

Onkologi i sverige

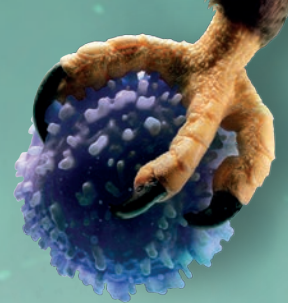
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Snabb
utveckling på
lungcancer-
området

Sarkom:
**Experter
kräver
nationell
satsning**

Tema neuroonkologi
**Nätverket
NONIS kämpar
för en utsatt
patientgrupp**

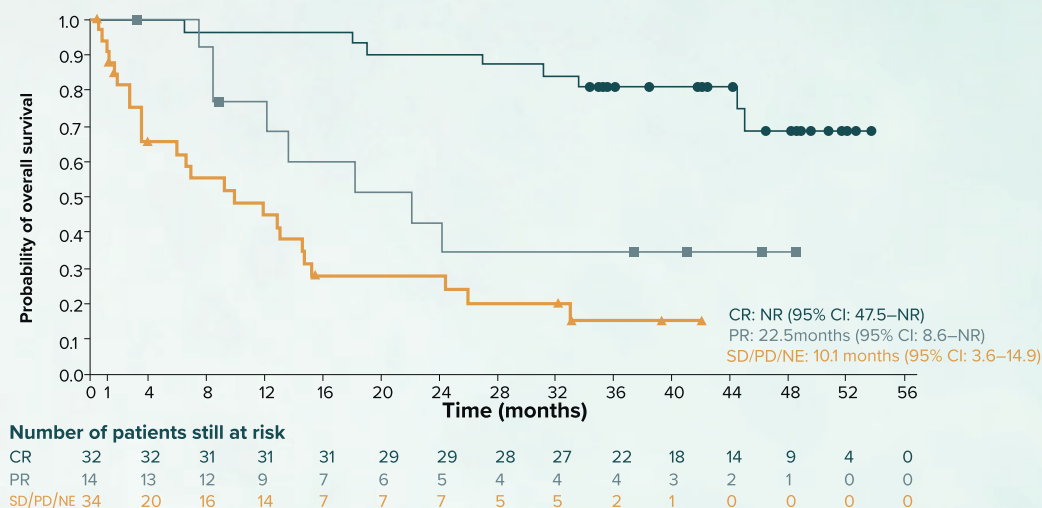
Hon räds inte
SVALLVÅGOR
av forskningen



MINJUVI® (tafasitamab): 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

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



SE/MJVI/P/23/0004, June 2023

1. Düll J, Maddocks KJ, Gonzalez-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.

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 mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** MINJUVI ska administreras av vårdpersonal med erfarenhet av behandling av cancerpatienter. För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel, ska läkemedlets namn och 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 tafasitamabinfusionen påbörjas. Beroende på reaktionens allvarlighetsgrad bör tafasitamabinfusionen avbrytas eller avslutas och lämplig medicinsk hantering bör sättas in. Behandling med tafasitamab kan orsaka allvarlig och/eller svår myelosuppression som inkluderar neutropeni, trombocytopeni och anemi. Fullständigt blodcellsantal bör monitoreras under hela behandlingen och före administrering av varje behandlingscykel. Beroende på reaktionens allvarlighetsgrad bör tafasitamabinfusionen skjutas upp. Se lenalidomids SmPC för dosjustering. Neutropeni, inklusive febril neutropeni, har rapporterats under behandling med tafasitamab.

Administrering av granulocytkolonistimulerande 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. Uppehållsmedsamtida 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 högp proliferativa tumörer kan löpa större risk för tumörlyssyndrom. Hos patienter med DLBCL har tumörlyssyndrom observerats under tafasitamabbehandling. 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 tafasitamabbehandling har inte undersökts och vaccinering med levande vaccin rekommenderas inte i samband med tafasitamabbehandling. MINJUVI har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har dock rapporterats hos patienter som får tafasitamab och detta bör beaktas vid körning eller användning av maskiner. **Hjälpämnen:** Detta läkemedel innehåller 37,0 mg natrium per 5 injektionsflaskor, vilket motsvarar 1,85 % av det av WHO rekommenderade maximala dagliga intaget på 2 g natrium för vuxna. **Graviditet och amning:** Fertila kvinnor bör rekommenderas att använda effektiva preventivmedel under behandling med tafasitamab och under 3 månader efter avslutad behandling. Tafasitamab rekommenderas inte under graviditet och inte heller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Kvinnor bör rådas att inte amma under tafasitamabbehandling och under åtminstone 3 månader efter den sista dosen. **Kontakt:** Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederländerna. Senaste datum för översyn av produktresumén: 2022-03-30.



Kamp för utsatt patientgrupp – och orädd forskningsledare

Välkommen till utgivningshösten 2023!

Först vill jag välkomna Camilla Thellenberg Karlsson till redaktionsrådet! Hon tar över efter Ola Bratt som lämnar rådet efter en lång period av stort engagemang och många gedigna textbidrag till *Onkologi* i Sverige. Camilla är överläkare vid Cancercentrum på Norrlands universitetssjukhus och även adjungerad lektor vid Institutionen för strålningsvetenskaper, Umeå universitet. Hennes största drivkraft, såväl i forskningen som i det kliniska arbetet, är att "göra det bästa möjliga för varje patient – att ta forskningens frågor nära patienten så att nyttan blir så stor som möjligt". Stort tack till Ola Bratt och väl mött Camilla Thellenberg Karlsson!

På omslaget den här gången möter du orädda forskningsledaren Sophia Zachrisson i Malmö. Hon dras till utmaningar, både på land och till sjöss, och det viktigaste att fokusera på nu, tycker hon, är att hjälpa till att fylla kunskapsluckorna kring bröstcancerscreening. Sedan några år har hon en pågående dialog med Socialstyrelsen när det gäller både över- och underdiagnostik vid mammografi. "Alla som erbjuds mammografi borde få en mer utförlig information om för- och nackdelar. Och kvinnor med täta bröst bör erbjudas mer avancerade undersökningar, till exempel 3D-mammografi, för ett säkrare resultat", säger hon i reportaget som startar på sidan 32.

I den här utgåvan har vi satsat på ett tema om neuroonkologi. Vi har bland annat intervjuat fyra av de erfarna kontaktsjuksköterskorna i NONIS planeringsgrupp. NONIS är sedan i våras en undergrupp inom Sjuksköterskor i cancervård, och vill uppmärksamma de speciella svårigheter som patienter med maligna hjärntumörer har – bland annat kognitiv nedsättning och psykosociala problem. Vi berättar också om en ny arbetsmetod i Uppsala som ger de här patienterna extra uppmärksamhet, och rapporterar om en hoppfull forskningsnyhet – en möjlig ny behandling mot glioblastom. Läs mer på sidorna 46–61!

Vi bjuder också på ett block om hematologi med senaste nytt från EHA och den uppskattade lymfomkonferensen i Lugano. Missa inte heller vår omfattande state of the art-artikel om sarkom. Den hittar du på sidan 38.

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

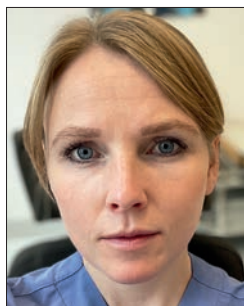
Med hopp om inspirerande och nyttig läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör



Omslagsfoto: Roger Nellsjö

redaktionsråd



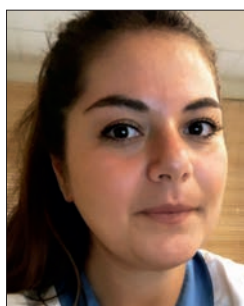
Tove Wästerlid
Specialistläkare,
Hematologkliniken vid
Karolinska Universitets-
sjukhuset och post-doc på
Enheten för klinisk epidemi-
ologi vid Karolinska Institutet



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



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



**Sharmineh Mansoori
Moghaddam**
Specialist i onkologi,
forskar inom GI-cancer,
Akademiska sjukhuset,
Uppsala



Camilla Thellenberg Karlsson
Överläkare vid Cancercentrum,
Norrlands universitetssjukhus och
adjungerad lektor vid Institutionen
för strålningsvetenskaper,
Umeå universitet

Ansvarig utgivare: Rikard Ekberg
VD: Rikard Ekberg
Grafisk form: Nina Roegind
Redigering: Gitte Strindlund
Tryck/Repro: Trydells Tryckeri, Laholm
Papper inlägga: Artic Silk 115 g
Papper omslag: Artic Silk 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis.

Adress: c/o Conendum
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

REKOMMENDERAS I NATIONELLA VÅRDPROGRAMMET
ENLIGT INDIKATION²

LUMYKRAS[®] (sotorasib)

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

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.

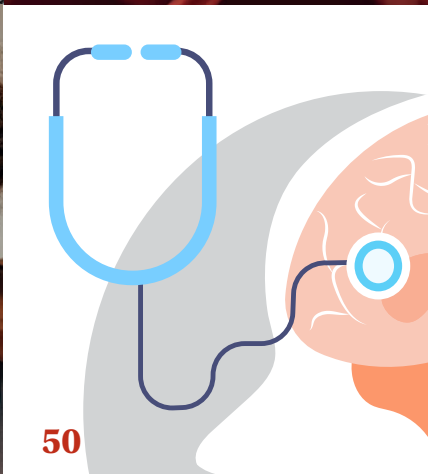
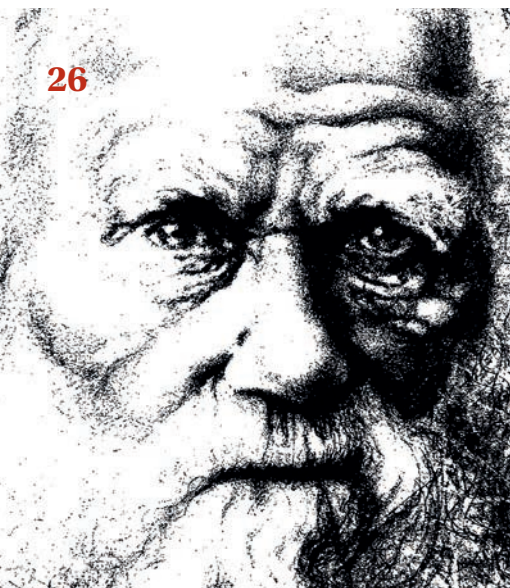
Referens: 1. LUMYKRAS[®] (sotorasib) Produktresumé, Amgen, September 2022, www.fass.se. **2.** Lungcancer Nationellt vårdprogram, 2023-05-24 Version 7.0. Regionala Cancercentrum i Samverkan

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.

innehåll



Synpunkter & debatt

Nya inlägg om
vård i Portugal 16

OiS uppmärksammar

Malin Sund van vara
"den första kvinnan" 18
Evelyn Pesikan, Jan Lindmark

Bröstcancer

Mentalt motstånd
– så viktigt är det 20
Katarina Velickovic

Kunskapsutveckling

Styr proteiners
rörelsemönster 26
Laura Orellana

Forskarporträtt

Möt orädd ledare som
värnar om hela teamet 32
Evelyn Pesikan, Roger Nellsjö

Sarkom

Nu vill experter se
nationell satsning 38
Nikolas Herold m fl

Tema neuroonkologi

Ny rutin ger patienter
extra uppmärksamhet 46
Francesco Latini, Georg Holgersson

NONIS kämpar för
utsatt patientgrupp 50
Evelyn Pesikan m fl

Fynd om immunterapi
kan ge paradigmskifte 60
Magnus Essand, Anna Dimberg m fl

Lungcancer

Fler nya behandlingar
kommer i snabb takt 62
Evelyn Pesikan, Bosse Johansson

RCC i samverkan

Preventionsarbetet
kräver flera initiativ 68
Emma Wendel

Hematologi

Senaste nytt från
EHA och Lugano 70
Tove Wästerlid m fl

Utbildning

AstraZeneca – Lunchwebinar
om bröstcancer 81

GMS – Precisionsmedicin
i praktiken – bröstcancer 82

Multidisciplinär webinarserie
med fokus på bröstcancer 83

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

Nu subventionerat!*

TEPMETKO® (tepotinib) 225 mg filmdragerade tabletter

MET inhibitor för patienter med NSCLC med mutationer som leder till METex14 skipping¹**



TEPMETKO®
tepotinib

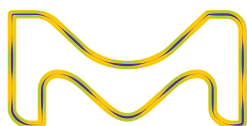
* Subventioneras endast som monoterapibehandling av vuxna med framskriden icke småcellig lungcancer (NSCLC) med mutationer som leder till METex14-skippling, efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinuminnehållande cellgifter. ** Efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinuminnehållande kemoterapi. Referens 1: TEPMETKO SmPC 2022

TEPMETKO® ▼ (tepotinib), Rx, F, Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga protein-kinashämmare ATC-kod: L01EX21.

Indikation: TEPMETKO som monoterapi är avsett för vuxna patienter med behandlingskrävande avancerad icke småcellig lungcancer (NSCLC) med mutationer som leder till "mesenchymal epitelial transitionsfaktorgen" exon 14 (METex14) skipping, efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinuminnehållande kemoterapi. **Beredningsform och förpackningar:** Oval, bikonvex film-dragerad tablett, cirka 18 x 9 mm i storlek, präglad med "M" på den ena sidan och slät på den andra sidan. Förpackning med 60 filmdragerade tabletter. **Dosering:** Rekommenderad dos är 450 mg tepotinib (2 tabletter) en gång dagligen. Behandlingen ska fortsätta så länge klinisk nytta observeras. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Vid detektion av förekomst av mutationer som leder till METex14 skipping med hjälp av vävnadsbaserade eller plasmabaserade tester är det viktigt att ett väl validerat och robust test väljs för att undvika falskt negativa eller falskt positiva resultat. Interstitiell lungsjukdom (ILD) eller ILD liknande biverkningar inklusive pneumonit, ökning av ALAT och ASAT och QTc förlängning har rapporterats. Patienter ska kontrolleras med avseende på lungsymtom som tyder på ILD liknande reaktioner. Leverenzym (ALAT och ASAT) och bilirubin ska kontrolleras innan behandling med TEPMETKO sätts in och därefter efter kliniskt behov. Tepotinib kan orsaka fosterskada om det administreras till gravida kvinnor. Samtidig användning av TEPMETKO med starka CYP- och P gp-inducerare eller starka dubbla hämmare av CYP3A och P gp ska undvikas. In vitro studier tyder på att tepotinib hämmar de renala tubulära transportproteinerna OCT2 och MATE1 och 2. Om blodkreatinin ökar under behandling bör ytterligare bedömning av njurfunktionen göras för att utesluta nedsatt njurfunktion. TEPMETKO innehåller laktos.

För ytterligare information: se www.fass.se, www.merck.se, Merck AB, telefon 08-562 445 00 - Senaste datum för översyn av produktresumén: Februari 2022

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



Oklar nytta för många dyra cancerläkemedel

Nya cancerläkemedel lanseras i snabb takt, innan deras långsiktiga effekt för patienterna hunnit utvärderas. Flera år senare saknar de flesta fortfarande vetenskapligt stöd för att de faktiskt ger ökad överlevnad eller förbättrad livskvalitet. Det visar en studie från Göteborgs universitet.

Cancerläkemedel är ett dominerande område inom läkemedelsindustrin, som ständigt utvecklar och lanserar nya behandlingar. Läkemedel för cancer godkänns centralt av Europeiska Läkemedelsmyndigheten (EMA) och introduceras ofta därefter i Sverige.

För att snabbare nå patienter har det blivit allt vanligare att cancerläkemedel godkänns baserat på studier som visar en effekt på biomarkörer, men utan att det finns tydlig evidens för att de förlänger livslängd eller förbättrar livskvaliteten för patienter. Forskare inom hälsoekonomi vid Göteborgs universitet visar nu i en studie att det fortsatt saknas sådan evidens för många av de nya cancerläkemedlen, flera år efter att de introducerats.

Studien omfattar fleråriga uppföljningsdata för 22 cancerläkemedel som introducerats i Sverige de senaste tio åren. Den genomsnittliga uppföljningstiden för de 22 läkemedlen var 6,6 år.

För sju av dessa 22 läkemedel fanns åtminstone en studie som tydligt visade att behandlingen gett antingen bättre livskvalitet eller ökad livslängd. För de övriga 15 läkemedlen hade randomiserade kontrollerade studier inte kunnat visa på någon sådan effekt, eller så saknades resultat från sådana prövningar. Bara för ett av läkemedlen fanns vetenskaplig evidens för att både överlevnad och livskvalitet förbättrades.

– Vi visar att en majoritet av de läkemedel som införs med begränsad evidens fortsatt saknar tydlig evidens för hur de faktiskt påverkar överlevnad och livskvalitet hos patienter, säger Gabriella Chauca Strand, doktorand på Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet som är försteförfattare till den vetenskapliga publiceringen.

Resultaten publiceras i den vetenskapliga tidskriften *Clinical Drug Investigation*.

Källa: Göteborgs universitet

Regeringsuppdrag fokuserar på medicinteknik för cancer

I ett nytt regeringsuppdrag ska Läkemedelsverket genomföra en särskild insats för medicintekniska produkter som används vid diagnostik och behandling av cancer. Uppdraget har ett särskilt fokus på strålbehandling.

– Det här regeringsuppdraget ger Läkemedelsverket möjlighet att analysera tillgång till utrustning för diagnostik och behandling av cancer och vid behov även genomföra särskild tillsyn inom detta område. Det medicintekniska området är brett och här behöver vi samråda med andra aktörer, exempelvis Inspektionen för vård och omsorg, säger direktör Lena Björk.

Medicintekniska produkter som används för diagnostik och behandling av cancer omfattar i första hand strålningsprodukter, men också olika typer av röntgenutrustning och In Vitro diagnostiska produkter.

Senast den 31 januari 2025 ska Läkemedelsverket lämna en slutredovisning av uppdraget till Regeringskansliet (Socialdepartementet).

Källa: Läkemedelsverket



Diagnostik av ALL hos barn med hjälp av helgenomsekvensering

En ny svensk studie visar att helgenomsekvensering kan upptäcka kliniskt relevanta genomiska avvikelser vid akut lymfatisk leukemi och har stor potential för implementering i rutindiagnostik. Studien har genomförts av forskare i gruppen klinisk genetik vid institutionen för molekylär medicin och kirurgi, inom Genomic Medicine Swedens arbetsgrupp för hematologi och publicerades i den vetenskapliga tidskriften *Frontiers in Oncology*.

Behandlingsresultat för barn med akut lymfatisk leukemi (ALL), den vanligaste cancersjukdomen hos barn, är mycket goda med 90 procent överlevnad. Men 15 procent av barnen får återfall och hälften överlever inte sin sjukdom. När ett barn diagnostiseras med leukemi kartläggs bland annat vilka genetiska avvikelser som finns i leukemicellerna, som ett led i bedömningen av återfallsrisken. Detta kräver flera olika tekniker vilket är tidskrävande och kostsamt.

För en andel patienter har det inte varit möjligt att bestämma genetisk riskgrupp eller så har det helt saknats kända prognostiska markörer.

– Vi behöver därför mer precisa diagnostiska verktyg för att bättre kunna individanpassa behandlingen och därmed förhoppningsvis kunna bota fler, säger Gisela Barbany, docent och överläkare i klinisk genetik vid Karolinska Universitetssjukhuset och en av de ansvariga bakom studien.

Studien utfördes inom Genomic Medicine Swedens arbetsgrupp för hematologi, i samarbete med SciLifeLab Clinical Genomics, och finansierades av medel från bland annat Science for Life Laboratory Swedish Genomes Program (med stöd från Knut och Alice Wallenberg stiftelsen), Barncancerfonden och Vetenskapsrådet under ramen för ERA PerMed.

Källa: Karolinska Institutet

LIBTAYO® (cemiplimab) i kombination
med kemoterapi för 1:a linjens
behandling av NSCLC¹



NT-rådet rekommenderar Libtayo® (cemiplimab) vid NSCLC i första hand²

- ✓ LIBTAYO i kombination med platinabaserad kemoterapi vid PD-L1 uttryck ≥ 1 %.^{1,2}
- ✓ LIBTAYO som monoterapi vid PD-L1 uttryck ≥ 50 %.^{1,2}

LIBTAYO är godkänt för första linjens behandling av:

- lokalt avancerad NSCLC (ej kandidat för definitiv kemostrålbehandling eller
- metastaserad NSCLC.¹

Läs mer på libtayo.se



Referenser: 1 LIBTAYO® produktresumé. 2. NT-rådets yttranden till regionerna 2023-04-27 och 2021-11-19.

LIBTAYO® (cemiplimab) 350 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, Rx, EF, L01XC33. Cemiplimab är en human monoklonal antikropp riktad mot PD-1 receptorn. **Indikationer:** Kutan skivepitelcancer - LIBTAYO® som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad eller lokalt avancerad kutan skivepitelcancer (mCSCC eller laCSCC) som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller kurativ strålning. Basalcellscancer - LIBTAYO® som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad basalcellscancer (laBCC eller mBCC) vars sjukdom har progredierat medan de stått på hämmare av Hedgehog-signalvägen (HHI) eller som inte tolererar denna typ av läkemedel. Icke-småcellig lungcancer - LIBTAYO® som monoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som uttrycker PD-L1 (i ≥ 50 % av tumörcellerna), utan EGFR-, ALK- eller ROS1-avvikelser och som har:

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

LIBTAYO i kombination med platinabaserad kemoterapi är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som uttrycker PD-L1 (i ≥ 1 % av tumörcellerna), utan EGFR-, ALK- eller ROS1-avvikelser och som har:

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

Livmoderhalscancer - LIBTAYO som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller metastaserad livmoderhalscancer och sjukdomsprogression under eller efter platinabaserad kemoterapi. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Immunrelaterade biverkningar kan inträffa under behandlingen men också efter att behandlingen avslutats. Beroende på biverkningsgraden ska LIBTAYO® dosjusteras eller avbrytas och kortikosteroider administreras. Patienter som behandlas med LIBTAYO® måste få patientguiden och patientvarningskortet som ska hjälpa till att identifiera och rapportera symtom på biverkningar från behandlingen med LIBTAYO®. **Dosering:** Den rekommenderade dosen för LIBTAYO® är 350 mg var tredje vecka, givet som en intravenös infusion under 30 minuter. **Förpackning:** Injektionsflaska innehållande 7 ml (350 mg cemiplimab). För ytterligare säkerhetsinformation och övrig information se www.fass.se. **Kontaktuppgifter:** LIBTAYO® tillhandahålls av Sanofi AB, tel +46 8 634 50 00. Vid frågor om våra läkemedel kontakta infoavd@sanofi.com. Datum för senaste översyn av SPC: juni 2023.

MAT-SE-2300394 (v 1.0) Apr 2023

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

sanofi **REGENERON**

Sanofi och Regeneron samarbetar i ett globalt forsknings- och utvecklingsprogram samt med marknadsföringen av Libtayo® (cemiplimab).
© 2023 Sanofi AB and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved.

OPDIVO + YERVOY + 2 CYKLER KEMOTERAPI VID 1L NSCLC¹

CheckMate 9LA 4-års data
presenterat på ASCO

23% av patienter
med PD-L1-uttryck <1%
fortfarande i livet²

Under ASCO presenterades 4-års data från CheckMate 9LA. Resultaten visade att patienter med metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) som erhöll OPDIVO (nivolumab) + YERVOY (ipilimumab) + 2 cykler kemoterapi fortsatte visa överlevnadsfördelar jämfört med kemoterapi, oavsett PD-L1-uttryck eller histologi.²

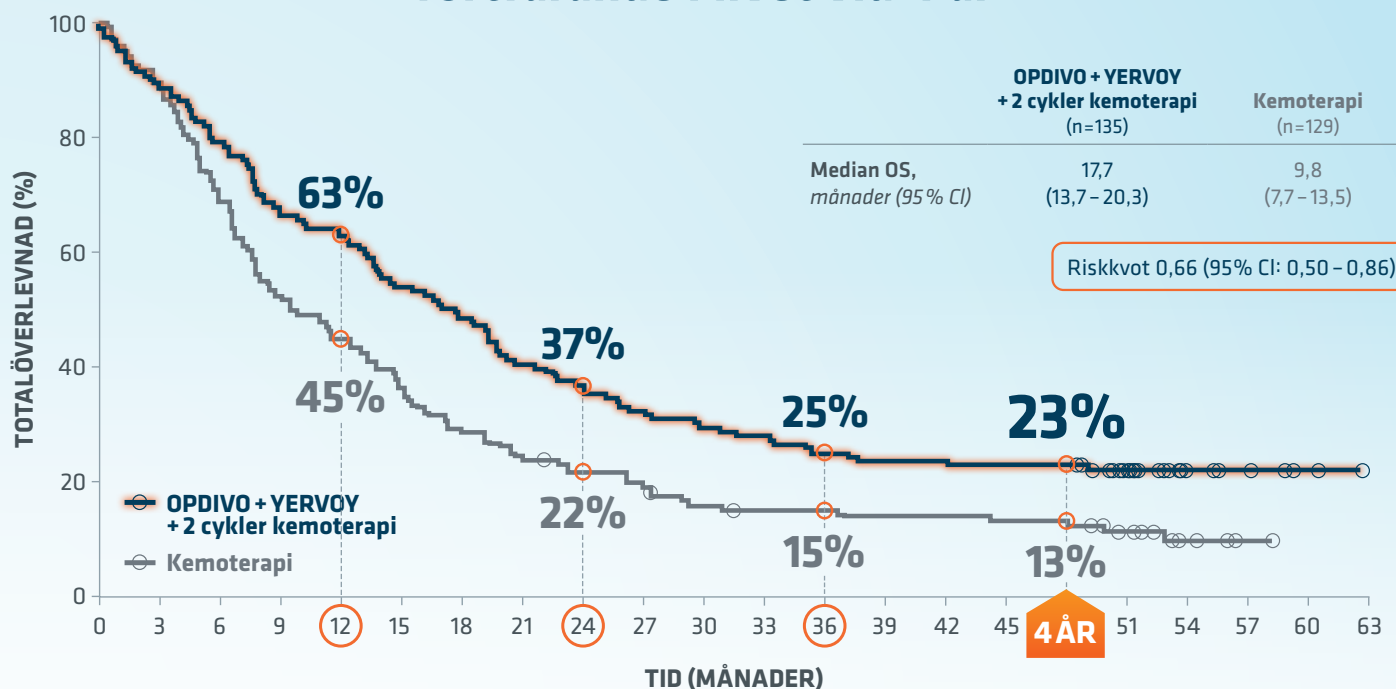


OPDIVO + **YERVOY**
(nivolumab) (ipilimumab)

TID SOM
GÖR
SKILLNAD



Nästan var fjärde patient fortfarande i livet vid 4 år²



Antal patienter i studien

OPDIVO + YERVOY + 2 cykler kemoterapi	135	120	107	90	85	73	66	55	50	44	40	38	34	32	32	31	31	18	8	6	2	0
Kemoterapi	129	116	90	68	58	47	37	32	27	25	19	17	17	16	16	15	15	10	4	1	0	0

Överlevnaden vid 4 år för alla randomiserade patienter som erhöLL OPDIVO + YERVOY + 2 cykler kemoterapi jämfört med kemoterapi var 21% vs 16%. Median OS var 15,8 vs 11,0 månader (HR, 0,74; 95% CI, 0,63 - 0,87).²

Minimum uppföljningstid: 47,9 månader.

- OPDIVO Produktresumé 26 juni 2023.
- Carbone *et al.* First-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + chemotherapy (C) vs C alone in patients (pts) with metastatic NSCLC (mNSCLC) from CheckMate 9LA: 4-y clinical update and outcomes by tumor histologic subtype (THS). ASCO 2023. Poster discussion. LBA9023.

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
- resektabel icke-småcellig lungcancer med hög risk för återfall vars tumörer har PD-L1-uttryck $\geq 1\%$, neoadjuvant behandling i kombination med platinabaserad kemoterapi
- icke-resektabelt malignt pleuramesoteliom, första linjens behandling i kombination med Yervoy

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialitläkare med erfarenhet av cancerbehandling. **Immunrelaterade biverkningar:** Opdivo är associerat med immunrelaterade biverkningar som kan påverka flera system i kroppen samtidigt. Fall med dödlig utgång har förekommit. 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:** Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Fall med dödlig utgång har förekommit. 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. **Andra viktiga varningar och försiktighetsåtgärder:** Yervoy ska undvikas hos personer med allvarlig aktiv autoimmun sjukdom och kan öka avstöttningsrisken hos organtransplanterade patienter. Allvarliga infusionsreaktioner har rapporterats. **Interaktioner:** Användning av systemiska kortikosteroider och annan immunsuppressiv behandling bör undvikas före start av Yervoy på grund av dess möjliga påverkan på den farmakodynamiska aktiviteten. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserat på produktresumé: 31 maj 2023. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

verknings 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. **Andra viktiga varningar och försiktighetsåtgärder:** Kan öka avstöttningsrisken hos organtransplanterade patienter. Allvarliga infusionsreaktioner har rapporterats. **Interaktioner:** Användning av systemiska kortikosteroider och annan immunsuppressiv behandling bör undvikas före start av Opdivo på grund av dess möjliga påverkan på den farmakodynamiska aktiviteten. **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. Baserat på produktresumé: 26 juni 2023. 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 vuxna med:

- metastaserande icke-småcellig lungcancer 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 i kombination med Opdivo som första linjens behandling

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialitläkare med erfarenhet av cancerbehandling. **Immunrelaterade biverkningar:** Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Fall med dödlig utgång har förekommit. 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. **Andra viktiga varningar och försiktighetsåtgärder:** Yervoy ska undvikas hos personer med allvarlig aktiv autoimmun sjukdom och kan öka avstöttningsrisken hos organtransplanterade patienter. Allvarliga infusionsreaktioner har rapporterats. **Interaktioner:** Användning av systemiska kortikosteroider och annan immunsuppressiv behandling bör undvikas före start av Yervoy på grund av dess möjliga påverkan på den farmakodynamiska aktiviteten. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserat på produktresumé: 31 maj 2023. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se



Bröstcancer:

Studie ändrade nationella riktlinjer

BRCA1 och BRCA2 är välkända bröstcancergener som är förknippade med avsevärd ökad risk för ärftlig bröst- och äggstockscancer. Men det finns ytterligare elva gener som är associerade med förhöjd risk för dessa former av cancer. En flerårig nationell studie visar nu att andelen kvinnor med genetiskt fastställd ärftlig bröstcancer fördubblades, genom att inkludera alla gener i screeningtestet.

I en nationell forskningsstudie (SWEA) som inkluderade patienter mellan 2012 och 2018, deltog alla cancergenetiska mottagningar i Sverige. Totalt gjordes utökade genetiska analyser på 4 759 individer, där 4 622 kvinnor hade bröstcancer och/eller äggstockscancer. Detta utgör cirka 85 procent av alla kvinnor i Sverige som utreddes för misstänkt ärftlig bröstcancer (BRCA1 och BRCA2) under dessa år. Ett syfte med studien var att ta reda på hur vanligt det är att en annan gen än BRCA1 eller BRCA2 orsakar sjukdomen.

– Analyserna som gjordes var mer omfattande än vad som varit klinisk rutin och vi granskade tretton gener som vi vet är associerade med förhöjd risk för bröst- och äggstockscancer, för att se hur vanliga dessa genetiska förändringar är i en svensk population. Antalet kvinnor som fick en genetisk förklaring till sin bröstcancer fördubblades genom den nya inkluderande screeningtekniken, säger Hans Ehrencrona, som lett studien och är forskare och docent i klinisk genetik vid Lunds universitet och överläkare vid Laboratoriemedicin, Region Skåne.

Av de tretton studerade generna finns det flera mutationer som är ytterst sällsynta och forskarna ifrågasätter användbarheten att ta med dessa i rutinmässiga gentester.

– Samtidigt gör tekniken med storskalig sekvensering, s.k. NGS, Next Generation Sequencing, det enkelt att göra breda analyser och inkludera välkända gener där man har god kunskap om risken för cancer kopplad till genetiska variationer. Sekvensering är en teknik som används just för att identifiera genetiska varianter, för att på så sätt kunna förebygga insjuknande och skräddarsy behandlingar, säger Anna Öfverholm, doktorand vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet och överläkare vid Sahlgrenska sjukhuset, samt författare till studien.

Källa: Lunds universitet

Tilldelas pris för yngre forskare

Anna Martner, som leder en forskargrupp vid Sahlgrenska Centrum för Cancerforskning, har utsetts till årets mottagare av Fernströmpri-set för yngre forskare. Hennes forskning kan leda till effektivare immunterapi vid flera cancerformer.

Anna Martner får 100 000 kronor som ett personligt pris från Eric K. Fernströms stiftelse. Priset har sedan 1979 delats ut till yngre forskare vid medicinska fakulteter i Sverige.

– Det är verkligen hedrande att få detta pris, säger Anna Martner.

Anna Martners forskningsområde är tumörimmunologi. Hon har studerat detta ämne i Göteborg och under två längre forskningsperioder vid världsledande laboratorier i USA. Hon är sedan i våras universitetslektor vid avdelningen för mikrobiologi och immunologi vid Sahlgrenska akademien.

Anna Martners forskning handlar om hur immunsystemet effektivare kan eliminera cancerceller. Hennes grupp studerar ett enzym, NOX2, som uttrycks på ytan av immunhämmande celler, myeloid-deriverade suppressorceller (MDSC). De syreradikaler som bildas av NOX2 gör att cancerceller inte avlägsnas tillräckligt effektivt av immunsystemets NK-celler och T-celler. I djurmodeller har Anna Martners grupp visat att de syreradikaler som bildas av NOX2 ökar risken för metastasering och gör immunterapi mot cancer mindre effektiv.

Källa: Akademiliv/Sahlgrenska akademien

40 miljoner från Horizon Europe till "dammsugande" mördarceller

Tumörstamceller gömmer sig i kroppen och gör att patienter med aggressiva cancersjukdomar ofta får återfall. Genom att programmera genetiskt, modifierade mördarceller till att "dammsuga" upp de återstående tumörstamcellerna, hoppas man på att kunna hitta mer effektiva behandlingsalternativ. Det internationella forskningsprojektet som leds från Lunds universitet tilldelas nu 40 miljoner av Horizon Europe, för att skräddarsy immunterapi för AML, glioblastom och bukspottkörtelcancer.

Vi har runt två miljoner mördarceller (så kallade natural killer-cells, NK-celler) i vår kropp, som är viktiga i försvaret mot olika cancersjukdomar och infektioner. Mördarcellerna har väckt forskarnas intresse för hur de kan användas vid immunterapi för cancer. Niels-Bjarne Woods är stamcellsforskare vid Lunds universitet och leder det forskarteam som nyligen upptäckt att det finns en metabolisk växel som kan öka produktionen av mördarceller.

– I våra celler finns mitokondrier som fungerar som ett minikraftverk för cellfunktion. Genom att mata mitokondrierna, likt du lägger ved till brasan, kunde vi påverka hur immunförsvarsceller utvecklades och detta ledde till högre nivåer av mördarceller, säger Niels-Bjarne Woods.

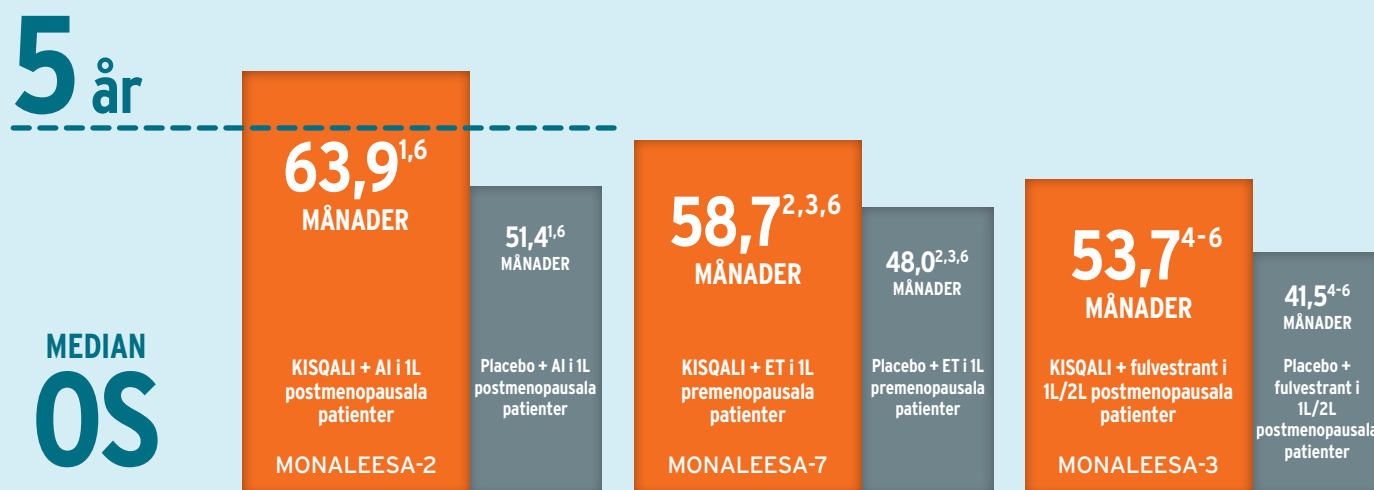
Nu har forskargruppen vid Lunds universitet tillsammans med samarbetspartners vid Rigshospitalet Köpenhamn, Hannover Medical School samt biopharmaföretaget Amniotics tilldelats 40 miljoner kronor från EIC, som är en del av Horizon Europe. I forskningsprojektet HyperTargIPs-NK ska de tillsammans undersöka hur mördarceller kan skräddarsys för behandling av cancerformerna AML (akut myeloid leukemi), glioblastom (hjärntumör) och bukspottkörtelcancer. Alla dessa är aggressiva varianter av cancer med mycket dålig prognos.

Källa: Lunds universitet

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, L01EF02

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. **Beredningsform och förpackningar:** 200mg filmdragerade tabletter i blisterförpackningar om 63, 42 eller 21 tabletter (motsvarande daglig dos om 600, 400 respektive 200 mg). **Indikation:** KISQALI är indicerat för behandling av kvinnor med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en 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



AI-stödd modell för säker mammografi-screening

AI-stödd screening är ett säkert alternativ till dagens traditionella dubbelavläsning av radiologer och kan minska arbetsbördan för en hårt belastad profession. Det visar nu en prospektiv, randomiserad studie som undersökt hur säkert det är att använda AI i mammografiscreening. Studien, som letts av forskare från Lunds universitet, publiceras i The Lancet Oncology.

Varje år kallas cirka en miljon kvinnor till mammografiundersökningar i Sverige. De röntgenbilder som tas granskas av två bröstradiologer, en kompetens det idag råder stor brist på. Det har talats mycket om att AI kan stärka mammografiscreeningen, men hur detta ska genomföras på bäst sätt och vad det har för betydelse är fortfarande oklart. För att veta säkert vad som händer när radiologer granskar med stöd från AI, behövs framåtblickande, så kallade prospektiva studier, där kvinnor slumpas till AI-stödd screening eller till vanlig screening, något som inte tidigare genomförts.

– I vår studie har vi låtit AI identifiera de undersökningar som har ökad risk för bröstcancer, vilka sedan har granskats av två läkare. Övriga undersökningar har enbart granskats av en läkare. I granskningen har läkaren/läkarna haft hjälp av AI som markerat misstänkta fynd i bilden, säger Kristina Lång, forskare och docent i diagnostisk radiologi vid Lunds universitet och överläkare vid Unilabs mammografienhet i Malmö.

Totalt inkluderades 80 033 kvinnor som slumpmässigt fördelades i två grupper: 40 003 kvinnor i gruppen med AI-stödd screening och 40 030 i gruppen som granskades av två radiologer.

– Vi fann att granskning med AI resulterade i 20 procent fler cancerfall (244 vs. 203) än i den grupp där två radiologer bedömde röntgenbilderna, men bara tre fler falska positiva, det vill säga där cancermisstanken försvann efter kompletterande utredning, säger Kristina Lång.

Samtidigt minskade arbetsbördan för radiologen med 44 procent. Tidsaspekten är betydande. Kristina Lång förklarar att en radiolog granskar i snitt 50 mammografiundersökningar på en timme. Omräknat innebär det att AI sparade in fem månaders jobb på de 40 000 screeningundersökningarna i gruppen som granskades med AI.

– Studien har genomförts på ett och samma ställe och man behöver nu undersöka om resultaten står sig under andra förutsättningar, exempelvis med andra läkare och med andra AI-algoritmer. Det kan finnas andra tillvägagångssätt att använda AI på i mammografiscreeningen, men även dessa behöver undersökas prospektivt, konstaterar Kristina Lång.

Källa: Lunds universitet

Studerar nytt sätt behandla ovanlig hjärntumör hos barn

Barncancerfonden delar sedan 2022 ut uppstartsbidrag för att stimulera till ett ökat svenskt deltagande i internationella studier. Nu innebär satsningen att en ny studie för en ovanlig hjärntumördiagnos kan starta till hösten. Ett av målen är att se om det går att ersätta strålning av hjärnan, som kan ge svåra biverkningar, med intensivare läkemedelsbehandling.

Atypisk teratoid rabdoid (ATRT) tumör är en ovanlig högmalign embryonal hjärntumör som drabbar riktigt små barn, hela 70 procent diagnostiseras före tre års åldern. Sjukdomen kan vara medfödd och den drabbar ungefär två barn per år i Sverige, berättar Kleopatra Georgantzi, överläkare på Karolinska Universitetssjukhuset där hon bland annat också är läkemedelsvarig på barnonkologen.

ATRT är en typ av cancer som idag har dålig prognos, trots att en kombination av behandlingar görs. Särskilt barn under ett år som inte kan få strålbehandling på grund av risken för biverkningar har ökad risk för återfall eller att avlida på grund av sjukdomen. Kleopatra Georgantzi har under våren beviljats medel från Barncancerfonden för att svenska barn ska gå delta i ett internationellt studieprotokoll för behandling av barn med atypisk teratoid rabdoid tumör (ATRT).

Studien är en randomisering mellan strålbehandling och trippel högdos och målet är att hitta det bästa behandlingsalternativet för barn med ATRT mellan 12 och 35 månader. Barnen som ingår i studien kommer att erbjudas en mer intensiv trippel högdosbehandling, något som har visat sig kunna ge en bättre överlevnad utan svåra biverkningar.

Källa: Barncancerfonden

Bra kondition i övre tonåren kopplat till lägre cancerisk

Män med bra kondition i övre tonåren har lägre risk för flera olika cancerformer senare i livet. Framför allt gäller detta cancer i magtarmkanalen. Det visar en studie vid Göteborgs universitet.

Att fysisk aktivitet kan förebygga vissa typer av cancer är känt sedan tidigare. Det som nu studerats är kopplingen mellan fysisk kondition vid mönstring och risken att senare insjukna i 18 olika cancerformer.

Analyserna bygger på data om 1 078 000 män som mönstrade i Sverige under åren 1968–2005, med en snittålder på 18 år. Alla resultat var oberoende av eventuell övervikt eller fetma, vilket är personerna mönstrade, samt föräldrarnas utbildningsnivå.

Studien som publiceras i tidskriften British Journal of Sports Medicine visar att bra kondition vid mönstring följdes av lägre risk att utveckla cancer i huvud-halsområdet, matstrupen, magsäcken, bukspottkörteln, levern, tjocktarmen, ändtarmen, njurarna och lungorna.

Kopplingarna till kondition var starkast för cancersjukdomar i magtarmkanalen, däribland cancer i matstrupe och lever med en cirka 40-procentigt lägre risk för personer med bra kondition vid mönstring. Motsvarande för cancer i magsäck och tjocktarm var en cirka 20-procentigt lägre risk.

Uppgifterna om rökning var knapphändiga, men sannolikt var personerna med bra kondition oftare rökfria. Detta tros förklara en del av den starka kopplingen mellan sämre kondition och cancer i matstrupe och lever, samt hela kopplingen mellan sämre kondition och lungcancer.

Källa: Göteborgs universitet

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 encorafenib 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 encorafenib 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:** Encorafenib metaboliseras främst av CYP3A4. Samtidig administrering av encorafenib 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** ▼
(encorafenib)

"Är oetiskt att ingjuta falska förhoppningar"

Vi är flera företrädare för svensk vård av patienter med pankreascancer som blev förbryllade när vi läste Åke Andrén Sandbergs (hädanefter ÅAS) inlägg angående den portugisiska privatkliniken Botton Champalimaud Pancreatic Cancer Center i förra numret av Onkologi i Sverige.

Som tidigare mångåriga medarbetare vid Karolinska Universitetssjukhuset, på just den enhet som behandlar pankreascancer, tänker vi att ÅAS borde känna till den gedigna vetenskapliga evidensen som finns runt vikten av centralisering av högspecialiserad vård, inte minst pankreaskirurgi. Där är vi i Sverige ett föregångsland i Europa (och världen) med endast sex universitetssjukhus som utför pankreaskirurgi, till skillnad från de otaliga enheter som finns i exempelvis Tyskland. Vidare tänker vi att ÅAS också borde förstå vikten av en teambaserad vård, och att vi i modern, högspecialiserad och centraliserad sjukvård inte kan tillåta ett system som står och faller med en enskild individ. Därför blir det närmast besynnerligt att läsa debattartikeln som uppmanar svenskar att åka till en privatlinik i Portugal för att bli behandlade av en visserligen mycket erfaren, men i Tyskland pensionerad kirurg,

Både Karolinska Universitetssjukhuset och Skåne Universitetssjukhus har blivit ackrediterade Comprehensive Cancer Center genom den europeiska organisationen Organisation of European Cancer Institutes. Ett kvitto på att man vid dessa sjukhus erbjuder ett omfattande, multidisciplinärt omhändertagande av cancerpatienter. Vi har även genom ett flertal studier sett att vi vid benchmarking mot andra framstående enheter i Europa och världen står oss mycket bra med den vård vi erbjuder patienter med pankreascancer.

När ÅAS hävdar att samtliga svenskar med rätt till sjukvård i Sverige skulle få ersättning från Försäkringskassan för denna vård på en privatlinik i Portugal räcker det med en enkel sökning på Försäkringskassans hemsida för att se att detta påstående är vilseledande (<https://www.forsakringskassan.se/privatperson/flytta-jobba-studera-eller-fa-varduutomlands/planerad-varduutomlands>). Det går lätt att se att de kriterier som anges för att få ett förhandstillstånd inte uppfylls så länge väntetiden till behandling är medicinskt försvarbar. Vi har sedan en längre tid regelbunden kontakt mellan de enheter som utför pankreaskirurgi i Sverige för att erbjuda svenska pa-

tienter så kort väntetid som möjligt oavsett var i landet man bor, i händelse att väntetiden på en ort blivit för lång.

Vi tycker att det är svårt att förstå ÅAS motiv med sitt inlägg. Vi anser också att det är oetiskt att ingjuta falska förhoppningar hos de patienter som drabbas av pankreascancer genom att felaktigt påstå att det kommer vara en avgörande skillnad ifall de åker till Lissabon, trots att vi vet att så inte är fallet.

Vi tror att vi genom ovanstående redan besvarat de uppmaningar som ÅAS riktar till oss som behandlar patienter med pankreascancer sist i sitt inlägg. Men som avslutning kan vi ändå kommentera dessa kort. Det är rimligt att tro att svenska patienter helst vill bli behandlade på en svensk enhet med resultat som står sig i internationell jämförelse i stället för att resa till Portugal. Angående remissbegäran från eventuell patient till privatkliniken i Lissabon så hänvisar vi till Försäkringskassans regler för detta. Sist men inte minst så bedriver vi ett flertal gemensamma forskningsstudier mellan enheterna i Sverige, såväl som med många andra världsledande enheter i Europa och övriga världen. Allt i syfte att förbättra behandlingen av patienter som drabbas av pankreascancer.

ERNESTO SPARRELID, ÖVERLÄKARE LEVER- OCH PANKREASKIRURGI, DOCENT, VERKSAMHETSCHEF, ME ÖVRE BUK, KAROLINSKA COMPREHENSIVE CANCER CENTER

STEFAN GILG, ÖVERLÄKARE, SEKTIONSCHEF LEVER- OCH PANKREASKIRURGI, ME ÖVRE BUK, KAROLINSKA COMPREHENSIVE CANCER CENTER

CHRISTINA LINDER STRAGLIOLOTTO, ÖVERLÄKARE, SEKTIONSCHEF FÖR GI ONKOLOGI, ME ÖVRE BUK, KAROLINSKA COMPREHENSIVE CANCER CENTER

MARIA GUSTAFSSON LILJEFORS, ÖVERLÄKARE ONKOLOGI, DOCENT, ME ÖVRE BUK, KAROLINSKA COMPREHENSIVE CANCER CENTER

MATTHIAS LÖHR, ÖVERLÄKARE PANKREATOLOGI, PROFESSOR, ME ÖVRE BUK, KAROLINSKA COMPREHENSIVE CANCER CENTER

BODIL ANDERSSON, ÖVERLÄKARE LEVER- OCH PANKREASKIRURGI, DOCENT, VO KIRURGI OCH GASTROENTEROLOGI, SKÅNE COMPREHENSIVE CANCER CENTER

JENNY RYSTEDT, ÖVERLÄKARE LEVER- OCH PANKREASKIRURGI, SEKTIONSCHEF ÖVRE BUK OCH ENDOKRIN/SARKOM, VO KIRURGI OCH GASTROENTEROLOGI, SKÅNE COMPREHENSIVE CANCER CENTER

CAROLINE WILLIAMSSON, ÖVERLÄKARE LEVER- OCH PANKREASKIRURGI, VO KIRURGI OCH GASTROENTEROLOGI, SKÅNE COMPREHENSIVE CANCER CENTER

BOBBY TINGSTEDT, ÖVERLÄKARE LEVER- OCH PANKREASKIRURGI, PROFESSOR, VO KIRURGI OCH GASTROENTEROLOGI, SKÅNE COMPREHENSIVE CANCER CENTER, ORDFÖRANDE FÖR VÅRDPROGRAMGRUPPEN OCH STYRGRUPPEN FÖR NATIONELLT KVALITETSREGISTER FÖR BUKSPOTTKÖRTELCANCER

Replik direkt:

The times they are a-changing

Tack för svaret på min artikel om det nya Europeiska Cancercentret i Lissabon. Jag kan hålla med om nästan allt mina tidigare kolleger skriver, förutom att de inte förstått EU-direktivet om fri rörlighet för patienter (se faktarutan här intill som är tagen från Socialstyrelsens webbplats – jag har dessutom varit ansvarig i Region Skåne för handläggningen av detta åt Försäkringskassan så jag vet att den vård man kan få i Sverige har man också rätt att söka utomlands och få betald).

Det viktigaste i Sparrelids, Gilgs och Linder Stragliolottos framställning tror jag är att de framhäver att det är bäst om man kan få vården nära hemmet om den är bra. Jag håller helt med.

Men ... Karolinskaläkarna har inte förstått intentionen med min artikel. Min avsikt var inte att vi ska börja skicka patienter utomlands om de kan få lika bra vård här hemma, men avsikten var att få svenska specialister att förstå att perspektiven ändrar sig med tiden. Världen öppnar sig också för patienter med allvarliga sjukdomar, inte minst genom internet.

Vi kan fortsätta tro att det är bara vi som kan och att ingen kan bättre än vi. Så är det emellertid inte. Messi och Neymar spelar bättre fotboll än vad våra bästa allsvenska fotbollsspelare gör. De forskningsresurser nära kliniken jag redogjorde för i Lissabon är långt bättre än vad vi kan uppvisa i Sverige, deras pa-

tienttillvändhet är också bättre i många avseenden och deras team-arbeten med all sannolikhet minst lika bra (förlåt om jag skrev otydligt om detta tidigare – det är inte en "one-man-show" i Lissabon). Detta kommer naturligtvis också våra svenska patienter att förstå.

Således, se med öppna ögon på att det finns alternativ för de svenska patienterna. Vi ska inte defensivt bara försvara hur bra vi är utan delta i en allmän utveckling där vi kan lära av andra som kommit längre än vi – kanske samarbeta. Patienterna bör få den bästa vård som är möjlig; närheten till hemmet är då en viktig faktor, men den betyder inte allt.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG

EU-direktiv

Fri rörlighet för patienter

Det så kallade patientrörlighetsdirektivet fastställer reglerna för patienters rättigheter vid vård i annat EU-land vilket innebär:

- EU-medborgare har möjlighet att söka och få hälso- och sjukvård och tandvård i ett annat EU-land
- Få kostnaderna för denna vård ersatt av hemlandet
- Patienten behöver inte i förväg söka tillstånd för vården
- Försäkringskassan är kontaktpunkt för personer bosatta i Sverige som vill söka vård i övriga EU.



För första gången innehar en kvinna posten som ordförande i Cancerfondens forskningsnämnd. I maj tog professor Malin Sund över ordförandeklubban från professor Klas Kärre som innehaft tjänsten i tio år.

– Att vara första kvinnan på ett jobb är inget nytt för mig, det har präglat hela min karriär, säger kirurgen Malin Sund, som känner stolthet över det nya uppdraget och ser fram mot att få vara med och påverka strategier inom svensk cancerforskning.

Den internationellt uppmärksammade cancerforskaren Malin Sund, som delar sin tid mellan Umeå universitet och universitetssjukhus och Helsingfors universitetssjukhus, är inte obekant med Cancerfondens verksamhet. Hon har tidigare, mellan 2015 och 2021, varit vice ordförande i Cancerfondens forskningsnämnd och är således väl insatt i verksamheten. Förra året delade forskningsnämnden ut omkring 900 miljoner kronor till svensk cancerforskning, ett mål är att på sikt kunna dela ut en miljard.

– Det är ett stort och ansvarsfullt uppdrag att leda arbetet i nämnden. Cancerfonden, som åtnjuter stort förtroende hos både allmänheten och professionen, är ju den största bidragsgivaren till svensk cancerforskning. Det är en kvalitetsstämpel att få anslag från Cancerfonden, konstaterar Malin Sund som själv tidigare beviljats anslag till sin egen forskning inom bukspottkörtelcancer, med fokus på att hitta nya biomarkörer för att kunna upptäcka denna svårbehandlade sjukdom tidigare än vad som är fallet idag.

Malin Sund, som är född i Karleby i Finland 1972, läste medicin i Uleåborg och forskade parallellt om bindväv och kollagen. Hon disputerade 2001 och efter en postdoc på Harvard University i Boston började hon en specialistutbildning i kirurgi vid Norrlands universitetssjukhus och startade så småningom sin egen forskargrupp. Hon har publicerat över 200 vetenskapliga artiklar och är idag professor i kirurgi vid Helsingfors och Umeå universitet samt överläkare vid Helsingfors universitetssjukhus.

FÄRRE KVINNOR SÖKER MEDEL

– Jag arbetar 80 procent i Helsingfors och 20 i Umeå. Eftersom jag är en strukturerad person som är van att planera ordentligt blir det inga problem för mig att hinna med det nya ordförandeskapet. Mitt fokus kommer att ligga på att utveckla nya strategier för anslagsverksamheten. Årets ansökningar har redan kommit in och arbetet med att bedöma dem pågår som bäst.

I mars publicerade Cancerfonden sin forskningsstatistik som bland annat visar att färre kvinnor än män söker pengar

till forskningsprojekt – och att de som söker dessutom ofta söker lägre belopp. Förra året beviljade Cancerfonden 610 forskningsprojekt till en sammanlagd summa på 1 879 650 kronor – av dessa medel har 53 procent gått till män och 47 till kvinnor.

Kirurgen Malin Sund, som är van att arbeta i ett mansdominerat område, är medveten om den ojämna anslagsstatistiken.

– Vi kommer att hålla ögonen på detta och utgår alltid från att finansiera den allra bästa cancerforskningen. Vi bedömer forskningsprojekten efter de kvalitetskriterier vi har och kan ju bara bevilja ansökningar som kommer in. Det vi kan se är att många av de nya projekten som beviljas medel leds av kvinnor, att det är en mer jämn genusfördelning idag. Det finns också många seniora kvinnliga forskare bland dem som idag får de högsta anslagen, säger hon och tillägger att hon ser med tillförsikt på utvecklingen inom detta jämställdhetsområde.

VÄRNAR TRANSLATIONELL FORSKNING

Ett annat område som ligger henne varmt om hjärtat är translationell forskning. Hon har själv alltid arbetat parallellt med forskning och klinisk verksamhet och ser ett behov av ökade satsningar på såväl grundforskning som kliniska studier.

– Resan från grundforskning till att resultaten når kliniken behöver kortas ned. Det tar alldeles för lång tid idag innan resultaten kommer patienterna till godo. Vi vill utveckla strategier som kan snabba på den processen, men samtidigt är kliniska prövningar allt svårare att genomföra i den tungt belastade vården idag.

Cancerfonden har under lång tid gjort speciella strategiska satsningar på just kliniska prövningar och strålbehandlingsforskning.

– Vi kommer att göra utvärderingar för att undersöka vad våra tidigare strategiska forskningssatsningar har lett till hittills, om de har gett de resultat vi hoppades på.

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



FOTO: JAN LINDMARK

A photograph of Professor Malin Sund, a woman with blonde hair and glasses, wearing a light blue V-neck sweater and dark blue trousers. She is standing outdoors with her arms crossed, leaning against a birch tree trunk. In the background, there is a red brick building and some greenery. The lighting is bright, suggesting a sunny day.

Professor Malin Sund, stolt och glad ny ordförande i Cancerfondens forskningsnämnd, delar sin tid mellan Björkarnas stad (Umeå) och Helsingfors.

”Vara första kvinnan har präglat hela min karriär”

A photograph of a man with short brown hair and a light beard, smiling broadly and looking towards the right. He is wearing a dark blue jacket. In the foreground, there is a blurred view of a dinner table with various fruits like grapes and oranges, and a glass of water. The background is a soft-focus indoor setting with light-colored walls and a window.

Vad spelar roll *för hur kvinnor mentalt klarar av* bröstcancer?



En av tio kvinnor får bröstcancer under sin levnad. De flesta överlever. Men den mentala återhämtningen varierar från person till person. En ny avhandling från institutionen för psykologi vid Lunds universitet har undersökt den personliga förmågan att hantera kris-situationer. Tre omständigheter visade sig vara särskilt viktiga.

Här beskriver forskaren bakom studien, **Katarina Velickovic**, senaste nytt på området.

Att få bröstcancer är en livsförändrande och potentiellt traumatisk upplevelse. Från screening till diagnos och behandling upplever kvinnor med bröstcancer en rad skeenden som är både fysiskt och psykiskt påfrestande. Att upptäcka en knöl i bröstet eller att bli kallad tillbaka efter en mammografiscreening kan vara chockerande. Väntan på att få diagnosen kännetecknas av stor osäkerhet, vilket kan vara mer stressande än själva undersökningsprocedurerna (Flory & Lang, 2011).

Kort efter diagnosen börjar behandlingen. Bröstcancerbehandling är ofta komplex. Olika typer av behandling omfattar olika biverkningar och psykosociala problem. Stressfulla händelser upphör dock inte med behandlingen. Det kan vara svårt att lämna cancerupplevelsen bakom sig på grund av osäkerheten om huruvida cancer kommer att återkomma. Kvinnor är ofta rädda för återfall och blir mer försiktiga av vad de tror är tecken på att cancer kan ha kommit tillbaka eller spridit sig i kroppen.

Stress är därför en naturlig del av bröstcancerupplevelsen. Hur människor upplever och reagerar på stressiga händelser varierar. Händelser som vissa upplever som extremt stressande kan av andra uppfattas som mindre stressfaktorer. Vissa människor klarar dessutom av att hantera stressiga händelser effektivt och snabbt, medan andra kan kämpa under en lång tid och drabbas av en rad olika konsekvenser, till exempel depression och ångest. Ett begrepp från psykologin som handlar om hur vi reagerar på stressiga upplevelser kallas resiliens eller *motståndskraft*.

KOMPLEXT BEGREPP

Motståndskraft avser en persons förmåga att upprätthålla en god funktion inför negativa upplevelser (Fletcher & Sarkar, 2013), till exempel bröstcancer. Även om motståndskraft främst undersöks inom psykologin är det ett komplext begrepp som även har biologiska komponenter, med tanke på att den direkt relaterar till de adaptiva fysiologiska och psy-

kologiska stressreaktionerna (Feder, Nestler & Charney, 2009). Därför verkar motståndskraft bero på både psykosociala faktorer och biologiska faktorer, som är mindre eller mer formbara.

” Forskning om psyko-sociala komponenter av motståndskraft har visat att motståndskraftiga individer har större kognitiv flexibilitet och använder aktiva coping-strategier som planering och problemlösning.

Forskning om psykosociala komponenter av motståndskraft har visat att motståndskraftiga individer har större kognitiv flexibilitet och använder aktiva copingstrategier som planering och problemlösning. De verkar använda effektiva strategier för känsloreglering, till exempel cognitive reappraisal, och är optimistiska och positiva. Andlighet och religion verkar också spela en roll i många kulturella sammanhang. Socialt stöd är en annan definierande komponent för motståndskraft, liksom öppenhet för att ta emot stöd från andra (Southwick, Vythilinga & Charney, 2005).

Forskningen om de biologiska komponenterna i motståndskraft är mycket varierande och har bland annat fokuserat på hormoner, neurotransmittorer och neuropeptider som är involverade i stressreaktionen, epigenetiska mekanis-

mer och immunsystemets roll. Motståndskraft verkar vara förknippad med ett effektivt avslutande av stressreaktionen genom att hämma ökningen av kortisol och kortikotropinfri-sättande hormon (de Kloet, Joels & Holsboer, 2005). Epigenetiska mekanismer kan också spela en viktig roll för motståndskraften. Motgångar i ett tidigt liv kan utlösa en rad epigenetiska förändringar för att förbereda en person för potentiella utmaningar under livet (Feder, Nestler & Charney, 2009). Viktigt är att den biologiska forskningen om motståndskraft innebär att ett motståndskraftigt svar på stress inte bara innebär en avsaknad av patologi, utan att det är en mycket aktiv process (Cathomas et al., 2019).

Motståndskraft verkar alltså vara ett komplext konstrukt som består av en mängd olika faktorer. Det är därför svårt att mäta motståndskraft, och olika skalor har utvecklats. En av de mest använda skalorna för att mäta motståndskraft är Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC; Connor & Davidson, 2003). Författarna till CD-RISC utvecklade skalan genom att granska litteraturen om motståndskraft. De tog fram 25 punkter som rör olika komponenter av motståndskraft. CD-RISC har använts i samband med bröstcancerforskning för att undersöka betydelsen av motståndskraft när det gäller att hantera bröstcancer. Kvinnor med bröstcancer som får högre poäng på CD-RISC visade sig uppleva mindre känslomässig oro efter att ha fått diagnosen, de är mindre benägna att drabbas av depression och ångest och de har en högre livskvalitet (se Molina et al., 2016 för en review).

SVENSKA FÖRHÅLLANDEN I FOKUS

Motståndskraft verkar alltså vara en viktig faktor för att förutsäga både positiva och negativa konsekvenser vid bröstcancer. Komponenterna i motståndskraften verkar dock åtminstone delvis bero på det kulturella sammanhanget. Ny forskning om vikten av motståndskraft vid återhämtning från bröstcancer som vi genomförde i södra Sverige har gett insikter om vad motståndskraft innebär i den svenska miljön.

För att kunna bedöma motståndskraft inom onkologin är det viktigt att se till att det instrument vi använder har god validitet. För att uppnå detta undersökte vi egenskaperna hos CD-RISC i en svensk icke-klinisk kontext (Velickovic et al., 2020). Intressant nog var det två punkter från instrumentet som inte fungerade bra eftersom de inte korrelerade med de andra punkterna. Dessa två punkter avser andlighet och religiös komponent, som ofta har visat sig vara viktiga komponenter i motståndskraft i andra sammanhang. Dessa resultat tyder på att den religiösa och andliga komponenten i den svenska kontexten kanske inte är förknippad med andra, mer allmänna aspekter av motståndskraft. Ändå fann vi att instrumentet överlag fungerar bra i den svenska kontexten (Velickovic et al., 2020).

Efter att ha säkerställt att CD-RISC kan användas på ett tillförlitligt sätt i forskningssammanhang i Sverige undersökte vi om motståndskraft vid diagnosen kan förutsäga bröstcancerpatienters livskvalitet under en ettårsperiod på ett urval av 980 nydiagnostiserade patienter. Vi fann att patienternas psykiska hälsa är lägre än det svenska genomsnittet direkt efter diagnosen, troligen på grund av den osäkerhet och chock som det innebär att få en bröstcancerdiagnos (Velickovic et al., 2022).



” Även om sjukdomen i sig är okontrollerbar verkar kvinnor med hög motståndskraft ha en känsla av kontroll över andra aspekter av sin erfarenhet. De lyckades till exempel behålla sina normala rutiner både under och efter behandlingen.

Deras psykiska hälsa förbättras dock inom ett år, troligen eftersom patienterna har fått tid att anpassa sig psykologiskt. Intressant nog hade de mycket motståndskraftiga patienterna en genomsnittlig eller över genomsnittlig nivå av psykisk hälsa från diagnos till ett år efter. Det verkar som om motståndskraftiga patienter lyckas undvika att uppleva negativa psykologiska effekter av en sådan händelse, antingen för att de inte uppfattar den som mycket stressande eller för att de har effektiva copingstrategier. Motståndskraft var också förknippad med fysiskt hälsorelaterad livskvalitet. Ett av de starkaste sambanden som hittades i den här studien var det mellan motståndskraft och allmän hälsa, enligt patienternas självrapporteringar.

tering. Dessa resultat visar att användningen av ett mått på motståndskraft som CD-RISC i den kliniska miljön kan hjälpa oss att identifiera de patienter som sannolikt kommer att få en långsammare återhämtning, både när det gäller psykisk och fysisk hälsa.

KVINNOR INTERVJUDES

Det verkar alltså som om motståndskraft är en användbar prediktor för livskvalitet hos bröstcancerpatienter. För att kunna förbättra motståndskraften hos bröstcancerpatienter är det dock nödvändigt att förstå de specifika processerna och komponenterna i ett motståndskraftigt svar på bröstcancer.

För att besvara denna fråga intervjuade vi 25 kvinnor som tidigare haft bröstcancer och som antingen hade en extremt hög eller en extremt lågt poäng på motståndskraft (Velickovic, 2022). På så sätt kunde vi jämföra och kontrastera deras levda erfarenheter för att kunna peka ut viktiga aspekter av ett motståndskraftigt svar på bröstcancer.

En viktig aspekt som vi identifierade var agens, eller kontroll. Även om sjukdomen i sig är okontrollerbar verkar kvinnor med hög motståndskraft ha en känsla av kontroll över andra aspekter av sin erfarenhet. De lyckades till exempel behålla sina normala rutiner både under och efter behandlingen. De noterade också att de kunde kontrollera de känslor och tankar som uppstod under processen och hålla oron på avstånd. Motståndskraftiga kvinnor hade också en inställning att deras hälsa och välbefinnande ligger inom deras kontroll och var därför mer medvetna om de aktiviteter som hjälpte dem att må bättre under bröstcancerbehandlingen.

En annan viktig aspekt av motståndskraft var socialt stöd. Kvinnor med lägre motståndskraft rapporterade ofta att de inte hade någon som stödde dem under sin bröstcancer. De källor till socialt stöd som kvinnorna ansåg vara viktiga var familj, vänner, men också kvinnor som haft bröstcancer tidigare och som kunde ge dem praktiskt och känslomässigt stöd, samt kvinnor som genomgick bröstcancerbehandling samtidigt med dem. Slutligen konstaterades också att kvinnornas sätt att konceptualisera sin bröstcancerupplevelse var en viktig del av en motståndskraftig reaktion.

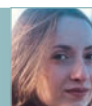
Kvinnor med hög motståndskraft tycktes betrakta sin erfarenhet som ett avslutat kapitel, och deras cancer avlägsnades med en operation, medan den adjuvanta behandlingen endast var förebyggande. Kvinnor med låg motståndskraft verkade däremot se sin bröstcancer som ett hot som kan komma tillbaka när som helst. De blev därmed mer känsliga för varningssignaler på cancer och upplever fortfarande negativa konsekvenser av sin bröstcancer, som att de grubblar över upplevelsen, känner sig svagare och inte känner sig som samma person som tidigare.

Sammantaget tyder dessa resultat på att ett motståndskraftigt svar på stress är en viktig del i hanteringen av stressfaktorer som bröstcancer. Interventioner för att öka motståndskraften kan därför vara användbara i den kliniska miljön.

REFERENSER

- Cathomas, F., Murrough, J. W., Nestler, E. J., Han, M.-H., & Russo, S. J. (2019). Neurobiology of resilience: Interface between mind and body. *Biological Psychiatry*, 86(6), 410–420. doi:10.1016/j.biopsych.2019.04.011.
- Connor, K. M., & Davidson, J. R. (2003). Development of a new resilience scale: The Connor–Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depression and Anxiety*, 18(2), 76–82. doi:10.1002/da.10113
- de Kloet, E. R., Joels, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 463–475. doi:10.1038/nrn1683
- Feder, A., Nestler, E. J., & Charney, D. S. (2009). Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 446–457. doi:10.1038/nrn2649
- Fletcher, D., & Sarkar, M. (2013). Psychological resilience: A review and critique of definitions, concepts and theory. *European Psychologist*, 18(1), 12–23. doi:10.1027/1016-9040/a000124
- Flory, N., & Lang, E.V. (2011). Distress in the radiology waiting room. *Radiology*, 260, 166–173. doi:10.1148/radiol.11102211
- Molina, Y., Yi, J. C., Martinez-Gutierrez, J., Reding, K. W., Yi-Frazier, J. P., & Rosenberg, A. R. (2014). Resilience among patients across the cancer continuum: Diverse perspectives. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 18(1), 93–101. doi:10.1188/14.CJON.93-101
- Southwick, S. M., Vythilingam, M., & Charney, D. S. (2005). The psychobiology of depression and resilience to stress: Implications for prevention and treatment. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 255–291. doi:10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143948
- Velickovic, K., Rahm Hallberg, I., Axelsson, U., Borrebaeck, C.A.K., Ryden, L., Johnsson, P., & Månsson, J. (2020). Psychometric properties of the Connor–Davidson Resilience Scale (CD-RISC) in a non-clinical population in Sweden. *Health and Quality of Life Outcomes*, 18, 132. doi:10.1186/s12955-020-01383-3
- Velickovic, K., Borrebaeck, C.A.K., Bendahl, P.-O., Hegardt, C., Johnsson, P., Richter, C., Ryden, L., & Hallberg, I. (2022). One-year recovery from breast cancer: Importance of tumor and treatment-related factors, resilience, and socio-demographic factors for Health-Related Quality of Life. *Frontiers in Oncology*, 12. doi:10.3389/fonc.2022.891850
- Velickovic, K., Johnsson, P., Månsson, J., & Lundberg, T. (2023). "You can't influence illness, but you can influence everything else": Women's diverse experiences and aspects of resilience in the context of breast cancer. Manuscript under review.

KATARINA VELICKOVIC, PHD, FORSKARE VID
INSTITUTIONEN FÖR PSYKOLOGI, LUNDS UNIVERSITET,
KATARINA.VELICKOVIC@MED.LU.SE



Förlängt doseringsintervall – färre sjukhusbesök^{1#}

Visste du att KEYTRUDA kan doseras var
6:e vecka istället för var 3:e vecka?^{1*†}

Vid behandling i monoterapi eller i kombination med tablettbehandling. * Gäller vuxna personer.
† För pediatrika patienter med cHL, se fass.se. † 200 mg var tredje och 400 mg var sjätte vecka.



KEYTRUDA® (pembrolizumab), 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.
Antineoplastiska medel, PD-1/PDL-1-hämmare, L01FF02, Rx, Subventioneras ej, SPC
03/2023

INDIKATIONER:

Melanom

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

Ikke-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 $\geq 50\%$ av tumörcellerna (tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$) och som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK.
- lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC vars tumörer uttrycker PD L1 i $\geq 1\%$ av tumörcellerna (TPS $\geq 1\%$) 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 ikke-skivepiteltyp vars tumörer inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK i första linjen i kombination med platinabaserad kemoterapi och pemetrexed.
- metastaserad NSCLC av skivepiteltyp i första linjen i kombination med karboplatin och antingen paklitaxel eller nab-paklitaxel.

Klassiskt Hodgkins lymfom (cHL)

- KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna och barn från 3 år med recidiverande eller refraktär klassiskt Hodgkins lymfom (cHL) som inte svarat på autolog stamcellstransplantation (ASCT) eller efterföljande minst två tidigare behandlingar då ASCT inte är ett behandlingsalternativ.

Urotelial cancer (UC)

- KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer (UC) hos vuxna: som tidigare behandlats med platinabaserad kemoterapi, eller som inte är lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi och vars tumörer uttrycker PD-L1 ≥ 10 enligt metoden combined positive score (CPS).

Skivepitelcancer i huvud och hals (HNSCC)

- KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av recidiverande eller metastaserad HNSCC hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i $\geq 50\%$ av tumörcellerna (TPS $\geq 50\%$) och progression under pågående eller efter avslutad platinabaserad kemoterapi.
- KEYTRUDA som monoterapi eller i kombination med platinabaserad kemoterapi och 5-fluorouracil (5-FU) är indicerat som första linjens behandling av metastaserad eller recidiverande inoperabel HNSCC hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 ≥ 1 enligt CPS.

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 metastaserade lesioner hos vuxna.
- KEYTRUDA i kombination med axitinib eller lenvatinib är indicerat som första linjens behandling av avancerad RCC hos vuxna.

Cancer som uppvisar hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) eller defekt mismatch repair (dMMR)

Kolorektalcancer (CRC)

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för vuxna med CRC som uppvisar MSI-H eller dMMR i följande behandlingslinjer:

- första linjens behandling av metastaserad CRC.
- behandling av inoperabel eller metastaserad CRC efter tidigare fluoropyrimidinbaserad kombinationsbehandling.

Ikke-kolorektal cancer

KEYTRUDA som monoterapi är indicerat för behandling av följande tumörer som uppvisar MSI-H eller dMMR hos vuxna med:

- avancerad eller recidiverande endometrieccancer med sjukdomsprogression under eller efter tidigare platinabaserad behandling oavsett behandlingslinje, och som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller strålning.
- inoperabel eller metastaserad ventrikel-, tunntarms- eller gallvägscancer med sjukdomsprogression under eller efter åtminstone en tidigare behandling.

Esofaguscancer

- KEYTRUDA i kombination med platinabaserad kemoterapi och fluoropyrimidin är indicerat som första linjens behandling av lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad esofaguscancer eller HER-2-negativt adenocarcinom i gastroesofageala övergången hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 ≥ 10 enligt metoden CPS.

Trippelnegativ bröstcancer (TNBC)

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

Endometrieccancer (EC)

- KEYTRUDA i kombination med lenvatinib är indicerat för behandling av avancerad eller recidiverande endometrieccancer (EC) hos vuxna med sjukdomsprogression under eller efter tidigare platinabaserad behandling, oavsett behandlingslinje, och som inte är kandidater för kurativ kirurgi eller strålning.

Cervixcancer

- KEYTRUDA i kombination med kemoterapi med eller utan bevacizumab är indicerat för behandling av kvarvarande, recidiverande eller metastaserad cervixcancer hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 ≥ 1 enligt metoden CPS.

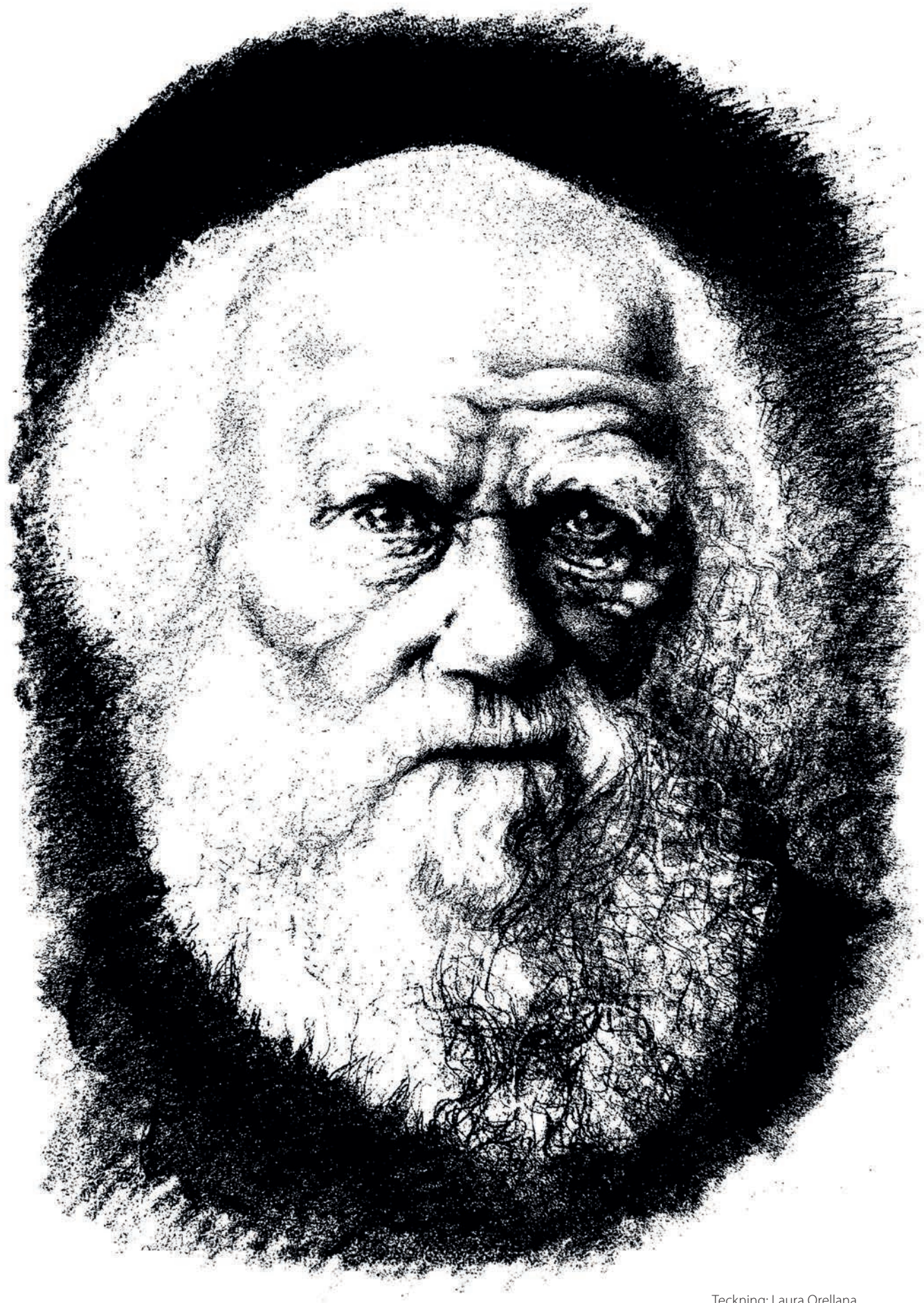
KONTRAINDIKATIONER: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

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.
- Transplantationsrelaterade biverkningar: Avstötning av organtransplantat har rapporterats hos patienter som behandlas med PD-1-hämmare.
- Infusionsrelaterade reaktioner: Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner, inklusive överkänslighetsreaktioner och anafylaxi, har rapporterats.
- KEYTRUDA ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med pembrolizumab.
- 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.
- En trend mot ökad frekvens av svåra och allvarliga biverkningar hos patienter ≥ 75 år har observerats.
- Vid behandling av avancerad RCC i kombination med axitinib ska leverenzymerna kontrolleras innan påbörjad behandling. Kontrolleras därefter regelbundet under hela behandlingen. Högre frekvenser än väntat har rapporterats av förhöjda ALAT och ASAT av grad 3 och 4.
- Patienter ska förses med ett patientkort i samband med förskrivning.

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



När Darwin möter Newton:

Evolutionära mutationer styr proteiners rörelsemönster

Proteiner har inte en enda form utan är mer som dynamiska robotar. Men – hur rör de sig egentligen? Och vad visar det om deras funktion? **Laura Orellana**, biofysiker och forskare vid Karolinska Institutet, beskriver proteiners rörelser med datorsimuleringar – och har upptäckt en ny angreppspunkt för läkemedel mot hjärntumören glioblastom.

Här beskriver hon senaste nytt inom detta fascinerande forskningsområde.

Charles Darwins evolutionsteori, beskriven i boken *On the Origin of Species* (1859), beskriver naturens förmåga att styra biologisk utveckling genom att optimera funktionalitet och form utifrån miljö. Från sin resa till Galapagosöarna blev det bland annat uppenbart för Darwin hur fåglars näbbform varierade kraftigt mellan olika öar och med typen av dominerande föda. Till exempel främjades fåglar med långa, smala näbbar på öar där frukt var den dominerade födan.

Idag känner vi till många andra exempel från djurriket där liknande miljö har främjat en liknande form och struktur bland vitt skilda arter. Detta kallas *konvergent evolution*, det vill säga oberoende mutationer resulterar i samma slutgiltiga funktion. Man har också insett att dessa evolutionära principer även appliceras på molekylär nivå och att de är av extraordinär betydelse för att förstå bland annat mekanismen bakom cancer. Tumörer drivs av ackumulering av nyckelmutationer som triggar en evolutionär process i miniatyr där cancerceller växer, överlever och anpassar sig på ett sätt som inte sker i friska celler.

Under de senaste decennierna har forskare världen över karaktäriserat miljontals cancermutationer och gjort dem sökbara i publika databaser. Till exempel innehåller COSMIC-databasen i dags-

läget över 11 miljoner *missense*-mutationer och antalet växer i rasande takt. Men vad är det som gör att en mutation förvandlar en normalt fungerande cell till en drivande cancercell? För att på djupet förstå hur en specifik mutation förändrar en cells biologiska funktion måste vi förflytta oss ned till atomär nivå och vad fysikern Richard Feynman hänvisade till som atomernas ”*jiggling and wiggling*”.

FORMEN SKAPAR RÖRELSEN

Pådrivande cancermutationer riktar påfallande ofta in sig på kroppens byggstenar, proteinerna. Denna klass av molekyler uppvisar typiskt en väldigt komplex form samtidigt som de kan vara extremt flexibla. Det är ofta formen som skapar rörelsen och det är sedan rörelsen som skapar funktionen. Vi känner idag en myriad av intrikata proteinrörelser som in i minsta detalj reglerar cellsignaler och cellers funktion, allt från öppning/stängning av jonkanaler i cellmembranet till muskelkontraktioner.

Faktum är att många funktionella rörelsemönster är hårt bevarade (70–80 procent identiska) mellan bakterier och humana proteiner. Det följer att förståelsen för hur proteiner förändrar sin form är av yttersta vikt, inte minst i de situationer när proteinet uppvisar förändrad och oönskad funktion vilket är fallet i cancer. Samtidigt känner vi till att

mutationer ofta uppvisar tydliga tecken på Darwins naturliga urval. Mutationerna ackumulerar ofta i regioner i proteinstrukturen som är särskilt betydelsefulla för proteinets rörelsemönster.

Sedan 1970-talet har forskning kring proteinstrukturer samlats i **Protein Data Bank (PDB)**. Denna databas innehåller de 3D-strukturer av proteiner och deras komplex, bestämt med experimentella metoder som röntgenkristallografi, magnetresonans (NMR) eller kryoelektronmikroskopi (Cryo-EM). Dessa tekniker har verkligen revolutionerat biologin, men de kräver att man ”läser” proteinet i en ögonblicksbild för att ta ”tydliga” bilder. Därför är de experimentella strukturerna endast statiska bilder av proteinets dynamiska rörelse och ger därför en begränsad bild av hur varje protein faktiskt fungerar. Även om PDB innehåller cirka 200 000 strukturer har vanligtvis bara en eller högst ett par ögonblicksbilder lyckats fångas experimentellt, vilket förhindrar en fullständig förståelse av deras mekanism och, således mutationerna kopplade till dem.

På samma sätt som Darwins förklaring av näbbformar kan appliceras på cancermutationer, kan Newtons rörelselagar användas för att beskriva hur proteiner rör sig. Samma ekvationer som beskriver planeternas rörelser kan användas för att simulera proteiners rörelse-

••• kunskapsutveckling på atomnivå

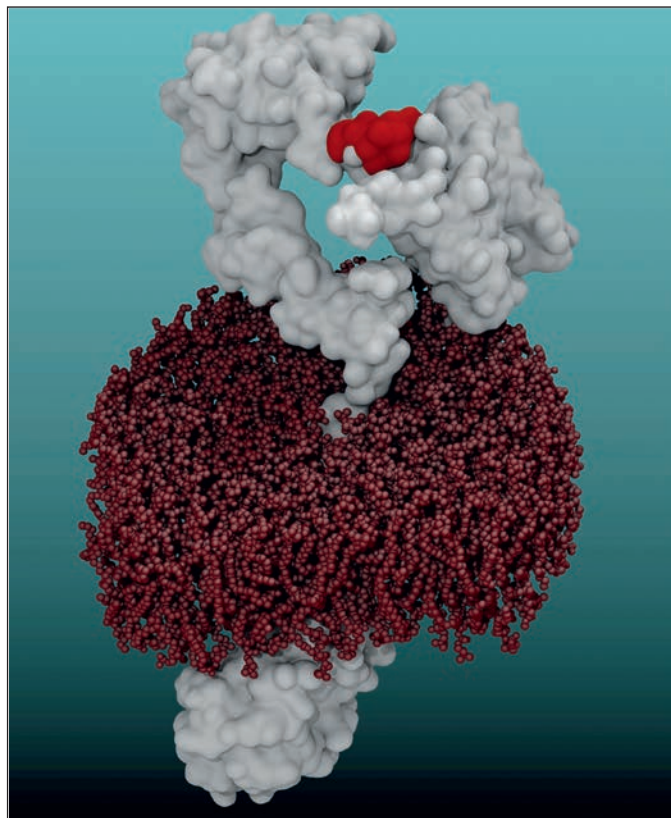


Figure 1 (Full-page). Model to simulate EGFR embedded in a lipid membrane with atomic detail.

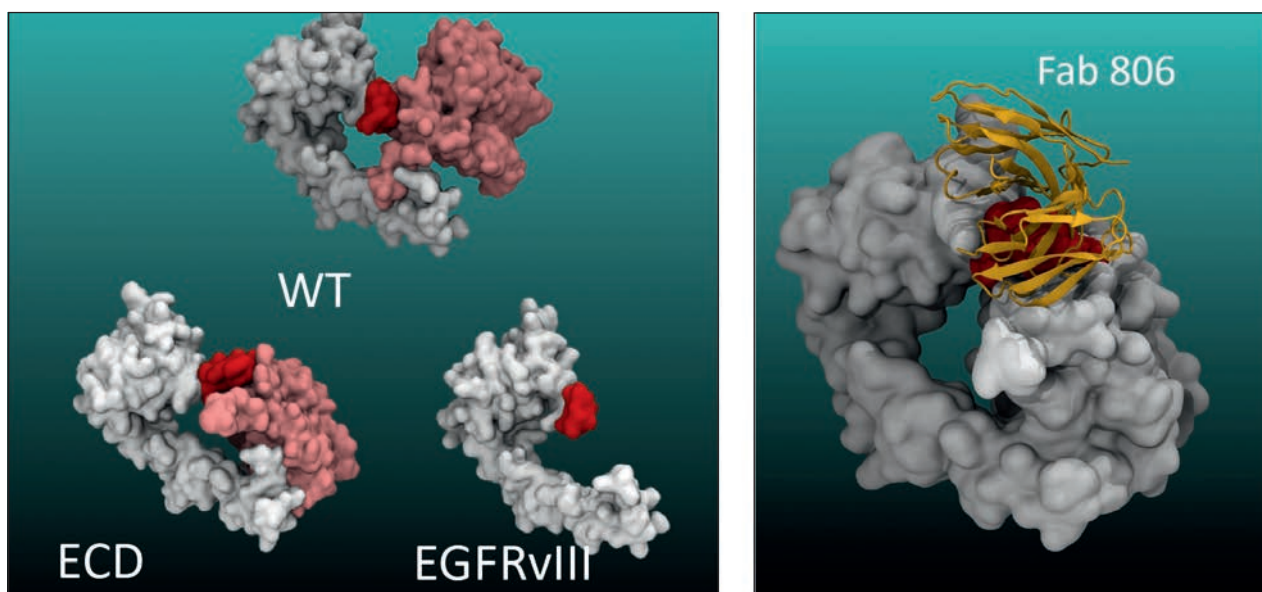


Figure 2. Right: Structural convergence of ECD missense mutations (bottom left) and EGFRvIII (bottom right) to respectively displace or remove domain I (pink), revealing the cryptic epitope for mAb806 (in red). Left: Intermediate state of the ECD bound to mAb806.

mönster. Med utgångspunkt från en experimentell proteinstruktur (från PDB) kan man modellera dess ingående atomer, hur de interagerar och hur de kommer att röra sig. Resultatet är närmast en film av ett protein i rörelse och kan beskriva hur det övergår mellan olika funk-

tionella tillstånd. De mekanistiska insikterna som simuleringar kan ge, omöjliga att uppnå experimentellt, kan vara förvånansvärt avgörande för att förklara mutationsmönster i tumörer, nyligen beskrivet av vår forskning med onkogenen EGFR.

EGFR – EXTREMT FLEXIBELT

EGFR (epidermal growth factor receptor) är en av de äldsta onkogenerna och trots att den är en måltavla för cancerterapi finns det fortfarande frågetecken kring dess aktiveringsmekanism och specifikt hur den triggar tumörbildning.

Två experimentella biologiska observationer tyder på att vår förståelse för detta viktiga protein är ofullständig.

EGFR är ett extremt flexibelt transmembranprotein. Dess ektodomän binder extracellulärt EGF och förmedlar allosteriskt signalen vidare till den intracellulära delen av proteinet (kinasen) som i sin tur reglerar celltillväxt. Dess komplexa struktur och rörelse gör det experimentellt svårt att "fotografera" detta protein och det finns därför några få statiska, kristalliserade, isolerade fragment av EGFR dokumenterade i PDB. Dessa fragment kan på egen hand inte

förklara varför extra- och intracellulära mutationsmönster varierar kraftigt mellan olika vävnader. I motsats till lungcancertumörer (NSCLC) där mutationer tenderar att fokusera på den intracellulära kinase-domänen (KD) ackumuleras mutationer i stället extracellulärt i hjärntumörer (glioblastomas, GBM). Denna slående mutationsasymmetri resulterar i antagonistiska läkemedelskänsligheter. Medan lungcancermutationer kan behandlas med "tyrosin-kinase"-inhibitorer (TKI) som binder till den aktiva KD, paradoxalt nog är GBM-mutationer mer känsliga för hämmare av den

så kallade inaktiva KD-konfigurationen – i båda fallen aktiveras EGFR i avsaknad av liganden EGF.

En annan experimentell observation som indikerar att vår förståelse för EGFR är inkomplett har sitt ursprung i en unik antikropp (mAb806) utvecklad av forskare vid *Ludwig Institute* i Australien för att specifikt binda till EGFR i just cancerceller. Denna antikropp var framtagen utifrån den vanligast förekommande EGFR-varianten i glioblastom (EGFRvIII) där halva ektodomänen är helt raderad vilket i sin tur exponerar epitopet för antikroppen. Det var därför mycket förvånande när det observerades att antikroppen även visade sig binda till WT EGFR i cancerceller. Utifrån "fotografierna" av EGFR i PDB är epitopet för mAb806 dolt i båda dess kända konformationer (open/closed). Det antogs därför att antikroppen i själva verket detekterar en okänd intermediär konformation när WT EGFR rör sig från dess inaktiva (obunden) till aktiva (bunden) form.

KONVERGERANDE MUTATIONER I GBM

Mönstret av de vanligaste *missense*-mutationer i GBM visade sig för oss vara ytterligare en observation värd att gräva djupare i. Dessa mutationer är belägna i en till synes irrelevant region av ECD-strukturen. Inledningsvis försökte vi endast förstå hur dessa mutationer aktiverar EGFR, men vår forskning ledde oss till både mekanistiska och terapeutiska relevanta insikter.

ECD består av fyra subdomäner (I-IV) som hålls samman i en kompakt och inaktiv konformation genom självinhiberande länk ("tether") mellan domän II och IV. När liganden binder brister länken och ECD öppnas och möjliggör för aktivering genom dimerisering. Vid analys framgår att de flesta GBM-mutationer förekommer i kluster vid interdomängränssnitt (I-II, II-IV och II-III). Medan mutationer vid länken mellan II-IV klart gynnar öppnandet av ECD var mekanismen för I-II-mutationer, belägna långt från såväl länken som området för ligandbindning, desto mer oklar.

Genom datorsimuleringar av I-II-mutanter kunde vi observera en oväntad "un-tethering" mot ett delvis öppet, mellantillstånd, vilket exponerade epitopen för mAb806 och därmed kopplade sam-

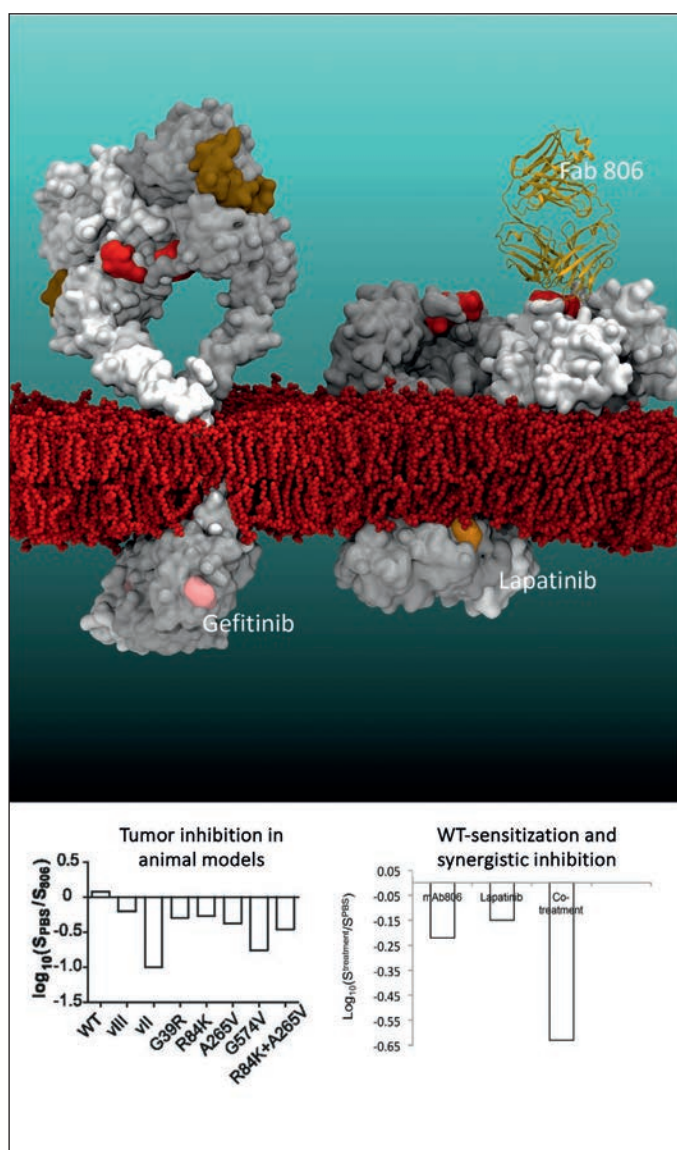


Figure 3. Top: Models of fully active EGFR (left) and the transient EGFR intermediate (left) found in GBM, shown bound to mAb806 and lapatinib. Bottom: Therapeutic response in animal models to low dose mAb806: tumors carrying missense mutations respond to mAb806 (right) while those driven by WT-EGFR overexpression do not. However, WT-EGFR can be allosterically sensitised by lapatinib, so that extra- and intra-cellular co-targeting triggers synergistic tumor inhibition in treated mice (left).

man två helt orelaterade forskningslinjer då mAb806 aldrig tidigare hade föreslagits binda GBM missense-mutationer. Simuleringarna visade vidare att regionen som rör sig är densamma som är raderad i EGFRvIII vilket föreslog potentiell "strukturell ekvivalens" av två extremt olika varianter av EGFR, det vill säga att strukturellt helt olika glioblastommutationer "konvergerar" genom att ta bort eller förskjuta samma del av proteinet och på så sätt aktivera EGFR på liknande sätt.

Genom att använda småvinkelröntgenspridning (SAXS), fluorescensaktiverad cellsortering (FACS) tillsammans med cell- och musmodeller för GBM utvecklade av LICR validerade vi denna "konvergens"-hypotes. Resultaten visade att GBM-mutationer, representativa för de viktigaste strukturella klasserna hittade i hjärntumörpatienter (vissa aldrig testade in vitro), alla konvergerar till ett liknande tillstånd som detekteras av mAb806. Exponering av 806-epitopen skulle då vara kännetecknet för en "ohämmad" ECD, där en hämmande region förskjuts eller raderas av mutationer för att aktivera vävnadsföredragna signalvägar.

Baserat på vår beräkningsforskning visades mAb806 först framgångsrikt behandla mutation A289V, den mest aggressiva och frekventa missense-mutationen i GBM. Denna studie följdes inom kort upp av en bredare studie där vi demonstrerar konvergens av de viktigaste GBM-mutationsklasserna som finns hos patienter, och hur lågdosbehandling av mAb806 utlöser tumörregression hos dem alla. Dessa fynd kan dramatiskt utöka den terapeutiska användningen av mAb806 långt bortom EGFRvIII- och EGFR-amplifiering, som fortfarande är de två primära biomarkörerna för kliniska prövningar.

SOM EN RATIONELL MÅLTAVLA

Den andra viktiga slutsatsen från vår studie var att den allosteriska kopplingen mellan ECD och KD kan utnyttjas som en rationell måltavla för kombinerad extra- och intracellulär behandling. mAb806-ECD-mutantkonvergens väckte naturligtvis frågan om sådana mutationer också skulle dela samma KD-konformation som tidigare föreslagits, det vill säga om både mAb806 och

typ-II TKI känner igen samma mellanliggande tillstånd i GBM. Med hjälp av FACS visade vi att tillgängligheten för 806-epitopen är tätt kopplad till KD-konformationen stabiliserad av TKI:er: typ-I TKI minskar bindningen till mAb806 medan typ-II och särskilt lapatinib (typ-II/2, med intermediär aktiv/inaktiva funktioner) ökar det, det vill säga TKI-stabilisering av en mellanliggande sKD-konformation förändrar allosteriskt ECD-konfigurationen och dess epitoptillgänglighet. Viktigt är att KD-mutationer är kända för att gynna aKD-dimeren, som vi visade är kopplad till en ECD med en begrävd 806-epitop, vilket möjligen förklarar deras kända sämre svar på mAb806. Baserat på denna koppling visade vi att lapatinib-behandling sensibiliserar icke-svarande WT-EGFR till mAb806, vilket resulterar i synergistisk tumörhämning genom samtidig extra-intracellulär blockad av samma konformer. Demonstrationen av hur allosterisk koppling kan omvandla WT-ECD till tillståndet bundet av mAb806 med konformationsspecifika och synergiska TKI:er ger en grund för att utöka användbarheten av denna antikropp till EGFR-förändrade tumörer oberoende av deras mutationsstatus, vilket banar väg för rationell ECD-KD sambehandling.

GÖR ONKOLOGI "KONFORMATIONELL"

Även om Newtons rörelselagar och cancermekanismer förefaller vara två helt avlägsna områden har vi visat att de kan bringa nya ledtrådar för att knäcka mekanismen bakom EGFR-onkogenen. Med hjälp av simuleringar upptäckte vi att vitt skilda GBM-mutationer i själva verket ändrar EGFR-form eller konformation på ett liknande sätt. Detta är ett unikt exempel på strukturell mimik på molekylär nivå. Vad som föreföll vara en skog av olika mutationer visade sig följa en snäll mekanism som i själva verket producerade samma Darwinistiska resultat vilket i sin tur används av cancerceller för att växa. Ur en evolutionär synvinkel, och även om det har förekommit rapporter om "konvergens", till exempel på enzymatiska platser är vårt arbete förmodligen det första

som avslöjar denna möjlighet i så stor skala för cancermutationer.

Å ena sidan visar EGFR konvergent utveckling av anmärkningsvärt olika mutationer i en given "nisch", det vill säga hjärnan för att uppnå samma funktion (asymmetrisk kinase), medan den å andra sidan divergerar i två olika miljöer – lunga/hjärna – för att uppnå olika anpassningar (asymmetriskt kontra symmetriskt kinase). Den föredragna "formen" eller konformationen i varje vävnad bestämmer det motsatta sättet som dessa tumörer svarar på läkemedel, och slående nog, baserat på receptorallosteri, visade vi att även en tumör som bär överuttryckt EGFR vändes till att svara som ett glioblastom av läkemedel som låser den i den "GBM-liknande" formen. En annan viktig upptäckt av vår forskning var att visa att extra- och intracellulära läkemedel kan synergisera om de binder till samma konformation, vilket kan vara av stor betydelse när man riktar sig mot allosteriska transmembranreceptorer. Våra experiment visade också att, som för EGFR-KD-mutationer, den enda närvaron av ECD-mutationer kunde förutsäga positiva svar på anti-EGFR-terapi mot den GBM-liknande konformationen; i ett vidare perspektiv rationaliserar de också mutationell heterogenitet i evolutionär-biokemiska termer, vilket tyder på att vävnadsspecificitet kan vara ett användbart kännetecken för konvergens i läkemedelssvar, vilket förtjänade ytterligare utforskning.

När vi letade efter dynamiska hotspots i cancerdatabaser har vi hittat "konvergenta" egenskaper i oväntade proteiner som jonkanaler eller transportörer som kan spela specialiserade roller i vissa tumörer. Sådana studier kan också hjälpa till att identifiera lägre frekvensmutationer i onkogener, vårt EGFR-arbete visade också att en sällsynt mutation, nära högfrekventa sådana och förutspås aktiveras "in silico", verkligen var onkogen i djurmodeller och kunde svara på mAb806-terapi. Identifieringen av förcancer mutationer är ett mycket aktivt område, och inklusive strukturell dynamik är redan nästa gräns.

LAURA ORELLANA, FORSKARE OCH BITRÄDANDE LEKTOR,
INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET,
LAURA.ORELLANA@KI.SE

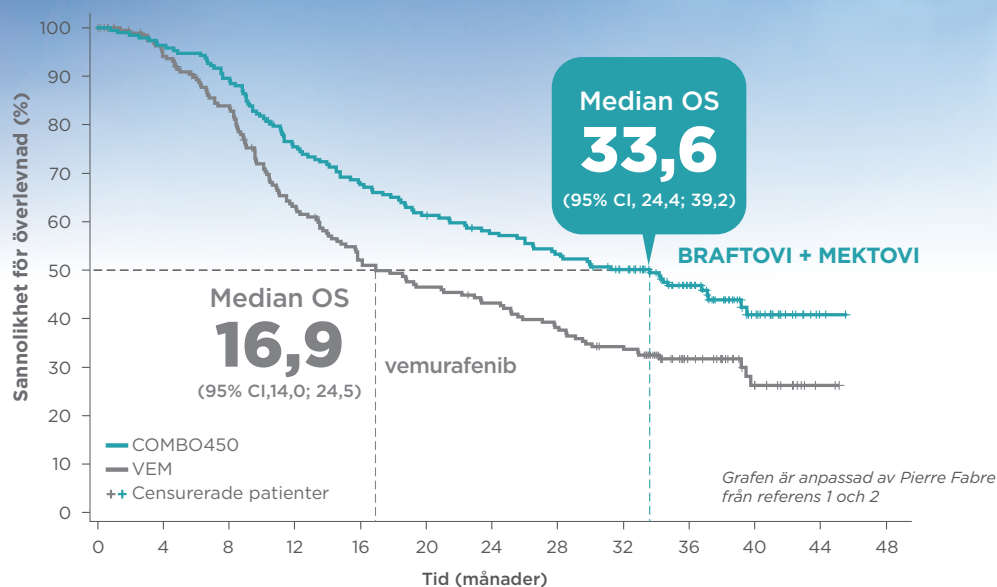


PROTEIN DYNAMICS AND MUTATION LAB:
[HTTPS://KI.SE/EN/ONKPAT/LAURA-ORELLANAS-GROUP](https://ki.se/en/onkpat/laura-orellanas-group)

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

Ingår i läkemedelsförmånen

Totalöverlevnad:^{1,2}



Patienter med risk

BRAFTOVI + MEKTOVI
vemurafenib

192	185	172	144	129	117	108	100	89	57	23	2	0
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 á 50 mg eller 75 mg. **Verksam beståndsdel:** enkorafenib. **Dosering:** Behandling med enkorafenib ska inledas av och ske under översyn av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. **Melanom:** Rekommenderad dos enkorafenib är 450 mg (sex 75 mg-kapslar) en gång dagligen, när det används i kombination med binimetinib. **Kolorektal cancer:** Rekommenderad dos enkorafenib är 300 mg (fyra 75 mg-kapslar) en gång dagligen, när det används i kombination med cetuximab. **Indikation:** enkorafenib i kombination med binimetinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF^{V600}-mutation; i kombination med cetuximab för behandling av vuxna patienter med metastaserad kolorektalcancer (mCRC) med en BRAF^{V600E}-mutation, som tidigare har fått systemisk behandling. Innan patienterna tar enkorafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF^{V600}. **Varningar och försiktighet:** För ingående beskrivning av varningar och försiktighet angående test av BRAF mutation, vänsterkammardysfunktion (LVD), blödning, ögonbiverkningar, QT-förlängning, nya primära maligniteter, avvikande levervärden, nedsatt leverfunktion, effekter av andra läkemedel på enkorafenib se www.fass.se. Enkorafenib rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Fullständig information om varningar och försiktighet finns i avsnitt 4.4 i produktresumén för BRAFTOVI. **Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner:** Enkorafenib metaboliseras främst av CYP3A4. Samtidig administrering av enkorafenib och starka CYP3A4-hämmare ska därför undvikas, samt att måttliga CYP3A4-hämmare och CYP3A4-substrat ska administreras med försiktighet. Alternativa substanser med ingen eller minimal potential att inducera CYP3A ska övervägas. Fullständig information finns i avsnitt 4.5 i produktresumén. Produktresuméns senaste översyn 2022-07-25.

Mektovi® ▼ (binimetinib) Rx, F, Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EE03

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder. **Beredningsform:** Tabletter á 15 mg. **Verksam beståndsdel:** binimetinib. **Dosering:** Behandling med binimetinib i kombination med enkorafenib ska inledas av och ske under översyn av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. Den rekommenderade dosen binimetinib är 45 mg (tre 15 mg-tabletter) två gånger dagligen med cirka 12 timmars intervall, vilket motsvarar en total daglig dos på 90 mg. **Indikation:** binimetinib i kombination med enkorafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF^{V600}-mutation. Innan patienterna tar binimetinib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF^{V600}. **Varningar och försiktighet:** För ingående beskrivning av varningar och försiktighet angående test av BRAF-mutation, patienter vars sjukdom progredierat på en BRAF-hämmare, patienter med hjärnmetastaser, Vänsterkammardysfunktion (LVD), blödning, ögonbiverkningar, Förhöjt kreatinfosfokinas (CK) och raddomyolys, hypertoni, Venös tromboembolism (VTE), Pneumoni/interstiell 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 inducere av P-gp transportproteiner kan minska binimetinibexponeringen. Binimetinib är en potentiell inducere av CYP1A2, och en svag inhiberare av OAT3, och försiktighet ska vidtas när det används tillsammans med känsliga substrat. Fullständig information finns i 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)

Möt orädda forskningsledaren som värnar om hela teamet

Hon gillar inte när det blåser för mycket när hon simmar i öppet skånskt hav, men annars skyr hon inte lite blåsväder. Flerfaldigt prisbelönade professorn och röntgenläkaren Sophia Zackrisson i Malmö (Årets cancerforskare 2020) avskyr allt vad höga hästar heter och älskar teamarbete. Hon dras till utmaningar och har aldrig varit rädd för att sticka ut hakan. Sedan några år har hon en pågående dialog med Socialstyrelsen när det gäller både över- och underdiagnostik vid mammografi.

– Alla som erbjuds mammografi borde få mer utförlig information om för- och nackdelar. Och kvinnor med täta bröst bör erbjudas mer avancerade undersökningar, till exempel 3D-mammografi, för ett säkrare resultat, säger hon.

1 973 föddes Sophia Zackrisson i skånska Åhus och trots många resor har hon förblivit Skåne, och närheten till havet, trogen. Idag bor hon med sin familj i en liten by utanför Ystad.

– Min pappa var fabrikschef på Vin och Sprits anläggning som tillverkar Absolut Vodka. Fabriken som kallades Spritkyrkan var ett landmärke i lilla Åhus. Jag jobbade själv där ett tag efter gymnasiet, berättar Sophia och poängterar att pappans arbete alls inte medförde att hemmet flödade i sprit.

– Han har tvärtom alltid haft ett mycket modest förhållande till alkohol.

Däremot fanns det gott om veckotidningar hemma hos familjen Zackrisson, tidningar som Sophia och hennes storebror gillade att bläddra i.

– Min mamma som gick bort förra året var en mycket färgstark person. Hon var lärare från början, men blev sedan journalist på Allas Veckotidning. Hon skrev om mode, resor och litteratur och arbetade på distans redan på 80-talet.

Mamma var en så stark förebild för Sophia att hon som ung allvarligt övervägde att själv bli journalist.

– Drömmen var att bli utrikeskorrespondent någonstans i centrala Europa. Jag tänkte verkligen följa i mammas fotspår, jag gillade att skriva uppsatser och jag hade lätt för språk. Men efterhand insåg jag att jag också hade en fallenhet för naturvetenskap, så jag sökte till den linjen på gymnasiet. Och det är ett val jag aldrig har ångrat.

Under skollåren var hon mycket sportig (gymnastik, tennis, rodd, skidåkning) och hon sysslade även en hel del med musik, bland annat tvärflöjt, piano och körsång. Hon var en klassisk plugghäst men samtidigt väldigt social och utåtriktad.

– Ja, det blev femmor i alla ämnen utom matte som jag faktiskt fick jobba lite med på högstadiet men på gymnasiet föll allt på plats, tillägger Sophia, som idag är röntgenläkare vid Skånes universitetssjukhus och professor i diagnostisk radiologi vid Lunds universitet.

TEAMARBETE EN SJÄLVKLARHET

Efter gymnasiet arbetade hon en period på spritfabriken, och det var en mycket lärorik erfarenhet.

– Jag har blivit uppfostrad enligt principen att alla männ-



Skånebaserade röntgenläkaren
Sophia Zackrisson älskar vatten.
Hon har bott nära havet hela sitt
liv och badar året om.

*”Vill fylla kunskapsluckorna
kring bröstcancerscreening”*

iskor har samma värde och ska behandlas på samma vis. På fabriken gjordes det ingen skillnad på vaktmästare, truckförare eller andra anställda. Teamarbete blev tidigt en självklarhet för mig och det har blivit allt viktigare med åren. Höga hästar är verkligen inget för mig.

Det var inte solklart vilken bana hon skulle komma att välja, med de höga betygen hade hon faktiskt kunnat välja vad som helst, och ett tag sneglade hon lite på ingenjörsyrket. Men efter att ha pluggat lite tyska och gjort en lång resa till USA klarnade bilden.

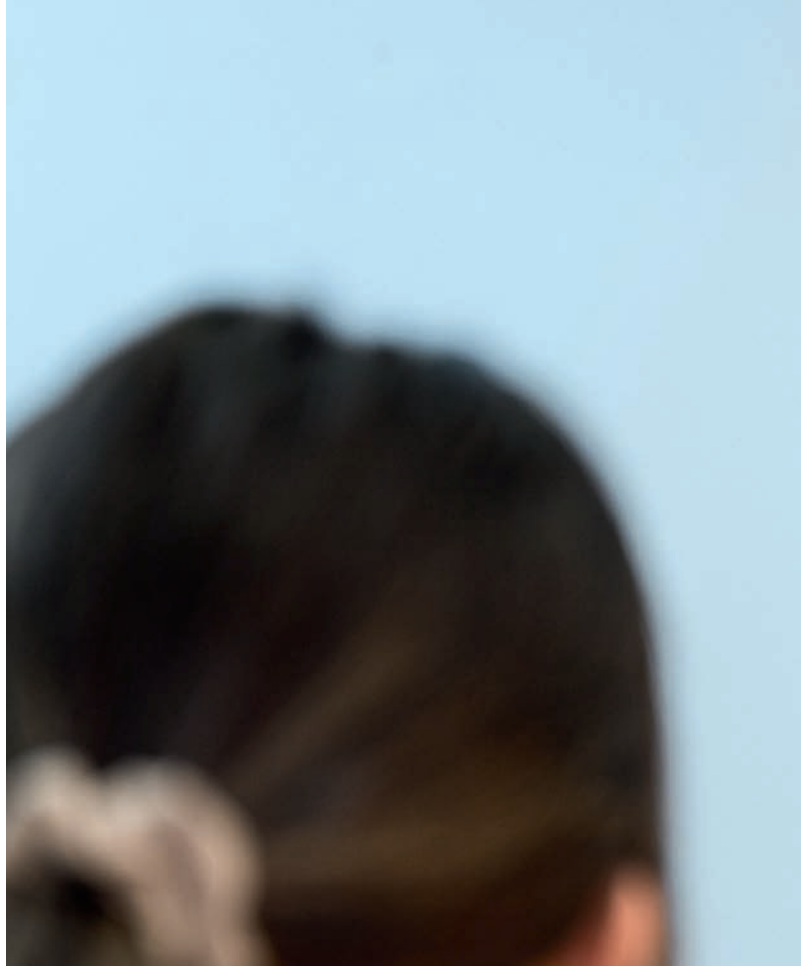
” Utmaningar är något som sporrar mig och jag drogs ganska tidigt till radiologi som fascinerar mig av någon anledning. Jag såg inte forskning framför mig då, internmedicin, cellbiologi och arbete i labbet var inte min grej alls. Min drivkraft var främst att arbeta kliniskt, att hjälpa människor med deras problem, men också att medverka till att få fram nya rön.

– Jag sökte till läkarlinjen eftersom jag tyckte medicin var en spännande utmaning. Utmaningar är något som sporrar mig och jag drogs ganska tidigt till radiologi som fascinerar mig av någon anledning. Jag såg inte forskning framför mig då, internmedicin, cellbiologi och arbete i labbet var inte min grej alls. Min drivkraft var främst att arbeta kliniskt, att hjälpa människor med deras problem, men också att medverka till att få fram nya rön. Det var från och med termin sex som jag började tycka att utbildningen var kul.

Under termin åtta gjorde hon en utbytestermin i franska Grenoble och det var då intresset för registerforskning och epidemiologi vaknade på allvar.

– Mitt forskningsprojekt handlade om att jämföra bröstcancerdiagnostik mellan Frankrike och Sverige. En sommar senare gjorde jag ett forskningsprojekt om mammografiscreening och plötsligt föll allt på plats. Den typen av forskning, att se mönster och sedan gå på djupet passade mig perfekt. Och mina handledare lät mig verkligen växa.

Därmed hade hon gjort sitt val, att såväl kliniskt som forskningsmässigt, ägna sig åt mammografiscreening. Ett val som skulle visa sig leda in i en hel del blåsväder – ett klimat som dock passar en person som alltid har dragits till utmaningar och aldrig varit rädd för att säga vad hon tycker.





Professor Zackrisson har fått flera priser för sitt arbete, bland annat utsågs hon till Årets cancerforskare 2020.

Idag leder hon en forskargrupp på 18 personer – och hon storsmilar i rollen som teamledare.

1999 blev hon färdig läkare och tio år senare specialist i radiologi. Idag är hon ordförande i *Svensk förening för bröst-radiologi* och erkänd specialist inom avancerad bilddiagnostik. Utöver detta ägnar hon sig även åt mag-tarm- och prostatacancer.

FORSKNING SOM UPPMÄRKSAMMATS

Redan 2006 disputerade hon på en avhandling om bland annat graden av överdiagnostik vid mammografiscreening. Avhandlingen blev internationellt uppmärksammat eftersom det länge pågått en debatt om mammografiscreeningens för- och nackdelar. Trots att hon alltid har vinnlagt sig om att publicera objektiva fakta om både positiva och negativa effekter av screening har hennes forskning väckt uppmärksamhet.

Hon har bland annat anklagats för att vara motståndare till mammografi, något som hon tar med ro.

– Som forskare strävar man efter att veta, inte att tycka. Vi håller vår kurs även när det blåser, konstaterar hon lugnt och orubbligt.

Sophia Zackrissons forskargrupp har i flera studier visat att 3D-mammografi, så kallad brösttomosyntes, kan uppträcka 34 procent fler tumörer än vanlig mammografiscreening.

– Vanlig mammografi kan ha så låg känslighet som kring 50–60 procent hos kvinnor med extremt täta bröst. 3D-mammografi är bättre än så och finns numera med som alternativ i de europeiska screeningrekommendationerna, men har ännu inte anammats av Socialstyrelsen.

För tre år sedan utsågs hon till Årets cancerforskare av

Familjelivet – och den varsamma
skötseln av en gammal härlig
trädgård – präglar fritiden.



Cancerfonden med motiveringen:

"För enastående forskning om avancerad bilddiagnostik för cancersjukdomar. Sophia Zackrissons vetenskapliga insatser och systematiska utvecklingsarbete pekar mot en framtid där mänskliga och datorer lär av varandra för ännu bättre diagnostik av bland annat bröstcancer."

– Det var otroligt kul att få det priset. Alla hörde av sig och gratulerade, även mina barns förskolelärare som med all rätt kände sig delaktiga i utmärkelserna och en truckförare på spritfabriken som kom ihåg mig efter alla år. Att få erkännande från så många värmdes otroligt mycket. Det var ett slags bevis på att mitt ledarskap, där teamet är allra viktigast och där alla som ingår i teamet har lika värde, uppskattas. Och jag tycker faktiskt att det är kul att leda, kanske är orkestrera är ett bättre ord.

Sophia Zackrisson leder idag en multidisciplinär forskargrupp med 18 medarbetare. Det hon tycker är viktigast att fokusera på nu är att hjälpa till att fylla kunskapsluckorna kring bröstcancerscreening.

– Vi behöver ta reda på vad vi kan göra för att kunna gå vidare med 3D-mammografi. Att Socialstyrelsen trots relativt stark evidens och rekommendation på europeisk nivå valt att inte ändra riktlinjerna är synd, säger Sophia, som i våras var en av flera forskare som tillsammans med Bröstcancerförbundet skrev en kritisk artikel om detta.

SNABBTÄNKT OCH SLAGFÄRDIG

När hon själv ska lista några framträdande personliga egenskaper kommer uthållighet föga förvånande upp bland de främsta, följt av snabbtänkt, människovänlig och diplomatisk.

– Jag är också slagfärdig, en egenskap som jag dock har lärt mig att tygla lite, tillägger hon med ett skratt.

Att en så engagerad forskare arbetar väldigt mycket är inte heller förvånande, men att ägna sig åt familjen, maken och de tre barnen, så mycket som möjligt är en självklarhet för henne.

– Jag har väldigt starka familjeband och en härlig gammal trädgård att sköta. Och jag tränar regelbundet, allra helst utomhus. Jag badar året om eftersom jag bor precis vid havet, på senare år har jag börjat lite med öppet-vattensimning, gärna i vådräkt.

Tillsammans med sin familj gjorde hon i somras en resa till USA, där man bland annat besökte Stanford University, där hon forskade och där familjen bodde en period 2011.

– Den väldigt lyckade resan var ett sätt att fira min 50-årsdag och den kunde genomföras tack vare det mycket uppskattade personliga priset jag fick av LMK-stiftelsen (se fotnot) 2021, berättar hon.

Planerna för hösten är att fortsätta med olika projekt om bröstdiagnostik.

– Tillsammans med atomfysiker tittar vi på optiska, det vill säga laserljusbaserade metoder. Kanske är detta framtidens bröstdiagnostik, utan röntgenstrålning?

Hon kommer också att undersöka möjligheterna att göra regionala projekt avseende 3D-mammografi och AI.

– Det är ett sätt att optimera resursåtgången när vi så småningom inför metoden i screening, berättar hon och tillägger att hon även har ett nära samarbete med Bröstcancerförbundet, bland annat i ett projekt om validering av AI-metoder inom screening.

Fotnot: LMK-stiftelsen grundades av entreprenören Lars Mikael Karlsson (LMK) som bland annat var med och startade IT-företaget Axis. Han gick bort 2005 till följd av cancer men beslutade före sin död att skapa en stiftelse med ett tvärvetenskapligt, gränsöverskridande synsätt. LMK-stiftelsen ger främst bidrag till forskning inom Lunds universitet.

År 2021 fick Sophia Zackrisson och Pia Maly Sundgren, professor i neuroradiologi, båda vid Lunds universitet, dela på LMK:s medicinpris på en miljon kronor, där en delsumma var ett personligt pris.

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



FOTO: ROGER NELLSSJÖ



Snabbtänkt, människovänlig, uthållig och stundtals kanske lite FÖR slagfärdig. Så beskriver Sophia Zackrisson sig själv, med ett skratt.



Från grundforskning till rehabilitering
– experter vill se en



ANGELÄGET!

Sarkom är en heterogen grupp av elak-artade tumörer som uppstår i kroppens stödvävnader som ben, muskel, kärl, fett och bindväv. I och med att stödvävnader förekommer i alla kroppens organsystem, kan sarkom påträffas i hela kroppen.

Sarkom kan vara svår att diagnostisera eftersom sjukdomen ofta inte ger några specifika symtom i de tidiga stadierna. Vanliga symtom är värk och svullnad. Kurativ behandling kräver i princip alltid en fullständig kontroll av primärtumören och fjärrmetastaser samt ofta en systemisk behandling för att förgöra mikrometastaser.

I den här State of the Art-artikeln skriver flera experter att en nationell satsning för sarkom som sträcker sig från grundforskning till rehabilitering är mycket angelägen.

nationell satsning

Till skillnad från carcinom ("cancer"), hjärntumörer, melanom och leukemi är sarkom en sällsynt diagnos som enbart utgör cirka en procent av alla cancerdiagnoser. Hos barn och tonåringar är sarkom relativt sett vanligare och utgör 10–15 procent av alla maligna diagnoser. Det finns över 100 beskrivna undergrupper av ben- och mjukdelssarkom och den histomorfologiska diagnostiken är svår. Alla fall bör diskuteras vid en multidisciplinär konferens för att minska risken för felaktig handläggning.

Det förekommer sarkom som är vanligare hos yngre barn (till exempel rhabdomyosarkom) eller vanligare hos äldre vuxna (till exempel kondrosarkom), och det finns sarkom som inte respekterar 18-årsgränsen och är vanligast hos tonåringar och unga vuxna (Adolescents and Young Adults, AYA), till exempel osteosarkom, Ewing sarkom och synovialt sarkom. Detta medför att det medicinska ansvaret för dessa patienter fördelas på både barnonkologer och vuxenonkologer – vilket splittrar en redan liten och komplex patientgrupp ännu mer.

Biologin och det kliniska förloppet är mycket varierande för olika sarkom och sträcker sig från en långsamt växande lokaliserad sjukdom till en explosionsartad systemisk sjukdom med tidig metastasering. Den enskilt viktigaste behandlingsmodaliteten för sarkom är radikal kirurgi med eller utan strålbehandling för att säkerställa lokalkontroll både gällande primärtumören och eventuella fjärrmetastaser.

I vissa fall där radikal kirurgi inte är möjlig kan strålning med höga doser, i synnerhet med protoner eller kolioner, vara ett alternativ. Högintensiv cytostatikaterapi har en viktig roll för de flesta sarkomdiagnoser hos barn, ungdomar och unga vuxna med syftet att eradikera subkliniska mikrometastaser och krympa tumören inför definitiv lokalterapi. Än så länge har moderna behandlingsstrategier som immunterapi eller målstyrd behandling enbart en underordnad roll för en selekterad subgrupp av patienter.

Den här State of the Art-artikeln ämnar ge en överblick av modern molekylär diagnostik, medicinsk och kirurgisk behandling och rollen för moderna behandlingsformer. Bland författarna finns också en patient/anhörigföreträdare som själv miste ett barn i sarkom. Därmed belyses även brukarperspektivet och utmaningar med nuvarande och framtida sarkomvård på ett politiskt och samhälleligt plan.

BIOLOGI OCH KLASSIFIKATION

Cancer betraktas som en somatisk genetisk sjukdom där förändringar i arvsmassans sekvens, uppsättning och organisation är patologiskt förändrade. Inte sällan förmodas dessa genetiska fel uppstå i en vävnadsstamcell eller dylik prekursorcell. Även om ursprungscellen för de flesta sarkom är okänd eller omdebatterad utgår den histomorfologiska klas-

sifikation av sarkom fortfarande utifrån tumörens differentiering. Till exempel klassas fettbildande sarkom som liposarkom och broskbildande sarkom som kondrosarkom, men naturligtvis finns undantag till detta. En ansevärd andel klassificeras som odifferentierade pleomorfa sarkom (tidigare benämnda malignt fibröst histiocytom) som saknar histologisk differentiering. Synovialt sarkom har fått sitt namn till följd av att det ofta är lokaliserat nära större leder och har en morfologisk likhet till förstadier till synoviala celler. Synoviala sarkom härstammar dock inte heller från synovian. Förutom att avgöra typen av sarkom måste tumören ibland skiljas från benigna sarkom-liknande entiteter eller sarkomatöst växande carcinom (carcinosarkom). Immunhistokemiska färgningar har länge haft en betydande roll i differentialdiagnostiken och dessa markörer förbättras ständigt. I många fall används antikroppar som enbart har relevans för sarkomdiagnostik varför dessa vanligtvis saknas på laboratorier utanför sarkomcentrum.

Vid histomorfologisk gradering av sarkom används oftast FNCLCC-systemet (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer) för att dela in tumörerna i grad 1–3, där 1 är låggradigt sarkom och 2–3 är höggradiga sarkom. Graderingen utgår från histomorfologisk diagnos, andel tumörnekros och förekomst av mitoser. Det finns dock flera typer av sarkom där FNCLCC inte bör användas, exempelvis Ewing sarkom, synovialt sarkom eller solitära fibrösa tumörer (SFT).

Den genetiska etiologin kan ofta kopplas till subtypen, nedan följer ett urval av mekanismer som beskrivits i olika sarkomformer. Den största gruppen kännetecknas av en komplex karyotyp, det vill säga utbredda kopietalsförändringar och brottspunkter på kromosomnivå. Ofta kan dessa förändringar kopplas till en mutation eller förlust av gener kopplade till genomisk stabilitet exempelvis *TP53* eller *ATRX*. I vissa tumörer ses sondertrasade kromosomer med hundratals till tusentals rearrangemang inom samma kromosom (kromotrypsis), exempelvis höggradiga osteosarkom. Andra sarkom har mer lokala kromosomförändringar, till exempel amplifikation av korta armen på kromosom 12 (innefattande *MDM2*) vilket ses i konventionella liposarkom eller låggradiga osteosarkom. Karaktäristisk förlust av enskilda tumör-suppressorer kan ses i till exempel epiteloida sarkom (*SMARCB1/INI1*) och vissa embryonala rhabdomyosarkom (*MYOD1*).

Upptäckten av aktiverande mutationer i *KIT* och *PDGFRA* i GIST-tumörer under tidigt 2000-tal ledde till behandling med tyrosinkinashämmare, initialt imatinib, vilket gav en revolutionerande överlevnad för dessa patienter. Andra behandlingsprognostiska mutationer, till exempel *NTRK*-

fusioner, har beskrivits i en mindre andel sarkom. Utvecklingen av mutationsspecifika läkemedel fortsätter, och genetisk karaktärisering av nyckelgener kommer sannolikt vara rutin både ur ett diagnostiskt och ett behandlingsprognostiskt perspektiv för många patienter i framtiden.

Genetiska rearrangemang kan ge upphov till att delar av gener sammanfogas till en ny gen (en fusionsgen). De flesta fusionsgener innefattar en del av en högt uttryckt hushålls-gen (*house keeping gene*) och en onkogen transkriptionsfaktor. Med tumör-genetisk forskning har antalet fusionsgenspositiva tumörer ökat snabbt och inkluderar bland annat alveolärt rhabdomyosarkom, Ewing sarkom, synovialt sarkom, myxoida liposarkom, lågradigt fibromyxoidt sarkom och klarcellssarkom. Nya klasser har börjat benämnas enligt fusionsgenen, till exempel *BCOR*-sarkom eller *CIC-DUX*-sarkom. Fusionspositiva sarkom kännetecknas utöver detta av få andra genetiska avvikelser. Däremot kan specifika mutationer ha betydelse för prognosen – exempelvis kopplas mutationer i *TP53* och *STAG2* till betydligt sämre prognos hos patienter med Ewing sarkom¹. Man bör känna till att vissa gener är promiskuösa och bildar fusioner med många olika gener. Även om många fusionsgener är patognomona finns det exempel som förekommer i olika tumör-entiteter, exempelvis så kan fusionsgenen *EWSR1::ATF1* förekomma i angiomatoidt fibröst histiocytom, klarcellssarkom, klarcellscancer i spottkörteln, mesoteliom och andra entiteter.

För att identifiera dessa mutationer eller genetiska mönster används ett flertal olika metoder i rutindiagnostik, till exempel mutationsspecifika antikroppar, PCR, FISH, bredare panelsekvensering med NGS och snart även metyleringsprofilering och helgenomsanalys. Även om genetiska undersökningar är en mycket viktig del av sarkomdiagnostiken saknas idag underlag för en ren genetiskt baserad tumörklassifikation.

Sarkom, i synnerhet höggradiga och högproliferativa sådana, har en hög benägenhet att metastasera. Sarkom betraktas därför som en systemsjukdom. Det kanske mest slående exemplet för detta är osteosarkom. När man redan på 1980-talet jämförde utfallet för patienter med lokaliserad sjukdom (det vill säga utan kliniska och radiologiska tecken till spridning vid diagnos) som antingen behandlades med enbart kirurgi eller kirurgi med tillägg av kemoterapi, överlevde bara 20 procent av patienter med enbart kirurgi, och de flesta av patienterna dog på grund av lungmetastaser. Tillägg av kemoterapi kunde bota 70 procent av patienterna². Det är därför numera allmänt accepterat att cirkulerande cancerceller och mikrometastaser förekommer redan vid diagnos.

LOKAL KONTROLL – FUNKTIONELLT UTFALL

Att avlägsna primärtumören i sin helhet med fria resektions-

ränder är en förutsättning för bot. Det innebär att tumören måste avlägsnas med en viss mängd frisk vävnad runt tumören. Hur tjock denna kapp med frisk vävnad runt tumören är, beror på vad vävnaden består av. Fascia eller ben utgör till exempel en bättre barriär mot tumören än vad muskel och fett gör. Följaktligen, behövs en större kirurgisk marginal i fett- och muskelvävnad än vad som krävs om tumören begränsas av fascia eller kortikalt ben. Resektion av ett sarkom med en viss mängd frisk vävnad innebär som oftast ett visst funktionsbortfall om sarkomet inte är subkutant beläget. Om tumören sitter i en muskel, behöver i regel hela muskeln avlägsnas, vilket leder till att muskelns funktion förloras helt. Kroppen har dock en redundans, och kan således kompensera väl för en eller flera musklers bortfall. Avlägsnande av större nerver är svårare att kompensera för.

När det gäller skelettsarkomen, uppstår de ofta i närheten av leder (särskilt osteosarkom). Det innebär att leden ofta måste offras för att säkerställa en adekvat kirurgisk marginal. Det i sin tur ger utmaningar vad gäller att återställa ledens funktion. Ofta kan benet och leden rekonstrueras med särskilda tumörproteser. Om ett barn inte är färdigväxt ligger det en särskild utmaning i att kompensera för den benlängdskillnaden som uppstår när övriga skelettet växer. Ofta används så kallade växande proteser, som innehåller en motor, vilket möjliggör en icke-invasiv förlängning av benet över tid. En annan utmaning vid proteskirurgi hos barn, är att barnet har en lång förväntad livstid med höga funktionskrav. Det innebär en hög risk för sena komplikationer, så som proteslossning, plastslitage, protesinfektion och protesnära frakturer. Sannolikheten för att ett barn som överlever sin sarkomsjukdom kommer att behöva genomgå ytterligare operationer senare i livet är således stor.

Vissa sarkom (till exempel Ewing sarkom) uppstår ofta i bäckenet. Bäckensarkom är svåra att avlägsna med adekvat kirurgisk marginal på grund av närheten till vitala organ, kärl- och nervstrukturer. Lagg där till att bäckenskelettet med dess leder är synnerligen svåra att rekonstruera med proteser. Sarkom i anslutning till kotpelaren utgör också en särskild utmaning, på grund av närheten till ryggmärgen och svårigheterna i att rekonstruera kotpelaren efter att en eller flera kotkroppar har avlägsnats. De flesta sarkom är dock lokaliserade till extremiteterna vilket innebär att sarkomet kan avlägsnas med god kirurgisk marginal och väl bibehållen funktion. I några fall, i synnerhet när flera nerver och kärl är involverade, kan amputation vara den enda kirurgiska lösningen för att säkerställa ett gott onkologiskt resultat. Att ett extremitetssarkom behandlas med amputation sker dock i mindre än tio procent av fallen.

För vissa sarkom som osteosarkom, Ewing sarkom och rabdomyosarkom kan dessutom radikal kirurgi av fjärrmetastaser leda till bot (om än prognosen är sämre jämfört med icke-metastaserad sjukdom).

Sarkom är generellt strålresistent tumörer, men strålning har en roll i konsolidering av den kirurgiska behandlingen. Konventionell fotonradioterapi används för att minska risken för lokalt återfall även vid till synes radikal kirurgi för till exempel synovialt sarkom eller om mikroskopisk sjukdom finns kvar efter patologisk granskning (till exempel osteosarkom). Proton- eller kolionstrålterapi kan vara alternativ för icke-operabla sarkom³.

SYSTEMISK TERAPI

Alla sarkom behöver en staging-utredning som bör innefatta helkroppss-PET-DT, datortomografi av lungorna samt MR av lokaltumören och dess angränsande anatomiska strukturer (till exempel hela benet och leden vid bensarkom) och kan behöva utvidgas med benmärgsundersökning (till exempel Ewing sarkom) och ibland MR hjärna.

Högdifferentierade och långsamt växande sarkom är allmänt okänsliga för cytostatika. Kemokänsligheten av lågdifferentierade sarkom är dock inte heller given. Kondrosarkom eller kondroblastiskt osteosarkom tillhör en grupp sarkom som svarar dåligt på cellgifter. Ewing sarkom och rabdomyosarkom däremot kan i vissa fall svara med komplett remission.

I vilket fall hör den empiriska kemoterapi till de mest intensiva behandlingarna inom medicinsk onkologi, och alkylerare som ifosfamid samt antracykliner som doxorubicin tillhör de mest använda läkemedlen mot sarkom. Osteosarkombehandlingen ger till exempel maximalt tolererade kumulativa doser av doxorubicin och cisplatin samt kurer av högdosmetotrexat som doserar mer än dubbelt så mycket jämfört med andra diagnoser (till exempel leukemi). Osteosarkom, Ewing sarkom och rabdomyosarkom är diagnoser som kräver denna intensiva behandling för en rimlig chans till bot.

För andra sarkom är rollen av systemisk behandling inte lika klar. Exempelvis behandlas synovialt sarkom i den pediatrika populationen med intensiv kemoterapi (analogt rabdomyosarkom) medan den vuxna populationen i vanliga fall inte erhåller systemisk behandling⁴. I avsaknad av randomiserade studier får dock ifrågasättas om skillnaden i behandlingen av synovialt sarkom hos barn och hos vuxna har tillräckligt med evidens. I och med att akuta och sena biverkningar av systemisk sarkomterapi kan vara förödande (hjärtsvikt, döhet, njursvikt, sekundära maligniteter) vore det önskvärt att kunna skilja patienter som har nytta av behandlingen från patienter som skulle botas med enbart lokalterapi.

Med tanke på att målriktade behandlingar mot fusions-

proteiner har lett till stora behandlingsförbättringar för till exempel kronisk myeloisk leukemi och Philadelphia-positiv akut lymfoblastisk leukemi ligger det nära till hands att behandla även fusionspositiva sarkom med en liknande strategi. Dessvärre saknar de flesta sarkomfusionsproteiner en enzymatisk aktivitet vilket ligger till grund för sedvanliga målriktade hämmare (till exempel tyrosinkinashämmaren imatinib), och försök att utveckla en målriktad behandling mot sarkomfusionsproteiner har hittills misslyckats.

Dock har imatinib en viktig roll för behandling av vissa former av gastrointestinal stromal tumör (GIST) som bär på mutationer i antingen *KIT* eller *PDGFRA* (som kodar för receptortyrosinkinaser) – se ovan. Mutationer i dessa gener förekommer dock mycket sällsynt i GIST hos barn varför denna behandlingsmöjlighet sällan blir aktuell för pediatrik GIST. I sällsynta fall (cirka en procent) hittar man fusionsgener med en fusionspartner tillhörande neuronal tropomyosinkinaser (NTRK)-familjen i sarkom⁵. För dessa NTRK-fusionspositiva sarkom finns två godkända läkemedel, larotreklinib och entreklinib, som har revolutionerat behandlingsmöjligheterna även för spridda sarkom. Även andra fusionsgener som är åtkomliga för behandling med målriktade behandlingar förekommer vid sarkom, till exempel *ALK*, *MET*, *RET* och *ROS1*⁶. Dessvärre förekommer även dessa fusioner enbart i en minoritet av alla sarkom.

Immunterapi med så kallade immuncheckpointhämmare har revolutionerat behandlingen av bland annat melanom, lungcancer och njurcancer – men har hittills inte visat sig vara framgångsrik mot sarkom⁷. Möjligen kan det finnas en subgrupp av patienter, till exempel kondrosarkom, angiosarkom, liposarkom eller odifferentierat pleomorft sarkom med högt uttryck av PD-1 eller PD-L1⁸ som skulle kunna ha nytta av immunterapi. Att immunsystemet ändå spelar en roll för prognosen vid sarkom har bland annat visats för osteosarkom där en hög infiltration med T-celler och vissa makrofager är associerad med bättre svar på kemoterapi och överlevnad⁹. Detta inger hopp att nya former av immunterapi skulle kunna bli effektiva mot sarkom^{10,11}.

Nationella multidisciplinära konferenser, med experter från flera relevanta specialiteter från landets sarkomcentra har blivit ett viktigt forum för diskussion avseende diagnos och behandling av sarkompatienter. Inte sällan förekommer svårigheter att ställa en säker histopatologisk diagnos, eller att välja en lämplig behandling vid en ovanlig sarkomtyp eller en svårbehandlad lokalisation. I sådana fall har dessa nationella multidisciplinära konferenser blivit ett viktigt forum för att kvalitetssäkra och ge en jämställd bedömning – och i slutändan vård, i hela landet. Konferenserna har dessutom lett till ett ökat lärande då patienters olika kliniska förlopp och be-

handlingsresultat har kunnat delas utanför den enskilda institutionen på ett effektivt sätt. Detta är sannolikt av särskild vikt för just sarkompatienter vars sjukdom tillhör de mest heterogena och ovanliga av alla cancersjukdomar.

KOMMER SENT TILL SPECIALIST

Ur den drabbades perspektiv, oavsett om han eller hon är anhörig eller själv sjuk, är såväl sarkoms sällsynthet som dess malignitet en extra stress. Diffusa symtom och bristande kunskap gör att man ofta kommer sent till specialist. Ofta för sent.

Inte sällan förebrår den drabbade sig själv för att man inte tidigare sökt vård för sin egen eller sin anhörigas knöl eller djupa skelettsmärter. Man känner sannolikt inte någon annan med erfarenhet av sarkom att tala med. Sjukdomen är svår att förklara i sin omgivning. Den drabbade känner sig därför mycket ensam. En ständigt malande fråga är "varför?"

En ytterligare svårighet är att erfarenheten av sarkom i primärvården generellt är bristfällig, helt enkelt på grund av att en allmänspecialist kan vara verksam ett helt yrkesliv utan att stöta på en enda sarkomdrabbad. Det finns många exempel på när patienter cirkulerat länge i primärvården innan remiss till rätt specialist kommer på plats. Om tiden från symtom till remiss kunde förkortas skulle mycket vara vunnet.

Det finns ingen svensk statistik för processerna när det gäller misstänkt sarkom i primärvården. I Storbritannien har Bone Cancer Research Trust däremot undersökt detta när det gäller skelettsarkom. Hela 76 procent av patienterna hade fått fel diagnos vid sitt första besök i vården. Det krävdes i genomsnitt åtta besök innan patienten fick remiss till rätt vårdinstans.

ATT BÖRJA LÄRA SIG LEVA IGEN

Utmaningarna med rehabilitering är särskilt stora då det inte enbart gäller psykosocial rehabilitering utan samtidigt ofta komplicerad fysisk rehabilitering på grund av omfattande kirurgiska och ortopediska ingrepp. Inte sällan ska man lära sig gå med protes. Eller lära sig leva resten av sitt liv i rullstol.

Såväl fysioterapeuten som kuratorn har en mycket viktig roll för den sarkomdrabbade. Det är nödvändigt att sätta in rehabilitering redan från början, till exempel med att kuratorn hjälper till att samla tankarna i väntan på diagnos eller för att lugna när diagnosen just fastställts.

Till skillnad från många andra typer av cancer finns det inte någon standardrehabilitering vid sarkom. Fysio- och arbetsterapeuter känner ofta att de saknar kompetens på detta område.

Enligt Sarkomföreningens rapport "Jag visste inte hur jag skulle börja leva igen"¹² upplever många patienter att rehabilitering inte fungerar. Detta gäller särskilt den psykosociala

delen. Det är inte patientens ansvar att ta reda på vilka insatser som finns eller behövs enligt det nationella vårdprogrammet för cancervård, utan det är vården som ska informera om och erbjuda detta med fortlöpande bedömningar för att följa upp behovet.

Ytterligare en svårighet är att det är en relativt stor grupp unga vuxna som drabbas av sjukdomen. Denna grupp passar varken in bland barn eller bland äldre patienter. Ensamheten känns ännu mer påtaglig under behandlingen. Och behovet av särskilt psykosocial rehabilitering efter behandlingen är enorm då de ofta är traumatiserade och mycket märkta av behandlingen som ofta kan ha pågått i ett år.

HÖG TID FÖR NATIONELL SATSNING

Sarkom och andra sällsynta former av cancer blir ofta bortglömda i den allmänna debatten. Det blev särskilt tydligt i den senaste regeringsförklaringen där endast de två vanligaste cancerformerna nämndes. Forskningen kring sarkom lider av ständig brist på ekonomiska resurser. Detta är särskilt allvarligt mot bakgrund av den vanliga debatten om jämlik vård. Detta borde också omfatta jämlika möjligheter för den som drabbas av sällsynt cancer.

Såvitt vi kan avgöra finns det inga tecken på att den relativa femårsöverlevnaden för patienter med sarkom i bålvägg och extremiteter avsevärt har förbättrats de senaste 30 åren. Detta stöds av statistik som det Nationella sarkomregistret tagit fram för Sarkomföreningens rapport "VI HADE TUR"¹³.

Det är hög tid för en nationell satsning för sarkom och andra typer av sällsynt cancer, genom en plan med glasklara mål och tydlig finansiering.

Några punkter som bör beaktas i en sådan satsning är:

- Skapande av en hållbar digital infrastruktur för bland annat ökad interoperabilitet
- Särskilda statliga satsningar på forskning, samt implementering av redan befintliga verktyg för diagnostik som räddar liv
- Reformerad godkännandeprocess för läkemedel
- Centralisering till färre centrum för att säkerställa jämlik vård av högsta kvalitet
- Etablering av gemensam vård för tonåringar och unga vuxna med sällsynt cancer

SAMMANFATTNING

Sarkom är en heterogen grupp av elakartade tumörer med hög mortalitet. Molekylär patologi är avgörande för korrekt diagnos, bättre prognostisering samt identifiering av möjliga molekylära angreppsmål.

Kurativ behandling kräver i princip alltid en fullständig kontroll av primärtumören och fjärrmetastaser samt ofta en systemisk behandling för att förgöra mikrometastaser. Sarkom ska alltid behandlas vid högspecialiserade centra som kan säkerställa adekvat diagnostik och behandling och har tillräckligt stora patientvolymen för att upprätthålla och utveckla en expertkunskap.

Det tål att fundera på om en centralisering till ett till två centra skulle kunna säkerställa jämlik vård av högsta kvalitet. I samma anda vore en etablering av gemensam vård för tonåringar och unga vuxna med sarkom önskvärt. En nationell satsning för sarkom som sträcker sig från grundforskning till rehabilitering är mycket angelägen.

REFERENSER

1. Tirode F, Surdez D, Ma X, et al. Genomic landscape of Ewing sarcoma defines an aggressive subtype with co-association of STAG2 and TP53 mutations. *Cancer Discov.* 2014;4(11):1342-1353.
2. Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med.* 1986;314(25):1600-1606.
3. Sugahara S, Kamada T, Imai R, et al. Carbon ion radiotherapy for localized primary sarcoma of the extremities: results of a phase I/II trial. *Radiother Oncol.* 2012;105(2):226-231.
4. Gazendam AM, Popovic S, Munir S, Parasu N, Wilson D, Ghert M. Synovial Sarcoma: A Clinical Review. *Curr Oncol.* 2021;28(3):1909-1920.
5. Demetri GD, Antonescu CR, Bjerkehagen B, et al. Diagnosis and management of tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: expert recommendations from the World Sarcoma Network. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1506-1517.
6. Davis JL, Al-Ibraheemi A, Rudzinski ER, Surrey LF. Mesenchymal neoplasms with NTRK and other kinase gene alterations. *Histopathology.* 2022;80(1):4-18.
7. Lynch MM, Alexiev BA, Schroeder BA, Pollack SM. Combinations of Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Sarcoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2022;23(12):1861-1876.
8. Keung EZ, Burgess M, Salazar R, et al. Correlative Analyses of the SARC028 Trial Reveal an Association Between Sarcoma-Associated Immune Infiltrate and Response to Pembrolizumab. *Clin Cancer Res.* 2020;26(6):1258-1266.
9. Gomez-Bouchet A, Ilac C, Gilhodes J, et al. CD163-positive tumor-associated macrophages and CD8-positive cytotoxic lymphocytes are powerful diagnostic markers for the therapeutic stratification of osteosarcoma patients: An immunohistochemical analysis of the biopsies from the French OS2006 phase 3 trial. *Oncoimmunology.* 2017;6(9):e1331193.
10. Lilienthal I, Herold N. Targeting Molecular Mechanisms Underlying Treatment Efficacy and Resistance in Osteosarcoma: A Review of Current and Future Strategies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18).
11. Sorteberg AL, Ek L, Lilienthal I, Herold N. Immunotherapy of Osteosarcoma. In: Rezaei N, ed. *Handbook of Cancer and Immunology.* Cham: Springer International Publishing; 2022:1-39.
12. Sarkomföreningen. "jag visste inte hur jag skulle börja leva igen". 2021.
13. Sarkomföreningen. "VI HADE TUR". 2020.

FELIX HAGLUND DE FLON, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH KLINISK PATOLOGI OCH CANCERDIAGNOSTIK, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, FELIX.HAGLUND@KI.SE



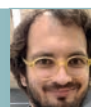
ASLE HESLA, MOLEKYLÄR MEDICIN OCH KIRURGI, KAROLINSKA INSTITUTET OCH TUMÖRORTOPEDI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, ASLE.HESLA@KI.SE



MAGNUS CARLSSON, SARKOMFÖRENINGEN, MAGNUS.CARLSSON@SARKOM.SE



NIKOLAS HEROLD, BARNCANCERFORSKNINGSENHETEN, INSTITUTIONEN FÖR KVINNORS OCH BARNS HÄLSA, KAROLINSKA INSTITUTET OCH SEKTION BARNONKOLOGI, ASTRID LINDGRENS BARNSJUKHUS, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, NIKOLAS.HEROLD@KI.SE



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



NERLYNX[®] är avsett för utökad adjuvant behandling av vuxna patienter med hormonreceptorpositiv HER2-överuttryckt/förstärkt tidig bröstcancer och som har avslutat trastuzumab-baserad adjuvant behandling för mindre än ett år sedan.¹

1. Nerlynx Produktresumé

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

Nerlynx[®] (neratinib), Farmakoterapeutisk grupp: Human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2) tyrosinkinashämmare, L01EH02, Filmdragerad tablett 40 mg, Rx,F
Indikation: Nerlynx är avsett för utökad adjuvant behandling av vuxna patienter med hormonreceptorpositiv HER2-överuttryckt/förstärkt tidig bröstcancer och som har avslutat trastuzumab-baserad adjuvant behandling för mindre än ett år sedan.

Varningsföreskrifter: Neratinib metaboliseras främst av CYP3A4 och är ett P-gp-substrat. Läs avsnitten om kontraindikationer, varningar och försiktighet samt interaktioner innan förskrivning. Nerlynx är kontraindicerat vid gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Samtidig administrering av neratinib med grapefrukt/granatäpple eller med protonpumpshämmare rekommenderas inte. Nerlynx bör inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med neratinib. För dosering, uppgift om förpackning och priser, samt mer information se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén: 2022-01-24.

Om du vill rapportera en biverkan eller oönskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Pierre Fabre Pharma Norden AB. Telefon: 08-625 33 50. Postadress: Karlavägen 108, 115 26, Stockholm, Sweden. vigilancenorden@pierre-fabre.com.



Pierre Fabre
Pharma Norden AB

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

SE/NER/04/22/0001 2022 April

” *Vi har ändrat vårt arbetssätt inom själva gruppen för maligna hjärntumörer med bättre kommunikation mellan olika yrkeskategorier.*

Ny arbetsmetod i Uppsala ger patienter med hjärntumör extra uppmärksamhet

Att få en hjärntumördiagnos är inte samma sak som att leva med denna diagnos en längre tid.

Sedan förra året har vi som är involverade i vården av hjärntumörpatienter på Akademiska sjukhuset i Uppsala fördjupat oss mer i olika aspekter av vård hos patienter med diffusa gliom med målet att kunna stötta dem på ett bättre sätt.

Vi har förstått att vården av denna patientgrupp handlar om minst två olika faser med helt olika behov och problem.

Den första fasen, när patienter får diagnosen, går väldigt fort. Tidigare friska unga vuxna insjuknar plötsligt med nya symtom som till exempel krampanfall och de kan sedan inte längre köra bil, de blir sjukskrivna och träffar många olika specialister, bland annat neurokirurger och onkologer – med mycket stress och oro som resultat. Denna snabba bana via standardiserat vårdförlopp (SVF) aktiveras vid misstänkt diag-

nos, radiologisk utredning, och sedan planering för operation, och efter operation ska patienten med stor sannolikhet påbörja en onkologisk behandling¹. Även om denna fas kan ta tre till fyra månader har patienten inte tillräckligt med tid (eller kanske mentala resurser) att processa/bearbeta diagnosen och insikter om hur livet har ändrat sig.

Nästa fas börjar när patienter har gått igenom kirurgi, diagnosbesked samt on-

kologisk behandling, och ska följas med kontroller som pågår livet ut. Detta är en mycket svårare fas, har vi förstått från kontakten med våra patienter.

Oavsett vilken typ av kirurgisk teknik, hjälpmedel eller avancerad monitorering vi använder under neurokirurgin, finns konsekvenser för patienter som drabbas av hjärntumörer. Kognitiva besvär, språkliga svårigheter, epilepsi är några av alla besvär som påverkar patien-



terna från insjuknande² och som leder till att patienten upplever sitt liv helt förändrat med begränsad fysisk aktivitetsförmåga och sociala aktiviteter. Alla dessa aspekter kan leda till högre risk för psykisk ohälsa^{3,4}.

Vi har tidigare fokuserat mest på den första fasen med högspecialiserad vård och mycket resurser och forskning kring typ av kirurgi och typ av onkologisk behandling. Detta för att rädda patienten

från akut försämring och försöka ge dem tillräckligt bra livskvalitet efteråt. När vi har analyserat den andra fasen efter operation och onkologisk behandling, har vi förstått att verkligheten är en annan för våra patienter.

LEVER I STOR OVISSHET

Efter onkologisk behandling lever patienter i en extremt stor osäkerhet angående framtiden. Ovissheten

relateras också till radiologiska kontroller och risken att det ska komma tumörrecidiv under förloppet. Vid återbesök (tre–sex månader efter operation och onkologisk behandling) på Akademiska sjukhuset träffar patienter neurokirurg, logoped och neuropsykolog som en del av våra kliniska rutiner. Patienter med diffusa gliom visar tydligt sämre skattningar angående hälsokvalitet, vitalitet, fysiska och sociala funktioner. Detta re-

sultat är inte kopplat på något sätt till kirurgiska faktorer (typ av kirurgi eller radikalitet)⁵ och inte heller till kognitiva funktioner⁶. Vår tolkning är att patienterna saknar en långsiktig plan som kan stötta dem med kognitiv rehabilitering, hjälp med psyko-sociala aspekter och allt som kan förebygga psykisk ohälsa.

Vi har sedan förra året börjat med en ny multidisciplinär konferens som fokuserar på patienter med stabil sjukdom (eller efter onkologisk behandling), men som visar behov av multidisciplinära insatser angående neurologiska, fysiska, kognitiva och emotionella aspekter, så kallad Rehab-MDK.

I gruppen medverkar neurokirurg, onkolog, neurolog, kontaktsjuksköterskor från olika verksamheter, fysioterapeut, rehab-läkare, neuropsykolog och logoped.

BÄTTRE KOMMUNIKATION I VÅRDEN

Patienter kommer i kontakt med olika yrkeskategorier under olika faser av förloppet och därför tycker vi att vem som helst i gruppen som identifierar ett problem eller behov som kräver multidisciplinära insatser kan anmäla fallet till Rehab-MDK. Vi har diskuterat fall efter återbesök till neurokirurg eller logoped, neuropsykolog eller efter direkt kontakt med kontaktsjuksköterska. Diskussionen sammanfattar det aktuella tillståndet, vi går igenom bildmaterial, medicinska, kognitiva och psykosociala aspekter för att föreslå nästa steg och stötta patienter och anhöriga i denna fas.

Vi har ändrat vårt arbetssätt inom själva gruppen för maligna hjärntumörer med bättre kommunikation mellan olika yrkeskategorier. Vi lär oss mycket mer av varandra och vi kan optimera resurser och skynda på vissa processer genom en snabb kommunikation mellan yrkeskategorier med spetskompetens om patienter med hjärntumörer.

Vi upplever att med detta arbetssätt, har vi möjlighet att fånga de patienter som upplever sämre livskvalitet och även psykologiska svårigheter efter operation/behandling. Patienten kan efter Rehab-MDK remitteras direkt till rehabiliteringsvård, fysioterapimottagningen eller psykologisk bedömning/behandling via primärvården som kan kontaktas direkt utan fördröjning.



” Vi är nu mer uppmärksamma på problem som inte är relaterade direkt till kirurgisk eller onkologisk behandling, men – som på ett indirekt sätt – kan leda till sämre eller kortare överlevnad och bidra till att patienten blir en icke-fungerande individ i samhället.

UPPMÄRKSAMMA PÅ PROBLEM

Resurser och tid är såklart begränsade för att stötta alla patienter med multidisciplinär långtidsuppföljning varför vi har vissa kriterier för att vara effektiva. För att en patient i nuläget ska anmälas/diskuteras på R-MDK ska patienten ha något av följande:

1. En ny diagnos av malign hjärntumör efter operation som inte är i behov av onkologisk behandling (eller efter att onkologisk behandling är slutförd).
2. Tidigare diagnos av malign hjärntumör men stabil onkologisk sjukdom och med direkt behov av multidisciplinära insatser.
3. Patienter med utmanande psyko-social situation är prioriterande (små barn, svårt med ADL).
För att optimera insatser och resurser är det viktigt att:

1) Patienten ska befinna sig i en stabil fas av sjukdom, det vill säga att ingen radiologisk tumörprogress påvisas med eller utan klinisk/medicinsk försämring och ej heller vara i behov av nytt kirurgiskt ingrepp.

2) Diskussionen ska i första hand sammanfatta den aktuella situationen för patienten postoperativt/efter onkologisk behandling, och identifiera rehabiliteringsinsatser samt nya psyko-sociala aspekter som behöver diskuteras multidisciplinärt.

3) Eventuell diskussion om kontakt med palliativt team eller andra remisser kan vid behov tas upp på Rehab-MDK.

Vi är nu mer uppmärksamma på problem som inte är relaterade direkt till kirurgisk eller onkologisk behandling, men – som på ett indirekt sätt – kan leda till sämre eller kortare överlevnad och

bidra till att patienten blir en icke-fungerande individ i samhället.

Med tanke på att många unga patienter har full arbetskapacitet före operation är vårt ansvar att ge alla möjligheter till denna patientgrupp att komma tillbaka till ursprunglig livskvalitet. Vi skulle vilja inkludera återgången till arbetet och livskvalitet som målvärde tillsammans med överlevnad för att utvärdera långsiktiga konsekvenser av den kirurgiska och onkologiska behandlingen.

Med detta paradigmskifte kan vi därför identifiera den bästa kombination av behandling och rehabiliteringsinsatser och anpassa vården till varje individ.

Vår ambition är att diskutera alla patienter med hjärntumörer som remitteras till Akademiska sjukhuset genom att öka antalet personer som medverkar i gruppen och utveckla det befintliga kommunikationsschemat med andra regioner.

REFERENSER

1. Nationellt vårdprogram tumörer i hjärna och ryggmärg - RCC Kunskapsbanken. Accessed April 24, 2023. <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/hjarna/vardprogram/>

2. Latini F, Axelson H, Fahlström M, et al. Role of Preoperative Assessment in Predicting Tumor-Induced Plasticity in Patients with Diffuse Gliomas. JCM. 2021;10(5):1108. doi:10.3390/jcm10051108

3. Hao A, Huang J, Xu X. Anxiety and depression in glioma patients: prevalence, risk factors, and their correlation with survival. Ir J Med Sci. 2021;190(3):1155-1164. doi:10.1007/s11845-020-02374-5

4. Shi C, Lamba N, Zheng LJ, et al. Depression and survival of glioma patients: A systematic review and meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2018;172:8-19. doi:10.1016/j.clin-neuro.2018.06.016

5. Svedung Wettervik T, Ersson M, Latini F, Ryttefors M, Zetterling M. Patient-reported quality of life in grade 2 and 3 gliomas after surgery, can we do more? Clin Neurol Neurosurg. 2022;214:107175. doi:10.1016/j.clin-neuro.2022.107175

6. Svedung Wettervik T, Munkhammar ÅA, Jemstedt M, et al. Dynamics in cognition and health-related quality of life in grade 2 and 3 gliomas after surgery. Acta Neurochir (Wien). 2022;164(12):3275-3284. doi:10.1007/s00701-022-05408-2

FRANCESCO LATINI, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSKA VETENSKAPER, VO NEURO, SEKTION NEUROKIRURGI, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, FRANCESCO.LATINI@AKADEMISKA.SE



GEORG HOLGERSSON, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, KLINISK ONKOLOGI, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, GEORG.HOLGERSSON@AKADEMISKA.SE



NT-rådet rekommenderar¹

JEMPERLI

dostarlimab

En immunterapi för patienter med recidiverande eller avancerad endometrieccancer med dMMR/MSI-H²

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

JEMPERLI (dostarlimab), 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 500mg. Rx, EF. ATC-kod: L01FF07, Monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat. **Indikationer:** JEMPERLI är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller avancerad endometrieccancer med dMMR (deficient mismatch repair) eller hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) som har progredierat under eller efter tidigare platinainnehållande behandling. **Dosering:** Rekommenderad dos som monoterapi är 500 mg dostarlimab var 3:e vecka i 4 cykler följt av 1000 mg var 6:e vecka i alla efterföljande cykler. Behandlingen bör fortsätta tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstår. Behandling med JEMPERLI ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling. **Varningar och försiktighet:** Immunrelaterade biverkningar Immunrelaterade biverkningar, som kan vara allvarliga eller dödliga, kan förekomma hos patienter som behandlas med antikroppar som blockerar programmerat celledödsprotein-1/

programmerad död-ligand 1 (PD-1/PD-L1), inklusive dostarlimab. Immunrelaterade biverkningar kan förekomma i alla organ eller vävnader och uppträder vanligen under behandling med PD1/PDL1-blockerande antikroppar, men symtomen kan också visa sig efter avslutad behandling. **Infusionsrelaterade reaktioner** Dostarlimab kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner som kan vara allvarliga (se avsnitt Biverkningar). Vid allvarliga (grad 3) eller livshotande (grad 4) infusionsrelaterade reaktioner ska infusionen avbrytas och behandlingen sättas ut permanent. För fullständig förskrivarinformation och pris, se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 2022-12-15. 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: Webforum: se.gsk.com/biverkning. Telefon: 08-638 93 00 (be om att bli kopplad till Biverkningsenheten).

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

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



Varumärken ägs av eller licensieras till GSK-koncernen.
©2023 GSK eller dess licensgivare.
PM-SE-DST-ADVT-220006, 202302

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

Jemperli
(dostarlimab)

NEUROONKOLOGI

– ett nytt område inom Sjuksköterskor i cancervård

Det är kanske inte helt ovanligt att cancerpatienter faller mellan olika stolar i vården. För patienter med maligna hjärntumörer kan dock den risken vara extra stor – under den ofta svåra sjukdomsprocessen slits de mellan neurologer, kirurger och onkologer med förvirring och otrygghet som följd. Att ha EN kontaktsjuksköterska – inte tre olika – att hålla i handen är till stor hjälp för både den sjuke och de närstående.

NONIS – Neuro Oncology Nurses in Sweden är ett nätverk som har kämpat sedan 2005 för att nå målet att kontaktsjuksköterskor ska finnas med från diagnos till död för dessa utsatta patienter som har ett extra stort behov av omvårdnad.

NONIS, som tidigare har varit en lös sammanslutning, som har ordnat välbesökta, årliga träffar för neuroonkologiska kontaktsjuksköterskor i hela landet, är sedan i våras en undergrupp i Sjuksköterskor i cancervård.

Genom att gå samman på ett organiserat sätt och skapa en strukturerad förening med formella medlemmar hoppas man kunna sätta ljuset på de speciella svårigheter som denna patientgrupp har – med bland annat kognitiv nedsättning och psykosociala problem – och påverka arbetet med att skapa kanaler, inte stuprör, för samverkan mellan de olika medicinska områden som är inblandade i patientens vård.

Onkologi i Sverige har pratat med fyra av de erfarna kontaktsjuksköterskorna i NONIS planeringsgrupp.



Intensiv utveckling på **utmanande område**

Glioblastom är den vanligaste maligna hjärntumören och utgör en dryg tredjedel av alla primära hjärntumörer som drabbar vuxna, cirka 400 nya fall per år. Glioblastom kan i dagsläget inte botas varför behandlingen inriktas på att bromsa tumörens tillväxt, förlänga överlevnad och bibehålla livskvaliteten.

Dagens behandlingsarsenal består av kirurgi, strålbehandling, cytostatika och så kallad TTFields-terapi, alternerade elektriska fält som stör celldelningen.

Under många år gjordes knappt några framsteg alls i behandlingen av glioblastom. Vid millenniets början introducerades temozolomid, ett cytostatikum som ökade medianöverlevnaden från 12,1 månader med enbart strålbehandling till 14,6 månader med temozolomid som tillägg till strålbehandling. Därefter hände i stort sett ingenting förrän TTFields godkändes för några år sedan. En långtidsanalys av den registreringsgrundande studien EF-14 visade på en total medianöverlevnad på 20,9 månader för patienter som fick tillägg av Optune jämfört med 16 månader för dem som enbart fick temozolomid.

Sedan en tid tillbaka pågår omfattande forskning om

nya sätt att angripa glioblastom. Immunterapi, som mer eller mindre revolutionerat behandlingen av många andra cancerformer, är ett högtintressant område som engagerar forskargrupper världen över. Immuncheckpointhämmare har emellertid inte visat sig fungera så väl vid glioblastom, men olika kombinationer provas – med cytostatika, strålbehandling och TTFields. Försök pågår även med onkolytiska virus som dels kan döda cancer-celler, dels förbättra mikromiljön på ett sätt som antas förbättra förutsättningarna för immunterapi.

Därutöver sätts stort hopp till behandling med genetiskt modifierade så kallade CAR-T-celler (se separat artikel av Anna Dimberg och Magnus Essand på sida 60). Injektioner med SVF, *stromal vascular fraction*, i operationskaviteten i samband med resektion uppfattas också som lovande, liksom peptid- eller cellbaserade vacciner.

En annan variant bygger på bioadhesiva nanopartiklar som fäster vid tumörplatsen och sedan långsamt frigör syntetiserade peptidnukleinsyror som riktar mot så kallade "oncomiRs", en typ av överuttryckt mikro-RNA som främjar tumöraktivitet.

Unikt utvecklingsarbete bakom samordnad mottagning i Lund

Anna Brynell blev färdig sjuksköterska för 30 år sedan och har arbetat som kontaktsjuksköterska sedan 2011. Hon är kanske en av få kontaktsjuksköterskor i landet som känner sig nöjd med hur de bedriver omhändertagandet av patienter med hjärntumörer. Hon arbetar nämligen på Sveriges enda neuroonkologiska mottagning.

Tack vare god samordning har vi lyckats undvika en uppdelning mellan neurologi och onkologi. Våra patienter får majoriteten av sin behandling och gör sina besök till både specialistläkare, kontaktsjuksköterska och rehabiliteringsteamet här, på neuroonkologiska mottagningen.

Anna Brynell arbetar med löpande kartläggning av omvårdnads- och rehabiliteringsbehov samt uppföljning av dessa. Hon är även ansvarig för och ger onkologisk behandling på mottagningen.

– Patienten och deras närstående behöver inte fundera på vilken klinik de tillhör – och de har EN kontaktsjuksköterska som fast vårdkontakt som följer dem genom hela processen, säger hon.

Den neuroonkologiska mottagningen, som öppnade i januari 2015, är resultatet av ett förbättringsarbete som Anna gjorde 2014 tillsammans med sin dåvarande kollega. Arbetet ingick som ett kursmoment i Kontaktsjuksköterskeutbildningen och var ett samarbete mellan RCC Syd, RCC Väst och Chalmers i Göteborg. Idag är hon representant i nationella och regionala arbetsgruppen för Min Vårdplan för tumör i CNS.

SAMORDNING ÖVER KLINIKER

– Vi fick möjligheten att göra ett unikt utvecklingsarbete och utmaningarna med att skapa denna typ av mottagning med multiprofessionellt omhändertagande och två specialiteter som parallella aktörer var många, men mycket givande, konstaterar hon. Som kontaktsjuksköterskor hade vi sett ett stort behov hos patienter och närstående av samordning över kliniker och det var det som låg bakom idén.

Hon ingår i NONIS planeringsgrupp och lyfter fram nätverkets möjlighet att påverka som en viktig faktor bakom framgången.

– Innan NONIS startade bedrev vi kontaktsjuksköterskor vårt arbete på egen hand på olika håll i Sverige, utan att ha stöd av varandra. Denna patientgrupp är komplex och extra drabbad då de har både cancer och neurologiska symtom relaterat till sin hjärnskada. Jag är väldigt tacksam för att mina kompetenta kollegor i NONIS har orkat driva och utveckla nätverket under alla dessa år. Själv arbetar jag lite för mycket kliniskt just nu för att kunna vara lika aktiv, men NONIS har verkligen bidragit till att uppmärksamma dessa patienters speciella situation i hela landet.

Precis som de andra i NONIS planeringsgrupp betonar hon vilken viktig roll kontaktsjuksköterskan har i omvårdnaden runt denna patientgrupp.

– Vårt arbete handlar mycket om att stötta patienten och kanske framför allt närstående. Att ta de svåra samtalen, lyssna och våga svara på de svåra frågorna. Det finns ofta ett stort psykosocialt lidande i familjer där en anhörig drabbas av malign hjärntumör, till exempel glioblastom, som är den mest



Anna Brynell, som arbetar som kontaktsjuksköterska på landets enda neuroonkologiska mottagning på Skånes universitetssjukhus i Lund, följer patienten genom hela vårdprocessen.
Foto: ROGER NELL SJÖ

elakartade varianten. I takt med snabbare utredning och förbättrad diagnostik samt att onkologisk behandling erbjuds allt högre upp i åldern ökar även biverkningarna och därmed behoven av omvårdnad.

VIKTIGT STÖTTA NÄRSTÅENDE

Hon betonar att allmänt minskade resurser gör att kontaktsjuksköterskans uppdrag, att finnas där för hela familjen, blir ännu viktigare.

– Vi säger sällan nej. Vi vill finnas där hela tiden för dem som behöver oss. De patienter som har ett fungerande socialt nätverk får sitt främsta stöd från sina närmaste. Vårt uppdrag blir då primärt att stötta närstående. För om inte de orkar faller även patienten.

Uppdraget som kontaktsjuksköterska på en neuroonkologisk mottagning innebär även att Anna har ett nära samarbete med andra vårdgivare runt patienten, som primärvård, hemsjukvård och palliativt team. Allt för att säkerställa att

patienten får rätt vård och omsorg under hela processen.

Än så länge finns det ingen kurativ behandling för de svåraste formerna av maligna hjärntumörer, därför är åtgärder för att bibehålla och stärka patientens befintliga funktioner av högsta prioritet. Att bedöma och kartlägga behov av – och erbjuda – rehabilitering är viktigt och ingår också i Anna Brynells arbetsuppgifter.

En viktig del i Annas arbete som kontaktsjuksköterska handlar om att ge hopp, på ett ärligt sätt.

– Det gäller att försöka göra det bästa av en svår situation, att på olika vis lyssna in och hjälpa den sjuke och de närstående att bevara en god livskvalitet så länge det går. Genom nätverket inom NONIS ges möjlighet att lyfta de svåra frågeställningarna som vi möter dagligen, få råd och stöd. På våra årliga utbildningsträffar sätter vi ihop programmet efter ämnesönskemål baserat på bland annat utvärderingen från våra kollegor som varit med föregående år, något som känns viktigt och värdefullt.

*”En patientgrupp som riskerar **att hamna mellan olika** medicinska ansvarsområden”*

– Patienter med neuroonkologisk sjukdom är en extra komplicerad patientgrupp som kräver en strukturerad, sammanhållen vård och där en fast vårdkontakt är extra viktig, även för de närstående. Men idag riskerar de att hamna mellan olika medicinska ansvarsområden – neurologi, kirurgi och onkologi. Det kan ju inte vara meningen att svårt sjuka patienter som dessutom har kognitiv nedsättning ska behöva lära sig vårt organisatoriska system, samarbetet bör fungera så bra att de helst inte ska märka något av detta.

Så säger **Alexandra Dovin**, en av dem som bland annat via NONIS kämpar för att patienter med maligna hjärntumörer – och deras närstående – ska få den hjälp de behöver.

– Jag har en personlig koppling till dessa patienter, min moster gick bort i den mest aggressiva formen av hjärntumör. Sedan 2008 har jag arbetat med den här diagnosgruppen på olika sätt, bland annat inom neurorehabilitering och inom specialiserad palliativ vård.

2012 blev hon kontaktsjuksköterska och under fem år arbetade hon på neurokirurgen på Karolinska, så småningom som samordnande kontaktsjuksköterska och regional processledare för RCC. Alexandra Dovin ingår i den nationella arbetsgruppen för Min Vårdplan och är vårdutvecklingsledare på Medicinsk enhet Neurologi på Karolinska Universitetssjukhuset. Just nu arbetar hon som projektledare för Integrerad vård, som finansieras av RCC.

– RCC har under åren gjort många olika satsningar inom omvårdnad för att implementera cancerstrategin och vi har kommit en bit på väg. De har varit mycket stöttande för oss sjuksköterskor, säger Alexandra, som sedan några år arbetar med projektet Integrerad Vård.

Hon har varit en del av NONIS planeringsgrupp sedan 2018.

NONIS startades av eldsjälar 2005 och har varit drivande ända sedan dess med årliga utbildningsträffar och aktivt nät-

verkande. Och vi fortsätter att slåss för ”vår” patientgrupp som inte alla förstår. Den som drabbas av en elakartad hjärntumör får utöver biverkningar av operation, strålning och cytostatika ofta kognitiva och psykosociala svårigheter. Hjärnskador och hjärntrötthet som inte alltid syns, berättar Alexandra Dovin, som främst arbetar med patienter med maligna hjärntumörer, till exempel högmaligna glioblastom där det ännu inte finns någon bot att erbjuda.

Hon poängterar vikten av att dessa patienter ska ha tillgång till en fast vårdkontakt i form av en kontaktsjuksköterska under hela sjukdomsprocessen.

– Både patienten och de närstående behöver mycket stöd. Om patienten drabbas av personlighetsförändringar börjar de anhöriga sörja medan patienten fortfarande lever. Vi kallar det ”väntesorg”.

Kontaktsjuksköterskan kan via olika verktyg, till exempel kuratorskontakter, stötta de drabbade för att göra livskvaliteten så bra som möjligt under sjukdomstiden.

Hon betonar att det mest angelägna målet för NONIS är samverkan mellan sjuksköterskor som arbetar med neuroonkologiska patienter i Sverige.

– Det råder tyvärr brist på kontaktsjuksköterskor på många ställen idag och de får inte alltid förutsättningar att arbeta efter den nationella uppdragsbeskrivningen. NONIS hjälper oss att ta stöd i varandra, bli en starkare röst och sätta ljuset på omvårdnad i exempelvis vårdprogram.



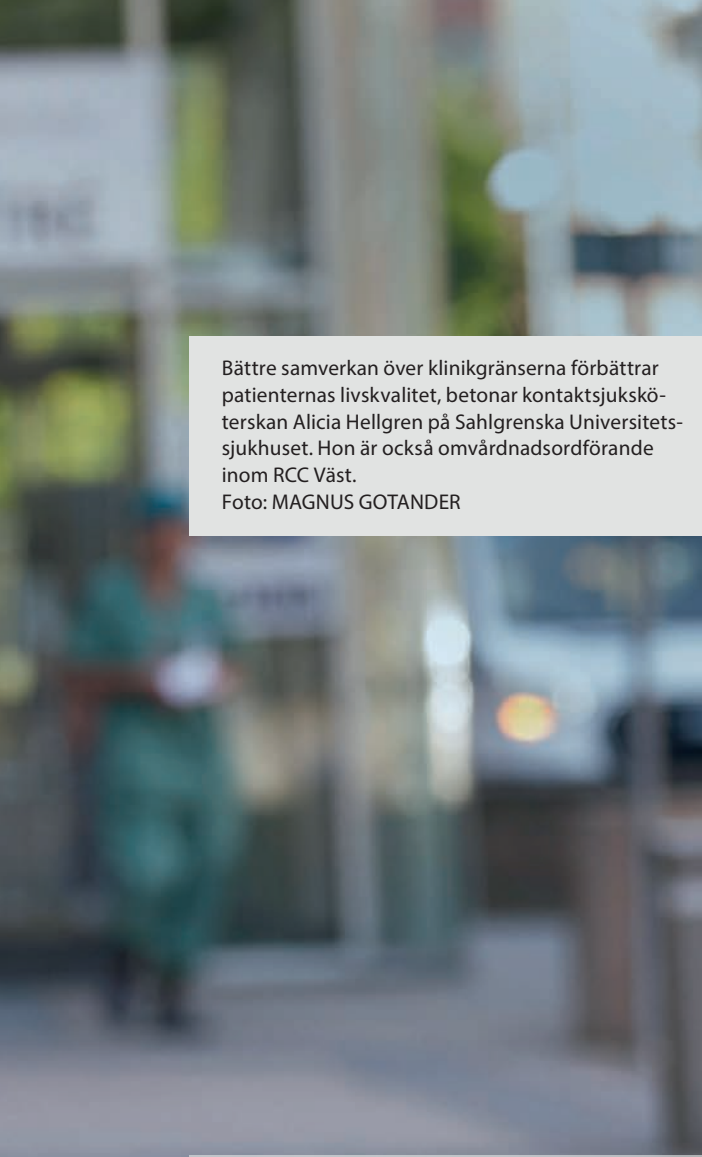
K Alexandra Dovin
Sjuksköterska, processledare
ME Neurologi

Sjuksköterska

Den viktigaste uppgiften för NONIS är att främja samverkan mellan sjuksköterskor som arbetar med neuroonkologiska patienter, anser Alexandra Dovin, processledare hjärntumörer, RCC Stockholm Gotland.
Foto: BOSSE JOHANSSON



”Vill driva utsatta patienters talan”



Bättre samverkan över klinikgränserna förbättrar patienternas livskvalitet, betonar kontaktsjuksköterskan Alicia Hellgren på Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Hon är också omvårdnadsordförande inom RCC Väst.

Foto: MAGNUS GOTANDER

Alicia Hellgren blev färdig sjuksköterska 2012 och började två år senare arbeta som kontaktsjuksköterska i tumörteamet på neurologmottagningen på Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

– Jag har alltid intresserat mig för neurologi och har från början dragits till denna utsatta patientgrupp som har ett så stort omvårdnadsbehov och ofta har svårt att föra sin egen talan. Vi vill kunna vara deras förespråkare och driva deras frågor i vårt nätverk, säger Alicia Hellgren, som hoppas att det ska bli lättare att nå ut nu när NONIS är en undergrupp i Sjuksköterskor i cancervård.

Ett av de övergripande målen för NONIS är att patienter med hjärntumörer ska ha tillgång till kontaktsjuksköterska under hela sjukdomsperioden – över olika klinikgränser.

– När det gäller till exempel patienter med glioblastom är det olika i olika regioner. Hos oss fungerar det så här: Vi kontaktsjuksköterskor blir inkopplade under utredningen på den klinik där patienten hamnar först, på neurologen. Första kontakten sker ofta efter MR-undersökning, som ingår i det standardiserade vårdförloppet. Det är då jag träffar patienten första gången tillsammans med läkare och närstående. Efter operation, när patienten ska få onkologisk behandling, kopplas en annan kontaktsjuksköterska in under själva behandlingsperioden. För att det ska bli tydligt för patient och närstående vem som har ansvar för vården så tar vi på neurologen ett steg tillbaka under den perioden. Men vi avslutar inte patienten hos oss, förklarar **Alicia Hellgren** och fortsätter:

– När behandlingen är klar återkommer patienten till neurologen och då tar vi hand om den fortsatta uppföljningen. Ofta har vi kontaktsjuksköterskor huvudansvaret för behovsbedömningen av rehabilitering som ju ska vara återkommande under hela vårdperioden och finnas med i Min vårdplan.

– Våra kontaktsjuksköterskor är med från början till slutet under vårdförloppet, det blir alltså två fasta vårdkontakter för patienten. Det viktiga är att patienten alltid ska ha tillgång till kontaktsjuksköterska, men det behöver inte vara EN person, det kan handla om att koppla in flera kontaktsjuksköter-

Våra kontaktsjuksköterskor är med från början till slutet under vårdförloppet, det blir alltså två fasta vårdkontakter för patienten.

skor med olika kompetens under delar av vårdprocessen. Så ser det ut här i Göteborg.

Bättre samverkan över klinikgränserna behövs för att ge patienterna en så bra livskvalitet som möjligt, anser Alicia Hellgren, som kom med i NONIS planeringsgrupp, där även Cecilia Skoglund, kontaktsjuksköterska på Neurologikliniken på SU, ingår när hon arbetade med att ta fram ett nytt nationellt Vårdprogram för sjukdomar i hjärna, ryggmärg och dess hinnor.

– Vi är inte många som arbetar med denna patientgrupp, som ju är mycket liten jämfört med till exempel bröst- och prostatacancer. Än så länge finns NONIS bara på Facebook, det går inte ens att googla på oss och vi har inga fasta medlemmar, konstaterar hon och tillägger att hon hoppas att ett strukturerat medlemskap i Sjuksköterskor i cancervård nu ska locka fler kollegor i landet att engagera sig för dessa patienter.



Forskaren och sjuksköterskan Lena Rosenlund, RCC Stockholm Gotland, som var en av dem som startade NONIS, ingår numera i EANO:s (European Association of Neuro-Oncology) exekutiva kommitté.
Foto: BOSSE JOHANSSON

NONIS – klassiskt eldsjäluppdrag och en **ambitiös** intresseförening

Lena Rosenlund har arbetat som sjuksköterska sedan 1997, varav 15 år på neurokirurgiska kliniken på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm. Hon var en av dem som startade NONIS för nära 20 år sedan. Bakgrunden till idén att skapa nätverket NONIS var ett ökat behov av att dela erfarenheter med andra sjuksköterskor som arbetar med patienter som befinner sig i gränslandet mellan neurologi, onkologi och kirurgi.

Patient och närstående ska inte ens behöva märka av att det handlar om olika klinikers ansvarsområden. Allas kompetens behövs och samarbete leder till bättre vård. Det behövs en helhetssyn för patienter med neuroonkologiska sjukdomar, ett system där alla nödvändiga delar i vården finns med, säger **Lena Rosenlund** och fortsätter:

– Det viktigaste är att erbjuda tillgänglighet och ett gott samarbete med patienten och de närstående. De är inte bara ett naturligt stöd för patienten, det är de som observerar en förändring hos patienten och som kan säkerställa att mediciner tas på ett säkert sätt.

När kontaktsjuksköterskor för patienter med cancersjukdomar skulle implementeras i Region Stockholm 2007 var Lena en av dem.

– Vi bestämde oss för att försöka följa patienter med maligna hjärntumörer från diagnos till död, oavsett klinik eller hemsjukvård. Men eftersom sjukvården är organiserad enligt stuprörsmodellen var det många utmaningar på vägen, konstaterar hon.

– Vi såg till exempel att det brukar vara en orolig tid för patienterna efter strålbehandlingen så vi gick dit under deras sista behandlingsvecka för att förbereda dem på nästa steg – och för att helt enkelt bara fråga hur de mädde. Jag tycker om att arbeta i team och mitt jobb som kontaktsjuksköterska är den roligaste tjänst jag har haft i mitt yrkesliv, säger Lena Rosenlund, som tycker att man bör ersätta ordet överlämna med ordet samarbeta när patienten går mellan kliniker under sjukdomstiden.

Arbetet med NONIS har sedan starten varit ett klassiskt eldsjäluppdrag, något hon och kollegorna i planeringsgruppen har gjort på sin fritid.

– NONIS är en ambitiös intresseförening utan fasta medlemmar men vi brukar vara upp till 40 personer på våra träffar.

Sedan förra året sitter Lena Rosenlund i EANO:s (European Association of Neuro-Oncology) exekutiva kommitté. Hon är även med i den nystartade kommittén för sjuksköterskor och andra paramedicinare inom neuroonkologi och har deltagit på alla CNS-konferenser sedan 2008.

– Det jag lär mig där tar jag vidare till NONIS. Och omvårdnad har idag fått ett större utrymme på EANO:s konferenser. De senaste åren har hon varit doktorand på Institutionen för vårdvetenskap och hälsa vid Göteborgs universitet.

– Jag disputerade i slutet av mars med avhandlingen "Mätning av patienters upplevelse av personcentrerad vård – med sikte på en item-bank", berättar hon och tillägger att hon nu återgått till sin tjänst på RCC Stockholm Gotland, där hon arbetar med patientrapporterade mått och kvalitetsregistret för tumörer i hjärnan och centrala nervsystemet.

Hon tycker att fler inom NONIS, precis som hon själv, borde börja forska med hjälp av data från registret.

– Och jag hoppas att vi kan få in fler variabler för omvårdnad och paramedicinska bedömningar samt kvalitetsindikatorer i kvalitetsregistren.

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



AAV-LIGHT

skräddarsyr blodkärlens funktion – aktiverar immunförsvaret mot hjärntumörer

I en studie som nyligen publicerades i *Cancer Cell* har Uppsalaforskare visat att genom att använda en adeno-associerad virusvektor (AAV) som specifikt binder till blodkärl i hjärnan, och där uttrycker proteinet LIGHT, kan man förlänga överlevnaden hos möss med hjärntumör trots att hjärntumören är resistent mot konventionell immunterapi i form av checkpointhämmare.

Den förbättrade överlevnaden korrelerade med 1) en förändring av tumörens blodkärl till att efterlikna blodkärl i lymfkörtlar; 2) att immunologiskt aktiva antigenpresenterande nischer bildades kring de förändrade blodkärlen och 3) att tertiära lymfoida strukturer, innehållande stora mängder T-celler, bildades i tumörens utkanter.

Immunterapi av cancer har gjort enorma framsteg de senaste två decennierna men hjärntumörer är fortfarande inte del av denna framgångssaga. Det kanske största genombrottet kom när Jim Allison valde att rikta målsökande antikroppar mot patientens T-celler snarare än mot tumörcellerna. Dessa antikroppar binder till och blockerar hämmande molekyler på T-cellens yta som fungerar som immunologiska checkpoints som när de stimuleras kan släcka ner T-cellens aktivitet. I och med att T-cellernas checkpoints blockeras av antikropparna förlängs T-cellernas aktiva verkan och de kan fortsätta att döda

tumörceller under en längre tid. För detta tilldelades Jim Allison Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2018 tillsammans med Tasuku Honjo. Det bör framhåvas att checkpointhämmare har visat sig fungera väl i de fall där T-celler finns på plats i tumören, då tumören sägs vara immunologiskt het, medan effekten uteblir i kalla tumörer som saknar T-cellsinfiltration.

Cancerbehandling som siktar in sig mot tumörens blodkärl har också en lång och rik tradition. Det sattes stort hopp till så kallad anti-angiogen behandling, att strypa tumörens tillförsel av blod och svälta ut tumörerna. Det vi-

sade sig dock vara svårare än förväntat, och den terapeutiska effekten kan i stället bero på att man får en normalisering av tumörens abnorma blodkärl, vilket ökar tillgängligheten för cytostatika och andra cancerbehandlingar att nå fram till tumören.

KAN LEDA TILL PARADIGMSKIFTE

Det nya konceptet som beskrivs i *Cancer Cell*-publikationen syftar i stället till att förändra de endotelceller som bygger upp tumörens blodkärlsväggar till att efterlikna så kallade high endothelial venules (HEVs), det vill säga blodkärlsväggar som finns i lymfkörtlar och som

är specialiserade på att attrahera immunceller, inklusive T-celler. Vi tror att detta kan leda till ett paradigmskifte. För att åstadkomma detta användes en AAV-vektor som förde med sig genen för LIGHT. När LIGHT uttrycks i tumörens endotelceller leder det till en autokrin signalering via lymfotoxin-betareceptorn (LTBR). Tumörens endotelceller som aktiverats av LIGHT ändrar både form och funktion och blir specialiserad på att rekrytera T-celler. Tumören kommer därmed att förändras från immunologiskt kall till het. Vi kunde visa att systemisk AAV-LIGHT-behandling av möss med hjärntumörer ledde till en induktion av HEVs i tumörerna, vilket sannolikt bidrar till den förbättrade överlevnaden.

Förutom att det är viktigt att rekrytera T-celler till tumören har det de senaste två-tre åren visat sig vara viktigt att rekryterade T-celler kan hållas aktiverade i så kallade antigen-presenterande nischer inne i tumören¹. I dessa nischer interagerar antigenpresenterande dendritiska celler (DCs) med antigen-specifika T-celler som besitter en stamcellsliknande förmåga. Dessa T-celler får därigenom de signaler de behöver för att dels kunna förnya sig själva som T-celler med stamcellspotential och dels differentiera och ge upphov till antigen-specifika mördar-T-celler. Cancer Cell-publikationen visar att behandling med AAV-LIGHT leder till bildandet av antigenpresenterande nischer med stamcellslika T-celler kring tumörens blodkärl, och att detta ökar andelen stamcellslika T-celler inne i tumören.

PLANERAR KLINISK PRÖVNING

Tertiära lymfoida strukturer är lymfkörtelliknande aggregat av immunceller som kan bildas i vävnader i samband med en kronisk inflammation. I flertalet typer av cancer har det visat sig att förekomsten av tertiära lymfoida strukturer korrelerar med bättre överlevnad och bättre svar i samband med immuntera-

pi². Därför har terapier som frambringar tertiära lymfoida strukturer i tumörer föreslagits som en ny form av immunterapeutisk behandling. Vi har tidigare visat att tertiära lymfoida strukturer kan bildas i området mellan en hjärntumör och hjärnhinnan i samband med att hjärntumörer utvecklas³.

Cancer Cell-publikationen påvisar att AAV-LIGHT leder till en ökning av förekomsten av tertiära lymfoida strukturer, och att den cellulära kompositionen i dessa strukturer skiftar från att framför allt innehålla B-celler till att innehålla T-celler. Dessa tertiära lymfoida strukturer kan fungera som alternativa lymfkörtlar och inducerar ett antitumoralt immunsvaret med antigen-specifika T-celler som kan attackera tumören. Detta kan också vara en bidragande faktor till den förbättrade överlevnaden.

Vi ämnar nu vidareutveckla AAV-LIGHT-vektorn och anpassa den för behandling av hjärntumörer hos människa (Fig 1). På sikt hoppas vi kunna utvärdera AAV-LIGHT som en terapi i en klinisk prövning för patienter med hjärntumörformen glioblastom, vilket är en

grupp cancerpatienter som idag helt saknar botande behandling.

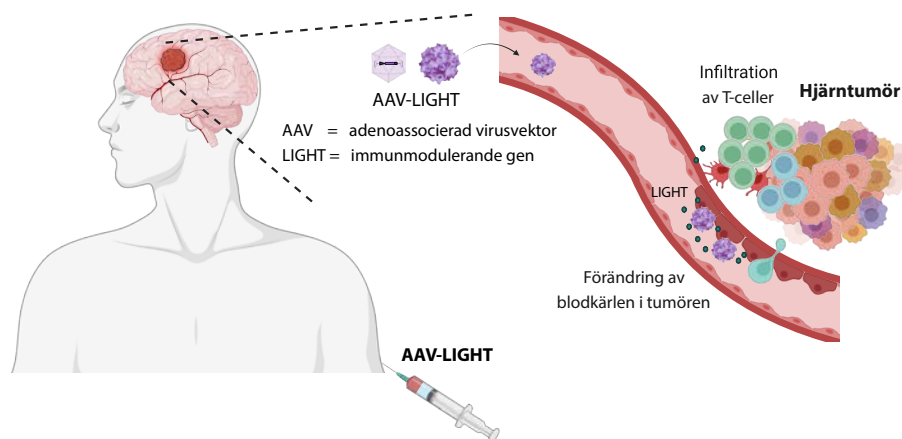
För Cancer Cell-publikationen gäller Open Access och den är därmed tillgänglig att läsas av alla. Artikeln kan nås på följande länk:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1535610823001368>

REFERENSER

- 1 Jansen, C. S. et al. An intra-tumoral niche maintains and differentiates stem-like CD8 T cells. *Nature* 576, 465–470, doi:10.1038/s41586-019-1836-5 (2019).
- 2 Sautes-Fridman, C. et al. Tertiary Lymphoid Structures and B cells: Clinical impact and therapeutic modulation in cancer. *Se-min Immunol* 48, 101406, doi:10.1016/j.smim.2020.101406 (2020).
- 3 van Hooren, L. et al. Agonistic CD40 therapy induces tertiary lymphoid structures but impairs responses to checkpoint blockade in glioma. *Nat Commun* 12, 4127, doi:10.1038/s41467-021-24347-7 (2021).

MOHANRAJ RAMACHANDRAN, ALESSANDRA VACCARO, TIARNE VAN DE WALLE, MAGNUS ESSAND, ANNA DIMBERG, UPPSALA UNIVERSITET, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI. KONTAKT: MAGNUS.ESSAND@IGP.UU.SE, ANNA.DIMBERG, ANNA.DIMBERG@IGP.UU.SE



Figur 1. Illustration av hur en framtida AAV-LIGHT-behandling skulle kunna se ut.

A portrait of a middle-aged man with short brown hair and glasses, wearing a light blue polo shirt. He is smiling slightly and looking towards the camera. The background is a blurred outdoor scene with a modern building, a blue sign that says 'KAROLINSKA', and a white van. A blue semi-transparent banner is at the bottom of the image.

Allt snabbare utveckling av målinriktade behandlingar inom **lungcancerområdet**



Utvecklingen inom forskning och behandling har varit nästan explosiv under de två decennier som professor Simon Ekman på Karolinska Universitetssjukhuset har arbetat med lungcancerpatienter.

När nyutnämnde professorn Simon Ekman på Karolinska Universitetssjukhuset i Solna började arbeta med lungcancer för cirka 20 år sedan var medianöverlevnaden mellan nio och tolv månader. Tack vare forskningen, inte minst hans egen, är situationen idag en helt annan för många av de tidigare oftast dödsdömda patienterna. I takt med att allt fler nya genetiska förändringar upptäcks, framför allt mutationer och fusionsgener, har nya målinriktade behandlingar utvecklats. Senast i raden är den första godkända behandlingen för METex14-skippping-mutationer vid icke-småcellig lungcancer. – Denna utveckling hade man svårt att föreställa sig för ett femtontal år sedan, konstaterar Simon Ekman.

Lungcancer, som fortfarande skördar flest dödsoffer av alla cancerformer, delas in i två huvudgrupper – icke-småcellig och småcellig lungcancer. Den förstnämnda står för omkring 85 procent av alla fall och tack vare intensiv forskning upptäcker man idag allt fler undergrupper inom denna sjukdomstyp. Att man numera med hjälp av genetiska analyser har möjlighet att identifiera allt fler olika tumörtyper/mutationer har inneburit att man i rask takt har lyckats ta fram skraddarsydda, målinriktade behandlingar.

Idag finns det åtta olika genetiska förändringar som är subventionerade för behandling av lungcancer i Sverige. Den allra första målinriktade behandlingen för EGFR-mutationen,

... lungcancer



vanligast hos icke-rökare, subventionerades redan 2010 och så kallade ALK-hämmare kom 2014.

Immunterapi började användas 2015, och är idag en behandlingsmetod som främst används för lungcancer utan drivande genetiska förändringar, där målinriktad behandling istället är aktuell.

Numera finns det med andra ord helt andra behandlingsmöjligheter för den stora patientgrupp som Simon Ekman har valt att ägna sitt yrkesliv åt.

– Innan man kände till – och kunde identifiera – de genetiska förändringarna fanns det enbart cytostatika och strålbehandling att erbjuda. Dessa behandlingar är fortfarande viktiga för många patienter men överlevnaden var överlag mycket dålig på den tiden. Det var det enda vi kunde göra för patienten.

” Jag har en förkärlek för att arbeta med svåra patientgrupper och ser det som en väldigt angelägen utmaning. Det finns så mycket att göra för just lungcancerpatienter och det är glädjande att se den snabba utvecklingen på behandlingsområdet.



Tack vare intensiv forskning och avancerade genetiska analyser finns det idag åtta olika subventionerade målinriktade behandlingar för lungcancer med drivande genetiska förändringar.

De snabba framstegen inom diagnostik har lett till förbättrade prognoser för lungcancerpatienter, men fortfarande upptäcks många fall i ett sent skede.

terna då, och trots blygsamma vinster var det ju ändå bättre än ingenting. Men det var verkligen sparsamt på behandlingsfronten på den tiden, minns Simon Ekman, som inledde sin läkarbana inom hematologi – ett annat, tidigare ”hopplöst” medicinskt område som de senaste decennierna rönt stora framgångar inom forskningen.

SÖKT SIG TILL SVÅRA OMRÅDEN

– Jag har en förkärlek för att arbeta med svåra patientgrupper och ser det som en väldigt angelägen utmaning. Det finns så mycket att göra för just lungcancerpatienter och det är glädjande att se den snabba utvecklingen på behandlingsområdet.

Mellan 85 och 90 procent av alla som får diagnosen lungcancer är eller har varit rökare, men antalet aldrigrökare som får sjukdomen ökar över tid och den drabbar även yngre personer. Sedan ett antal år avlider fler kvinnor än män i sjukdomen, men kvinnor har en bättre långtidsöverlevnad.

Lungcancer upptäcks ofta i ett sent skede, med sämre prognos som följd. De stora framgångarna inom forskningen har även gynnat gruppen aldrigrökare, tack vare introduktionen av molekyllärt målinriktade behandlingar. Men även denna patientkategori får ofta diagnosen i ett sent skede.

– Inom primärvården skulle det vara värdefullt med system, till exempel i form av riskvärderingsinstrument eventuellt kombinerat med blodprov, som larmar när någon yngre



person som aldrig har rökt kommer in med avvikande hosta, andfäddhet, trötthet – eller andra vanliga symtom som lätt kan tolkas som något mindre allvarligt på vårdcentralen. Det är viktigt att vara frikostig med röntgen av lungorna om dessa symtom är ihållande, betonar Simon Ekman som är en stark förespråkare för att införa lungcancerscreening, i första hand för rökare, i Sverige.

– Nyttan av att erbjuda högriskgrupper av rökare detta behöver inte bevisas ytterligare. Det finns studier som visar att dödligheten i lungcancer kan minska med minst 20 procent. Den stora vinsten ligger i att man kan upptäcka sjukdomen i ett tidigare skede med bättre prognos som följd. I Sverige pågår fortfarande en process för hur lungcancerscreening kan införas, tillägger han.

Medan diskussionerna om screening pågår har det, bland annat tack vare framgångarna inom precisionsmedicin, hunnit hända mycket när det handlar om att hitta nya subgrupper.

– Tack vare de genpaneler som har tagits fram, bland annat inom ramen för det nationella nätverket Genomic Medicine Sweden, som har verksamhet på alla landets universitetssjukhus har hela landet tillgång till genetisk tumörtestning, som är avgörande för att kunna erbjuda effektiv precisionsmedicin.

Hos rökare saknas ofta behandlingsbara tumördrivande genetiska förändringar.

– För dessa patienter blir andra behandlingar aktuella, till exempel immunterapi, en behandlingsmetod som också inneburit ett viktigt genombrott och även kan användas för att behandla lungcancerpatienter som aldrig har rökt.

” **Lungcancer är en av de cancerformer där utvecklingen av nya målinriktade behandlingar idag går allra snabbast.**

SNABB BEHANDLINGSUTVECKLING

Lungcancer är en av de cancerformer där utvecklingen av nya målinriktade behandlingar idag går allra snabbast.

– Det finns åtta genetiska förändringar som är subventionerade för behandling i Sverige och det kommer nya hela tiden. Det är än så länge cirka en tredjedel av alla lungcancerpatienter, framför allt i undergruppen adenocarcinom, som kan komma ifråga för molekylärt målinriktade behandlingar så det finns mycket kvar att göra, understryker Simon Ekman.

Alla lungcancerpatienter i Sverige, där godkänd målinriktad behandling är aktuell, erbjuds idag skräddarsydd mediciner – oavsett vilken region man bor i.

– Att ge precisionsmedicinsk behandling är inte bara bra för patienten, det är också prisvärt enligt de cost-benefit-analyser som har gjorts. Dessutom har de nya läkemedel som har utvecklats – där merparten tas i form av en daglig tablett –

– bevisligen ökat livskvaliteten för patienterna. Biverkningarna är i regel hanterbara.

Den senaste godkända målinriktade behandlingen avser METex14-skippping-mutationer vid avancerad icke-småcellig lungcancer.

– Det handlar om cirka tre-fyra procent av patienter med icke-småcellig lungcancer, mellan 50- och 70 personer per år, som nu för första gången kan erbjudas en effektiv behandling. METex14-skippping-mutationer ingår numera i våra genpaneler och vi får därmed viktig information gällande denna subgrupp. METex14-skippping-mutationer är vanligast hos aldrig-rökare men finns även hos rökare.

En förklaring till att det går allt snabbare att ta fram nya målinriktade läkemedel är att de har så bra och tydlig effekt.

– Eftersom de är så effektiva kan man ha färre patienter i varje klinisk studie vilket snabbar på processen, och det har dessutom kommit nya riktlinjer för godkännande idag, säger Simon Ekman, som ändå tycker att utvecklingen inte går tillräckligt fort.

”FORTFARANDE LÅNGT KVAR”

– Långtidsöverlevnaden i lungcancer, mätt som femårsöverlevnad, har under en 30-årsperiod ökat från cirka tio procent till idag drygt 27 procent för hela gruppen. Den är något högre för kvinnor än för män. Det är en fördubbling på 30 år, men fortfarande har vi långt kvar till ännu bättre siffror.

Det viktigaste som har hänt inom lungcancerområdet de senaste 20 åren är enligt Simon Ekman följande:

– Vi har lärt oss mer kring tumörbiologi/genetik och kan idag kartlägga tumörerna på ett helt annat sätt än tidigare. Men den stora framgången är att steget från forskning till klinisk vardag blivit så mycket kortare. Jag tror att vi kommer att utveckla ännu smartare och känsligare behandlings- och diagnosmetoder framöver, i takt med att allt fler undergrupper hittas.

– Vi går snabbt mot allt större precision där vi hoppas kunna lägga ihop stora mängder data från tumöranalyser med bioinformatik, radiologi, bildanalyser och kliniska data till en helhetsbild för att få fram bra biomarkörer som kan vägleda behandlingarna. AI kan komma att spela en viktig roll i denna utveckling.

– Ett stort problem med lungcancer är ju också att upptäcka sjukdomen i tid, ett faktum som gäller såväl rökare som aldrig-rökare, säger han.

EVELYN PESIKAN, FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



FOTO: BOSSE JOHANSSON

Att steget mellan forskning och klinik har blivit betydligt kortare är en mycket glädjande utveckling, enligt professor Simon Ekman, som hoppas att man ska kunna få fram ännu mer precisa behandlingar framöver.



Simon Ekman
Professor onkologi
Hörsby Center
Läkare

Alla har rätt att
veta att alkohol ökar
risken för → cancer



Arbetet med att sprida goda levnadsvanor och att höja kunskapsnivån inom cancerprevention involverar hela samhället och det krävs olika initiativ och samarbeten för att vända trenden. Det menar Lena Sharp, avdelningschef RCC Stockholm Gotland och projektledare för den europeiska preventionssatsningen PrEvCan.

CANCERPREVENTION

"krävs olika initiativ för att

Det är snart ett år som den cancerpreventiva kampanjen Cancer Prevention Across Europe (PrEvCan) har varit i gång. Den utgår från den europeiska kodexen mot cancer som är ett initiativ av Europeiska kommissionen. Kodexen vänder sig till den breda allmänheten med rekommendationer inom tolv områden om vilka åtgärder varje individ kan göra för att minska risken att drabbas av cancer. Varje månad under kampanjåret uppmärksammas ett tema. Under mars månad var fokus kopplingen mellan cancer och alkohol vilket gav stor uppmärksamhet.

– Cancer och alkoholkonsumtion är två laddade ämnen, säger Lena Sharp. Dessutom vet få om att det inte finns några säkra mängder – även låg alkoholkonsumtion ökar risken för cancer. Enligt en ny undersökning känner inte nio av tio svenskar till detta. Vi tycker att det är något som alla har rätt att veta.

För att höja medvetenheten startade RCC i samverkan ett initiativ som backas av en rad olika aktörer i samhället, bland annat Systembolaget, IOGT-NTO, CAN, Cancerfonden och Socialstyrelsen. Genom en kunskapshemsida och informationsmaterial hoppas man nu kunna nå ut till ännu fler om kopplingen mellan cancer och alkohol.

Ett annat exempel där samverkan har varit en central del med andra aktörer är i kampanjen lira solsäkert. Lena Sharp förklarar:

– Eftersom barn och ungas hudceller är extra känsliga är det särskilt viktigt att grunda solvanor redan hos barn. Därför har NAG Cancerprevention initierat och bidragit med faktaunderlag till Svenska Fotbollförbundets satsning på smarta solvanor främst kopplat till barn- och ungdomsfotbollen. Under sommaren kommer Svenska Fotbollförbundet att dela tips, fakta och statistik om smarta solråd. Materialet har budskapet att solskydd är lika viktigt som benskylld.

PrEvCan avrundas under september och har då fokus på vikten av att delta i screening-programmen. Sveriges regioner går därför ihop och ställer sig bakom en nationell informationskampanj om screening som går ut brett.

– Ännu fler behöver få större kunskap om vad screening mot cancer innebär och förstå varför det är viktigt att delta när man får hem en kallelse eller ett brev om självprov, säger Lena Sharp. I landet skiljer sig deltagandet i screeningprogrammen åt både mellan regioner och inom regionerna, vilket visar att det cancerpreventiva arbetet är långt ifrån över när PrEvCan avslutas. Vi måste fortsätta att involvera hela samhället och hitta nya sätt att samverka framöver.

EMMA WENDEL

A portrait of Lena Sharp, a woman with short blonde hair, wearing black-rimmed glasses and a dark teal sweater. She is smiling slightly and looking towards the camera. The background is a blurred indoor setting with large windows.

vända trenden"

"Alla har rätt att få kunskap om riskerna med även små mängder alkohol när det gäller cancerutveckling", säger Lena Sharp, projektledare för den europeiska preventionssatsningen PrEvCan.
Foto: Region Stockholm





*Intressanta nyheter
presenterades på populära
lymfomkonferensen i*
Lugano



Så var det äntligen dags för lymfomkonferens i Lugano igen. Den bland lymfomintresserade mycket populära konferensen anordnas endast vartannat år och då 2021 års upplaga var helt virtuell till följd av covidpandemin var det nu fyra år sedan sist.

Att årets konferens sålde slut och att Lugano och dess omgivande byar under en knapp vecka kryllade av hematologer, onkologer, patologer och andra lymfomintresserade var således inte oväntat. Det virtuella deltagandet var enligt arrangörerna också rekordstort.

Som vanligt bjöd Lugano på en svårslagen konferensmiljö med magnifika vyer över Lugano-sjön, 27-gradig värme och möjlighet till svalkande bad under lunchpauserna. I och med att konferensen uteslutande handlar om lymfom var antalet spännande lymfomnyheter stort. Ett urval presenteras här.

Ett område där flera viktiga behandlingsstudier presenterades var Hodgkins lymfom (HL). Ett av de mest omtalade och lovande resultaten på konferensen presenterades på late-breaking abstract-sessionen. I fas III-studien HD21 undersökte den tyska Hodgkin-gruppen behandling med en omarbetad variant av cytostatikakombinationen eskalerad BEACOPP (escBEACOPP). Här ersätts bleomycin, procarbazine, vincristine och prednisolon av brentuximab vedotin (BV), dacarbazine och dexametason till den nya akronymen BrECADD. Patienter med avancerade stadier av Hodgkins lymfom randomiserades i studien till antingen BrECADD eller escBEACOPP.

Studien visade att BrECADD gav en mycket lovande progressionsfri överlevnad (PFS) om 95 procent efter tre år. BrECADD var non-inferior till escBEACOPP och framför allt var BrECADD mindre toxisk. Det är således troligt att standardbehandlingen kommer att skifta för patienter med avancerade stadier av Hodgkins lymfom. Fler Hodgkinstu-

dier väckte intresse. På plenary-sessionen presenterades till exempel lovande data med tillägg av PD1-hämmaren nivolumab (N) till den sedan länge använda cytostatikakombinationen AVD i SWOG-gruppens S1826-studie. I den randomiserade fas III-studien lottades totalt 976 patienter med HL stadium III-IV till antingen N-AVD eller, den i USA nya standardbehandlingen, BV-AVD. Behandling med N-AVD resulterade i ett års PFS om 94 procent jämfört med 86 procent för patienter som behandlades med BV-AVD. I gruppen som behandlats med N-AVD var andelen med hematologisk toxicitet något högre medan neuropati som väntat var vanligare i BV-AVD-gruppen. N-AVD utgör således ett lovande behandlingsalternativ för patienter med avancerat HL som inte bedöms tåla högintensiv behandling med escBEACOPP (eller BrECADD, framöver). De amerikanska författarna menade dock att N-AVD bör utgöra standardbehandlingen för alla Hodgkinpatienter med avancerad sjukdom oavsett ålder. Troligen kommer den

svenska vårdprogramsgruppen inte hålla med om detta, särskilt med tanke på att PFS efter tre år med BrECADD i HD21-studien var minst likvärdig med PFS efter ett år i S1826-studien. Oavsett står det klart att behandlingsalternativen för patienter med HL blir allt fler och bättre.

KAN AVVARA STRÅLBEHANDLING

Andra efterlängtade data som presenterades under konferensen kom från den randomiserade IELSG37-studien som undersökt om vi kan avvara konsoliderande strålbehandling för patienter med primärt mediastinalt B-cellslymfom (PMBL) som är PET-negativa efter cytostatika. Professor Davies, som lett studien, visade i princip identisk PFS för patienter som var PET-negativa med/utan efterföljande strålbehandling varför vi med gott samvete kan avvara konsoliderande strålbehandling på dessa patienter. En brännande och ännu mer intressant fråga som studien dock inte kunde besvara var huruvida PET-positiva patienter verkligen behöver konsoliderande strålbehandling. Det är idag

välkänt att patienter med PMBL ofta har kvarvarande PET-upptag i tumör, trots att de är i remission och att det inte nödvändigtvis indikerar kvarvarande sjukdom. Detta gäller särskilt om upptaget inte är mer än Deauville score 4. Att en stor andel av patienter med PMBL är PET-positiva efter avslutad cytostatikabehandling visade även denna studie, där hela 60 procent av patienterna fortfarande hade upptag som översteg leverns i slutet av behandlingen och därmed inte kunde randomiseras i den aktuella studien. Detta gav förstås studien problem med sin statistiska styrka, men är också en tydlig indikator på att kvarvarande PET-upptag inte nödvändigtvis betyder kvarvarande sjukdom vid PMBL. Studien var inte heller designad för att undersöka skillnad i effekt mellan olika cytostatikaregimer. Av de som tilläts och användes i studien (DA-EPOCH-R, R-CHOP-14, R-CHOP-21, R-CHOEP, R-VACOP-B) var det dock en som stack ut som sämre och som professor Davies därför avråder från att använda som cytostatikaregim för patienter med PMBL, R-CHOP-21.

På temat ovanliga lymfomtyper fortsatte samma session med en presentation av den första randomiserade studien för behandling av Burkitt lymfom någonsin. Med cirka 15 patienter diagnostiserade per år i Sverige är Burkitt lymfom en ovanlig sjukdom och att genomföra en randomiserad studie på en så liten patientpopulation visade sig förstås vara svårt. Studien, som ämnade jämföra de två cytostatikaregimerna CODOX-M/IVAC (som sällan används i Sverige) med DA-EPOCH-R (som i Sverige framför allt ges till äldre/mer sköra patienter med Burkitt lymfom som ändå bedöms tåla cytostatika) fick avslutas i förtid på grund av långsam inklusionstakt. Istället för det tänkta antalet patienter om 300 stängde studien redan när 89 patienter inkluderats. Studien hade således otillräcklig statistisk styrka för att påvisa eventuella skillnader mellan regimerna. PFS och OS var dock likvärdiga. Författarna menade därför att DA-EPOCH-R utgör ett potentiellt behandlingsalternativ vid Burkitt lymfom, framför allt vid avsaknad av CNS-engagemang. Med tanke på att Burkitt lymfom har stor benägenhet till CNS-engagemang rekommenderas dock oavsett

tillägg av intratekalt metotrexat. En internationell arbetsgrupp för Burkitt lymfom har nu initierats för att möjliggöra tillräckligt stora studier framöver.

CAR-T OCH BISPECIFIKA ANTIKROPPAR

Två av de mest dominerande ämnena på programmet under årets Luganokonferens var CAR T-celler och bispecifika antikroppar. Att båda dessa modaliteter kommer att bli en viktig del i behandlingsarsenalen för troligen alla lymfomtyper blir allt tydligare. Alltifrån fas III-data på några av de etablerade preparaten till prekliniska studier av helt nya konstrukt presenterades. På CAR T-cellsfronten presenterades bland annat uppdaterade resultat från fas III-studierna ZUMA-7 och TRANSFORM. I bägge studier randomiserades patienter med aggressiva lymfom som var refraktära eller relapserade (RR) inom tolv månader till axi-cel (ZUMA-7) respektive liso-cel (TRANSFORM) vs standard of care (SOC), det vill säga platinum-baserad salvagebehandling följt av autolog stamcellstransplantation (ASCT).

I TRANSFORM kunde patienter i standardarmen få CAR T vid otillräckligt svar på cytostatika. Både ZUMA-7 och TRANSFORM har tidigare visat förbättrad händelsefri överlevnad i CAR T-armen. Nu presenterades uppdaterade data som visade att CAR T-cellsbehandling i andra linjen även medför förbättrad total överlevnad. I ZUMA-7 var överlevnaden vid två år 54.6 procent jämfört med 46 procent för SOC-armen trots att en andel patienter fått CAR T utanför studie efter progress. För TRANSFORM-studien redovisades bara medianöverlevnad. För patienter med relapserad sjukdom som fått liso-cel har medianöverlevnaden ännu inte nåtts medan den var 29.5 månader för patienter med primärt refraktär sjukdom som fått liso-cel. I jämförelse var motsvarande medianöverlevnad 17.9 respektive 20.9 månader för patienter som behandlats enligt SOC. Det återstår att se hur dessa resultat kommer att påverka klinisk praxis i Sverige där axi-cel för närvarande har indikation i tredje linjen medan liso-cel hittills inte är godkänt på någon indikation.

Annat nytt på CAR T-cellsfronten var CAR T-cellsbehandling vid lymfom i CNS. Patienter med CNS-engagemang

exkluderades från de första CAR T-cellsstudierna på grund av rädsla för neurologisk toxicitet varför data på CAR T-cellsbehandling för denna patientgrupp hittills saknats. Den franska lymfomgruppen presenterade nu data från deras register vari 25 patienter med relapserade primära CNS-lymfom behandlats med CAR T-celler. Nio hade behandlats med axi-cel och resterande med tisa-cel. Nästintill samtliga (96 procent) erhöll bridging och andelen patienter med komplett remission var 60 procent. Tydligt var att det gick bättre för patienter som var i minst partiell remission innan infusion av CAR T-celler och allra bäst gick det för patienter som var i komplett remission vid infusion. I det aktuella materialet var CAR T-cellsbehandlingen tolerabel även om andelen patienter med ICANS grad 3-4 var högre (24 procent) än vid systemiska lymfom. Det spekulerades dock kring om det verkligen stod för sann ICANS eller om det snarare skulle kunna vara symptom sekundära till CNS-lymfomet/behandlingseffekten i sig.

LOVANDE DATA PRESENTERADES

Vidare presenterades ett flertal nya CAR T-konstrukt. Bland annat resultat från en av de första fas I-studierna på allogena CAR T-celler, ALLO-501A. Ingen grad 3-4 CRS, neurotoxicitet eller GvHD sågs i någon dosgrupp. Bland patienter i dosgruppen som till slut valdes ut till kommande fas II-studie var andelen patienter som uppnådde komplett remission 58 procent, varav 42 procent med kvarstående behandlingssvar. Lovande data således. För patienter med Hodgkins lymfom kommer behandling med CAR T-celler förhoppningsvis också bli möjligt i framtiden. Exempelvis presenterades en EBV-specifik anti-CD30 allogen CAR T som hittills givits till 16 patienter med RR Hodgkin i en fas I-studie. Behandlingen var tolerabel och 6/13 patienter som fick dosnivå 2-4 gick i komplett remission.

Vad gäller bispecifika antikroppar presenterades uppdaterade data från fas II-studien med CD3/CD20-antikroppen epcoritamab + R-CHOP för högriskpatienter med aggressiva B-cellslymfom. Kombinationen är tolerabel och behandlingseffekten god men det återstår att se exakt hur mycket tillägg av ep-



coritamab adderar till dagens standardbehandling i den pågående fas III-studien. För RR aggressiva lymfom visades också data på att en kombination av CD3/CD20 antikroppen glofitamab + polatuzumab vedotin + en dos obinutuzumab ledde till komplett remission hos 56 procent av patienter över tid. Det är en högre andel än i de uppdaterade data som presenterades från fas II-studien med endast glofitamab där andelen kompletta remissioner var 38 procent. Studierna är dock svåra att jämföra på grund av skillnader i patientpopulationerna. Även uppdaterade data från fas II-studien med epcoritamab som singelbehandling för RR aggressiva lymfom som fått minst två tidigare linjers behandling visade att 39,5 procent av alla patienter uppnådde komplett remission. Många av de stora namnen inom bispecifika antikroppar propagerade således för att framtiden här troligen består av kombinationsbehandlingar.

För patienter med indolenta lymfom presenterades också nya data med bispecifika antikroppar. För patienter med RR FL som fått minst två tidigare behandlingar visade studier med både CD3/CD20-antikroppen odronexamab (ges kontinuerligt tills progress) och CD3/CD20-antikroppen mosunetuzumab (avslutas efter cykel 8 om respons, annars upp till 17 cykler) kvarstående effekt. Även vid indolenta lymfom verkar det dock som att kombinationsbehandlingar med bispecifika antikroppar troligen kommer att vara framtiden. Lovande data på epcoritamab i kombination med R2 (rituximab + lenalidomid) för patienter med RR FL med högriskkriterier presenterades till exempel. Epcoritamab gavs i två år och andelen patienter i studien som uppnådde komplett remission var 87 procent. Behandlingsresponsen kom tämligen fort, efter i medel 1,4 månader varför det diskuterades huruvida en behandlingslängd om två år verkligen är nödvändig.

Utöver ovan nämnda bispecifika antikroppar presenterades ett otal nya preparat och flera spännande kombinationer som vi troligen kommer att få höra mer om framöver. Sammantaget kan konstateras att det återstår att se vilken behandlingsduration, administrationssätt och eventuell behandlingskombination med bispecifika antikroppar som visar sig vara mest effektiv.

CIRKULERANDE TUMÖR-DNA HETT ÄMNE

Ett annat hett ämne under konferensen var cirkulerande tumör-DNA (ctDNA), som utsöndras i blodet från tumörceller. Mer och mer data talar för att förekomst av ctDNA ger prognostisk och diagnostisk information vid diagnos, under och efter behandling vid lymfom. ctDNA kan mätas både via den totala mängden som påvisas samt genom analys och detektion av specifika mutationer. Flera studier hade använt sig av en ny, ännu mer sensitiv analysmetod (PhasedSeq). Trots metodens känslighet och att flera

REKOMMENDERAS I VÅRDPROGRAMMET²
- enligt indikation

NYCKEL TILL FÖRBÄTTRAD TOTAL ÖVERLEVNAD*

BAVENCIO (avelumab) immunterapi med signifikant överlevnadsvinst* som **första linjens underhållsbehandling** av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer (UC) - oavsett PD-L1-status.^{1†}

* 22,1 månader median total överlevnad (mOS) BAVENCIO + BSC (n=350) vs. 14,6 månader median total överlevnad med enbart BSC (n=350) (HR: 0,70; 95 % KI: 0,56; 0,86); p= 0.0008

† Patienter som är progressionsfria efter platinabaserad kemoterapi

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

Ref. 1. BAVENCIO Produktresumé, Merck Europe B.V. www.fass.se. **2.** Cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör, Nationellt vårdprogram, 2021-12-20 Version 4.1 <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/urinblase-och-urinrorgscancer>.

BAVENCIO® ▼ (avelumab), L01FF04, Rx, EF. Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar. **Indikation:** BAVENCIO är avsett som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserad Merkelcellskarcinom (MCC). BAVENCIO är avsett som monoterapi för första linjens underhållsbehandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer (UC) som är progressionsfria efter platinabaserad kemoterapi. BAVENCIO i kombination med axitinib är avsett som första linjens behandling av vuxna patienter med avancerad njurcellscancer (RCC). **Beredningsform och förpackningar:** 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. En injektionsflaska innehåller 10 ml (200 mg avelumab). **Dosering:** Rekommenderad dos av BAVENCIO som monoterapi är 800 mg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. Rekommenderad dos av BAVENCIO i kombination med axitinib är 800 mg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka och axitinib 5 mg taget peroralt två gånger dagligen (med 12 timmars intervall). **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Alla som ordinerar BAVENCIO måste ta del av utbildningsmaterial till patienter/vårdgivare. BAVENCIO kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner omfattande feber, frossa, blodvallning, hypotoni, dyspné, väsande andning, ryggsmärta, buksmärta, urtikaria och immunrelaterade biverkningar som kan involvera lungor (pneumonit, interstitiell lungsjukdom), lever (hepatit), tarmar (kolit), bukspottkörtel (pankreatit), hjärta (myokardit), endokrina körtlar (endokrinopater) som sköldkörtelrubbingar, binjurebarksvikt, typ 1-diabetes mellitus, njurar (njursvikt, nefrit). Andra immunrelaterade biverkningar inklusive myosit, hypopituitarism, uveit, myastenia gravis, myastent syndrom, icke-infektiös cystit och Guillain Barrés syndrom har rapporterats. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symptom på infusionsrelaterade reaktioner och immunrelaterade biverkningar där allvarlighetsgrad ska bedömas och behandling med BAVENCIO kan behöva senareläggas och kortikosteroider sättas in. Patienter ska premedicineras med ett antihistamin och paracetamol inför de fyra första infusionerna därefter enligt läkarens bedömning. Vid kombination av BAVENCIO och axitinib förekom en högre levertoxicitet jämfört med enbart BAVENCIO. Patienter ska kontrolleras oftare för leverfunktionsförändringar och symptom på detta jämfört med när BAVENCIO används som monoterapi. Användning av avelumab under graviditet rekommenderas endast då tillståndet hos kvinnan kräver att det är absolut nödvändigt. Fertila kvinnor ska rådas att undvika att bli gravida medan de behandlas med BAVENCIO och kvinnor som ammar ska rådas att inte amma under behandling. För ytterligare information se www.fass.se, www.merck.se.

Senaste datum för översyn av produktresumén: december 2022.

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

Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna, 08-562 445 00

MERCK

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

studier visar att detektion av ctDNA är en känsligare metod än exempelvis radiologi för att påvisa återfall förekom intressant nog både falskt positiva och falskt negativa fall där enstaka patienter med fortsatt påvisbar förekomst av ctDNA inte nödvändigtvis fick återfall av sin sjukdom. Exakt vilken metod och hur vi ska använda ctDNA i framtidens lymfomvård återstår således att se men helt klart är att mätning av ctDNA i kliniska studier är ett måste framöver. Förhoppningsvis kommer framtida kliniska studier innehålla ctDNA-guidad behandling så att vi på bästa sätt kan implementera denna teknik i kliniken framöver.

Redan nu hade i princip samtliga kliniska studier som presenterades analyserat ctDNA. Bland annat visade resultat från analyser av ctDNA i POLARIX-studien, där polatuzumab vedotin adderades till R-CHP för behandling av patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). I studien som presenterades på Lugano hade man undersökt nivå av ctDNA vid start av cykel fem samt vid avslut av behandlingen. Förekomst av ctDNA vid bägge tidpunkter var associerat med sämre progressionsfri och total överlevnad. Sambandet var starkast vid avslut av behandlingen varför författarna föreslog denna tidpunkt som viktig för framtida ctDNA-styrda studier. Även här fanns ett antal patienter med påvisad förekomst av ctDNA men negativ PET-undersökning och vice versa. Att mer data, bättre analyser och prospektiva studier som styr behandlingen enligt förekomst av ctDNA behövs är således tydligt.

Liksom många andra internationella konferenser hölls ett antal utbildnings-sessioner under Lugano. Under epitetet "meet the professor" bjöds åhörarna på en genomgång av det allra senaste inom en rad områden. Bland annat höll professor Eamuelle Zucca, från närliggande staden Bellinzona, en utbildningssession om marginalzonslymfom (MZL). Åhörarna fick här höra om det pågående arbetet med att dela in MZL i genetiska subgrupper. Som för många lymfom vi-

sar sig detta vara svårt då lymfom som bekant är en väldigt heterogen sjukdomsgrupp. Detta stämmer inte minst för MZL som ibland ses som något av en slaskgrupp där patienter hamnar när de inte passar in i någon annan diagnosgrupp. Mycket riktigt har genetiska studier av MZL hittills visat att det rör sig om en mycket varierad sjukdomsgrupp där vissa genetiska subgrupper dock kunnat identifieras. Kanske kommer MZL i framtiden att bestå av än fler undergrupper eller helt delas upp i olika sjukdomsentiteter framöver.

Genetiska data på CNS-lymfom presenterades också under konferensen. Bland annat har genetiska analyser av PCNSL visat att CNS-lymfom av DLBCL typ i stort sett alltid är av MCD och EZB-subtyp (enligt LymphGen klassifikationen). Materialet var litet, men om större framtida studier kan bekräfta att benägenheten till CNS-engagemang är begränsat till dessa två genetiska subtyper av DLBCL skulle det möjligen kunna användas för att avgöra till vilka patienter med DLBCL som CNS-profylax verkligen är nödvändigt.

TRE DEBATTER PÅ HETA TEMAN

En av de mest uppskattade programpunkterna var också en av de avslutande; tre debatter på heta teman inom lymfom. Först ut var professor Wang från Houston som mötte professor Dreyling från München. De är bland de största namnen inom mantelcellslymfom (MCL) och deras debatt gällde huruvida behandling av högriskpatienter med MCL bör skifta till cytostatikafri sådan. Professor Wang anförde att mer och mer data på god effekt av BTK-hämmare i kombination med exempelvis BCL2-hämmaren venetoclax nu finns och att cytostatikbehandling, som ju ofta visar sig vara otillräcklig för patienter med exempelvis TP53-muterad högrisksjukdom spelat ut sin roll. Professor Dreylings argumenterade å sin sida för att den progressionsfria överlevnaden fortfarande är tydligt längre med cytostatikainnehållande behandling. Med en gedigen genomgång av data från MCL-studier

det senaste decenniet stod professor Dreyling till slut som vinnare av debatten. Han betonade dock samtidigt att bättre behandlingsalternativ för de mycket svårbehandlade patienterna med högrisk MCL behövs och att han, som väntat, också är en stor anhängare av BTKi. I hans egen, mycket omtalade, studie TRIANGLE (vars resultat kommer att ändra standardbehandlingen för yngre patienter med MCL) visades ju nämligen tydligt förbättrad PFS med tillägg av BTK-hämmaren ibrutinib till cytostatikabehandling vid MCL.

Nästa underhållande debatt var på temat "Bot av refraktära/relapserade aggressiva lymfom – är bispecifika antikroppar bättre än CAR T?". De bispecifika antikropparna försvarades hårt av Laurie Sehn från British Columbia även om hon medgav att CAR T-cellsbehandling just nu har ett försprång då de bispecifika antikropparna fortsatt saknar långtidsuppföljning. Som motståndare hade hon den mycket vassa Gloria Iacoboni från Barcelona som till slut vann publikens stöd.

Den sista debatten var kopplad till de två stora Hodgkinstudierna som presenterades under Lugano och var på temat: PET-adaptad behandling eller AVD+BV/N oavsett. Deltagande debattörer var professor Stephen Ansell som försvarade den amerikanska AVD-hållningen och professor Paul Borchmann från den tyska Hodgkingruppen. Med tanke på att professor Borchmann hade HD21-studien, som visade 95 procent PFS vid tre år med PET-adaptad BrE-CADD i rockärmen, vann han denna debatt tämligen övertygande.

Det blir spännande att se hur dylika debatter kommer att låta vid nästa lymfomkonferens i Lugano om två år. Att stora framsteg och att skiftningar i hur vi behandlar patienter med lymfom kommer att ske är dock högst troligt. Likaså att minst lika många lymfomintresserade personer kommer att vilja njuta av sceneriet och gedigen lymfomforskning även då.

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



Boka dig för vårt **nyhetsbrev** och Onkologi i Sverige som **blädderbar PDF**

Vårt populära nyhetsbrev innehåller alla nyheter som vi publicerat på **onkologiisverige.se** under veckan som gått. Som prenumerant får du också vår digitala tidning som kommer i en blädderbar PDF sex gånger om året.

Anmäl dig på **onkologiisverige.se/prenumerera** eller scanna **QR-koden**.



Onkologi i Sverige, c/o Convendum, Gävlegatan 16 | Box 6019 | SE-102 31 STOCKHOLM.
Ois@pharma-industry.se www.onkologiisverige.se



"Värdefulla uppdateringar – och intressanta möten"

Arets EHA hölls i Frankfurt i början av juni. Jag åkte till kongressen dels som Young National Society Ambassador från Sverige, dels i egenskap av intresserad hematolog och kliniker där jag är ansvarig för ITP (immunologisk trombocytopeni) vid hematologen på Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge. Jag är även ordförande i en relativt nystartad nationell grupp för det som historiskt i Sverige har kallats för benign hematologi. Det pågår en internationell debatt om vad de diagnoser som inte ingår i den maligna hematologiska kallas, men det är en annan historia.

Jag presenterar här en sammanfattning av det mest intressanta inom mina intresseområden.

Redan första dagen på kongressen bjöd på spännande föredrag. En höjdpunkt för mig var "The Sherlock Holmes approach to differential diagnosis" om olika hematologiska tillstånd med splenomegali. Denna session innehöll inga banbrytande nyheter men var en värdefull sammanfattning av tillstånd som kan vara bra att överväga vid oklar splenomegali så som den ovanliga diagnosen Gauchers sjukdom.

Dag två innehöll uppdateringar inom flertalet diagnoser. Marie Scully (UK) presenterade på förmiddagen behandling av gravida patienter med såväl medfödd som akut förvärvad TTP (trombotisk trombocytopen purpura), båda tillstånden är ovanliga, men mycket allvarliga. Dr Scully presenterade även hur man kan hantera kirurgi i samma patientgrupp. Senare på eftermiddagen presenterade hon resultat från en fas 2-studie där man studerat en ny behandling för patienter med förvärvad TTP.

Patienterna randomiserades till behandling med placebo eller rekombinant ADAMTS13 (det protein som dessa patienter bildat antikroppar mot). Alla patienter genomgick en plasmaferesbehandling innan randomisering, samt fortsatt plasmaferes och immunsupprimerande behandling parallellt. Patienterna som erhöll rekombinant ADAMTS13 hade högre nivåer av proteinet i blodet under större del av tiden och färre treatment emergent adverse events (TEAEs) jämfört med patienterna som erhöll placebo.

Höjdpunkten dag tre, förutom att höra min kollega Johanna Ungerstedt berätta om diagnostik och prognos för KMML (kronisk myelomonocytleukemi), var en "oral session" om trombocytopeni. Ming Hou (Kina) presenterade en studie på behandling av ITP med en ny BTK-hämmare (Bruton Tyrosine Kinase), iberabrutinib. Studien var en randomiserad, open-label, fas 2-studie. 12 av 33 patienter (36,4 procent) nådde primär endpoint som var två konsekutiva TPK-värden $>50 \times 10^9/L$. Detta är i nivå med många andra nya ITP-läkemedel. Biverkningarna var milda till moderata och ingen patient slutade med läkemedlet på grund av biverkningar.

Nikolaj Mannering (Danmark) presenterade en registerstudie från Danmark där man har tittat på cancerrisk hos patienter med ITP. Man undersökte både risken för solida tumörer och för hematologiska maligniteter, med ett antal olika subgrupper inom båda dessa. Resultaten visar att det är en något ökad risk för solida tumörer (HR 1.29) där den enskilda diagnos som stack ut mest var övre GI (HR 2.17). När det gäller hematologiska maligniteter är det en klart

**Fokus
ITP**

ökad risk (HR 7.43) och allra högst var risken för leukemi (HR 9.60). Då detta var en registerstudie kan man inte dra några slutsatser om orsaken till den ökade risken.

Den sista dagen innehöll bland annat en session om MPN (myeloproliferativa neoplasier). Alessandro Vannucchi (Italien) höll en presentation om resistens mot JAK2-hämmare, ett inte alltför ovanligt kliniskt problem. I kliniska studier har patienter i medeltid ett svar på JAK2-hämmare som ligger runt tre till fem år. När man har tittat på Real world data är behandlingstiden kortare, både på grund av förlorat svar på behandlingen och på grund av biverkningar. Loss of response har en koppling till klonal evolution och patienter med klonal evolution har en försämrad överlevnad. Byte av JAK2-hämmare kan leda till ett förnyat svar.

EHA 2023 innehöll inte bara intressanta uppdateringar inom olika områden utan även intressanta möten med kollegor runt om i Europa. Jag tar med mig många lärdomar hem som jag kommer att ha glädje av i mitt kliniska arbete i höst, och ett par nya bekanskskaper som kan leda till spännande framtida studie-samarbeten till nytta för mina patienter.

CECILIA KARLSTRÖM, SPECIALISTLÄKARE I HEMATOLOGI,
KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
CECILIA.KARLSTROM@REGIONSTOCKHOLM.SE





Fokus myelom

”Svårt lyssna på allt med många spännande parallella sessioner”

Precis som förra året, var årets EHA ett hybridmöte så att man kunde delta antingen på plats i Frankfurt eller hemifrån. Som vanligt var det många spännande parallella sessioner och tyvärr hinner man ju inte lyssna på allt: mitt fokus var plasmacellssjukdomar, främst myelom, och nedan följer en sammanfattning av några av de intressanta studier som presenterades. Vissa hade redan blivit presenterade på ASCO och repriserades på EHA.

På plenary session fick vi ta del av de första resultaten från fas 3-studien CARTITUDE-4 (abstrakt S100, presenterat av Hermann Einsele, Tyskland),

i vilken man jämförde ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) med standardbehandling (SOC) vid behandling av lenalidomidrefraktära myelompatienter som fått 1–3 tidigare linjer. Cilta-cel är en BCMA-riktad CAR T och gavs som en enstaka infusion. I kontrollarmen kunde man välja mellan antingen kombinationen daratumumab, pomalidomid och dexametason eller kombinationen bortezomib, pomalidomid och dexametason och denna behandling fortsatte till progress.

Av de 208 patienter som randomiserades till cilta-cel-armen genomgick alla aferes, men endast 176 fick cilta-cel som

studiebehandling då resterande progresserade (n=30) eller dog (n=2) under bridging/lymfodeplektion. Trots detta sågs en tydlig fördel för cilta-cel vad gäller progressionsfri överlevnad (PFS) i ”intention to treat” (ITT) gruppen (PFS vid 12 månader var 76 procent i behandlingsgruppen jämfört med 49 procent i SOC-gruppen). Svarsfrekvensen var också högre i cilta-cel-gruppen där drygt 84 procent i ITT-gruppen svarade på behandlingen och cirka 73 procent hade komplett respons jämfört med drygt 67 procent respektive knappt 22 procent i SOC-gruppen. För de patienter som verkligen fick cilta-cel som studiebe-

handling var PFS naturligtvis ännu längre, 90 procent vid tolv månader. Bland dessa patienter hade drygt 99 procent ett objektivt svar och drygt 86 procent uppnådde komplett respons. 76 procent drabbades av CRS (cytokinfri-sättningssyndrom) efter cilta-cel-behandlingen, men det var nästan uteslutande låga grader. Neurotoxicitet sågs hos en femtedel (n=36) i cilta-cel-gruppen inkluderande åtta patienter med ICANS och 16 patienter med facialias-pares.

Cilta-cel har också studerats i CAR-TITUDE-1 och Nikhil Munshi, USA, presenterade de finala resultaten från denna fas 1/2b studie (abstrakt S202). I denna studie var patienterna tyngre behandlade jämfört med CARTITUDE-4, med i snitt sex tidigare linjer (varierade mellan 3 och 18), och 88 procent var trippelklassrefraktära, det vill säga refraktära mot minst en proteosomhämmare, en immunmodulerare och en CD38-antikropp. Efter cirka tre års uppföljning såg man en median-PFS på nästan 34 månader för de 97 patienter som fått cilta-cel. För dessa patienter hade medianöverlevnaden inte uppnåtts. Något anmärkningsvärt var dock att man rapporterade 26 fall av sekundär primär malignitet (SPM) hos totalt 20 patienter, det vill säga hos cirka 20 procent av patienterna. Av dessa utgjorde 11 hematologiska maligniteter (7 MDS, 3 AML och 1 B-cellslymfom). Dr Munshi fick en fråga om den höga siffran av SPM och spekulerade i om det kunde bero på att patienterna var tungt förbehandlade och att många hade erhållit både melfalan och långtidsbehandling med lenalidomid. Andra faktorer som lyftes som möjliga förklaringar var lymfodepletionen samt att patienterna lever längre och hinner utveckla SPM. Förhoppningsvis kommer vi i framtiden att få klarhet vad gäller detta.

BCMA-riktade behandlingar hade fått en helt egen session under vilken bland annat en uppdatering av fas 2-studien MagnetisMM-3 (abstrakt S196) redovisades av Mohamad Mohty från Frankrike. I denna studie hade elranata-



mab, en BCMA/CD3 bispecifik antikropp, givits till trippelklassrefraktära myelompatienter. Elranatamab gavs initialt varje vecka, men kunde så småningom glesas ut till varannan vecka efter minst sex cykler och förutsatt att patienten hade partiellt svar eller bättre i minst två månader. Totalt behandlades 123 patienter och 75 (61 procent) svarade på behandlingen. Bland de 50 patienter som glesade ut behandlingen till varannan vecka fortsatte 80 procent att svara på behandlingen. 15-månaders PFS var 50,9 procent och OS 56,7 procent.

Avslutningsvis vill jag nämna en studie från Nordic Myeloma Study Group (poster P919, presenterad av Michael Gundersen, Danmark) vars fynd kan komma att implementeras direkt i kliniken. Behandling med zoledronsyra hämmar progressiv bensjukdom, ökar livskvaliteten och förlänger överlevnaden hos myelompatienter. Dock innebär behandlingen en ökad risk för käkbensnekros. De flesta riktlinjer lutar sig mot gamla studier och rekommenderar därför två års behandling, men den optima-

la behandlingens längden är okänd. Därför ville man studera om förlängd behandling till fyra år minskade risken för progressiv bensjukdom och om detta i så fall var på bekostnad av ökad risk för käkbensnekros.

Totalt 192 nydiagnostiserade myelompatienter radomiserades efter att ha fått två års behandling med zoledronsyra till att antingen fortsätta ytterligare två år med månatlig infusion eller att avsluta behandlingen och patienten följdes med bland annat regelbunden provtagning och DT-kontroller. Efter 18 månaders uppföljning sågs en signifikant lägre risk för progressiv bensjukdom hos de patienter som fick förlängd behandling då åtta av 99 patienter i behandlingsarmen jämfört med 18 av 93 patienter i kontrollarmen hade progressiv bensjukdom (HR 0,38; 95% CI (0,17 – 0,88), p=0,024), medan risken för käkbensnekros var densamma i de två grupperna (3,6 procent). Även om livskvalitetsresultaten ännu inte är klara torde dessa resultat påverka hur man ser på zoledronsyra-behandlingen i framtiden.

KATARINA UTTERVALL, SPECIALISTLÄKARE I HEMATOLOGI,
KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
KATARINA.UTTERVALL@REGIONSTOCKHOLM.SE



Till: onkologer och sjuksköterskor med intresse för bröstcancer
cc: Huvudman/verksamhetschef

Lunchwebinar

Om bröstcancer



Varmt välkommen till lunchwebinar om bröstcancer. AstraZeneca arrangerar under hösten lunchwebinar för att belysa bröstcancer ur olika perspektiv. Nedan finner du föreläsningarna för oktober. Anmäl dig nedan via QR-koden.

Individanpassade behandlingsupplägg vid tidig bröstcancer med inslag av ärftlighet

Föreläsare: Anna von Wachenfeldt, Överläkare Södersjukhuset, Stockholm

Datum: Tisdag 3 okt 2023

Tid: 12:05 - 12:45



Anmäl dig genom att scanna QR-koden

Cancerrehabilitering - Från program till verklighet

Föreläsare: Patrik Göransson, Psykolog, enhetschef cancerrehabilitering Helsingborg/ Ängelholms sjukhus

Datum: Onsdag 18 okt 2023

Tid: 12:05 - 12:50



Lunchwebinaren sänds live och det finns tid för frågor och dialog under mötet. Du kan medverka vid mötet genom att använda din dator, sitta tillsammans med kollegor eller ansluta från annan plats. Det går även att använda din mobil för att ta del av webinariet.

Du mottager en länk till webinariet via e-mail efter registrering.

AstraZeneca
www.astrazeneca.se



E-KURS

Precisionsmedicin i praktiken - bröstcancer

Arbetar du med bröstcancer inom hälso- och sjukvården?
Vill du lära dig mer om hur precisionsmedicin och genomisk profilering används inom bröstcancer?
Då är den här kostnadsfria webbaserade e-kursen något för dig!

Precisionsmedicin i praktiken - bröstcancer riktar sig både till dig som **arbetar direkt med bröstcancerpatienter** och till dig som **arbetar med diagnostiken kring bröstcancerpatienter**. Kursen syftar till att öka kunskapen om precisionsmedicin, ge en bättre inblick i hur den diagnostiska processen går till och en uppdatering kring vilka kliniska frågeställningar som driver utvecklingen framåt.



Scanna
QR-koden
för att
läsa mer.

OM KURSEN

Kursen består av fem moduler som du kan ta oberoende av varandra.

1. Översikt och introduktion

En introduktion till precisionsmedicin och hur det används vid bröstcancer.

2. Bred genomisk profilering

En översikt över hur nya sekvenseringsmetoder används i kliniskt bruk och hur den nationella genpanelen för solida tumörer är uppbyggd - följ prov från remiss till svar.

3. Kliniska värdet av bred genomisk profilering vid bröstcancer

Om det kliniska värdet av sekvensering för identifiering av förvärvade genetiska förändringar i bröstcancer. Var befinner sig sjukvården idag och hur ser förberedelserna ut för framtida användning av precisionsmedicin.

4. Ärftlig bröstcancer, genetisk utredning

En överblick av kunskapsläget för ärftliga riskfaktorer och varför nuvarande nationella panel för ärftlighetstestning används, samt om arbetet vid en onkogenetisk mottagning.

5. Kliniskt värde av genetisk profilering i ärftlig bröstcancer

Om testning med ärftlig bröstcancerpanel inom ramen för behandling av patient med bröstcancer och konsekvenser för den kliniska handläggningen.

FÖRELÄSARE

Anders Edsjö, disputerad överläkare och sektionschef, Klinisk genetik, patologi och molekyllär diagnostik, Medicinsk Service, Region Skåne

Antonis Valachis, överläkare och docent, Onkologiska Kliniken, Universitetssjukhuset Örebro och vice ordförande Nationella vårdprogrammet bröstcancer

Hans Ehrencrona, överläkare och docent, Verksamhetsområde Klinisk genetik, patologi och molekyllär diagnostik, Region Skåne, Lunds universitet

Niklas Loman, överläkare och docent, Verksamhetsområde Hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes Universitetssjukhus

Multidisciplinär webinarserie med fokus på bröstcancer

Behandlingsprediktion och läkemedelsdesign i bröstcancer med fokus på tumörmikromiljön

Cancer är en komplex sjukdom på många nivåer och även tumörcellernas mikromiljö varierar och påverkar olika canceregenskaper som är relevanta för behandlingsval och effekter.

Resultat från forskning kring hur diagnostik och läkemedelsbehandling av bröstcancer kan förbättras genom att inkludera ny information om hur cancercellernas mikromiljö påverkar cancerprogression kommer att presenteras.

Produktinformation kommer att förekomma.

• **Tisdag den 3 oktober 2023, Kl 12.10 – 12.55**

ANMÄLAN:

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

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

Dagen innan webinariet 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:
Göran Landberg,
Professor, Sahlgrenska
Centrum för cancerforskning,
Göteborgs Universitet.



En ny kombination vid behandling av metastaserad njurcellscancer

REKOMMENDERAT
I NATIONELLA
VÅRDPROGRAMMET¹

KEYTRUDA® (pembrolizumab) i kombination med KISPLYX® (lenvatinib) är indicerat som första linjens behandling av avancerad njurcellscancer hos vuxna.²

Referenser: 1. Nationellt vårdprogram njurcancer, fastställt 2023-05-16 Version: 5.2. 2. KEYTRUDA® produktresumé 03/2023.

KEYTRUDA® (pembrolizumab), 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, PD-1/PDL-1-hämmare, L01FF02, Rx, Subventioneras ej, SPC 03/2023.

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 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. Transplantationsrelaterade biverkningar: Avstötning av organtransplantat har rapporterats hos patienter som behandlas med PD-1-hämmare. Infusionsrelaterade reaktioner: Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner, inklusive överkänslighetsreaktioner och anafylaxi, har rapporterats. KEYTRUDA ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med pembrolizumab. Vid behandling av avancerad RCC i kombination med axitinib ska leverenzymerna kontrolleras innan påbörjad behandling. Kontrolleras därefter regelbundet under hela behandlingen. Högre frekvenser än väntat har rapporterats av förhöjda ALAT och ASAT av grad 3 och 4. Patienter ska förses med ett patientkort i samband med förskrivning. **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

KISPLYX® (lenvatinib). Hårda kapslar 4 mg respektive 10 mg (L01EX08, proteinkinashämmare. Rx).

Indikation: Kispilix är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad njurcellskarcinom (Renal Cell Carcinoma, RCC): i kombination med pembrolizumab, som första linjens behandling, och i kombination med everolimus efter en tidigare VEGF-riktad (vaskulär endotelial tillväxtfaktor) behandling. **Dosering:** I kombination med pembrolizumab: 20 mg (2x10 mg) en gång dagligen i kombination med pembrolizumab 200 mg var tredje vecka eller 400 mg var sjätte vecka som intravenös infusion under 30 minuter. Den dagliga dosen av lenvatinib ska justeras efter behov enligt dos-/toxicitetshanteringsplanen. Lenvatinib-behandlingen ska fortsätta tills sjukdomsprogression eller intolerabel toxicitet inträffar. Pembrolizumab-behandlingen ska fortsätta tills sjukdomsprogression eller intolerabel toxicitet inträffar eller tills den maximala behandlingstiden enligt vad som anges för pembrolizumab uppnås. I kombination med everolimus: 18 mg (10 mg + 2x4 mg) en gång dagligen i kombination med 5 mg everolimus en gång dagligen. De dagliga doserna av lenvatinib och, vid behov, everolimus ska justeras efter behov enligt dos-/toxicitetshanteringsplanen. Behandlingen ska fortsätta så länge klinisk nytta erhålls eller tills oacceptabel toxicitet uppstår. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne samt amning. **Varningar och försiktighet:** Diarré, hypertoni, proteinuri, aneurysmer och arteriella dissektioner, levertoxicitet, njursvikt och nedsatt njurfunktion, nedsatt hjärtfunktion, bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/reversibelt bakre leukoencefalopatisyndrom (RPLS), arteriella tromboembolier, blödning, gastrointestinal perforation och fistelbildning, icke-gastrointestinal fistel, förlängning av QT-intervall, försämrad suppression av tyreostimulerande hormon/nedsatt sköldkörtelfunktion, sår-läkningsskomplikationer, osteonekros i käken (försiktighet vid användning samtidigt/sekventiellt med antiresorptionsbehandling och/eller andra angiogeneshämmare). Kvinnor i fertil ålder ska använda en mycket effektiv preventivmetod. **Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner:** Patienter som får biverkningar såsom trötthet och yrsel ska iaktta försiktighet när de framför fordon eller använder maskiner. **Styrkor och förpackningar:** Kapslar 4 mg respektive 10 mg (som lenvatinibmesilat), 30 st. För ytterligare information, se [fass.se](http://www.fass.se). **Datum för översyn av produktresumén:** 03/2023. **Eisai AB**, Svärdvägen 3A, 182 33 Danderyd, Tel. 08-501 01 600,

För fullständig information se www.fass.se

