decenniet är Philadelphia-positiv (Ph+) ALL. Denna subtyp av ALL har traditionellt varit associerad med dålig prognos men tack vare utveckling av tyrosinkinashämmare (TKI), direkt riktade mot Philadelphiakromosomen, har överlevnaden tydligt förbättrats.[5] Ribera tror att framtiden för behandling av Ph+ ALL kommer att bestå av mer lågintensiv cytostatika i kombination med tredje generationens TKI, exempelvis ponatinib (Iclusig).[6,7] I en fas II-studie som utvärderat Hyper-CVAD i kombination med ponatinib och underhållsbehandling med ponatinib sågs till exempel lovande resultat med en händelsefri överlevnad på 70 procent efter tre år.[6] Vidare finns data som talar för att Ph+ ALL kan komma att kunna behandlas helt utan cytostatika. Bland annat har en fas II-studie med 63 patienter visat att kombinationsbehandling med den CD20/CD3-bispecifika, T-cellsen-



För tredje året i rad arrangerades seminariet som ett webinar, något som kräver digital och teknisk kompetens. Här ska just professor Marie Scully från University College Hospital i London presenteras för åhörarna.

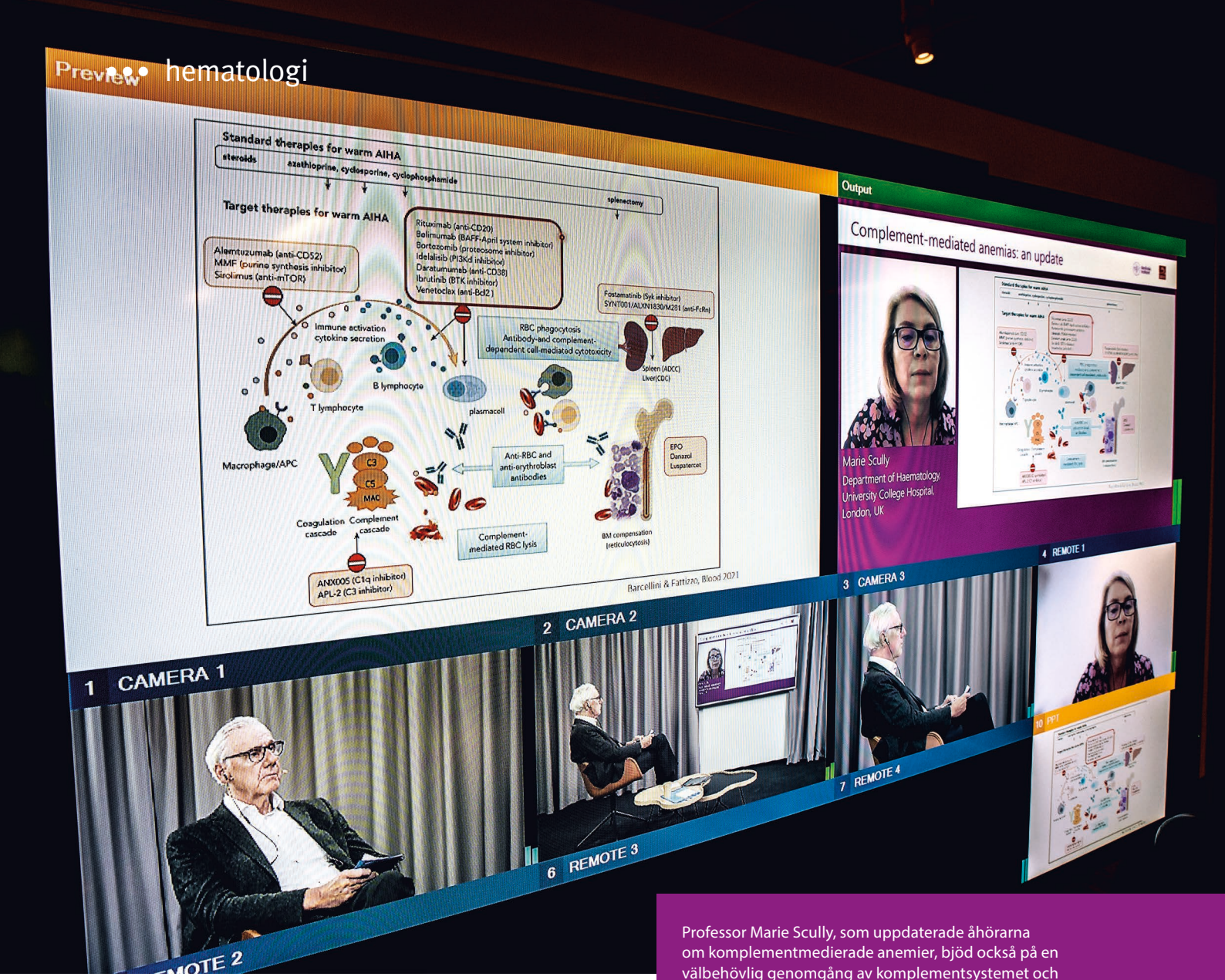
gagerande antikroppen blinatumomab (Blincyto) och dasatinib (Sprycel) gav en hög andel molekylära remissioner med en lovande total överlevnad om 95 procent efter 18 månader.[8] Om dessa resultat kvarstår är detta relativt skonsamma behandlingsalternativ ett som kommer vara särskilt användbart för äldre och/eller sköra patienter, enligt Ribera. Även subtypen T-ALL är associerad med sämre prognos. Här väntar vi fortfarande på revolutionerande framsteg i behandlingen. Ribera betonade istället vikten av postkonsolidering för att undvika återfall hos patienter med T-ALL med behandlingssvar på konventionell cytostatikabehandling.

För den största undergruppen av ALL, B-ALL, har flera nya behandlingsalternativ riktade mot ytantigen på B-cellen tillkommit under det senaste decenniet. Hit hör exempelvis ovannämnda blinatumomab (Blincyto) och det CD22-riktade antikroppskonjugatet inotuzumab ozogamicin (Besponsa). Enligt Ribera kan blinatumomab få en plats redan i primärbehandling för patienter som inte är MRD-negativa efter induktionsbehandling.[9,10] Exempelvis har en studie nyligen visat att 89 procent av patienter som var MRD-positiva konverterade till MRD-negativitet med hjälp av blinatumomab-tillägg.[11] Bägge preparat har även visat lovande resultat vid återfall och refraktär sjukdom. Exempelvis medförde inotuzumab ozogamin en komplett remissionsfrekvens om 73,8 procent jämfört med 30,9 procent med standardbehandling för patienter med refraktär sjukdom eller återfall i fas III-studien INO-VATE.[12] Även CAR-T-cellsbehandlingen tisagenlekleucel (Kymriah) är godkänd för behandling av återfall hos ALL-patienter upp till 25 år. Bäst resultat av CAR-T-cellsbehandling ses, enligt Ribera, hos patienter med relativt låg kvarvarande tumörbörda. Det är därför i vissa fall viktigt med förbehandling innan CAR-T-celler ges. Här påminde Ribera om viss försiktighet med att förbehandla med inotuzumab ozogamin då det ger ökad risk för sinusoidalt obstruktionssyndrom vid efterföljande allogen stamcellstransplantation. Avslutningsvis slog Ribera fast att individanpassad behandling utifrån genetiska karakteristika och MRD-status kommer att bli ännu viktigare framöver.

VÄLBEHÖVLIG GENOMGÅNG

Professor Marie Scully från University College Hospital i London bjöd på en uppdatering om komplementmedierade anemier i den andra föreläsningen för dagen. Till denna sjukdomsgrupp hör ovanliga sjukdomar som paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) och atypisk hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS), men även vanligare tillstånd såsom autoimmun hemolytisk anemia (AIHA). Föreläsningen började med en välbehövlig genomgång av komplementsystemet och dess synergier. Scully påminde åhörarna om hur essentiellt komplementsystemet är för aktivering av immunförsvaret. Vidare redogjorde hon för komplementsystemets fysiologiska betydelse vid exempelvis trauma, brännskada och sepsis samt för aktivering av koagulationssystemet. Överaktivering av något av dessa system leder dock snabbt till organskada. Vid komplementmedierade anemier är den vanliga regleringen av komplementsystemet satt ur spel, antingen till följd av autoimmunitet eller skada på någon del i det regulatoriska systemet.

PNH orsakas exempelvis av mutation i genen PIGA, vilket leder till att komplementinhibitorerna CD55 och CD59 inte uttrycks på cellytan. Det skapar en oreglerad aktivering av komplementsystemet som i sin tur leder till en kroniskt pågående intravaskulär hemolys. Utöver anemin i sig orsakar hemolysen även stora mängder fritt hemoglobin i blodbanan vilket är skadligt för njurarna samt leder till dysreglering av glatt muskulatur via utarmning av kväveoxid. Detta ger upphov till, för PNH typiska, symtom såsom magont, svårigheter att svälja samt högt blodtryck. Likaså leder komplementaktiveringen till överaktivering av koagulationssystemet och en svårbehandlad trombosrisk. Symtombördan vid PNH är så-



Professor Marie Scully, som uppdaterade åhörarna om komplementmedierade anemier, bjöd också på en välbehövlig genomgång av komplementsystemet och dess synergier.

ledes uttalad och under lång tid har det saknats bra behandlingsalternativ. För snart 15 år sedan kom dock eculizmab (Soliris), en komplement(C5)-inhibitor som länge var ett av de dyraste läkemedlen på marknaden. I den första randomiserade studien med eculizumab blev 50 procent av de 87 inkluderade patienterna transfusionsfria och en signifikant förbättrad livskvalitet kunde påvisas.[13] Scully redogjorde för hur eculizumab har revolutionerat livet för patienter med svår PNH-sjukdom. På grund av den höga kostnaden är dock eculizumab fortfarande bara tillgängligt för patienter med högst sjukdomsbörda. Ytterligare ett tillskott till behandlingsarsenalen är ravulizumab (Ultomiris). Ravulizumab är en mer långverkande C5-inhibitor som har visat sig vara lika effektiv som eculizumab trots administration var åttonde vecka istället för varannan som för eculizumab.[14]

Vid autoimmun hemolys varierar behandlingen beroende på om det rör sig om en varm (delvis komplementmedierad) eller kall (helt komplementmedierad) hemolys. Vid de varma har behandlingar såsom kortison och rituximab (Mabthera) oftast god effekt. Kalla autoimmuna hemolyser har dock varit mer svårbehandlade. Här har komplementinhibitorer såsom eculizumab visat sig ha viss effekt i en fas II-studie.[15] Bara de 7/13 med höga titrar av antikropp svarade dock på behandlingen, varför denna regim enligt Scully nog bara kommer bli aktuell i vissa utvalda, särskilt ömmande fall. Även patienter med varm autoimmun hemolys har ibland ett otillräckligt svar på behandling. Här menar professor Scully att ännu fler B-cellshämmande läkemedel kan vara effektiva, och nämnde bland annat två myelompreparat, daratumumab (Darzalex) och bortezomib (Velcade).[16]

Scully avslutade sitt föredrag med en genomgång av ett stort antal komplementinhibitorer som är under utveckling. Scully lyfte särskilt faktor B-inhibitorn iptacopan som lovande. I en första fas I-studie medförde behandling med iptacopan normaliserat hemoglobin hos 8/10 patienter med PNH, utan några biverkningar.[17] När kommer vi att få tillgång till denna nya arsenal av potentiellt väldigt effektiva och till synes skonsamma behandlingar? Det frågade professor Scully sig själv i slutet av sin föreläsning. En fråga hon saknade svar på då många av de nya preparaten är väldigt dyra, och antalet patienter med sjukdomen få.

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

Dagens nästa föreläsning handlade om de betydligt vanligare myeloproliferativa neoplasmerna (MPN). Här ingår primär myelofibros (PMF), polycytemia vera (PV) och essentiell trombocytemi (ET). Föredraget hölls av Alessandro Vannucchi, professor i hematologi vid Florens Universitet. Han valde att fokusera på fyra olika ”hot topics” inom MPN. Det första var de två nya klassifikationer som nyligen publicerats för MPN, en författad av WHO[18] och den andra av ICC (International consensus classification).[19] De förändringar Vannucchi valde att lyfta var att nya, mer sensitiva metoder nu rekommenderas för att identifiera sjukdomsdrivande mutationer såsom JAK2. Vidare nämns ett större antal mutationer av vikt för prognos, såsom *ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1, IDH2 och U2AF1* i den nya klassifikationen. Samtliga är nu inkluderade i de mest moderna riskmodellerna och associerade med högrisk sjukdom.[18,19] Ännu råder ingen konsensus kring hur extensiv NGS-panel som bör utföras vid MPN men även *TP53, NRAS, KRAS och RUNX1* rekommenderas då de också har visat sig inverka på både överlevnad och behandlingsresistens.[19]

Nästa ”hot topic” rörde PMF och den, enligt Vannucchi, ändlösa diskussionen kring huruvida JAK2-inhibitorn ruxolitinib (Jakavi) förbättrar överlevnad eller inte vid PMF. Att ruxolitinib leder till minskad mjältstorlek och symtomlindring hos majoriteten av patienter med PMF är väletablerat.[20,21] Exakt hur, och om, ruxolitinib också förbättrar överlevnad är dock inte fastställt, men tänkbara mekanismer är ökad albuminnivå och färre konstitutionella symtom. Vannucchi betonade att prognostiska index för att prediktera vilka som kommer att svara på behandling med ruxolitinib behöver utvecklas för att optimera dess användande. Vidare nämnde han ett antal nya läkemedel under utveckling mot PMF. Exempelvis har telomerasinhibitorn imetelstat visat lovande resultat med >50 procent minskad symtombörda hos drygt 30 procent av patienter med PMF som inte svarat på annan behandling.[22] Likaså medförde BCL2-inhibitorn navitoclax i kombination med ruxolitinib minskad mjältstorlek hos 40 procent och minskad symtombörda hos 30 procent av patienter med PMF som sviktat på behandling med ruxolitinib enbart.[23]

Det tredje aktuella ämnet inom MPN som Vannucchi valde att ta upp gällde behandling av patienter med PV som klassas som lågrisk. Att även denna grupp har en tydligt förhöjd risk för trombos jämfört med bakgrundsbefolkningen är välkänt och behandling med trombyl är standard sedan länge. Däremot är cytoreduktiv behandling inte rekommenderad för denna grupp. För att utröna om sådan kan minska risken för trombos hos patienter med lågrisk PV randomiserade en studie patienter med lågrisk PV till standardbehandling med venesectio och trombyl eller standardbehandling plus tillägg av pegylerat interferon. Tillägg av interferon gav en större andel behandlingssvar, 84 procent jämfört med 60 procent hos de som fick standardbehandling.[24] Ytterligare en fas III-studie jämförde pegylerat interferon med hydroxyurea (Hydrea) och visade att pegylerat interferon förbättrade blodvärden i större utsträckning men att hydroxyurea var lika effektivt för att minska risken för trombos.[25] Sammantaget ansåg Vannucchi att det vetenskapliga bevisläget är för tunt för att stödja insättandet av cytoreduktiv behandling för patienter med lågrisk sjukdom. Indikation för cytoreduktiv behandling vid lågrisk PV kvarstår alltså i dagsläget, fortsatt endast vid intolerans till venesectio, symptomatisk splenomegali eller persisterande leukocytos.[26]

Vannucchi avslutade sin föreläsning med en kort uppdatering om ET. Till skillnad från vid PV är det här tydligt att lågrisk patienter inte gagnas av behandling utöver trombyl. Detta bekräftades i en nyligen genomförd studie som inte visade någon skillnad i antal arteriella eller venösa tromboser med tillägg av cytoreduktiv behandling.[27] Något som däremot kan komma att bli aktuellt är behandling med dubbeldos trombyl. Här pågår den randomiserade ARES-studien som Vanucchi hoppas kommer att kunna besvara denna fråga.

ATT INVESTERA I LÄKEMEDELSUTVECKLING

Första dagen på Karolinska Hematology Seminar avslutades med årets special topic-föreläsning. I år hölls denna av Björn Odlander, KI alumni och tidigare doktorand hos Nobelprisvinnaren Bengt Samuelsson. Han har sedermera grundat investmentbolaget HealthCap som till dags dato har investerat i totalt 126 företag inom life science och lotsat 31 nya läkemedel samt 75 medicintekniska produkter till marknaden. Enligt Odlander står små företag för utvecklingen av 73 procent av alla läkemedel som tar sig till sena utvecklingsstadier. Att stödja och/eller hjälpa till att starta upp företag för läkemedelsutveckling är således av stor vikt för att få ut nya läkemedel på marknaden. Hur ska då forskare som har en potentiell läkemedelssubstans på gång locka till sig investerare? Enligt Odlander är en viktig faktor för att de ska välja att investera att det finns en känd underliggande verkningsmekanism för preparatet. Likaså fokuserar HealthCap på att utveckla behandlingar mot tillstånd för vilka det finns ett stort behov av nya behandlingsalternativ. Möjlighet att göra skillnad är således en viktig variabel vid beslut att investera eller inte. Vidare investerar HealthCap gärna i tidig utvecklingsfas för att kunna ge strategiskt stöd från start. Avslutningsvis diskuterade Odlander och auditoriet vikten av samverkan mellan industri och akademi för att på bästa sätt kunna utveckla nya läkemedel till behövande patienter nu och fortsättningsvis.

Temat för andra dagen var lymfatiskt och dagens första föreläsning gav en uppdatering om det senaste inom follikulära lymfom (FL). Föredraget hölls av professor Stefano Luminari vid universitetet i Modena och Reggio Emilia. Liksom flera tidigare talare började Luminari med att gå igenom de nyligen uppdaterade klassifikationerna. Den största förändringen i WHO-klassifikationen är att gradskalan tagits bort och att FL grad 3b istället klassas som follikulärt B-cellslymfom (FLBCL).[28] Förvirrande nog har motsvarande förändring inte gjorts i den andra internationella klassifikationen, ICC.[29] Denna diskrepans harmonierar enligt Luminari i alla fall med den biologiska och kliniska heterogeneitet som ses inom FL. Han betonade att kliniken för patienter med FL kan variera från helt symtomfri och icke-behandlingskrävande under lång tid till snabbt växande, symtomatisk sjukdom som kräver många linjers behandling. Luminari menade därför att det är viktigt att redan utifrån stadium och prognostiska faktorer vid diagnos fundera på behandlingssekvensering för patienter som bedöms ha hög risk för snabbt återfall och behov av ny behandling. Luminari påminde om att målet är att maximera

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 2022-07-25. **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. **Graviditet och fertilitet:** Rekommenderas ej till gravida eller ammande kvinnor. Fertila kvinnor måste vid behandling använda ett effektivt preventivmedel med barriärmetod, t.ex. kondom. **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 2022-07-25. Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Pierre Fabre Pharma Norden AB. Telefon: 08-625 33 50. Postadress: Karlavägen 108, 115 26 Stockholm, Sweden. vigilancenorden@pierre-fabre.com.

SE/BRAF/08/22/0003 Aug 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)

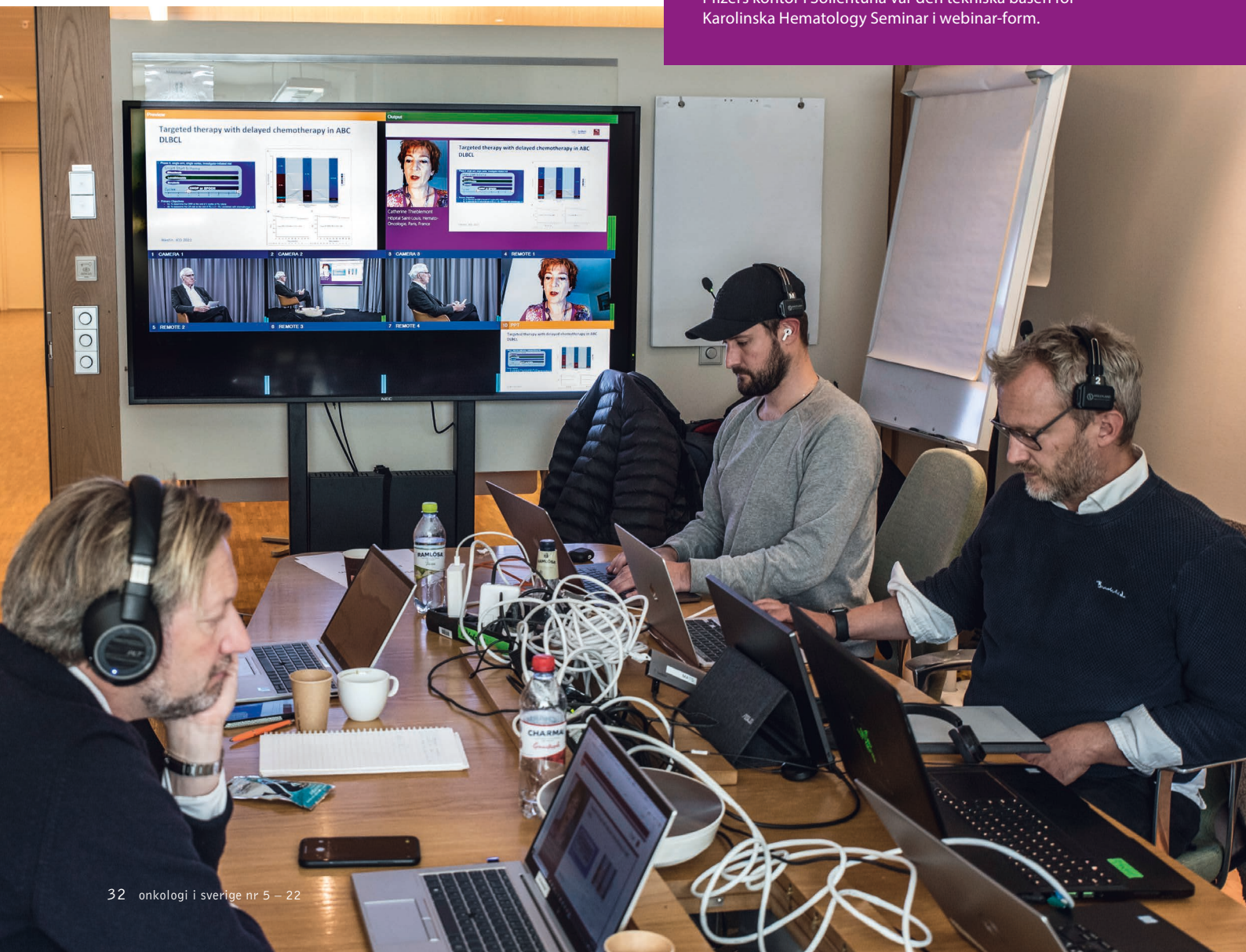
tid till progression, men samtidigt minska risken för sena biverkningar.

Vid återfall eller dåligt behandlingssvar finns vid FL ingen enskild fastställd standardbehandling. Behandlingsval baseras på tid till återfall, tidigare given behandling, stadium och kliniska karakteristika hos patienten. Luminari betonade också vikten av ny biopsi för att utesluta transformation, fram för allt vid snabba återfall. Patienter som tidigare behandlats med cytostatika och som har behandlingskrävande återfall inom två år genomgår idag ofta autolog stamcellstransplantation (ASCT), om patienten är i tillräckligt gott fysiskt skick. Enligt en nyligen genomförd italiensk fas III-studie med 141 patienter, som hittills endast presenterats i posterform, randomiserades patienter med återfall till antingen ASCT + underhållsbehandling eller till radioimmunterapi + underhållsbehandling. Studien avslutades i förtid på grund av svårigheter att inkludera, men faktumet att man här inte såg någon skillnad mellan behandlingsalternativen gör att Luminari menar att ASCT inte nödvändigtvis är obligat i denna situation. I dagens läge där det finns många nya behandlingsalternativ rekommenderade Luminari endast ASCT till dem som inte svarar alls på första linjens behandling eller har mycket snabba återfall. Han fortsatte sedan med en genomgång av arsenalen av nya behandlingar. Liksom för många andra hematologiska diagnoser är immunterapi stort vid FL. Kombinationen rituximab (Mabthera) och lenalidomid (Revlimid) (R2) har exempelvis visat förlängd progressionsfri överlevnad i både MAGNIFY och AUGMENT-studierna och utgör således ett bra cytostatikafritt alternativ enligt Luminari.[30]

GES SOM KOMBINATIONSBEHANDLING

Vidare är en rad BiTEs mot ytproteinet CD20(CD20/CD3) under utveckling och utvärdering i flera fas I-II-studier för patienter med FL som har återfall eller dåligt behandlingssvar. Exempelvis har studier med BiTEs:en epcoritamab och glofitamab visat att de leder till komplett remission hos 50 procent respektive 70 procent av patienterna.[31] Liksom vid andra T-cellsengagerande behandlingar finns här en risk för cytokinfrisättningssyndrom (CRS). Cirka 60 procent av patienterna som behandlas med BiTEs har uppvisat någon grad av CRS, men endast någon enstaka procent har drabbats av CRS grad 3 eller högre varför Luminari bedömer tolerabiliteten som god.[31] Luminari tror att BiTEs i framtiden kommer att ges som kombinationsbehandling tillsammans med exempelvis

Pfizers kontor i Sollentuna var den tekniska basen för Karolinska Hematology Seminar i webinar-form.





Professor Catherine Thieblemont, verksam vid Hôpital Saint-Louis i Paris och expert på aggressiva lymfom, betonade att kunskapen kring biologisk och klinisk heterogeneitet ökat även vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). Nya genetiska klassifikationer har visat att antalet subtyper är betydligt fler än vad som tidigare beskrivits, och de skiljer sig åt både avseende prognos och svar på behandling.

lenalidomid eller P13K- eller BTK-inhibitorer. Även CAR-T-cellsbehandling har visat lovande resultat vid FL. I fas II-studien ZUMA-5 där patienter med återfall av eller refraktärt FL behandlades med axicabtagene ciloleucel (Yescarta) ledde behandlingen till komplett remission hos 74 procent av patienterna.[32] ELARA-studien som utvärderade CAR-T-cellsbehandlingen tisagenlekleucel (Kymriah) visade liknande resultat med en andel kompletta remissioner om 69 procent (fowler-21).[33]

Många nya behandlingsalternativ finns således och en utmaning i framtiden kommer att vara att välja rätt behandling till rätt patient vid rätt tidpunkt. För detta behövs bättre prognostiska markörer enligt Luminari. Här kommer troligen förekomst av genetiska mutationer att spela en stor roll. Luminari nämnde även cell-fritt tumör-DNA som ett potentiellt användbart mått på tumörbörda och markör för behandlingssvar och/eller återfall i framtiden. Som ett led i att försöka individanpassa behandling nämnde Luminari även ett flertal studier som pågår eller är i planeringsstadiet för att utvärdera om behandlingsintensitet kan justeras beroende på behandlingssvar enligt PET vid interimsutvärdering. Luminari avslutade sin föreläsning med att återigen betona den stora kliniska variationen hos patienter med FL. Cirka 20–30 procent av patienter med FL behöver aldrig någon behandling medan 10–20 procent av patienterna har ett aggressivt förlopp och hög risk för tidig död. Att individanpassad behandling kommer bli allt viktigare vid FL är således tydligt.

Passande nog fortsatte dagen med en föreläsning av Ralf Bargou, professor vid Universitetssjukhuset i Würzburg och verksam vid Comprehensive Cancer Center i Mainfranken. Som en av pionjärerna bakom en av de första bispecifika antikropparna, blinatumomab, har han en gedigen bakgrund i ämnet. Föreläsningen började med en historisk genomgång av den riktade immunterapin, som startade i samband med utvecklingen av rituximab. Sedan dess har det gått fort och antalet tillgängliga terapier är idag stort. Bargou redogjorde för för-och nackdelar med BiTES respektive CAR-T-celler och nämnde bland annat att BiTEs på grund av sin korta halveringstid behöver upprepas/ges kontinuerlig för att upprätthålla T-cellsengagemanget över tid. Samtidigt är den omedelbara tillgängligheten en stor fördel, i jämförelse med CAR-T-celler som ju har en inte oansenlig produktionstid. Biverkningsmässigt menade Bargou att bägge behandlingsalternativen är relativt likvärdiga.

Liksom flera föregående talare nämnde Bargou ett antal aktuella användningsområden för T-cellsengagerande behandlingar. De flesta har hittills utvecklats mot B-celler då ytprotein såsom CD19, CD20 och CD22 på B-celler har varit lättillgängliga. Alternativ för myeloida och plasmacellssjukdomar är dock på väg. Bargou nämnde exempelvis BCMA/CD3-BiTEn teclistamab (Tecvayli) som nu är godkänd för behandling av patienter med myelom som fått minst tre klassers behandling tidigare.[34] I den fas I-II-studie, som utgjorde

grund för godkännandet, ledde teclistamab till komplett remission hos 46 procent av en grupp mycket tungt behandlade myelompatienter.[34] En anti-CD33 CAR-T-cellsbehandling för AML är också under utveckling och har i en liten fas I-studie, som hittills endast presenterats i abstractform, visat enstaka behandlingssvar och likvärdig tolerabilitet som andra CAR-T-celler.[35]

VAD SKA AVGÖRA VAD SOM VÄLJS?

Hur ska vi då välja när och vilken T-cellsengagerande behandling vi ska ge, frågade auditoriet. Bargou menade att patientens mående och tid till behov av behandlingsstart avgör idag. Om behandling inte kan vänta uppgav Bargou att BiTEs ”off the shelf” är ett utmärkt alternativ, medan CAR-T-celler möjligen kan ge ett mer långvarigt behandlingssvar hos patienter som klarar av produktionsväntan.

Avslutande talare på årets Karolinska Hematology Seminar var Professor Catherine Thieblemont, verksam vid Hôpital Saint-Louis i Paris och expert på aggressiva lymfom. Även vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) har kunskapen kring biologisk och klinisk heterogeneitet ökat. Nya genetiska klassifikationer har visat att antalet subtyper är betydligt fler än tidigare beskrivet och att de skiljer sig åt både avseende prognos och svar på behandling.[36] Thieblemont menade att detta förhoppningsvis kommer möjliggöra bättre, mer individualiserad behandling framöver. I takt med denna utveckling kommer dock prognostiska index och val av behandling att behöva uppdateras. Thieblemont lyfte exempelvis det PET-radiologiska måttet TMTV (total metabol tumörvolym) som en potentiellt användbar prognostisk markör. I en studie Thieblemont själv genomfört visade högt TMTV-värde i kombination med performance status-värde ≥ 2 bättre prognostisk precision än riskstratifieringen enligt det klassiska internationella prognostiska indexet (IPI).[37]

Många är de preparat som de senaste decennierna har utvärderats som tillägg till standardbehandling med R-CHOP vid DLBCL. Hittills har dock inget visats ge en överlevnadsvinst. Thieblemont menade dock att detta förhoppningsvis kan ändras i takt med ökad möjlighet till individuell tumörkarakterisering för att underlätta val av rätt behandling till rätt patient. Thieblemont redogjorde för ett antal olika preparat som för närvarande utvärderas i kombination med R-CHOP eller dylika cytostatikakombinationer som första linjens behandling vid DLBCL. Till dessa hör de bispecifika antikropparna epcoritamab och mosunetuzumab, den nya generationens BTKi acalabrutinib (Calquence) och den cytolytiska CD19-antikroppen tafasitamab (Monjuvi). Likaså har tillägg av CD79-antikroppen polatuzumab vedotin (Polarix) i utbyte mot oncovin i R-CHOP (Pola-R-CHP) visat förbättrad progressionsfri överlevnad men däremot ingen skillnad i total överlevnad.[38] Även CAR-T-celler har utvärderats som första linjens behandling i ZUMA12-studien med lovande behandlingssvar om 85 procent.[39] Thieblemont betonade dock att uppföljningstiden hittills är för kort för att fullständig kunna utvärdera vinsten av denna modalitet i första linjen. Thieblemont fastslog likväl att det är tydligt att R-CHOP ensamt är otillräckligt för patienter med högrisk DLBCL och förespråkade då exempelvis tillägg av polatuzumab vedotin alternativt deltagande i någon av ovanstående studier med tillägg av potentiellt effektiva preparat.



Magnus Björkholm – och seminariedeltagarna – kunde glädjas åt att det gemensamma temat för samtliga föreläsningar i år var ett tydligt fokus på det stora antal nya behandlingsalternativ som utvärderas, eller redan finns tillgängliga, för behandling av hematologiska sjukdomar. En spännande tid väntar!

Förhoppningsvis kommer optimerad behandling i första linjen i framtiden att förhindra återfall i större utsträckning än idag. Att en andel om upp till 40 procent återfaller i sin sjukdom är dock en fortsatt stor klinisk utmaning. Även här blir dock behandlingsalternativen både fler och bättre enligt Thieblemont. På förra årets ASH presenterades tre randomiserade studier som jämförde CAR-T-cellsbehandling med ASCT vid första återfall av DLBCL. Studierna är svåra att jämföra sinsemellan då olika CAR-T-produkter och inklusionskriterier användes. Två av studierna visade en större andel patienter med behandlingssvar med CAR-T-cellsbehandling än ASCT vilket gör att Thieblemont menade att

detta är en lovande behandling i denna situation.[40-42] En annan positiv aspekt av CAR-T-cellsbehandling är den relativt goda toleransen och att det är en behandling som, till skillnad från ASCT, således kan ges även till äldre och sköra patienter. Thieblemont betonade dock att längre uppföljningstid krävs för att tillförlitligt kunna uttala sig om överlevnadsvinst. Utöver CAR-T-cellsbehandling är ett antal olika T-cellsengagerande bispecifika antikroppar under utveckling och utvärdering som behandling för återfall av DLBCL. Thieblemont framhävde att en stor fördel med BiTEs är att de kan kombineras med cytostatika. Även här pågår ett stort antal kliniska studier och behandlingsalternativen för patienter med DLBCL kommer således med all sannolikhet snart att bli fler.

Ett gemensamt tema för samtliga föreläsningar på årets Karolinska Hematology Seminar var fokus på det stora antal nya behandlingsalternativ som utvärderas eller redan finns tillgängliga för behandling av hematologiska sjukdomar. En spännande tid väntar således inom hematologin framöver. Det ska bli mycket intressant att höra vad som tillkommit till nästa års upplaga av Karolinska Hematology Seminar.

Fotnot:
Det vetenskapliga programmet för Karolinska Hematology Seminar 2022 utformades av professor Magnus Björkholm, och genomfördes med stöd av Celgene/Bristol Myers Squibb, Pfizer och Roche.

REFERENSER

1. Brady SW, Roberts KG, Gu Z, et al: The genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet, 2022

2. Gökbuget N, Dombret H, Giebel S, et al: Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Hematology 24:337-348, 2019

3. Short NJ, Jabbour E, Albitar M, et al: Recommendations for the assessment and management of measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia: A consensus of North American experts. Am J Hematol 94:257-265, 2019

4. Giebel S, Marks DI, Boissel N, et al: Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant 54:798-809, 2019

5. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al: Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 125:3711-9, 2015

6. Jabbour E, Short NJ, Ravandi F, et al: Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study. Lancet Haematol 5:e618-e627, 2018

7. Ribera JM, García-Calduch O, Ribera J, et al: Ponatinib, Chemotherapy, and Transplant in Adults with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood Adv, 2022

8. Foà R, Bassan R, Vitale A, et al: Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med 383:1613-1623, 2020

9. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al: Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 131:1522-1531, 2018

10. Gökbuget N, Zugmaier G, Dombret H, et al: Curative outcomes following blinatumomab in adults with minimal residual disease B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma 61:2665-2673, 2020

11. Cabannes-Hamy A, Brissot E, Leguay T, et al: High tumor burden before blinatumomab has a negative impact on the outcome of adult patients with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. A real-world study by the GRAALL. Haematologica 107:2072-2080, 2022

12. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al: Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. Cancer 125:2474-2487, 2019

13. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al: The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 355:1233-43, 2006

14. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood 133:530-539, 2019

15. Röth A, Bommer M, Hüttmann A, et al: Eculizumab in cold agglutinin disease (DECADE): an open-label, prospective, bicentric, nonrandomized phase 2 trial. Blood Adv 2:2543-2549, 2018

16. Barcellini W, Fattizzo B: How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. Blood 137:1283-1294, 2021

17. Jang JH, Wong L, Ko BS, et al: Iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a 2-cohort open-label proof-of-concept study. Blood Adv 6:4450-4460, 2022

18. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia 36:1703-1719, 2022

19. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al: International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. Blood, 2022

20. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al: Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. Leukemia 30:1701-7, 2016

21. Guglielmelli P, Ghirardi A, Carobbio A, et al: Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in the real world: update of the ERNEST Study. Blood Adv 6:373-375, 2022

22. Mascarenhas J, Komrokji RS, Palandri F, et al: Randomized, Single-Blind, Multicenter Phase II Study of Two Doses of Imetelstat in Relapsed or Refractory Myelofibrosis. J Clin Oncol 39:2881-2892, 2021

23.Harrison CN, Garcia JS, Somervaille TCP, et al: Addition of Navitoclax to Ongoing Ruxolitinib Therapy for Patients With Myelofibrosis With Progression or Suboptimal Response: Phase II Safety and Efficacy. J Clin Oncol 40:1671-1680, 2022

24. Barbui T, Vannucchi AM, De Stefano V, et al: Ropeginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial. Lancet Haematol 8:e175-e184, 2021

25. Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, et al: A randomized phase 3 trial of interferon-α vs hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Blood 139:2931-2941, 2022

26. Marchetti M, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al: Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. Lancet Haematol 9:e301-e311, 2022

27. Godfrey AL, Campbell PJ, MacLean C, et al: Hydroxycarbamide Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Essential Thrombocythemia Age 40 to 59 Years Without High-Risk Features. J Clin Oncol 36:3361-3369, 2018

28. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 36:1720-1748, 2022

29. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al: The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee. Blood, 2022

30. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al: AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol 37:1188-1199, 2019

31. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, et al: Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. Lancet 398:1157-1169, 2021

32. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al: Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 23:91-103, 2022

33. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. Nat Med 28:325-332, 2022

34. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al: Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 387:495-505, 2022

35. Kenderian SS, Ruella M, Shestova O, et al: CD33-specific chimeric antigen receptor T cells exhibit potent preclinical activity against human acute myeloid leukemia. Leukemia 29:1637-47, 2015

36. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al: A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. Cancer Cell 37:551-568.e14, 2020

37. Thieblemont C, Chartier L, Duhrsen U, et al: A tumor volume and performance status model to predict outcome prior to treatment in diffuse large B-cell lymphoma. Blood Adv, 2022

38. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al: Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 386:351-363, 2022

39. Neelapu SS, Dickinson M, Munoz J, et al: Axicabtagene ciloleucel as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 trial. Nat Med 28:735-742, 2022

40. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al: Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 386:640-654, 2022

41. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, et al: Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 386:629-639, 2022

42. Kamdar M, Solomon SR, Arnason JE, et al: Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel), a CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Versus Standard of Care (SOC) with Salvage Chemotherapy (CT) Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) As Second-Line (2L) Treatment in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Results from the Randomized Phase 3 Transform Study. Blood 138:91-91, 2021

TOVE WÄSTERLID, ST-LÄKARE, HEMATOLOGKLINIKEN VID KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET OCH POST-DOC PÅ ENHETEN FÖR KLINISK EPIDEMIOLOGI VID KAROLINSKA INSTITUTET,
TOVE.WASTERLID@KI.SE



FOTO: BOSSE JOHANSSON

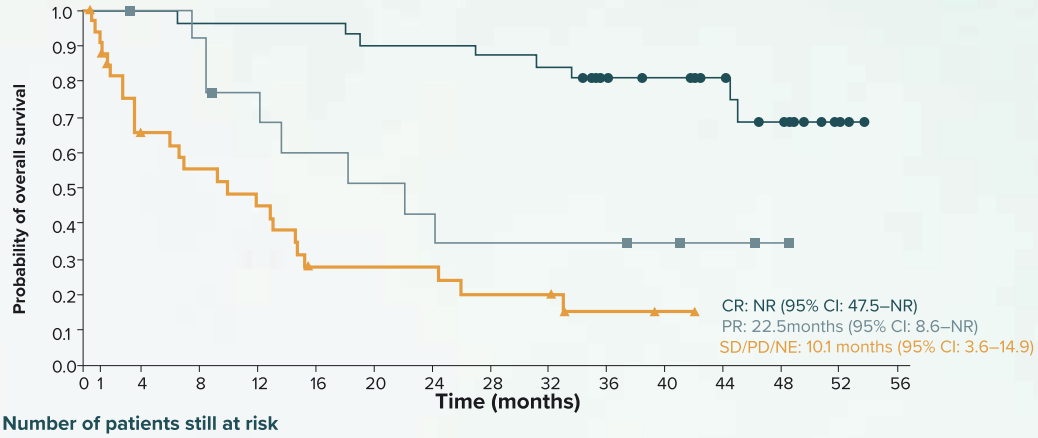
MINJUVI®
tafasitamab



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.

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

1. Dull 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.

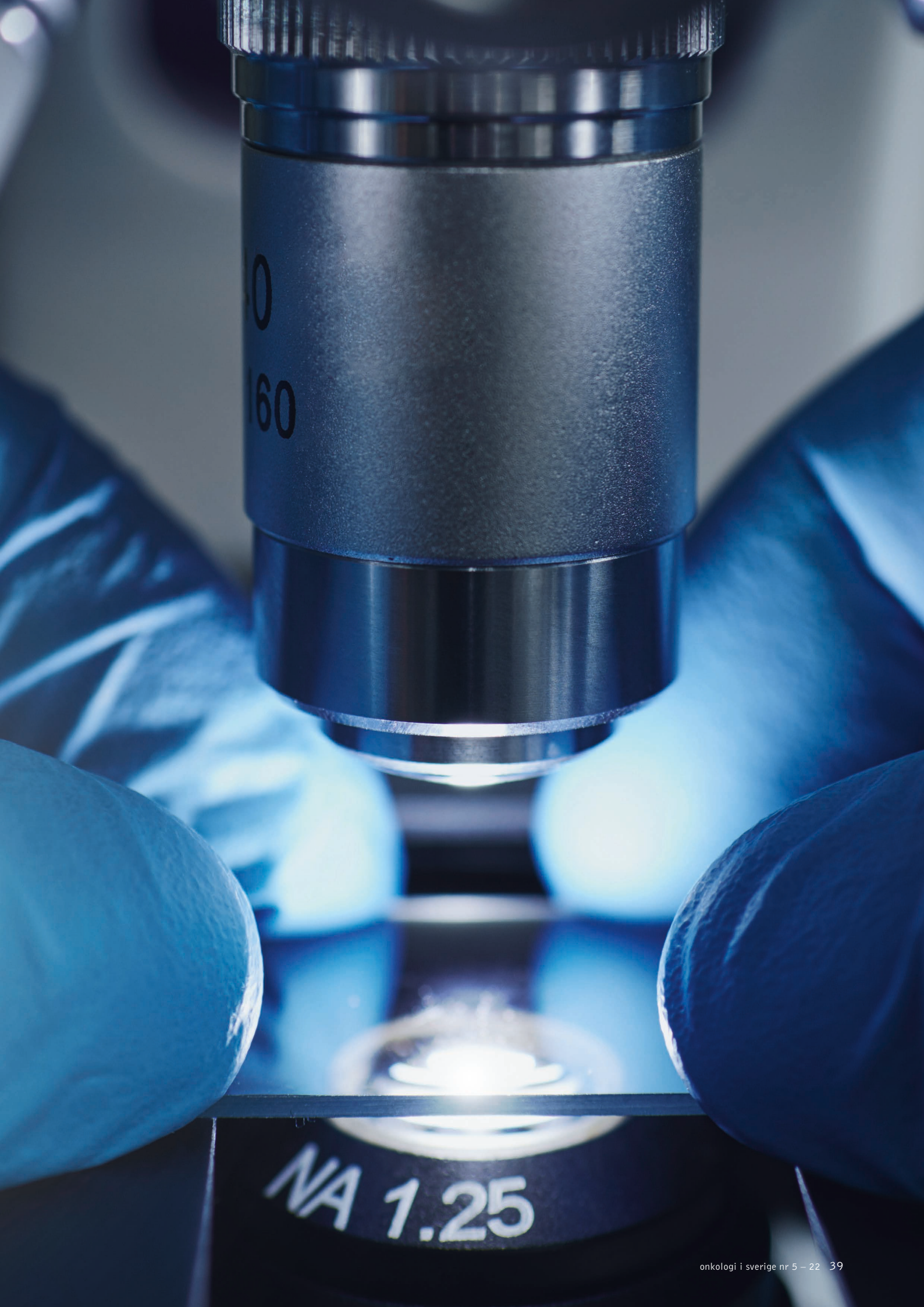
▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.
Minjuvi (tafasitamab), 200 mg, pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Rx. EF. ATC-kod: L01FX12 Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar. **Indikation:** MINJUVI är indicerat i kombination med lenalidomid följt av MINJUVI monoterapi 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.

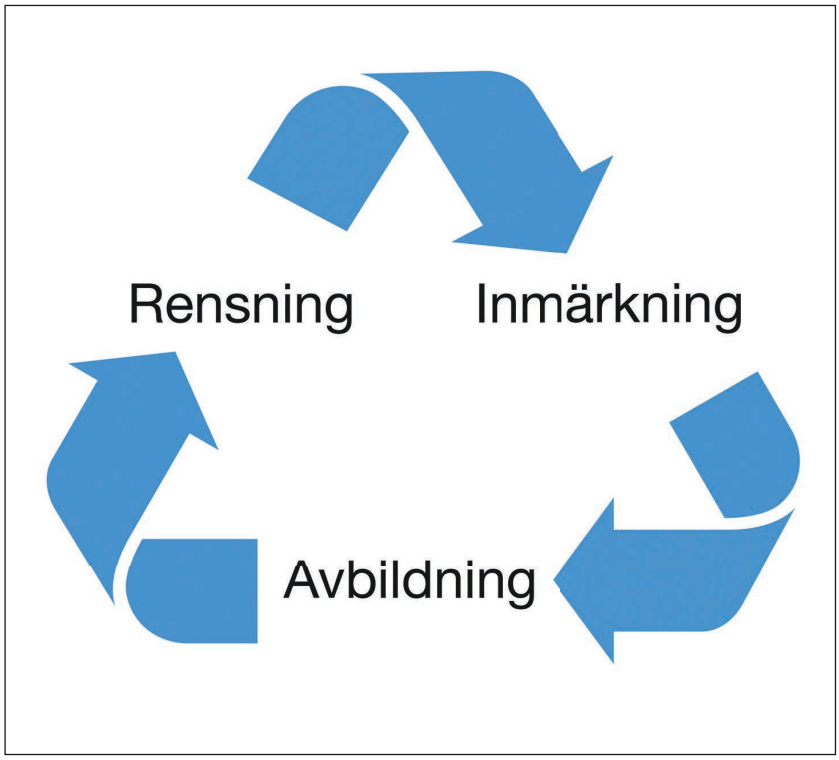


En helt ny typ av mikroskopiplattform ska öka tydligheten vid diagnostisering av cancertumörer. Metoden genererar stora mängder information att tolka, vilket sker med hjälp av artificiell intelligens. Tekniken innebär också nya möjligheter för hjärnforskningen. Här beskriver **Nils Norlin**, forskare vid Lunds universitet, den senaste utvecklingen inom området.

Ny **mikroskopteknik** kan ge **bättre** diagnostisering av **cancertumörer**

Dagens cancerdiagnostik och patologi är resultatet av otaliga framgångar genom åren och som i de allra flesta fall nått till en nivå där undersökningar av vävnadssnitt oftast kan ge svar på ja/nej-frågan om det är cancer eller inte. Stratifiering och subklassificeringar av vissa cancerformer kan visserligen fortfarande vara utmanande men i stort har vi redan nu nått väldigt långt. Vad finns det kvar att göra? Och vilka tekniska hjälpmedel kan i framtiden an-


NA 1.25



Figur 1. Illustration av ett så kallat iterativt avbildningsflöde som exempelvis startar med att ett vävnadsnitt inmärks med markörer, såsom antikroppar, följt av avbildning i mikroskop och därefter rensning av inmärkta markörer. Därefter kan nästa iteration startas med en ny inmärkning. En undersökning av ett vävnadssnitt kan inkludera 10-tals iterationer tills alla markörer har detekterats.

vändas för att ytterligare förbättra diagnostik och kanske i synnerhet hjälpa prognostisera utfallet av enskilda patienters behandlingar med ännu större framgång?

Nedan diskuteras nya landvinningar inom mikroskopi under samlingsnamnet spatiell (rumslig) molekylär profilering som börjar fira framgångar vad gäller identifieringen av nya biomarkörer för förbättrad precisionsmedicin.

I vanliga fall när ett vävnadssnitt eller tumörmicroarray (TMA) undersöks görs en H&E-infärgning för att förtydliga morfologi och därtill detekteras troligen några väl valda biomarkörer, ett protein av intresse eller mRNA beroende på typ av cancer. Dessa biomarkörer kan detekteras genom antikroppsinmärkningar om biomarkören är ett protein, eller fluorescerande in situ-hybridisering (FISH) för mRNA-biomarkörer. Oftast sker undersökning av varje ny (bio)markör på ett separat vävnadssnitt, något som är tidskrävande om de inte utförs parallellt. Jämförelser av (sam)lokalisation gentemot andra biomarkörer kan inte heller göras exakt om inte flera biomarkörer detekteras på samma vävnadssnitt.

Sekvensering används med ökande frekvens inom cancerdiagnostik. Det är ett kraftfullt komplement till mikroskopi och ger information om eventuella genfusioner, mutationer eller förändrade transkriptomuttryck. I och med att vävnaden dissocieras, löses upp, för att extrahera DNA eller mRNA (gäller även för encellssekvensering) förlorar vi dock information om cellernas rumsliga kontext och därmed även information om relationerna celler emellan.

De senaste åren har flera olika tekniker utvecklats för att övervinna ovan nämnda begränsningar med bibehållen information om cellernas relativa positioner för att kunna undersöka många olika biomarkörer (protein, mRNA, etc.) i ett och samma vävnadssnitt genom en iterativ inmärkningsstrategi.

AUTOMATISERAD INMÄRKNING

Generellt sett utförs detta mikroskopibaserade förfarande i tre steg (Figur 1). Först sker en inmärkning som ofta utgörs av fluorescensinmärkta antikroppar och prob-DNA som binder till motsvarande mRNA eller DNA-sekvenser (sker ofta i ett steg men kan också vara uppdelat i en första inmärkning och en sekundär reporterinmärkning). Inmärkningen sker idealt sett automatiserat med ett fluidiksystem kopplat till mikroskopet. I och med att inmärkningarna även innehåller färgämnen, så kallade fluoroforer, kan man med laserljus excitera dessa så att fluorescensljus skickas ut (med en längre våglängd än excitationsljuset) vilket lätt kan detekteras av en mikroskopkamera. Avbildning med mikroskopi görs även det automatiserat då många små synfältsområden måste fotograferas och sammanfogas till en stor bild för att täcka hela vävnadssnittet. Därefter sker en rensning av inmärkningen vilket gör att all fluorescens försvinner. Detta kan ske på olika sätt men ofta tillsätts kemikalier genom fluidiksystemet[1]. För att detta iterativa arbetssätt skall kunna fungera krävs alltså en kombination av mikroskopi och ett fluidiksystem som hanterar vätsketransporten (av analysprober, till exempel antikroppar och rensningsvätskor) vilket också innebär nya tekniska utmaningar.

Förutom detektion av protein med antikroppar är mRNA en viktig biomarkör. För diagnostik av vävnadssnitt detekteras mRNA nästan uteslutande genom FISH där fluorescensinmärkta prob-DNA tillsätts med komplementär sekvens till det mRNA man vill detektera och avläsningen av fluorescenssignalen sker i mikroskop. Denna metod liksom inmärkning med antikropper ger subcellulär lokalisering och dessa metoder har funnits i decennier och är väl etablerade[2]. Nyligen har metoder för så kallad iterativ FISH dykt upp som möjliggör detektion av många fler mRNA-molekyler samtidigt[3, 4]. Metoderna för iterativ FISH är i princip snarlika de FISH-protokoll som redan är etablerade i klinik och har lite olika upplägg, men grundprincipen är att först tillsätta en stor mängd olika DNA-prober som har en komplementär sekvens till det mRNA man vill detektera med flera olika sekvenser per mRNA. Därefter tillsätts fluorescensinmärkta avläsningsprober som efter avbildning kan rensas bort inför nästa omgång (iteration). För varje iteration görs avläsningen med kamera i ett högupplösande mikroskop där intensi-

tetsprickar anger lokalisering av en mRNA-molekyl (Figur 2b).

SKAPAR EN PSEUDOFÄRG

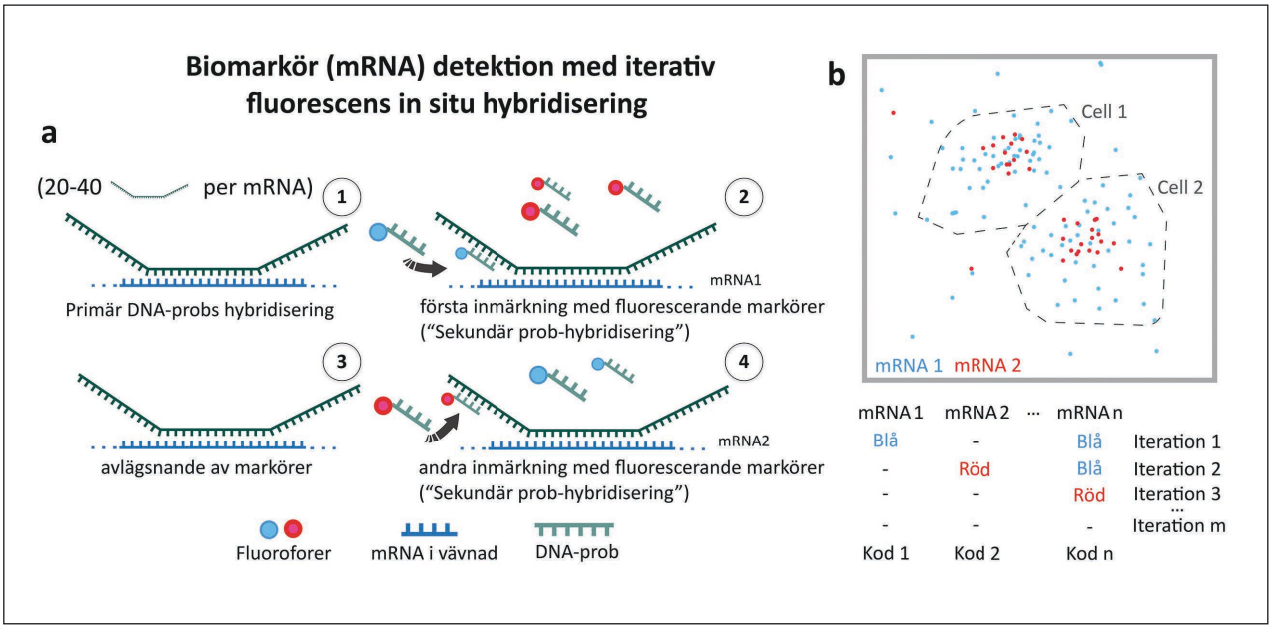
Genom antingen en specifik färgkombination eller binär kombination (signal eller ingen signal) skapas en kod som representerar en viss typ av mRNA-molekyl. Med hjälp av en ”kodbok” kan vilken mRNA som motsvaras av vilken färgkombination, eller så kallad pseudofärg, utläsas efter att alla iterationer utförts. I dagsläget är mycket av detta arbete fortfarande på forskningsstadiet och det återstår en del arbete med att etablera dessa metoder i klinisk kontext men med detta tillvägagångssätt kan principiellt tusentals koder avläsas vilket betyder att lika många olika mRNA-molekyler kan detekterats i ett vävnadssnitt[4,5]. En tidigare begränsande faktor har varit att de DNA-prob-bibliotek som behövs varit dyra och komplicerade att tillverka då de innehåller tiotusentals eller hundratusentals olika sekvenser för att täcka hela transkriptomet. Men såsom kostnaden för sekvensering har sjunkit brant de senaste åren har även priserna sjunkit för att generera DNA-prober.

De senaste drygt tio åren har det skett en mindre revolution inom preparering av vävnadsprover där större vävnadsbiopsier kan göras nästintill transparenta främst genom kemikaliska behandlingar i olika steg[6]. Därefter avbildas provet med mikroskopi i en vätska som har ett passande brytningsindex vilket minimerar ljusspridningen. Det gör att cancerbiopsier kan undersökas i sin helhet utan att först behöva göra några vävnadssnitt. Mycket av det vi kan studera i 3D kan givetvis också ofta studeras i 2D med ett antal vävnadssnitt, men det finns ett antal lovande aspekter som lättare kan kvantifieras och undersökas i 3D. Ett sådant exempel är studier av intratumör heterogenitet i solida tumörer samt biomarkörer baserade på till exempel olika (ofta statistiska) analyser av blodkärl i och utanför tumörvävnad. Biopsianalyser i 3D kan ses som ett komplement och möjliggör jämförelser med mer standardiserade undersökningar i och med att formalinfixerad och paraffininbäddad vävnad kan även återparaffineras efter mikroskopianalys[7]. För 3D-mikroskopering av tumörbiopsier har det visat sig att en metod kallad ljusskiktsmikroskopi är särskilt lämpad på grund dess kapacitet för hög spatiotemporal upplösning[8]. Försök görs även att kombinera ljusskiktsmikroskopi med spatiell molekylär profilering för ännu snabbare analyser. Framtiden kommer att utvisa om denna fördel är tillräckligt stor för att automatiseras och implementeras i framtida kliniska undersökningar.

AKTIVT FORSKNINGSOMRÅDE

Exakt hur den rika information som kan fås från dessa tekniker bäst ska tolkas och kunna korreleras till diagnos och prognos är fortfarande ett öppet forskningsfält, likaså saknas standarder för passande metadata och filformat.

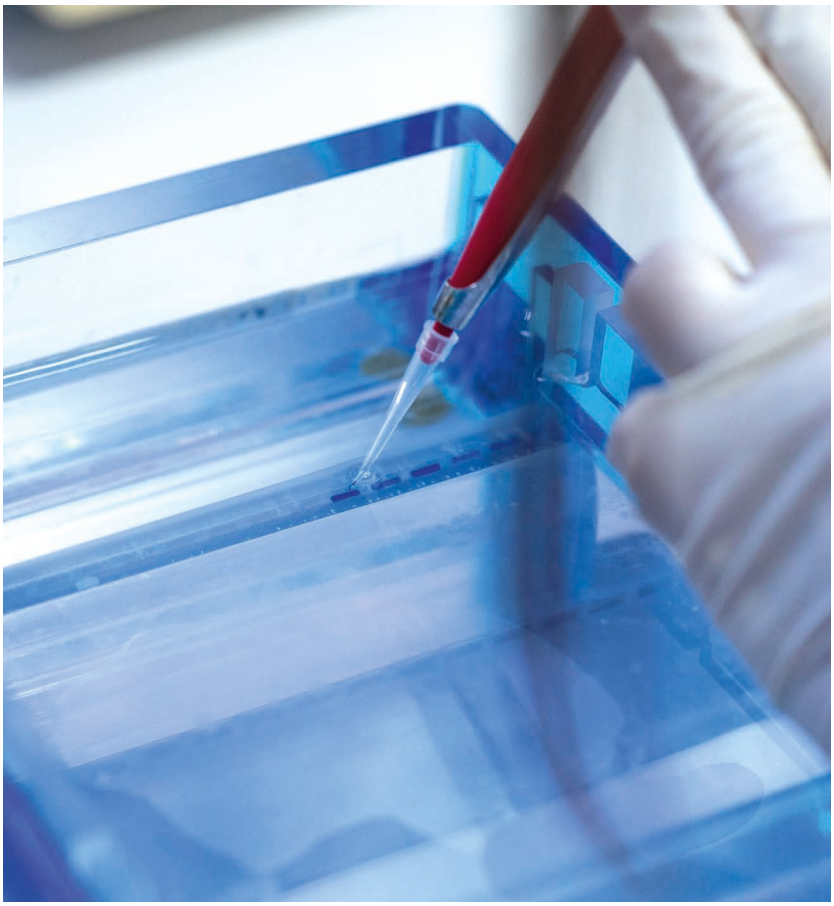
Ovan har protein- och mRNA-detektion diskuterats, men liknande tillvägagångssätt kan också möjliggöra detektion av andra biomarkörer som sällan studerats i rumslig kontext såsom exempelvis DNA-metylering och kromatinaccessiblitet. Kombinerat kan alla dessa olika biomarkörer utgöra ett starkt komplement till morfologiska vävnadstudier (digital patologi) och kommer att medföra förbättrade AI-algoritmer för diag-



Figur 2. Illustration av ett iterativt detektionsförfarande av olika mRNA i vävnad, exempelvis från en tumörbiopsi, med fluorescerande in situ-hybridisering (FISH). (**a**) Först tillsätts primära DNA-prober till vävnaden för att identifiera olika mRNA-molekyler och sekundära prober används för att iterativt bestämma vilka mRNA-molekyler som detekteras med mikroskopi. (**b**) Illustration av mRNA-detektion genom iterativ FISH med subcellulär lokalisering (mRNA1-lokalisering till cytoplasman, mRNA2-lokalisering till cellkärnan). Viss variation finns mellan olika metoder, men grundprincipen är att efter att alla iterationer utförts kan man med hjälp av en ”kodbok” utläsa vilken typ av mRNA-molekyl som motsvaras av en specifik färgkombination (pseudofärg) eller binär kombination (signal eller ingen signal). I princip kan tusentals koder avläsas på detta sätt vilket betyder att lika många olika mRNA-molekyler kan detekterats i ett cell- eller vävnadsprov[4,5].

nostik/prognostik. AI/djupinlärning har även visat goda resultat vad gäller att särskilja (segmentera) ut enskilda celler i vävnad, något som är viktigt för att kunna korrelera vissa uttryck till en specifik cell, men dessa metoder måste också verifieras ytterligare för kliniskt bruk. Även utveckling av programvara för visualisering av stora och multidimensionella dataset och uppskalning av dataanalys till datakluster är ytterligare några av de utmaningar som väntar. I dagsläget har mikroskopidata av förklarliga skäl inte samma krav vad gäller patientsäkerhet som sekvensering av patientprover, såsom användning av säkra beräkningskluster för analys av sekvenseringsdata. Men i takt med att spatiell molekylär profilering utvecklas och kommer att generera ännu mer ”sekvenseringslik” data (till exempel med in situ-sekvensering[9]) kommer även nya etiska frågeställningar att dyka upp för några av dessa metoder, något som givetvis alltid är viktigt att ta hänsyn till för att garantera patientsäkerheten.

Arbetet med att överbrygga ovan nämnda utmaningar sker på många ställen i världen i detta aktiva forskningsområde. Forskning bedrivs inte bara utomlands utan numera också på Lunds universitet, Karolinska Institutet och Scilifelab. Med säkerhet kommer inte alla av de kombinationer av biomarkörer (till exempel tusentals olika mRNA) som vi kan mäta vara relevanta. Säkert är också att i takt med att nya och mycket dyra behandlingar läggs till arsenalen ökar behovet ytterligare av att veta att vi ger rätt behandling till rätt patient. Även om bara ett litet fåtal visar sig bära värdefull information i sin rumsliga lokalisering kommer vi att ha många nya möjligheter att ställa diagnos och prognos med högre precision och bättre kunna välja behandlingsstrategier, till glädje för otaliga cancerpatienter världen över.



REFERENSER:

1. Codeluppi, S., Borm, L.E., Zeisel, A., La Manno G., van Lunteren J., Svensson C. & Linnarsson S. Spatial organization of the somatosensory cortex revealed by osmFISH. Nat Methods. (2018).

2. Femino A.M., Fay F.S., Fogarty K. & Singer R.H. Visualization of single RNA transcripts in situ. Science. (1998).

3. Chen K.H., Boettiger A.N., Moffitt J.R., Wang S. & Zhuang X. RNA imaging. Spatially resolved, highly multiplexed RNA profiling in single cells. Science. (2015)

4. Eng C.L., Lawson M., Zhu Q., Dries R., Koulena N., Takei Y., Yun J., Cronin C., Karp C., Yuan G.C. & Cai L. Transcriptome-scale super-resolved imaging in tissues by RNA seqFISH. Nature. (2019).

5. Xia C., Fan J., Emanuel G., Hao J. & Zhuang X. Spatial transcriptome profiling by MERFISH reveals subcellular RNA compartmentalization and cell cycle-dependent gene expression. PNAS. (2019)

6. Ueda, H.R., Ertürk A., Chung K. Gradinaru V., Chédotal A., Tomancak P. & Keller P.J. Tissue clearing and its applications in neuroscience. Nat Rev Neurosci. (2020).

7. Tanaka N., Kanatani S., Tomer R., Sahlgren C., Kronqvist P., Kaczynska D., Louhivuori L., Kis L., Lindh C., Mitura P., Stepulak A., Corvigno S., Hartman J., Micke P., Mezheyeuski A., Strell C., Carlson J.W., Fernández Moro C., Dahlstrand H., Östman A., Matsumoto K., Wiklund P., Oya M., Miyakawa A., Deisseroth K. & Uhlén P. Whole-tissue biopsy phenotyping of three-dimensional tumours reveals patterns of cancer heterogeneity. Nat Biomed Eng. (2017)

8. Glaser A.K., Bishop K.W., Barner L.A., Susaki E.A., Kubota S.I., Gao G., Serafin R.B., Balaram P., Turschak E., Nicovich P.R., Lai H., Lucas L.A.G., Yi Y., Nichols E.K., Huang H., Reder N.P., Wilson J.J., Sivakumar R., Shamskhou E., Stoltzfus C.R., Wei X., Hempton A.K., Pende M., Murawala P., Dodt H.U., Imaizumi T., Shendure J., Beliveau B.J., Gerner M.Y., Xin L., Zhao H., True L.D., Reid R.C., Chandrashekar J., Ueda H.R., Svoboda K. & Liu J.T.C. A hybrid open-top light-sheet microscope for versatile multi-scale imaging of cleared tissues. Nat Methods. (2022)

9. Ke R., Mignardi M., Pacureanu A., Svedlund J., Botling J., Wählby C. & Nilsson M. In situ sequencing for RNA analysis in preserved tissue and cells. Nat Methods. (2013)

NILS NORLIN, BITRÄDANDE FORSKARE,
MOLEKYLÄR NEUROMODULERING,
LUNDS UNIVERSITET,
NILS.NORLIN@MED.LU.SE





CSCC
Kutan skivepitelcancer

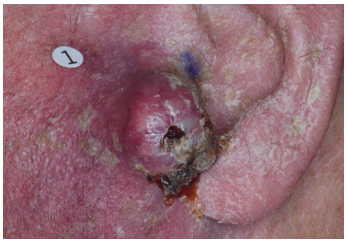
LIBTAYO® (cemiplimab)

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



Att obesitas är en kronisk, komplex sjukdom och att patienterna ska bemötas med respekt och vänlighet är självklarheter på Överviktscentrum, en av landets få specialistmottagningar för obesitas. Från vänster: Liisa Tolvanen, dietist, Ylva Trolle Lagerros, medicinsk chef, Maria Lidman, enhetschef och Jelena Mossiaguine, läkare.

Överviktscentrum
– *en specialistklinik*

Obesitas och övervikt är ett globalt, snabbt ökande folkhälsoproblem. Mer än halva Sveriges vuxna befolkning lever idag med övervikt (BMI över 25). Omkring 16 procent har obesitas (BMI över 30), en kronisk sjukdom som ökar risken för en mängd olika sjukdomar, bland annat 13 olika former av cancer. Men trots att obesitas idag utgör en hälsorisk i klass med rökning är det ofta svårt för obesitaspatienter att få vård. Fördomar, okunskap, skamkänslor och dåligt bemötande (du får skylla dig själv-attityd) gör att många av dem tvekar att söka medicinsk hjälp, även vid tydliga sjukdomssymtom.

Obesitas är klassad som en kronisk sjukdom sedan 1997, men ses fortfarande i hög grad av många som en helt och hållet självförvållad sjukdom – som enkelt kan botas genom att bara äta lite mindre.

De senaste åren har dock kunskapen om att obesitas är en komplex sjukdom med många tänkbara bakomliggande mekanismer ökat. Fyra nya läkemedel har blivit godkända för behandling. Bara ett av dem ingår dock än så länge i högkostnadsskyddet, vilket innebär att merparten av patienterna inte har råd att köpa de aptithämmande medicinerna.

Tidigare i år kom nya nationella riktlinjer som man hoppas ska förbättra vården för de 1,4 miljoner svenskar som har obesitas.

Det finns i nuläget endast ett fåtal specialistmottagningar i landet för dessa patienter, som oftast är hänvisade till primärvården.

Onkologi i Sverige har besökt Överviktscentrum i Stockholm, som öppnade 2019 och är en del av Akademiskt specialistcentrum. Här behandlas omkring 1 200 patienter från 16 års ålder från hela regionen. 40 procent av de inskrivna patienterna är under 25 år med ett genomsnittligt BMI på 41 vilket motsvarar en kroppsvikt på cirka 115 kg för någon som är 172 cm lång.

Behandlingen, som kan pågå i upp till två år, är personcentrerad och utförs av team som består av läkare, sjuksköterskor, dietister, fysioterapeuter, hälsopedagog och KBT-terapeuter. Vid inskrivningen tilldelas varje patient en personlig handledare som följer henne/honom under hela behandlingen. Vid behov och i samråd med läkare kan patienten få remiss till magsäcks- och obesitaskirurgi.

fetmarelaterad **cancer**



Ökad risk för 13 olika cancerformer

”Men vi ser bara toppen på ett isberg”

– Det har hänt så mycket de senaste två åren. Nya läkemedel och nationella riktlinjer gör att vi nu har fantastiska möjligheter att hjälpa våra patienter. Det vi ser här hos oss är bara toppen av ett isberg. Obesitas är en kronisk och snabbt ökande sjukdom i hela världen.
Det säger Ylva Trolle Lagerros, specialist i internmedicin och medicinskt ansvarig chef på Överviktscentrum (ÖC), som har runt 1 000 patienter från hela Stockholmsregionen inskrivna för behandling av obesitas.

Varje år tar ÖC emot 1 200 remisser från primärvården, skolläkare och andra specialistenheter, varav ungefär hälften godkänns och går vidare till behandling.
Omkring 40 procent av patienterna här är under 25 år, med ett genomsnittligt BMI (Body Mass Index) på 41. Det motsvarar en kroppsvikt på mellan 130 och 135 kg för den som är medellång.

Ett BMI över 25 räknas som övervikt. Gränsen för obesitas är ett BMI över 30.

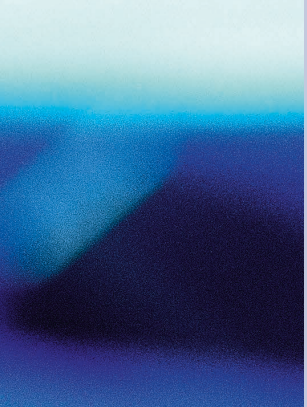
– Alla vet att det är ohälsosamt att väga för mycket, men många unga lever i en miljö och har en livssituation där det är svårt att hålla vikten. Obesitas är en komplex sjukdom, med många bakomliggande mekanismer, varav en del ännu är okända.

BUKFETT UTGÖR STÖRSTA RISKEN

Det är inte bara rökning, sol- och matvanor som ökar risken för att få cancer. Övervikt och obesitas (ju mer fettmassa, ett BMI över 30, desto högre risk) som numera anses vara en minst lika stor riskfaktor, kan kopplas till en ökad risk för att utveckla följande 13 cancerformer:
Bröstcancer, pankreascancer, levercancer, livmodercancer, magsäckscancer, esofaguscancer, myelom, njurcancer, sköldkörtelcancer, tjock- och ändtarmscancer och äggstockscancer.

Mer än två procent av alla cancerfall i Sverige är kopplade till övervikt och obesitas. Störst risk utgör så kallat bukfett. En person med övervikt har ofta en låggradig inflammation i kroppen samt förhöjda värden av insulin och andra liknande tillväxtfaktorer som gynnar cancercellers utbredning och överlevnad. I fettväven produceras också ämnen som gör att tumören växer, bland annat östrogen.

Övervikt och fetma leder ofta till en sämre prognos för den som har fått en cancerdiagnos.



Ylva Trolle Lagerros, forskare och medicinskt ansvarig chef på Överviktscentrum, har arbetat med obesitas i många år och tycker att det är bra att sjukdomen, som ökar risken för många cancerformer, nu uppmärksammas mer.

– Det finns väldigt många olika individuella orsaker bakom viktökning. Här erbjuder vi därför en hel palett av skräddarsydda behandlingar, säger Ylva Trolle Lagerros och tillägger att det för många av obesitaspatienterna handlar om att gå ned i vikt för att till exempel komma upp på en transplantationslista, få en knäledsoperation eller att bli accepterad för IVF-behandling. Att få behandling i tid spelar roll.

RISK FÖR 13 OLIKA CANCERFORMER

Idag vet man att obesitas är en riskfaktor för en rad olika sjukdomar, allt från diabetes, hjärt-kärlsjukdom och reumatiska sjukdomar till 13 olika cancerformer. Övervikt kan leda till en låggradig inflammation i kroppen, en miljö som cancerceller trivs i. Fettväven producerar ämnen som gynnar tumörtillväxten. Övervikt och fetma beräknas ligga bakom cirka tre procent av alla cancerfall i Sverige, och för dessa patienter är prognosen dessutom ofta sämre.

– Det är vanligt att man som överviktig drar sig för att söka vård vid sjukdomssymtom på grund av rädsla för vilket bemötande man ska få. Symtom som till exempel en oväntad viktnedgång kan vara ett tecken på cancer, säger Ylva Trolle Lagerros och konstaterar att obesitas är en starkt stigmatiserande, skamfylld sjukdom.

– En vanlig attityd från omvärlden är att man har sig själv att skylla, att det bara är att sluta äta, men idag vet vi att det är betydligt mer komplicerat än så.

Hon betonar att målet med de behandlingar som ges på ÖC inte enbart handlar om viktnedgång. Här arbetar man i team och man satsar på ett personcentrerat, vänligt och respektfullt bemötande. Man träffar patienterna under en längre tid och har en helhetssyn på patienten.

– Vi strävar efter att våra patienter ska få en ökad livskvalitet. Den egna motivationen är viktig och många gör stora framsteg under den tid, max två år, som de är inskrivna här.

Ylva Trolle Lagerros började intressera sig för obesitas-problematik tidigt.

– Jag skrev faktiskt ett specialarbete om övervikt redan på gymnasiet. Mitt intresse för området började när jag som utbytesstudent på Nya Zeeland gick upp i vikt. Att arbeta med den här patientgruppen var skälet till att jag valde läkarlinjen och jag arbetade så småningom med professor Stephan Rössner i olika omgångar, berättar hon och tillägger att det inte var många läkare som var intresserade av ämnet på den tiden.

FORSKAR OM OBESITASKIRURGI

När Överviktscentrum öppnade 2019 flyttade Ylva Trolle Lagerros dit från Karolinska. Hon är aktiv som forskare inom sambandet mellan levnadsvanor och framtida sjuklighet och har en rad olika studier bakom sig, bland annat epidemiologiska studier om olika konsekvenser av obesitas. En del av hennes pågående forskning handlar om obesitaskirurgi.

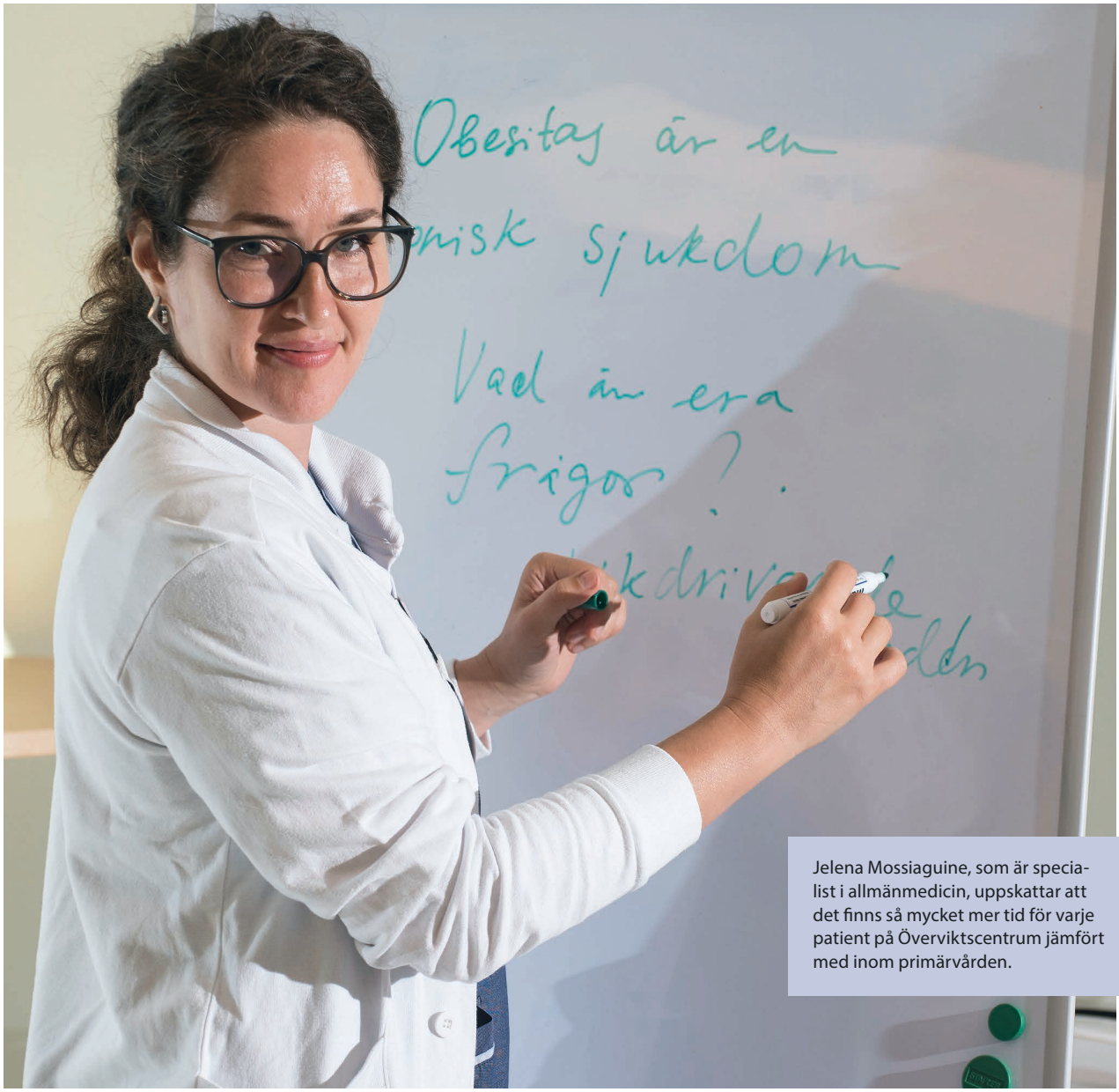
– Den som kvalar in till oss kvalar också in till operation, men vi är inte kirurger utan samarbetar med de sjukhus i regionen som gör obesitaskirurgi. Förra året gjordes omkring 4 000 obesitasoperationer i Sverige. Operation är ofta effektivt, men det är ingen hundraprocentig garanti för att behandla obesitas framgångsrikt. Om man får ett återfall i sin sjukdom efter operation blir skuldbördan oftast ännu svårare att bära. En av våra studier har också visat att det kan finnas en ökad risk för psykiatrisk sjuklighet efter obesitaskirurgi.

Att obesitas är klassad som en kronisk sjukdom och att det sedan i år finns nya nationella riktlinjer är mycket positivt, anser hon.

– Det har också hänt mycket på läkemedelsfronten. Det finns nu fyra nya läkemedel för viktreduktion. Tyvärr är bara ett av dem subventionerat vilket innebär att patienterna kan få betala över 2 500 kr i månaden för behandling med någon av de nya aptithämmande medicinerna

”Dåligt bemötande i sjukvården gör att många personer med obesitas drar sig för att söka vård trots symtom på andra sjukdomar”, varnar Ylva Trolle Lagerros.





Jelena Mossiaguine, som är specialist i allmänmedicin, uppskattar att det finns så mycket mer tid för varje patient på Överviktscentrum jämfört med inom primärvården.

”Bra bemötande absolut viktigast för utsatt grupp”

– Obesitas är en kronisk sjukdom som kräver uppföljning under lång tid och behandling vid behov. Primärvården är vår viktigaste samarbetspartner, många av våra patienter återvänder dit efter avslutad behandling här, säger allmänläkaren Jelena Mossiaguine, som betonar vikten av ett bra bemötande under hela patientens väg genom vården och uppskattar att det finns så mycket mer tid för varje patient på Överviktscentrum.



"På Överviktscentrum får patienterna inte bara ett respektfullt bemötande – allt på mottagningen är anpassat efter den ofta utsatta patientgruppen", berättar Jelena Mossiaguine.

Stigma, skam, skuld, föraktfullt bemötande är vanliga följeslagare i vardagen för patienter med obesitas. Saker som kan förstärka känslan av utsatthet i kontakt med vården är till exempel för små blodtrycksmanschetter, dåligt anpassade vågar och möbler som inte passar för personer som lider av övervikt eller obesitas.

– Allt sådant har vi tänkt på här, vi har anpassat allt så att det ska passa vår patientgrupp. Vi strävar verkligen efter att bemöta patienterna på bästa möjliga sätt, något de inte alltid är så vana vid, konstaterar Jelena Mossiaguine, som bland annat har varit verksam som husläkare och delaktig i kvalitetsarbete.

Numera föreläser hon om obesitas för både patienter på ÖC och kollegor i primärvården.

– Det är en bra möjlighet för att få höra hur patienterna har det och fundera på hur vi i vården kan bli ännu bättre på att bemöta och hjälpa dem.

– Ibland träffar jag mina tidigare patienter från vårdcentraler där jag själv var husläkare förut, säger hon och tillägger att hon uppskattar att man på ÖC har så nära till olika kompetenser, till exempel dietist, hälsopedagog och kognitiva beteendeterapeuter.

– Förutom samarbetet med primärvården och specialister från andra kliniker arbetar vi även tätt ihop med patientorganisationen HOBS och vi utvecklar olika digitala stöd i vårt arbete, säger Jelena Mossiaguine och betonar att obesitas precis som till exempel diabetes är en kronisk sjukdom.

– Dessa patienter ska ha samma rätt till uppföljning och en självklar rätt att vara kvar inne i systemet, inte behöva börja om från noll vid en eventuell motgång i viktarbetet.

Hon understryker att ett bra bemötande från start kan leda till att patienterna vågar prata om olika symtom som kan vara tecken på farliga följdsjukdomar som till exempel cancer.



Varje patient får en egen handledare

Maria Lidman, arbets- och KBT-terapeut, är enhetschef på Överviktscentrum. ”Här arbetar vi verkligen med person-centrerad vård”, säger hon.

Begreppet personcentrerad vård används ibland lite slarvigt. På Överviktscentrum är det en realitet och en självklar del av behandlingen. Varje patient tilldelas en egen handledare/coach som gör en noggrann kartläggning tillsammans med patienten för att förstå det individuella behovet och anpassa behandlingen efter det.
– Våra patienter har en kronisk sårbarhet, säger enhetschefen och KBT-terapeuten Maria Lidman, som är mycket nöjd med de goda resultat man har sett hittills.

Maria Lidman har arbetat på ÖC sedan 2008 då enheten hörde till Karolinska Universitetssjukhuset (2019 blev verksamheten en del av Akademiskt specialistcentrum).

Hon är arbetsterapeut i grunden och började intressera sig för KBT-terapi när hon arbetade med stressrehabilitering på Danderyds sjukhus.

– Obesitas är en komplex sjukdom som nu börjar tas på medicinskt allvar. Mekanismerna bakom kan vara psykologiska, biologiska och socioekonomiska. I vårt team arbetar vi med alla de delarna och tillsammans med patienten bygger vi en behandlingsplan.

Alla patienterna får en handledare vid inskrivningen som de sedan träffar regelbundet.

– Vi erbjuder också en gruppbehandling med KBT-inslag med max åtta deltagare där vi bland annat arbetar med stresshantering, förklarar Maria Lidman.

Förutom relevant medicinsk behandling med bland annat aptithämmande läkemedel får patienterna också fysisk aktivitet utskrivet på recept.

– Kostförändring i kombination med fysisk aktivitet är avgörande för ett bra resultat. Men att ändra sina levnadsvanor och sitt beteende handlar inte bara om psykologi. De nya läkemedel som finns idag är så viktiga för behandlingen, vi hoppas att fler ska ingå i högkostnadsskyddet så småningom.


Liisa Tolvanen
Specialistdietist / KBT-terapeut
Övervikтscentrum
Dietist
Ben & Jerry's
Peace Pond
MAGNUM
COLLECTION
Daim
Daim strut (100 g)
338 kcal



Liisa Tolvanen, specialistutbildad dietist, betonar att beteendeförändring bäst skapas via samtal. ”Våra handlingsplaner utarbetas i tätt samarbete med patienten.”

”Samtal viktigaste verktyget för en beteendeförändring”

– Det finns en stark koppling mellan mat och känslor hos vissa patienter med obesitas. Bakom svårigheter med vikthantering finns en rad komplexa bakomliggande orsaker som till exempel stress, sömnbrist, psykisk ohälsa och genetiska orsaker. Vårt viktigaste verktyg för beteendeförändring är samtalet. Vi skapar en allians med patienten och lägger upp en handlingsplan tillsammans.

Det säger den specialistutbildade dietisten Liisa Tolvanen som har arbetat på Överviktscentrum sedan 2013 (då det hörde till Karolinska) och som också är doktorand hos Ylva Trolle Lagerros.

– Det som lockade mig till obesitasområdet är att det är så komplext. Att arbeta med beteendeförändring som är en central fråga i behandlingen här är en utmaning. Det finns inga givna svar, alla våra patienter är olika, säger Liisa Tolvanen, som precis som de andra i teamet är personlig handledare för flera patienter.

Hon betonar att alla patienter på ÖC är där frivilligt och att behandlingen till stor del bygger på samarbete och förtroende.

– Det kan vara känsligt att berätta om sina mat- och dryckesvanor och därför måste vi som behandlare vara lyhörda och respektfulla.

Självklart är matvanorna en central fråga i behandlingen men hon betonar att det inte, som många kanske tror, handlar om att patienterna äter ohälsosam mat.

– Nej, många äter bra mat. Det är den samlade helhetsbilden om matvanor och andra faktorer som kan påverka vikten som är väsentlig. Att förändra levnadsvanor kan vara ett mödosamt arbete. Vi finns här för att stötta patienten i den processen och hantera de utmaningar som kan uppstå.

– På våra föreläsningar för patienterna försöker vi fylla i en del kunskapsluckor och uppmuntrar dem att äta på ett mer hälsosamt vis.

Liisa Tolvanens forskning med Ylva Trolle Lagerros som handledare handlar om obesitaskirurgi.

– Jag forskar om de patienter som trots kirurgi går upp i vikt igen, hur de hanterar det och hur de upplever stödet från vården.



"Patienter med obesitas äter inte alls bara ohälsosam mat", säger Liisa Tolvanen, som betonar att viktproblematik handlar om många andra faktorer.



”Ingen vill skylta med medlemskap hos oss – övervikt är så skuldbelagt”



Jenny Vinglid är sedan tio år generalsekreterare i en organisation som ingen öppet vill vara medlem i – trots att medlemsunderlaget och behovet av stöd bevisligen är rekordstort. Riksförbundet HOBS – Hälsa Oberoende av Storlek – är Sveriges enda patientorganisation för personer med övervikt och obesitas.
– Att leva med övervikt är så skuldbelagt i dagens samhälle att ingen vill skylta med att vara medlem hos oss. Vi har därmed hamnat i en Moment 22-situation – utan registrerade medlemmar får vi inga statliga bidrag.

Jenny Vinglid, som är beteendevetare och organisationsutvecklare, rekryterades 2012 till tjänsten som generalsekreterare på Överviktigas Riksförbund (numera HOBS) som grundades 1995.

HOBS målsättning är att genom politiskt påverkansarbete motverka diskriminering av – och förbättra vården för – personer med övervikt eller obesitas, det vill säga ungefär hälften av Sveriges befolkning.

– Med tanke på hur många som är drabbade borde vårt medlemsantal vara betydligt högre, men på grund av våra begränsade ekonomiska resurser kan vi inte jobba med riktad medlemsvärvning. Eftersom vi når ut till omkring 70 000 personer i veckan via sociala medier och fokusgrupper vet vi att behovet av stöd och rådgivning är enormt. Utmaningen är att de människor som vi riktar oss till inte vill registrera sig som medlemmar i HOBS på grund av risken för att bli ännu mer stigmatiserade. De vill vara anonyma, säger Jenny Vinglid.

NOLLTOLERANS MOT VIKTSTIGMA

Att det nu finns nationella riktlinjer för obesitasvård och att allt fler förstår att det handlar om en kronisk sjukdom är viktiga steg framåt, anser hon.

– Vi arbetar för nolltolerans mot viktstigma. Många av våra medlemmar känner sig vilsna och dåligt bemötta i vården. I primärvården är okunskapen om obesitas stor och kriterierna för att få hjälp skiljer sig åt mellan regionerna. Av de nio specialistmottagningar som finns i landet är Överviktscentrum, som vi har ett bra samarbete med, i framkant enligt patienterna.

Med tanke på att obesitas är en så komplex sjukdom tycker hon att det är anmärkningsvärt att blivande läkare bara får några timmars utbildning i ämnet. Hon välkomnar att Cancerfonden uppmärksammar kopplingen mellan obesitas och många cancersjukdomar.

– Det är till oss man vänder sig anonymt för att få råd och stöd via vår stödverksamhet, chatt eller telefon. Många vet inte hur de ska göra för att söka specialisthjälp och vi får ofta höra att de blir uppläxade när de söker för olika symtom som kan vara tecken på cancer. Vi förmedlar kunskap och fungerar som spindeln i nätet.

LEVER MED OSÄKER EKONOMI

För att HOBS ska kunna bedriva en fungerande verksamhet behövs det ekonomiskt stöd.

– Idag lever vi på olika tidsbegränsade projektbidrag och vet inte från ena året till det andra hur mycket stöd vi kommer att få. Den osäkerheten gör att det är svårt att rekrytera personal, konstaterar Jenny Vinglid, som hoppas att HOBS trots registreringsproblematiken snart ska få samma statsbidrag som liknande patientorganisationer.

– Det är hög tid att satsa på den omfattande sjukdomsgrupp som vi riktar oss till. Samsjuklighet är vanligt och utebliven eller dålig vård kan leda till följdsjukdomar som är dyra för samhället.

– Men jag ser trots allt positivt på framtiden, inte minst tack vare de nationella riktlinjerna som kommer att leda till ökad kunskap om övervikt och obesitas. Att det har kommit nya effektiva läkemedel är också bra. Det är dock beklagligt att de hittills inte är subventionerade för de flesta patienter har inte råd att betala för behandlingen.

Läs mer om HOBS på:
www.hobs.se
www.nolltoleransmotviktstigma.se

SAMTLIGA TEXTER OM ÖVERVIKT:

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT
FOTO: BOSSE JOHANSSON



fetmarelaterad **cancer**



Kvarstående cancerrisker efter **högt BMI som barn**

Personer som haft högt BMI som barn har en förhöjd risk för fetmarelaterad cancer senare i livet, även om de varit normalviktiga som unga vuxna. Det visar en studie från Göteborgs universitet.

Fetmarelaterad cancer utgör en betydande grupp cancerformer, varav många ökar i befolkningen. Sjukdomar som ingår är bland andra cancer i munhåla, lever, galla, bukspottskörtel, tjocktarm, ändtarm och sköldkörtel, malignt melanom och blodcancer.

Kopplingen mellan högt vuxen-BMI och förhöjd risk för fetmarelaterad cancer är känd sedan tidigare. Däremot har det varit oklart hur stor motsvarande risk är efter övervikt eller fetma i unga år. Här beskriver **Jimmy Célind** och hans forskarkollegor hur den nya kunskapen ser ut.

Cancer har en betydande inverkan på den globala sjukdomsbördan. Ett av sex dödsfall globalt beror på cancer, och baserat på de senaste trenderna förutspås cancerförekomsten i världen öka med 60 procent under de kommande två decennierna[1]. Fetma betraktas nu som en av de viktigaste förebyggbara orsakerna till cancer i världen. Studier har uppskattat att 30-50 procent av alla cancerfall i världen skulle kunna förebyggas genom eliminering av riskfaktorer och införande av effektiva preventiva strategier[1]. Listan över cancerformer som betraktas som fetmarelaterade fortsätter att utökas i takt med att nya forskningsrön kommer ut[1-3]. Förebyggandet av fetmarelaterad cancer kräver att tidsfönster identifieras för när preventiva åtgärder har störst chans att vara effektiva. Med tanke på att många fetmarelaterade cancerformer uppvisar lång latens från första förändring på molekylär nivå till kliniska symtom, är riskfaktorer som uppstår tidigt samt ackumuleringen av risker under livscykeln sannolikt av betydelse.

Högt kroppsmasseindex (BMI) i både barndom och under ungdomstiden har rapporterats vara associerat med ökad risk för vissa fetmarelaterade[4] cancersjukdomar i vuxen ålder[3-5]. Få studier har dock genomförts av kopplingen mellan BMI under uppväxten och risken för fetmarelaterad cancer som sammansatt grupp, och resultaten har varit inkonklusiva[6,7]. Nyligen visade en stor kohortstudie av israeliska militärer på en koppling mellan förhöjt BMI i ung vuxen ålder och ökad risk för vissa, men inte alla, cancerdiagnoser. Denna högkvalitativa studie är användbar för att förfina klassificeringen av cancer som antingen fetmarelaterad eller icke fetmarelaterad.

Fetmarelaterad cancertyp	ICD10	ICD8-9	Antal fall
Oral cancer‡	C00–C14	140–149	130
Matstrupscancer (adenokarcinom)	C15†	150†	36
Magsäck	C16.0	151.0	22
Tjocktarm	C18	153	227
Ändtarm	C19–C21	154	159
Lever	C22	155	92
Gallblåsa	C23–24	156	15
Bukspottkörtel	C25	157	101
Malignt melanom‡	C43	172	294
Manligt bröst‡	C50	175	6
Njure (njurcell)	C64	189.0	99
Meningiom	C70	192.1, 192.3	4
Sköldkörtelcancer	C73	193	31
Lymfom‡	C81–C88	200–202	189
Multipelt myelom	C90	203	59
Leukemi‡	C91–96	204–208	98
Totalt antal fall			1562

† Esofaguscancer underklassificerades enligt ICDO3 / SNOMED morfologikoder i adenokarcinom (fetma-relaterat) och skivepitelcancer (icke-fetma-relaterat, visas inte).
‡ Cancer som inte anses vara fetmarelaterad i International Agency for Research on Cancers definition av fetmarelaterad cancer.

Tabell 1. Fetmarelaterade cancerformer är de cancertyper där ökat BMI har fastställts öka risken. Resultaten definierades enligt de internationella klassificeringarna av sjukdomar (ICD) 8–10 topografisystemkoder, som antingen den första registreringen av en överensstämmande huvud- eller bidiagnos i patientregistret, eller som underliggande eller bidragande dödsorsak i dödsorsaksregistret. För dödlighet användes endast den underliggande dödsorsaken.

MÄTNINGAR FRÅN SKOLHÄLSOVÅRDEN

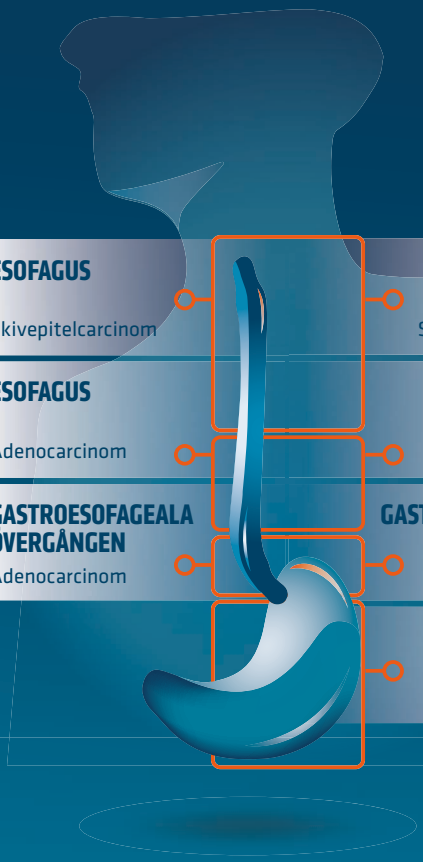
I den aktuella studien testade vi vår hypotes att övervikt i barndomen är förknippad med risken för fetmarelaterad vuxencancer (tabell 1), oberoende av överviktsstatus hos unga vuxna, med hjälp av BMI Epidemiology Study Gothenburg[8]. Denna populationsbaserade kohort initierades med det övergripande målet att studera samband mellan BMI under uppväxt och risken för vuxensjukdom. BMI, och därmed överviktsstatus, före och strax efter puberteten finns tillgängliga för deltagarna i denna kohort. Totalt ingick 36 566 män födda 1945–1961 med längd- och viktmätningar från skolhälsovården i studien. Under uppföljningen på 1,5 miljoner personår efter 20 års ålder (medianuppföljning 41,3 år, interkvartilintervall 37,7–45,6 år) inträffade 1 562 fetmarelaterade cancerdiagnoser (32 procent av alla cancerdiagnoser) och 570 dödsfall (55 procent av alla dödsfall i cancer) på grund av cancer klassad som fetmarelaterad.

Vi fann att pojkar med övervikt i barndomen (BMI >17,9 kg/m^2) hade en markant ökad risk för fetmarelaterad vuxencancer och död på grund av fetmarelaterad cancer, jämfört med deras normalviktiga kamrater (tabell 2, panel A). Övervikt hos unga vuxna (BMI 25 kg/m^2) var måttligt associerad med ökad risk för fetmarelaterad vuxencancer, men inte med fetmarelaterad cancerdöd. I en modell som inkluderade både överviktsstatus i barndomen och i ung vuxen ålder i samma analys (tabell 2, panel A) var sambanden mellan övervikt i barndomen och fetmarelaterad cancerincidens och dödlighet robusta. Sambandet mellan övervikt hos unga vuxna och fetmarelaterad cancerincidens nådde inte statistisk signifikans efter justering för övervikt hos barn.

Därefter utvärderade vi effekterna av förändring i överviktsstatus från barndom till ung vuxen ålder på risken för fetmarelaterad vuxencancer. Intressant nog hade män med övervikt i barndomen som normaliserades under puberteten (det vill säga med övervikt vid åtta men inte 20 års ålder) en 38 procents ökad risk för fetmarelaterad vuxencancer, jämfört med män som hade normal vikt både vid åtta och 20 års ålder (tabell 2, panel B). Däremot hade män med övervikt som debuterande under puberteten (övervikt vid 20 men inte åtta års ålder) inte ökad risk för fetma-relaterad cancer i vuxen ålder jämfört med män som hade normal vikt både vid åtta och 20 års ålder (tabell 2, panel B). För att testa stabiliteten av det observerade sambandet mellan övervikt hos barn och risk för fetmarelaterad cancer i vuxen ålder utförde vi analyser som var ytterligare justerade för födelsevikt, barndomslängd eller ung vuxenlängd. Dessa känslighetsanalyser gav väsentligen oförändrade resultat. För att utesluta risken för bias på grund av sjukdomsrelaterad viktminskning gjorde vi analyser där de första tio åren av uppföljningen hade uteslutits, vilket också gav väsentligen oförändrade resultat. Därtill visade analyser

OPDIVO® (nivolumab)

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



LOKALT AVANCERAD[3]

AVANCERAD / METASTASERAD[3]

OPDIVO (nivolumab)	OPDIVO (nivolumab) + kemoterapi	OPDIVO (nivolumab) + YERVOY (ipilimumab)	OPDIVO (nivolumab)
Adjuvant	1L*		2L
ESOFAGUS Skivepitelcarcinom	✓	✓	✓
ESOFAGUS Adenocarcinom	✓		
GASTROESOFAGEALA ÖVERGÅNGEN Adenocarcinom	✓		
VENTRIKEL Adenocarcinom	✓		

*OSCC: PD-L1 ≥1% / GEA: PD-L1 CPS ≥5. **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)

OKTOBER 2022 7356-SE-2200087

Panel A: Övervikt i barndom **och ung vuxen ålder och risk för vuxen fetmarelaterad cancer**		
Separata och kombinerade analyser av överviktsstatus i olika åldrar	**Incidens HR (95% CI) jämfört med normal vikt**	**Dödlighet HR (95% CI) jämfört med normal vikt**
Övervikt i *barndomen (separat analys)*	1,51 (1,26-1,80)	1,38 (1,02-1,87)
Ung vuxen överviktig *(separat analys)*	1,25 (1,05-1,49)	1,15 (0,83-1,59)
Barndom överviktig	1,46 (1,20-1,76)	1,39 (1,00-1,93)*
Ung vuxen överviktig *(kombinerad analys)*	1,09 (0,90-1,33)	0,98 (0,70-1,37)
Panel B: Förändring av överviktsstatus från barndom till ung vuxen ålder och risk för vuxen fetmarelaterad cancerincidens		
	Incidens	
BMI-status vid 8 och 20 år	**HR (95% CI)**	**Totalt antal personer (nantal cancerfall)**
Normal vikt – Normal vikt	Referens	32 519 (1355)
Övervikt – Normal vikt	1,38 (1,09-1,75)	1333 (72)
Normalvikt – Övervikt	1,04 (0,81-1,31)	1753 (71)
Övervikt – övervikt	1,69 (1,31-2,17)	961 (64)

Förkortningar: HR, hazard ratio; CI, konfidensintervall; BMI, kroppsmassindex;
Anm.: Total kohort n = 36 566. Barndom avser åtta år, ung vuxen ålder avser 20 år. Övervikt definierad som BMI 17,9 kg / m2 vid åtta års ålder enligt Centers for Disease Control and Prevention, och som BMI 25 kg / m2 vid 20 års ålder, inklusive både överviktiga och obesa individer.

Tbell 2. Risk för fetmarelaterad vuxencancer i förhållande till överviktsstatus i barndomen och hos unga vuxna. Hazard ratio (HR) för fetmarelaterad vuxencancer beräknades med hjälp av Cox regressionsanalyser justerade för födelseår, födelseland och utbildningsnivå.

Panel A: HR för fetmarelaterad vuxencancerincidens (1562 fall) och dödlighet (570 dödsfall) i förhållande till övervikt i barndomen och ung vuxen ålder, jämfört med normalvikt, det vill säga antingen övervikt vid åtta år (n = 2204, 136 fall, 45 dödsfall) tillsammans med justeringsfaktorerna födelseår, födelseland och utbildningsnivå, eller övervikt vid 20 år (n = 2714, 135 fall, 43 dödsfall) tillsammans med justerfaktorer. I den kombinerade modellen ingick både övervikt hos barn och ung vuxen övervikt, utöver födelseår, födelseland och utbildningsnivå. Total kohort (n = 36 566) som ingår i analyser. * $p < 0,05$

Panel B: HR för fetmarelaterad vuxencancerincidens (n = 1562) för kombinationer av överviktsstatus vid barndom och unga vuxna åldrar beräknades med hjälp av Cox regressionsmodell justerad för födelseår, födelseland och utbildningsnivå. Normalvikt – Normalvikt = Ej överviktig vid vare sig åtta eller 20 års ålder, Övervikt – Normalvikt = Övervikt vid åtta års ålder men inte vid 20 års ålder, Normalvikt – Övervikt = Övervikt vid 20 års ålder men inte vid åtta års ålder, Övervikt – Övervikt = Övervikt både vid åtta och 20 års ålder.

där den mindre inkluderande IARC-definitionen av fetmarelaterad cancer användes att övervikt hos barn var en oberoende riskfaktor för fetmarelaterad cancer i vuxen ålder även vid denna definition. Dessa resultat visar att ett högt BMI under barndomen är kopplat till ökad risk för fetmarelaterad cancer i vuxen ålder och att denna risk inte normaliseras även om barndomens övervikt övergår i normal vikt till ung vuxen ålder.

ÄVEN MÅTTLIGT HÖJT BMI ÖKADE RISK

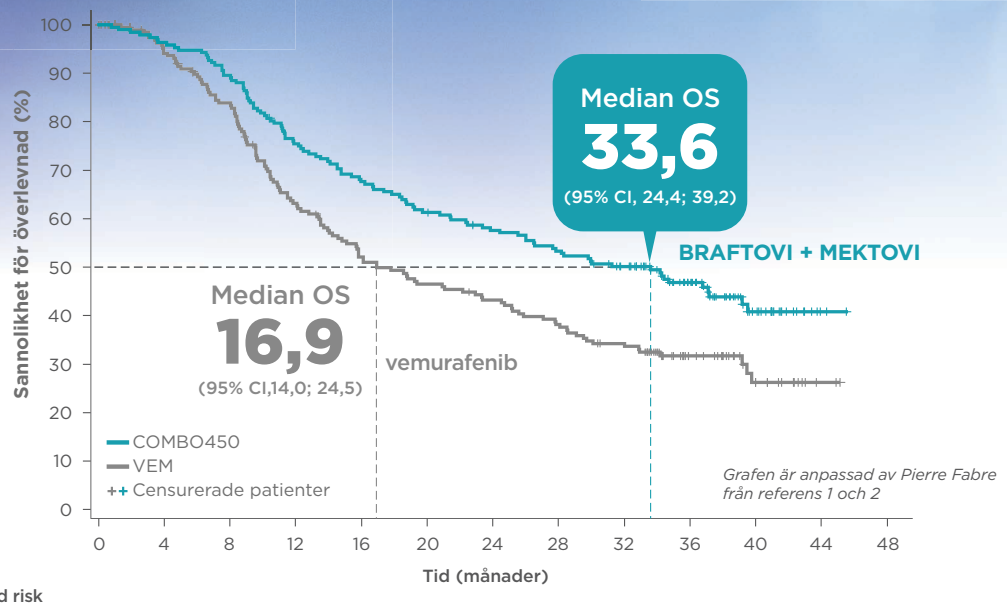
Studier på mönstrings-BMI i både Israel och Sverige har visat att högre BMI i sena tonår är associerat med ökad risk för cancer hos män[3, 5]. En nyligen publicerad stor studie på israelisk militär visade att även ett måttligt förhöjt BMI vid mönstringsundersökningen var förknippat med ökad risk för vissa fetmarelaterade cancerdiagnoser[3]. Gemensamt för denna, och de flesta tidigare studier gällande risk för fetmarelaterad cancer i vuxen ålder är dock att de bara haft tillgång till en enstaka BMI-mätning[3, 9]. Tidigare studier har därför inte kunnat utvärdera den relativa betydelsen av övervikt i barndom och ung vuxen ålder.

Resultaten från den aktuella studien tyder på att övervikt specifikt under barndomsperioden kan initiera biologiska processer som så småningom kan kopplas till ökad risk för cancer, och att denna effekt inte normaliseras vid normalisering av BMI under puberteten. Mekanismerna bakom sam-

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. Enkorafenib rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. 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. Binimetinib rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. 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.
infonorden@pierre-fabre.com, www.pierrefabrepharma.se

Pierre Fabre Pharma Norden AB

BRAFTOVI® (enkorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib)

SE/BRAF/08/22/0004 2022 Augusti

© 2022 Pierre Fabre, all rights reserved. BRAFTOVI® and MEKTOVI® are trademarks of Array BioPharma Inc. a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.

bandet mellan övervikt i barndom och cancer i vuxen ålder är inte helt klarlagda. Det är tänkbart att exponering för fetma/övervikt vid känsliga utvecklingsstadier kan stimulera långsiktiga förändringar som främjar cancerutveckling. Våra fynd i den här studien indikerar att barndomen är en utvecklingsperiod som är särskilt känslig för de skadliga effekterna av övervikt gällande cancerutveckling. Möjliga mekanismer inkluderar epigenetisk, endokrin eller metabol programmering som genom hyperinsulinemi, systemisk inflammation, adipokina-avvikelser eller överdriven stimulering av tillväxthormon/IGF-1 innebär långsiktigt ökad risk för carcinogen utveckling[10]. Det är också möjligt att vuxna livsstilsvanor etableras i barndomen snarare än under puberteten.

För våra huvudanalyser definierades fetmarelaterad cancer enligt IARC-rapporten[2], med tillägg av cancertyperna (oral cancer, malignt melanom, manlig bröstcancer, lymfom och leukemi) där ackumulerad evidens, inklusive resultaten från den nyligen genomförda stora israeliska militärstudien hos ungdomar[3], stöder en koppling till fetma hos män. Våra huvudresultat var dock oförändrade även när vi använde den mindre inkluderande, konservativa IARC-definitionen av fetmarelaterad cancer.

Styrkorna i föreliggande studie inkluderar kohortens stora storlek och den långa och nästan fullständiga uppföljningen i högkvalitativa nationella sjukdomsregister. Att kohorten är populationsbaserad, och med BMI tillgängligt både i barndomen och ung vuxen ålder, ger en unik möjlighet att studera den relativa betydelsen av övervikt som debuterar under barndomen och pubertet för vuxen sjukdom. Till studiens begränsningar hör att vi inte kunnat inkludera kvinnor då mönstringsdata, och därmed längd- och viktmätningar i ung vuxen ålder, i stort saknas för kvinnor från denna tidsperiod (svensk värnplikt var obligatorisk endast för män vid den tiden). Vidare kunde vi inte justera för övervikt senare i vuxenlivet. Förekomsten av barnfetma vid tidpunkten för den nuvarande kohorten var låg, och därför inkluderade analyser av barnfetma för få fall. Vid rekryteringen till skolhälsovården var den svenska befolkningen främst kaukasisk, därför kan resultaten ha begränsad generaliserbarhet till andra etniciteter.

Sammanfattningsvis visar vi att övervikt hos barn är en oberoende riskfaktor för fetmarelaterad cancer hos män i vuxen ålder. Våra resultat tyder på att viktkontroll under barndomen borde inkluderas som del i förebyggande åtgärder av fetmarelaterad cancer hos män. Fokus i framtida studier inom området bör vara att identifiera effektiva strategier för prevention och behandling av övervikt och fetma hos barn, samt att undersöka samband mellan BMI och fetmarelaterad cancer hos kvinnor.

ETISKT GODKÄNNANDE OCH SAMTYCKE TILL DELTAGANDE

Etikkommittén vid Göteborgs universitet godkände studien (protokollkod DNR 013–10, 28-01-2010) och avstod från behovet av informerat samtycke på grund av studiens registerbaserade karaktär.

FINANSIERING

Detta arbete stöddes av Vetenskapsrådet och av anslag från svenska staten enligt överenskommelsen mellan regeringen och landstingen, ALF-avtalet (bidragsnummer 883541, 723791 och 238261), Hjärt-Lungfonden, Lundbergs Stiftelse, Torsten Söderbergs Stiftelse, Novo Nordisk Foundation och Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse. Ingen av finansiärerna hade någon roll i utformningen och genomförandet av studien; insamling, hantering, analys och tolkning av data; eller förberedelse, granskning eller godkännande av manuskriptet.

ERKÄNNANDEN

Arbetet bygger på Maria Nethanders och Arvid Sondéns tidigare arbete och var möjligt genom ovärderligt stöd och samarbete från den tidigare chefen för Västra Götalandsregionens Regionarkiv, den framlidne Bo Thalén.

Originalartikeln är publicerad i Cancer Communications. DOI: https://doi.org/10.1002/cac2.12286
Cancer Communications published by John Wiley & Sons Australia, Ltd. on behalf of Sun Yat-sen University Cancer Center.

REFERENSER

1. World Health Organization. WHO Report on cancer: Setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva: World Health Organization;: 2020 Contract No.: ISBN 978-92-4-000129-9.

2. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. 2016;375(8):794-8.

3. Furer A, Afek A, Sommer A, Keinan-Boker L, Derazne E, Levi Z, et al. Adolescent obesity and midlife cancer risk: a population-based cohort study of 2.3 million adolescents in Israel. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(3):216-25.

4. Aarestrup J, Bjerregaard LG, Meyle KD, Pedersen DC, Gjaerde LK, Jensen BW, et al. Birthweight, childhood overweight, height and growth and adult cancer risks: a review of studies using the Copenhagen School Health Records Register. Int J Obes (Lond). 2020.

5. Ortega FB, Silventoinen K, Tynelius P, Rasmussen F. Muscular strength in male adolescents and premature death: cohort study of one million participants. BMJ. 2012;345:e7279.

6. Bjorge T, Haggstrom C, Ghaderi S, Nagel G, Manjer J, Tretli S, et al. BMI and weight changes and risk of obesity-related cancers: a pooled European cohort study. Int J Epidemiol. 2019;48(6):1872-85.

7. Clarke MA, Joshu CE. Early Life Exposures and Adult Cancer Risk. Epidemiol Rev. 2017;39(1):11-27.

8. Ohlsson C, Bygdell M, Sonden A, Rosengren A, Kindblom JM. Association between excessive BMI increase during puberty and risk of cardiovascular mortality in adult men: a population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(12):1017-24.

9. Batty GD, Calvin CM, Brett CE, Cukic I, Deary IJ. Childhood body weight in relation to morbidity from cardiovascular disease and cancer in older adulthood: 67-year follow-up of participants in the 1947 Scottish Mental Survey. Am J Epidemiol. 2015;182(9):775-80.

10. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nat Rev Cancer. 2004;4(8):579-91.

JIMMY CÉLIND, SAHLGRENSKA OSTEOPOROSCENTRUM, CENTRUM FÖR BEN- OCH ARTRITFORSKNING, MEDICINSKA INSTITUTET, SAHLGRENSKA AKADEMIN VID GÖTEBORGS UNIVERSITET, GÖTEBORG, INSTITUTIONEN FÖR PEDIATRIK, INSTITUTET FÖR KLINISKA VETENSKAPER, SAHLGRENSKA AKADEMIN VID GÖTEBORGS UNIVERSITET, GÖTEBORG, JIMMY.CELIND@GU.SE



MARIA BYGDELL, SAHLGRENSKA OSTEOPOROSCENTRUM, CENTRUM FÖR BEN- OCH ARTRITFORSKNING, MEDICINSKA INSTITUTET, SAHLGRENSKA AKADEMIN VID GÖTEBORGS UNIVERSITET, GÖTEBORG



JARI MARTIKAINEN, BIOINFORMATICS CORE FACILITY, SAHLGRENSKA AKADEMIN, GÖTEBORGS UNIVERSITET, GÖTEBORG



CLAES OHLSSON, SAHLGRENSKA OSTEOPOROSCENTRUM, CENTRUM FÖR BEN- OCH ARTRITFORSKNING, MEDICINSKA INSTITUTET, SAHLGRENSKA AKADEMIN VID GÖTEBORGS UNIVERSITET, GÖTEBORG, INSTITUTIONEN FÖR LÄKEMEDELSBEHANDLING, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, VÄSTRA GÖTALANDSREGIONEN, GÖTEBORG



FOTO: CARL HJELTE

JENNY M KINDBLOM, SAHLGRENSKA OSTEOPOROSCENTRUM, CENTRUM FÖR BEN- OCH ARTRITFORSKNING, MEDICINSKA INSTITUTET, SAHLGRENSKA AKADEMIN VID GÖTEBORGS UNIVERSITET, GÖTEBORG, PEDIATRIC CLINICAL RESEARCH CENTER, SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, VÄSTRA GÖTALANDSREGIONEN, GÖTEBORG



Ingår i läkemedelsförmånen

PATIENT MED HRd?

BEHANDLA MED ZEJULA

GSK



"Bilden visar en fiktiv patient"

1 DAILY DOSE

Zejula niraparib capsules 100 mg

GODKÄNT I FÖRSTA LINJENS UNDERHÅLLSBEHANDLING[1]

*Den enda PARP-hämmaren som tas som monoterapi en gång dagligen, för alla patienter med avancerad äggstockscancer som svarat på platinumbaserad kemoterapi[1]

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

Total population: median PFS 13,8 månader för ZEJULA vs 8,2 månader för placebo (HR: 0,62 [95% KI: 0,50–0,76], *P*<0,0001).

HRd population: median PFS 21,9 månader för ZEJULA vs 10,4 månader för placebo (HR: 0,43 [95% KI: 0,31–0,59], *P*<0,0001).

PRIMA var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie som utvärderade effekten och säkerheten med ZEJULA i patienter som svarat på första linjens platinumbaserad kemoterapi.[1]

Förkortningar
KI, konfidensintervall; **FIGO,** International Federation of Gynecology and Obstetrics; **HR,** hazard ratio=riskkvot; **HRd,** defekt homolog rekombination; **PARP,** poly(ADP-ribos)polymeras; **PFS,** progressionsfri överlevnad.

Referens
1. ZEJULA (niraparib). Produktresumé, fass.se.

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 2022-07-18. 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).

©2022 GSK eller dess licensgivare.
Varumärken ägs av eller licensieras till GSK-koncernen.
PM-SE-NRP-ADVT-220001, 202209

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

Enighet om behov av **nationell satsning** under unik konferens om **strålonkologi**



Hans Dahlin, ordförande för Branschhistorisk förening för strålbehandling (BHFS), var mycket nöjd med att ha lyckats samla så många deltagare på konferensen ”50 år av svensk företagshistoria i strålonkologins tjänst”.

Det finns sällsynta tillfällen när dåtid, nutid och framtid existerar samtidigt. Den 27 augusti var ett sådant. Då hölls konferensen *50 år av svensk företagshistoria i strålonkologins tjänst* på Rudbecklaboratoriet i Uppsala. Den fullspäckade dagen var inte bara rena julafton för arrangören BHFS (Branschhistorisk förening för strålbehandling) – den bjöd på en högkvalitativ genomgång av allt som har hänt – och sådant som förhoppningsvis kommer att hända inom detta idag förbisedda område som berör 50 procent av alla cancerpatienter. Under slutdebatten där bland annat Anders Hagfeldt, rektor vid Uppsala universitet, deltog var alla eniga om att det behövs en ny nationell satsning på strålonkologi – med fokus på samverkan.





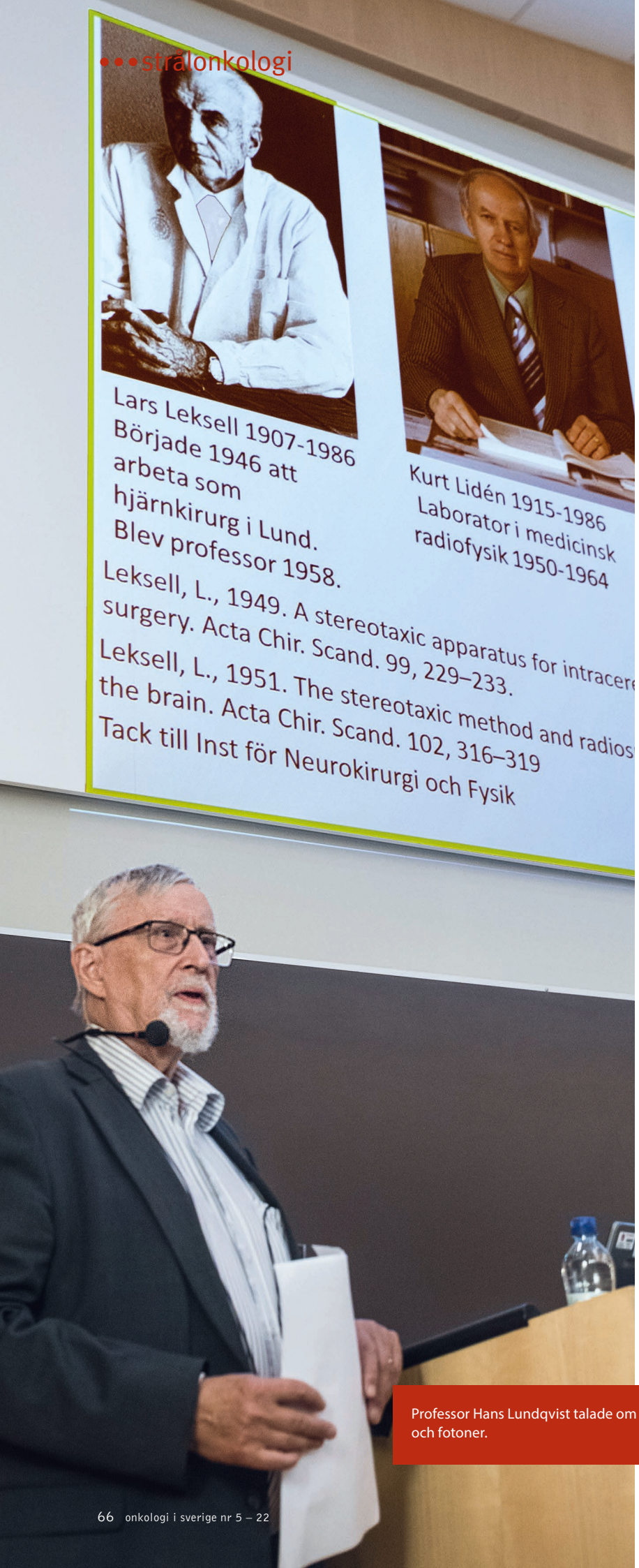
Inger-Lena Lamm, sjukhusfysiker från Lund, livade upp auditoriet både med sin trevliga hatt och sin gedigna branscherfarenhet.

Bakgrunden till den historiska, för att inte säga högtidliga, sammankomsten denna sensommarlördag var att fira 50-årsjubileet av en internationell konferens i Uppsala om användande av datorer inom strålbehandling (ICCR1972). Denna konferens blev startskottet för nya samarbetsprojekt mellan klinik, akademi och industri som kom att kallas Triple Helix. (Se stort historiskt tema i OiS 6/2021.)

För den som till äventyrs tror att allt vi ser inom dagens teknologi är något nytt förtjänar det att påpekas att allt startade för många decennier sedan. Sverige var då ledande inom utveckling av nya tekniker inom strålbehandling, och flera av dessa pionjärer deltog på konferensen, till exempel Bengt Olsen (”pappa” till e-posten), Inger-Lena Lamm (CART 3D), BHFS-ordförande Hans Dahlin (Helax) och Larry Leksell, Elektas styrelseordförande och son till Gammaknivens legendariske upphovsman Lars Leksell.

– Vi tyckte det var trevligt att få med ytterligare en 50-åring. Elekta fyller ju också 50 i år, säger Hans Dahlin, vars egen forskning tidigt var kopplad till Lars Leksell och Börje Larsson.

I sitt öppningstal konstaterade Hans Dahlin att alla nu aktiva företag var representerade på konferensen, också som



Professor Hans Lundqvist talade om protoner och fotoner.

sponsorer. Att konferensen arrangerades tillsammans med nybildade Svensk Strålonkologisk Förening (SSOF) gav ytterligare tyngd och bredd åt denna sammankomst vars främsta syfte inte var att blicka bakåt utan att skapa nya samverkansspår för framtiden inom svensk strålbehandling.

Förste talaren var fysikern Bengt Olsen, som var en mycket tidig IT-pionjär och bland annat ledde det så kallade Elemaprojektet i slutet av 60-talet.

VÄRLDSLEDANDE PROJEKT

– Elemaprojektet var en föregångare till Triple Helix, det vill säga samarbetet mellan klinik, akademi och offentlig sektor. Ett projekt vi fortfarande kan lära oss av och sträva efter att efterlikna, sade Bengt Olsen och konstaterade att konferensen i Uppsala 1972 ledde till en rad intressanta FoU-projekt världen över.

– Sverige hade då en rad världsledande projekt inom radioterapi, bland annat inom dosplaneringssystem.

Under sitt yrkesliv har Bengt Olsen och många av de närvarande konferensdeltagarna sett en utveckling från gigantiska datorer som fyllde rum på 80 kvadratmeter till dagens betydligt mer hanterbara apparater. Bengt Olsen var också delaktig i att skapa något som är en självklarhet för alla idag men som var sensationellt 1974, nämligen e-post.

– Jag lyckades få tag i en tape på NIH med ”NIH-mail” som senare blev Sveriges första postsystem och som fungerade på QZ´s DEC10 från 1974 – och senare ersattes av ett konferenssystem från The Institute of the Future som fick enorma konsekvenser för samarbete över nätet via bland annat det svenska KOM-systemet, berättade Bengt Olsen.

Professor Hans Lundqvist gav under rubriken Från proton till foton några intressanta historiska inblickar i hur Lars Leksell myntade begreppet strålkirurgi och hur det gick till när man valde fotoner istället för protoner vid strålbehandling.

– 1950-talet var en riktig sturm und drang-period. Forna tiders bildbehand-

ling var exempel på principen bullshit in-bullshit out, sammanfattade han lite tillspetsat.

– Den avhandling som Leksell publicerade 1951 om stereotaktisk metod för behandling av tumörer och Parkinsons sjukdom väckte stor uppståndelse. Senare kom samarbetet med The Svedberg och hans nya accelerator. Den första kirurgiska protonstrålen användes 1957 för behandling av en patient med gynekologisk cancer och ett år senare behandlades en Parkinson-patient, sade Hans Lundqvist och tillade att man under tio år hann behandla omkring 20 patienter med protonstråle innan man slutligen allmänt gick över till fotonstrålning av en rad olika skäl.



Det var IT-pionjären Bengt Olsen som banade vägen fram till dagens e-postsystem.



50 år av svensk företagshistoria inom strålonkologi var ett tema som lockade till stor uppslutning.

Bengt Anderberg, som var Scanditronix tekniske chef, berättade bland annat att bolaget sålde Lars Leksells strålkanon vidare till Elekta. En rest av det ursprungliga bolaget tillverkar idag stråltransportmagneter för protonterapisystem.

Sjukhusfysikern Göran Rikner redogjorde för dosimetrins utveckling inom strålbehandling.

Om *Radioterapi vid Scanditronix* talade bolagets tekniske chef Bengt Anderberg.

– Scanditronix som bildades 1963 förvärvade rätten till Lars Leksells strålkanon på 70-talet och sålde den senare till Elekta. Efter att ha arbetat med tillverkning av magnetspektometrar för kärnfysikforskning började vi utveckla cyklotroner och neutronterapisystem vilket var djärvt men vi lyckades sälja tre system. Vi utvecklade även dosimetri och behandlingsbord, detta resulterade i Scanditronixägda bolaget Therados.

Scanditronix Magnet AB i Vislanda, som är en rest av det ursprungliga bolaget, tillverkar fortfarande stråltransportmagneter för protonterapisystem, bland annat till Skandionkliniken i Uppsala, landets enda protonstrålningsklinik (se reportage i OiS 6/2020).





Hans Dahlin och Inger-Lena Lamm har båda stor erfarenhet av det epokgörande CART-projektet.

GEDIGEN KUNSKAP

Om *Dosimetrins tidiga utveckling inom strålbehandling* talade Göran Rikner, sjukhusfysiker och före detta verksamhetschef på UAS. Han berättade om hur den relativa dosimetrin från 60-talet och framåt har gått från filmdosimetri, via dioder och halvledardetektorer till att bli detektorlinjaler med upp till 99 detektorer.

Konferensens enda kvinnliga föreläsare, sjukhusfysikern Inger-Lena Lamm från Lund, väckte uppseende på flera sätt. Dels genom att bära en mycket tjusig hatt, men framförallt för sin gedigna kunskap om och presentation av *CART-3D i ett RT-integrerat område*.

CART står för Computer Aided RadioTherapy (utförligt beskrivet i det stora temat i OiS 6/2021) – ett historiskt projekt som startade på 80-talet och var ett nordiskt samarbete mellan klinik, forskning och industri.

– Det var ett tidigt trippelhelix-projekt. Egentligen fanns det inget sådant då men vi hade det ändå, skämtade Inger-Lena Lamm. CART som pågick 1985–1987 gav oss en helikoptervy av hela processen vid strålbehandling. Målet var ett skapa ett integrerat informationssystem.

– CART tog oss från 2D till 3D och nu pågår utvecklingen till 4D, den fjärde dimensionen. Artificiell intelligens är ett av dagens modeord och *big data* och *cloud computing* kommer att ge oss nya verktyg för beslutsstöd och planering. Precis som tidigare kommer denna utveckling att kräva aktivt deltagande av kliniska användare och experter, betonade hon.

Hans Dahlin, ordförande BHFS, sjukhusfysiker, forskare och en av grundarna av Helax AB, valde ett ovanligt grepp för sitt anförande om bolagets historik och samarbetet med bland annat Elekta – han visade en film från 1996 där Jerzy Einhorn, den legendariske chefen för Radiumhemmet, hyllar radioterapin och dess utveckling inom Helax.

– Det var tack vare Jerzy Einhorns beställningar av ett Helax-TMS med tre arbetsstationer som Helax uppnådde framgångar även internationellt, berättade Hans Dahlin.

Elekta tog sedermera över alla Helax-produkter i slutet på 00-talet, men när Elekta 2016 lade ned sitt Uppsala-kontor avslutades Helax 30-åriga tid i Uppsala. Den ambitiösa BHFS-konferensen lyckades dock locka tillbaka Elekta till Uppsala, åtminstone för denna dag då styrelseordförande Larry Leksell, son till Gammaknivens upphovsman Lars Leksell, äntrade scenen för att hålla ett anförande om bolagets spännande 50-åriga historia – *Elekta 50 år – från Gammakniven till MR-Linac*.

– Varje dag behandlas 150 000 patienter med våra produkter i de 120 länder vi verkar i, det är en utveckling som min far aldrig hade kunnat förutse efter lanseringen av den första strålkniven 1972. Elekta har alltid haft ett stort in-

Larry Leksell, styrelseordförande i 50-årsjubilerande Elekta, talade varmt om sin legendariske far, Lars Leksell, Gamma-knivens skapare.

tresse av innovation med målet att allt ska nå patienterna. Totat berörs upp till 20 miljoner människor i världen av våra olika produkter. Att satsa på klinisk forskning är mycket viktigt.

STRÅLKNIV FÖR METASTASER

– Vi satsar stort på kliniska studier, just nu deltar vi bland annat i den stora internationella MOMENTUM-studien som utvärderar MR-Linac, sade Larry Leksell och fortsatte:



Ingemar Näslund, onkolog och entreprenör, berättade om vägen fram till den framgångsrika produkten Gold Anchor.



Johan Löf, RaySearchs VD och grundare, blickade både bakåt och framåt och efterlyste en uppföljare till konferensen.

– Vår allra senaste strålkniv Elekta Esprit används mest för behandling av metastaser, något som var helt otänkbart på min fars tid. Men jag är säker på att han skulle ha uppskattat och varit stolt över den utveckling – och den betydelse för så många människors hälsa – som hans forskning skulle komma att leda till.

Från Elektas historik – och framtid – fortsatte konferensen med presentationer av bolagen ScandiDos, där grundaren Görgen Stjernfeldt Nilsson talade på temat *QA från 2D till 4D* och Tim Turn, VD på C-Rad om *3D-4D patientpositionering* – hur patienten ligger under behandlingen – något som har blivit alltmer uppmärksammat idag.

– SGRT, surfaced guided radiotherapy, ger en högre precision vid bland annat prostatacancer och är en icke invasiv metod, förklarade Tim Turn.

Företaget ScandiNovas grundare Mikael Lindholm talade om *Pulsgeneratorer för RT-linacs* och Thomas Lindström, VD för Micropos, presenterade *Rörelseövervakning av target*.

Uppfinnaren, docenten och överläkaren Ingemar Näslund (Karolinska) var under 20 år chef för strålbehandlingsavdelningen och har även grundat familjeföretaget Gold Anchor som tillverkar en positionsmarkör som implanteras med tunn nål i eller nära tumörer för en säker 3D- och 4D-positionering vid strålbehandling.

– Förr använde man tjocka nålar som markörer, idag är nålarna 0,7 millimeter och de går att spåra under hela behandlingen tack vare att de är fyllda med guld och järn, förklarade Ingemar Näslund som var med och grundade SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) 1991.

– Vår produkt Gold Anchor, som har funnits på marknaden sedan 2010, kan användas var som helst i kroppen och finns idag i stora delar av världen.

Carl Siversson, VD och grundare av Spectronic Medical talade om *The MRI only revolution* och bolagets produkt MRI Planner som är baserad på en teknik som gör det möjligt att konvertera MR-bilder till syntetiska CT-bilder, något som kan ersätta konventionell CT för stråldosberäkning.

SKAPA LÄRANDE SYSTEM

Konferensen, som skildrade den spännande svenska företagsresan inom strål-

behandling kronologiskt, fortsatte med VD Johan Löfs (se intervju/porträtt i OiS 1/2019) berättelse *RaySearch – Fight cancer with code* om framväxten av RaySearch, det framgångsrika bolag han startade för drygt 20 år sedan.

– Idag använder 850 kliniker i 42 länder vår mjukvara. Vi har fyra olika produkter inom onkologi. RayStation, som är den största, passar för alla behandlingstekniker. För att kunna hantera alla aspekter inom onkologisk behandling, inte bara strålterapi, utan även andra behandlingsformer skapade vi 2012 RayCare, ett sammanhållet informationssystem (OIS) som passar de många cancerpatienter som får kombinationsbehandlingar.

– Datadriven onkologi representerar en ny epok och nya möjligheter att skapa lärande system, förklarade Johan Löf, som för 27 år sedan började som doktorand i medicinsk strålningsfysik hos professor Anders Brahme vid Karolinska Institutet (som var närvarande på konferensen).

Återigen, historia och nutid i skön förening denna dag.

Per Munck af Rosenschöld, professor i medicinsk strålningsfysik vid Lunds universitet, fortsatte på Johans Löfs tema när han talade om *Behov av teknik-lösningar för framtida RT*.

– Det handlar om att hitta system för *best care at lower cost*. Vi måste reducera kostnader, förbättra precision och säkerhet och skapa förbättrade behandlingsutfall bland annat via så kallade deep learning-modeller.

Om *Skandionklinikens historia och framtida möjligheter* talade sjukhusfysikern Håkan Nyström som betonade att Skandionkliniken (se OiS 6/2020), den enda protonstrålningskliniken i Sverige, är en nationell, regionägd resurs.

– Skandion är en perfekt plattform för forskning och nationellt samarbete inom strålbehandling, förklarade han och efterlyste en ökad satsning på kliniska studier. Svensk radioterapi är under stark press idag med en stor brist på högspecialiserade strålonkologer, fortsatte han och hänvisade till rapporten ”*Svensk strålbehandling tappar mark*” från 2020.

– Skandionkliniken skulle kunna fungera som en länk mellan landets universitetskliniker.

Ökad samverkan mellan klinik, akademi och industri för att stärka och utveckla svensk strålbehandling var också det övergripande temat för den livliga paneldebatt som avslutade dagen och som modererades av Kjell Bergfeldt, före detta verksamhetschef på Skandionkliniken och en av grundarna av Svensk Strålonkologisk Förening (SSOF).

BEHÖVS NATIONELL SATSNING

I panelen fanns representanter för de deltagande företagen, bland annat Gustaf Salford, CEO Elekta, Johan Löf, RaySearch samt Silke Engelholm, ordförande i Svensk Strålonkologisk Förening och verksamhetschef för onkologi vid Lunds universitet, Tufve Nyholm, professor i medicinsk strålningsfysik, Umeå, Anders Hagfeldt, rektor vid Uppsala universitet, riksdagsledamoten (L) Lina Nordqvist samt Susanna Francke Rodau, Vice President, Global Policy and Patient Access på Elekta, som också sitter i styrgruppen för Nollvision cancer.

Det rådde en stor enighet om att det behövs en ny nationell satsning inom detta område med fokus på ökad samverkan, mer forskning med målet att ge patienter förstklassig strålbehandling – och att skapa långsiktiga åtgärder för att få fler läkarstudenter att intressera sig för strålonkologi.

En entusiastisk Johan Löf efterlyste en handlingsplan och hoppades på en fortsättning på konferensen i form av regelbundna möten och Kjell Bergfeldt lovade att hålla den ”puttrande grytan” igång.

Gladast av alla var arrangören Hans Dahlin som var överväldigad av den fantastiska responsen.

– Att mötas på detta vis var något som alla hade önskat länge men som inte har förverkligats förrän nu. Äntligen talar nu alla discipliner (forskning, klinisk verksamhet och företag) med varandra igen om möjliga strålonkologiska Triple Helix-projekt. SSOF har redan börjat arbetet med att skapa en arbetsgrupp som ska ta fram en projektplan kring ett nytänk kring svensk cancervård där strålonkologin som enskild disciplin och i samverkan med den medicinska onkologin återigen ska placera Sverige i fronten för framtidens strålonkologi och där BHFS kommer att kunna vara länken från dåtid till framtid.

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



FOTO: BOSSE JOHANSSON



Den engagerade paneldebatten modererades av Kjell Bergfeldt från Skandionkliniken och Svensk Strålonkologisk Förening. Enigheten om att gemensamt verka för en nationell satsning på strålonkologi var stor.



SmofKabiven®

Har din patient fått tillräckligt med näring idag?

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

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

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

FRESENIUS KABI
caring for life

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

SmofKabiven® Rx, F, ATC-kod: B05BA10 (utdrag ur produktresumé per 2019-04-25): Näringslösning med glukos, aminosyralösning med elektrolyter och fettemulsion. För intravenös nutrition i central ven. **SmofKabiven® Perifer Rx, F, ATC-kod: B05BA10** (utdrag ur produktresumé per 2018-11-13): Näringslösning med glukos, aminosyralösning med elektrolyter och fettemulsion. För intravenös nutrition i perifer eller central ven. **SmofKabiven® Elektrolytfri Rx, EF, ATC-kod: B05BA10** (utdrag ur produktresumé per 2019-04-10): Näringslösning med glukos, aminosyralösning utan elektrolyter och fettemulsion. För intravenös nutrition i central ven. **SmofKabiven® extra Nitrogen, Rx, EF, ATC-kod: B05BA10** (utdrag ur produktresumé per 2022-04-12): Näringslösning med glukos, aminosyralösning med elektrolyter och fettemulsion. För intravenös nutrition i central ven. **Indikationer:** Parenteral nutrition till vuxna och barn som är 2 år eller äldre när oral eller enteral nutrition är omöjlig, otillräcklig eller kontraindicerad. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot fisk-, ägg-, soja- eller jordnötsprotein eller mot någon aktiv substans eller hjälpämne. Svår hyperlipidemi. Svår leversvikt. Svåra koagulationsrubbningar. Medfödd rubbning av aminosyrametabolismen. Svår njursvikt utan tillgång till hemofiltration eller dialys. Akut chock. Okontrollerad hyperglykemi. Patologiskt förhöjda serumnivåer av någon av de ingående elektrolyterna (gäller inte SmofKabiven elektrolytfri). Allmänna kontraindikationer mot infusionsterapi: akut lungödem, övervätskning och okompenserad hjärtinsufficiens. Hemofagocyterande syndrom. Instabila tillstånd (t.ex. svåra posttraumatiska tillstånd, okompenserad diabetes mellitus, akut hjärtinfarkt, stroke, embolism, metabolisk acidos, allvarlig sepsis, hypoton dehydrering och hyperosmolär koma). Spädbarn och barn under 2 år. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Fresenius Kabi AB. **För fullständig information om indikationer, kontraindikationer, varningar och försiktighet, biverkningar och dosering, se www.fresenius-kabi.se samt Fass.se**

FKS PN 240 09 2022



För att undersöka den långsiktiga nyttan av hormonsänkande behandling har forskare vid Karolinska Institutet gjort en 20-årig uppföljning av premenopausala kvinnor med bröstcancer. Studien, som publicerats i Journal of Clinical Oncology, tyder på att behandlingen ger ett skydd även efter en längre tid samt att olika patienter gynnas av olika hormonella behandlingar.

Här beskriver forskarna **Annelie Johansson** och **Linda Lindström** den senaste kunskapen på detta högintressanta område.

Nya rön om hormonsänkande behandling

Så kan den **långsiktiga risken** för

Kvinnor med hormonkänslig bröstcancer behandlas post-operativt med hormonsänkande läkemedel som minskar risken för återfall och att utveckla spridd metastatisk sjukdom. För kvinnor som får sin bröstcancerdiagnos i fertil ålder före klimakteriet, det vill säga premenopausalt, är de hormonella behandlingarna tamoxifen och goserelin vanligast. Vi har nyligen i en svensk bröstcancerstudie med unik 20 års långtidsuppföljning av patienter visat att dessa hormonella behandlingar ger ett långvarigt skydd mot fjärrmetastaser av hormonkänslig bröstcancer. I studien randomiserades premenopausala bröstcancerpatienter till behandling med tamoxifen, goserelin, eller tamoxifen och goserelin kom-



oxifen eller goserelin och kan därför även innebära en möjlighet att individanpassa den hormonella behandlingen till patienten.

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor i Sverige och i världen. I Sverige diagnostiseras cirka 9 000 kvinnor med bröstcancer varje år och står för nästan en tredjedel av all kvinnlig cancer[1]. Det är en mycket heterogen sjukdom och delas därför in i olika bröstcancertyper där den vanligaste är hormonkänslig cancer och innefattar cirka tre fjärdedelar av alla bröstcancrar. Hormonkänslig bröstcancer kännetecknas av att tillväxten hos tumören drivs främst av hormonet östrogen genom att binda till östrogenreceptorerna (estrogen receptor, ER) i bröstcancercellerna, och därför kallas sjukdomen också för ER-positiv bröstcancer.

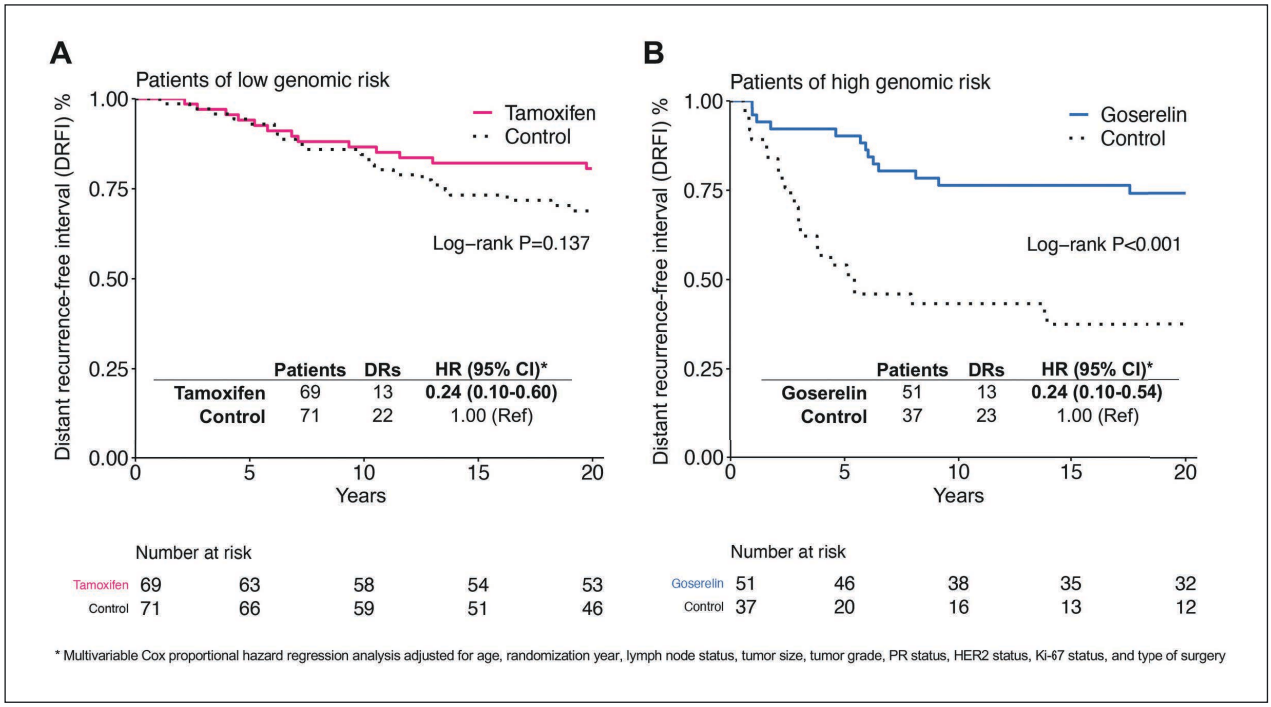
Efter operation av tumören behandlas patienter med ER-positiv bröstcancer med efterföljande adjuvant (post-operativ) hormonell behandling, även kallad endokrin behandling. Den endokrina behandlingen minskar patientens östrogennivåer och minskar också risken för återfall samt att utveckla spridd metastatisk sjukdom och att dö från bröstcancer[4,5]. Dock så är det en stor andel patienter som inte har nytta av den givna endokrina behandlingen.

HÖGRE RISK FÖR YNGRE KVINNOR

Bröstcancer drabbar främst kvinnor i medelåldern och äldre, men cirka en tredjedel insjuknar i fertil ålder före klimakteriet, det vill säga premenopausalt[2]. Yngre kvinnor med bröstcancer har en högre risk att utveckla spridd metastatisk sjukdom och att dö av bröstcancer, jämfört med äldre postmenopausala kvinnor[3]. Man vet inte den exakta orsaken bakom den högre risken, vilket kan bero på att bröstcancer hos yngre kvinnor inte är så vanligt och därför inte har studerats i lika stor utsträckning som postmenopausal bröstcancer. Skillnaden i den hormonella miljön för yngre kvinnor jämfört med äldre kan spela en viktig roll, men detta är ännu inte klarlagt.

återfall minskas vid **bröstcancer**

binerat, eller ingen hormonell behandling (kontrollgrupp), och visar att behandlingarna ger en långsiktig minskad risk att utveckla spridd metastatisk sjukdom, jämfört med patienter som inte fått någon hormonell behandling. Studien visar också att man med hjälp av tumörens genomiska profil kan identifiera patienter med olika nytta av behandling med tam-



Figur 1.

Vi och andra forskare har visat att patienter med ER-positiv bröstcancer har en långsiktig risk att utveckla spridd metastatisk sjukdom där tid till eventuell spridning kan variera från månader till decennier efter primär diagnos[4,5,6,7]. Hos andra cancersjukdomar, inklusive icke hormonkänslig (ER-negativ) bröstcancer, är risken mer kortsiktig och störst under de första fem till tio åren. Givet den långsiktiga risken vid ER-positiv bröstcancer är det viktigt med kliniska studier med lång uppföljning av patienter för att kunna förstå den verkliga risken samt nyttan av olika behandlingar. För yngre patienter med många år kvar att leva är betydelsen speciellt stor av en bättre förståelse kring risken för spridd och dödlig sjukdom flera decennier framåt i tiden. I denna studie var vi därför intresserade av att undersöka den långsiktiga risken och behandlingsnyttan av olika endokrina behandlingar för premenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer.

20 ÅRS KOMPLETT UPPFÖLJNING

Mellan 1990 till 1997 rekryterades 924 premenopausala kvinnor med bröstcancer till en klinisk studie i Stockholm (STO-5) där syftet var att undersöka nyttan av endokrina behandlingar för yngre kvinnor. På denna tid var nyttan av endokrina behandlingar för premenopausala kvinnor med bröstcancer inte klarlagd, och därför randomiserades alla patienter till två års adjuvant (post-operativ) behandling med tamoxifen, goserelin, tamoxifen och goserelin kombinerat, eller ingen endokrin behandling (kontrollgrupp). Tamoxifen binder direkt till östrogenreceptorerna och blockerar cancertillväxten som östrogenet annars driver, medan goserelin direkt hämmar produktionen av östrogen i äggstockarna. De två behandlingarna fungerar med andra ord på olika sätt mekanistiskt, men båda resulterar i slutändan i minskade östrogennivåer.

För alla patienter som deltog i den kliniska STO-5-studien finns idag 20 års komplett uppföljning från svenska högkvalitativa register. I vår studie, i samarbete med Stockholms bröstcancergrupp och University of California San Francisco (UCSF), var vi intresserade av att undersöka den långsiktiga nyttan av behandling med tamoxifen och/eller goserelin. Studien inkluderade premenopausala patienter från STO-5 med hormonkänslig ER-positiv bröstcancer och både patienter vars sjukdom hade spridit sig till lymfkörtlarna, det vill säga lymfkörtel-positiva, samt lymfkörtel-negativa patienter. I enlighet med nuvarande kliniska riktlinjer behandlades lymfkörtel-positiva patienter med cytostatika samt om de hade fyra eller fler positiva lymfkörtlar behandlades patienterna även med lokoregional strålning. Totalt inkluderades 584 patienter i studien med ER-positiv bröstcancer.

LÅNGSIKTIG BEHANDLINGSNYTTA

Resultaten i vår studie tyder på en minskad risk att utveckla spridd metastatisk sjukdom för patienter som har behandlats under två år med endokrin behandling (tamoxifen, goserelin, eller goserelin och tamoxifen kombinerat), jämfört med patienter i kontrollgruppen som inte fick någon endokrin behandling. Analyserna gjordes med multivariabla metoder som Cox regressionsanalyser där hänsyn togs till andra faktorer som kan påverka överlevnad och behandlingsnytta, såsom ålder, randomiseringsår, lymfkörtel-status, tumörstorlek, tumörgrad, uttrycksnivå av progesteronreceptorn (PR), tillväxtfaktorn HER2, samt proliferationsmarkören Ki-67, operationstyp (bröstbevarande kirurgi eller mastektomi), och behandling med cytostatika eller strålning. Våra resultat tyder på att premenopausala patienter med ER-positiv bröstcancer som fått endokrin behandling har en långsiktig nytta under minst 20 år från primär diagnos.



NYHET!

TALZENNA, rekommenderas* för g*BRCA*-muterad metastaserad bröstcancer i det nya vårdprogrammet[1]

* Talzenna rekommenderas endast för patienter som inte är lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi.

Ref. 1. Nationella vårdprogrammet för bröstcancer, version 4.0

TALZENNA® (talazoparib), L01XK04, hård kapsel, 0,25 mg, 1 mg, Rx, (F). **Indikation:** Talzenna är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med medfödd i *BRCA1/2*-mutation som har HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer. Patienter ska tidigare ha behandlats med en antracyklin och/eller en taxan som (neo)adjuvant behandling, för lokalt avancerad eller metastaserande cancer, såvida inte patienterna var olämpliga för dessa behandlingar. Patienter med hormonreceptorpositiv (HR-positiv) bröstcancer ska ha fått tidigare endokrinbaserad behandling, eller ha bedömts som olämpliga för endokrinbaserad behandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot talazoparib eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Myelosuppression kan uppkomma vid behandling med Talzenna och patienter ska monitoreras avseende tecken och symtom på anemi, leukopeni/neutropeni och/eller trombocytopeni. Preventivmedel ska användas under behandling med Talzenna. För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se www.fass.se. **Övrig information:** Begränsad subvention. Subventioneras endast för patienter som inte är lämpliga för behandling med platinumbaserad kemoterapi. **Datum för översyn av produktresumén: 12/2021.** För ytterligare information, se www.fass.se. Pfizer AB, Vetenskapsvägen 10, 191 90 Sollentuna, www.pfizer.se.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

PP-TAL-SWE-0077, Sept-2022

Pfizer Breakthroughs that change patients' lives®

Pfizer AB | Tel 08-550 520 00

pfizer.se

Vi undersökte även behandlingsnyttan med avseende på patienternas tumör-genomiska risk. Givet att ER-positiv bröstcancer är en heterogen sjukdom ville vi undersöka om den långsiktiga behandlingsnyttan skiljer sig åt mellan dessa patientgrupper. Den genomiska risken bestämdes med hjälp av en så kallad gen-risk-signatur som mäter genuttrycksnivåerna av 70 specifika gener i tumören som är kända för att påverka tumöraggressiviteten (också kallad ”70-gene signature” eller MammaPrint)[8]. I analysen delades patienterna in i två grupper: patienter med tumörer av låg genomisk risk och patienter med tumörer av hög genomisk risk. De två grupperna skiljer sig åt på en molekylär nivå där patienter med hög genomisk risk generellt sätt har en mer aggressiv sjukdom med till exempel en högre tillväxttakt för tumören.

Våra analyser visar att patienter med låg genomisk risk har en långsiktig nytta av tamoxifen, medan patienter med hög genomisk risk har en större nytta av goserelin, se **Figur 1**. Patienter med låg genomisk risk som hade fått behandling med tamoxifen hade cirka 76 procents minskad långsiktig risk att utveckla spridd metastatisk sjukdom jämfört med patienter i kontrollgruppen i samma genomiska riskgrupp (riskförhållande behandling vs kontroll, hazard ratio, HR, var 0.24 och 95% konfidensintervall, CI, 0.10-0.60). Samma sågs hos patienter med hög genomisk risk som behandlats med goserelin (HR 0.24, 95% CI 0.10-0.54). Dessutom tyder våra resultat på att patienter med låg genomisk risk har en mer långsiktig risk att utveckla spridd metastatisk sjukdom som sträcker sig minst 20 år från primär diagnos, medan patienter med hög genomisk risk har en mer kortsiktig risk och i större utsträckning utvecklar spridd metastatisk sjukdom under de första fem till åtta åren.

Sammanfattningsvis visar vår studie att premenopausala kvinnor med ER-positiv bröstcancer som fått endokrin behandling har en långsiktig behandlingsnytta med en minskad risk för spridd metastatisk sjukdom. Vidare visar studien ett behov och mervärde för patienterna av en individanpassad endokrin behandling samt att detta skulle kunna göras med hjälp av tumörens genomiska profil, till exempel med hjälp av en gen-risk-signatur. Den långsiktiga uppföljningen av premenopausala bröstcancerpatienter och inkluderingen av en kontrollgrupp av patienter gör denna studie unik och viktig. En begränsning är dock antalet patienter som är relativt få i delanalyserna, och därför krävs flera större välannoterade studier med långsiktig uppföljning av bröstcancerpatienter.

I framtida studier är syftet att vidare förstå hur premenopausal bröstcancer skiljer sig åt från postmenopausal bröstcancer. I en kommande studie undersöker vi till exempel den långsiktiga nyttan av endokrin behandling med tamoxifen i yngre jämfört med äldre patienter och tar hänsyn till patienternas tumöregenskaper samt undersöker mer ingående tumörernas specifika molekylära genuttryck.

REFERENSER

Cancerfonden https://www.cancerfonden.se/om-cancer/cancer-sjukdomar/brostcancer

Heer E, Harper A, Escandor N, et al. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. Lancet Glob Health. 2020;8(8):e1027-e1037

Fredholm H, Eaker S, Frisell J, et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. PloS one. 2009;4(11):e7695.

Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 2017;377(19):1836-1846.

Colleoni M, Sun Z, Price KN, et al. Annual Ha- zard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. J Clin Oncol. 2016;34(9):927-935.

Lindström LS, Yau C, Czene K, et al. Intratumor Heterogeneity of the Estrogen Receptor and the Long-term Risk of Fatal Breast Cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2018;110(7):726-733.

Yu NY, Iftimi A, Yau C, et al. Assessment of Long-term Distant Recurrence-Free Survival Associated With Tamoxifen Therapy in Postmenopausal Patients With Luminal A or Luminal B Breast Cancer. JAMA oncology. 2019.

van ’t Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature. 2002;415(6871):530-536.

FINANSIERING

Studien har finansierats genom Vetenskapsrådet, Forskningsrådet för hälsa, arbetsliv och välfärd (FORTE), Cancerfonden, Cancerföreningen i Stockholm, och Stiftelsen Gösta Miltons donationsfond.

PUBLIKATION

Annelie Johansson, Huma Dar, Laura J van ’t Veer, Nicholas P Tobin, Gizeh Perez-Tenorio, Anna Nordenskjöld, Ulla Johansson, Johan Hartman, Lambert Skoog, Christina Yau, Christopher C Benz, Laura J Esserman, Olle Stål, Bo Nordenskjöld, Tommy Fornander och Linda S Lindström. 20-Year Benefit from Adjuvant Goserelin and Tamoxifen in Premenopausal Breast Cancer Patients in a Controlled Randomized Clinical Trial. Journal of Clinical Oncology, publicering online: 2022-07-21. DOI: 10.1200/JCO.21.02844

ANNELIE JOHANSSON, POSTDOKTOR VID INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET
ANNELIE.JOHANSSON@KI.SE



LINDA LINDSTRÖM, DOCENT OCH FORSKARGRUPPSLEDARE VID INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET,
LINDA.LINDSTROM@KI.SE



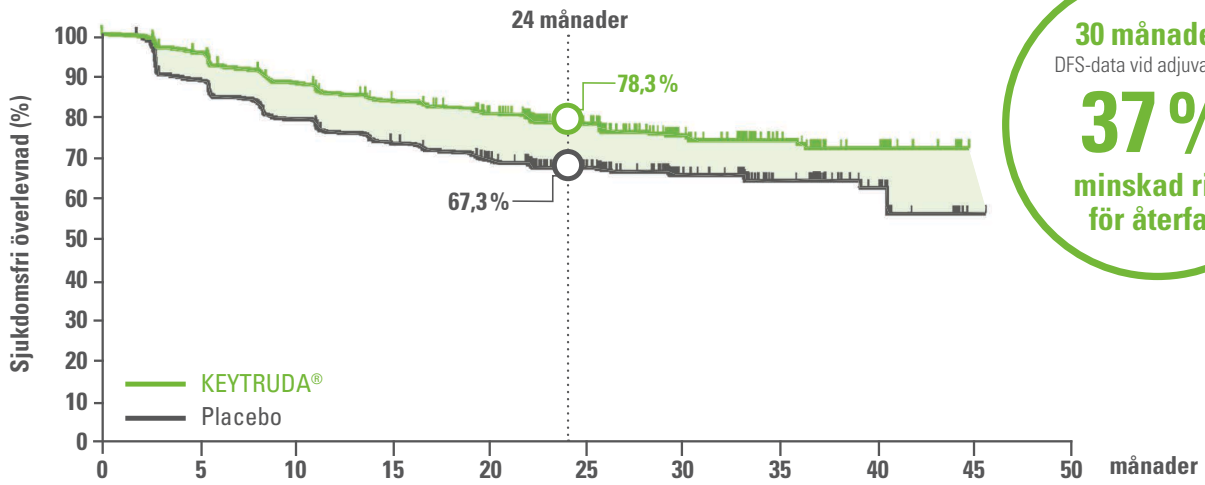
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)



KEYTRUDA® som adjuvant behandling efter nefrektomi vid hög risk för återfall[1]

REKOMMENDERAT AV NT-RÅDET[2]

Kaplan-Meier-estimat av sjukdomsfri överlevnad (DFS) i ITT-populationen[3]



30 månaders
DFS-data vid adjuvant RCC
37 %
minskad risk för återfall

Antal i riskzonen

KEYTRUDA®	496	458	416	389	361	255	135	77	37	0	0
Placebo	498	437	389	356	325	230	125	74	33	1	0

Anpassad av MSD från referens 3.

	Händelser DFS	Median DFS, mån	Riskkvot DFS (95% KI)	DFS (%)	Händelser OS	Median OS, mån	Riskkvot OS (95% KI)	Median OS (%)
KEYTRUDA®, 24 månader[4]	109	Ej uppnådd	0,68 (0,53–0,87) p=0,002	77,3 (72,8–81,1)	18	Ej uppnådd	0,54 (0,30–0,96) p=0,0164	96,6 (94,3–98,0)
Placebo, 24 månader[4]	151	Ej uppnådd		68,1 (63,5–72,2)	33	Ej uppnådd		93,5 (90,5–95,6)
KEYTRUDA®, 30 månader[3]	114	Ej uppnådd	0,63 (0,50–0,80) nominal P < 0,0001	78,3	23	Ej uppnådd	0,52 (0,31–0,86) p=0,0048	96,2
Placebo, 30 månader[3]	169	Ej uppnådd		67,3	43	Ej uppnådd		93,8

Effekten av pembrolizumab som adjuvant behandling hos njurcellscancerpatienter med hög risk för återfall efter nefrektomi, med eller utan metastasektomi, undersöktes i KEYNOTE-564, en dubbelblind, fas 3, randomiserad 1:1, placebokontrollerad studie.[4] **Median uppföljningstid:** 24,1 månader (14,9–41,5) i primäranalysen[4], 30,1 månader (20,8–47,5) i uppföljningen.[3] **Primärt effektmått:** DFS för KEYTRUDA® vs. placebo. **Sekundärt effektmått:** Total överlevnad (OS) och säkerhet för KEYTRUDA®.[4]

För mer information om adjuvant RCC-behandling skanna QR-koden

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

INDIKATIONER: Njurcellscancer (RCC)
- KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för adjuvant behandling av vuxna med RCC vid ökad risk för recidiv efter nefrektomi eller efter nefrektomi och resektion av metastaserande lesioner hos vuxna.
- KEYTRUDA i kombination med axitinib eller lenvatinib är indicerat som första linjens behandling av avancerad RCC hos vuxna.

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

VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:
- Immunrelaterade biverkningar, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, har förekommit hos patienter som fått pembrolizumab. Vid förekomst av immunrelaterade biverkningar ska nödvändiga åtgärder vidtas enligt anvisningar i produktresumén.
- Hos patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) har akut GVHD, inklusive GVHD med dödlig utgång, rapporterats efter behandling med pembrolizumab.
- När pembrolizumab ges med axitinib, har högre frekvenser än väntat rapporterats av förhöjda ALAT och ASAT av grad 3 och 4 hos patienter med avancerad RCC. Leverenzymer ska kontrolleras innan påbörjad behandling och ska därefter kontrolleras regelbundet under hela behandlingen. Jämfört med monoterapi ska en mer frekvent kontroll av leverenzymer övervägas. Riktlinjer för läkemedelsbehandlingen ska följas för båda läkemedlen.

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

För fullständig information se www.fass.se

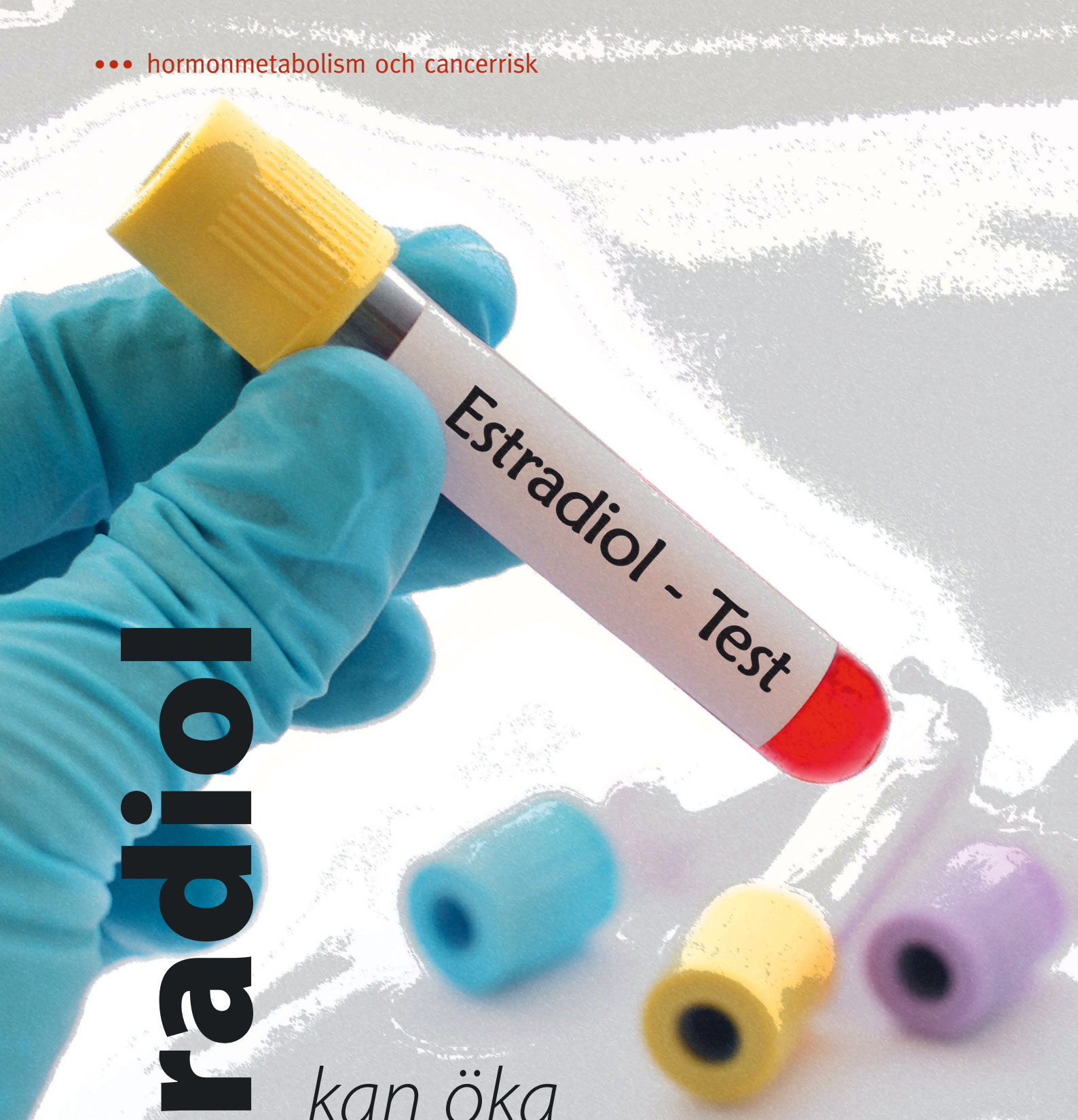
Referenser:
1. KEYTRUDA® SPC 07/2022. **2.** NT-rådets yttrande till regionerna. KEYTRUDA® (pembrolizumab) för adjuvant behandling av avancerad njurcellscancer. 2022-03-28. **3.** Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab as post nephrectomy adjuvant therapy for patients with renal cell carcinoma: Results from 30-month follow-up of KEYNOTE-564. Presented at ASCO-GU Annual meeting, 17-19 February 2022. Online abstract #290. **4.** Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021;385(8):683-694.

MSD

msd.se, 08-578 135 00

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

SE-RCC-00020 I 09/2022



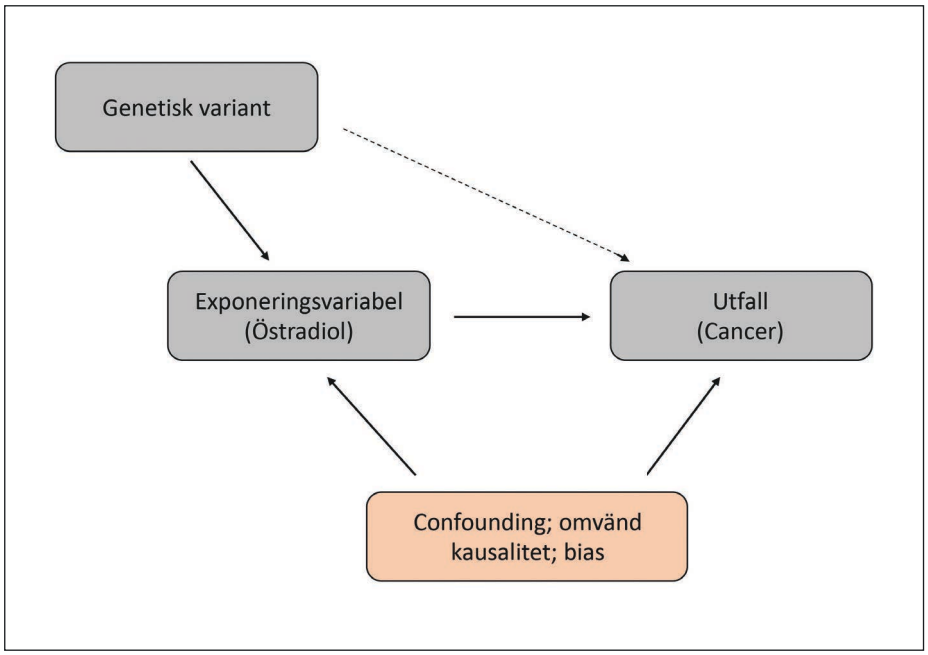
Östradiol

kan öka risken för både äggstockscancer och bröstcancer



En ny studie från Uppsala universitet visar att naturligt höga nivåer av östradiol, ett av de viktigaste östrogen-hormonerna, bidrar till utvecklingen av äggstockscancer och en viss typ av bröstcancer. Den nya kunskapen ger en ökad förståelse för hur kvinnors hormonmetabolism påverkar cancerrisk, vilket kan vara viktigt för utvecklandet av nya cancerbehandlingar samt för att förhindra att cancer uppstår. Tidigare studier har främst studerat hur hormoner som tillförs kroppen utifrån, till exempel p-piller, påverkar risken för cancer, men likvärdig kunskap saknas för de hormoner som kroppen producerar själv. Här beskriver **Weronica Ek**, docent vid institutionen för immunologi, genetik och patologi vid Uppsala universitet, och en av de ledande forskarna bakom studien, den nya kunskapen.

Man vet sedan tidigare att östrogen är en viktig faktor för utvecklandet av bröstcancer, och såväl p-piller som hormonbehandling vid klimakteriet har tidigare visats kunna öka risken något för denna cancertyp. Tidigare studier har även visat att kvinnor som använt p-piller har en minskad risk för endometriecancer samt äggstockscancer, medan hormonpreparat vid klimakteriet som endast innehåller östrogen ökar risken för endometriecancer. Tidigare studier har dock främst studerat hur exogena hormoner (hormoner som tillförs kroppen) påverkar risken för cancer, men likvärdig kunskap saknas för de endogena hormoner som kroppen producerar själv.



Figur 1. Kriterier som måste vara uppfyllda för att kunna identifiera ett kausalt samband. 1) Den genetiska varianten måste vara direkt relaterad till exponeringsvariabeln (östradiol), 2) Den genetiska varianten påverkar utfallet (cancer) endast via exponeringsvariabeln (östradiol), 3) Den genetiska varianten delar en studiepopulation i dels de individer som har varianten (bärare), dels de som inte har varianten (icke-bärare) utan inflytande av andra faktorer[2].

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor. Mortaliteten har dock minskat under de senaste årtiondena tack vare att fler fall upptäcks tidigare samt på grund av bättre behandlingsmetoder. För endometriecancer, den vanligaste gynekologiska cancersjukdomen i Sverige, är prognosen relativt god då cancern oftast diagnostiseras i ett tidigt skede. Cancer i äggstockarna är den sjunde vanligaste cancerformen bland kvinnor och den gynekologiska cancern med högst mortalitet i världen, främst på grund av sen diagnostisering.

”Mendelsk Randomisering är en epidemiologisk teknik där man använder genetisk information för att undersöka ett eventuellt kausalt samband mellan en modifierbar exponeringsvariabel (östradiol) och ett utfall (cancer).

Även då höga östrogena nivåer tidigare har associerats till en ökad risk för alla tre tumörsjukdomar, så har man inte tydligt kunnat visa att sambandet är kausalt, det vill säga att det faktiskt är östradiol-nivåerna som leder till en ökad risk och inte någon annan samverkande variabel. För att kunna utreda om det finns ett möjligt kausalt samband mellan det kroppsegna östradiolet, ett steroidhormon som anses vara det viktigaste av östrogenerna, och cancer har vi använt en teknik som kallas för Mendelsk Randomisering.

MENDELSK RANDOMISERING

Mendelsk Randomisering är en epidemiologisk teknik där man använder genetisk information för att undersöka ett eventuellt kausalt samband mellan en modifierbar exponeringsvariabel (östradiol) och ett utfall (cancer). Om man följer några definierade kriterier kan man med denna metod undvika omvänd kausalitet samt confounding som annars kan vara ett stort problem vid epidemiologiska studier[1] (Figur 1). För att förstå Mendelsk Randomisering kan man tänka på metoden som en ”naturlig” randomiserad klinisk prövning där individer randomiseras till olika grupper baserat på vilka genetiska varianter (alleler) de nedärver från sina föräldrar. Man identifierar genetiska varianter som är starkt associerade med exponeringsvariabeln, men ej direkt med utfallet. För att identifiera ett kausalt samband ska de genetiska varianterna vara associerade med utfallet endast genom exponeringsvariabeln. Omvänd kausalitet förhindras eftersom varken exponeringsvariabeln eller utfallet påverkar våra medfödda genetiska varianter.

I denna studie användes genetiska data samt uppmätta östradiolnivåer från 136,487 kvinnliga deltagare från den brittiska kohorten UK Biobank[3]. De flesta kvinnorna hade redan passerat klimakteriet och medelåldern i studiepopulationen var 55 år. För att identifiera genetiska varianter som påverkar östradiol-nivåerna utförde vi först en genomvid associationsanalys, GWAS. I denna typ av analys testar man flera miljoner olika positioner i kvinnornas DNA för att finna platser (genetiska varianter) som skiljer sig mellan kvinnor med höga nivåer och låga nivåer av östradiol. Innan analysen utfördes exkluderades kvinnor som haft en cancerdiagnos samt kvinnor som använde p-piller eller hormonella läkemedel som ges vid klimakteriebesvär.

Effekten av östradiol på cancerrisk testades sedan i tre olika cancerkohorter, där inga deltagare överlappade mellan UK Biobank och cancerkohorten. För bröstcancer inkluderades

122,977 kvinnor med cancer och 105,974 friska kontroller. Bröstcancer analyserades även separat för östrogenreceptor (ER)-positiv samt ER-negativ bröstcancer. För äggstockscancer inkluderades 25,509 cancerpatienter och 40,941 friska kontroller, och för endometriecancer inkluderades 12,270 cancerpatienter och 46,126 friska kontroller.

> **Cancer tar ofta lång tid att utvecklas, och äggstockscancer kan initieras redan under den reproduktiva tiden i en kvinnas liv. Att använda p-piller kan därmed skydda från cancern även senare i livet.**

SÅ BLEV RESULTATEN

Tre genetiska varianter valdes ut som instrument. Dessa var alla starkt associerade med östradiol-nivåer, men inte direkt associerade till cancerrisk. Denna studie inkluderade både kvinnor som passerat klimakteriet och de som ej genomgått klimakteriet. Eftersom östrogen-metabolismen ändras efter klimakteriet kontrollerade vi även att det inte fanns någon signifikant skillnad i effekten för de genetiska varianterna hos kvinnor före och efter klimakteriet.

Genom att använda dessa tre genetiska varianter som kopplades till förhöjda nivåer av östradiol, kunde vi visa att kvinnor med genetiskt höga nivåer av östradiol även har ökad risk för äggstockscancer (odds ratio=3.18 [95% konfidensintervall 1.47-6.87], P-värde=0.003) och ER-positiv bröstcancer (odds ratio=2.16 [95% konfidensintervall 1.09-4.26], P-värde=0.027]), vilken utgör cirka 80 procent av alla bröstcancerfall. Vi kunde dock inte identifiera något samband mellan östradiolnivåer och endometriecancer. Det är välkänt att hormonpreparat mot klimakteriebesvär som endast innehåller östradiol ökar risken för endometriecancer, vilket är varför kvinnor som ej har opererat bort livmodern endast ges hormonpreparat som även innehåller en typ av progesteron. Det kan dock finnas ett kausalt samband även mellan endogent östradiol och endometriecancer, men som vi ej hade möjlighet att identifiera i denna studie.

Denna nya kunskap ger en ökad förståelse för hur kvinnors hormonmetabolism påverkar cancerrisk, vilket kan vara viktigt för utvecklandet av nya cancerbehandlingar samt för att förhindra att cancer uppstår.

Vi har tidigare visat att p-piller minskar risken för äggstockscancer[4]. Detta beror främst på att antalet ägglossningar minskar när man använder p-piller och att de hormon-topparna som är en naturlig del i kvinnans menstruations-cykel dämpas.

Sammantaget betyder detta att det östradiol som naturligt produceras i kroppen under menstruationscykeln ökar risken för äggstockscancer, medan p-piller som innehåller samma typ av hormon i stället minskar risken genom att den kroppsegna hormonproduktionen dämpas. I denna studie har vi endast studerat effekten av östradiol, men även progesteroner i p-piller påverkar kvinnans naturliga östrogennivåer. De flesta fall av äggstockscancer sker dock bland äldre kvinnor som redan genomgått klimakteriet och slutat med p-piller för flertalet år sedan.

Cancer tar ofta lång tid att utvecklas, och äggstockscancer kan initieras redan under den reproduktiva tiden i en kvinnas liv. Att använda p-piller kan därmed skydda från cancern även senare i livet.

Man vet sedan tidigare att östrogen är en viktig faktor för utvecklandet av ER-positiv bröstcancer och såväl p-piller som hormonbehandling vid klimakteriet har tidigare visats kunna öka risken något för denna cancertyp.

Eftersom östrogen är starkt kopplat till utvecklandet av ER-positiv bröstcancer, är det inte förvånande att vi även såg att det kroppsegna östradiolet ökade risken. Dock är det viktigt att beakta att bröstcancer är en sjukdom med mycket bättre prognos än äggstockscancer som är en av de dödligaste av alla cancersjukdomar.

Resultaten från denna studie bidrar till att öka förståelsen för hur östrogen påverkar risken för bröst- och gynekologisk cancer vilket är avgörande för framtida interventioner som avser att bäst förebygga cancer hos kvinnor.

Aktuell artikel:
Investigating the effect of estradiol levels on the risk of breast, endometrial and ovarian cancer. Åsa Johansson, Daniel Schmitz, Julia Höglund, Fatemeh Hadizadeh, Torgny Karlsson and Weronica E Ek. 2022. *Journal of the Endocrine Society Vol.6, no 8.*

REFERENSER

1. Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JAC, Timpson N, Smith GD. Mendelian randomization: Using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. Stat Med. 2008. doi:10.1002/sim.3034

2. Nilsson PM. Kausalitet kan påvisas med mendelsk randomisering. Lakartidningen. 2013;16.

3. Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. Nature. 2018;562:203-209.

4. Karlsson T, Johansson T, Hoglund J, Ek WE, Johansson Å. Time-dependent effects of oral contraceptive use on breast, ovarian, and endometrial cancers. Cancer Res. 2021;81(4):1153-1162. doi:10.1158/0008-5472.CAN-20-2476

WERONICA EK, DOCENT VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI VID UPPSALA UNIVERSITET, WERONICA.EK@IGP.UU.SE



Billigt läkemedel kan motverka



Ett vanligt och billigt läkemedel kan användas för att motverka behandlingsresistens vid akut myeloisk leukemi (AML), en av de vanligaste blodcancerformerna hos vuxna. Det visar en studie i möss och mänskliga blodceller vid Karolinska Institutet och SciLifeLab som publicerats i tidskriften *Journal of Internal Medicine*. Här beskriver forskarna **Martin Jädersten**, **Ingrid Lilienthal** och **Nikolas Herold** de nya rönen.

behandlingsresistent leukemi

Akut myeloisk leukemi (AML) drabbar 350 människor i Sverige varje år med en varierande prognos beroende på ålder och genetisk riskgrupp. Med intensiv kemoterapi är tvåårsöverlevnaden omkring 50 procent för patienter under 65 år och runt 25 procent för äldre patienter[1]. Standardbehandlingen för AML består av två–fem cytostatikakurer innehållande cytarabin (ara-C) och daunorubicin. Trots flera försök att lägga till nya läkemedel till denna behandling har enbart FLT3-hämmare för *FLT3*-muterade AML samt gemtuzumab-ozogamicin för core-binding factor AML blivit godkända för primärbehandling av dessa subgrupper[2]. Allogen stamcellstransplantation är en potentiellt botande behandling av intermediär- och högrisk-AML i komplett remission[2].

Högdos ara-C är en kritisk beståndsdel av AML-terapin[2,3]. Ara-C är en deoxycytidinanalog som transporteras in i leukemicellerna och fosforyleras i tre steg till den aktiva metaboliten ara-CTP. Ara-CTP är ett substrat för DNA-polymeras och rubbar DNA-syntesen samt leder till DNA-skador som i sin tur triggar apoptos[4]. Nivåerna av ara-CTP i leukemicellerna är direkt kopplade till behandlingsutfall. Vi har tidigare visat att dNTP-trifosfohydrolaset SAMHD1 hydrolyserar ara-CTP och att dess protein- eller mRNA-uttryck korrelerar negativt med överlevnaden av patienter som behandlades med ara-C-innehållande behandlingar[5,6]. Vi genomförde därför en drogscreening för att identifiera substanser som kan hämma SAMHD1 och därmed öka den intracellulära exponeringen för ara-CTP i leukemicellerna. Vi hittade de icke-kompetitiva ribonukleotidreduktashämmarna gemcitabin och hydroxyurea. Tillägg av hydroxyurea till ara-C ledde till ökade intracellulära nivåer av ara-CTP samt kraftigt ökad känslighet för ara-C i AML cellinjer, primära patientceller samt AML musmodeller[7,8]. Hydroxyurea har använts i decennier som cytoreduktiv behandling av AML, vilket gör att den kliniska erfarenheten av detta preparat är stor.

TESTA EFFEKTIVITETEN

Baserat på fynden från våra prekliniska studier designade vi en nationell, multicentrisk klinisk behandlingsstudie för att testa säkerhet och effektivitet av tillägg av hydroxyurea till ara-C- och daunorubicinbaserad standardbehandling av nydiagnostiserade vuxna patienter med AML: Hydroxyurea-Enhanced Ara-C Treatment of Adult AML – HEAT-AML (EudraCT: 2018-004050-16). Hydroxyureadoseringen samt tidpunkten för när den skulle ges i relation till ara-C-infusioner baserades på vår prekliniska kunskap om relevanta koncentrationer för att uppnå SAMHD1-hämning samt på hydroxyureas farmakokinetik. De första tre patienterna erhöll 500 mg hydroxyurea per os en timme inför varje ara-C-infusion (det vill säga två gånger dagligen), de nästa tre patienterna alternerande 500 eller 1 000 mg och de sista tre patienterna 1 000 mg inför varje ara-C-infusion. Detta upplägg valdes för att tidigt kunna identifiera dosberoende toxicitet. Vi monitererade noggrant biverkningar av studiebehandlingen, mätte nivåerna av ara-CTP i cirkulerande AML-celler hos patienterna och testade effekten av hydroxyurea i kombination med ara-C i patientceller även i labbmiljö. I denna artikel redovisar vi resultaten av den första studiedelen[9].

PATIENTER OCH SÄKERHETSDATA

Sammanlagt inkluderades nio patienter i HEAT-AML-studien mellan oktober 2020 och mars 2021 (Tabell 1). Alla AML-riskgrupper representerades med tre fall av lågrisk-, ett fall av intermediärrisk- och fem fall av högrisk-AML. *FLT3*-mutationer konstaterades hos fem patienter och alla dessa patienter erhöll midostaurin i enlighet med svenska behandlingsrekommendationer (det vill säga mellan kurerna). Alla patienter erhöll åtminstone två kurer protokollenligt. För patient 1106 dosreducerades ara-C till 80 procent under kur två på grund av hög ålder samt sepsis efter första kuren.

Inga icke-hematologiska grad 4-toxiciteter observerades. Den vanligaste grad 3-toxiciteten var neutropen feber (100 procent). Andra grad 3-infektioner var sepsis (n=2), kateterassocierade infektioner (n=3) och sårinfektion (n=1). Gastrointestinal toxicitet bestod av kolit (n=1), analsmärta (n=1) och blödning (n=1). Utöver det förekom de följande grad 3-biverkningar: ryggsmärta (n=1), näsblödning (n=1), obstruktiva and-

Patient	Karyotyp	Mutationer, fusioner	ELN risk-grupp	SAMHD1-positivet	CR kur 1 / 2	MRD efter kur 2, flödescytometry / RT-qPCR / NGS	Allo HSCT	Tid till återfall (månader)	Total överlevnad (månader)
1101 Kvinna 26 år	47,XX,t(8;19)(p21;p10),+der(8)t(8;19)[14]/46,idem,-7[3]/48,idem,+21[2]/46,XX[1]	*RUNX1*	Hög	25-75%	Ja / Ja	0.02% / NA / RUNX1 8.9%	Ja	NA	20.5+
1102 Kvinna 27 år	46,XX[20]	*NRAS, U2AF1*	Inter-mediär	<25%	Ja / Ja	0.07% / NA / U2AF1 0.4%, NRAS <0.02%	Ja	NA	20.1+
1103 Man 26 år	46,XY[20]	*FLT3-TKD, RUNX1, IKZF1*	Hög	25-75%	Ja / Ja	0.09% / NA / RUNX1 0.74%, FLT3-TKD 0.049%	Ja	NA	19.2+
1104 Kvinna 26 år	46,XX,t(6;9)(p22;q34)[17]/46,XX[3]	*DEK::NUP214*	Hög	<25%	Ja / Ja	NA / <0.01% / NA	Ja	NA	18.6+
1105 Kvinna 48 år	46,XX[20]	*NPM1, FLT3-TKD, IDH2, DNMT3A*	Låg	>75%	Ja / Ja	NA / <0.001% / NA	No	NA	18.0+
1106 Man 76 år	46,XY[20]	*RUNX1, BCORL1, BCOR, FLT3-TKD*	Hög	25-75%	Nej* / Ja	0.004% / NA / RUNX1 10.5%, FLT3-TKD 0.004%	No	11.9	16.8+
1107 Man 52 år	46,XY[20]	*NPM1, FLT3-ITD low ratio, IDH2*	Låg	<25%	Ja / Ja	NA / 0.0017 / NA	No	NA†	16.7+
1108 Kvinna 61 år	45,X,-X[10]/46,XX[10]	*RUNX1, SF3B1, CBL*	Hög	<25%	Ja / Ja	NA‡ / NA / RUNX1 0.79%, CBL 0.77%	Ja	NA	16.0+
1109 Kvinna 61 år	46,XX t(5;6)(q31;q25)[6]/46,XX [16]	*NPM1, FLT3-ITD low ratio, TET2*	Låg§	<25%	Ja / Ja	NA / 0.017% / NA	Ja	NA	14.9+

* Blaster 5.5%; G-CSF-användning innan provtagning kan ha ökat den morfologiska blasträkningen
† Vid 9 månader ändrades MRD NPM1 från negativ till positiv (0.00024%), provomtag för kontroll utföll negativ. Innan svaret av kontrollprov kommit kram hade patienten satts på behandling med azacitidin-venetoclax (AZA-VEN) och erhöll 3 cykler.
‡ Patient 1108 hade ingen leukemi-associerad fenotyp för flödescytometrisk utvärdering av MRD
§ Denna patient hade tidigare en myeloproliferativ neoplasi med osteoskleros och extramedullär hematopoes och kan därför även klassas som högrisk sedkundär AML

Tabell 1. Patientkaraktäristika och behandlingsutfall.

ningsbesvär (n=1) och urinstämma (n=1). Grad 1- och 2-toxiciteter var som förväntat för patienter under högintensiv kemoterapi.

Dessutom noggrant monitererade vi kända ara-C-specifika biverkningar. Inga cerebellära eller andra CNS-biverkningar förekom. Två patienter som också fick midostaurin utvecklade grad 1/2 palmoplantar erytrodysestesi. Båda patienter behandlades framgångsrikt med lokala kortikosteroider och fortsatte behandlingen enligt protokoll. Endast grad 1 konjunktivit rapporterades.

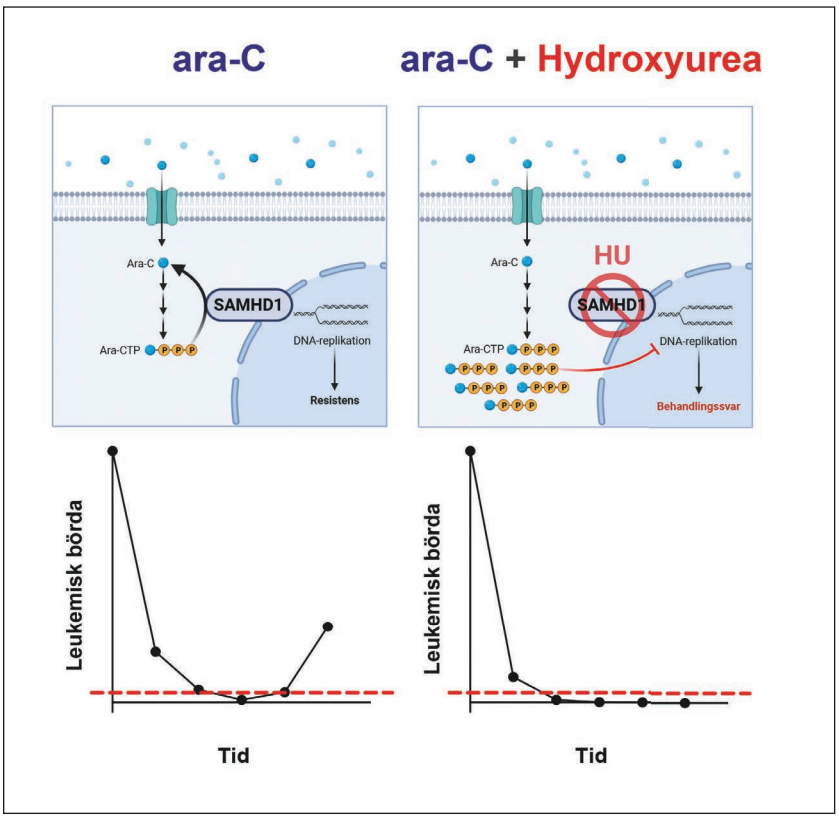
Återhämtningen av blodvärdena hos patienterna var inte förlängd, med medianantid nio dagar för att nå neutrofila >1.0x109/L och 22 dagar för trombocyter >50x109/L.

Ingen doslimiterande toxicitet observerades.

KOMPLETT REMISSION

Alla nio patienter uppnådde komplett remission (<5 procent leukemiska blaster i benmärgen) efter två kurer. För åtta patienter fanns det validerade flödescytometri och/eller PCR-markörer för monitorering av measurable residual disease (MRD), och hos alla åtta patienter var MRD negativ efter två behandlingar (<0,1 procent).

Allogen stamcellstransplantation utfördes hos sex patienter antigen efter kur två (n=4) eller kur tre (n=2). Uppföljningstiden var i median 18 månader. En patient med högrisk-AML som enbart erhöll tre kurer och inte var i skick för konsoliderande allogen stamcellstransplantation fick återfall efter 11,9 månader. En behandling med azacitidin, venetoclax och gilteritinib ledde dock till



Figur 1.

Läkemedlet cytarabin (ara-C) når leukemicellerna via blodet, transporteras in i cellen och aktiveras därefter till den aktiva metaboliten ara-CTP via trifosfylering. Till vänster: Det aktiva enzymet SAMHD1 i leukemicellerna minskar de intracellulära nivåerna av ara-CTP kraftfullt genom att hydrolysera trifosfatgruppen. Resultatet blir en lägre nivå av den aktiva metaboliten vilket försämrar behandlingseffekten och ökar risken för återfall, och den leukemiska bördan kan öka med tid, som visas i grafen. Till höger: Tillägg av hydroxyurea (HU) blockerar SAMHD1 vilket leder till en ökad nivå av ara-CTP och därmed förstärkt antileukemisk effekt och förbättrat behandlingssvar, vilket trycker ner den leukemiska bördan över tid.

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

en andra komplett remission hos denna patient.

För att kunna jämföra ara-CTP-nivåer i cirkulerande AML-blaster efter ara-C-infusion med eller utan tillägg av hydroxyurea ströks antingen den första eller andra hydroxyureadosen. Efter avslutad ara-C-infusion togs perifera blodprover och ara-CTP-nivåer mättes med hjälp av tandemmasspektrometri. Tillägg av 1 000 mg hydroxyurea ökade den ara-CTP-halten i median till 150% (P=0,04). *Ex vivo*-testning av leukemiska benmärgsceller från diagnos visade att den känsligheten för ara-C ökade i median med en faktor av 2,1 (*P*=0,0047). Effekten av hydroxyurea på ara-CTP på cellnivå illustreras i Figur 1.

DISKUSSION – LOVANDE RESULTAT

Målet med HEAT-AML-studien var att undersöka om den prekliniska observationen att hydroxyurea ökar nivåerna av aktiv ara-C i cellerna genom att hämma SAMHD1 kunde överföras till kliniken, som ett sätt att potentiera standardbehandlingen av AML. De inkluderade patienter var representativa för den generella AML-populationen, om något var det en högre andel med högrisk AML. Att förstärka den antileukemiska effekten av ara-C med hjälp av hydroxyurea skulle kunna innebära en ökning av biverkningarna. Dock observerades varken en ökad förekomst av hematologisk toxicitet eller ara-C-specifika biverkningar. Detta kan åtminstone delvis förklaras av att de flesta hematopoetiska prekursörer uttrycker låga nivåer av SAMHD1[6,9].

Den uppnådda behandlingseffektiviteten som vi visar i studien är mycket lovande, även om slutsatserna måste dras med försiktighet med tanke på det begränsande antalet patienter. Alla patienter uppnådde komplett remission, och åtta av åtta patienter var MRD-negativa, inklusive högriskpatienter där MRD-negativitet endast uppnås hos omkring 60 procent med standardbehandling utan hydroxyurea-tillägg[10]. Samtidigt kunde vi visa med mätningar av patientceller att hydroxyurea kan öka ara-CTP-nivåer *in vivo* samt öka känsligheten för ara-C *ex vivo*. Vi är därför hoppfulla att den goda behandlingseffekten kan verifieras i den pågående fas-2-delen av studien där ytterligare 60 patienter kommer att inkluderas. Våra långsiktiga förhoppningar är att tillägg av hydroxyurea kan bli del av den framtida standardbehandlingen av AML och att det leder till att fler patienter kan botas.

REFERENSER

1. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood. 2009;113(18):4179-4187.

2. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. Blood. 2020;135(2):85-96.

3. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med. 1994;331(14):896-903.

4. Tsesmetzis N, Paulin CBJ, Rudd SG, Herold N. Nucleobase and Nucleoside Analogues: Resistance and Re-Sensitisation at the Level of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Metabolism. Cancers. 2018;10(7):240.

5. Herold N, Rudd SG, Ljungblad L, et al. Targeting SAMHD1 with the Vpx protein to improve cytarabine therapy for hematological malignancies. Nat Med. 2017;23(2):256-263.

6. Rassidakis GZ, Herold N, Myrberg IH, et al. Low-level expression of SAMHD1 in acute myeloid leukemia (AML) blasts correlates with improved outcome upon consolidation chemotherapy with high-dose cytarabine-based regimens. Blood Cancer J. 2018;8(11):98.

7. Rudd SG, Tsesmetzis N, Sanjiv K, et al. Ribonucleotide reductase inhibitors suppress SAMHD1 ara-CTPase activity enhancing cytarabine efficacy. EMBO Mol Med. 2020;12(3):e10419.

8. Herold N. Pharmacological strategies to overcome treatment resistance in acute myeloid leukemia: increasing leukemic drug exposure by targeting the resistance factor SAMHD1 and the toxicity factor Top2β. Expert Opin Drug Discov. 2021;16(1):7-11.

9. Jädersten M, Lilienthal I, Tsesmetzis N, et al. Targeting SAMHD1 with hydroxyurea in first-line cytarabine-based therapy of newly diagnosed acute myeloid leukaemia: Results from the HEAT-AML trial. J Intern Med. 2022.

10. Juliusson G, Hagberg O, Lazarevic VL, et al. Improved survival of men 50 to 75 years old with acute myeloid leukemia over a 20-year period. Blood. 2019;134(18):1558-1561.

MARTIN JÄDERSTEN, SEKTIONEN FÖR HEMATOLOGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, CENTRUM FÖR HEMATOLOGI OCH REGENERATIV MEDICIN, INSTITUTIONEN FÖR MEDICIN, KAROLINSKA INSTITUTET, MARTIN.JADERSTEN@KI.SE



INGRID LILIENTHAL, AVDELNING FÖR BARNONKOLOGI, KVINNORS OCH BARNS HÄLSA, KAROLINSKA INSTITUTET, INGRID.LILENTHAL@KI.SE



NIKOLAS HEROLD, AVDELNING FÖR BARNONKOLOGI, KVINNORS OCH BARNS HÄLSA, KAROLINSKA INSTITUTET, SEKTIONEN FÖR PEDIATRISK ONKOLOGI, ASTRID LINDGRENS BARNSJUKHUS, NIKOLAS.HEROLD@KI.SE



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

BRISTOL MYERS SQUIBB BJUDER IN TILL LUNCHWEBINAR

Hur identifiera och hantera immunrelaterade hudbiverkningar?

Nu kan du anmäla dig till denna webbföreläsning om att identifera och hantera hudbiverkningar vid onkologisk immunterapi.

Onkolog Hanna Eriksson kommer varva teori med falldragningar för att belysa orsak, symptom och hantering av hudbiverkningar orsakade av onkologisk immunterapi. Dermatolog Ada Girnita kommer att leda diskussionen och lyfta kliniska frågeställningar.

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

Hanna Eriksson är docent och biträdande överläkare vid Centrum för hudtumörer, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset. Hon har ett starkt intresse för melanom och disputerade 2013 på Karolinska Institutet.

Ada Girnita är överläkare och sektionschef vid Centrum för hudtumörer, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset. Hon har jobbat med hudcancer med fokus på melanom, både klinisk och forskningsmässigt sedan 2000 och disputerad inom melanom på Karolinska Institutet 2004.

Hoppas vi ses på nätet!

Med vänlig hälsning,

Alla vi på Bristol Myers Squibb som arbetar med onkologisk immunterapi

ANMÄL DIG HÄR!

Onsdag 26 oktober **Kl. 12.05–12.45**



FÖRELÄSARE

Hanna Eriksson, docent och biträdande överläkare, Centrum för Hudtumörer, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset



MODERATOR

Ada Girnita, MD, PhD, FAAD, sektionschef, Centrum för Hudtumörer, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset

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



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, c/o Convendum, Gävlegatan 16 (Box 6019),
102 31 Stockholm, Telefon 08 648 49 00, **www.onkologiisverige.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"

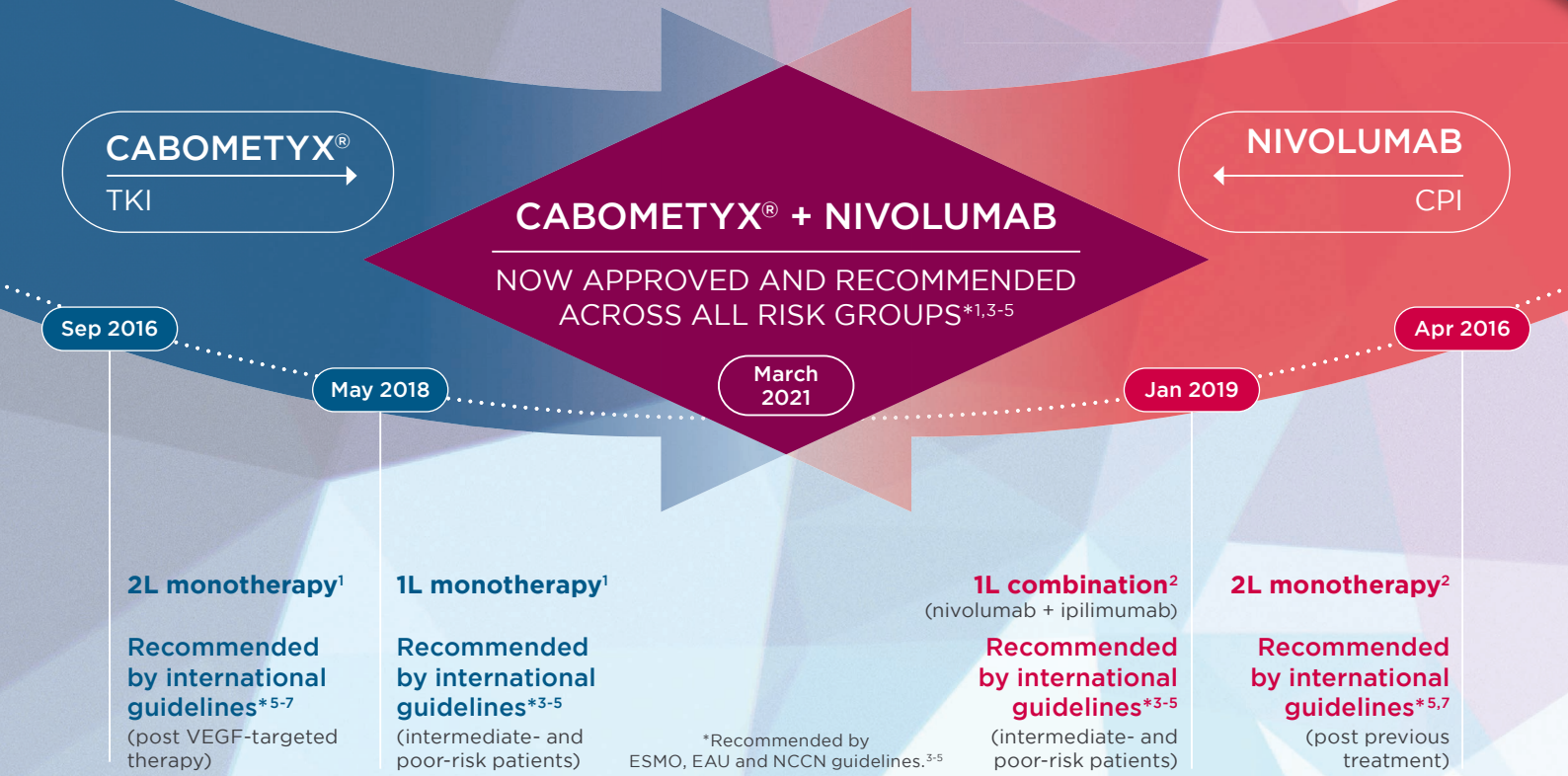
Oncotype DX Breast Recurrence Score är ett varumärke registrerat av Genomic Health, Inc. Exact Sciences är ett varumärke registrerat av Exact Sciences Corporation. © 2021 Genomic Health, Inc. Alla rättigheter förbehålls. EXS12588_0721_SV_S

oncotype DX®
Breast Recurrence Score

EXACT SCIENCES

TAKE CONTROL IN 1L mRCC

Nu rekommenderat av NT-rådet för behandling i första linjen[8]



2L monotherapy[1]

Recommended by international guidelines*[5-7]
(post VEGF-targeted therapy)

1L monotherapy[1]

Recommended by international guidelines*[3-5]
(intermediate- and poor-risk patients)

*Recommended by ESMO, EAU and NCCN guidelines.[3-5]

1L combination[2]
(nivolumab + ipilimumab)

Recommended by international guidelines*[3-5]
(intermediate- and poor-risk patients)

2L monotherapy[2]

Recommended by international guidelines*[5,7]
(post previous treatment)

Indikation:
Som monoterapi vid första linjens behandling av avancerad njurcellscancer (Renal Cell Carcinoma, RCC) hos vuxna med intermediär eller dålig prognos eller hos vuxna efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling. I kombination med nivolumab som första linjens behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer.

1. Cabometyx fass.se/produktresumé. **2.** Nivolumab fass.se/produktresumé. **3.** Bedke J, et al. Eur Urol 2021, Volume 79, Issue 3, March 2021, Pages 339-342. **4.** Curigliano G, et al, ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2020, doi: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.016. **5.** NCCN Evidence Blocks™ Version 2.2021 – February 2021. **6.** Escudier B, et al. Ann Oncol. 2019; 30(5): 706–20. **7.** Ljungberg B, et al. EAU Guidelines on RCC 2020. Available from: https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/. Accessed January 2021. **8.** Janus info 2022-01-12. https://www.janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/uppfoljning/ntradetsgenerellarekommendationforpdl1hammare.

Cabometyx (kabozantinib) 20 mg, 40 mg och 60 mg, filmdragerade tabletter, antineoplastiska medel, proteinkinashämmare (ATC-kod: L01EX07). *Indikation:* Som monoterapi vid avancerad njurcellscancer som första linjens behandling av vuxna med intermediär eller dålig prognos eller hos vuxna efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling. I kombination med nivolumab som första linjens behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer. Som monoterapi för behandling av hepatocellulär cancer (HCC) hos vuxna som tidigare behandlats med sorafenib. Behandling med Cabometyx ska sättas in av en läkare med erfarenhet av administrering av läkemedel mot cancer. Varningar: Eftersom de flesta biverkningar kan inträffa tidigt under behandlingen, bör läkaren övervaka patienten noga under de första åtta veckorna av behandlingen för att avgöra om det krävs några dosändringar. Hantering av misstänkta biverkningar kan kräva tillfälligt behandlingsavbrott eller dosreducering. Avvikelser i leverfunktionstester har observerats vid behandling med kabozantinib och kabozantinib i kombination med nivolumab, leverfunktionstester rekommenderas innan och under behandlingen. Patienter ska övervakas angående tecken och symtom på hepatisk encefalopati. Allvarliga gastrointestinala perforeringar och fistlar, ibland med dödlig utgång, har observerats med kabozantinib. Patienter som har inflammatorisk tarmsjukdom, har gastrointestinal tumörinfiltration eller har komplikationer från tidigare gastrointestinal kirurgi bör utvärderas noggrant före insättning av behandling med kabozantinib. Vid GI-biverkningar bör snabb medicinsk hantering, med stödjande vård, sättas in för att förhindra uttorkning, obalans i elektrolyterna och viktminskning. Fall av venös tromboembolism, inklusive lungembolism, och arteriell tromboembolism har observerats. Kabozantinib bör användas med försiktighet till patienter som löper risk för eller som tidigare har haft något av detta. Svår blödning har observerats med kabozantinib. Patienter som har haft svåra blödningar måste utredas noggrant innan behandling med kabozantinib inleds. VEGF-hämmare kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska övervägas innan kabozantinib sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysm. Trombocytopeni och minskat antal blodplättar har rapporterats. Nivån på blodplättar bör övervakas under behandlingen och dosen av kabozantinib anpassas. Sårkomplikationer har observerats med kabozantinib. Om möjligt ska behandling med kabozantinib avbrytas minst 28 dagar före en planerad operation, inklusive tandkirurgiska ingrepp. Hypertoni har observerats med kabozantinib. Blodtrycket ska vara välkontrollerat före insättning av kabozantinib och under behandlingen ska alla patienter kontrolleras med avseende på hypertoni och vid behov få blodtryckssänkande behandling. Fall av osteonekros i käken har observerats med kabozantinib. Munundersökning bör genomföras före insättning av kabozantinib och regelbundet under behandlingen. Patienter bör instrueras i god munhygien. Behandlingen med kabozantinib bör om möjligt avbrytas minst 28 dagar före planerad tandkirurgi eller invasiva tandingrepp. Palmar-plantar erytrodysestesi (PPES) har observerats med kabozantinib. Vid allvarlig PPES bör man överväga att avbryta behandlingen med kabozantinib. Proteinuri har observerats med kabozantinib. Urinprotein bör kontrolleras regelbundet under behandling med kabozantinib. Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS), även benämnt posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), har observerats med kabozantinib. Detta syndrom bör beaktas för alla patienter med multipla symtom, inklusive krampanfall, huvudvärk, synstörningar, förvirring eller förändrad mental funktion. Kabozantinib bör användas med försiktighet till patienter som tidigare har haft förlängt QT-intervall, patienter som behandlas med antiarytmika och patienter med relevant tidigare hjärtsjukdom, bradykardi eller störningar i elektrolytbalansen. Laboratoriska baslinjemätningar av sköldkörtelfunktionen rekommenderas hos alla patienter och sköldkörtelfunktion bör kontrolleras regelbundet under behandlingen med kabozantinib. Ökad förekomst av elektrolytavvikelser har förknippats med kabozantinib, övervakning av biokemiska parametrar rekommenderas under behandlingen. Försiktighet krävs vid samtidig administrering av kabozantinib och starka CYP3A4-hämmare. Kabozantinib kan potentiellt öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P gp. Patienter ska varnas för att ta ett P gp-substrat samtidigt med kabozantinib. Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av MRP2-hämmare. Interaktion med warfarin kan vara möjlig, INR-värdet bör övervakas vid samtidig användning. Fertila kvinnor som tar kabozantinib och kvinnliga partners till manliga patienter som tar kabozantinib måste undvika graviditet. Effektiva preventivmetoder bör användas av både manliga och kvinnliga patienter och deras partners under behandling och i minst 4 månader efter avslutad behandling. Cabometyx är receptbelagd. F. Texten är baserad på produktresumé daterad: 2021-11-09. För ytterligare information samt priser se www.fass.se.

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

IPSEN
Innovation for patient care

CABOMETYX® + NIVOLUMAB
(cabozantinib) tablets

CBZ-SE-000163 2022-02