

Onkologi i sverige

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Lågmäld strävan i norr kan ge nytt läkemedel

Lungcancer: Först med
robotassisterad kirurgi

SÅ FUNGERAR
nuklearmedicin

Nya behandlingar vid
mantelcellslymfom

NY REKOMMENDATION I VÅRDPROGRAMMET FÖR BRÖSTCANCER!¹

*Postmenopausala kvinnor bör få AI (anastrozol 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 hormonfrisättande hormonagonist). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot palbociklib eller mot något hjälpämne. Användning av preparat som innehåller johannesört. **Varningar och försiktighet:** Neutropeni kan uppkomma vid behandling med IBRANCE och patienter ska monitoreras avseende tecken och symtom på infektion. IBRANCE ska sättas ut permanent hos patienter med allvarlig interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit. IBRANCE ska ges med försiktighet till patienter med måttlig eller svårt nedsatt lever- och njurfunktion. Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare eller CYP3A4-inducerare under behandling med palbociklib ska undvikas. För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se www.fass.se. För dosering, uppgift om förpackningar och priser samt mer information se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén 2022-07.** www.pfizer.se.

redaktörens rader



Nu ger lågmäld envishet i norr stort hopp om nytt läkemedel

Välkommen till ett nytt år med Onkologi i Sverige!

Vi börjar med ett nedslag hos den lågmäلت envisa och djupt engagerade forskningsledaren Marene Landström i Umeå. Hon började som ung sjuksköterska på urologen och kunde sedan inte glömma det lidande hon då såg hos patienter med svår prostatacancer. Nu är hon professor i patologi och tillsammans med sin forskargrupp på väg att utveckla ett nytt läkemedel mot just aggressiv prostatacancer.

I reportaget på sidorna 44–50 berättar hon om att läkarutbildningen var en väldigt rolig period i hennes liv, och att hon fortfarande är uppfylld av tacksamhet och känner ett ansvar mot samhället att återgälda den skattefinansierade utbildningen genom att "göra bra saker för sjuka människor".

På sidan 36 beskriver Ingrid Glimelius den hoppingivande utvecklingen av nya behandlingar för patienter med mantelcellslymfom. En del av nyheterna presenterades så sent som på ASH i december, världens största hematologikonferens, som också refereras i denna utgåva. Tove Wästerlids sammanfattning av de viktigaste hematologiska nyheterna hittar du på sidan 80.

Sahlgrenska Universitetssjukhuset är nu först i Skandinavien med att ha genomfört en robotassisterad titthålsoperation för lungcancer där roboten går in genom endast ett operationssår. Denna framgång, som innebär snabbare operationstid och mindre smärta för patienten, beskrivs av thoraxkirurgerna Andreas Westerlind och Maya Landenhed Smith, som var med och genomförde den första operationen. Följ med till Göteborg på sidan 64!

Och vi bjuder på ännu mer! På sidan 70 beskriver Maria Holstenson och hennes medarbetare det intressanta fältet nuklearmedicin, och på sidorna 60–63 har vi fullt fokus på urinblåsecancer som beskrivs som något av en bortglömd cancerform. Här intervjuas urologen Truls Gårdmark, som ansvarar för kvalitetsregistret, och Carl-Henrik Sundin som 2021 startade den nya patientorganisationen Blåscancerförbundet. På sidan 14 uppmärksammar vi också Peter Strang som nu tar ett nytt grepp på döden i en välskrivna skräckbok. Spänning utlovas!

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

Med hopp om intressant och lärorik läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör



Omslagsfoto: Jan Lindmark

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
forskargrupsledare,
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 akademien
Göteborgs universitet

Ansvarig utgivare: Rikard Ekberg
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
Add Health Media 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

För prenumerationsärenden – kontakta
redaktionen@pharma-industry.se



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 4 700 exemplar



SmofKabiven®

Har din patient
fått tillräckligt med
näring idag?

SmofKabiven® är en familj av parenterala näringslösningar som tillgodoser dina cancerpatienters olika näringsbehov. Fresenius Kabi tillverkar merparten av alla trekammarpåsar inom familjen SmofKabiven i Uppsala.



Läs mer om familjen SmofKabiven på
www.fresenius-kabi.se

 **FRESENIUS
KABI**
caring for life

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, övertvätskning och okompenserad hjärtsufficiens. Hemofagocyterande syndrom. Instabila tillstånd (t.ex. svåra posttraumatiska tillstånd, okompenserad diabetes mellitus, akut hjärtinfarkt, stroke, embolism, metabolisk acidosis, 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**



36



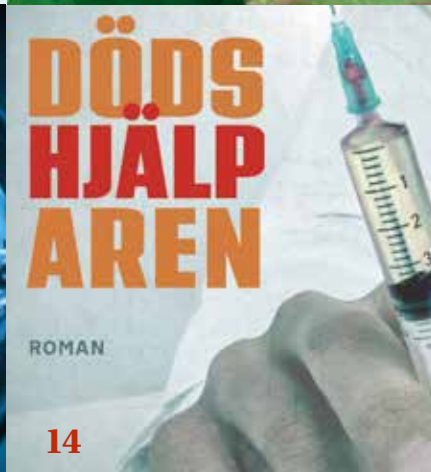
64



18



56



14



70

OiS uppmärksammar

Tar nytt grepp på
döden i bokform 14
Evelyn Pesikan

Reflektion i tiden

När prognosen måste
förbli en prognos... 16
Åke André Sandberg

Gynekologisk cancer

Efterlängtd kurs
får många lovord 18
Evelyn Pesikan, Håkan Flank

Prostatacancer

Risk för fel dödsorsak 28
Andri Wilberg Orrason

Lymfom

Nya möjligheter vid
mantelcellslymfom 36
Ingrid Glimelius

Forskarporträtt

Så kan lågmäld envishet
snart ge nytt läkemedel 44
Evelyn Pesikan, Jan Lindmark

RCC i samverkan

Kjell Ivarsson om sina planer 52
Emma Wendel

Immunonkologi

Immunterapi och
hjärnmetastaser 56
Lars Ny, Anna Fager

Urinblåsecancer

Vill få ökat fokus på
"bortglömd cancer" 60
Evelyn Pesikan, Håkan Flank

Lungcancer

Sahlgrenska först med
robotassisterad kirurgi 64
*Andreas Westerlind, Maya Landenhed
Smith*

Undersökningsteknik

Nuklearmedicin
- så fungerar det 70
Maria Holstensson m fl

Bröstcancer

Nyheter från San Antonio 76
Ioannis Zerdes, Theodoros Foukakis

Hematologi

Fyllig rapport från ASH 2022 80
Tove Wästerlid

Utbildning

Precisionsmedicin - strål-
behandling vid bröstcancer 85
Bröstcancer - behandling
av äldre 86
Lymfatiska maligniteter 87

Redaktörens rader

3

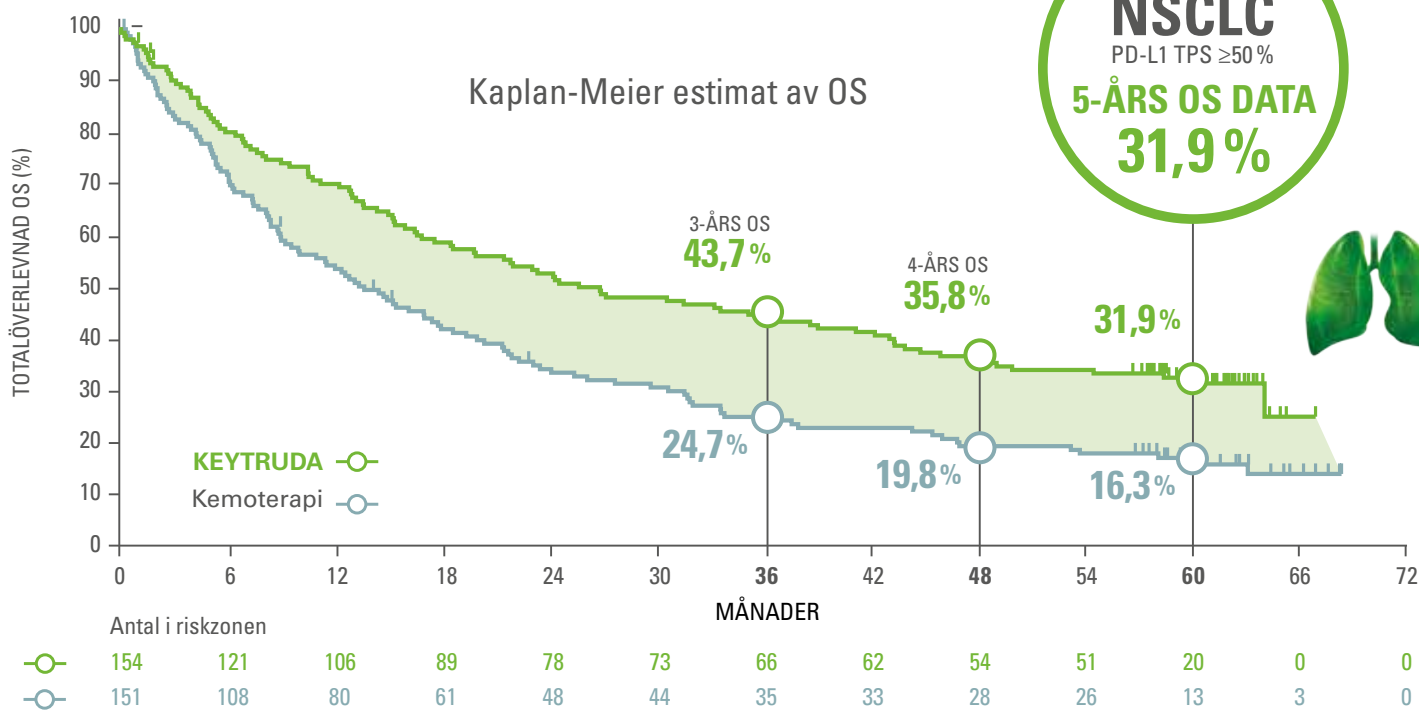
Redaktionsråd

4

Notiser

8

Med KEYTRUDA® lever nästan var tredje efter fem år¹



Primärt effektmått:* Resultat för PFS i KEYTRUDA® armen (n=154) jämfört med Kemoterapi-armen (n=151) från KEYNOTE-024: mPFS 7,7 månader jämfört med 5,5 månader (HR 0,50, 95% KI 0,39–0,65.); **Sekundärt effektmått:** Totalöverlevnad (OS) och Objektiv svarsfrekvens (ORR) i KEYTRUDA® armen jämfört med Kemoterapi-armen 46,1% (95% KI 38,1-54,3) 31,1% (95% KI 23,8-39,2); **Median uppföljningstid:** 59,9 månader (range: 55,1-68,4)

	N	Händelser (%)	HR (95% KI)	Median OS mån (%)
KEYTRUDA	154	103 (66,9)	0,62 (0,48-0,81)	26,3 (18,3-40,4)
Kemoterapi	151	123 (81,5)		13,4 (9,4-18,3)

* Denna uppdaterade post-hoc-analys från KEYNOTE-024 var explorativ och skedde efter en interimanalys (median uppföljningstid: 11,2 månader). Ingen formell statistisk testning var planerad för den uppdaterade analysen och därmed kan inga statistiska slutsatser dras.¹
Referenser: 1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50. J Clin Oncol. 2021;39(21):2339-2349.

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

INDIKATIONER NSCLC: Icke småcellig lungcancer (NSCLC)

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med:

- metastaserad NSCLC i första linjen vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 50 % av tumörcellerna (tumor proportion score (TPS) ≥ 50 %) och som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK.
- lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer uttrycker PD L1 i ≥ 1 % av tumörcellerna (TPS ≥ 1 %) och som tidigare behandlats med åtminstone en kemoterapiregim. Patienter vars tumörer är positiva för mutationer i EGFR eller ALK ska även ha erhållit målstyrd behandling innan de behandlas med KEYTRUDA.

KEYTRUDA som kombinationsbehandling är indicerat för vuxna patienter med:

- metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp vars tumörer inte är positiva för mutationer i

EGFR eller ALK i första linjen i kombination med platinabaserad kemoterapi och peme-trexed.

- metastaserad NSCLC av skivepiteltyp i första linjen i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel.

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

VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET: Immunrelaterade biverkningar, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, har förekommit hos patienter som fått 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 urotelial cancer ska läkaren innan insättning av behandling överväga den fördröjda effekten av KEYTRUDA hos patienter med sämre prognos som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi.

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

För fullständig information se www.fass.se



Hälsoekonomisk bedömning av Enhertu vid bröstcancer

TLV har tagit fram en hälsoekonomisk bedömning till regionerna för läkemedlet Enhertu. Utredningen gäller behandling av vuxna patienter med så kallad HER2-positiv bröstcancer som är spridd eller som inte går att operera och som tidigare har fått en eller fler typer av behandlingar riktade mot HER2.

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor såväl i Sverige som globalt. Medianåldern vid insjuknande är 65 år. Prognostiska faktorer som även avgör valet av läkemedelsbehandling är bland annat så kallad human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2)-status. HER2 är en gen som normalt finns i alla celler i kroppen. HER2-positiva tumörer har många kopior av HER2-genen vilket stimulerar snabb cancertillväxt och om cancertumören inte behandlas ökar både risken för återfall och för att dö.

Enhertu innehåller den aktiva substansen trastuzumab deruxtekan. Företaget har jämfört behandlingseffekten av trastuzumab deruxtekan med behandlingseffekten av trastuzumab emtansin (Kadcyla) genom en direkt jämförande studie.

Baserat på denna studie bedömer TLV att det är rimligt att anta att trastuzumab deruxtekan har bättre effekt när det gäller hur länge patienten lever utan att sjukdomen förvärras samt hur länge patienten lever totalt sett jämfört med Kadcyla.

I TLV:s analys uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid det angivna priset till cirka 900 000 kronor. Osäkerheten i resultaten bedöms som hög.

Källa: TLV

Stort EU-anslag: Forskning om bröstcancer hos äldre kvinnor

En stor bröstcancerstudie har fått 67 miljoner kronor från EU:s ramprogram Horisont Europa. Elva europeiska länder ingår och forskaren Antonios Valachis på Universitetssjukhuset Örebro håller ihop hela studien.

– Det känns otroligt att vi har fått ta emot ett så stort anslag och extra roligt är det att forskningen riktar sig mot patientgruppen kvinnor över 70 år, säger han.

Varje år får cirka 9 000 personer bröstcancer. Inom Region Örebro län opereras årligen runt 280 patienter för sin bröstcancer.

Studien, som heter IMPORTANT, blir den första i världen att undersöka om en lägre dos av en målsökande behandling som heter CDK 4/6-hämmare fungerar på äldre patienter med spridd hormonkänslig bröstcancer.

CDK 4/6 är en ny kategori av läkemedel som lanserades för sex år sedan. Den blockerar cancercellerna så de inte kan gå vidare i cellcykeln.

I studien ingår 19 partners från de elva länder som deltar. Från Sverige deltar Universitetssjukhuset Örebro och Akademiska sjukhuset i Region Uppsala. 500 patienter kommer att rekryteras från Sverige, Norge, Finland, Italien, Spanien och Grekland. Studien beräknas att pågå under fem år.

Källa: Universitetssjukhuset Örebro

Fas III-data: Tumor Treating Fields förbättrar överlevnad i lungcancer

Resultaten från fas III-studien LUNAR visar att Tumor Treating Fields som tillägg till standardbehandling ger en signifikant förbättrad total överlevnad vid icke-småcellig lungcancer jämfört med enbart standardbehandling.

Tumor Treating Fields (TTFields) är en behandling som angriper tumörer med alternerande elektriska fält. TTFields används sedan tidigare framgångsrikt under namnet Optune vid behandling av glioblastom, men i LUNAR-studien utvärderades TTFields som tillägg till standardbehandling vid platinaresistent icke-småcellig lungcancer i stadium IV. Standardbehandling avser i detta fall dels immunterapi med checkpointhämmare, dels docetaxel.

TTFields som tillägg till immunterapi visades ge statistiskt signifikant och kliniskt meningsfull förbättring av total överlevnad jämfört med enbart immunterapi.

– Den senaste fas III-prövningen före LUNAR som visade på förbättrad total överlevnad vid platinaresistent icke-småcellig lungcancer var för sex år sedan, vilket visar hur svårbehandlad den här sjukdomen är. Behandling med TTFields i kombination med immunterapi har potential att förlänga patienternas överlevnad bortom vad som tidigare varit möjligt, säger William Doyle, Novocures verkställande ordförande.

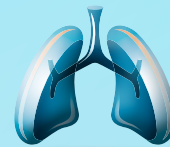
En positiv trend i den totala överlevnaden sågs även hos de patienter som fick TTFields som tillägg till docetaxel jämfört med enbart docetaxel.

Det fullständiga resultatet av LUNAR-studien kommer att presenteras vid en framtida vetenskaplig konferens. Novocure räknar med att kunna lämna in ansökan om CE-märkning i EU under andra halvåret 2023.

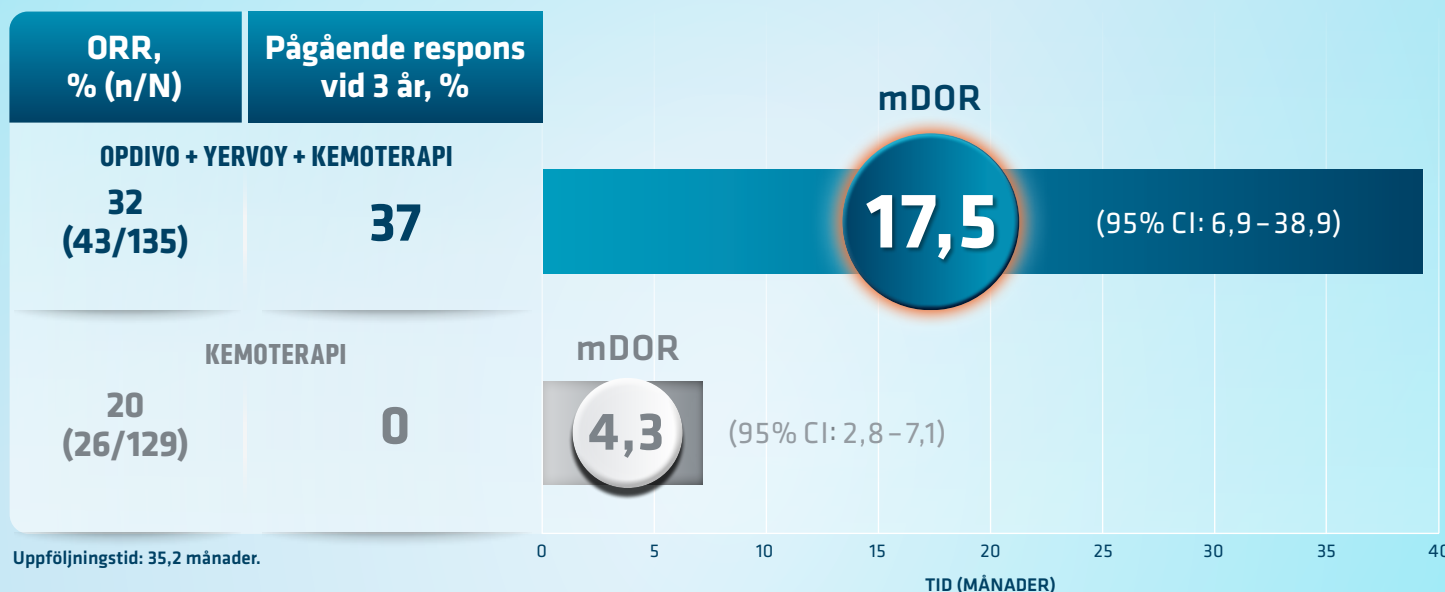
Källa: Novocure

3 ÅRSUPPFÖLJNING CHECKMATE 9LA

OPDIVO + YERVOY + 2 cykler kemoterapi vid 1L NSCLC¹



Har du sett den långa responsdurationen (DOR) vid PD-L1 <1%? Mer än fyra gånger längre med OPDIVO + YERVOY + 2 cykler kemoterapi jämfört med enbart kemoterapi^{2*}



Totalöverlevnad vid PD-L1 <1% vid 3-årsuppföljning 9LA^{2}:
25% för OPDIVO + YERVOY + 2 cykler kemoterapi jämfört med
15% för enbart kemoterapi**



*mDOR var 12,4 månader med OPDIVO + YERVOY + kemoterapi och 5,6 månader med enbart kemoterapi. Pågående respons vid 3 år var 23% respektive 14%.²

**I hela randomiserade populationen var totalöverlevnaden 27% med OPDIVO + YERVOY + kemoterapi jämfört med 19% med enbart kemoterapi. ORR var 38% (137/361) med OPDIVO + YERVOY + kemoterapi och 25% (90/358) med enbart kemoterapi.²

1 OPDIVO Produktresumé 27 oktober 2022.

2 Paz-Ares LG *et al.* Poster presentation at the American Society for Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3-7, 2022; Chicago, IL. Abstract LBA9026.

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

- metastaserande icke-småcellig lungcancer vars tumörer varken har sensibiliserande EGFR-mutation eller ALK-translokation, första linjens behandling i kombination med Yervoy och två behandlingscykler platinabaserad kemoterapi

- lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi

- icke-resektabelt malignt pleuramesoteliom, första linjens behandling i kombination med Yervoy

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialtläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Opdivo är associerat med immunrelaterade biverkningar som kan påverka flera system i kroppen samtidigt. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Opdivo eller kombinationsbehandling med Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Icke-småcellig lungcancer efter tidigare behandling med kemoterapi:** Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml, 12 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 27 oktober 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 icke-småcellig lungcancer hos vuxna vars tumörer varken har sensibiliserande EGFR-mutation eller ALK-translokation, första linjens behandling i kombination med Opdivo och två behandlingscykler platinabaserad kemoterapi.
- icke-resektabelt malignt pleuramesoteliom hos vuxna i kombination med Opdivo som första linjens behandling

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialtläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 27 oktober 2022. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se



Tatueringar och cancer – finns det ett samband?

Omkring var femte svensk har en tatuering på kroppen. Men man vet fortfarande inte om tatueringar kan öka risken för cancer. Det försöker forskare i Lund nu ta reda på.

Det har länge funnits farhågor om att det skulle finnas en koppling mellan tatueringar och cancer. Läkemedelsverket har i sina stickprovskontroller, genom åren, upprepade gånger hittat förbjudna ämnen och höga halter av föroreningar i tatueringsfärger.

Det har också visat sig att tatueringsfärger kan sprida sig från huden och lagras i andra delar av kroppen. Patologer har vid obduktioner bland annat hittat missfärgade lymfkörtlar hos tatuerade personer.

– Det vi tror händer är att färgerna triggas i gång immunförsvaret som känner igen de här färgpartiklarna som en slags främmande kropp, på samma sätt som ett virus eller en bakterie. När immunförsvaret går i gång försöker det bli av med det här skräpet. Det gör att det hamnar i blodet och kan spridas till andra ställen i kroppen, säger Christel Nielsen, docent och forskare på avdelningen för arbets- och miljömedicin vid Lunds universitet.

Christel Nielsen leder ett forskningsprojekt finansierat av forskningsstiftelsen Forte, som ska försöka ge svar på frågan om det finns ett samband mellan tatueringar och cancer. Att det inte gjorts tidigare tror hon beror på att det saknats dataunderlag för en sådan studie.

Men med hjälp av Sveriges unika cancerregister, som Socialstyrelsen tillhandahåller, har forskarna kunnat skicka ut en enkät till 9 000 personer som antingen haft hudcancer eller cancer i lymfkörtlarna. De har bland annat fått svara på frågor om huruvida de är tatuerade, och i så fall när de tatuerade sig, var på kroppen, hur stora tatueringarna är och vilka färger det rör sig om. Samma frågor har ställts till en jämförelsegrupp på 27 000 personer som utgör ett tvärsnitt av den svenska befolkningen.

– Vi har fått så fina svarsfrekvenser. Folk har uppenbarligen tyckt att det här varit viktigt. Vi har legat på över 50 procents svarsfrekvens, vilket är väldigt ovanligt nu för tiden.

Källa: Forskningsrådet Forte

Karolinska Universitetssjukhuset i samarbete kring cancerforskning

Som första universitetssjukhus i Norden har Karolinska tecknat avtal med läkemedelsföretaget Bristol Myers Squibb (BMS) om att starta ett forskningssamarbete inom cancervården.

Karolinska ser avtalet som en möjlighet att tillsammans med BMS samordna forskning och förbereda oss inför ett växande behov av terapier inom onkologi och hematologi.

– Vårt syfte med ett avancerat samarbete inom forskningen mellan vården och läkemedelsindustrin är att utveckla precisionsmedicin inom cancervården, säger professor Stephan Mielke, forsknings- och utbildningschef på Tema Cancer samt verksamhetschef för medicinska enheten för cellterapi och allogen stamcellstransplantation. Ett stort fokus i samarbete kommer att ligga i avancerad cell- och gen-terapi.

Samarbetet mellan vård, akademisk forskning och läkemedelsindustrin är avgörande för att vården snabbt ska kunna omsätta forskningsresultaten i praktiken.

– Det är en naturlig utveckling för Karolinska Comprehensive Cancer Center att sluta mer omfattande samarbetsavtal med olika delar av läkemedelsindustrin, vilka som BMS, ser värdet av integrerad klinisk och patientnära preklinisk forskning, säger Patrik Rossi, chef för Tema Cancer och ordförande för Karolinska Comprehensive Cancer Center.

Källa: Karolinska Universitetssjukhuset

Cancerfondsrapporten visar på blinda fläckar

Regionerna ska skapa förutsättningar för klinisk forskning inom hälso- och sjukvården. Men Cancerfondsrapporten 2023 visar att forskningen varken får rätt förutsättningar eller följs upp tillräckligt tydligt från politiskt håll. Det riskerar få förödande konsekvenser för morgondagens cancervård.

Det bedrivs allt mindre patientnära forskning i Sverige: sedan början av 2000-talet har andelen forskarutbildade läkare minskat med mer än 15 procent. Under samma period har antalet startade kliniska läkemedelsprövningar minskat med 70 procent.

– Det är bedrövliga siffror. Det finns en tydlig koppling mellan vilken medicinsk forskning som bedrivs i ett land och hur bra vårdpatienter erbjuds. Men ändå görs alldeles för lite för att forskningen ska få utrymme och rätt förutsättningar, säger Ulrika Årehed Kågström, generalsekreterare på Cancerfonden.

Sveriges regioner ska enligt hälso- och sjukvårdslagen ansvara för att forskningen får rätt förutsättningar. I Cancerfondsrapporten 2023 har Cancerfonden därför granskat hur forskningen styrs och följs upp i de sju regionerna med universitetssjukhus i Sverige. Granskningen visar att det finns stora regionala skillnader. Utifrån en genomgång av samtliga regioners organisationskartor och styrande dokument är det i flera fall till och med oklart var regionerna själva anser att huvudansvaret för forskningen ligger.

– Vår granskning visar att regionerna inte lever upp till lagkravet. Ofta är det politiska ansvaret uppdelat och det saknas någon som ser helhetsbilden. Vi ser också en tendens till att ansvariga politiker betraktar forskningen som något som sker vid sidan av vården och "sköter sig självt". Det gör att forskningen blir som en blind fläck – den är allas och ingens ansvar, säger Ulrika Årehed Kågström.

Källa: Cancerfonden



KEYTRUDA
(pembrolizumab)

DAGS ATT FUNDERA ÖVER ADJUVANT RCC BEHANDLING?

20–30% av de som initialt genomgår kirurgi vid RCC får återfall inom 5 år.¹

Nu finns möjlighet för adjuvant behandling med KEYTRUDA® (pembrolizumab) i monoterapi till patienter med RCC vid ökad risk för recidiv efter kirurgi.²

REKOMMENDERAT AV NT-RÅDET.³

2022
Återfall av RCC

2021
Datortomografi visade ingen förändring

2017
Nefrektomi

2017
Diagnos: pT3 med NO, MO

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 10/2022

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. Leverenzymerna ska kontrolleras innan påbörjad behandling och ska därefter kontrolleras regelbundet under hela behandlingen. Jämfört med monoterapi ska en mer frekvent kontroll av leverenzymerna övervägas. Riktlinjer för läkemedelsbehandlingen ska följas för båda läkemedlen.
- Vid användning i kombination med lenvatinib ska ett eller båda läkemedlen avbrytas vid behov. Lenvatinib ska pausas, dosreduceras eller sättas ut i enlighet med instruktionerna i produktresumén för lenvatinib vid kombination med pembrolizumab. Ingen dosreducering rekommenderas för KEYTRUDA.

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. Nationellt vårdprogram njurcancer 2019-06-10 version: 3.0
2. KEYTRUDA® SPC 10/2022 3. NT-rådets yttrande till regionerna. KEYTRUDA® (pembrolizumab) för adjuvant behandling av avancerad njurcellscancer 2022-03-28



msd.se | 08-578 135 00 | SE-RCC-00021 11/2022
Copyright © 2022 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates.
All rights reserved.

ASCO GI: Astellas presenterar positiva resultat från fas 3-studien SPOTLIGHT

Resultaten visar att zolbetuximab i studien minskade risken för progression eller död med 24,9 procent. Studien utvärderade patienter med CLDN 18.2-positiv och HER2-negativ icke-operabel, lokalt avancerad, eller metastaserande adenocarcinom i magsäcken eller magmunnen. Resultaten presenterades som en muntlig late-breaking presentation på ASCO GI-kongressen 2023.

Astellas Pharma har presenterat resultat från den globala fas 3-studien SPOTLIGHT som utvärderar första linjens behandling med zolbetuximab i kombination med mFOLFOX6 (en kombinationsterapi som inkluderar oxaliplatin, leucovorin och fluorouracil), jämfört med placebo i kombination med mFOLFOX6 hos patienter med Claudin 18.2 (CLDN 18.2)-positiv, HER2-negativ, icke-operabel, lokalt avancerad, eller metastaserande adenocarcinom i magsäcken eller magmunnen.

– Resultaten från SPOTLIGHT-studien stödjer zolbetuximabs potential som precisionsbehandling för patienter med CLDN 18.2-positiv cancer i magsäcken eller magmunnen, säger Birgitte Claudius, senior medicinsk direktör hos Astellas i Norden. Dessa nya resultat, tillsammans med de positiva resultaten från fas 3-studien GLOW som tillkännagavs i december, utgör en robust grund för våra pågående regulatoriska diskussioner för zolbetuximab, och är en viktig del av vårt åtagande att omsätta innovativ forskning till värde för patienter.

Källa: Astellas

Särläkemedelsstatus för glioblastombehandling

Det Uppsala-baserade cancerbolaget Beactica Therapeutics AB har av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA beviljats särläkemedelsstatus (Orphan Drug Designation) för BEA-17 avseende behandling av glioblastom (GBM), en aggressiv form av hjärntumör.

BEA-17 är en målinriktad substans som bryter ner det epigenetiska enzymet LSD1 samt dess co-faktor CoREST. Överuttryck av LSD1 har kopplats till ett flertal typer av cancer, däribland GBM. Det finns för närvarande inga godkända behandlingar för GBM som riktar sig mot detta enzym.

– Det är mycket tillfredställande att den amerikanska läkemedelsmyndigheten har klassificerat BEA-17 som särläkemedel för glioblastom. Detta utgör en viktig milstolpe för programmet och belyser behovet av nya behandlingar för denna förödande typ av hjärntumör, säger Per Källblad, vd för Beactica Therapeutics. Detta kommer att hjälpa utvecklingen av substansen, vilken vi tror har potential att förändra förutsättningarna för patienter som drabbas av glioblastom.

FDA:s program för särläkemedelsstatus är utformat för att främja utvecklingen av läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar som drabbar färre än 200 000 personer per år i USA. Förmånerna som kommer med klassificeringen innefattar skattelättnader för kliniska studier utförda i USA, befrielse från avgifter vid ansökan om marknadsgodkännande, samt möjlighet till sju års marknads exklusivitet i USA efter godkännande.

Källa: Beactica Therapeutics



Hälsoekonomisk bedömning av Magtrace och Sentimag

TLV har tagit fram en hälsoekonomisk bedömning till regionerna för de medicintekniska produkterna Magtrace och Sentimag. Magtrace och Sentimag är ett system som används för att hitta portvaktsskörtlar vid bröstcancerkirurgi.

På beställning av regionernas medicintekniska produktråd, MTP-rådet, har TLV tagit fram en hälsoekonomisk bedömning av produkterna Magtrace och Sentimag för användningsområdet lokalisering av portvaktsskörtlar vid bröstcancer.

Magtrace är ett magnetiskt spårämne som injiceras i bröstet med cancer och färdas med lymfvätskan till portvaktsskörtlarna där det ansamlas. Sentimag är en sensor som detekterar Magtrace och som bröstkirurgen använder för att hitta portvaktsskörtlarna för att kunna operera ut dessa för bedömning.

TLV bedömer att radioaktiv isotop i kombination med blå färg är relevant jämförelsealternativ till Magtrace och Sentimag. TLV bedömer att metoden Magtrace och Sentimag sannolikt inte är underlägsen metoden radioaktiv isotop och blå färg för lokalisering av portvaktsskörtlar vid bröstcancerkirurgi. Mot bakgrund av det baseras den hälsoekonomiska bedömningen på en kostnadsjämförelse av dessa metoder.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att kostnaden för användning av Magtrace och Sentimag är cirka 1 000 kronor högre än för radioaktiv isotop i kombination med blå färg. Det finns stora osäkerheter i analysen som ligger framför allt i antagandena om kostnader för administrering av Magtrace samt kostnaden för inköp och administrering av radioaktiv isotop. Osäkerheterna bedöms dock inte så stora att de skulle påverka slutsatsen kring produkternas kostnadseffektivitet.

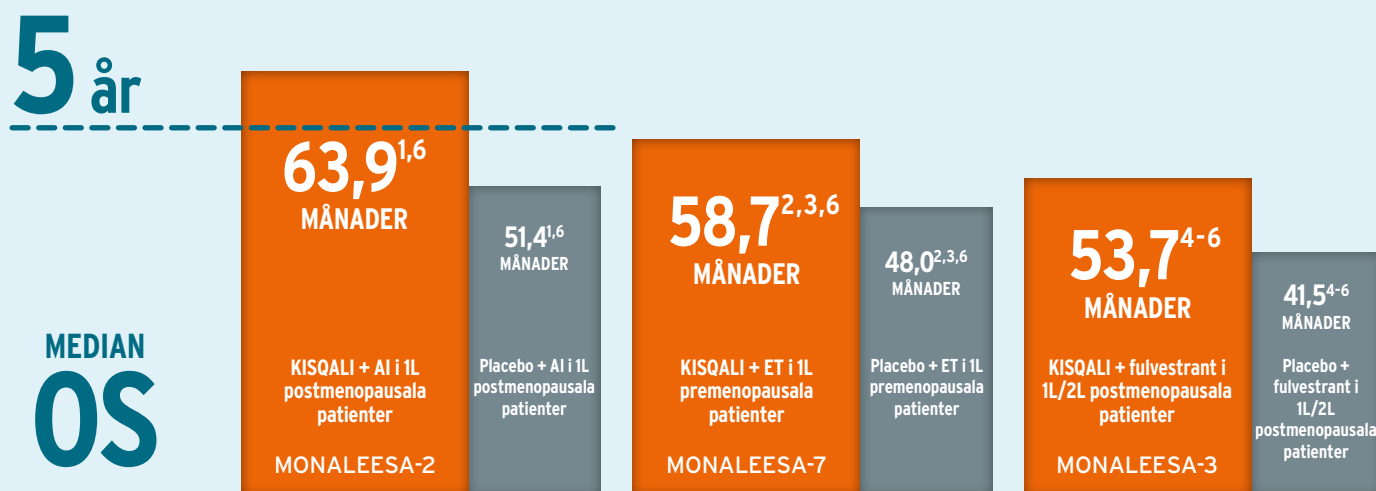
Det finns fördelar med Magtrace och Sentimag jämfört med radioaktiv isotop och blå färg som inte är medräknade i TLV:s kostnadsjämförelse. Några av dessa fördelar är att Magtrace kan användas utan vare sig så kallad nuklearmedicin eller radiofarmaci, att det kan injiceras under ett stort tidsfönster innan operationen samt att det kan lagras under lång tid.

Källa: TLV

KISQALI® (ribociklib)

- ÅTERIGEN HAR KISQALI VISAT SIGNIFIKANT ÖVERLEVNADSVINST FÖR HR+/HER2- ABC¹⁻⁶

Statistiskt signifikant totalöverlevnad (overall survival, OS) i samtliga 3 fas III-studier jämfört med kontrollarm¹⁻⁶



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=aromatshämmare. HR+=Hormonreceptorpositiv, HER2=Human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ.

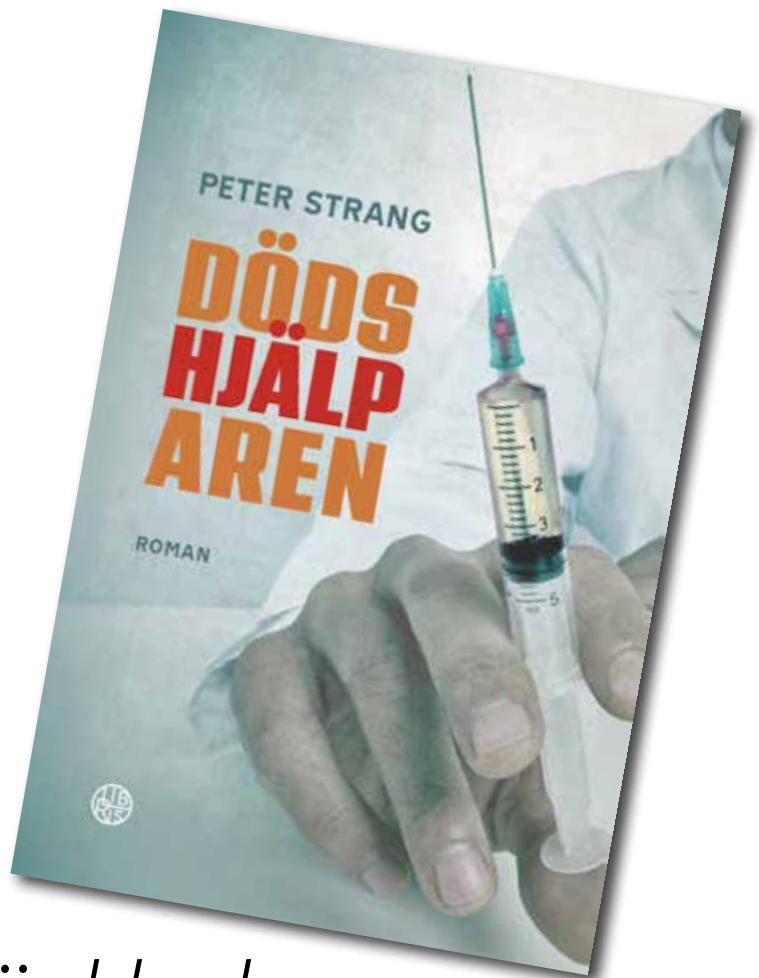
Kan en statistiskt signifikant och kliniskt relevant skillnad i totalöverlevnad påverka val av behandling för din nästa patient?

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® (10.01.2023), avsnitt 5.1..

KISQALI (ribociklib) Rx, F, LO1EF02

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 aromatshämmare 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). **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. Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats med Kisqali. Avbryt behandling med Kisqali hos patienter med allvarlig interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit och vid tecken på allvarliga hudreaktioner. Kisqali rekommenderas inte under graviditet. Patienter ska inte amma under behandling med Kisqali och under minst 21 dagar efter sista dosen. Kisqali hämmar CYP3A4. För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se www.fass.se. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnöt, soja eller mot något ingående hjälpämne. **För mer information och pris:** www.fass.se. **Senast översyn produktresumé:** 10.01.2023. **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



Välskriven skräckbok **nytt grepp på döden**

Trots att han har tillbringat mer än 40 år i dödens omedelbara närhet kan han inte riktigt släppa taget. Nu tar den nyligen pensionerade Peter Strang, Sveriges förste professor i palliativ medicin, ett helt nytt grepp på både döden och sitt eget skrivande. I den kusligt verklighetstroga och tankeväckande spänningsromanen "Dödshjälparen" utforskar han gränslandet mellan dödshjälp, självmord och mord. En komplex fråga som kanske inte är bara svart eller vit.

Döden, döden, döden. Ja, med det mantrat kunde Peter Strang, i likhet med Astrid Lindgren, ha börjat alla sina arbetsdagar och så hette också den TV-serie han medverkade i 2013. Som onkolog och professor i palliativ medicin har han ägnat sig mer åt döden än de allra flesta i professionen. Och med tanke på hans betydande insatser inom den palliativa vården är det inte fel att säga att hans långvariga arbete med döden och döendet faktiskt är hans livsverk. Få personer har gjort mer

för att ändra på synen på vården i livets slutskede – vikten av god fysisk och psykisk smärtlindring, fokus på det existentiella lidandet, kompetensutveckling av vårdpersonalen, att verkligen se och respektera den döende människan och hennes/hans anhöriga.

VÄLSKRIVEN SKRÄCKBOK

Det är det goda döendet han har kämpat för i alla år och han har skrivit en rad olika fackböcker på temat. För något år sedan skrev han sin första roman, "I

skuggan av sommaren", en existentiell berättelse med cancer tema.

Med boken "Dödshjälparen" som kom ut i höstas och utspelar sig på ett fiktivt närsjukhus, tar han steget in i en mörkare värld – en värld där de som är satta att vårda och hjälpa oss inte alltid vill oss väl, en värld där det måhända är alldeles för lätt för någon med onda avsikter att påskynda döden istället för att förhindra eller underlätta den.

"Dödshjälparen" är inte bara en spänningsroman, det är en lågmäld och

mycket välskrivna skräckbok där man inte förrän långt in i handlingen börjar förstå vem som är den skyldige/a.

Varför ville du skriva den här typen av bok?

– Jag tycker själv väldigt mycket om denna genre, en personlig favorit är Henning Mankell. Det ska finnas djupare aspekter i böckerna, inte bara handla om dödsfall och förövare. Som läsare ska man helst få något att fundera vidare på, säger Peter Strang och det har han verkligen lyckats med i sin debut som ”deckarförfattare”.

Som titeln antyder handlar boken om det laddade och aktuella ämnet dödshjälp, ett veritabelt minfält som palliativprofessor Strang varit van att navigera i under sitt långa yrkesliv.

– Jag går själv ogärna in i dödshjälpsdebatten där det mesta handlar om att vara för eller emot, säger han. Frågan är betydligt mer komplex än så och den kräver eftertanke, säger han och fortsätter:

– När man skriver romaner är man inte längre vetenskapsman utan mycket friare. Det är så härligt förbjudet att bara kunna hitta på utan att behöva presentera fakta som styrker allt. Jag valde dock en miljö som jag är mycket välbekant med så den är förstås inte enbart påhitad och alla medicinska fakta är korrekta. Min avsikt med boken är att läsaren ska ställa sig en rad frågor – vad ÄR dödshjälp, vad är självmord, vad är mord? Var går gränserna, hur ser maktbalansen mellan sjukvården och patienten ut?

NOGGRANN RESEARCH

I boken ges många psykologiska förklaringar – medkänsla, barmhärtighet, makt, hämnd – till huvudpersonens agerande och Peter Strang, som den vetenskapsman han trots allt är, har även gjort en noggrann research på välkända fall av dödshjälp/mord i sjukvårdsmiljö.

– Det finns en hel del fascinerande motiv i historien, bland annat en tysk sjuksköterska som gav patienterna dödliga doser hjärtmedicin och sedan ville bli hjälte genom att försöka återuppliva dem, berättar Peter Strang, som lämnade sin tjänst i augusti men fortsätter att forska, bland annat har han gjort registerstudier om hur dödsfallen såg ut under pandemin.

Att han som pensionär kommer att ha tid och möjlighet att odla sin entusiastiska skrivarglädje ännu mer är självklart. Han är redan igång med nästa stora romanprojekt.

– Den här gången blir det en historisk roman som utspelar sig under Romarriket, i brytningspunkten mellan kristendom och judendom. Jag har, förstås, gjort mycket research, säger han skämt-

samt, men det ska handla om vardagsmänniskan, hur vanligt folk levde, under denna spännande epok. Det blir med andra ord ingen Hollywood-version med fokus på kejsarna.

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



Efter att ha arbetat nära döden under större delen av sitt liv har Peter Strang, nyligen pensionerad professor i palliativ medicin, nu publicerat sin första, mycket kusliga spänningsroman som kretsar kring ett medvetet dödande.
Foto: Yanan Li

Peter Strang föddes 1957 i Gamlakarleby i Finland och gick i pension i augusti 2022.

Bakgrund: Dubbelspecialist i allmän och gynekologisk onkologi, professor i palliativ medicin (Sveriges förste), forskare vid Stockholms Sjukhem FoUU, författare till många fackböcker samt *”Så länge vi lever”, ”I skuggan av sommaren”, ”Den hälsosamma gemenskapen”* och den *”Ofrånkomliga gätan”*, skriven tillsammans med Owe Wikström.

Har medverkat i SVT-serien *”Döden, döden, döden”*.

Aktuell med spänningsromanen *”Dödshjälparen”* (Libris).

På gång: En historisk roman om hur människor levde under Romarrikets sista år.

Hur hanterar man svårförklarade fakta för en patient – och sedan för sig själv?

FALLBESKRIVNING:

Det rör sig om en då 72-årig musiker som varit på min mottagning några gånger tidigare. Han var för åldern välbehållen men jag hade redan då påpekat för honom att hans levervärden var något för höga. Vi var ense om förhöjningen berodde på att han druckit för mycket vin under lång tid – för honom var vin en väsentlig del av det liv han ville leva.

Nu kom han i november 2020 med ascites. Som en del i kartläggningen gjordes då en datortomografi, vilken visade en 7 cm stor primärtumör i en cirrotisk lever och minst fem dottertumörer omkring.

Fråga: Hur ger man denna information till patienten? Loppet är ju nästan kört avseende levercirrosen och "dubbelkört" när det gäller en så stor primärtumör och "tripelkört" beroende på metastaserna.

Nästa steg var att klassificera enligt Child-Pugh-skalan. Med 8 poäng på skalan klassificerades patienten som Child B, det vill säga med en prognostiserad femårsöverlevnad till 50 procent, sett enbart till levercirrosen.

Levercirrosen omöjliggjorde kirurgisk resektiv behandling, och universitetsklinikens specialister såg inte heller någon möjlighet för någon cellgiftsbehandling utan rekommenderade enbart palliativa åtgärder enligt den multidisciplinära konferensen.

Fråga: Hur överlämnar man denna information till patienten, det vill säga att man ska ge upp redan från början, utan något försök till bot ens?

Genom total alkoholabstinens, bra näring och hårdast möjliga ascitesbehandling uppnådde patienten gränsen för Child A inom en relativt kort tid och specialisterna lät sig bevakas att pröva en behandling med TACE (transarteriell kemoembolisering). Den gick helt komplikationsfritt och patienten sattes upp för ytterligare en. Ur symtomsynpunkt blev denna mycket besvärlig, vilket troligen berodde på att en del av det injicerade passerade ut i systemcirkulationen – patienten var på gränsen att inte överleva men återhämtade sig gradvis. Kontrollröntgenbilden efter tillfrisknandet var dock mycket positiv.

Efter ytterligare en TACE – komplikationsfri – gjordes ytterligare datotomografikontroller. Den senaste av dem, två år efter insjuknandet och nästan ett år efter senaste TACE, visar inga tecken på levertumörer. Det finns nästan ingen ascites, men levercirrosbilden är väsentligen oförändrad.

Fråga: När behandlingsresultatet är nästan för bra för att vara sant, ska man då inge förhoppning – på god grund – att patienten är botad för gott, eller – på lika god grund – förstöra glädjen genom att säga: "Naturligtvis finns det en risk att tumören kommer tillbaka ... och det kan komma nya?"

DISKUSSION

En enkel och rak princip för svar på frågorna ovan är naturligtvis att ta till klyschan "Man ska alltid tala sanning." Ihålligheten i denna princip illustreras emellertid tydligt av fallbeskrivningen eftersom den fokuserar på läkaren och inte på patienten. Den läkare som alltid säger den ytliga sanningen kan alltid skydda sig själv genom att hänföra sitt handlande till en "sanningspraxis", men det är ju faktiskt inte läkarens välfärd som är det viktiga inom sjukvården, utan patientens. Det är läkaren som är till för patienten och inte tvärt om.

Ett problem är nämligen att då det gäller patienternas del i en sjukdom och i sjukdomsutvecklingen så är läkarens kunskap baserade på sannolikheter – det vill säga att vi med 90, 95 eller kanske 99 procents säkerhet kan fastställa en diagnos eller ge en prognos. Däremot är det mycket sällsynt att diagnosen hos en levande patient kan ställas med 100 procents säkerhet; det privilegiet har endast obducenten eftersom han eller hon har facit. Vi kan således aldrig fastställa en diagnos eller prognos hos en levande person med en fullständig säkerhet utan bara med olika grad av säkerhet. Om man då "klart och rakt" talar om vad som gäller i varje situation så kanske man lurar patienten – biologin kan lura doktorerna; först i ena riktningen och sedan i den andra. Sanningen är så mycket mer nyanserad än svart och vit och de efterfrågade "klara, raka" svaren är förhoppningsvis oftast sanningar, men riskerar ibland att göra skada.

Ändå måste vi inför patienten ge en någorlunda säker utsaga. En patient har sällan någon nytta av att vi säger att "antingen är det den diagnosen och då går det så, eller är det den diagnosen och då går det så." Osäkerheten är alltid svårare att bemästra än både goda och dåliga fakta. Samtidigt som patienten således behöver rimligt klara svar behöver (och vill) läkare oftast ge ett mer nyanserat svar – kanske mer för sin egen räkning än för patientens – men den senare har endast moralisk rätt att lämna över information som patienten har möjlighet att förhålla sig till. Läkaren besitter alltid ett mycket stort övertag kunskapsmässigt visavi patienten varför det alltid är en betydande risk att information inte blir verklig redovisning av alla nyanser som kan tas upp utan en monolog som stannar vid att vara en ström av ord.

En ytterligare komplikation är att även om patienten säger: "Säg precis som det är, doktorn" så vill han eller hon egentligen bara höra positiva besked. Det innebär inte att vederbörande behöver höra "All cancer är borta", men åtminstone "Här finns det goda behandlingsresultat" eller något liknande. Att få höra att det inte finns mer att göra eller att allt hopp är ute är mycket svårt – varje människa behöver något hopp för att kunna leva. Kanske det är sanning, men det är sällan det rätta att säga en ofriserad sanning.

Helst vill man ha ett hopp om att man ska bli botad, därefter att få leva länge och bra, och därefter att få leva åtminstone tills något barn tar examen, gifter sig eller ger upphov till barnbarn eller något liknande. Men att bara säga att: "Vi kan inget mer göra för att få dig att leva vidare mer än att ge god smärtlindring, se till att du får sova bra, etc" är svårt. Inte bara svårt eftersom det i grunden är ett dåligt besked, men också eftersom läkaren själv vet att även försäkringarna om

god palliation oftast är ihålligt – döendet innehåller fortfarande många obehagligheter som vi inte kan bemästra.

Ovanstående diskussion är inte ny men i många avseenden väl diskuterad. Den del som oftast lämnats obesvarad är emellertid vad svaren gör med läkaren. Hur ska läkaren förstå att en patient som enligt tillgänglig vetenskap och beprövad erfarenhet skulle avlida av sjukdomen trots allt överlever och kanske till och med blir frisk? Eller det motsatta. När läkaren är väl påläst och har haft tid på sig att ställa den diagnos och ge den prognos som patienten efterfrågat och det visar sig vara fel – vad gör läkaren då? Kommer han eller hon att nästa gång ge mer svävande diagnoser och prognoser? Är sådana utsagor bättre för den enskilde patienten och är det bättre för patientbemötandet i allmänhet? Är det en personlig motgång att ha prognostiserat fel eller är det en del av läkarens arbete?

Som läkare har man en benägenhet att bli färgad särskilt mycket av den patient man träffade senast. Har man haft en cancerpatient som det gick oväntat dåligt för inser man att det även för nästa patient kan gå lika dåligt – sant! – och har man en patient som det gått oväntat bra för, så är det lätt att tänka i statistiskt orimligt positiva termer inför nästa patient – också i någon mån sant! Dessutom berör oss vissa patienters sjukdomshistorier särskilt mycket – det kan vara någon som stod oss särskilt nära, någon som visade en stoisk attityd eller någon som bröt samman omedelbart efter diagnos eller någon som sedermera gjorde sin sjukhistoria offentlig i massmedia. Kan och bör vi ta hänsyn till våra egna reaktioner, fördomar och personligheter när vi talar med patienterna?

Alternativet vore naturligtvis något AI-liknande besked till patienten – extremt vetenskapligt baserade besked men utan den medmänsklighet som baseras på empati (det är svårt att tänka sig empati inom artificiell intelligens, men jag har gärna fel i detta avseende). I den aktuella fallbeskrivningen så borde AI direkt efter diagnosen sagt att "det finns tyvärr inte mer att göra än att ge palliation." Inga andra svar kan uppfylla kraven på statistisk signifikans och att nämna en chans på tusen jämsides med sannolikheten som uppfylls i 999 fall av 1 000 gör ju hela tanken med artificiell intelligens onödig och orimlig. På samma sätt, finns det inte möjlighet för AI att någonsin säga "Du är botad" eftersom en bot – åtminstone vid cancer i de gastrointestinala organen – nästan alltid bara förblir större eller mindre sannolikheter, men nästan aldrig 100 procent sant.

Sammanfattningsvis – låt oss inse att prognostiserande av sjukdomars förlopp alltid är att se som sannolikheter och att det i alla mänskliga sammanhang finns avvikande människor och sjukdomar. Nya behandlingar ska förhoppningsvis leda till bättre resultat, men att vi läkare ska endast ses som medicinskt utbildade och medicinskt erfarna människor, men inte som orakel – utbildning till orakel saknas helt i vår utbildning. Däremot måste vi fortsätta att ständigt skaffa oss mer kunskap och att alltid sträva efter att göra så gott någon kan ... men också att inse att också välutbildade, empatiska läkare förblir människor och att prognoser måste få förbli prognoser...

Ake Andrén-Sandberg

Specialistläkare

från mindre sjukhus på efterlängtd kurs

Gyncancerpatienter genomgår ofta långa behandlingar och träffar under processen många olika läkare – på olika kliniker och mottagningar i landets regioner. Eftersom onkologer och kirurger "delar på" patienterna krävs det bra samarbete och tydlig kommunikation bland vårdgivarna. På den uppskattade Efterutbildningskursen i Gynekologisk Cancer i oktober fick 25 specialistläkare från mindre sjukhus i hela landet en efterlängtd möjlighet att uppdatera sig om det senaste inom området – och framför allt möjlighet att träffas.

••• gynekologisk cancer



Här gav vi möjlighet till fördjupade diskussioner

”Jag blev färdig specialist 1996 och har en lång undervisningskarriär. Detta var dock första gången som jag, tillsammans med Susanne Malander, var kursledare för specialistläkare från hela landet, en kategori som normalt inte erbjuds så många möjligheter till vidareutbildning.

Det var en mycket duktig och intresserad grupp som ställde bra frågor och vi fick en fin respons.

Vi är vana vid ett regelbundet regionalt samarbete via de multidisciplinära konferenser där kliniker från andra sjukhus deltar tillsammans med gynekologerna och patologerna från SUS. Vi kirurger sammankallar och administrerar dessa konferenser varje vecka. Dessutom håller vi tillsammans med RCC praktiska endagarskurser för läkare, kontaktsjuksköterskor och övrig personal som arbetar med cancerpatienter.

På den här kursen gavs det möjlighet till fördjupade diskussioner om bland annat nya behandlingar, ökad individuell anpassning, nya prioriteringar och olika etiska dilemman. Det viktigaste var att förmedla praktisk kunskap som det inte går att läsa sig till, saker som inte står i vårdprogrammet – att få hjälp med hur man ska tänka kring vissa patientfall som man inte riktigt kan bli klar över.”

Kursledare: Päivi Kannisto, docent, överläkare, specialist i gynekologi och gynekologisk tumörkirurgi, Skånes Universitetssjukhus, Lund



Den natursköna och hemtrevliga miljön på kursgården Steningevik utanför Märsta gör det till en mycket uppskattad plats för lärande, till exempel efterutbildningskursen Gynekologisk cancer som hölls i mitten av oktober 2022.





Roligt att se att alla var så engagerade

”Det var första gången jag ledde en sådan här kurs och det var verkligen otroligt kul för oss som arbetar på stora centra att träffa kollegor från mindre sjukhus ute i landet. Vi har redan ett tätt samarbete, vi delar ju faktiskt på patienterna, men vi får sällan möjlighet att mötas på det här viset. Att få grott ned sig i ett ämne i tre dagar hör inte till vanligheterna i vår vardag, numera är det svårt för oss att kunna vara borta från våra jobb.

Det främsta syftet med den här kursen var att förklara för dem som handlägger gyncancer ute i regionerna vad vi på universitetssjukhuset bygger våra behandlingsbeslut på. Att förtydliga vårdprogrammet och få dem att förstå varför vi agerar som vi gör.

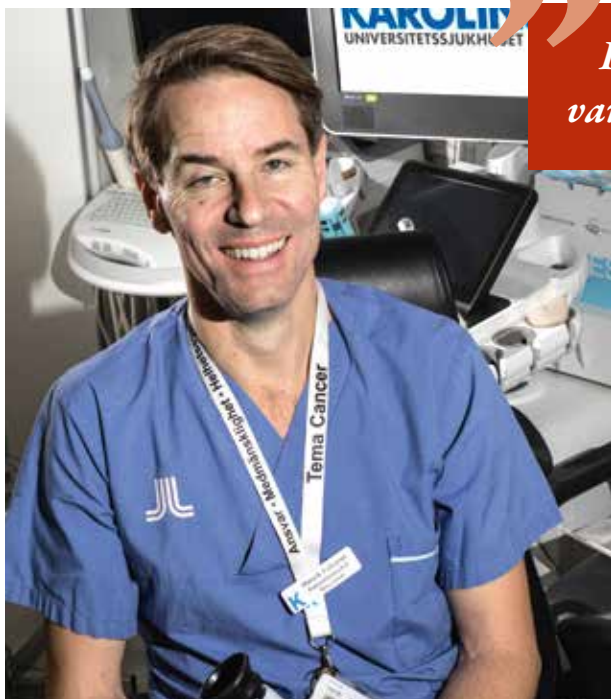
Kursupplägget var mycket ambitiöst och det var roligt att se att alla var så engagerade, att alla kom till tals och fick möjlighet att ställa väldigt bra frågor.

Gynekologisk cancer har en stark ställning i den nationella vården, regionerna gör överlag ett bra jobb. Vi kämpar gemensamt för en jämlik vård, att små diagnoser ska behandlas lika överallt. Själv har jag vikt mitt liv åt äggstockscancer och jag anser att damen i Kalix ska få samma vård som damen i Huddinge, det är ett av målen för vårt arbete”.

Kursledare: Susanne Malander, överläkare, specialist i gynekologisk och allmän onkologi, Skånes universitetssjukhus, Lund

Inte bara föreläsningar utan även många diskussioner om klinisk praxis och nyttigt nätverkande präglade den intensiva efterutbildningskursen.





*Kunskapsnivån
var oväntat hög*

”Det var verkligen roligt att möta så engagerade och kunskapsrika kollegor från hela landet. Kunskapsnivån var oväntat hög och det blev många bra resonemang. Jag föreläste om etiologi, utredning och behandling av cervixcancer. Mycket var redan känt, men eftersom vården idag är så centraliserad finns det ett behov av uppdatering för kollegor som arbetar på mindre sjukhus. Det sker en hel del förändringar nu när det gäller screening, strålning och stadieindelning som vi från universitetssjukhusen vill förmedla. Fokus på kursen var att ge deltagarna praktiska råd att ta med sig hem. En viktig sak att lära sig är att arbetssättet kring remisser kan förändras. Idag går remisserna från den initiala utredningen ofta ut för sent av olika skäl. Man vill inte skrämman patienten i onödan utan hellre invänta provsvar, men för att spara tid menar vi att det är bättre att förklarar varför provet tas och därmed förbereda patienten.

Det standardiserade vårdförloppet kräver nya arbetssätt för att ge patienterna vård i tid, därför måste rutinen att ta tillbaka patienten EFTER att provsvaret har kommit in ses över. Detta kräver bättre information vid provtagningstillfället, men också att laboratorier kan leverera svar snabbare än förr.

Man ska komma ihåg att vårdprogrammet är ett levande dokument som ständigt förändras och att det därför finns ett behov av kunskapsspridning i landet.

Rent allmänt tycker jag att RCC har gjort ett bra jobb med kunskapsspridning via landets processledare. Strukturerna för uppdatering är bra. En positiv utveckling som jag har hört talas om är att flera av landets mindre sjukhus verkar ha organiserat en slags minispecialisering genom att avsätta tid för några medarbetare som har till uppgift att hålla ett särskilt öga på det som händer inom gynecancervården.”

*Henrik Falconer, docent, överläkare,
Sektionen för gynekologisk cancer/kirurgi,
Karolinska Universitetssjukhuset*



*Givande att träffa
kollegor och jämföra
våra arbetssätt*

”Jag har varit färdig specialist sedan 2014 och ansvarar för ett litet cancer-team på tio personer på kvinnokliniken i Halmstad. Tillsammans med en yngre kollega anmälde jag mig till denna kurs för vidareutbildning, då det saknas utrymme i vardagen att uppdatera sig.

Det var en bra sammansättning av kursdeltagare och att möta kollegor från andra delar av landet var mycket givande. Att jämföra arbetssätt och diskutera fall och svårigheter, upplever jag som minst lika lärorikt som föreläsningar.

Hela kursen var mycket intressant och upplägget med en tumörkirurgisk och onkologisk kollega ”sida vid sida” var väldigt lyckat. Det var särskilt värdefullt att få höra om den nya molekylära uppdelningen inom endometrie-cancer och eventuella konsekvenser för uppföljning och behandling, samt om introduktionen av immunterapi och dess biverkningar. Vi fick även en viktig fördjupning inom cancerrehabilitering, ett eftersatt område, som vi kommer att lyfta med en extrasatsning inom våra kliniker i Halland under 2023.

När det gäller biverkningar var det givande att höra hur kollegorna har hanterat dessa i praxis. Jag tycker att det var en fördel att alla föreläsare var från Sverige och kunde diskutera de svenska riktlinjer och vårdprogram som är relevanta för oss.

Den största behållningen av kursen var att få uppdatering på bred front, för svenska förhållanden – detta var faktiskt en av de bästa kurser jag har varit på.”

Nina K Billfeldt, gynekolog/överläkare, Halmstad



Kursen guld värd och en riktig kunskapsinjektion

”Eftersom vi inte har någon gynekolog på sjukhuset utan samarbetar med Norrlands universitetssjukhus i Umeå är en sådan här kurs guld värd för oss. Från vår klinik deltog tre medarbetare och det var väldigt givande att kunna diskutera innehållet med varandra och prata ihop oss om hur vi kan använda det vi lärt oss hemma på kliniken.

Det som intresserade mig mest var avsnittet som handlade om utredning och behandling av sena biverkningar från strålning och cytostatika. Dessutom var det mycket intressant att höra om den intågande immunterapin inom gyncancer och att det kan komma en helt ny arsenal av biverkningar. Nu är vi mer förberedda och vet hur detta ska hanteras.

Den information som förmedlades om vulvacancer har vi också haft direkt nytta av i det kliniska arbetet. Nu vet vi hur viktigt det är att fotografera, och den kunskapen har vi redan börjat applicera. En bild säger mer än tusen ord på en multidisciplinär rond.

Det är bland annat av geografiska skäl och avsaknaden av lättillgänglig onkolog som den här typen av kurs är så viktig.

Eftersom vi dagligen fattar beslut som rör patienter med gynekologisk cancer och lotsar fram dem genom vårdapparaten på bästa sätt är behovet av vidareutbildning stort. Vi har multidisciplinära konferenser med Umeå en gång i veckan och möjlighet att ringa vissa tider, men tillgängligheten skulle behöva öka för att undvika olika fördröjningar eller justeringar i pågående cytostatikabehandling. Vi har pratat om att det kanske skulle vara bra med en nationell telefonlinje?

Kursen, som var en riktig kunskapsinjektion, höll mycket hög kvalitet rakt igenom. Möjligen hade det varit värdefullt att få diskutera fler patientfall eftersom vi behöver all slags ”hands on-hjälp.”

Kerstin Haupt, gynekolog, Sunderby sjukhus, Norrbotten



Nya behandlingar ökar behovet av utbildning

”Jag arbetar sedan åtta år med allmän gynekologi. Sista året har det dock alltmer handlat om omhändertagande av patienter med gynekologisk cancer. Och det var också anledningen till att jag anmälde mig till den här kursen, för att få mer kunskap om gynekologisk cancer och stöd i hur vi bäst ska hjälpa dessa patienter.

Den del av programmet som intresserade mig mest var det som handlade om onkologisk behandling. Det är det jag kan minst om, trots att vi förväntas kunna hantera och informera dessa patienter i hög utsträckning.

Med tanke på nya onkologiska behandlingar de senaste åren finns det ett stort behov av vidareutbildning just nu. Generellt finns också ett återkommande behov av tillfällen för uppdatering och avstämning med läkare från universitetssjukhusen.

Kursen täckte in allt jag hade hoppats på. Engagerade föreläsare med ”rätt” nivå på föreläsningarna. Det gav mycket att kunna ställa frågor till erfarna kollegor, särskilt till gynonkologerna.

Jag lärde mig flera saker som jag kommer att ha nytta av i min kliniska vardag. Nu har jag till exempel blivit mer uppmärksam på biverkningar och sena besvär efter onkologisk behandling och vet att det finns behandlingar att pröva. Dessutom känner jag mig tryggare i att ta hand om patienter som behandlas med PD-1-hämmare.

Om något behöver ändras i dagens gyncancervård? Ja, fler gynonkologer skulle inte skada.”

Lina Nilsson, gynekolog, Kvinnokliniken Varberg



Fin respons på kursen gör att vi planerar en ny under 2023

”AstraZeneca har drivit denna typ av kurser för specialistläkare under ett 20-tal år, men det var första gången vi riktade in oss på gynekologisk cancer där vi vet att det finns behov av vidareutbildning. Alla behöver ju utvecklas, även efter avslutad specialistutbildning.

Intresset för att delta på kursen var stort, vi fick tyvärr tacka nej till några eftersom vi ansåg att 25 deltagare var ett lagom antal. Vi gjorde ett medvetet geografiskt urval bland specialistläkare i gynekologi på centralsjukhus och mindre sjukhus från norr till söder.

Målet med kursen var att täcka in hela handläggningsfältet av patienter med gynekologisk cancer med fokus på frågor som rör den kliniska vardagen. Att det finns en bra kommunikation och ett bra samarbete mellan universitetssjukhusen och de mindre sjukhusen är livsviktigt för de gemensamma patienterna som ju ofta går länge på olika behandlingar. Under de här kursdagarna gavs det möjlighet att förklara bakgrunden till beslut som tas på universitetssjukhusen och varför det till exempel är så viktigt att hålla en hög kvalitet på de prover man tar och skickar in till de stora sjukhusen. Kvaliteten på proverna avgör resultatet.

Vi har fått en mycket fin respons på kursen och håller på att planera för en ny under 2023.”

Sofia Waldemarson, kursansvarig, specialist i onkologi, AstraZeneca Nordic



*Fick matnyttig inblick
i patologernas arbete*

”Jag blev färdig specialist inom gynekologi 2004 och har arbetat på kvinnokliniken i Nyköping sedan 2005. Som gynekolog på ett litet sjukhus måste man kunna lite av varje. Vi arbetar brett inom gynekologi /obstetrik på kliniken, vi har till exempel 1 000 förlossningar per år. Det finns ingen gynonkolog här, men på onkologmottagningen arbetar en grupp onkologiskt specialiserade sjuksköterskor. Vi ger cytotatika-behandling i Nyköping men alla ordinationer görs via Gynonkologen i Uppsala och Örebro. Alla cancerfall hanteras via ett mycket välfungerande samarbetsavtal med dessa två gynonkologiska kliniker, med bland annat regelbundna multidisciplinära konferenser och hög tillgänglighet per telefon.

Jag anmälde mig till den här kursen för att det är ont om vidareutbildningar inom gynonkologi för färdiga specialister. Vi som arbetar på bassjukhus – och inte på stora specialiserade centra – måste ju också hänga med i utvecklingen och skaffa oss kunskap om de senaste nya behandlingarna, immunterapi med mera. Ju mer vi lär oss, desto mer kan vi hjälpa cancerpatienterna.

Det som intresserade mig mest på kursen var avsnittet om patologi, att få lära sig mer om hur preparaten hanteras och att man kan skicka proverna på ett annat sätt. Det är ju sällan man träffar patologer och det har varit svårt att förstå varför det tar så lång tid att få provsvar. På kursen, som överlag höll en hög och bra nivå, fick vi bra förklaringar till detta, en inblick i hur de arbetar. Denna nya kunskap kommer jag att ha nytta av i min kliniska vardag.”

Waiman Cob, gynekolog, Kvinnokliniken, Nyköping

Ambitiöst upplägg – många föreläsare

Kursen, som hölls på Steningevik i Märsta mellan den 12 och 14 oktober, hade 25 deltagare från hela landet och det ambitiösa kursupplägget innehöll bland annat föreläsningar om vulvacancer, cervixcancer, patologiprover, ovarialcancer, trofoblastsjukdom, strålbehandling, endometrialcancer, hereditet och biverkningar. Dessutom diskuterades en rad olika patientfall.

Kursledare var Susanne Malander, gynonkolog och Päivi Kannisto, tumörkirurg, båda arbetar på Skånes universitetssjukhus i Lund.

Medverkande föreläsare:

- **Katja Bohlin**, överläkare Sahlgrenska Universitetssjukhuset
- **Kristina Hellman**, docent, överläkare, Sektionen för Gynekologisk Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset
- **Henrik Falconer**, docent, överläkare, Sektion för Gynekologisk Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset
- **Gabriel Lindahl**, överläkare, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping
- **Ulrika Joneborg**, överläkare, Sektionen för Gynekologisk Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset
- **Maria Bjurberg**, docent, överläkare, Onkologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus i Lund
- **Ulrika Ottander**, docent, överläkare, Kvinnokliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
- **Josefin Fernebro**, biträdande överläkare, Sektionen för Gynekologisk Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset
- **Annika Holmqvist**, överläkare, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping
- **Jan Persson**, professor, överläkare, Kvinnokliniken, Skånes universitetssjukhus i Lund
- **Caroline Lundgren**, överläkare, Sektionen för Gynekologisk Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset
- **Anna Måsbäck**, överläkare, Labmedicin, patologi, Skånes universitetssjukhus
- **Malin Båtsman**, överläkare, Klinisk patologi, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Kursen arrangerades av AstraZeneca Nordic.

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



FOTO: HÅKAN FLANK



TALZENNA
talazoparib 1 mg
kapslar

NYHET!

**TALZENNA, rekommenderas*
för gBRCA-muterad
metastaserad bröstcancer
i det nya vårdprogrammet¹**

* 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.

 **Pfizer** Breakthroughs that change patients' lives®

Pfizer AB | Tel 08-550 520 00

pfizer.se

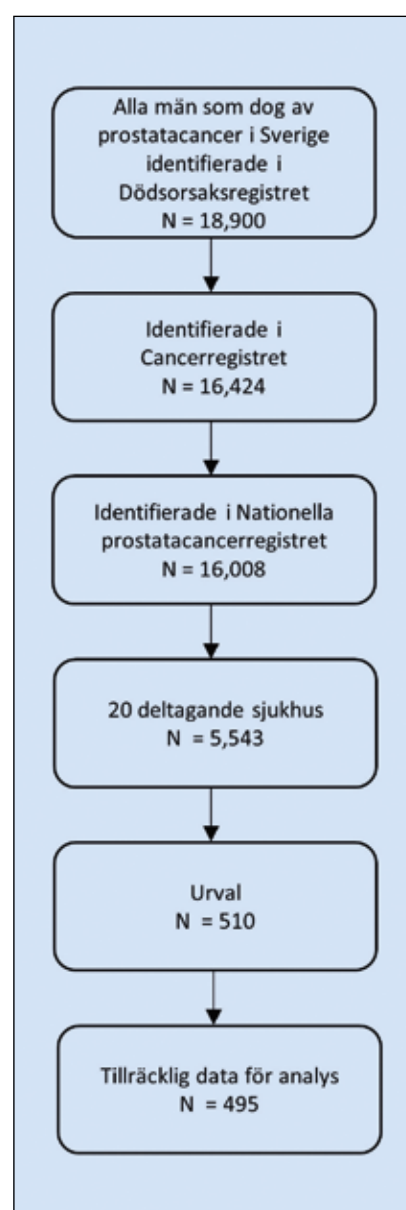
I Sverige lever cirka 188 000 män med prostatacancer, och de allra flesta av dem kommer inte att dö av sin cancer. Det beror på att allt fler lågrisktumörer upptäcks på grund av PSA-testning och tidig diagnostik, men också på förbättrad utredning och behandling. Korrekt klassifikation av dödsorsak är viktig, men ofta svår – framför allt vid mycket hög ålder. Mer än hälften av alla män som dog av prostatacancer i Sverige under 2020 var över 80 år. Bland dessa män och bland män med lågriskcancer finns en risk att prostatacancer felaktigt anges som dödsorsak om ingen annan uppenbar orsak finns, trots att belägg för prostatacancer-progress saknas. Här beskriver **Andri Wilberg Orrason** senaste nytt på detta angelägna område.

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen hos män i västvärlden¹. De senaste två decennierna har användning av radikal behandling för prostatacancer ökat, samtidigt som död av prostatacancer har minskat med 20 procent²⁻⁴. I Sverige är det stora skillnader mellan åldersgrupper i denna minskning. Bland män under 80 år har denna minskning varit 50 procent men bara 13 procent bland män över 80 år. Detta kan till del förklaras av att äldre män oftare diagnostiseras med avancerad prostatacancer och sällan behandlas radikalt^{5,6}. En annan förklaring till dessa skillnader kan bero på svårigheter i dödsorsaksbestämningen hos gamla multisjuka män⁷⁻⁹. Äldre män med lågrisk prostatacancer kan därför ha en ”sticky-diagnosis bias”, det vill säga prostatacancer bedöms som huvuddödsorsak trots att evidens för progress av prostatacancer saknas¹⁰.

Syftet med denna studie var att undersöka graden av evidensen för prostatacancerprogress bland män i olika åldrar och med olika riskkategorier. För att åstadkomma detta eftergranskades journaler för män som enligt Dödsorsaksregistret dött av prostatacancer.

MATERIAL OCH METODER

Vi identifierade 18 900 män i Sverige som dog av prostatacancer mellan 2011 och 2018 enligt Dödsorsaksregistret (Figur 1). 16 008 av dessa män fanns med i Nationella prostatacancerregistret (NPCR) som innehåller data om cancerkaraktäristik, diagnostik, och behandling³. Av dessa 16 008 män, identifierade vi 5 543 män som behandlades på ett av 20 sjukhus i studien. Vi tog fram ett randomiserat urval av 512 män från dessa sjukhus baserat på ålder vid död och riskkategori vid diagnos. Riskkategori vid diagnos definierades som: *Lågrisk*,



Figur 1. Urval av 495 män som dog av prostatacancer enligt Dödsorsaksregistret mellan 2011 och 2018, vars alla tillgängliga journalförhandlingar eftergranskades för evidens för prostatacancerprogression.

A photograph of a hospital room. In the foreground, a hospital bed is covered with a light blue sheet and a white pillow. To the left of the bed, there is a medical monitor on a stand. On the wall behind the bed, there is a grey electrical panel with several outlets and switches. A blue sign is attached to the panel. The room has a clean, clinical appearance with light-colored walls and a white cabinet in the background.

Prostatacancerdöd
bland äldre – ofta
baserad på svag evidens

••• prostatacancer

kliniskt stadium T1–T2, Gleason score 6 och PSA <10 ng/ml; *mellanrisk*, T1–T2, Gleason score 7 och/eller PSA 10–19.9 ng/ml; *högrisk lokaliserad eller lokalt avancerad*, T3, Gleason score 8–10 och/eller PSA 20–49.9 ng/ml; *regionala metastaser*, T4, N1 och/eller PSA 50–99.9 ng/ml; *fjärrmetastaser*, M1 eller ≥100 ng/ml. Vi exkluderade män över 90 år och antog att dessa män hade samma evidensunderlag som män 85–89 år.

För att gradera evidensen för prostatacancerprogress skapade vi ett poängsystem baserat på sista fem PSA-värden, metastaser på bildundersökning med skelettscintigrafi, röntgen, datortomografi, positronemissionstomografi eller magnetkamera, behandling med GnRH agonist eller orkidektomi, och kastrationsresistens (Tabell 1). Det sista definierades som PSA ≥50 ng/ml på GnRH, eller behandling med kemoterapi, androgen receptor targeted drugs eller Radium-223. Evidenssumman graderades efter följande: 0 poäng – ingen evidens, 1 poäng – måttlig evidens, 2–9 poäng – stark evidens.

	POÄNG
PSA > 100 ng/ml	1
PSA dubblingstid <6 månader ^a	1
Metastaser på bildundersökning ^b	
≤3 skelettmetastaser	2
Viscerala metastaser eller >3 skelettmetastaser	3
GnRH eller orkidektomi	1
Kastrationsresistent prostatacancer ^c	3

PSA, prostate-specific antigen; GnRH, gonadotropin releasing hormone agonist

Tabell 1. Faktorer från journalförhandlingar som användes för objektiv värdering av evidensen för prostatacancerprogression.

RESULTAT

Baslinjedata

495/510 (97%) av männen i urvalet hade tillräckligt med data för analys. Äldre jämfört med yngre män, fick mindre ofta radikal behandling (12% vs. 54%) och hade mer komorbiditet vid diagnos (45% vs. 26% med Charlson Comorbidity Index >2) (Tabell 2). Äldre män hade oftare lägre PSA-värden före död (61 vs. 165 ng/ml), PSA dubblingstid mindre än sex månader (28% vs. 44%), skelettsmärta (47% vs. 63%), och behandlades mindre ofta för kastrationsresistent prostatacancer (8% vs. 50%) (Tabell 3).

Evidens för prostatacancerprogression

Ingen eller måttlig evidens var vanligare hos äldre jämfört med yngre män (29% vs. 14%), medan stark evidens var mindre vanligt hos äldre män (71% vs. 86%) (Tabell 4). Andelen män med ingen eller måttlig evidens för prostatacancerprogress minskade med högre riskkategori; 25% för män med lågrisk, 20% för mellanrisk, 17% för högrisk och 9% för män med metastaser. Analys av ålder vid död och riskkategori visade att för yngre män minskade andelen män med ingen eller måttlig evidens med högre riskkategori;

	<70 år N=73	70–74 år N=73	75–79 år N=74	80–84 år N=73	85–89 år N=202
Ålder vid död, medelvärde (SD)	67 [65, 68]	72 [71, 73]	77 [76, 78]	82 [81, 83]	87 [86, 88]
Ålder vid diagnos, medelvärde (SD)	58 [54, 60]	64 [60, 67]	68 [66, 72]	72 [68, 76]	75 [72, 79]
Riskkategori, n (%)					
Lågrisk	24 (33)	23 (32)	25 (34)	24 (33)	66 (33)
Mellanrisk	29 (40)	30 (41)	30 (41)	29 (40)	81 (40)
Högrisk	15 (21)	15 (21)	15 (21)	15 (21)	41 (20)
Regionala/fjärrmetastaser	5 (7)	5 (7)	4 (5)	5 (7)	14 (7)
Primär behandling, n (%)					
Radikal strålbehandling	17 (23)	14 (19)	14 (19)	10 (14)	19 (9)
Radikal prostatektomi	39 (53)	30 (41)	19 (26)	8 (11)	6 (3)
Hormonbehandling ^a	5 (7)	15 (21)	11 (15)	24 (33)	62 (31)
Konservativ behandling	10 (14)	12 (16)	29 (39)	30 (41)	105 (52)
Data saknas	2 (3)	2 (3)	1 (1)	1 (1)	10 (5)
Charlson Comorbidity Index, n (%)					
0	31 (42)	24 (33)	15 (20)	13 (18)	31 (15)
1	14 (19)	16 (22)	16 (22)	17 (23)	36 (18)
2	16 (22)	14 (19)	16 (22)	19 (26)	45 (22)
≥3	12 (16)	19 (26)	27 (36)	224 (32)	90 (45)

^aInklusive bicalutamide, gonadotropin releasing hormone agonist, och orkidektomi.
SD, standarddeviation

Tabell 2. Baslinjekarakteristik enligt ålder vid död för 495 män från stratifierat urval av män från NPCR som dog av prostatacancer mellan 2011 och 2018 enligt Dödsorsaksregistret.



Survival benefit across all indications in advanced prostate cancer¹



mHSPC

De novo patients & recurrent patients

p<0.0001
XTANDI + ADT n=574
Placebo + ADT n=576
HR: 0.66 (95% CI: 0.53–0.81)
Median OS follow up: NR,
est. 44.6 months for all groups**

nmCRPC

High-risk (≥ 3 rising PSA levels) patients

p=0.0011
XTANDI + ADT n=933
Placebo + ADT n=468
HR: 0.734 (95% CI: 0.608–0.885)
Median follow up:
48.6 months vs. 47.2 (placebo)

mCRPC

Asymptomatic / mildly symptomatic patients*

p<0.0001
XTANDI + ADT n=800
Placebo + ADT n=399
HR: 0.63 (95% CI: 0.53–0.75)
Median OS: 18.4 months vs. 13.6 (placebo)

p=0.0008
XTANDI + ADT n=872
Placebo + ADT n=845
HR: 0.835 (95% CI: 0.75–0.93)
Median OS: 35.5 months vs. 31.4 (placebo)

XTANDI™ (enzalutamid) är subventionerad för samtliga godkända indikationer och ingår i läkemedelsförmånen.

* Asymptomatic/mildly symptomatic mCRPC and metastatic CRPC which has progressed on or after docetaxel therapy.¹

**The median time for overall survival was not reached in either treatment group.¹

mHSPC=metastatic hormone-sensitive prostate cancer; nmCRPC=non-metastatic castration-resistant prostate cancer; mCRPC=metastatic castration-resistant prostate cancer; ADT=androgen deprivation therapy; HR=hazard ratio; CI=confidence interval; OS=overall survival.

Reference: 1. XTANDI (enzalutamide) SPC.



••• prostatacancer

	<70 år N=73	70–74 år N=73	75–79 år N=74	80–84 år N=73	85–89 år N=202
Sista PSA, ng/ml median [IQR]	282 [57, 844]	119 [3, 643]	133 [9, 564]	108 [10, 607]	61 [10, 290]
Sista PSA, ng/ml					
<50	18 (25)	29 (40)	29 (39)	25 (34)	93 (46)
50–99	7 (10)	5 (7)	7 (9)	9 (12)	18 (9)
≥100	48 (66)	39 (53)	38 (51)	39 (53)	90 (45)
Data saknas	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Antal dagar från sista PSA median [IQR]	43 [22, 122]	41 [17, 111]	65 [32, 129]	57 [23, 182]	106 [38, 210]
PSA dubbleringstid <6 månader, n (%)	34 (47)	31 (43)	34 (46)	30 (41)	57 (28)
Data saknas	3 (4)	1 (1)	0 (0)	2 (3)	4 (2)
Skelettmärta sista 3 månader, n (%)	58 (79)	41 (56)	41 (55)	40 (55)	95 (47)
Opioidanvändning sista 6 månader^a, n (%)	47 (64)	36 (49)	39 (53)	34 (47)	92 (46)
Bildundersökning^b, n (%)					
Inga metastaser	6 (8)	14 (19)	12 (16)	16 (22)	78 (39)
1–3 metastaser	4 (5)	4 (5)	8 (11)	14 (19)	28 (14)
>3 metastaser	63 (86)	55 (75)	54 (73)	43 (58)	96 (48)
Viscerala metastaser	20 (28)	24 (33)	19 (26)	11 (15)	30 (15)
GnRH, n (%)	66 (90)	53 (72)	61 (82)	56 (77)	147 (73)
Orkidektomi, n (%)	2 (3)	6 (8)	4 (5)	7 (10)	17 (8)
Kastrationsresistant prostatacancer^c, n(%)					
Kemoterapi	55 (75)	32 (44)	29 (39)	4 (5)	5 (2)
Abiraterone	22 (30)	10 (14)	7 (9)	5 (7)	4 (2)
Enzalutamid	15 (21)	10 (14)	10 (14)	2 (3)	10 (5)
Ra-223	10 (14)	7 (10)	4 (5)	0 (0)	2 (1)
Enbart klinisk bedömning	2 (3)	10 (14)	11 (15)	30 (41)	70 (35)
≥1 av ovanstående	60 (82)	49 (67)	44 (59)	38 (52)	87 (43)

GnRH, gonadotropin releasing hormone agonist, IQR, inter-quartile range, PSA, prostate-specific antigen

Tabell 3. Evidensgrad för prostatacancerprogression för 495 män som dog av prostatacancer mellan 2011 och 2018 enligt Dödsorsaksregistret.

21% för lågrisk, 14% för mellanrisk, 8% för högrisk och 0% för metastaser (Figur 2). Däremot var det liten skillnad i evidensgraden för prostatacancerprogression mellan riskkategorier bland äldre män; 31% för lågrisk, 29% för mellanrisk, 29% högrisk, 21% för metastaser. När resultaten överförs på alla män (n = 5,543) som dog av prostatacancer enligt Dödsorsaksregistret i studien, hade 5% ingen evidens och 13% ingen eller måttlig evidens för prostatacancerprogression (Tabell 4). Av de 5 543 männen var 35% (1924/5543) över 85 år, och av dessa hade 25% ingen eller måttlig evidens för prostatacancerprogression. Totalt 6% (274/5543) hade lågrisk prostatacancer och av dessa hade 34% ingen eller måttlig evidens för prostatacancerprogression.

DISKUSSION

I vår studie var hög ålder vid död och låg-

	Ingen evidens 0 poäng		Måttlig evidens 1 poäng		Stark evidens ≥ 2 poäng	
	Urval n (%)	20 sjukhus % (95% CI)	Urval n (%)	20 sjukhus % (95% CI)	Urval n (%)	20 sjukhus % (95% CI)
Ålder vid död (år)						
<70	5 (7)	1 (0–20)	0 (0)	0 (0–19)	68 (93)	99 (81–100)
70–74	11 (15)	4 (0–22)	3 (4)	1 (0–19)	59 (81)	95 (77–100)
75–79	7 (9)	4 (0–22)	3 (4)	2 (0–21)	64 (86)	94 (76–100)
80–84	7 (10)	4 (0–17)	5 (7)	4 (0–17)	61 (84)	91 (79–100)
85–89	28 (14)	7 (1–14)	30 (15)	18 (4–33)	144 (71)	74 (59–90)
Riskkategori						
Lågrisk	29 (18)	18 (14–23)	11 (7)	6 (4–9)	122 (75)	76 (71–80)
Mellanrisk	21 (11)	10 (6–14)	18 (9)	10 (6–14)	160 (80)	80 (74–85)
Högrisk	8 (8)	9 (2–15)	9 (9)	10 (3–17)	84 (83)	81 (73–90)
Regionala eller fjärrmetastaser	0 (0)	10 (6–14)	3 (9)	11 (6–16)	30 (91)	79 (72–84)
CI, konfidensintervall						

Tabell 4. Evidensgrad för prostatacancerprogression för urval av 495 män och alla män från 20 deltagande sjukhus (n = 5543) som dog av prostatacancer mellan 2011 och 2018 enligt Dödsorsaksregistret. Resultat per ålder vid död och riskkategori vid diagnos.

XTANDI™ 40 mg filmdragerade tabletter (enzalutamid) *androgenreceptorantagonist* (L02BB04). **Indikationer:** Behandling av metastaserad hormon känslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi. Behandling av hög risk icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (CRPC) hos vuxna män. Behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. Behandling av metastaserad CRPC hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 i produktresumén. Kvinnor som är eller kan bli gravida (se avsnitt 4.6 och 6.6 i produktresumén). **Varningar och försiktighet:** **Risk för krampanfall:** Användning av enzalutamid har förknippats med krampanfall (se avsnitt 4.8 i produktresumén). Beslutet att fortsätta behandling av patienter som utvecklar krampanfall tas från fall till fall. **Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom:** Det har förekommit sällsynta rapporter av posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) hos patienter som fått XTANDI (se avsnitt 4.8 i produktresumén). PRES är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampanfall, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypertoni. En diagnos av PRES kräver hjärnabbildning, företrädesvis magnetisk resonanstomografi (MRT). Utsättning av XTANDI hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas. **Sekundära maligniteter:** Fall av sekundära maligniteter har rapporterats hos patienter som behandlats med enzalutamid i kliniska studier. I kliniska fas 3-studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter som behandlats med enzalutamid, och vanligare än i placebo grupperna, cancer i urinblåsan (0,3%), adenokarcinom i tjocktarmen (0,2%), övergångsepitelcancer (0,2%) och övergångsepitelcancer i urinblåsan (0,1%). Patienter bör uppmanas att omedelbart kontakta sin läkare vid tecken på gastrointestinal blödning, makroskopisk hematuri eller om symtom som dysuri eller urinträngningar utvecklas under behandling med enzalutamid. **Samtidig behandling med andra läkemedel:** Enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel (se exempel i avsnitt 4.5 i produktresumén). En genomgång av läkemedel som ska ges samtidigt bör därför göras då behandling med enzalutamid påbörjas. Samtidig användning av enzalutamid och läkemedel som utgör känsliga substrat för många metaboliserande enzymer eller transportörer (se avsnitt 4.5 i produktresumén) bör i allmänhet undvikas om den terapeutiska effekten av dessa är av stor betydelse för patienten och i fall då dosanpassningar inte är lämpliga att utföra baserade på effektmonitorering eller plasmakoncentrationer. Samtidig administrering med warfarin och kumarinliknande antikoagulantia bör undvikas. Om XTANDI administreras samtidigt med en antikoagulantia som metaboliseras via CYP2C9 (såsom warfarin eller acenokumarol) bör ytterligare *International Normalised Ratio* (INR)-monitorering utföras (se avsnitt 4.5 i produktresumén). **Nedsatt njurfunktion:** Försiktighet krävs hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, eftersom enzalutamid inte har studerats i denna patientgrupp. **Kraftigt nedsatt leverfunktion:** En ökad halveringstid för enzalutamid har observerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, möjligen relaterat till ökad vävnadsdistribution. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd. En förlängd tid för att nå steady state koncentrationer kan dock förväntas, och tiden till maximal effekt samt tid för insättande och minskning av enzyminduktion (se avsnitt 4.5 i produktresumén) kan öka. **Nyligen genomgången hjärtkärlsjukdom:** Fas 3-studierna exkluderade patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt (de senaste 6 månaderna) eller instabil angina (de senaste 3 månaderna), NYHA (New York Heart Association) klass III eller IV hjärtsvikt förutom om LVEF (*Left Ventricular Ejection Fraction*) $\geq 45\%$, bradykardi eller okontrollerad hypertoni. Detta bör beaktas om XTANDI förskrivs till dessa patienter. **Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet:** För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5 i produktresumén), bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med XTANDI påbörjas. **Användning med kemoterapi:** Säkerheten och effekten vid samtidig användning av XTANDI och cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts. Samtidig administrering av enzalutamid har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för intravenöst docetaxel (se avsnitt 4.5 i produktresumén); en ökning av förekomsten av docetaxelinducerad neutropeni kan dock inte uteslutas. **Överkänslighetsreaktioner:** Överkänslighetsreaktioner manifesterade med symtom som inkluderar, men inte är begränsade till, utslag, eller ansikts-, tung-, läpp- eller faryngealt ödem har observerats med enzalutamid (se avsnitt 4.8 i produktresumén). Allvarliga hudbiverkningar har rapporterats med enzalutamid. Vid förskrivning ska patienter informeras om tecken och symtom, samt noga följas upp, med avseende på hudreaktioner. **Hjälpämnen:** Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt". **Biverkningar: Sammanfattning av säkerhetsprofilen:** De vanligaste biverkningarna är asteni/trötthet, värmevallningar, hypertoni, frakturer och fall. Andra viktiga biverkningar omfattar ischemisk hjärtsjukdom och krampanfall. Krampanfall inträffade hos 0,5% av de enzalutamidbehandlade patienterna, hos 0,2% av de placebobehandlade patienterna och hos 0,3% av de bikalutamidbehandlade patienterna. Sällsynta fall med posteriort reversibelt encefalopatisyndrom har rapporterats hos enzalutamidbehandlade patienter (se avsnitt 4.4 i produktresumén). **Lista över biverkningar i tabellform:** Biverkningar observerade under kliniska studier har listats nedan efter frekvens. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar som identifierats i kontrollerade kliniska studier och efter marknadsintroduktion

MedDRA klassificering av organsystem	Biverkning och frekvens
Blodet och lymfsystemet	mindre vanliga: leukopeni, neutropeni ingen känd frekvens*: trombocytopeni
Immunsystemet	ingen känd frekvens*: ansiktsödem, tungödem, läppödem, faryngealt ödem
Psykiska störningar	vanliga: ångest mindre vanliga: visuell hallucination
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga: huvudvärk, nedsatt minnesförmåga, amnesi, uppmärksamhetsstörning, dysgeusi, rastlösa ben-syndrom mindre vanliga: kognitiv störning, krampanfall* ingen känd frekvens*: posteriort reversibelt encefalopatisyndrom
Hjärtat	vanliga: ischemisk hjärtsjukdom† ingen känd frekvens*: QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5 i produktresumén)
Blodkärl	mycket vanliga: värmevallningar, hypertoni
Magtarmkanalen	ingen känd frekvens*: illamående, kräkningar, diarré
Hud och subkutan vävnad	vanliga: torr hud, klåda ingen känd frekvens*: erythema multiforme, utslag
Muskuloskeletal systemet och bindväv	mycket vanliga: frakturer† ingen känd frekvens*: myalgi, muskelkramper, muskelsvaghet, ryggsmärta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	vanliga: gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	mycket vanliga: asteni, trötthet
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	mycket vanliga: fall

* Spontanrapporter efter marknadsintroduktion.

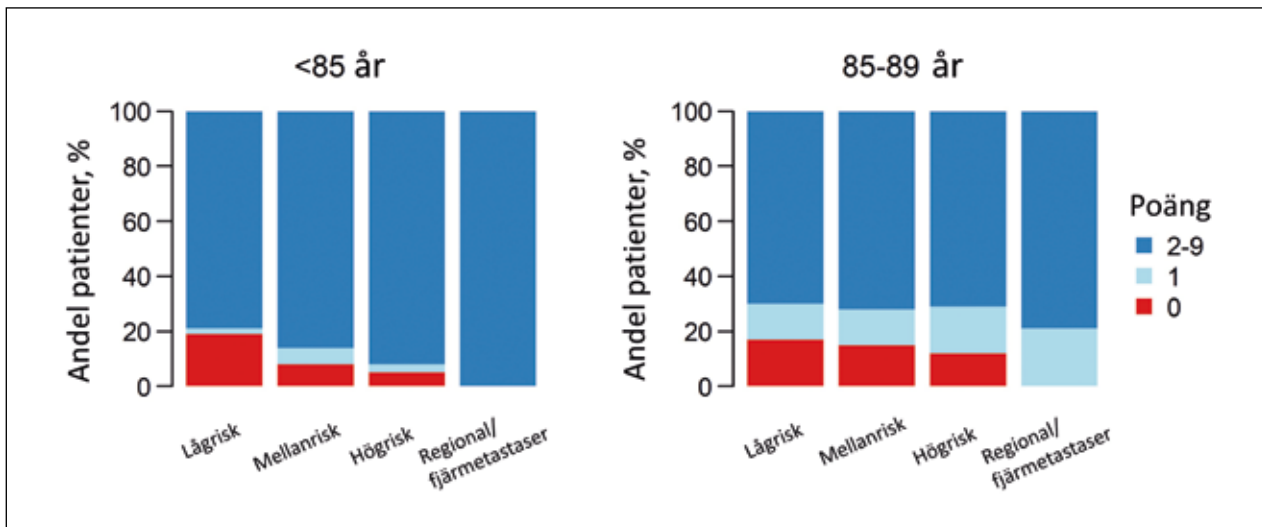
‡ Utvärderade genom avgränsade SMQs (*Standardised MedDRA Queries*) med "konvulsioner", inklusive krampanfall, grand mal kramper, komplexa partiella anfall, partiella anfall och status epilepticus. Detta inkluderar sällsynta fall av kramper med komplikationer som leder till död.

† Utvärderade genom avgränsade SMQs med "hjärtinfarkt" och "andra ischemiska hjärtsjukdomar", inklusive följande föredragna termer som observerades hos minst två patienter i randomiserade placebokontrollerade fas 3-studier: angina pectoris, kranskärlsjukdom, hjärtinfarkt, akut hjärtinfarkt, akut kranskärlsjukdom, instabil angina, myokardiell ischemi och återförkalkning av kransartärerna.

‡ Inkluderar alla föredragna termer med ordet "fraktur" av skelettet.

Beskrivning av utvalda biverkningar: Krampanfall: I de kontrollerade kliniska studierna drabbades 24 av 4403 patienter (0,5%) av ett krampanfall efter behandling med en daglig dos om 160 mg enzalutamid, medan fyra patienter (0,2%) som fick placebo och en patient (0,3%) som fick bikalutamid, drabbades av ett krampanfall. Dos tycks vara en viktig prediktor för risken för krampanfall som speglas i prekliniska data, och data från en doseskaleringsstudie. I de kontrollerade kliniska studierna exkluderades patienter med tidigare krampanfall eller riskfaktorer för krampanfall. I den enarmade studien 9785-CL-0403 (UPWARD), avsedd att utvärdera incidensen av krampanfall hos patienter med predisponerande faktorer för krampanfall (varav 1,6% hade en anamnes med krampanfall), fick 8 av 366 patienter (2,2%) behandlade med enzalutamid ett krampanfall. Medianen för behandlingens längd var 9,3 månader. Mekanismen för varför enzalutamid kan sänka krampröskeln är inte känd, men kan ha ett samband med data från *in vitro*-studier som visar att enzalutamid och dess aktiva metabolit binder till och kan hämma aktiviteten för GABA-kloridkanalen. **Ischemisk hjärtsjukdom:** I randomiserade placebokontrollerade kliniska studier inträffade ischemisk hjärtsjukdom hos 3,9% av patienterna behandlade med enzalutamid plus ADT jämfört med 1,5% av patienterna behandlade med placebo plus ADT. Femton (0,4%) patienter behandlade med enzalutamid och 2 (0,1%) patienter behandlade med placebo fick ischemisk hjärtsjukdom med dödlig utgång. **Rapportering av misstänkta biverkningar:** Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemiddelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webbplats: www.lakemedelsverket.se. **Recept- och förmånsstatus:** Receptbelagt. Subventioneras endast vid förskrivning i enlighet med godkända indikationer: 1) icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) hos vuxna män som löper hög risk för att utveckla metastaserad sjukdom, 2) metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) hos vuxna män i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT), 3) metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män som är asymtomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat, 4) metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V., Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är baserad på produktresumé daterad 2022-05. För ytterligare information, förpackningar och priser se www.fass.se.

••• prostatacancer



Figur 2. Evidensgrad för prostatacancerprogression per åldersgrupp vid död och riskkategori vid diagnos för 495 män som dog av prostatacancer enligt Dödsorsaksregistret mellan 2011 och 2018.

risk prostatacancer vid diagnos associerat med låg grad av evidens för prostatacancerprogress bland män som dött av prostatacancer enligt Dödsorsaksregistret. Ungefär en fjärdedel av män över 85 år, och en fjärdedel av män med lågrisk prostatacancer, hade ingen eller måttlig evidens för prostatacancerprogress.

Styrkan i vår studie är att vi kunde återfinna journaler för 97 procent av alla män i vårt urval. Vårt poängsystem kunde inte valideras eftersom guldstandard saknas.

De 20 sjukhus som deltog i studien vårdade 30 procent av alla män som dog av prostatacancer i Sverige. Män som diagnostiserades på dessa sjukhus hade liknande cancerkaraktäristik som alla män i NPCR, som omfattar 98 procent av alla prostatacancerfall i Cancerregistret. Ungefär 13 procent av alla som dog av prostatacancer i Sverige mellan 2011 och 2018 fanns inte i NPCR eller Cancerregistret, och deras dödsorsak baserades enbart på dödsorsaksintyget. I en tidigare studie från NPCR hade dessa män mer avancerad prostatacancer och högre komorbiditet jämfört med män identifierade i NPCR eller Cancerregistret¹¹. Förbättring i diagnostik de senaste två decennierna har lett till ökning av män med låg och mellanrisk prostatacancer, samtidigt som förväntad överlevnad har ökat^{3,12}. Den utvecklingen bidrog sannolikt till ökad felklassifikation av dödsorsaken. År 2020, var 41 procent av alla män som dog av prostatacancer i Sverige 85 år eller äldre.

Tidigare studier av evidens för dödsorsaksbestämning av prostatacancerdöd har baserats på randomiserade screeningstudier av friska, medelålders män med noggrann uppföljning^{13,14}. I European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer trial (ERSPC), bedömdes dödsorsak av en expertkommitté¹⁴. För vissa av dessa dödsfall var prostatacancer bedömd "möjlig" men inte "definitiv" och om annan dödsorsak saknades bedömdes prostatacancer vara dödsorsak.

I Sverige har obduktionsfrekvensen minskat från 49 procent till 11 procent mellan 1970–2016^{15,16}. Detta har påverkat Dödsorsaksregistrets kvalitet, eftersom viktiga dödsorsaker saknas i mer än hälften av alla fall om obduktion ej är genomförd¹⁷. Läkare måste vara medvetna om vikten av rätt dödsorsaksbestämning och att vissa träningsprogram finns som kan leda till förbättring¹⁸.

Våra resultat är i linje med studier från Norge och Estland, som visat att ungefär en tredjedel av män som bedömdes ha dött av prostatacancer med stor sannolikhet dog av annan orsak^{19,20}.

SLUTSATS

Risken för felklassificering av prostatacancer som dödsorsak är högre bland äldre män än bland yngre män och bland män med lågrisk prostatacancer eftersom dödsorsaksbestämningen för dessa män baseras på lite evidens. Detta har betydelse vid tolkning av död i prostatacancer, speciellt vid värdering av effekten av screening och tidig behandling av prostatacancer.

REFERENSER

1. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2020;77(1):38-52.
2. Teo MY, Rathkopf DE, Kantoff P. Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Annu Rev Med.* 2019;70:479-99.
3. The National Prostate Cancer Register of Sweden. Data Register for Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. [Available from: www.npcr.se].
4. National Board of Health and Welfare. Cause of Death Statistics. [Available from: https://sdb.socialstyrelsen.se/ef_dor/val.aspx].
5. Bratt O, Folkvaljon Y, Hjalmar Eriksson M, Akre O, Carlsson S, Drevin L, et al. Undertreatment of Men in Their Seventies with High-risk Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015;68(1):53-8.
6. Pettersson A, Robinson D, Garmo H, Holmberg L, Stattin P. Age at Diagnosis and Prostate Cancer Treatment and Prognosis: a Population-based Cohort Study. *Ann Oncol.* 2017;29(2):377-85.
7. Maudsley G, Williams EM. "Inaccuracy" in Death Certification--Where Are We Now? *J Public Health Med.* 1996;18(1):59-66.
8. Brooke HL, Talbäck M, Hörnblad J, Johansson LA, Ludvigsson JF, Druid H, et al. The Swedish Cause of Death Register. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(9):765-73.
9. Johansson LA, Björkenstam C, Westerling R. Unexplained Differences Between Hospital and Mortality Data Indicated Mistakes in Death Certification: an Investigation of 1,094 Deaths in Sweden During 1995. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(11):1202-9.

10. Baker SG, Kramer BS, Prorok PC. Statistical Issues in Randomized Trials of Cancer Screening. BMC Med Res Methodol. 2002;2:11.

11. Tomic K, Berglund A, Robinson D, Hjälme-Eriksson M, Carlsson S, Lambe M, et al. Capture Rate and Representativity of The National Prostate Cancer Register of Sweden. Acta Oncol. 2015;54(2):158-63.

12. National Board of Health and Welfare. Life expectancy 1751–2020 [Available from: <https://www.scb.se/en/finding-statistics/statistics-by-subject-area/population/population-composition/population-statistics/pong/tables-and-graphs/yearly-statistics-the-whole-country/life-expectancy>].

13. Hugosson J, Godtman RA, Carlsson SV, Aus G, Grenabo Bergdahl A, Lodding P, et al. Eighteen-year follow-up of the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial: Effect of Sociodemographic Variables on Participation, Prostate Cancer Incidence and Mortality. Scand J Urol. 2018;52(1):27-37.

14. De Koning HJ, Blom J, Merkelbach JW, Raaijmakers R, Verhaegen H, Van Vliet P, et al. Determining the Cause of Death in Randomized Screening Trial(s) for Prostate Cancer. BJU Int. 2003;92 Suppl 2:71-8.

15. Rosendahl A, Mjörnheim B, Eriksson LC. Autopsies and Quality of Cause of Death Diagnoses. SAGE Open Med. 2021;9:20503121211037169.

16. Turnbull A, Osborn M, Nicholas N. Hospital autopsy: Endangered or extinct? J Clin Pathol. 2015;68(8):601-4.

17. Rosendahl A, Mjörnheim B, Takman C, Eriksson LC. The Clinical Value of Autopsies at a University Hospital in Sweden. Nord J Nurs. 2016;37(3):119-26.

18. Gamage USH, Mahesh PKB, Schnell J, Mikkelsen L, Hart JD, Chowdhury H, et al. Effectiveness of Training Interventions to Improve Quality of Medical Certification of Cause of Death: Systematic Review and Meta-analysis. BMC Med. 2020;18(1):384.

19. Löffeler S, Halland A, Weedon-Fekjær H, Nikitenko A, Ellingsen CL, Haug ES. High Norwegian Prostate Cancer Mortality: Evidence of Over-reporting. Scand J Urol. 2018;52(2):122-8.

20. Innos K, Paapsi K, Alas I, Baum P, Kivi M, Kovtun M, Okas R, et al. Evidence of overestimating prostate cancer mortality in Estonia: a population-based study. Scand J Urol. 2022. In press.

ANDRI WILBERG ORRASON, MD, PHD, INSTITUTIONEN FÖR KIRURGISKA VETENSKAPER, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, ANDRI.WILBERG@SURGSCI.UU.SE



Ingår i Läkemedelsförmånen

PATIENT
MED
HRd?

BEHANDLA
MED
ZEJULA

GSK

GODKÄNT I FÖRSTA LINJENS UNDERHÅLLSBEHANDLING¹

*Den enda PARP-hämmaren som tas som monoterapi en gång dagligen, för alla patienter med avancerad äggstockscancer som svarat på platinumbaserad kemoterapi¹

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.

©2023 GSK eller dess licensgivare.

Varumärken ägs av eller licensieras till GSK-koncernen. PM-SE-NRP-ADVT-220002, 202301

Zejula (niraparib), 100 mg tabletter, Rx, F (enbart enligt godkänd indikation). ATC-kod: L01XK02, antineoplastiska, övriga antineoplastiska medel
Indikationer: Monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med avancerad, höggradig serös 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 tabletter), en gång dagligen. För patienter som väger ≥ 77 kg och har ett trombocytantal vid baselinje på ≥ 150 000/µl är dock rekommenderad startdos av Zejula 300 mg (tre 100 mg tabletter), en gång dagligen. Underhållsbehandling av recidiverad ovarialcancer: Dosen är tre 100 mg tabletter 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 fullständig 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 6 månader 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, yrsel eller koncentrationssvårigheter. Patienter som får sådana symptom ska iaktta försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner.

För fullständig förskrivarinformation och pris, se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 2022-12-15. 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).

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

1 DAILY DOSE
Zejula
niraparib
tabletter 100 mg

"Bilden visar en fiktiv patient"

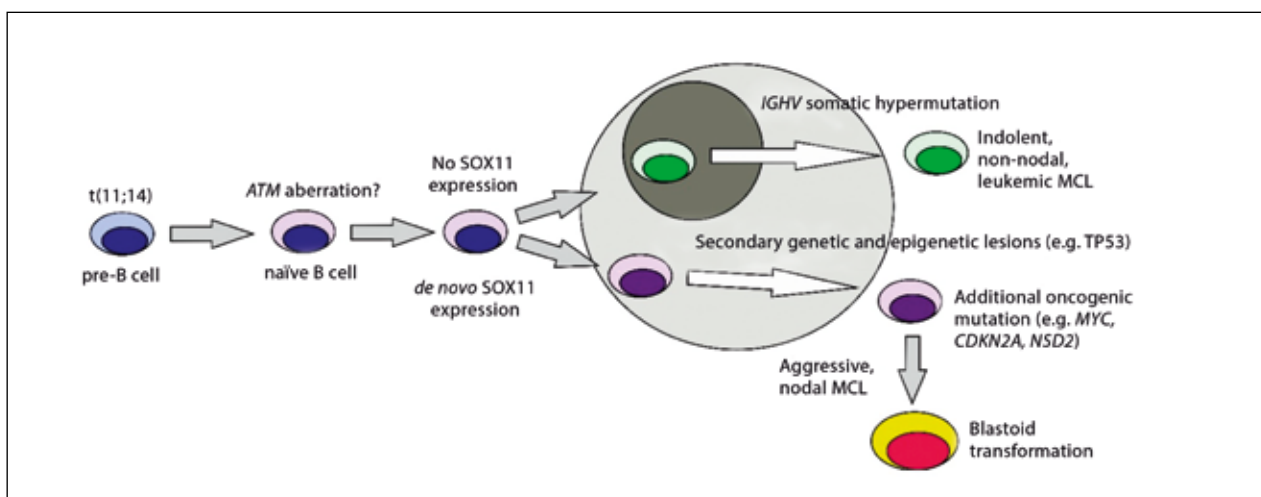
Flera nya behandlingsmöjligheter

Mantelcellslymfom är en av de tio vanligaste undergrupperna av lymfom – en kronisk cancersjukdom där prognosen är dålig på lång sikt. Glädjande nog har det nu kommit både målstyrda läkemedel och nya immunoterapier. Tyrosinkinashämmaren ibrutinib blev i oktober 2022 subventionerad vid första återfall av mantelcellslymfom. Nu kommer en diskussion att påbörjas om införande även i primärbehandlingen efter helt färsk resultat presenterade på American Society of Haematology (ASH) den 11 december 2022. Immunoterapi gör stora framsteg vid behandling av återfall och CAR-T-cellsterapi har nyligen blivit subventionerat i tredje linjen och de bispecifika antikropparna är på väg att introduceras. Här beskriver professor **Ingrid Glimelius** den hoppningivande utvecklingen på området.

Mantelcellslymfom är en lymfomundergrupp som drabbar cirka 140 personer per år i Sverige. På många sätt ter den sig som en snällare variant av lymfom, men förloppet är ofta mer aggressivt än man primärt tror. Mantelcellslymfom drabbar främst män. Mantelcellslymfom är en svårbotad, kroniskt recidiverande och ibland aggressiv sjukdom. Vid generaliserad sjukdom och symtom krävs intensiv behandling. Mer långsamväxande varianter av mantelcellslymfom finns också. Det kan var knivigt att initi-

alt förutsäga vilka som kommer att få ett aggressivt sjukdomsförlopp. Här gör vi och forskare i Lund en kartläggning av sjukdomens biologi. Mikromiljön i tumörerna förefaller ha betydelse för tumörutveckling och prognos. p53-uttryck och TP53-mutationer i tumörerna är förenade med sämre prognos (Figur 1)¹.

Överlevnaden påverkas även av patientkaraktäristika såsom ålder (Figur 2A), kön och andra sjukdomar. Överlevnaden har även förbättrats över tid (Figur 2B).



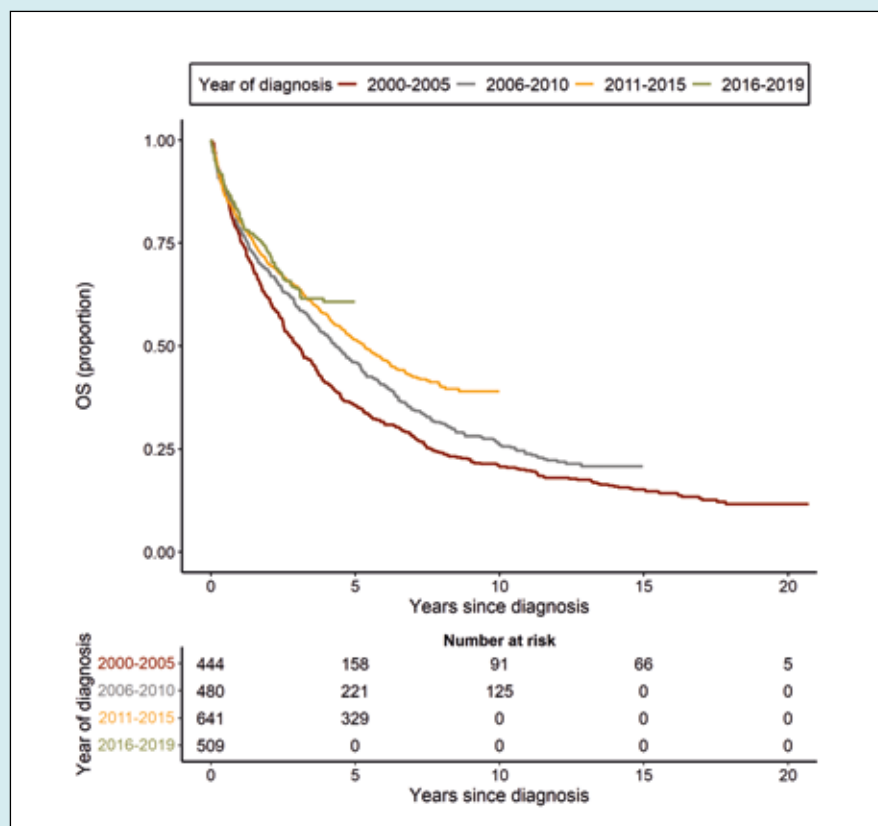
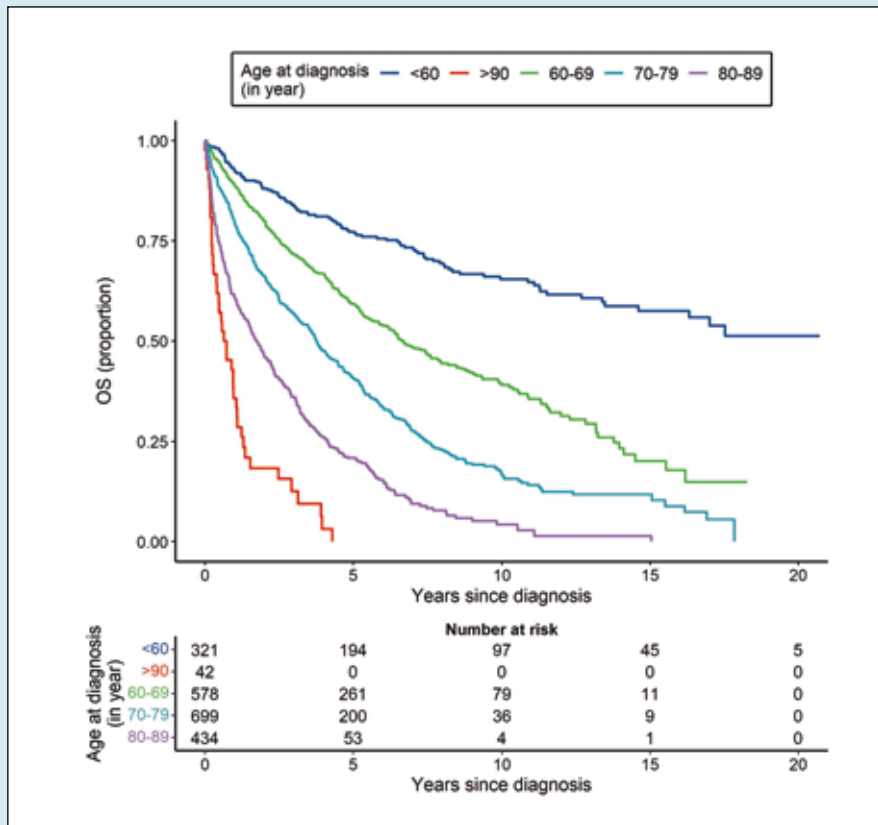
Figur 1. Här ses utvecklingen av mantelcellslymfom från våra B-celler. Figuren är tagen från: Klener P et al, Advances in Molecular Biology and Targeted therapy of Mantle Cell Lymphoma, Int J Mol Sci 2019⁹.



ger nu ökat hopp vid

mantelcellslymfom

••• lymfom



Figur 2. Överlevnaden vid mantelcellslymfom utifrån ålder vid diagnos och kalenderperiod, data från svenska lymfomregistret, patienter diagnostiserade från 2000 och framåt³. En tydlig förbättring kan ses över tid.

TUKYSA® (tukatinib)

Förlänger signifikant
ÖVERLEVNADEN för patienter
med HER2+ metastaserad
bröstcancer*^{1,2}

TUKYSA® i kombination med trastuzumab och kapecitabin
när primärt samt sekundära effektmått i HER2CLIMB-
studien (median uppföljning: 14,0 månader)^{1,2}

PFS
i den primära
analysen †

7,8 MÅN.

vs. 5,6 mån. för
kontrollgruppen
HR 0,54; p<0,00001^{‡a1}

OS
i den totala
populationen

21,9 MÅN.

vs. 17,4 mån. för
kontrollgruppen
HR 0,66; p=0,0048^{b1}

PFS
hos patienter med
hjärnmetastaser

7,6 MÅN.

vs. 5,4 mån. för
kontrollgruppen
HR 0,48; p<0,00001^{‡c1}

Kontrollgrupp: Placebo i kombination med trastuzumab och kapecitabin.
Uppdaterad OS: 24,7 mån. vs 19,2 mån. HR: 0,73; p=0,004 (median uppföljning
29,6 mån.)^{d,3}

TUKYSA® ▼
tucatinib
50 mg | 150 mg tablets

1 TUKYSA® produktresumé 02.2022; 2 Murthy R, et al. N Engl J Med. 2020;382(7):597-609; 3 Curigliano G, et al. Ann Oncol. 2021;S0923-7534(21)04879; † Som bedömts av blindad oberoende central granskning; ‡ PFS utvärderades i de första 480 randomiserade patienterna. ITT-populationen inkluderade fler patienter än den primära effektmålspopulationen (N=612) för att säkerställa att det fanns tillräckligt statistisk förmåga att bedöma viktiga sekundära effektmått; a PFS (progressionsfri överlevnad): 7,8 vs 5,6 månader; 95% KI 0,42-0,70; p<0,00001; b OS (total överlevnad): 21,9 vs 17,4 månader; 95% KI 0,50-0,87; p=0,0048; c PFS (progressionsfri överlevnad) hos patienter med hjärnmetastaser: 7,6 vs 5,4 månader; 95% KI 0,34-0,69; p<0,00001; d OS (total överlevnad): 24,7 vs 19,2 månader; 95% KI 0,59-0,90; p=0,004

▼ 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.

* TUKYSA® (tukatinib) 50 mg eller 150 mg filmdragerade tabletter. Tyrosinkinashämmare (L01EH03), Rx, F. **Indikation:** Tukysa, i kombination med trastuzumab och kapecitabin, är avsett för behandling av vuxna patienter med HER-2-positiv, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som har fått minst 2 tidigare anti-HER2-riktade behandlingsregimer. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Förhöjt ALAT, ASAT och bilirubin har rapporterats under behandling med Tukysa och dessa värden ska kontrolleras var tredje vecka eller enligt klinisk praxis. Diarré, inklusive svår diarré med exempelvis uttorkning, har också rapporterats under behandling. Vid diarré av grad ≥3 ska behandlingen avbrytas, dosen sedan minskas eller sättas ut permanent. Infektiosa orsaker ska uteslutas. Varje 300 mg dos innehåller 55,3 mg natrium motsvarande 2,75 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna och 60,6 mg kalium, vilket bör beaktas av patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost. **Interaktioner:** Tukysa metaboliseras främst av CYP2C8 och är en metabolismbaserad inaktuator av CYP3A. Samtidig administrering av Tukysa och CYP2C8-inducerare/hämmare, CYP3A-inducerare eller CYP3A- eller P-gp-substrat bör undvikas eller ske med försiktighet. Se produktresumén för ytterligare information. **Fertilitet, graviditet och amning:** Fertila kvinnor ska rådas att undvika att bli gravida och att använda effektiv preventivmetod under behandlingen och upp till minst 1 vecka efter avslutad behandling. Även manliga patienter med kvinnlig fertil partner ska rådas att använda effektiv preventivmetod under behandlingen och upp till minst 1 vecka efter avslutad behandling. Amning ska avbrytas under behandlingen och kan återupptas 1 vecka efter avslutad behandling. **För fullständig information se www.fass.se.** Texten är baserad på produktresumé: 02/2022. Seagen B.V., Evert van de Beekstraat 1-104, 1118CL Schiphol, Nederländerna.

••• lymfom

Glädjande nog har det under senare år kommit ett antal målstyrda läkemedel för mantelcellslymfom, som i studier har visat god effekt. Tyrosinkinashämmaren ibrutinib, som ges i tablettform⁴, blev i oktober 2022 tillåten vid återfall av mantelcellslymfom enligt TLV i Sverige. Det dröjer nog inte länge innan den införs i primärbehandlingen till äldre men även till yngre individer. Nästa generations tyrosinkinashämmare, zanubrutinib och acalabrutinib, har testats med god effekt i tidiga studier. Lovande resultat finns även för pirtobrutinib, en icke-kovalent Brutons tyrosinkinashämmare.



Figur 3. Läkemedelshyllan blir mer och mer välfylld för våra patienter!
Foto: Åsa Johansson, KFUE Uppsala.

Läkemedlet venetoklax, som är en Bcl-2-hämmare, har också visat effekt i olika studier⁵. Lenalidomid är godkänt sedan flera år tillbaka och används i kombination med andra terapier. Således har verktygen för behandling utökats avsevärt under en väldigt kort tidsrymd. Utmaningarna idag är

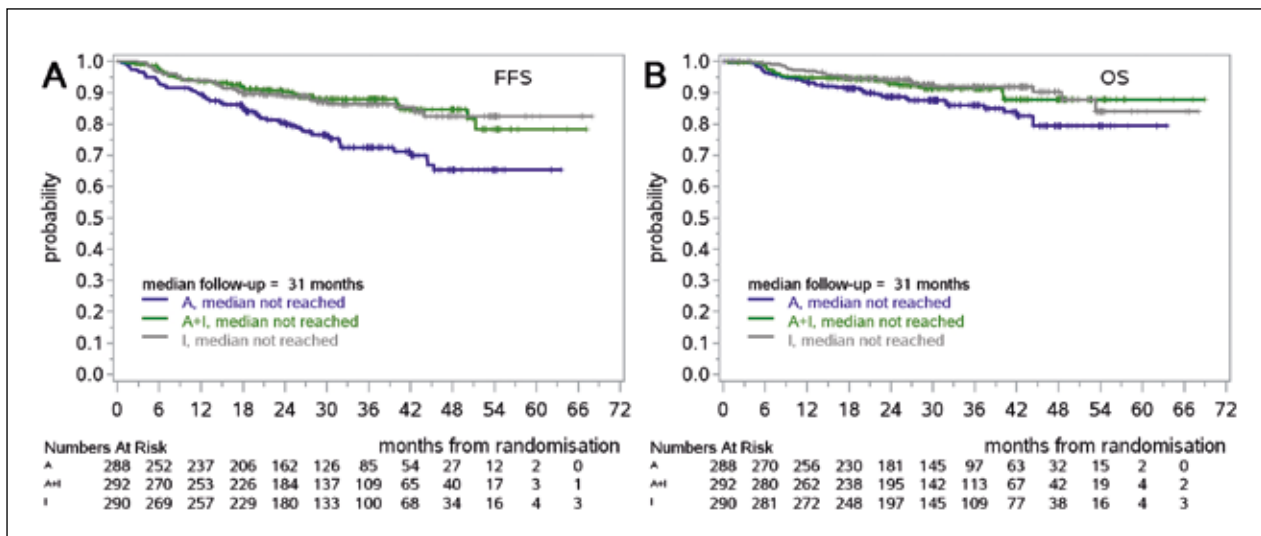
att veta när dessa läkemedel bäst ska användas, för vilka grupper och hur länge! Vi har redan lärt oss mycket om att skräddarsy behandlingens längd genom att mäta mätbar kvarvarande sjukdom (MRD) i blod och benmärg under och efter behandlingen vilket hjälper till att styra behandlingens längd av terapin i studier.

SPÄNNANDE STUDIER PÅGÅR

Alldeles nyligen har även den avancerade cellterapi, med CAR-T-celler⁶, blivit godkänd att användas vid tredje linjens behandling av mantelcellslymfom, Tecartus. Det pågår även många spännande studier med olika bispecifika antikroppar som visar väldigt goda resultat. Behandlingarna kan ges både ensamt och tillsammans med cytostatika. Utöver det finns olika antikropps-konjugat, (ROR-1 hämmare med MMAE). MMAE är monomethyl auristatin E, ett antimitotiskt cytostatikum som man kan koppla på en antikropp, i detta fall mot ROR-1, som uttrycks på tumörcellerna. På så vis verkar läkemedlet precis där antikroppen binder. Utöver singelbehandling finns nu också kombinationer av både cytostatika, målstyrda läkemedel och immunterapi.

I flera fall kan man initialt vid diagnosen, i frånvaro av symtom, ”vänta och se” innan man inleder terapi. Vid lokaliserad sjukdom kan behandling med enbart strålning förlänga tiden till behov av systemisk behandling. Dessa patienter har oftast en initial god prognos då sjukdomsburden är liten. För de patienter med spridd sjukdom ges behandling med intensiva cellgifter och många behandlas här inom ramen för de kliniska prövningar som drivits av eller med medverkan av Nordiska Mantelcellslymfomgruppen.

Helt nyligen (december 2022) presenterades de första resultaten från den stora europeiska TRIANGLE-studien i New Orleans på ASH, som totalt kommer att förändra primärbehandlingen för yngre patienter med mantelcellslymfom. Läkemedlet ibrutinib kombinerades dels med rituximab och cytostatikakombinationen CHOP under primärbehandling samt alterneras med cytostatikakombinationen DHAX. Ibru-



Figur 4. Figur från ASH om värdet av tillägg av ibrutinib till standardbehandling för yngre patienter med mantelcellslymfom i TRIANGLE-studien (7). A=rituximab+cytostatika + transplantation, A+I= rituximab+cytostatika + ibrutinib + transplantation, I=rituximab + cytostatika + ibrutinib utan transplantation

tinib gavs även som underhåll efter cytostatika i två år. Tillägget av ibrutinib i kombination med standardbehandling, både med och utan transplantation (grön och grå linje) visade sig vara bättre än standardbehandling (blå linje), både vad det gäller återfallsfri- och totalöverlevnad. Stamcellstransplantationens kanske i framtiden inte längre behövs för många patienter primärt utan reserveras till de som inte svarar adekvat? ⁷.

För äldre ges fortfarande rituximab och cytostatika, vanligtvis R-Bendamustin, men även här har tillägget av ibrutinib i primärbehandlingen nyligen visat sig leda till förlängd sjukdomsfri-överlevnad⁸.

SKRÄDDARSYDDA BEHANDLINGAR

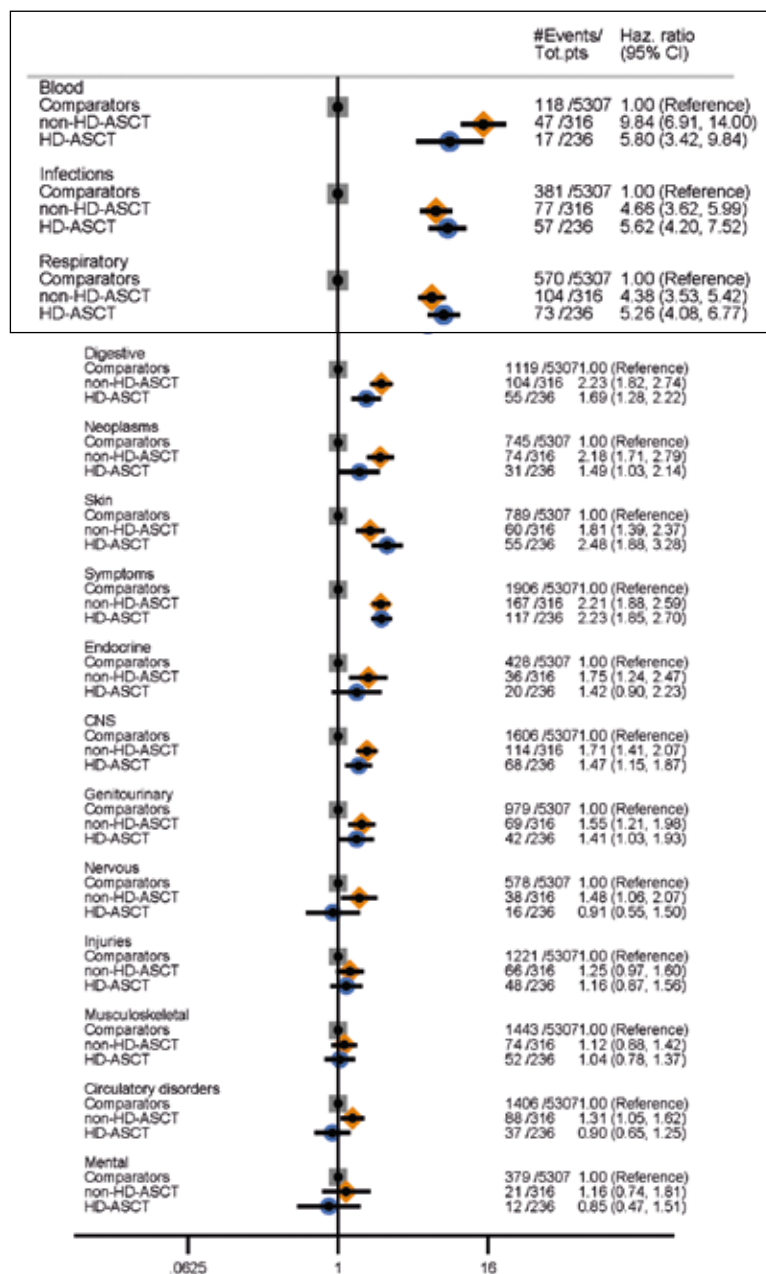
Inom den nordiska mantelcellsgruppen har VALERIA-studien genomförts. VALERIA är för patienter med återfall av sjukdomen, där en skraddarsydd behandlingenslängd applicerats genom att mäta minimal residual disease (MRD) under sjukdomsförloppet. Huvudprövare har varit Mats Jerkeman, Lund⁹. Här undersöktes om läkemedlet, Venclyxto[®] (en Bcl-2-hämmare), 600 mg givet i kombination med lenalidomid (ett immunmodulerande läkemedel) i dosen 15 mg i en "stop-and-go"-studie är effektivt. Det betyder att vi har behandlat patienterna kontinuerligt fram tills vi visar att sjukdomen inte längre är mätbar i blod och benmärg. Då ingen sjukdom längre är mätbar görs paus med läkemedlen. Även dessa resultat presenterades nyligen på ASH och totalt har 59 patienter inkluderats och 59 procent kunde stoppa behandlingen i molekylär remission. Patienterna följs i två år och återstart vid molekylära återfall har varit möjlig och också effektiv.

För äldre undersöker vi om ibrutinib ska införas i primärbehandlingen. Jag har varit svensk huvudprövare för en internationell randomiserad fas III-studie, där effekten av ibrutinib i kombination med antikroppen rituximab, det vill säga ett helt cytostatikafritt alternativ (A), jämförs med standardbehandling (B). I Sverige har vi inkluderat ca 100 patienter och upp emot 400 patienter är inkluderade i Norden och England. Studien har gått på flera orter i Sverige (Luleå, Umeå, Uppsala, Stockholm, Linköping, Göteborg, Halmstad, och Lund) men än så länge inväntas resultaten.

ENRICH-STUDIENS UPPLÄGG

(A) Behandlingsarm: ibrutinib med rituximab (IR)

(B) Kontrollarm: cytostatika med rituximab (R-Bendamustin eller R-CHOP)



Figur 5. Senbiverkningar hos patienter med mantelcellslymfom jämfört med ålders- och könsmatchade kontroller. HD-ASCT=behandling med cytostatika och autolog stamcellstransplantation (blå ringar), Non-ASCT=ingen autolog stamcellstransplantation i primärbehandlingen (orange romb), comparators = ålders och könsmatchade kontroller ur normalbefolkningen (grå fyrkant).

I ALTAMIRA-studien, som startade i våras, går vi vidare med ett liknande koncept som i ENRICH-studien, men med en nyare generation av målstyrda läkemedel, acalabrutinib, men mäter och styr också behandlingenslängden med MRD-mätningar. Patienter kan erbjudas de målsökande tabletterna och att få sin behandling styr av hur väl de svarar på terapin.

SJUKDOM HOS ÄLDRE OCH SKÖRA

Vi har nyligen visat att nära hälften (44 procent) av de som diagnostiseras med mantelcellslymfom i Sverige redan har en annan sjukdom och för 28 procent av alla fanns redan allvarlig annan sjuklighet vid diagnosen⁹. I samma studie ser vi att majoriteten av de som insjuknade i mantelcellslymfom (76 procent) dog senare av sitt lymfom (och inte av sina andra sjukdomar)

vilket talar för att den lymfomspecifika behandlingen behöver ges (trots mycket annan sjuklighet).

Vi har även undersökt kliniska och sociodemografiska karakteristika hos de individer som selekteras till en stamcellstransplantation i primärbehandlingen. Bland 670 mantelcell-slymfompatienter mellan 22 och 70 års ålder var det drygt hälften som inte genomgått en transplantation och 38 procent av de som var yngre än 65 år¹⁰. Personer som var ogifta till skillnad från gifta personer hade lägre sannolikhet att bli transplanterade.

Mantelcell-slymfompatienter drabbas idag också av sena biverkningar av terapi¹¹, sannolikt eftersom de idag har chansen att överleva en längre tid. Sena biverkningar behöver vi ta mer hänsyn till och det är viktigt att noggrant evaluera när helt nya terapier introduceras. Samtidigt kan man hävda att uppkomsten av senbiverkningar är ett ”mått på framgång”. Patienterna ses framför allt ha förhöjda risker av blodsjukdomar, infektioner och lungkomplikationer (Figur 5).

Sammanfattningsvis ses en glädjande mängd nya behandlingar och visst kan man skönja en liten uppgång i överlevnaden under de senaste åren i svenska registerdata (Figur 2B).

REFERENSER

1. Rodrigues JM, Hassan M, Freiburghaus C, Eskelund CW, Geisler C, Raty R, et al. p53 is associated with high-risk and pinpoint TP53 missense mutations in mantle cell lymphoma. *British journal of haematology*. 2020.
2. Klener P. Advances in Molecular Biology and Targeted Therapy of Mantle Cell Lymphoma. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18).
3. E Smedby KH, A-S; Carlsson, T; Berndt N; Andersson A-K; Wendt-Wesén, A. <https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom/rapporter/lymfomarsrapport2000-2019.pdf>: The Swedish Lymphoma Group; 2000-2019 [
4. bDreyling M, Goy A, Hess G, Kahl BS, Hernandez-Rivas JA, Schuier N, et al. Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials With Nearly 10 Years of Follow-up. *Hemasphere*. 2022;6(5):e712.
5. Jerkeman M KA, Niemann C, Groenbaek K, Hutchings M, Pasanen A, Ekberg S, Wader K, and Glimelius I. Venetoclax, Lenalidomide and Rituximab for Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma - Data from the Nordic Lymphoma Group NLG-MCL7 (VALERIA) Phase I Trial: Stopping Treatment in Molecular Remission Is Feasible. American society of hematology ASH annual meeting and exposition. 2020;Saturday, December 5.
6. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2020;382(14):1331-42.

NÅGRA AV DE NYA TERAPIER SOM IDAG ANVÄNDS VID MANTELCELLSLYMFOM

Ibrutinib (Imbruvica) – första generationens tyrosinkinashämmare som hämmar Brutons tyrosinkinase och som är godkänt vid återfall av mantelcell-slymfom. Framför troligtvis användning även i primärbehandlingen.

Acalabrutinib (Calquence) – andra generationens tyrosinkinashämmare med liknande effekt som ibrutinib.

Tecartus – CAR-T-cellsterapi, brexukabtagen-autoleucel - det vill säga avancerad cellterapi med chimära T-celler riktade mot lymfomcellerna som precis har fått subventionering godkänd för behandling av tredje återfallet av mantelcell-slymfom.

Bispecifika antikroppar – (Epcoritamab, Glofitamab etc) – som binder till både B-celler och T-celler och aktiverar vårt eget immunförsvar. Används i studier vid många lymfomsubtyper och så även vid mantelcell-slymfom. Effekt även efter CAR-T-cellsbehandling.

Venetoklax (Venclyxto) – en Bcl-2-receptor-inhibitor som testas vid återfall av mantelcell-slymfom.

Lenalidomid – ett immunmodulerande läkemedel (IMiD) som känts till längre och används vid återfall av mantelcell-slymfom, som nu testas i kombination med andra målstyrda läkemedel.

7. Martin Dreyling JKD, Eva Gine, Mats Jerkeman, Jan Walewski, Martin Hutchings, Ulrich Mey, Jon Riise, Marek Trnny, Vibeke K.J. Vergote, Melania Celli, Ofer Shpilberg, Maria Gomes da Silva, Sirpa Leppa, Linmiao Jiang, Christiane Pott, Wolfram Klapper, Döndü Gözel, Christian Schmidt, Michael Unterhalt, Marco Ladetto, Eva Hoster. Efficacy and Safety of Ibrutinib Combined with Standard First-Line Treatment or As Substitute for Autologous Stem Cell Transplantation in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial by the European MCL Network. *American Society of Haematology*. 2022.
8. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, Trotman J, Zinzani PL, Belada D, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2022;386(26):2482-94.
9. Glimelius I, Smedby KE, Eloranta S, Jerkeman M, Weibull CE. Comorbidities and sex differences in causes of death among mantle cell lymphoma patients - A nationwide population-based cohort study. *British journal of haematology*. 2019.
10. Glimelius I, Smedby KE, Albertsson-Lindblad A, Crowther MJ, Eloranta S, Jerkeman M, et al. Unmarried or less-educated patients with mantle cell lymphoma are less likely to undergo a transplant, leading to lower survival. *Blood Adv*. 2021;5(6):1638-47.
11. Ekberg S, Ekstrom Smedby K, Albertsson-Lindblad A, Jerkeman M, Weibull CE, Glimelius I. Late effects in mantle cell lymphoma patients treated with or without autologous stem cell transplantation. *Blood Adv*. 2022.

INGRID GLIMELIUS, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, CANCERPRECISIONS MEDICINE, UPPSALA UNIVERSITET, INGRID.GLIMELIUS@IGP.UU.SE



BRAFTOVI (enkorafenib) + cetuximab

För vuxna patienter med **BRAF^{V600E}-muterad metastaserad kolorektalcancer, som tidigare har fått systemisk terapi¹**



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 produktesumé 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^{V600E}. **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 produktesumé 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 produktesumén. För fullständig förskrivarinformation och pris, se fass.se. Produktesuméns 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.



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** ▼
(enkorafenib)

På väg mot nytt läkemedel mot aggressiv prostatacancer

– lågmäld professor glömmer aldrig lidandet hon såg som sjuksköterska

Som ung sjuksköterska på urologen kände hon starkt för patienter med prostatacancer som ofta hade det besvärligt. Idag, som erfaren forskare och professor i patologi, är det inte omöjligt att Marene Landström och hennes forskargrupp i Umeå är nära att hitta ett nytt läkemedel som på sikt kan hjälpa just patienter med aggressiv prostatacancer. Med lågmäld envishet och ett djupt engagemang som drivkraft är denna sympatiska forskare ett utmärkt exempel på att den som skriker högst och syns mest inte nödvändigtvis uppnår mest.

Uppmärksamhet är inget Marene Landström, född 1959, någonsin har längtat efter, inte heller som barn. Men om man är född i ett litet samhälle i Västerbotten och har begåvats med det vackra, men synnerligen ovanliga förnamnet Marene, har det inte alltid varit lätt att undvika uppmärksamhet.

– Det var väldigt pinsamt att heta så när jag var liten. Fröken trodde inte att jag riktigt visste vad jag hette, att jag hade missuppfattat mitt eget namn. Jag kände mig jättedum, men som vuxen känns namnet bara bra, säger Marene Landström och berättar att hon fick namnet efter en sommarflicka från Stockholm som föräldrarna hade träffat.

Det är lätt att förstå att namnet gav henne svårigheter. Marene är ett italienskt namn som är så ovanligt i Sverige att det inte ens går att googla på, man hamnar ideligen på Marianne, Marlene, Marina etc.

Marene är inte bara en ort i italienska Piemonte, det är också associerat med hav som heter mare på italienska. Och den by där Marene växte upp, bruksorten Olofsfors utanför Nord-

maling, ligger faktiskt nära havet, om än ett något kyligare hav än Medelhavet.

– Det var en riktig Bullerby-känsla i vår by, berättar hon. Vi lekte alltid ute och man cyklade till skolan, allt var fridfullt.

LÄRARE UPPTÄCKTE BEGÄVNING

Det var på högstadiet som en lärare i biologi upptäckte att Marene hade "läshuvud".

– Jag var en riktig plugghäst i skolan och minns inte riktigt om jag hade ett särskilt intresse just för biologi. Men den här läraren uppmuntrade mig och tyckte att jag borde bli läkare och det där glömde jag inte.

På gymnasiet läste hon naturvetenskaplig linje, men istället för att söka in på läkarlinjen direkt valde hon att först utbilda sig till sjuksköterska.

– Det fanns flera orsaker till detta. Jag behövde läsa upp mitt gymnasiebetyg och jag hade ingen riktig kontakt med den akademiska världen. Mina föräldrar var inga akademiker, pappa var snickare och mamma jobbade i en kiosk.



Professor Marene Landström tillbringar omkring 60 timmar i veckan på sitt labb i Umeå, ett tråget och mångårigt arbete för att förstå varför vissa cancer-celler är invasiva.



Men som så ofta i livet visade det sig att hennes val inte bara var nödvändigt utan faktiskt också mycket klokt. Åren som sjuksköterska kom nämligen att prägla hela hennes fortsatta karriär.

– Jag jobbade på kirurgen/urologen på Norrlands universitetssjukhus i två år och fick då även en inblick i forskningen eftersom jag blev rekryterad till en forskargrupp som arbetade med prostatacancer.

Hon utvecklade ett starkt intresse för dessa patienter som ofta hade väldigt ont.

– De hade det verkligen besvärligt, konstaterar hon och där någonstans föddes hennes starka vilja att hjälpa dem.

Efter att ha klarat högskoleprovet med glans påbörjade hon läkarutbildningen i Uppsala 1982 och läste därefter först en period i Uppsala och senare i Umeå. Intresset för forskning fanns som sagt redan innan hon började utbildningen och hon disputerade 1992.

– Jag hade hunnit få två barn också under de här åren, säger hon och berättar att hon började med preklinisk forskning på Ludwiginstitutet för cancerforskning i Uppsala där hon höll



Marene Landströms forskning om nya testmetoder för att hitta aggressiv prostatacancer kan på sikt leda till en helt ny behandlingsprocess. Idag är överbehandling vanlig.

i flera olika projekt som stöddes av Vetenskapsrådet och Cancerfonden.

UTHÅLLIG OCH NYFIKEN

Färdig specialist i patologi blev hon först 2014, ett lite långt tidsglapp som hon förklarar så här:

– Jag är lite naiv och en klar tidsoptimist som inte tror att saker ska ta så lång tid.

Uthållighet och nyfikenhet är några andra egenskaper som hon tycker präglar hennes personlighet.

– Nyfikenhet är verkligen det som driver mig, viljan att förstå delar av det stora pusslet. Jag gillar att stå på ”the shoulders of the giants”.

Frågeställningen i det forskningsprojekt hon startade i Uppsala var varför vissa cancerceller är invasiva. När hon blev professor i patologi i Umeå 2010 följde fyra medarbetare från Uppsala med för att fortsätta denna idoga forskning som nu kan vara nära ett genombrott.

– Med hjälp av en teknik (CRISPR) som Nobelpristagaren Emmanuelle Charpentier tog fram när hon arbetade här på



Umeå universitet, har vi utvecklat en metod för att hitta biomarkörer för aggressiv prostatacancer, med fokus på tillväxtfaktorn TGF-beta. Många cancerformer har en överproduktion av TGF-beta och vi har hittat en ny, hittills okänd funktion för TGF-betareceptor typ 1, ett viktigt signalprotein i cancerceller. Ett fynd som publicerades i *EBioMedicine* i juli 2022.

– Om man kan definiera vilka tumörer som är farliga kan man stänga av den här signalvägen för att förhindra spridning. Kliniska prövningar är planerade att komma igång om några år och om de utfaller väl kan man på sikt troligen utveckla ett nytt cancerläkemedel, tillägger hon utan större åthävor.

Det ligger inte för professor Landström att ta till stora ord, men hennes forskning har under projektets utveckling fått

stort genomslag – och stora anslag från bland annat Vinnova, Cancerfonden, Vetenskapsrådet, Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse, Swelife och Erling Perssons Stiftelse.

– Anslagen har varit helt nödvändiga för att behålla viktiga medarbetare i gruppen, konstaterar hon.

Att tidigt kunna avgöra vilka män som riskerar att utveckla en potentiellt livshotande prostatacancer och vilka som har en ofarlig variant kan påverka hela behandlingsprocessen. Idag är överbehandling vanlig vid harmlös cancer och en källa till onödig oro för många.

VILL GE TILLBAKA TILL SAMHÄLLET

De testmetoder som hennes forskargrupp håller på att utveckla för att hitta aggressiva cancerceller kommer att kunna an-



Den som arbetar så mycket måste också återhämta sig. Det gör professor Landström bäst framför brasan hemma i Hörnefors, i sällskap med sina kära katter .



vändas även vid andra cancerformer, men det ligger nära till hands att koppla hennes starka engagemang till de patienter med plågsam prostatacancer som hon träffade i sin ungdom.

– Läkarutbildningen var den roligaste perioden i mitt liv, konstaterar hon. Det fanns en så stark framtidstro, en känsla av att allt var möjligt. Och det var också ett privilegium att få en skattefinansierad utbildning. Det är jag fortfarande tacksam för och jag har nog alltid känt ett ansvar gentemot samhället att återgälda detta genom att göra bra saker för sjuka människor.

Hennes föräldrar försökte aldrig påverka hennes val i livet, men hon minns att pappan ibland var lite bekymrad.

– Han sade vid ett tillfälle: Måste du verkligen hålla på med det där, du tar ju på dig alldeles för mycket arbete och tar för stort ansvar. Och han hade kanske rätt i att jag jobbar lite för mycket, det brukar fortfarande bli uppåt 60 timmar i veckan, men det är ju det jag brinner för, säger hon sakligt och tillägger att hon kopplar av bäst framför brasan i sommarstugan, med en bok i handen och någon – eller båda – av de två katterna i knät.

”*Läkarutbildningen var den roligaste perioden i mitt liv, konstaterar hon. Det fanns en så stark framtidstro, en känsla av att allt var möjligt. Och det var också ett privilegium att få en skattefinansierad utbildning. Det är jag fortfarande tacksam för och jag har nog alltid känt ett ansvar gentemot samhället att återgälda detta genom att göra bra saker för sjuka människor.*

” Jag är inte riktigt den där starka extroverta ledartypen utan jobbar kanske för mycket med annat. Detta med att ta plats och vara social är nog den svåraste biten av mitt jobb, men jag gör så gott jag kan.

När man som hon sitter i arbetsintensiva möten i stort sett varje dag och reser en hel del är det en nödvändighet att få tillfälle till återhämtning på sin lediga tid och bara reflektera i lugn och ro. Gärna med lite snö utanför stugknuten.

Att försörja och leda en forskargrupp är en uppgift som hon ibland kan uppleva som lite tung.

– Vi har stor press på oss nu på grund av de pågående projekten. Vi måste undersöka allt hela vägen i projekten som oftast tar lång tid att genomföra – och som forskningsledare måste man våga ta risken att misslyckas – och orka bära eventuell frustration i gruppen. Jag är inte riktigt den där starka extroverta ledartypen utan jobbar kanske för mycket med annat. Detta med att ta plats och vara social är nog den svåraste biten av mitt jobb, men jag gör så gott jag kan, tillägger hon och ingen som känner henne betvivlar detta för ett ögonblick.

Alla vet också att denna uthålliga professor som verkligen älskar sitt jobb inte kommer att vika en tum från målet att ro det banbrytande och förhoppningsvis framgångsrika projekt som varit i gruppens fokus under mer än tio år, i hamn.



Om man bor i snörika Norrland får man med nödvändighet ibland byta ut arbetet i labbet mot att skotta snö. Som tur är tycker Marene Landström om både snö och att arbeta hårt.

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT

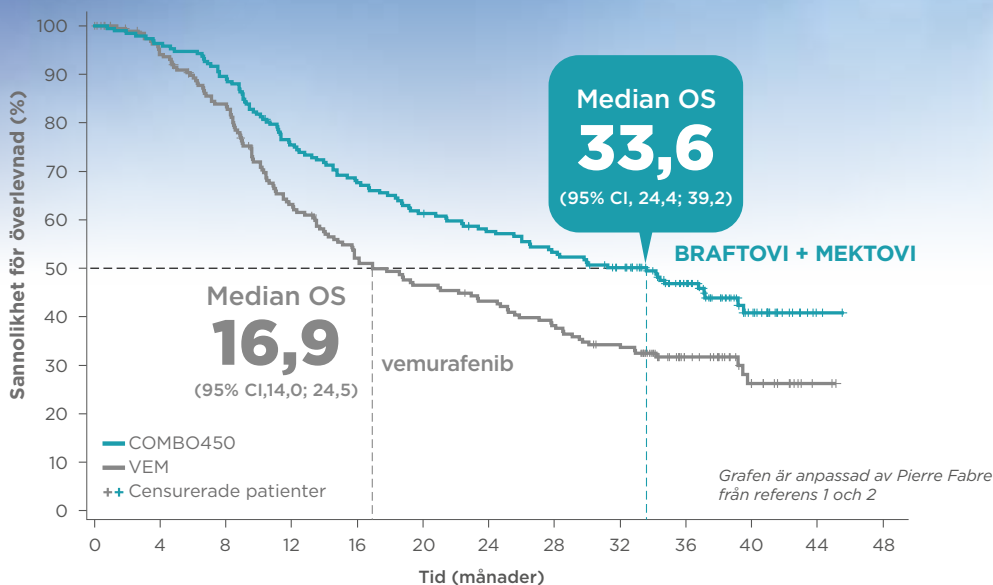


FOTO: JAN LINDMARK

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

Ingår i läkemedelsförmånerna

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 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 å 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 å 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. Fullständig 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

SE/BRAF/08/22/0004 2022 Augusti


Pierre Fabre
Pharma Norden AB


BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib) (binimetinib)

Ny nationell cancersam

Kjell Ivarsson – ny nationell cancersamordnare – påbörjade sin vårdkarriär som sjuksköterska. Och sedan gick det fort. Han blev läkare, specialiserade sig inom cancerkirurgi, forskade inom tumörimmunologi och har en gedigen bakgrund som chef inom svensk hälso- och sjukvård med sig i den nya rollen. Närmast kommer han från tjänsten som hälso- och sjukvårdsdirektör i Region Blekinge och har även varit ordförande i RCC Sydöst.

– Sverige är ett av Europas främsta länder vad gäller canceröverlevnad, säger han. Det finns mycket att vara stolt över, men också en hel del att utveckla.

Fokus har alltså sedan länge legat på cancervård och cancerforskning. Nu sluts cirkeln i och med det nya uppdraget som nationell cancersamordnare. Men han slutar aldrig att vara nyfiken och ställer sig ofta frågan vilka nya lösningar som finns för cancervården.

– Jag känner mig ödmjuk inför uppdraget och hedrad över att ha blivit tillfrågad. Jag ser fram emot att tillsammans med olika team föra cancervården framåt, med respekt för de utmaningar som finns. Jag tror på samarbete, samverkan och relationer. Det är också viktigt att ha ett helhetstänk och se hur närliggande vårdområden sammanlappar med cancervården, säger Kjell Ivarsson.

Han påbörjade läkarutbildningen efter bara några år som sjuksköterska.

– Erfarenheten av att ha arbetat som sjuksköterska har varit mycket viktig utifrån det personcentrerade perspektivet. Det har jag haft nytta av i mitt senare arbete som läkare, konstaterar han.

” Erfarenheten av att ha arbetat som sjuksköterska har varit mycket viktig utifrån det personcentrerade perspektivet. Det har jag haft nytta av i mitt senare arbete som läkare.

AVHANDLING OM LASERBEHANDLING

I samband med medicinstudierna kom Kjell Ivarsson i kontakt med ett forskningsprojekt inom kirurgi som rörde lokalbehandling av tumörer med laser. Han skrev sin avhandling om metod, effekter och immunologiska skeenden i samband med laserbehandling. Forskningen tog honom vidare till kirurgisk verksamhet och han specialiserade sig på den övre abdominala kirurgin.

Kjell Ivarsson har senare haft ett flertal chefsroller inom hälso- och sjukvården och har blivit van att leda och anpassa vården i takt med den utveckling som sker och med hänsyn till oförutsägbara händelser, som exempelvis coronapandemin. Erfarenheterna tar han med sig i sin nya roll, som han beskriver som komplex och med goda möjligheter att kunna påverka.

A portrait of Kjell Ivarsson, a middle-aged man with short, light-colored hair, wearing glasses and a goatee. He is dressed in a light blue button-down shirt and a dark grey blazer. The background is dark, and the top of the image has a light blue gradient.

ordnare på plats

”Finns mycket inom den svenska cancervården att vara stolt över”

Kjell Ivarsson, ny nationell cancersamordnare, vill se ökat fokus på prevention och rehabilitering. Foto: Region Blekinge

– Under mina första veckor kommer jag framför allt att fokusera på att bygga relationer. Jag planerar att besöka varje regionalt cancercentrum ute i landet för att lära känna människorna som byggt upp verksamheterna. Det ser jag som en betydelsefull uppgift att prioritera, inte bara nu i början, utan även kontinuerligt.

” **Att säkerställa en god bemanning är en förutsättning för att underlätta standardiserade arbetssätt och kunna uppnå kortare väntetider i cancervården.**

”FÖRÄNDRINGAR TAR TID”

De sex regionala cancercentrumen är idag väletablerade och utgör Sveriges kunskapsnav kring cancervården. Tillsammans med regionerna verkar de för att skapa en helhetsorienterad, professionell och jämlik vård utan onödiga väntetider för patienten, bland annat genom att utveckla kunskapsstöd. De nationella kunskapsstöden är under kontinuerlig utveckling och stöttar dagligen cancervårdens medarbetare och patienter. Exempel på detta är nationella vårdprogram, min vårdplan och standardiserade vårdförlopp (SVF), för att nämna några.

– Arbetet att vidareutveckla dessa har kommit långt, säger Kjell Ivarsson.

– Det finns mycket inom den svenska cancervården att vara stolt över. Vi har ett stort fokus på god tillgänglighet och jämlik vård som är patientcentrerad. Sverige är ett av Europas främsta länder vad gäller canceröverlevnad. Men det finns fortfarande utvecklingspotential och förändringar kan ta tid, säger han.

Han menar att kompetensförsörjningen är en stor utmaning.

– Läget är mycket allvarligt. Det behövs insatser för att motivera fler att vilja arbeta i vården och få fler medarbetare att vilja stanna kvar. Att säkerställa en god bemanning är en förutsättning för att underlätta standardiserade arbetssätt och kunna uppnå kortare väntetider i cancervården. Det finns tyvärr inga snabba lösningar på bemanningsfrågan. Men vi behöver tänka i nya banor och se utvecklingsmöjligheter för hälso- och sjukvården.

VILL LYFTA PREVENTION

Ytterligare två områden som Kjell Ivarsson vill vidareutveckla är prevention och cancerrehabilitering.

– Ungefär trettio procent av all cancer kan förhindras med hjälp av goda levnadsvanor, säger han. Preventiva insatser spelar en avgörande roll för att förhindra en kraftig ökning av nya cancerfall i framtiden. I den bästa av världar behöver inte lika

många drabbas av cancer. För de som får ett cancerbesked och genomgår behandling ska rehabiliteringen vara en central del under hela vårdförloppet – vid diagnos, under hela behandlingen och efter friskförklaring. Patienter ska få god stöttning för sina själsliga sår och för fysiska komplikationer som kan uppstå efter deras cancerbehandling.



KJELL IVARSSON

Aktuell som: Nationell cancersamordnare vid Sveriges Kommuner och Regioner och ordförande för Regionala cancercentrum (RCC) i samverkan.

Karriär: Legitimerad sjuksköterska, läkare och specialist i kirurgi, mer än 17 års erfarenhet som chef och ledare inom hälso- och sjukvården. Senast hälso- och sjukvårdsdirektör i region Blekinge.

Gör helst på fritiden: Att få arbeta med att sköta skogen på skogsfastigheten i norra Skåne.

Bor: I Landskrona och veckopendlar till kontoret i Stockholm.

EMMA WENDEL

LUMYKRAS® (sotorasib)

den första målriktade behandlingen av patienter med avancerad *KRAS G12C*-muterad icke-småcellig lungcancer¹

LUMYKRAS INGÅR I LÄKEMEDELSFÖRMÅNERNA
FÖR GODKÄND INDIKATION²

ONCE-DAILY ORAL

LUMYKRAS®
(sotorasib) 120 mg tablets



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

Referens: **1.** LUMYKRAS® (sotorasib) Produktresumé, Amgen, September 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: September 2022

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Immunterapi och behandling – hur går det ihop?

Den 3-7 oktober 2022 arrangerades den så kallade "IO-veckan" för andra året i rad. Här beskriver docent **Lars Ny** och ST-läkaren **Anna Fager** på vilket sätt metastasering av solida cancerformer till hjärnan är en stor klinisk utmaning – och hur utvecklingen ser ut på detta angelägna område.

Läkemedelsföretaget BMS var initiativtagare till denna utbildningsaktivitet som främst riktade sig till personal inom svensk hälso- och sjukvård som arbetar inom cancerområdet och med särskilt intresse för immunonkologi. Föreläsningar och diskussioner hade formen av webinarier som "State of the Art" och berörde i år angelägna utvecklingsområden inom immunonkologi inkluderande biomarkörer för effekt och biverkningar, kombinationsbehandlingar, immuncheckpointhämmare vid gastrointestinal cancer samt användning av immunterapi vid hjärnmetastaserad sjukdom.

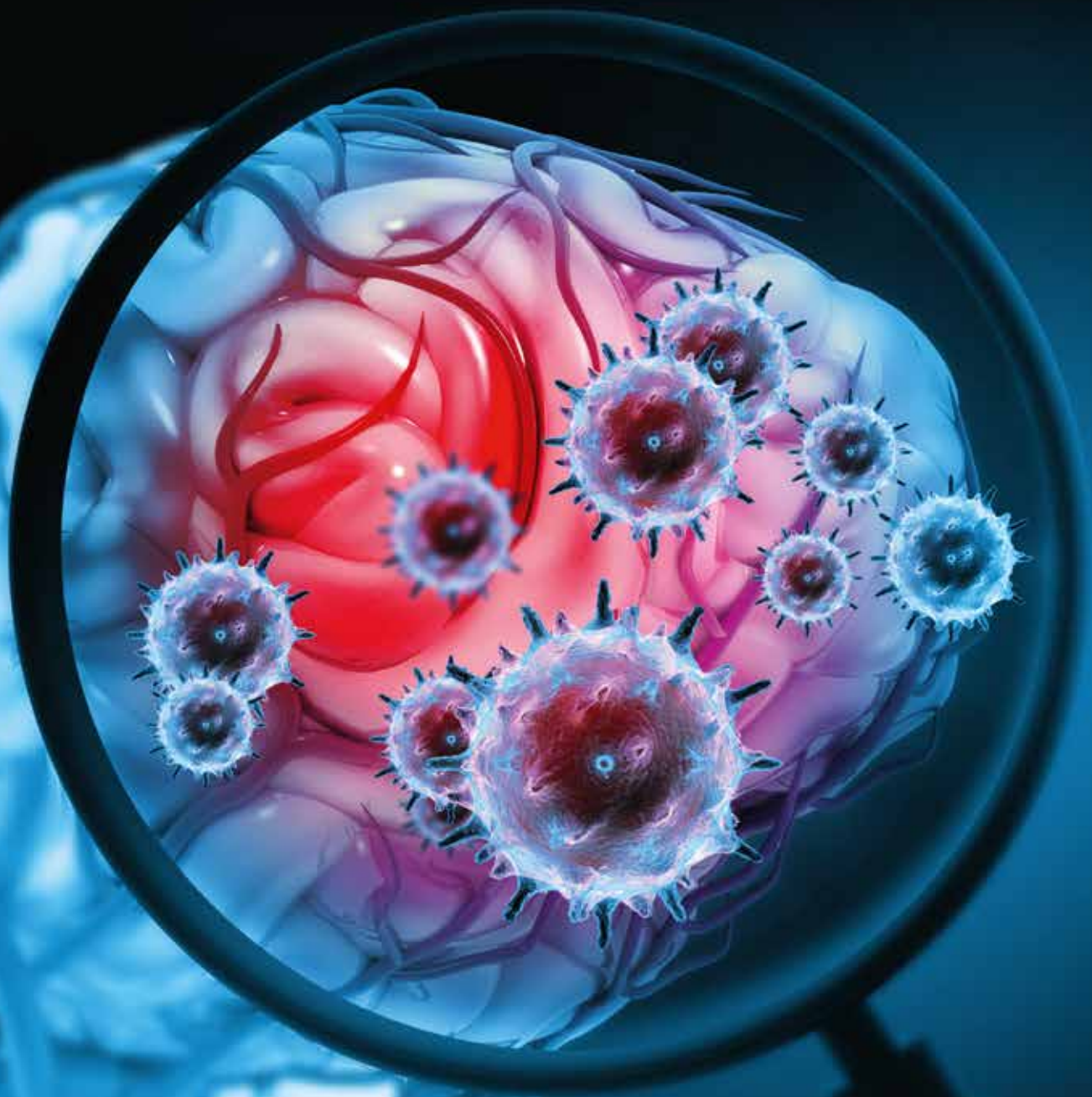
Metastasering av solida cancertyper till hjärnan är en stor klinisk utmaning och engagerar en ökad population av patienter med tumörgrupper där man tidigare inte såg denna typ av metastaseringsmönster, något som gör att vi får börja tänka om och ha denna organmanifestation med i beaktande vid diagnos/staging och behandlingsutvärdering. Hjärnmetastasering har historiskt varit särskilt uppmärksammat vid tre större tumörgrupper – bröstcancer, lungcancer och malignt melanom. Behandlingsmöjligheterna och biologin vid dessa sjukdomar skiljer sig åt i många avseenden och medicinsk onkologisk behandling samt strålbehandling används på relativt olika sätt utifrån gäl-

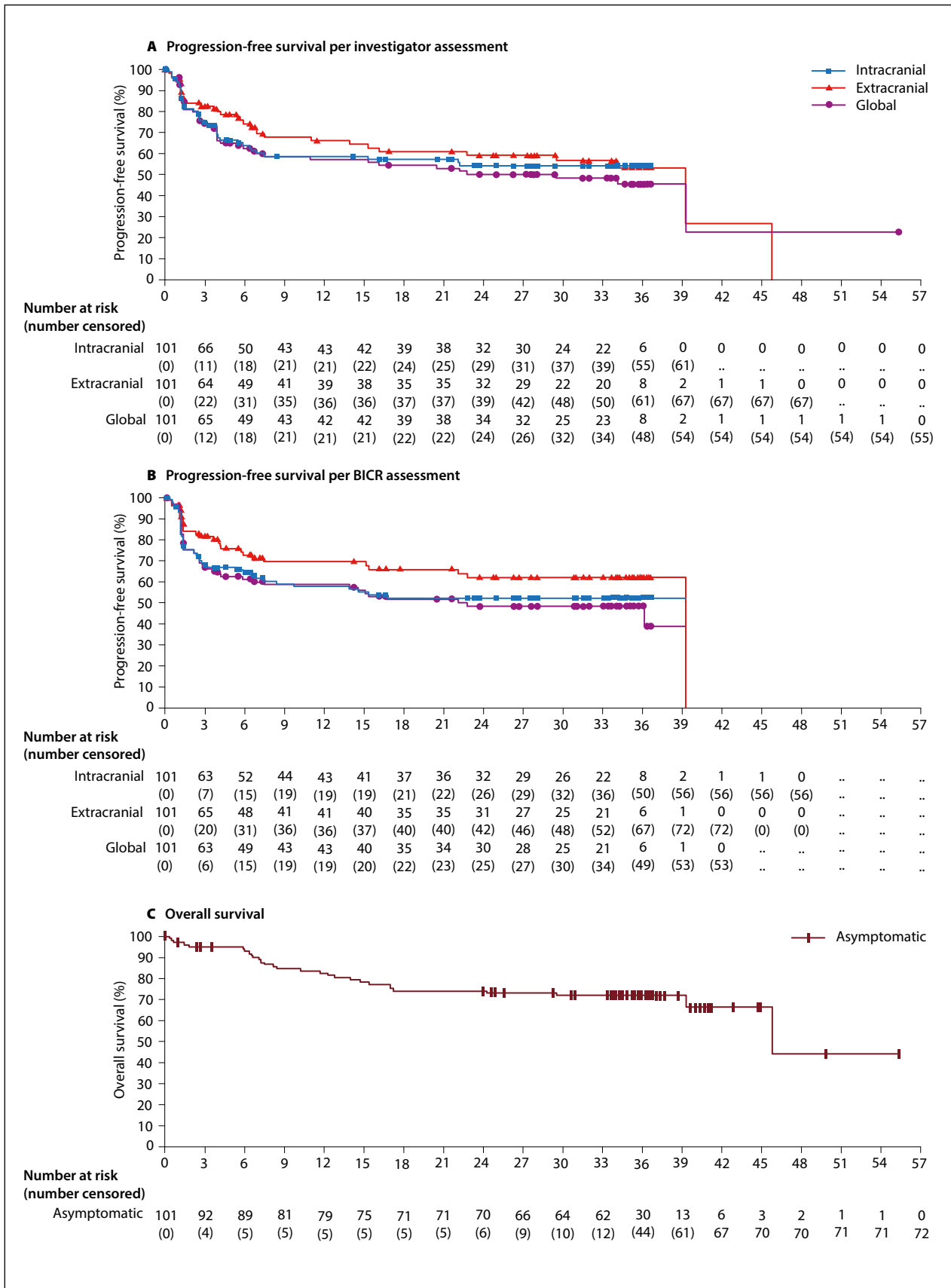
lande behandlingsrekommendationer i deras respektive nationella vårdprogram i Sverige. Vid malignt melanom har immunterapi med immuncheckpointhämmare i monoterapi (PD-1 hämmare) eller i kombination (PD-1 hämmare och CTLA-4 hämmare) etablerats som ett förstahandsval oavsett tumörmutationsprofil. Registreringsstudierna bakom dessa behandlingsrekommendationer har inte inkluderat patienter med obehandlad eller aktiv hjärnmetastasering. Dock har det på senare år genomförts ett antal mindre kliniska prövningar på denna patientgrupp.

BEGRÄNSAD ERFARENHET

På en av "State of the Art"-föreläsningarna under IO-veckan sammanfattades dessa studier tillsammans med retrospektiva data under titeln "Managing Brain Metastasis Across Indication" av professor James Larkin, onkolog med inriktning mot melanom och njurcancer, Royal Marsden Hospital NHS Trust, London. Larkin beskrev att i nuläget är erfarenheten av immuncheckpointhämmare vid hjärnmetastasering relativt begränsad med främst erfarenhet inom malignt melanom. Två icke-kontrollerade fas 2-studier publicerades 2018, Checkmate 204 och ABC-studien, med delvis överlappande patientpopulationer. De har visat att asymtomatisk hjärnmetas-

av **hjärnmetastaser**





Figur 1. Checkmate 204-studien, hjärnmetastaserat malignt melanom. Kliniska effekter, progressionsfri överlevnad (PFS) respektive total överlevnad (OS). Figur framtagen med data hämtade från Lancet Oncology.

tasering hos patienter med malignt melanom kan behandlas framgångsrikt med kombinationsimmunterapi med CTLA-4-hämmaren ipilimumab 3 mg/kg och PD-1-hämmaren nivolumab 1 mg/kg i upp till fyra behandlingscykler följt av underhållsbehandling med nivolumab 3 mg/kg i två år. Med detta behandlingsupplägg uppnås nästan jämförbar respons mellan intrakraniell och extrakraniell sjukdom (Figur 1). Toxiciteten vid behandling bedöms vara av samma typ och frekvens som den man ser vid behandling hos patienter utan hjärnmetastaser. Någon ökad förekomst av CNS-biverkningar har inte observerats. I ABC-studien ingick en grupp av patienter med monoterapi med PD-1-hämmare som hade tydligt sämre klinisk effekt än de som fick kombinationsbehandling. Förutsättningarna för behandling i dessa studier har förutom frånvaro av neurologiska symtom också varit avsaknad av samtidig kortikosteroidbehandling. Dock finns det en pågående diskussion att utanför kliniska prövningar erbjuda även patienter med behov av kortikosteroider, på grund av hjärnödeme, immunterapi då det i många fall finns relativt få eller inga andra behandlingsalternativ. Behandlingsupplägget är då inriktat på en snabb nedtrappning av kortikosteroider med en minimal underhållsdos som ibland behöver överstiga den nivå vi annars vanligen tillåter, det vill säga prednisolon 10 mg dagligen motsvarande ungefär betametason 1 mg dagligen.

FÖRSIKTIGHET I TOLKNING

Cirka 40–50 procent av alla patienter med malignt melanom har en tumörmutation i proteinet BRAF för vilken det finns väletablerad kombinationsbehandling med per orala BRAF/MEK-hämmare som passerar blod-hjärnbarriären. Med den kunskapen som grund har en annan studie, TRICOTEL, genomförts parallellt med ovanstående studier där

Metastaser till hjärnan – en stor klinisk utmaning

- Screening gällande förekomst av hjärnmetastaser bör övervägas hos högriskpatienter
- Kunskapen om kombination av strålbehandling och immunterapi måste förbättras
- Kombinationsterapi ("ipi-nivo") i normal dosering är förstahandsval vid systembehandling av hjärnmetastaserat malignt melanom
- Goda behandlingssvar förekommer även vid högre kortikosteroid-doser hos patienter med hjärnmetastaserat malignt melanom

man adderade PD-L1-hämmaren atezolizumab, till BRAF/MEK-hämmarna. Särskilt intressant i denna studie är gruppen på 24 patienter med symtomatisk hjärnmetastaser som uppvisade en behandlingsrespons på 46 procent och med en median behandlingstid på cirka tio månader. Larkin framhöll en försiktighet runt tolkningen av dessa resultat då det föreligger en del oklarheter i studiepopulationens bakgrundsdata. TRICOTEL-studien avbröts i förtid på grund av resultaten från kombinationsterapi i Checkmate 204.

Studier av immuncheckpointhämmare vid hjärnmetastaser vid andra cancerformer är idag mycket begränsad, men studier pågår och resultat inväntas kommande år. Retrospektiva analyser av behandling med immunterapi vid hjärnmetastaser inom malignt melanom och andra tumörformer är mycket ringa. De egna kliniska erfarenheterna från Royal Marsden Hospital redovisades av professor Larkin som framhöll vikten av att identifiera patienter med hjärnmetastaser i tidigt skede genom screening så att chansen att identifiera patienter med låg tumörbörda ökar och därmed förutsättningar för behandlingsrespons. Vidare att gott "performance status" är en betydelsefull faktor för behandlingseffekt och att det finns ett flertal patienter som trots högre kortikosteroid-dosering, än de vi vanligen tillåter, kan er hålla meningsfulla kliniska effekter. För

att vidareutveckla behandling av hjärnmetastaserad cancer behövs fler studier, större studier, och på fler tumörgrupper samt en ökad förståelse hur vi bäst kombinerar immunterapi och strålbehandling för denna grupp av patienter med stora medicinska behov.

REFERENSER

1. Tawbi HA et al., Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med.* 2018 Aug 23;379(8):722-730.
2. Tawbi HA et al., Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021 Dec;22(12):1692-1704.
3. Long GV et al., Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 May;19(5):672-681. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30139-6.
4. Dummer R et al., Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib in patients with melanoma with CNS metastases (TRICOTEL): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022 Sep;23(9):1145-1155. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00452-1.

LARS NY, ÖVERLÄKARE, DOCENT,
SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
LARS.NY@ONCOLOGY.GU.SE



ANNA FAGER, ST-LÄKARE ONKOLOGI, DOKTORAND,
SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
ANNA.J.FAGER@VGREGION.SE



Vill sätta ljuset på en

”Bättre rapportering till register skulle säkra vård och forskning”

Trots att urinblåsecancer är nästan lika vanlig som malignt melanom med omkring 3 000 nya fall per år är det något av en bortglömd sjukdom. Att symtomen kan misstolkas för en ofarlig urinvägsinfektion och att inrapporteringen till kvalitetsregistret är ojämnt fördelad över landet kan leda till sämre och försenad vård.

– Vi är stolta över att kunna visa hur vården utvecklas. Borde det inte kännas lite pinsamt att inte visa sina resultat tillsammans med övriga sjukhus, undrar urologen Truls Gårdmark, som ansvarar för kvalitetsregistret, ett viktigt verktyg för såväl forskning som en välfungerande vård.

Urinblåsecancer är den tredje vanligaste cancerformen hos män och den åttonde hos kvinnor. Antalet dödsfall per år är omkring 800, återfall i sjukdomen är vanliga och rökning är den mest kända riskfaktorn. Blåscancer kräver också täta uppföljningskontroller och är därför en av de ”dyraste” cancerformerna.

Varje år diagnostiseras drygt 3 000 personer med urinblåsecancer, där det vanligaste symtomet är blod i urinen.

– Problemet är att även en ofarlig urinvägsinfektion kan leda till blod i urinen, men det är alltid en varningssignal som bör tas på allvar och föranleda utredning. Äldre kvinnor som kommer till primärvården med dessa symtom behandlas ofta med antibiotika trots att det kan vara symtom på cancer, medan det sällan handlar om cancer när en ung person får sam-



Urologen Truls Gårdmark på Danderyds sjukhus, ansvarig registerhållare för blåscancerregistret, hoppas att inrapporteringen ska öka eftersom registret är en värdefull kunskapskälla för både vårdgivare och patienter.

ma symtom. Vi måste helt enkelt bli bättre på att differentiera, att träffa rätt med våra insatser, säger Truls Gårdmark, urolog på Danderyds sjukhus och registerhållare för blåscancerregistret som har funnits sedan 1997.

Trots att täckningsgraden, det vill säga hur stor andel av alla fall som registreras i registret är 95 procent totalt i Sverige, är inregistreringen dålig på vissa ställen.

nomslaget troligen beror på att regionerna har svårt att få tiden att räcka till för den här typen av dokumentation som är så viktig för vårdförbättring och forskning.

Registret har en webbplats med resultat som kallas RODRET som är offentlig, vilket innebär att alla kan klicka in och se hur läget ser ut både för regionen och nationellt kring behandlingen av sjukdomen, samt vilka sjukhus som bidrar med

bortglömd cancerform

YTTERST FÅ KLARAR TIDSMÅLET

Enligt det standardiserade vårdförloppet (SVF) ska man utredas inom två veckor vid misstänkt blåscancer.

– Det är dock bara 22 procent av de som har sjukdomen som får sin diagnosoperation (TUR-B) inom denna tid. Målsättningen för tid till operation för den muskelinvasiva cancerformen som kräver större operationer är 37 dagar om man inte behöver cellgifter, men här är det väldigt svårt att hinna, säger Truls Gårdmark och tillägger att registret visar att bara en (1) procent klarade det tidsmålet i Sverige under 2021.

Ett viktigt kvalitetsmål, att 70 procent av alla över 50 år med misstänkt blåscancer ska utredas enligt SVF, med cystoskopi och datortomografi av urinvägarna, klarar man dock nu, enligt registret.

– Däremot klarar många regioner inte av ett annat mål, att 80 procent av patienterna ska få sin första behandling inom de ledtider som stipuleras av SVF, förklarar Truls Gårdmark och betonar vikten av att snabba på tiden mellan de första symtomen och diagnos.

Idag vittnar många patienter om att de har sökt vård upprepade gånger i primärvården för en ”urinvägsinfektion” som senare visat sig vara cancer.

Långt ifrån alla, särskilt inte yngre personer, som upptäcker blod i urinen har urinblåsecancer, men det är ett symtom som alltid ska uppmärksammas.

– Och om man är över 50 år ska man utredas vidare, uppger Truls Gårdmark, eftersom tidig diagnos kan vara avgörande för sjukdomsprocessen.

SNABBSPÅR TILL OPERATION VIKTIGAST

– Ordet cancer betyder inte bara en sak. Cirka 45 procent av all urinblåsecancer tillhör en yttlig typ utan stora cellförändringar och är inte dödlig. Det är den muskelinvasiva formen som är farlig och det är framför allt för dessa patienter som kvalitetsregistret är så angeläget. De ska alltid erbjudas ett snabbspår in till operation, men så ser det tyvärr inte ut överallt idag trots att detta är den enskilt viktigaste livräddande åtgärden, säger han och fortsätter:

– Registret är inget regelverk. Det är ett instrument för uppföljning och utvärdering av vårdinsatserna, en värdefull kunskapskälla både för sjukhusen och patienterna. Och det är helt frivilligt för regionerna att vara med och fylla i uppgifterna, förklarar han och tillägger att det fläckvis dåliga ge-

uppgifter. Ett faktum som Truls Gårdmark tycker borde bidra till en ökad inrapportering.

– Att inte visa sina resultat borde kanske kännas lite pinsamt, konstaterar han.

Det nationella vårdprogrammet som kom 2015 är det styrande dokumentet för behandling av urinblåsecancer. Patientverktyget ”Min vårdplan” blev klart för användning först för ett år sedan.

– Tack vare vårdprogrammet och SVF har vi lyckats få ned väntetiderna något och även förbättrat överlevnaden på senare år. Det rör sig åt rätt håll nu, men systemen är tröga och det är många aktörer inblandade i utredning och behandling av urinblåsecancer.

Även när det gäller forskning är urinblåsecancer, i jämförelse med prostatacancer, ett eftersatt område inom urologin.

– All heder åt forskarkollegorna inom prostatacancer, de har varit synliga och sett till att få resurser. Vi har god hjälp av deras register och inspireras av deras framgångsrika arbete.

<https://statistik.incanet.se/Urinblasecancer/>

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



FOTO: HÅKAN FLANK

RODRET är en ny typ av rapport från Nationellt Kvalitetsregister för Urinblåsecancer (SNRUBC). Rapporten som ligger öppet online innehåller data om vården av patienter med urinblåsecancer samt cancer i njurbäcken, urinledare och urinrör från Sveriges alla vårdgivare.

Tidigare har dessa data redovisats som en årsrapport i nätversion på webbplatsen med enskilda årliga rapporter men här redovisas nu resultat från 2017 och till och med 2021 (för återfall och progress av tumörsjukdom åren 2012–2016). Syftet med RODRET är att vara en källa till information och kunskap om vården för alla tänkbara intressenter, patienter, sjukvårdspersonal, forskare, administratörer och beslutsfattare. RODRET innehåller data på patienter som diagnostiserats fram till sista december föregående år vilket betyder att data som här redovisas inte är helt aktuella. Anledningen till den begränsningen är att inrapporteringen från landets vårdgivare sker olika snabbt och därför kan jämförelser bli missvisande om skillnaden i täckningsgrad är stor mellan enheter.

Därför startade han en ny patientorganisation: **Finns för stora regionala skillnader i vården – och för långa väntetider**



En sommarmorgon för fyra år sedan upptäckte den pensionerade allmänläkaren Carl-Henrik Sundin att han kissade blod.

– Jag trodde att det handlade om en urinvägsinfektion eller prostatabesvär men det visade sig vara cancer i urinblåsan. Symtomen togs på allvar direkt och jag blev opererad inom rimlig tid, men behandlingen tog hårt på mina krafter och jag beslöt mig för att ta reda på mer om denna sjukdom som jag faktiskt aldrig ägnat en tanke åt tidigare, säger Carl-Henrik Sundin, som startade Blåscancerförbundet 2021.

Efter att själv ha fått cancer i urinblåsan startade allmänläkaren Carl-Henrik Sundin Blåscancerförbundet 2021, som nu har 250 medlemmar. De viktigaste frågorna är att alla ska få samma vård och att väntetiderna ska kortas. Foto: Privat

Det var för att skapa uppmärksamhet kring denna ”glömda” cancerform som drabbar omkring 3 300 personer per år och orsakar cirka 800 dödsfall, som Carl-Henrik Sundin startade den nya patientorganisationen.

– Det var ILCO som tidigare samlade patienter med blåscancer men jag tyckte att de fokuserade alldeles för mycket på tarmcancer och tarmstomier och alldeles för lite på de 30 000 patienter i Sverige som har urinblåsecancer, varav en del har urostomi.

Sagt och gjort. Efter noggrann research startade Carl-Henrik Sundin, som är bosatt i Kvissleby söder om Sundsvall, en egen patientförening, mitt under pandemin.

– Jag är en entreprenör och har varit med och grundat vårdbolag. Blåscancerförbundet fick glädjande nog bra respons

från start och idag är jag bland annat patientrepresentant på RCC. Vi får också bidrag från Cancerfonden och är med i världsorganisationen World Bladder Cancer Coalition.

Idag har föreningen 250 medlemmar, varav den yngsta är 43 år, en kvinna med spridd blåscancer.

Fyra år efter sin egen diagnos mår han förhållandevis bra, men behandlingsperioden var lång och krävande med flera bakslag, bland annat drabbades han av svår sepsis två gånger.

– Under vårdprocessen visade det sig att jag även hade prostatacancer. Och eftersom jag fick testikelcancer när jag var 27 år har jag nu alltså tre sorters cancer, konstaterar han sakligt.

Ordförande Sundin, som fyllde 70 i januari, sköter det mesta av arbetet med föreningen själv med ekonomi, mark-

nadsföring och webbplats – och han gör det med stort engagemang.

– Den viktigaste frågan för oss är att alla ska få samma vård oavsett var man bor i landet. Idag är det för stora regionala skillnader och alldeles för långa väntetider på utredning och behandling. Vi vill också ha bättre vård eftersom behandlingsprinciperna vid blåscancer inte har ändrats nämnvärt sedan 70-talet. Det är till exempel inte tillräckligt många som får immunterapi.

– Vi efterlyser också mer forskning och tillgång till kvalitetsstatistik, understryker han.

www.blascancerforbundet.se

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



Blod i urinen ska alltid utredas

Varje år får drygt 3 000 personer i Sverige diagnosen urinblåsecancer, en cancerform som är tre gånger vanligare hos män än hos kvinnor. De flesta som drabbas är 65 år eller äldre. Den vanligaste riskfaktorn är rökning.

Femårsöverlevnaden har ökat från 54 procent för patienter som fick sin diagnos 1997 till 61 procent för patienter diagnostiserade 2012 och senast för patienter diagnostiserade 2017.

Det första symtomet på cancer i urinblåsan är oftast blod i urinen. Detta skall alltid utredas.

Den vanligaste typen av urinblåsecancer växer i slemhinnans yt-skikt eller i bindväven. Denna ytliga urinblåsecancer kan behandlas endoskopiskt med transuretral resektion, TUR-B.

Vid så kallad muskelinvasiv blåscancer, en allvarligare form som drabbar omkring en tredjedel av alla med blåscancer, görs en cystektomi. Hos män tas även prostata och sädesblåsan bort och ofta livmodern hos kvinnor.



DAGS FÖR FORTBILDNING?

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)
SE-102 31 Stockholm, Telefon 08-648 49 00, www.onkologiisverige.se

Sahlgrenska

först ut i Skandinavien med ny typ av robotassisterad kirurgi för lungcancer

Snabbare operationstid, läketid och minskad smärta för patienten. Det är några av fördelarna med den nya robotassisterade operationsmetoden. Sahlgrenska Universitetssjukhuset är nu först i Skandinavien med att ha genomfört en robotassisterad titthålsoperation för lungcancer där roboten går in genom endast ett operationssår.

Här beskriver thoraxkirurgerna **Andreas Westerlind** och **Maya Landenhed Smith**, som var med och genomförde den första operationen, den senaste utvecklingen på området.

Lungcancer är den femte vanligaste cancerformen i Sverige och även den cancerform som leder till flest cancerrelaterade dödsfall. Varje år insjuknar cirka 4 500 patienter i Sverige och lungcancer är därmed fortsatt ett betydande folkhälsoproblem. Incidensen har minskat bland männen men fortsätter att öka hos kvinnor. Majoriteten av patienterna är mellan 60 och 80 år gamla vid tidpunkt för diagnos¹. Rökning är den viktigaste riskfaktorn för utveckling av lungcancer men hos andelen nydiagnostiserade patienter har 12 procent aldrig rökt.

Lungcancer stadiindelade efter tumörstorlek, lymfkörtelengagemang och förekomst av metastaser. Behandlingsval och prognos är beroende av tumörstadium. Eftersom lungcancer ofta inte ger symtom i tidigt skede upptäcks sjukdomen inte sällan sent och ungefär hälften av patienterna diagnostiseras i avancerade stadier där kirurgisk behandling inte är aktuell, men där cytostatika och i vissa fall målstyrd läkemedelsbehandling eller immunterapi och radioterapi kan ge förlängd överlevnad. För tidiga tumörstadium är kirurgisk behandling förstahandsval förutsatt att patientens övriga hälsotillstånd tillåter operation. Cirka 1 000 patienter med lungcancer opereras årligen i Sverige med kurativ intention².

För de patienter som opereras är femårsöverlevnaden mer än 60 procent och för de tidiga tumörstadierna med liten tumör utan lymfkörtelspridning är femårsöverlevnaden cirka 80 procent. Tidig upptäckt av sjukdomen och hög tillgänglighet till kirurgisk vård är därmed av stor vikt för framgångsrik behandling.

MULTIDISCIPLINÄRT TEAMARBETE

Sahlgrenska Comprehensive Cancer Centre (SCCC) samlar all cancervård på Sahlgrenska Universitetssjukhuset med mål att med högsta möjliga kliniska kompetens och med forskning i framkant samarbeta för att ge patienterna den bästa möjliga vården. Lungcancerkirurgi vid Thoraxkirurgiska kliniken är en del av ett större multidisciplinärt teamarbete runt patienten som drabbats av lungcancer.

Innovativ utveckling av kirurgisk behandling av lungcancer i kombination med förbättring av vårdomhändertagandet av patienten är ett ständigt pågående arbete där Sahlgrenska Universitetssjukhuset sedan flera år arbetar efter ett tvärfackligt fast track-koncept för lungkirurgi. Stor vikt läggs vid preoperativ patientinformation om planerad tidig mobilisering och eftersträvar korta vårdtider efter operation i syfte att re-



Dockning av portar och instrument vid uniportal robotassisterad lobektomi via en operationsincision.

••• lungkirurgisk teknikutveckling



” Operationsroboten kombinerar två kameraoptiker i ett, vilket ger kirurgen en tredimensionell bild av operationsområdet med förstoring, vilket kompenserar förlusten av taktil återkoppling då operationsrobotens instrument inte kan förmedla till kirurgens händer vilken kraft som används mot vävnaderna.

ducera komplikationer i form av bland annat lunginflammation och blodproppar.

Även den kirurgiska tekniken har under de senare åren utvecklats och gått från öppen kirurgi via ett större operationsår mellan två revben, så kallad torakotomi, till övervägande minimalinvasiva tekniker med videoassisterad torakoskopisk kirurgi (VATS) där kirurgen använder ett eller flera mindre titthål för att utföra operationen.

Som första center i Sverige har sedan cirka ett år också robotassisterad multiportal operationsteknik (multiportal RATS) implementerats på regelbunden basis. Ytterligare ett utvecklingsarbete sker nu med utveckling av så kallad robotassisterad uniportal teknik (uniportal RATS). I stället för att använda flera titthål utförs operationen genom endast ett operationsår. Operationen innebär att den cancerdrabbade delen av lungan opereras ut ur patienten med hjälp av operationsroboten som kopplas till patienten under operationen. Genom det cirka fem cm långa operationssåret mellan två av patientens revben placeras en kameraarm i operationssårets bakre översta del och två instrumentarmar i den nedre delen av operationssåret för parallellt arbete vid sidan av optiken³.

FJÄRRSTYRD OPERATIONSKONSOL

En viktig skillnad från öppen kirurgi är att man genom operationssåret använder det naturliga rum som finns mellan två angränsande revben, vilket minimerar skada på brosk, ben och ligament i bröstkorgskelettet. Endast en mjukdelsretractor används i operationssåret för att tillåta plats för portar och

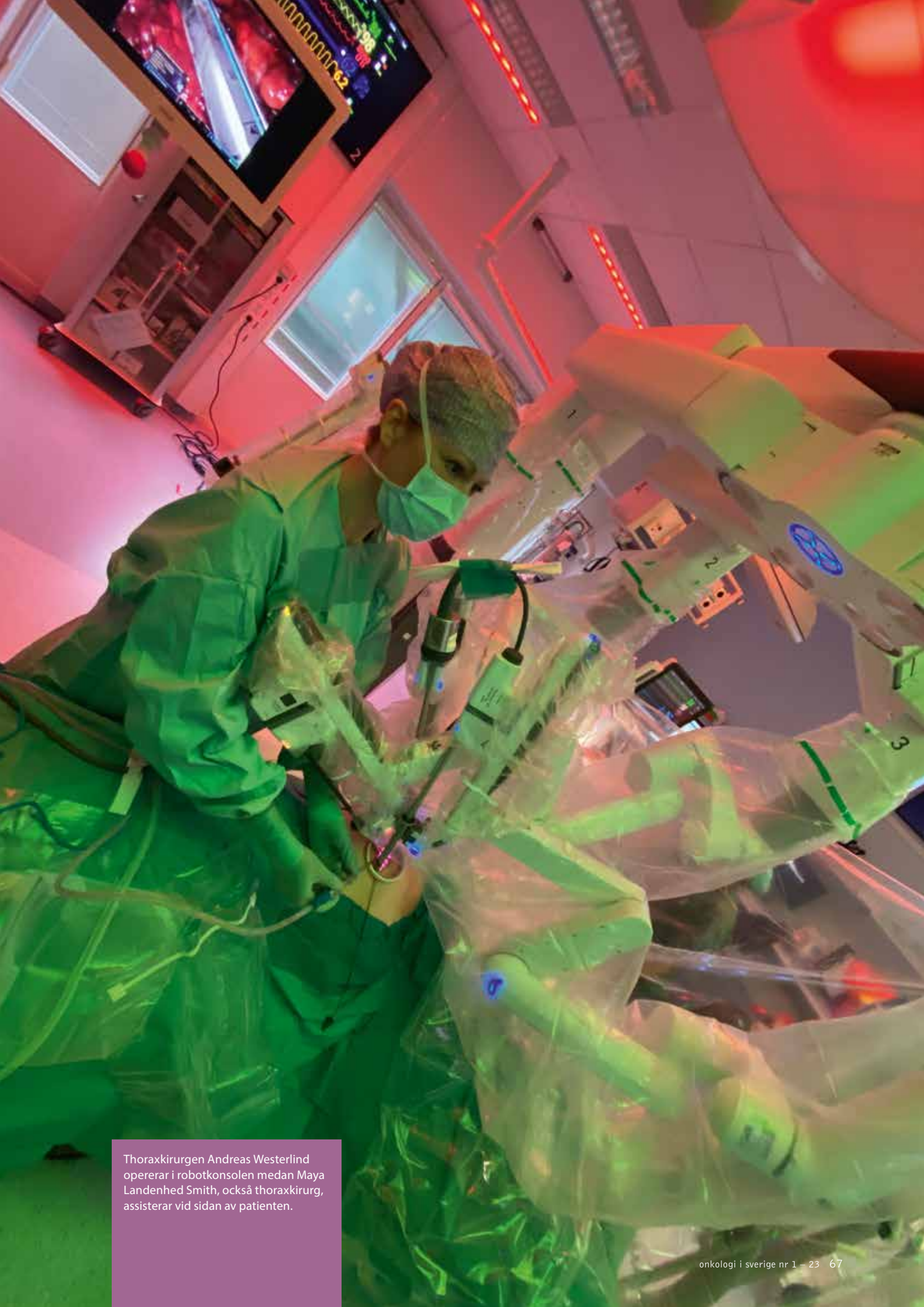
instrument. Till skillnad från beskrivna hybridtekniker där RATS- och VATS-tekniker kombineras, utförs alla moment inklusive förslutning av kärl, bronker och lungparenkym med robotstyrda staplers och instrument. Efter dockning av robotarmarna till patienten styr kirurgen kamera och instrument från en fjärrstyrd operationskonsol i operationsalen placerad vid sidan av patienten.

Operationsroboten kombinerar två kameraoptiker i ett, vilket ger kirurgen en tredimensionell bild av operationsområdet med förstoring, vilket kompenserar förlusten av taktil återkoppling då operationsrobotens instrument inte kan förmedla till kirurgens händer vilken kraft som används mot vävnaderna. Ytterligare en fördel med robotens instrument är att de i sina leder har en större rörlighet i alla riktningar samt att de i viss mån filtrerar bort onödiga rörelser. Robotens armar rör sig ytterst lite i det plan där de kommer i kontakt med operationssåret via instrumentportarna och detta kan potentiellt minska belastningen på området mellan revbenen vilket kan vara till positiv skillnad avseende minskad postoperativ smärta och därmed snabbare postoperativ mobilisering och återhämtning för patienten. Byten av portar och instrument under operationen sker också med mycket liten kontakt till patientens kropp. Med hjälp av tekniken fokuseras det kirurgiska ingreppet till ett avgränsat operationsområde inne i bröstkorgen där dissektionen av de strukturer som måste delas kan utföras med hög precision. Inverkan på övrig lunga, andra organ och bröstkorgskelett blir därvid minimal.

ALLT KORTARE OPERATIONSTID

Förutom flera fördelar för patienten innebär metoden med uniportal RATS också potentiellt kortare operationstider jämfört med konventionell multiportal RATS då proceduren för dockning av roboten till patienten enligt vår initiala erfarenhet är relativt enkel. På sikt kan det innebära att fler patienter kan opereras med tekniken. En reduktion av kostnaderna för engångsmaterial förväntas också eftersom färre instrument och mindre mängd utrustning används. Intraoperativa risker med uniportal RATS är liksom vid all kirurgi främst blödning och vid RATS i allmänhet är förhållandena speciella eftersom kirurgen är placerad en bit bort från patienten i operationskonsolen. Konvertering till öppen torakotomi på grund av blödning är mindre vanligt, men beredskap för detta finns hos operationsteamet där en assisterande kirurg närvarar vid patientens sida för att snabbt kunna utföra en torakotomi vid behov medan kirurgen vid konsolen kontrollerar blödningen med hjälp av robotinstrumenten. Full visualisering av operationsfältet via robotoptiken bibehålls tills det att operationssåret utökats för manuell blödningskontroll. Avseende säkerhetsmässiga hänsynstaganden kan konvertering från uniportal RATS till VATS eller öppen kirurgi potentiellt gå snabbare på grund av mycket enkel avdockning av operationsroboten i tillfälle av blödning som kräver utökad tillgång till operationsområdet⁴. Insufflation av koldioxid för kompression av lungan under operationen används inte vid uniportal RATS, vilket i vissa fall kan underlätta kontroll av hemodynamisk stabilitet hos patienten.

Inlärningskurvan avseende övergång till RATS hos kirurger som har vana av rutinmässig VATS för lungresektioner



Thoraxkirurgen Andreas Westerlind opererar i robotkonsolen medan Maya Landenhed Smith, också thoraxkirurg, assisterar vid sidan av patienten.

••• lungkirurgisk teknikutveckling

behöver ytterligare studeras och lärdomar härifrån kan underlätta för vidare effektivisering och tillgänglighet av rutinmässigt användande av teknologin. Övergång till uniportal RATS underlättas sannolikt av gedigen erfarenhet av multiportal RATS hos kirurgen men också av bred kännedom om uniportal VATS. I en serie av 24 anatomiska lungresektioner utförda med uniportal RATS rapporterades en genomsnittlig operationstid inklusive dockning av roboten på 210 ± 63 min (range 120–350 min) med en signifikant reduktion i operationstid för de sista tio patienterna (180 ± 30 min) jämfört med de första 14 patienterna (232 ± 72 min), $p=0.02$ tydande på en relativt gynnsam inlärningskurva förutsatt vana hos kirurgen av uniportal VATS⁵.

Medan den uniportala RATS-tekniken är under utveckling vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset som första center i Skandinavien, har multiportal RATS för anatomiska lungresektioner redan implementerats i Västra Götalandsregionen med mer än 50 patienter som har opererats med tekniken med goda resultat. Även om den nationella erfarenheten av RATS än så länge är begränsad, finns viss internationell erfarenhet av att operera lungcancerpatienter med robotassisterad kirurgi.

DISSEKTION AV LYMFKÖRTLAR UNDERLÄTTAS

Utvärderande studier från forskargrupper har visat på att RATS-teknikens säkerhet och effektivitet kan jämföras med konventionell tithålskirurgi med VATS⁶. En potentiell fördel med RATS är att tekniken underlättar dissektion av lymfkörtlar i området runt lungan vilket kan föra till förbättrad kännedom om tumörstadium vilket har betydelse för patientens vidare behandling och uppföljning⁷⁻⁹. En reduktion av postoperativ smärta och förbättrad upplevd livskvalitet hos patienter som opererats med multiportal robotassisterad kirurgi har också kunnat påvisas vid jämförelse mot öppen operationsteknik med torakotomi, medan resultaten avseende smärta och livskvalitet var jämförbara med konventionell tithålskirurgi med VATS vid lungresektioner för tidiga stadier av icke-småcellig lungcancer⁹. Tillgänglig evidens är dock än så länge begränsad och baserad på ett litet antal patienter där resultat av långtidsuppföljning saknas.

Framtida större studier behövs för att konfirmera nyttan av tekniken avseende potentiella fördelar med både multiportal och uniportal RATS jämfört med konventionell tithålskirurgi med VATS. Kostnadseffektivitet vid robotassisterad thoraxkirurgi för maligna lungsjukdomar behöver studeras och ett fortsatt förbättringsarbete kommer att ske för att effektivisera utnyttjandet av befintliga operationsresurser med robotassisterad teknik¹⁰.

Robotassisterad kirurgi används inom flera specialistvårdsområden för operation av olika cancerformer med goda resultat. Utvecklingen pekar mot att dess användning kommer att bli allt vanligare. Begränsande faktorer avseende rutinmässigt användande av RATS är tillgång till operationsrobot i den

dagliga verksamheten. Vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset har specialiteten thoraxkirurgi i nuläget en operationsdag avsatt vilket tillåter att två patienter kan opereras per vecka. Både högre precision och kortare operationstider och vårdtider kan leda till att fler patienter kan opereras snabbare som ett led i ytterligare utveckling och kvalitetssäkring av cancer-sjukvården vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Med de högteknologiska styrkor som robotassisterad kirurgi hittills har visat sig erbjuda är det vår förhoppning att vidare utveckling av uniportal RATS ytterligare kan reducera postoperativ smärta och därmed också underlätta mobilisering och återhämtning efter kirurgi för lungcancer.

REFERENSER:

Andersson E, Wilking N, Fridhammar A, Steen Karlsson K, Lindgren P. Lungcancer i Sverige – En analys av sjukdomsörda och värdet av tidigare detektion. IHE Rapport 2021:10, IHE: Lund.

Socialstyrelsen. Statistikområden, cancer. Accessed December 11, 2022. https://sdb.socialstyrelsen.se/if_can/

Yang Y, Song L, Huang J, Cheng X, Luo Q. A uniportal right upper lobectomy by three-arm robotic-assisted thoracoscopic surgery using the da Vinci (Xi) Surgical System in the treatment of early-stage lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(3):1571-1575.

Gonzalez-Rivas D, Bosinceanu M, Motas N and Manolache V. Uniportal robotic-assisted thoracic surgery for lung resections. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2022 Aug 3;62(3):ezac410.

Mercadante E, Martucci N, De Luca G, La Rocca A and La Manna C. Early experience with uniportal robotic thoracic surgery lobectomy. *Front Surg.* 9:1005860.

Guo F, Ma D and Li S. Compare the prognosis of Da Vinci robot-assisted thoracic surgery (RATS) with video-assisted thoracic surgery (VATS) for non-small cell lung cancer. *A Meta-analysis. Medicine.* 2019 Sep;98(39):e17089.

Novellis P, Bottoni E, Voulaz E, Cariboni U, Testori A Bertolaccini L et al. Robotic surgery, video-assisted thoracic surgery and open surgery for early lung cancer: comparison of costs and outcomes at a single institute. *J Thorac Dis.* 2018;10(2):790-798.

Veronesi G, Abbas A E, Muriana P, Lembo R, Bottoni E, Perroni G, Testori A, Dieci E, Bakhos CT, Car S, Luzzi L, Alloisio M and Novellis P. Perioperative outcome of robotic approach versus manual videothoracoscopic major resection in patients affected by early lung cancer: results of a randomized multicentric study (ROMAN Study). *Front Oncol.* 2021 Sep 9;11:726408.

Novellis P, Maisonneuve P, Dieci E, Voulaz E, Bottoni E, di Stefano S, Solinas M, Testori A, Cariboni U, Alloisio M and Veronesi G. Quality of Life, Postoperative pain, and lymph node dissection in a robotic approach compared to VATS and Open for early stage lung cancer. *J Clin Med.* 2021, 10, 1687.

Novellis P, Alloisio M, Vanni E, Bottoni E, Cariboni U and Veronesi G. Robotic lung cancer surgery: review of experience and costs. *J Vis Surg.* 2017 Mar 31;3:39

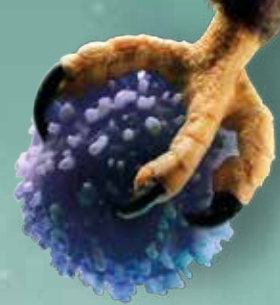
ANDREAS WESTERLIND, ÖVERLÄKARE, VERKSAMHETSOMRÅDE THORAX, SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, ANDREAS.WESTERLIND@VGREGION.SE



MAYA LANDENHED SMITH, ÖVERLÄKARE, VERKSAMHETSOMRÅDE THORAX, SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, MAYA.LANDENHED.SMITH@VGREGION.SE



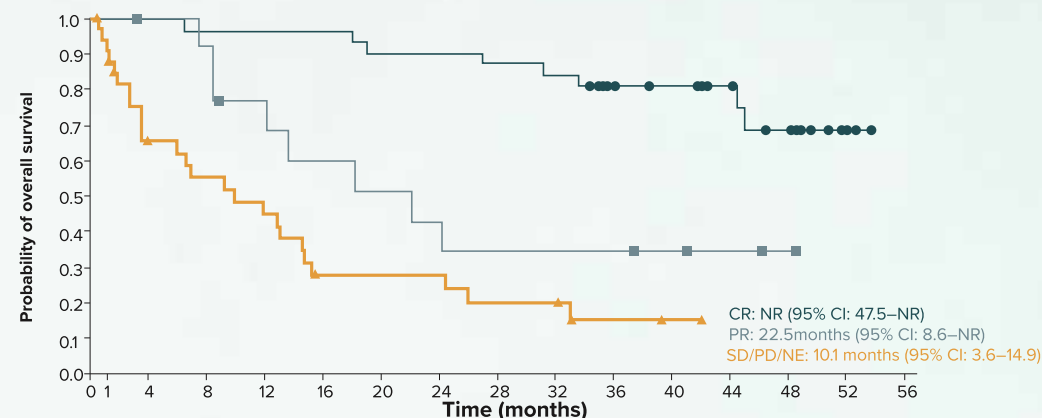
FOTO: ANDREAS WESTERLIND



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-up¹

Estimated overall survival (OS) at median 42.7-month follow-up¹



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 months¹

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

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



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

1. Düll J, Maddocks KJ, González-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 reciderande eller refraktärt diffus storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som inte är lämpade för autolog stamcellstransplantation (ASCT). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller 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 tillverkningsnummer 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 blodcellantal 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 med samtidig 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 vaccinerings 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 370 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.

••• nuklearmedicinska undersökningar

Professor Rimma Axelsson och sjukhusfysiker Maria Holstensson vill utveckla precisionen i diagnostiken av olika typer av cancer. Ett anslag från Lundbergs Forskningsstiftelse går nu till avancerad teknik som kan bidra till banbrytande framsteg inom precisionsmedicin.



Inom nuklearmedicin visualiseras en fysiologisk process i kroppen som man vill undersöka. De två huvudkomponenterna som gör detta möjligt är ett radiofarmakon och en nuklearmedicinsk kamera. Ett radiofarmakon består av radionuklidmärkta bärarmolekyler som injiceras i patienten. Radionukliden sönderfaller, och i den processen bildas annihilationsfotoner eller gammastrålning som kan detekteras med en Positron-Emissions-Tomografi-kamera (PET) eller gammakamera. Den bild vi får ut återspeglar den fysiologiska eller patofysiologiska process som radiofarmakonnet undergått vid tiden för bildtagningen.

Här beskriver sjukhusfysiker **Maria Holstensson**, professor **Rimma Axelsson** och **Per Grybäck**, specialistläkare i radiologi och nukleärmedicin, senaste nytt inom detta högtintressanta fält.

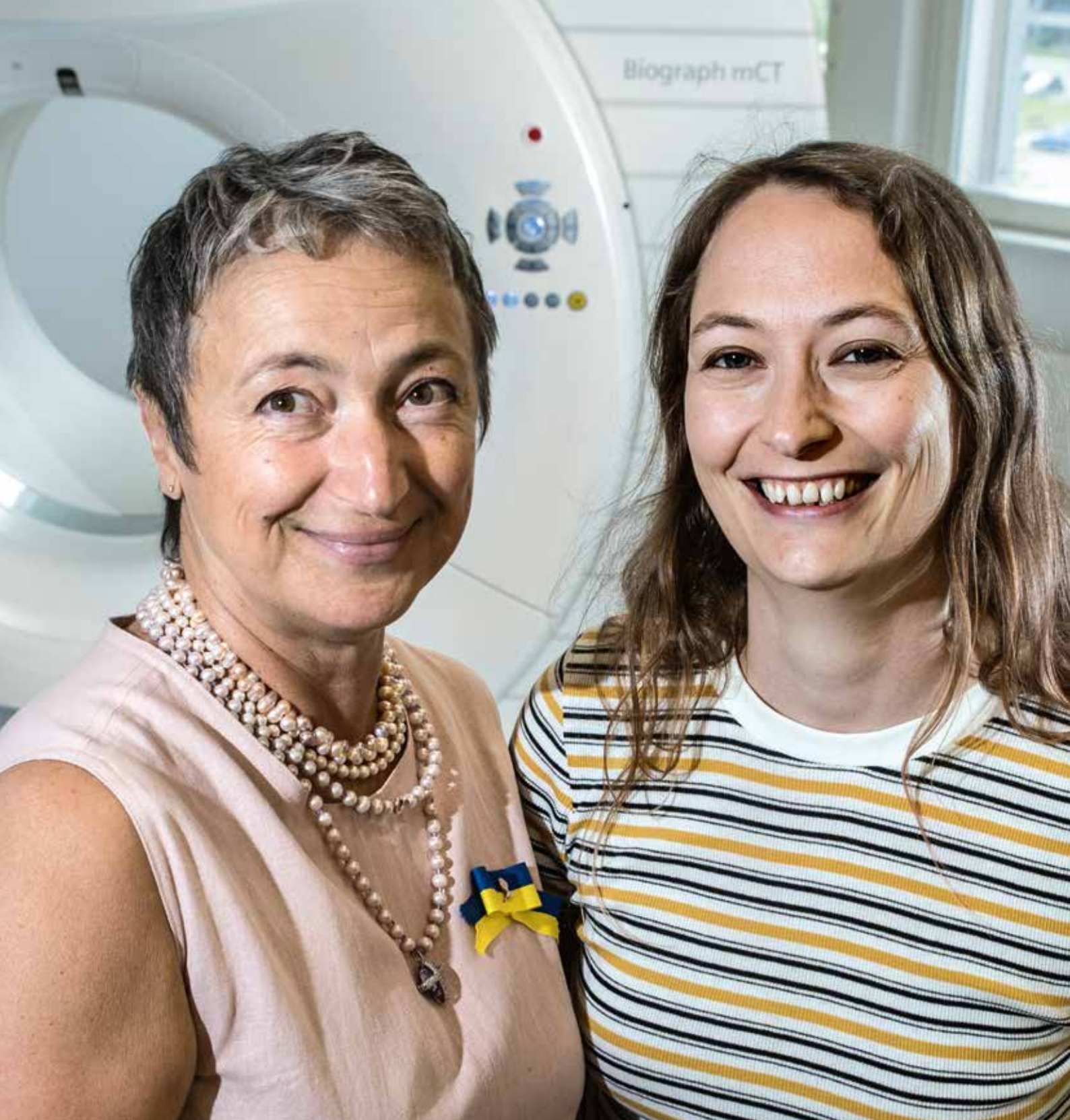
Nuklearmedicin – visualiserad

Redan idag diagnostiseras cancer med hjälp av radiofarmaka som söker sig till tumörer. Ett av de vanligaste radiofarmaka som används är ^{18}F -FDG (*fluorodeoxyglucose* märkt med radionukliden ^{18}F) som har samma upptagsmekanism som glukos. ^{18}F -FDG av-

speglar glukosmetabolismen i kroppen och kan med hög precision detektera flertalet energihungriga tumörtyper, men är också användbart för att detektera inflammatoriska tillstånd.

För tumörtyper där ^{18}F -FDG inte är känsligt används andra PET-radiofarma-

ka. Neuroendokrina tumörer är exempel på tumörer med högt somatostatinreceptoruttryck och för att diagnostisera dessa används radiofarmakonnet ^{68}Ga -DOTA-TOC som söker sig till somatostatinreceptorer på cellytan. Prostataspecifikt membranantigen (PSMA) är ett trans-



precisionsmedicin

membranprotein som uttrycks starkt hos en stor andel av patienter med prostatacancer. Prostatacancerdiagnostik med ^{18}F - eller ^{68}Ga -märkt PSMA ingår numera i det Nationella vårdprogrammet och erbjuds för både primärdiagnostik och recidiverande prostatacancer.

Parallellt med den diagnostik inom nuklearmedicin som drivs som klinisk rutin pågår också forskningsstudier med nya målriktade radiofarmaka. På Karolinska Universitetssjukhuset pågår för tillfället studier med nya radiofarmaka vars mål är tumörstroma, HER2-recep-

torer eller GRPR-uttryck (*Gastrin-Releasing Peptide Receptor*).

TUMÖRER RIKA PÅ STROMA

Tumörer i bukspottskörtel, magsäck och ovarier är rika på stroma. Cellerna i detta stroma blir cancerassocierade fibro-



I dagsläget är det vanligaste att man injicerar radiofarmaka i patientens blod, låter patienten vila en tid och sedan tar en bild i en PET-kamera som visar hur substansen under det tidsspännet har tagits upp i kroppen. Ett alternativ till detta är att låta patienten ligga i kameran redan vid injektion, och samla in data kontinuerligt under en tid, det vill säga ta dynamiska bilder.

blaster (CAF) i processen för tumörutveckling och är inblandade i tillväxt, migration och progression av cancer i dessa organ. CAF uttrycker bland annat markören FAP (*Fibroblast-Aktiverande Protein*), och FAP-hämmare (FAPI) anrikas selektivt i vävnader där dess målprotein uttrycks. Tumörer som är större än ungefär 1–2 millimeter behöver stödjande stroma för att kunna växa sig ännu större. Av den anledningen finns det potential för att kunna visualisera tumörer så små som omkring 3–5 millimeter med FAP-hämmarbaserade radiofarmaka, till exempel ^{68}Ga -FAPI. Eftersom det finns ett mycket lågt uttryck av FAP i andra organ, och tillfört FAPI snabbt renas från blodcirkulationen via njurarna, erhålls en hög kontrast av FAPI-upptag i tumörer vid bildtagning i PET. I tre parallella studier på Karolinska Universitetssjukhuset ska diagnostisk prestanda och kliniskt värde för ^{68}Ga -FAPI att detektera cancer i bukspottkörtel, magsäck och ovarier bestämmas.

Det finns receptorer på cancercellernas yta som ansvarar för tillväxt och

spridning av cancerceller. En av dessa är HER2 som är en del av familjen *Epidermal Growth Factor Receptors*. Överuttryck av HER2-protein i magsäckscancer, med hjälp av immunhistokemi, beskrevs först på 1980-talet. Idag analyseras HER2-överuttryck med samma teknik på prover som kräver biopsi eller kirurgiska prover. Det finns växande evidens för att HER2 är en viktig biomarkör och drivkraft för tumörgenes i bröst- och esofagus cancer. Även om det finns motstridiga publikationer har vissa studier antytt att en HER2-positiv cancer är förknippad med dålig prognos och aggressiv sjukdom.

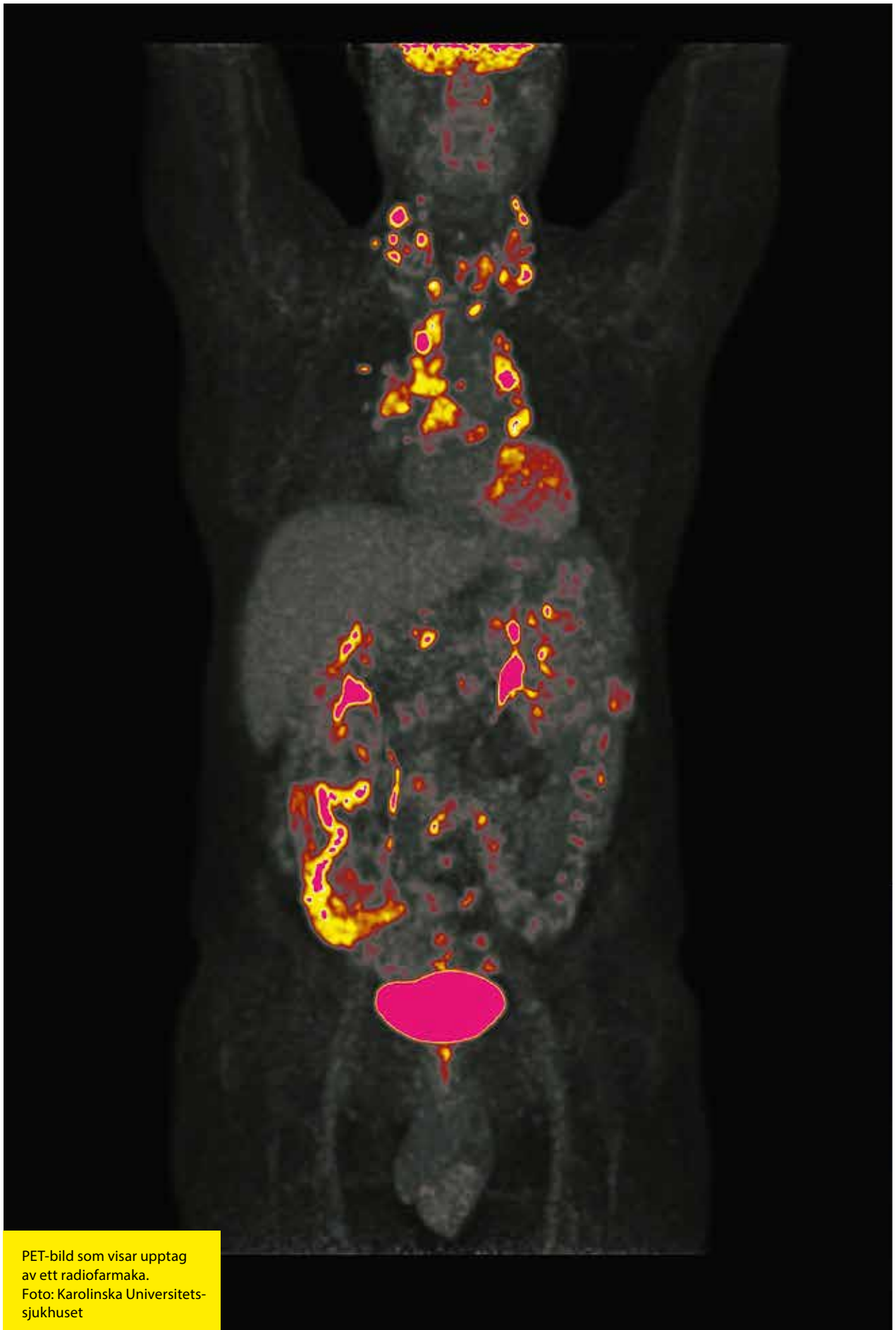
Sedan tio år tillbaka finns det mediciner som hämmar dessa receptorer och används vid behandling av flera cancerformer. De har visat sig vara väldigt effektiva, dock inte hos alla patienter. För att välja ut patienter för denna anti-HER2-behandling tas vävnadsprover vilka sedan genomgår komplicerade analyser. Det finns i dagsläget inget sätt att diagnostisera en HER2-positiv tumör utan biopsi. Vid spridd sjukdom kan

HER2-uttrycket variera mellan tumörkloner vilket är svårt att visualisera med enstaka biopsier.

På Karolinska Universitetssjukhuset påbörjades nyligen två sekventiella studier för att bedöma förekomst av HER2-uttryck med hjälp av nuklearmedicinska metoder. Affibody AB har utvecklat ABY-025, den HER2-specifika Affibody-molekylen som söker sig till HER2-uttryckande celler. Märkt med radionukliden ^{68}Ga , ska det nya radiofarmakonet ^{68}Ga -ABY-025, studeras för att utforska känsligheten och specificiteten i att bestämma HER2-status för bröst- och esofagus cancer.

VIKTIGT KLINISKT VERKTYG

^{68}Ga -ABY-025-PET har potential att bli ett enastående viktigt kliniskt verktyg inom precisionsmedicin inför beslut om behandling med anti-HER2-antikroppar och vid uppföljning respektive utvärdering av denna typ av behandling. På detta sätt kan patienter slippa genomgå verkningslös behandling med onödiga biverkningar och försämrad livskvalitet.



PET-bild som visar upptag av ett radiofarmaka.
Foto: Karolinska Universitetssjukhuset

Nuklearmedicin

På Karolinska Universitetssjukhuset pågår forskningsstudier med nya målriktade radiofarmaka. De bedrivs parallellt med den diagnostik inom nuklearmedicin som drivs i klinisk rutin.

Selektion av rätt patient för rätt behandling kommer att bespara sjukvården stora kostnader för icke-effektiva behandlingar med målsökande läkemedel som till exempel Trastuzumab.

Bombesin är en liten peptid som visat sig spela en viktig roll i cancer. Till bombesinreceptorfamiljen hör GRPR av vilket det finns ett överuttryck hos patienter med vissa cancertyper, däribland prostata- och bröstcancer som är de vanligaste cancerdiagnoserna bland män respektive kvinnor i Sverige. Bombesin binder med hög affinitet till GRPR. Radiofarmakonet ⁶⁸Ga-RM26 är en GRPR-antagonist under utveckling. På Karolinska Universitetssjukhuset görs nu den första dosimetri- och biodistributionsstudien av ⁶⁸Ga-RM26 hos människor, med målet att se radiofarmakonets fördelning i kroppens organ samt se deras

upptag i tumörer som härstammar från prostata- och bröstcancer.

Ovan nämnda studier är bara några exempel på hur radiofarmaka blir mer och mer upptagsspecifika. Forskningen om nya radiofarmaka går med väldig fart, med mer individanpassad diagnostik som följd. Nuklearmedicin är en viktig part i läkemedelsprövningar, där man med dessa undersökningar kan studera vilken effekt en behandling haft. Nuklearmedicin erbjuder också underlag för att effektivt selektera patienter för onkologisk behandling. Detta medför en högre precision vid val av terapi och minskar risken för att patienter får en suboptimal behandling till gagn för både patient och sjukvårdsekonomi.

FÄRRE BIVERKNINGAR

Nuklearmedicin en viktig part i terapier

med radionuklider (radionuklidterapi). Radiofarmaka är vid terapier märkta med radionuklider som deponerar mer energi i vävnaden än de diagnostiska radionukliderna men har samma upptagsmekanism i kroppen. Radionuklidterapi ger en lokal molekyllär strålbehandling med mycket kort räckvidd på några millimeter så att friska vävnader inte skadas. Utöver en riktad behandling – jämfört med systemiskt verkande läkemedel – kan det också medföra färre biverkningar och lägre kostnader för vården.

Vanligen utförs först en undersökning med den diagnostiska varianten av radiofarmakonet för att avgöra om tumören är lämplig för radionuklidterapi, så kallad theranostics. Exempel på radionuklidterapi är ¹⁷⁷Lu-Lutathera som används för behandling av neuroendo-

krina tumörer och 131I-mIBG som används för att behandla barn med neuroblastom.

Ytterligare en radionuklidbehandling som utförs på Karolinska Universitetssjukhuset är ⁹⁰Y-SIRT. I denna behandling går en interventionist in i det blodkärl som försörjer en tumör i levern och injicerar små resinsfärer fyllda med radionukliden ⁹⁰Y. Dessa fastnar i kapillärerna som blodförsörjer tumören och ger en lokal strålbehandling.

Dessa tre terapeutiska radiofarmaka kan, utöver sina strålbehandlande egenskaper, användas för att få bilder av var upptaget är. Detta gör att man i realtid kan beräkna hur stor stråldos som tumören och övriga organ erhåller och ta beslut om fortsatta behandlingar.

Även inom radionuklidterapi och dosimetri bedrivs forskning på Karolinska Universitetssjukhuset. Under 2023 kommer ¹⁷⁷Lu-PSMA godkännas för behandling av utvalda fall av prostatacancer och pågående multicenterstudier kommer, om de visar positivt resultat, ligga till grund för utökade indikationer och fler patienter kan då erbjudas behandling.

Den vanligaste bildtagningen med PET-kameror är så kallad statisk helkroppsskanning som startar vid en specifik tidpunkt efter injektion av ett radiofarmakon. Det är klinisk praxis att en helkroppsskanning med ¹⁸F-FDG startas 60 minuter efter injektion vilket man av erfarenhet vet ger en bra relation mellan upptaget i tumör och upptaget i blodomloppet och andra organ. Under de 60 minuter som upptaget sker i kroppen ligger patienten i ett vilrum i väntan på undersökningen. Vid en ¹⁸F-FDG-helkroppsskanning sker bildinsamlingen stegvis eller svepande över hela kroppen och det tar ungefär 10–14 minuter beroende på patientens längd och vilka organ man vill ha med. Vid en statisk PET-insamling får man tredimensionella (3D) bilder av radiofarmakonets upptag i kroppen vid en specifik tidpunkt.

I en dynamisk PET-bildtagning ligger patienten i kameran redan vid injektionstillfället och man samlar kontinuerligt in data över ett och samma område vars storlek bestäms av kamerans axiella bildfält. En dynamisk insamling gör det möjligt att studera radiofarmakonets upptag i olika organ som är med i bild-

fältet över tid. Vid en dynamisk PET-insamling får man fyrdimensionella (4D) bilder av radiofarmakonets omfördelning i kroppen som funktion av tid.

SVAR PÅ KVANTITATIVA FRÅGOR

Mängden information som kan utvinnas ur statiska PET-bilder är mindre än den som man kan utvinna ur dynamiska bilddata. En statisk bildtagning kan ge svar på vilken aktivitetskoncentrationen är i organ och lesioner vid den givna tidpunkten för bildtagning. Med dynamisk bilddata möjliggörs *kinetisk* analys vilket kan ge svar på kvantitativa frågor av slaget "hur många receptorer för bärarmolekylen finns det i en volym av en vävnad?", "vad är *tillströmningshastigheten* av bärarmolekylen i vävnaden?" eller "vad är *upptagshastigheten* av bärarmolekylen i vävnaden?" Kinetiska modeller för bärarmolekylerna öppnar upp för fler möjligheter att utforska informationen som vi får från bildinsamlingen. Syftet med den kinetiska modellen är att definiera förhållandet mellan mätbara data och de fysiologiska eller patofysiologiska parametrar som påverkar bärarmolekylens upptag och metabolism i en lesion.

Kinetiska modeller för PET kan vara mer eller mindre komplicerade. Genom att jämföra den kinetiska modellen med den uppmätta dynamiska PET-datan kan man utvinna information om till exempel receptorbindning eller upptagshastighet. Det som alla kinetiska modeller har gemensamt är att man behöver en *inmatningsfunktion*. Den mest noggranna inmatningsfunktionen man kan använda är en direkt uppmätt blodkurva som anger koncentrationen av radiofarmakon i arteriell blodplasma. För att få denna information behöver man kontinuerligt (1) mäta radioaktiviteten i ar-

teriellt blod, (2) veta hur stor andel av radioaktiviteten i blodet som finns i blodplasman och (3) veta hur stor andel av radiofarmakon i blodplasman som metaboliserats.

Denna typ av blodanalys för att få fram en inmatningsfunktion är resurskrävande. Det är svårt att inkludera alla dessa insatser i stora studier på samtliga patienter. Därför vill man arbeta fram en förenklad inmatningsfunktion som fungerar på gruppnivå och som helst inte är invasiv. Man kan till exempel uppskatta aktiviteten i blodet med bilderna – om man har tillräckligt stora blodkärl med i bildfältet. Dock så måste förenklade metoder för att uppskatta inmatningsfunktionen *valideras* för nya radiofarmaka.

NYTT METABOLITLABB BYGGS UPP

Karolinska Universitetssjukhuset tilldelades nyligen forskningsmedel från Lundbergs Forskningsstiftelse samt Region Stockholm som har investerats i utrustning som behövs för att kunna bestämma hur nya radiofarmaka metaboliserar i blodet över tid. Viktiga komponenter i denna maskinpark inkluderar bloddragningsmaskin, gammaräknare, vätskekromatograf och radiodetektor. Om allt går som planerat så kommer det nya metabolitlabbet startas upp under 2023.

Det är av oerhört stort värde att det utvinns så mycket information som det bara går ur den bildtagning som förs med nya och kommande radiofarmaka. Den nya maskinparken möjliggör för kinetiska modeller som potentiellt kan erbjuda parametrar som är av prediktivt värde för patienterna. Detta kommer bli ett mycket värdefullt steg mot precisionsmedicin.

MARIA HOLSTENSSON, SJKHUSFYSIKER,
SPECIALIST, PHD, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
MARIA.K.HOLSTENSSON@REGIONSTOCKHOLM.SE



RIMMA AXELSSON, PROFESSOR, LÄKARE, SPECIALIST,
PHD, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, RIMMA.
AXELSSON@KI.SE



PER GRYBACK, LÄKARE, SPECIALIST, PHD,
KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
PER.GRYBACK@REGIONSTOCKHOLM.SE



FOTO: BOSSE JOHANSSON

San Antonio 2022

Den 45:e upplagan av San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) ägde rum 6-10 december 2022 i San Antonio, Texas, USA. Ett flertal intressanta kliniska och translationella studier presenterades samtidigt som viktiga resultat diskuterades av internationella experter.

CDK4/6-HÄMMARE

monarchE: Professor Stephen Johnson från Royal Marsden Hospital i London, UK presenterade en interimsanalys på totalöverlevnad (OS) samt uppdaterade uppföljningen med 4-årsdata från den adjuvanta monarchE-studien som inkluderade 5 637 patienter med hormonreceptorpositiv (HR+) och HER2-negativ (HER2-), högrisk lymfkörtelpositiv bröstcancer. Kombinationsbehandlingen med abemaciclib och endokrinbehand-

ling visade som vid tidigare analyser signifikant förbättrad invasiv sjukdomsfri överlevnad (IDFS) jämfört med endokrinterapi (IDFS 85.8% vs 79.4%, HR=0.664 95% CI: 0.578-0.762, $p<0.0001$) i den totala populationen och i alla utvärderade subgrupper. OS visade ingen signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna, men data är fortfarande omogna och längre uppföljning behövs. Den uppdaterade analysen har nu publicerats i JAMA Oncology.

bjöd på intressanta studieresultat och viktiga diskussioner

RIGHT choice: Dr. Yen-Shen Lun från National Taiwan Universitetssjukhus presenterade de primära resultaten från denna fas II-studie som inkluderade premenopausala patienter med HR+/HER2- avancerad bröstcancer med högrisk/aggressiva karakteristiska inklusive visceral kris, snabbt progredierande sjukdom eller symtomgivande icke-visceral sjukdom. 222 patienter randomiserades till första linjens behandling med ribociklib + endokrinbehandling (ET, letrozol eller anastrozol + goserelin) eller kombinationsbehandling med cytostatika (physician's choice). Median progressionsfri överlevnad (PFS) förbättrades signifikant i ribociklib + ET-armen jämfört med cytostatika (24 versus 12.3 månader; HR 0.54, 95% CI 0.36-0.79, $p=0.0007$). Dessutom färre dosreduktioner samt behandlingsrelaterade biverkningar påvisades i ribociklib-gruppen.

PACE-studie: Dr Erica Mayer från Dana-Farber Cancer Institute i Harvard Medical School presenterade data av fulvestrant +/- palbociclib i patienter med

ER+/HER2- metastaserad bröstcancer som progredierade på tidigare behandling med CDK4/6 plus endokrinbehandling. 220 patienter inkluderades i den här fas II-studien. Kombinationsbehandling med palbociklib visade inte någon signifikant förbättring av PFS jämfört med fulvestrant monoterapi (4.6 mot 4.8 månader, HR=1.11, $p=0.62$) efter en median uppföljningstid av 23.6 månader. En tredje arm i studien utvärderade tilläggs effekt av en PD-L1-hämmare (avelumab) till kombinationsbehandlingen med palbociklib och fulvestrant. Lovande, hypotesgenererande resultat visades gällande risken för sjukdomsprogression (HR=0.75, 95% CI 0.47-1.20) samt överlevnad (HR=0.68, 95% CI 0.40-1.15), jämfört med fulvestrant monoterapi, men skillnaderna var statistiskt icke-signifikanta.

ANTIKROPPS-CYTOTSTATIKA-KONJUGAT

DESTINY-Breast02: Dr Ian Krop från Yale Cancer Centrum, New Haven, USA presenterade de primära resultaten av den fas 3 DESTINY-Breast02-stu-

dien som inkluderade patienter med metastaserad HER2-positiv (HER2+) bröstcancer som tidigare har behandlats med trastuzumab emtansine (T-DM1). Sammanlagt 608 patienter inkluderades i studien och randomiserades till behandling med antingen trastuzumab deruxtecan (T-DXd) eller treatment of physician's choice (TPC). T-DXd förbättrade signifikant både median PFS (17.8 mot 6.9 månader för TPC; HR = 0.359, 95% CI 0.28 - 0.45, $p<0.00001$) samt OS (39.2 mot 26.5 månader; HR, 0.6575; 95% CI; 0.502-0.860, $p=0.0021$). Dessutom gällande biverkningsprofilen var den totala frekvensen av T-DXd-relaterad interstitiell lungsjukdom 10.4% (grad 1/2: 9.2%).

DESTINY-Breast03: Uppdaterade data av denna fas 3-studie presenterades i San Antonio av professor Sara Hurvitz, från University of California, Los Angeles & Jonsson Comprehensive Cancer Center presenterade och bekräftade de tidigare rapporterna. DESTINY-Breast03 utvärderade effektiviteten av

T-DXd versus T-DM1 som andra linjens behandling för patienter med HER2+, metastaserad bröstcancer som har tidigare behandlats med trastuzumab och taxaner. Behandling med T-DXd visade betydligt förbättrad median PFS (28.8 versus 6.8 månader för T-DM1; HR=0.33, 95% CI 0.26-0.43, $p<0.0001$) efter en längre uppföljningsperiod. Dessutom ledde T-DXd till en signifikant överlevnadsvinst på 36% (HR=0.64, 95% CI 0.47-0.87, $p=0.0037$) över T-DM1 vilket påvisades även i alla subgruppsanalyser. Antal grad ≥ 3 behandlingsrelaterade biverkningar var lika mellan båda armarna och inga allvarliga (grad 4/5) ILD/pneumonit-biverkningar påvisades. Dessa resultat kan vidare etablera T-DXd som standard-of-care i andra linjens behandling för bröstcancerpatienter med HER2+ avancerad sjukdom.

TropICS-02: Professor Hope Rugo från University of California, San Francisco, presenterade uppdaterade samt explorativa analyser från TropICS-02-studien som utvärderade effekten av Sacituzumab Govitecan (en anti-Trop2 anti-kropp bunden till en topoisomeras-I hämmare) versus kemoterapi hos patienter med metastaserad HR+/HER2- bröstcancer. Den primära analysen presenterades på ASCO 2022 och nu har studien även påvisat en PFS- samt OS-förbättring i sacituzumab govitecan-armen oavsett Trop-2 proteinuttryck.

TRIO-US B-12 TALENT: Dr. Aditya Bardia från Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, presenterade de första resultaten av denna fas 2-studie som utvärderade effektiviteten av neoadjuvant behandling med T-DXd i HER2-low, HR+ bröstcancer. 58 patienter randomiserades till T-DXd +/- anastrozol och objektiv responsfrekvens var lägre i anastrozol-armen (58% versus 68% i kombinationsarmen). Sammantaget var RCB 0/1 frekvensen 15% för patienter i båda grupper, vilket kan leda till vidare utveckling av framtida behandlingsstrategier med T-DXd i tidig bröstcancer.

AKT-HÄMMARE OCH SERD

CAPitello-291: Professor Nicholas Turner från Royal Marsden i London presenterade data från denna fas 3-studie med Capivasertib, en potent, selektiv pan-AKT-hämmare som utvärderades i patienter med HR+/HER2-avancerad bröstcancer som progredierat på behandling med aromatashämmare. Patienter randomiserades till antingen capivasertib + fulvestrant eller placebo + fulvestrant. Median PFS var signifikant längre i capivasertib-armen både för den totala populationen (7.2 vs 3.6 månader; HR=0.60, 95% CI 0.51-0.71, $p<0.001$) samt för patienter med mutationer i AKT signalvägen (sk pathway-altered) tumörer (7.3 vs 3.1 månader; HR=0.50, 95% CI 0.38-0.65, $p<0.001$). Effekten av Capivasertib påvisades i alla sub-

gruppsanalyser inklusive patienter som har tidigare erhållit CDK4/6-hämmare samt vid levermetastaserande sjukdom och läkemedlet kan möjligtvis bli ett lämpligt behandlingsalternativ för patienter med hormonpositiv avancerad bröstcancer.

EMERALD: Dr. Virginia Kaklamani från University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, USA, presenterade en uppdatering av fas 3-studien EMERALD som jämförde den selektiva estrogen receptor degrader (SERD) elacestrant versus endokrinbehandling i patienter med avancerad ER+/HER2-bröstcancer. Alla patienter hade tidigare erhållit behandling med CDK4/6-hämmare. Ju längre den tidigare behandlingen med CDK4/6-hämmare hade varit, desto längre var PFS med elacestrant, framförallt i patienter med tumörer som hade mutationer i östrogenreceptor 1-genen (ESR1-mut). Median PFS var 8.6 månader för elacestrant versus 2.1 månader för standard endokrinbehandling i patienterna som hade behandlats i åtminstone 12 månader med CDK4/6-hämmare.

SERENA: Camizestrant, en annan SERD, visade signifikant förbättrad effektivitet jämfört med fulvestrant i postmenopausala kvinnor med avancerad ER+/HER2- bröstcancer som progredierade på tidigare endokrinbehandling enligt SERENA fas 2-studien. Dr Ma-

falda Oliveira från Vall d'Hebron University Hospital & Institute of Oncology i Barcelona, Spain presenterade att median PFS var 7.2 månader för camizestrant 75mg (HR=0.58, p=0.0124) och 7.7 månader för 100mg dosen (HR=0.67, p=0.0161) jämfört med 3.7 månader i fulvestrant-armen. Liknande effekter för camizestrant påvisades i olika subgrupper inklusive patienter med lung- och levermetastaser, ESR1-mut och de som har tidigare behandlats med CDK4/6-hämmare.

ÖVRIGA STUDIER

POSITIVE: Professor Ann Partridge från Harvard Medical School i Boston, USA, presenterade viktiga data av den prospektiva singel-arm POSITIVE-studien (IBCSG 48-14 / BIG 8-13) som utvärderade säkerhet av tillfällig endokrinbehandling (2 år) för att kvinnor med hormonpositiv sjukdom kan bli gravida. Totalt inkluderades 516 patienter (≤ 42 åar, med stadium I-III-tumörer som hade erhållit adjuvant endokrinbehandling i 18-30 månader) från 116 olika centra i 20 länder. Studien visade att bröstcancerfria intervaller (BCFI) inte var sämre hos studiedeltagare jämfört med motsvarande population i SOFT/

TEXT-studien som har använts som kontrollgrupp (8.9% respektive 9.2% BCFI-händelser efter 3-årsuppföljning). 74% av patienter i POSITIVE-studien hade åtminstone en graviditet, de flesta (70%) inom 2 år efter behandlingsuppehåll. Dessutom var antalet missbildningar hos fostren mycket lågt. Vidare uppföljning pågår och kommande resultat kommer att ha stor betydelse för unga patienter med graviditesönskan efter en bröstcancerdiagnos och behandling.

POLAR: Huvudprövaren Professor Per Karlsson från Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg, presenterade valideringsdata av en gensignatur (POLAR) som ett verktyg att avgöra vilka patienter som kan avstå strålbehandlingen efter bröstbevarande kirurgi. POLAR-signaturen består av 16 gener inklusive proliferation- och immunrelaterade gener och har tidigare utvecklats inom den svenska SweBCG91-RT-studien. Nu validerades signaturen vidare i tre kliniska studier där patienter randomiserats till strålbehandling eller inte efter bröstbevarande kirurgi. 623 patienter med ER+/HER2- och lymfkörtelnegativ bröstcancer inkluderades i den här analysen som visade att patienter med lågt

POLAR-värde har ingen uppenbar vinst av ytterligare strålbehandling gällande risken för lokalt återfall (HR=0.92, 95% CI 0.42-2.02, p=0.832). Interaktionen mellan POLAR och behandling var signifikant och tyder på att gensignaturen är lovande för att identifiera patienter som inte har behov av strålbehandling.

TAILORx: Professor Joseph Sparano från Icahn School of Medicine, Mt. Sinai, New York, USA, presenterade en uppdatering av TAILORx-studien som utvärderat Oncotype Dx-testning hos ER+/HER2-, lymfkörtelnegativ tidig bröstcancer. Efter en medianuppföljning på 11 år för IDFS samt 7.5 år för DRFI hade patienter med recurrence score (RS) 11-25 ingen signifikant nytta av tillägg av cytostatika jämfört med enbart ET både för IDFS (HR=1.08, 95% CI 0.96-1.20) och DRFI (HR=1.11, 95% CI 0.90-1.36). Ett flertal RFI-händelser inträffade efter de första fem åren (RFI: 97% efter 5 år versus 90% efter 12-årsuppföljning). Som tidigare påvisades en signifikant vinst med cytostatikabehandling för patienter ≤ 50 år med RS 21-25 (IDFS 82.4% för cytostatika + ET versus 75% för ET).

IOANNIS ZERDES, MED DR, ST-LÄKARE ONKOLOGI VID TEMA CANCER, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET OCH FORSKARE, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, IOANNIS.ZERDES@KI.SE



THEODOROS FOUKAKIS, ÖVERLÄKARE VID BRÖSTCENTRUM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET OCH DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, THEODOROS.FOUKAKIS@KI.SE





New Orleans

kryllade av hematologer som äntligen fick träffas på **ASH 2022**



I ett 25 grader varmt och fuktigt New Orleans anordnades för första gången på tre år American Society of Hematology's (ASH) årliga konferens i fullt fysiskt format i december 2022. Även i år var det möjligt att delta virtuellt, men då samtliga presentatörer var ålagda att delta på plats var det fysiska deltagarantalet stort.

New Orleans myllrade således av hematologer från hela världen. Att konferensen ägde rum kort in på en pandemi blev tydligt när gratis broschyrer som indikerade om man var villig att skaka hand eller inte delades ut. Att det fysiska formatet uppskattades var dock tydligt. Postersessionerna var fullpackade och livliga diskussioner fördes både där och under såväl muntliga presentationer som föreläsningar.

Att referera allt som presenteras på ASH är inte görligt på grund av det enorma utbudet. Här följer, med visst lymfomfokus, ett axplock av generella trender, några udda fåglar och de allra mest omtalade studieresultaten.

Att ASH är den största hematologikonferensen innebär att de allra mest banbrytande studierna ofta presenteras just här. En av de mest uppmärksammade i år var resultaten från TRIANGLE-studien, en europeisk fas III-studie där flera svenska centra deltagit. Studien presenterades av professor Dreyling från Universitetssjukhuset i München. I TRIANGLE-studien undersöktes optimal behandling för patienter 65 år eller yngre med högrisk mantelcellslymfom (MCL) som var kandidater för autolog stamcellstransplantation (ASCT). Studien var trearmad och standardbehandling (R-CHOP/R-DHAO + ASCT) jämfördes med två experimentella armar där den ena hade tillägg av BTK-hämmaren ibrutinib (Imbruvica) både under induktion och som underhållsbehandling efter ASCT.

Den tredje armen innehöll ibrutinib på samma sätt men utslöt dessutom ASCT. Med en medianuppföljning om 31 månader var både den progressionsfria och totala överlevnaden bättre i de experimentella armarna jämfört med kontrollarmen. Att standardbehandling för MCL kommer att ändras står alltså klart. Huruvida ASCT är fortsatt nödvändigt efter ibrutinibinnehållande cytostatika vet vi dock ännu inte då ytterligare uppföljningstid krävs för att kunna jämföra de ibrutinibinnehållande armarna. Hittills ser det dock ut att gå lika bra utan ASCT. På direkt fråga om vad han tror kommer att bli standardbehandling för yngre patienter med MCL svarade professor Dreyling redan nu ibrutinibinnehållande cytostatika utan efterföljande ASCT. Han tillade dock att tiden kommer att utvisa om det finns subgrupper för vilka konsoliderande ASCT kan vara till gagn. Mer om denna studie, och annat nytt kring MCL, kan du läsa om i Ingrid Glimelius artikel i detta nummer – se sidan 36.

Även i år var ett återkommande tema på ASH CAR T-celler och bispecifika antikroppar, med särskilt stort fokus på de senare i år.

Ovanstående studie presenterades som abstract nummer ett på den mest prestigefyllda sessionen, plenary-sessionen. På plenary-sessionen presenterades även den omtalade ASAP-studien om förbehandling inför allogen stamcellstransplantation för patienter med återfall av akut myeloid leukemi (AML). I denna tyska studie randomiserades patienter med refraktär AML eller återfall av AML till antingen intensiv cytostatika eller observation/lågdos cytostatika vid behov inför allogen stamcellstransplantation (allo-SCT). Enligt rådande kunskapsläge är så djupt behandlingssvar som möjligt inför allo-SCT en viktig positiv prediktor för överlevnad vid AML. Hur det ser ut vid refraktär eller återfallande AML är dock inte lika välstuderat. Detta ville alltså Dr Schetelig och den tyska AML-gruppen undersöka. Totalt 281 patienter inkluderades i studien varav samtliga redan hade en stamcellsdonator eller hade >90% chans att hitta en matchad donator vid sökning. Bland patienter som randomiserades till lågdos-

armen kunde 76% observeras och resterande erhöll lågdoscytostatika inför allo-SCT som i median genomfördes efter endast fyra veckor. I kontrollarmen fick patienterna högdos cytarabin och mitoxantrone inför allo-SCT. Medförfattarna fick sin hypotes bekräftad när det primära effektmåttet, komplett remission dag 56 efter transplantation, jämfördes mellan grupperna och var 84.1% i lågdosarmen jämfört med 81.3% i den intensivt förbehandlade gruppen. Hur vi i framtiden hanterar patienter med refraktär eller återfall av AML inför allo-SCT kan således komma att skifta.

VINSTER I ÖVERLEVNAD

Utöver resultaten från TRIANGLE-studien var det inom klinisk lymfomforskning kanske slutresultaten från REMoDL-B-studien som rönt mest uppmärksamhet. De uppdaterade resultaten presenterades av professor Andrew Davies från University of Southampton. Studien inkluderade 1 077 patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som randomiserades till antingen standardbehandling med R-CHOP eller R-CHOP + proteasaminhibitorn bortezomib (Velcade) (RB-CHOP), stratifierade efter GCB-subtyp och ABC-subtyp. Med hjälp av genexpressionsanalys identifierade författarna även en molekyllär högriskgrupp vari behandlingsarmarna också jämfördes. Till skillnad från den primära analysen av REMoDL-B-studien, där ingen skillnad i varken progressionsfri eller total överlevnad påvisades mellan behandlingsarmarna, fann man nu både en vinst i progressionsfri och total överlevnad med RB-CHOP för patienter som klassades som molekyllär högrisk eller ABC-subtyp. Bland patienter med ABC-subtyp DLBCL var fem-årsöverlevnaden i RB-CHOP-gruppen 80% jämfört med 67% i R-CHOP-armen. Vidare visade studien att toxiciteten med RB-CHOP var hanterlig. Även om neuropati som väntat var vanligare i RB-CHOP-gruppen (57% jämfört med 42% i R-CHOP-gruppen) skiljde sig inte andelen patienter med neuropati grad 3 eller högre mellan behandlingsgrupperna. Huruvida bortezomib ska adderas till behandling för patienter med DLBCL av ABC-typ eller molekyllär högrisk enligt studien kommer troligen att diskuteras flitigt på lymfomkliniker framöver.

Ytterligare potentiellt riktlinjeförändrade resultat presenterades på "Late breaking abstract"-sessionen på konferensens sista dag. Här presenterades bland annat resultat från ALPINE-studien vari patienter med KLL som fått minst en tidigare linjes behandling randomiserades till antingen BTK-hämmaren ibrutinib (Imbruvica) eller nästa generations BTK-hämmare zanubrutinib (Brukinsa). Totalt 652 patienter med KLL inkluderades och efter en medianuppföljningstid om knappt 30 månader var den progressionsfria överlevnaden i gruppen som behandlats med zanubrutinib signifikant bättre än i ibrutinibarmen (två års progressionsfri överlevnad om 79.5% jämfört med 67.3%). Likaså var det färre zanubrutinibbehandlade patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar. Även andelen patienter som drabbades av, den för ibrutinib kända biverkan, förmaksflimmer var lägre bland zanubrutinibbehandlade än ibrutinibbehandlade patienter (5.2% jämfört med 13.3%). Ingen signifikant skillnad i total överlevnad kunde dock påvisas varför det inte är säkert att vi byter första linjes BTK-hämmare vid KLL riktigt än.



Även i år var ett återkommande tema på ASH CAR T-celler och bispecifika antikroppar, med särskilt stort fokus på de senare i år. Denna nya läkemedelsgrupp består oftast av en T-cells-engagerande CD3-bindande del och ytterligare en antikropp som binder till tumören, exempelvis CD19 eller CD20 på B-celler eller BCMA på plasmaceller. Verkningsmekanismen liknar således den vid CAR T-cellsbehandling, men med fördelen att vara en direkt tillgänglig behandling som inte behöver tillverkas specifikt för patienten. Som grupp har de visat effekt som singelbehandling men den allmänna tron, i alla fall inom lymfom, är att de kommer vara som allra mest effektiva i kombination med andra läkemedel. Antalet studier som utvärderade bispecifika antikroppar i kombination med olika preparat var således stort. Exempelvis presenterades behandlingsstudier för follikulärt lymfom (FL) som undersökte kombinationen av rituximab (Mabthera) + lenalidomid (Revlimid) (R2) och den CD20/CD3-bispecifika antikroppen epcoritamab både som första linjens behandling och som behandling vid återfall.

Kombinationen visade behandlingseffekt för över 90% av patienterna både som första linjens behandling och vid återfall. En fas III-studie som jämför R2 med R2 + epcoritamab vid refraktär eller återfallande FL pågår för närvarande. Nämnas bör att ett antal studier med andra CD20/CD3-bispecifika antikroppar såsom glofitamab och mosunetuzumab också presenterades som både singel- och kombinationsbehandling med generellt lovande resultat för FL, MCL och DLBCL. Också för myelom presenterades ett flertal studier på kombinationsbehandlingar inkluderande CD3/BCMA bispecifika antikroppar såsom elranatamab och teclistamab, där den se-

nare redan är godkänd som monoterapi för patienter med myelom som erhållit minst tre tidigare behandlingslinjer.

Ytterligare ett exempel på den ökade användningen av bispecifika antikroppar presenterades på late breaking-sessionen. I en amerikansk studie undersöktes tillägg av blinatumomab till konsolideringsbehandling för vuxna patienter med akut lymfatisk leukemi (ALL). Blinatumomab är en T-cells-engagerande CD19/CD3-bispecifik antikropp som redan är godkänd som behandling vid refraktär eller återfallande ALL och till patienter som inte når MRD-negativitet. I studien randomiserades 224 patienter med B-ALL mellan 30 och 70 år, som var MRD-negativa efter induktionsbehandling, till konsolidering med endast cytostatika eller till konsolidering med blinatumomab + cytostatika. Med en medianuppföljning om 43 månader sågs i studien en tydlig överlevnadsvinst med blinatumomab som tillägg till konsolidering. Dr Litzow och medförfattare avslutade därför sitt anförande med att konkludera att de tycker att blinatumomab borde bli en del av standardbehandlingen för vuxna patienter med B-ALL. Om så blir fallet i Sverige återstår att se.

För myeloproliferativa neoplasier (MPN) diskuterades användningen av nya generationers *JAK2*-hämmare flitigt, liksom möjligheten att använda *JAK2* mutationsbördor som ett mått på molekyllär respons vid *JAK2*-muterade MPN. Även helt nya behandlingsmekanismer presenterades. På huvudsymposiet presenterades exempelvis den nya monoklonala antikroppen INCA033989 som riktar sig specifikt mot *CALR*-mutationen. Alterationer i *CALR* är ofta förekommande vid MPN, framför allt vid essentiell trombocytos. Författarna visade i en *in vivo* MPN-modell att denna antikropp



signifikant förhindrade trombocytos genom normalisering av TPO-R-signalering. Nästa steg blir att utvärdera hur anti-kroppen fungerar hos patienter med MPN. Det dröjer således troligen ett tag innan detta preparat eventuellt kommer patienter med *CALR*-muterad MPN till godo.

UPPMÄRKSAMMAD KOSTSTUDIE

Som ett exempel på den stora variationen av ämnen på ASH kan nämnas en studie om kost efter stamcellstransplantation. Kunskap kring huruvida kost påverkar behandlingssvar och mående vid hematologiska sjukdomar saknas i stor utsträckning, även om det är ett ämne som ofta engagerar patienterna. I en italiensk studie ville författarna därför undersöka om så kallad låg-mikrobiell kost minskar risken för infektion efter stamcellstransplantation. Totalt 224 patienter med hematologisk cancer som genomgick autolog eller allogena stamcellstransplantation randomiserades i studien till antingen låg-mikrobiell diet eller till icke-begränsad diet från start av cytotatikakonditionering och under den neutropena fasen. Det huvudsakliga utfallsmåttet var infektionsfrekvens och här sågs ingen skillnad mellan de två dieterna. Däremot var den lågmikrobiella dieten associerad med sämre livskvalitet. Ingen skillnad sågs heller avseende risk för graft versus host disease hos patienter som genomgick allogena stamcellstransplantation utefter diet. Författarna rekommenderar således utifrån deras resultat inte att begränsad, lågmikrobiell, diet används men kommenterar samtidigt att ytterligare forskning på området vore värdefullt.

Ett uppskattat inslag på ASH är det stora och varierade utbudet av utbildningssessioner, ämnesspecifika översiktsföreläsningar med den internationellt högsta expertisen. Som ST-utbildning eller fortbildning för specialtläkare är dessa föredrag svårslagna. I år bjöds bland annat på en föreläsning med titeln "Anxiety provoking consults: mastocytosis and eosinophilia". Åhörarna fick här lyssna på en översikt av diagnostik och behandling av systemisk mastocytos och hypereosinofilt syndrom. Utöver en genomgång om när man som kliniker bör misstänka någon av dessa ovanliga tillstånd, och hur man i så fall utreder, lades stort fokus på nya potentiellt effektiva läkemedel vid systemiskt mastocytos. Systemisk mastocytos drivs ofta av mutation i KIT-genen. Det är ett tyrosinkinasa men tyrosinkinashämmare såsom imatinib (Gleevec) har tyvärr inte visat sig ha effekt. Det har däremot den breda tyrosinkinashämmaren midostaurin (Rydapt) haft. På ASH presenterades även lovande data för en mer specifik hämmare av KIT, avapritinib, som i en fas II-studie hade behandlingseffekt hos 72% i en grupp om 53 patienter med aggressiv systemisk mastocytos.

Trots att ASH var nästan lika stort i år som före covid präglades programmet fortfarande till viss del av pandemin. Både på grund av att andelen patienter som dött av covid-19 återkommande redovisades presentationer av kliniska studier (ibland skrämmande många, särskilt i data från åren innan vaccin fanns tillgängliga) men också i form av många poster och presentationer om hur pandemin har påverkat handläggning och överlevnad vid hematologiska sjukdomar. Covid-19 var också ämnet för årets presidentiella symposium som avslutade 2022 års kongress. Under symposiet redogjorde trombosforskaren professor Hunt från King's College i London för koagulopatin och risken för trombos vid covid-19-infektion. Hon betonade att det inflammatoriska pådraget spelar en stor roll och att den positiva effekten av lågmolekylärt heparin hos patienter med covid-19 som behöver inläggande vård nog beror både på den antikoagulerande och den antiinflammatoriska effekten. Hon gav även en spännande inblick i arbetet med att upptäcka och förstå mekanismen bakom VITT, vaccininducerad trombocytopeni och trombos, där hon och en grupp andra brittiska forskare snabbt etablerade diagnoskriterier och behandlingsalgoritmer. Som avslutning bjöds åhörarna på en genomgång av hur mRNA-vaccinerna mot covid-19 utvecklades i rekordfart, något som ju bidragit starkt till att årets ASH kunde ske bortom zoom och datorskärmar.

Som nämnts är ovan endast ett litet urval av allt som presenterades och diskuterades på ASH. Att behandlingsalternativen ökar exponentiellt för de flesta hematologiska diagnoser är tydligt. Det blir spännande att se vilka läkemedel och kombinationer därav vi kommer att använda framöver. Jag, och nog många andra hematologer, lämnade New Orleans uppgiggad av värmen och fullmatad av både ny kunskap och socialt överflöd. Vi ses, om flygskammen tillåter, kanske på ASH i San Diego 2023.

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



VETENSKAP

Till: Berörda medarbetare inom onkologi, kirurgi, patologi och radiologi med intresse av bröstcancer
Cc: Verksamhetschef

Multidisciplinär webinarserie med fokus på bröstcancer

Precisionsmedicin inom bröststrålbehandling

I dagsläget baseras strålbehandlingen vid bröstcancer till stor del på kliniska variabler. Forskning pågår för att försöka inkorporera tumörbiologi i bedömningar för att förbättra behandlingsindividualiseringen.

Den här föreläsningen kommer att handla om forskning inom precisionsmedicin för strålbehandling inom bröstcancer. Produktinformation kommer att förekomma.

• **Torsdag den 20 april 2023, kl. 12.10–12.55**

ANMÄLAN:

Använd länken www.pfi.sr/U3V eller **skanna QR-koden**.¹⁾

När du anmält dig får du en bekräftelse på din anmälan via mejl.

Dagen innan webinarier får du en länk via mejl, som du använder för att se föreläsningen.²⁾

Pfizer står för kostnaden för föreläsaren.

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

2) Säkerställ redan nu att du har teknisk möjlighet att se den planerade webbsändningen på www.pfizerplay.se/tekniska-krav.

Biverkningsrapportering: Om du vill rapportera en biverkning kan detta göras genom "Rapportera biverkningar" som du finner på www.Pfizer.se



Föreläsare:
Axel Stenmark Tullberg,
MD, PhD, VO Onkologi,
Sahlgrenska Universitets-
sjukhuset, Göteborg





Multidisciplinär webinarserie med fokus på bröstcancer

Onkologisk behandling av äldre patienter med spridd luminal bröstcancer

Vid systemisk behandling av våra äldre patienter finns mycket att ta hänsyn till. Den äldre patienten kan ha andra diagnoser och läkemedel som gör vissa behandlingar mindre lämpliga, eller ett nedsatt allmäntillstånd som leder till försiktighet hos förskrivaren. Men det finns även äldre patienter med god fysik, och frågan om dessa patienter ändå ska behandlas med försiktighet på grund av hög ålder uppstår. Föreläsningen lyfter frågor gällande behandlingsval av den äldre patienten med spridd luminal bröstcancer, och vad säger våra nationella guidelines om denna patientgrupp?

- **Måndag den 13 mars 2023, kl. 12.10–12.55**

ANMÄLAN:

Använd länken www.pfi.sr/3z3 eller **skanna QR-koden**.¹⁾

När du anmält dig får du en bekräftelse på din anmälan via mejl.

Dagen innan webinarier får du en länk via mejl, som du använder för att se föreläsningen.²⁾

Pfizer står för kostnaden för föreläsaren.



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

2) Säkerställ redan nu att du har teknisk möjlighet att se den planerade webbsändningen på www.pfizerplay.se/tekniska-krav.

Biverkningsrapportering: Om du vill rapportera en biverkning kan detta göras genom "Rapportera biverkningar" som du finner på www.Pfizer.se



Föreläsare:
Antonis Valachis,
överläkare och docent,
Universitetssjukhuset,
Örebro

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

Ulfunda slott | 19-21 april 2023

Kursens syfte är att ge kunskap kring de senaste vetenskapliga rönen inom lymfatiska maligniteter. Målgruppen är specialister eller ST-läkare inom hematologi eller onkologi med lymfom/KLL intresse. Det är en interaktiv kurs där deltagarna kommer att få många möjligheter till diskussioner med kollegor och kursansvariga. Kursintyg enligt Socialstyrelsens föreskrifter utfärdas till ST-läkare.

Med vänlig hälsning Roche AB

*Mattias Ellberg,
Terapiområdesansvarig hematologiska maligniteter*

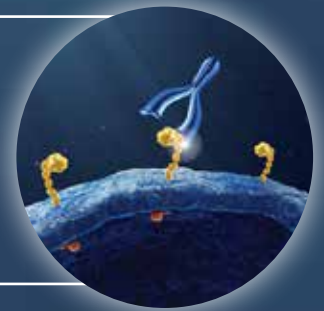
För kursen utgår en deltagaravgift på 2 500 kr. För de deltagare som önskar logi, bokas detta vid anmälan. Kostnaden för hotellrum inklusive frukost är 2100 kr/natt och faktureras av Roche AB samtidigt med deltagaravgiften.

Deltagaren bokar och betalar sin resa själv. Roche AB står för alla måltider under kursen.

Kursansvariga:

Professor Mats Jerkeman, Lund
Professor Birgitta Sander, Stockholm
Docent Björn Wahlin, Stockholm
Docent Daniel Molin, Uppsala

Docent Kristina Drott, Lund
Professor Per-Ola Andersson, Göteborg
Professor Richard Rosenquist Brandell, Stockholm



Program

Onsdag 19 april

09.30 – 10.00 Samling
10.00 – 10.10 Välkomna samt praktisk information
10.10 – 10.30 Introduktion lymfom
10.30 – 12.00 Basal lymfompatologi och genetik
12.00 – 13.00 Lunch
13.00 – 13.45 Epigenetik
13.45 – 14.45 Indolenta B-cellslymfom
14.45 – 15.15 Kaffe
15.15 – 16.00 Patientfall Indolenta B-cellslymfom
16.00 – 17.30 Aggressiva B-cellslymfom
19.00 Middag

Torsdag 20 april

08.30 – 09.30 Patientfall Aggressiva B-cellslymfom
09.30 – 10.00 Kaffe
10.00 – 11.00 Mantelcellslymfom
11.00 – 12.30 KLL
12.30 – 13.30 Lunch
13.30 – 14.15 Patientfall KLL
14.15 – 15.15 Hodgkinlymfom
15.15 – 15.45 Kaffe
15.45 – 16.30 Patientfall Hodgkinlymfom
16.30 – 17.30 T-cellslymfom
19.00 Middag

Fredag 21 april

08.15 – 09.15 Hudlymfom
09.15 – 10.15 CAR-T celler
10.15 – 10.45 Kaffe
10.45 – 11.30 Bispecifika antikroppar
11.30 – 12.00 Framtidens lymfombehandling
12.00 – 13.00 Lunch och avfärd

Anmäl dig här:



www.rocheonline.se/lymfatiska-maligniteter

Denna kurs arrangeras av Roche AB.

Vid frågor är du välkommen att kontakta Mattias Ellberg på 070-967 01 27 eller mattias.ellberg@roche.com

TAKE CONTROL IN 1L mRCC

Rekommenderat
av NT-rådet för behandling
i första linjen⁹

CABOMETYX®
TKI

NIVOLUMAB
CPI

CABOMETYX® + NIVOLUMAB

NOW APPROVED AND RECOMMENDED
ACROSS ALL RISK GROUPS*^{1,3-6}

Sep 2016

May 2018

Jan 2019

Apr 2016

2L monotherapy¹

Recommended
by international
guidelines*^{5,7,8}
(post VEGF-targeted
therapy)

1L monotherapy¹

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

*Recommended by ESMO, EAU,
NCCN and Swedish guidelines.*³⁻⁶

1L combination² (nivolumab + ipilimumab)

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

2L monotherapy²

Recommended
by international
guidelines*^{5,8}
(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](https://www.fass.se/produktresumé). 2. Nivolumab [fass.se/produktresumé](https://www.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. Nationellt vårdprogram v. 4.0 2022-04-05. 7. Escudier B, et al. Ann Oncol. 2019; 30(5): 706-20. 8. Ljungberg B, et al. EAU Guidelines on RCC 2020. Available from: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. Accessed January 2021. 9. Janus info 2022-01-12. <https://www.janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/uppfoljning/ntradetsgenerellarekommendationfordpdlhammare>.

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. Som monoterapi vid lokalt avancerad eller metastaserad differentierad tyroidea cancer hos av vuxna som är refraktär eller inte lämpade för radioaktivt jod. 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. Avvikelse 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 symptom 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 aneurysmer. Trombocytopeni och minskat antal blodplättar har rapporterats. Nivån på blodplättar bör övervakas under behandlingen och dosen av kabozantinib anpassas. Särkomplikationer har observerats med kabozantinib. Om möjligt ska behandling med kabozantinib avbrytas minst 28 dagar före en planerad operation, inklusive tandkirurgiska ingrepp. Hypertoni, inklusive hypertensiv kris har observerats med kabozantinib. Blodtrycket ska vara välkontrollerat före insättning av kabozantinib. Efter initiering av kabozantinib, ska blodtrycket övervakas tidigt och regelbundet och behandlas vid behov med lämplig blodtryckssänkande behandling. Vid bestående förhöjning av blodtrycket trots blodtryckssänkande läkemedel ska behandling med kabozantinib avbrytas tills blodtrycket är kontrollerat. 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 posterioert leukoencefalopatisyndrom (RPLS), även benämnt posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), har observerats med kabozantinib. Detta syndrom bör beaktas för alla patienter med multipa symptom, 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 iaktas 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: 2022-09-29. För ytterligare information samt priser se www.fass.se.

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