i sverige
Onkologi
den oberoende tidningen för svensk cancervård



Rapport från Karolinska Hematology Seminar-23

Registerforskning – svensk paradgren

”MÅNGA PATIENTER utan rehabilitering”

– nyckelpersoner om eftersatta insatser

nr 5-23

REKOMMENDERAS I VÅRDPROGRAMMET[2] - 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-urinvagscancer.

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

SE-AVEBL-00108, Aug-2023

redaktörens rader



Hoppfullt inom hematologin – och brister i rehabilitering

Nummer 5 av Onkologi i Sverige är här!

I den här utgåvan har vi låtit hela tio nyckelpersoner uttala sig om ett ännu eftersatt område – cancerrehabilitering. Behoven är stora, kunskapen finns, intentionerna är goda, lagen är tydlig och ett nytt vårdprogram lanseras under hösten. Ändå vittnar många om att det finns mycket kvar att göra för att hälso- och sjukvårdslagens ord: ”Alla patienter med cancer ska erbjudas cancerrehabilitering under hela vårdprocessen” ska bli verklighet i hela landet. På sidorna 48–65 kan du ta del av vittnesmål om bristande engagemang, okunskap och ojämlika erbjudanden – även inom samma region. Ett litet hopp om förbättring kan möjligen knytas till det faktum att regeringen i somras gav Socialstyrelsen i uppdrag att kartlägga cancerrehabiliteringen i regionerna. Uppdraget ska vara slutfört senast den 28 juni nästa år.

Ett stort block ägnas också åt alla hoppfulla nyheter som presenterades på årets upplaga av Karolinska Hematology Seminar. Läs mer på sidan 34! Även på barncancerområdet sker forskningsframgångar att glädjas åt. På sidan 18 sammanfattas den uppskattade NOPHO-konferensen som i år arrangerades i Lund. NOPHO står för The Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology och här är kärnan i verksamheten att lära av varandra och diskutera forskningsfronten över både nations- och generationsgränser.

Vi bjuder även på artiklar om datadriven smart mikroskopi (se sidan 24), en möjlig orsak till könsskillnader vid bukspottkörtelcancer (sidan 66) och en ny forskningsdatabas för bröstcancerscreening – den hittar du på sidan 76.

Missa inte heller Ola Bratts faktaspäckade och gedigna genomgång av en svensk paradgren – registerforskning. Han konstaterar att vi i Sverige, tack vare våra personnummer och våra många nationella register av hög kvalitet och täckningsgrad, har sällsynt goda förutsättningar för att bedriva registerbaserad forskning i världsklass – inte minst på cancerområdet. Läs mer på sidan 70!

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

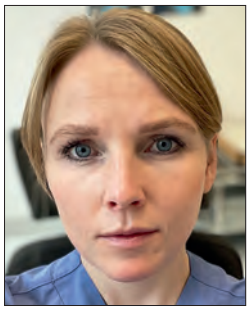
Med hopp om lärorik och engagerande läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör



Omslagsfoto: Bosse Johansson

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 forskargruppsledare, 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 inlaga:	Artic Silk 115 g
Papper omslag:	Artic Silk 200 g.
Annonspolicy:	Förutom begärda placeringar placeras annonserna slumpvis.
Adress:	c/o Convendum Gävlegatan 16 (Box 6019) SE-102 31 STOCKHOLM
Telefon:	08-648 49 00
E-post:	ois@pharma-industry.se
Webbplats:	www.onkologiisverige.se

Onkologi i Sverige kommer ut med sex nummer per år och publiceras av det oberoende förlaget Pharma Industry Publishing AB som är helägt av Add Health Media AB. Vi har ingen koppling till något annat företag eller organisation inom vare sig privat näringsliv eller offentlig sektor.

Citera oss gärna, men ange källan – Onkologi i Sverige.
Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigtvis med redaktionens åsikter.

ISSN1653-1582© Pharma Industry Publishing AB 2005

För prenumerationsärenden – kontakta redaktionen@pharma-industry.se

TS tidskrifter

Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 5 000 exemplar

MERCK

Nu subventionerat!*

TEPMETKO® (tepotinib) 225 mg filmdragerade tabletter

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

TEPMETKO®
tepotinib

* Subventioneras endast som monoterapibehandling av vuxna med framskriden icke småcellig lungcancer (NSCLC) med mutationer som leder till METex14-skipping, 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 ”mesenkymal 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. Leverenzymer (ALAT och ASAT) och bilirubin ska kontrolleras innan behandling med TEPMETKO sätts in och därefter efter kliniskt behov. Tepotinib kan orsaka fosterskada om det administreras till gravida kvinnor. Samtidig användning av TEPMETKO med starka CYP- och P gp-inducerare eller starka dubbla hämmare av CYP3A och P gp ska undvikas. In vitro studier tyder på att tepotinib hämmar de renala tubulära transportproteinerna OCT2 och MATE1 och 2. Om blodkreatinin ökar under behandling bör ytterligare bedömning av njurfunktionen göras för att utesluta nedsatt njurfunktion. TEPMETKO innehåller laktos.

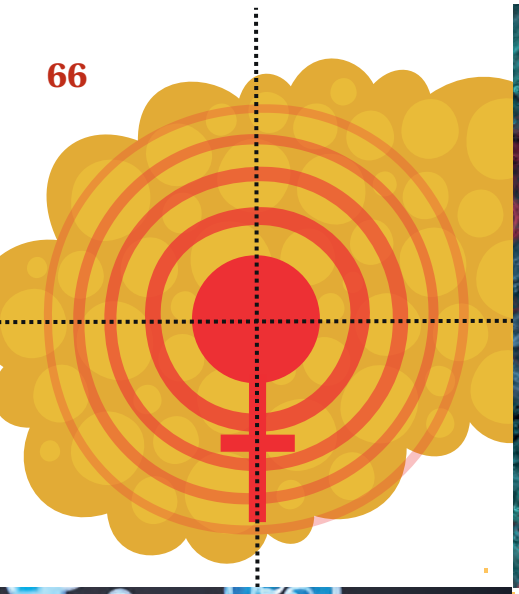
För ytterligare information: se www.fass.se, www.merck.se, Merck AB, telefon 08-562 445 00 - Senaste datum för översyn av produktresumén: Februari 2022

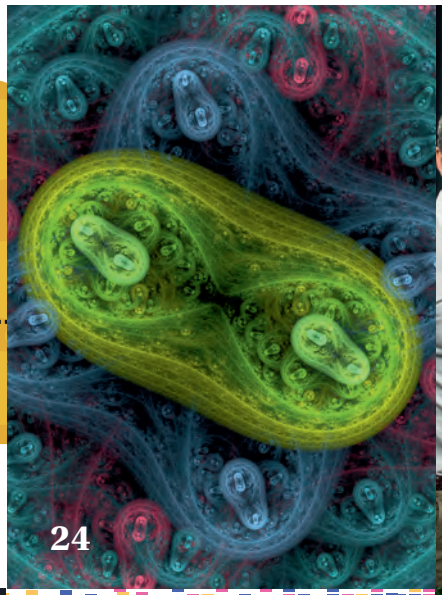
▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Merck AB, Box 3033, 169 03 Solna | Tel. 08-562 445 00 | www.merck.se

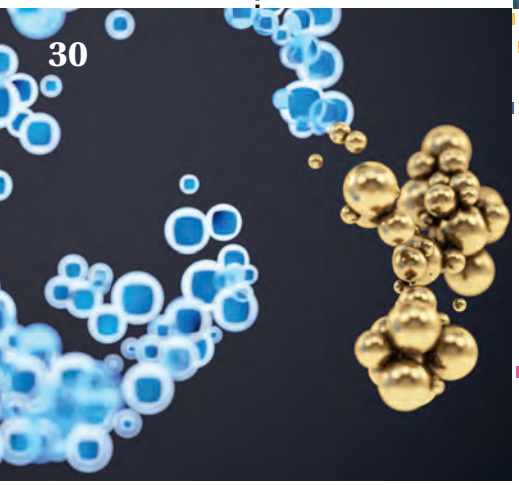
SE-TEP-00024 Maj 2022

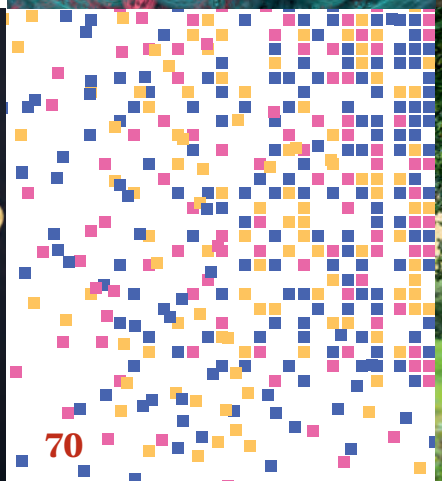
innehåll

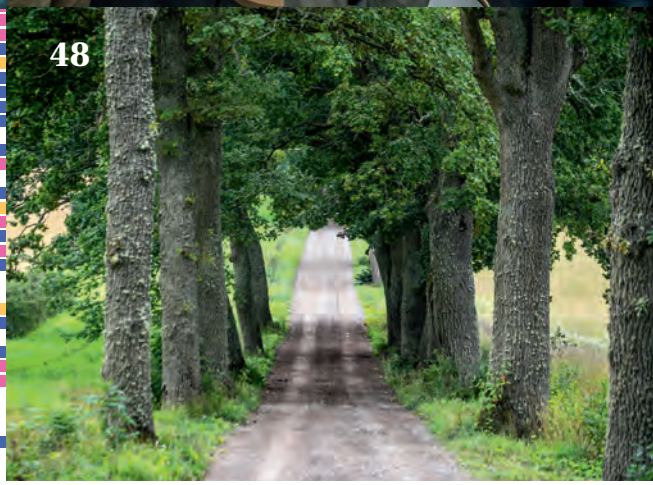












OiS uppmärksammar

Hon startade ett nordiskt nätverk 16
Evelyn Pesikan, Bosse Johansson

Barncancer

Fyllig rapport från NOPHO 18
Monika Ehnman

Avbildning

Smart teknik visar var bilden ska tas 24
Pontus Nordenfelt

Blodcancer

Storskalig KLL-studie 30
Larry Mansouri

Hematologi

Referat från Karolinska Hematology Seminar 34
Tove Wästerlid, Bosse Johansson

Reportage

Röster om eftersatt cancerrehabilitering 48
Evelyn Pesikan m fl

Pankreascancer

Makrofager ger möjlig klarhet 66
Dhifaf Sarhan

RCC i samverkan

Nytt vårdprogram och bättre flöden 68
Emma Wendel

Registerforskning

Djupdykning i en svensk paradgren 70
Ola Bratt

Screening

Databas byggs för forskningen 76
Victor Dahlbom

Utbildning

Nordic Hepatobiliary Webinar 82

HR+HER2-metastaserad bröstcancer 83

Välkommen till SCANPROST 2023 84

Adjuvant behandling för njurcancer 85

Neoadjuvant Immuno-therapy in NSCLC 86

Bröst – bilddiagnostiska metoder 87

Redaktörens rader 3

Redaktionsråd 4

Notiser 8

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

Rekommenderat av NT-rådet september 2023[1]

NY INDIKATION

Första linjens behandling av lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad HER2-positiv adenokarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången hos vuxna vars tumörer uttrycker PD L1 ≥ 1 enligt metoden CPS - i kombination med trastuzumab, fluoropyrimidin och platinabaserad kemoterapi[2]

- Median PFS i PD-L1 CPS ≥1 populationen var 10,8 månader (95% KI: 8,5-12,5) för KEYTRUDA-kombinationen (n=298) jämfört med 7,2 månader (95% KI: 6,8-8,4) för placebokombinationen (n=296) (HR 0,7: 95% KI 0,58-0,85,p-värde 0,0001)*[2]



*Effekten av pembrolizumab i kombination med trastuzumab plus fluoropyrimidin och platinumbaserad kemoterapi undersöktes i KEYNOTE-811, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenterstudie som inkluderade 698 patienter med HER2-positivt avancerat adenokarcinom i ventrikel eller gastroesofageala överången oavsett PD-L1 uttryck, som inte mottagit systemisk behandling mot metastaserad sjukdom tidigare.

HER= human epidermal growth factor receptor, PFS= progressionsfri överlevnad, PDL1= Programmed death-ligand 1, HR= hazard ratio, KI= konfidensintervall

Referenser: 1. Janusinfo, https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/uppfoljning/ntradetsgenerellarekommendationforpdl1hammare.4.64f7f0551764bcaa0af7560.html Avläst 23-09-22. **2.** Produktresumé KEYTRUDA, 08/2023.

KEYTRUDA® *(pembrolizumab),* 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, PD-1/PDL-1-hämmare, L01FF02, Rx, Subventioneras ej, SPC 08/2023

NY INDIKATION: Adenokarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången
- KEYTRUDA i kombination med trastuzumab, fluoropyrimidin och platinabaserad kemoterapi är indicerat som första linjens behandling av lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad HER2-positiv adenokarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången hos vuxna vars tumörer uttrycker PD L1 ≥ 1 enligt metoden CPS.

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

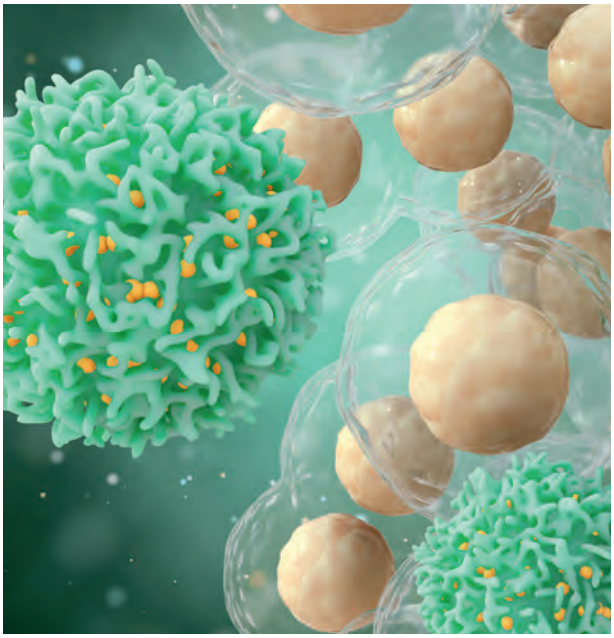
VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:
- Immunmedierade biverkningar, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, har förekommit hos patienter som fått KEYTRUDA. Vid förekomst av immunmedierade biverkningar ska nödvändiga åtgärder vidtas enligt anvisningar i produktresumén.
- Hos patienter som genomgått 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.
- 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

msd.se 08-578 135 00
Copyright© 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.
SE-OGA-00003 09/2023

MSD



Mördarceller kartlagda i detalj

Forskare vid KTH och KI har studerat interaktionen mellan en speciell typ av immunceller och cancerceller. Med egenutvecklade metoder har de undersökt mekanismerna som är verksamma då tumörceller dödas av immuncellerna och lyckats följa förloppet i detalj. Forskningsarbetet bedöms vara av så stor vikt att det precis genererat en publicering i den ansedda vetenskapliga tidskriften Nature Communications.

Immunceller av typen Gamma Delta T-celler bidrar till kroppens försvar på flera olika sätt. Det är till exempel känt sedan tidigare att dessa celler reagerar på patogener som bidrar till tuberkulos och malaria hos människan. Förutom denna försvarsförmåga är det också vetenskapligt belagt att Gamma Delta T-celler kan ta sig an flera typer av tumörer, att döda dessa celler. Förmågan att avliva infekterade eller maligna celler har dock varit svårbedömd.

Det är här KTH och KI-forskarnas arbete kommer i i bilden.

– I vår studie visar vi att nästan alla Gamma Delta T-celler har den individuella potentialen att döda tumörceller. För att göra detta blandar vi enstaka Gamma Delta T-celler med några tumörceller i mikrobrunnar på ett chip som vi sedan avbildar i en bildsekvens, säger Patrick Sandoz, forskare på avdelningen Biofysik vid KTH.

Han berättar att på det sättet kan forskarna följa hur cellerna interagerar med varandra. Det går att spåra de olika cellernas rörelser och detaljbeskriva hur Gamma Delta T-cellerna dödar tumörcellerna.

– Efter aktiveringen bygger Gamma Delta T-cellerna upp en stor arsenal av så kallade lytiska molekyler som de använder för att angripa tumörcellerna. Vi visar också att denna potential endast är effektiv under ett kort tidsfönster om några dagar, säger Kyra Kuhnigk, forskarstuderande på Centrum för Infektionsmedicin vid Karolinska Institutet.

Hon tillägger att Gamma Delta T-cellerna dessutom separerar de lytiska molekylerna i olika fack, vilket förhindrar dem från att döda många tumörceller i serie.

– Tillsammans fyller våra resultat en lucka i den grundläggande kunskapen som behövs för att förstå hur man bättre kan använda dessa celler för behandling, säger Björn Önfelt, professor på avdelningen Biofysik vid KTH.

Källa: Kungliga Tekniska högskolan

Låggradig inflammation i tarmen – lång tid efter strålbehandling

Patienter som genomgått strålbehandling mot bäckenet kan leva med en låggradig kronisk inflammation i den nedre delen av tarmen i tjugo år efter behandlingen. Det visar forskare vid Göteborgs universitet i en studie.

Strålbehandling är ofta nödvändig för att bota eller bromsa en cancer. Även om dagens strålbehandlingar har hög precision påverkas ändå frisk vävnad i eller kring strålfältet. Denna studie pekar mot en tidigare okänd bieffekt av strålbehandling mot den nedre delen av buken.

Normalt skyddas tjocktarmens slemhinna från kontakt med bakterier i avföringen genom en tunn slemliknande barriär som kallas mukus. I den aktuella studien har forskare vid Göteborgs universitet kunnat visa att strålbehandling mot bäckenområdet påverkar detta tunna slemlager, så att bakterier kommer i kontakt med celler i tarmens yta. Detta skulle kunna vara en orsak till den låggradiga inflammation som forskarna också fann i tarmar som utsatts för strålbehandlingen flera år tidigare.

– Det kan vara svårt att upptäcka låggradig inflammation. Detta är första gången forskare med stor säkerhet kunnat visa att det pågår en sådan hos canceröverlevare, långt efter avslutad strålbehandling mot bäckenet. Vi såg tecken på låggradig inflammation så sent som tjugo år efter strålbehandling, säger Sravani Devarakonda, forskare på Sahlgrenska akademin vid Göteborgs universitet, som är studiens förstaförfattare.

Bland dem som fått strålbehandling för cancer i exempelvis livmoderhals, prostata eller ändtarm är det vanligt att uppleva symtom från tarmen, många år efter avslutad behandling. Allvarlighetsgraden varierar, från trängningar, där det känns som om man behöver gå på toaletten fast så inte är fallet, till väldigt frekventa diarréer, upp till femton gånger eller mer per dag.

Studien som publiceras i tidskriften eBioMedicine har genomförts i ett brett samarbete mellan kliniska och basvetenskapliga forskare vid Göteborgs universitet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Karolinska Institutet. Forskningssamarbetet har letts av Cecilia Bull, docent på Sahlgrenska akademin vid Göteborgs universitet.

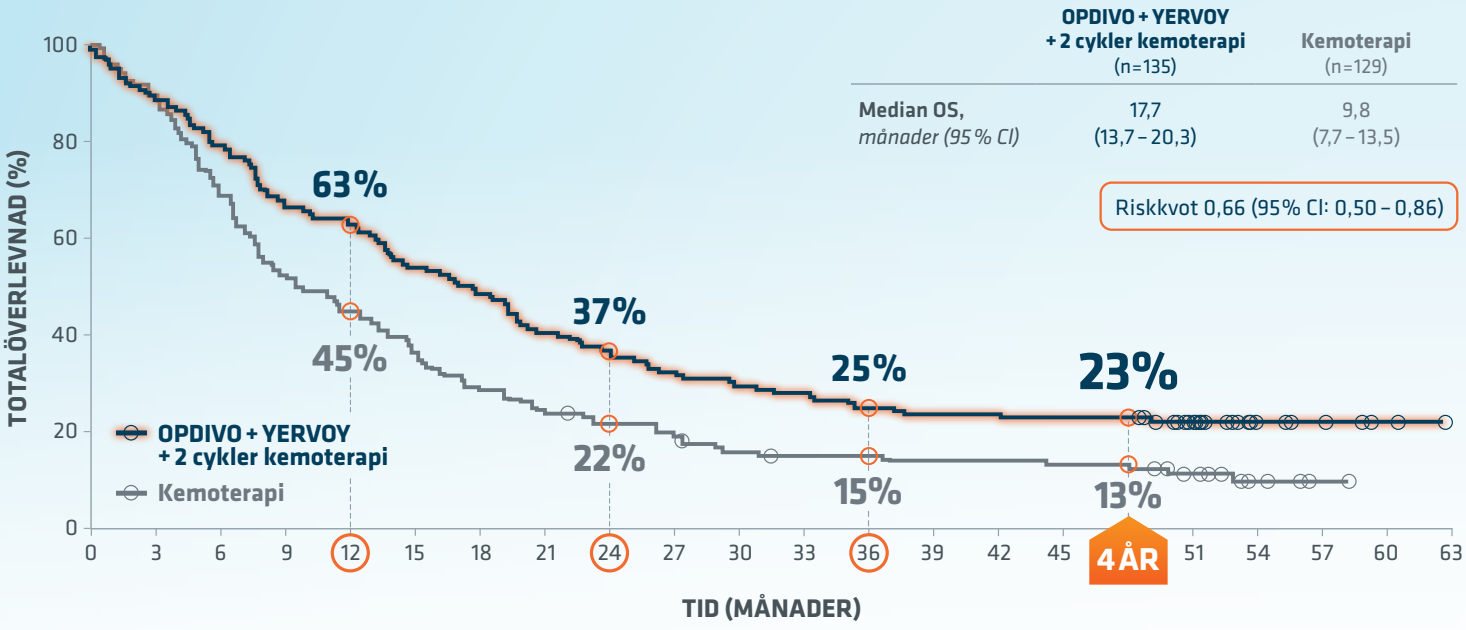
– Bland våra studiepersoner fanns både patienter som fått traditionell strålbehandling och de som fått den form av strålbehandling som är mer målfokuserad, så kallad IMRT. Vi ser en låggradig inflammation i båda dessa patientgrupper. Skadan på omgivande vävnad kan begränsas av IMRT, men det sker ändå långvariga inflammatoriska förändringar, säger hon.

Källa: Göteborgs universitet



OPDIVO + YERVOY + 2 CYKLER KEMOTERAPI VID 1L NSCLC[1]

23% av patienter med PD-L1-uttryck <1% fortfarande vid liv efter 4 år[2]



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.

1 OPDIVO Produktresumé 21 augusti 2023.
2 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 ickesmåcellig lungcancer med hög risk för återfall vars tumörer har PD-L1-uttryck ≥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 specialistläkare 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 inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. *Andra viktiga varningar och försiktighetsåtgärder:* Kan öka avstötningsrisken 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. Baserad på produktresumé: 21 augusti 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

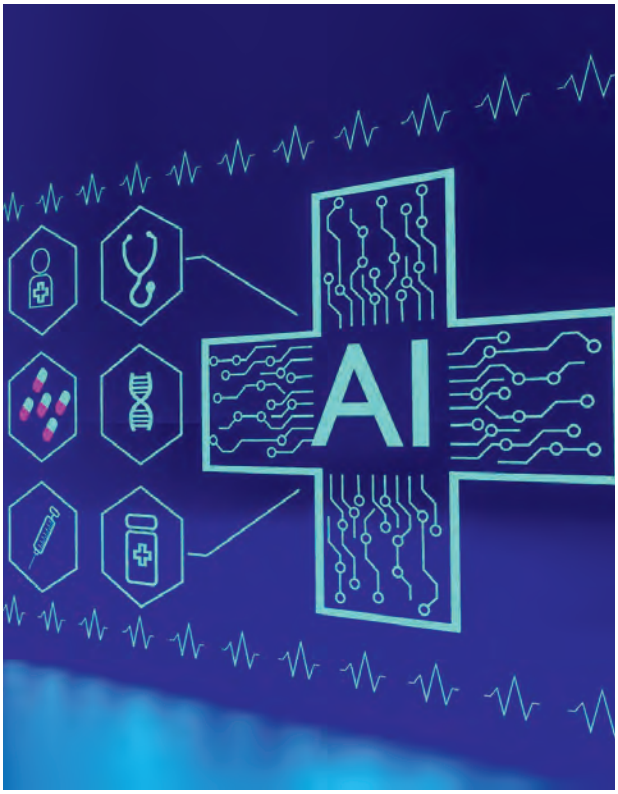
Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. *Immunrelaterade biverkningar:* Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Fall 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 avstötningsrisken 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. Texten är baserad på produktresumé: 31 maj 2023. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

immunonkologi.se / opdivopatient.se

SEPT 2023 7356-SE-2300059



Ett steg mot AI-stödd precisionsmedicin

Artificiell intelligens, AI, som hittar mönster i komplexa biologiska data kan på sikt bidra till utveckling av individanpassad sjukvård. Forskare vid Linköpings universitet har tagit fram en AI-underbyggd metod som kan appliceras på olika medicinska och biologiska frågeställningar. Modellerna kan bland annat bestämma personers kronologiska ålder och huruvida de har rökt eller inte.

Vilka av alla våra gener som används vid en viss tidpunkt kan påverkas av många faktorer. Rökning, matvanor och miljöföroreningar är några exempel. Denna reglering av genaktivitet kan liknas vid en strömbrytare som styr vilka gener som är av och på – utan att ändra själva generna – och kallas epigenetik.

Forskare vid Linköpings universitet har använt data med epigenetisk information från över 75 000 mänskliga prover för att träna upp ett stort antal AI-modeller av typen neuronnät. Deras förhoppning är att sådana AI-underbyggda modeller på sikt ska kunna användas inom precisionsmedicin för att utveckla behandlingar och förebyggande strategier som är skräddarsydda för individen. Forskarnas modeller är av typen autokodare (eng. auto-encoder), som på egen hand organiserar informationen och hittar mönster i hur den stora mängden data förhåller sig till varandra.

– Våra modeller ger oss inte bara möjlighet att klassificera individer baserat på deras epigenetiska data. Vi fann också att våra modeller både hittar epigenetiska markörer som är kända sedan tidigare och används i andra modeller, men också nya markörer som är kopplade till tillståndet vi undersöker. Ett exempel är att vår modell för rökning identifierar markörer som har att göra med lungcancer, luftvägssjukdomar och DNA-skada, säger David Martínez, doktorand vid Linköpings universitet.

Målet med de autokodade modellerna är att kunna komprimera oerhört komplexa biologiska data till en representation av de mest relevanta egenskaperna och mönstren i data.

Källa: Linköpings universitet

Män med spridd prostatacancer lever längre med nya läkemedel

Överlevnaden för män med spridd prostatacancer har ökat med i snitt ett halvår. Och det sammanfaller med att så kallad dubbelbehandling successivt införts sedan 2016. Det här visar en registerstudie av alla svenska män som fick diagnosen mellan åren 2008 och 2020. Resultaten är publicerade i den vetenskapliga tidskriften JAMA Network open.

Med dubbelbehandling menas att patienterna får både standardbehandling med hormoner (GnRH-behandling) och därutöver cellgifter eller androgenreceptorblockerare. Forskning har tidigare kunnat visat att män som får den här behandlingen lever cirka ett år längre än de som enbart får GnRH-behandling.

– Dubbelbehandling av män med nydiagnostiserad spridd prostatacancer infördes gradvis i Sverige efter att resultaten från de randomiserade studierna kom och dubbelbehandling rekommenderas nu i Nationella vårdprogrammet för prostatacancer. Vi ville se om förändringen i behandling av de här patienterna efterföljts av ökad överlevnad, säger Marcus Westerberg vid institutionen för kirurgiska vetenskaper vid Uppsala universitet och en av forskarna bakom studien.

Forskarna från Uppsala universitet och San Raffaele-sjukhuset i Milano, Italien, undersökte via Nationella prostatacancerregistret (NPCR) alla män som diagnostiserades med metastaserad prostatacancer i Sverige mellan åren 2008 och 2020.

Resultaten visade att år 2016 fick bara 1% av alla män i detta stadium dubbelbehandling medan 40% fick det år 2020. Den största ökningen skedde bland män under 65 år och minst var ökningen bland män över 80 år.

Genomsnittet för överlevnaden bland dessa män ökade från 2,7 mellan åren 2008 och 2012 till 3,2 år 2017–2020. Det motsvarar cirka ett halvt år. Allra mest ökade överlevnaden bland män under 80 år. I analysen tog forskarna hänsyn också till ålder och andra sjukdomar.

– Även om man ska vara försiktig när man tolkar våra resultat så fann vi ett tydligt tidssamband mellan introduktionen av dubbelbehandling och förbättrad överlevnad. Studien antyder att behandling som givit goda resultat i randomiserade studier också ger resultat på populationsnivå när de införs i rutinsjukvård, säger Marcus Westerberg..

Forskningen finansieras av Cancerfonden och Region Uppsala.

Källa: Uppsala universitet





IMBRUVICA® (ibrutinib) + venetoklax

Läs mer på
Janssenmedicalcloud.se

Den första, tidsbestämda, kemofria kombinations-behandlingen i tablettform i 1L KLL.[1–4]

IMBRUVICA® subventionerades med begränsning den 25 augusti även som tidsbestämd behandling i kombination med venetoklax vid behandling av 1L KLL.[1,5]

Referenser: 1. IMBRUVICA® (ibrutinib) Produktresumé www.fass.se. **2.** Venclyxto (venetoklax) Produktresumé www.fass.se **3.** Kater AP, et al. NEJM Evidence. 2022; doi:10.1056/EVIDoa2200006. **4.** Tam CS et al., Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. Blood. 2022 Jun 2;139(22):3278-3289. **5.** https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/ 2023-08-25-imbruvica-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning-for-ytterligare-en-patientgrupp.html (08/25 2023)

IMBRUVICA® (ibrutinib) Proteinkinashämmare. ATC kod: L01EL01. Receptbelagt (Rx). **Beredningsform och styrka: Kapsel:** Vit, ogenomskinlig, hård kapsel, 22 mm lång, märkt med ”ibr 140 mg” i svart bläck. Varje kapsel innehåller 140mg ibrutinib. **Tablett: 140 mg filmdragerade tabletter** Gul-gröna till gröna runda tabletter (9 mm) präglade med ”ibr” på ena sidan och ”140” på andra sidan. **280 mg filmdragerade tabletter** Lila avlånga tabletter (15 mm långa och 7 mm breda) präglade med ”ibr” på ena sidan och ”280” på andra sidan. **420 mg filmdragerade tabletter** Gul-gröna till gröna avlånga tabletter (17,5 mm långa och 7,4 mm breda) präglade med ”ibr” på ena sidan och ”420” på andra sidan. **560 mg filmdragerade tabletter** Gula till orange avlånga tabletter (19 mm långa och 8,1 mm breda) präglade med ”ibr” på ena sidan och ”560” på andra sidan. **Indikationer:** IMBRUVICA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL). IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoklax är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med bendamustin och rituximab (BR) är indicerat för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling. IMBRUVICA som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst en tidigare behandling, eller som första linjens behandling hos patienter som är olämpliga för immunkemoterapi. IMBRUVICA i kombination med rituximab är indicerat för behandling av vuxna patienter med WM. **Dosering och administreringssätt:** Rekommenderad dos för behandling av MCL är 560 mg (fyra kapslar) en gång dagligen. Rekommenderad dos för behandling av KLL och WM, antingen som monoterapi eller i kombination, är 420 mg (tre kapslar) en gång dagligen. Behandlingen med IMBRUVICA ska fortsätta till sjukdomsprogression eller tills den inte längre tolereras av patienten. I kombination med venetoklax för behandling av KLL ska IMBRUVICA administreras som monoterapi i 3 cykler (1 cykel är 28 dagar) följt av 12 cykler med IMBRUVICA plus venetoklax. Se produktresumén för venetoklax för fullständig information om dosering. När IMBRUVICA administreras i kombination med anti-CD20-terapi rekommenderas att IMBRUVICA administreras före anti-CD20-terapi om de ges på samma dag. **Varningar och försiktighet:** Dödliga och allvarliga hjärtarytmier och hjärtsvikt har inträffat hos patienter som behandlats med IMBRUVICA. Patienter med hög ålder, *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) funktionsstatus ≥ 2 eller hjärtkomorbiteter kan ha en högre risk för händelser, inklusive plötsliga hjärthändelser med dödlig utgång. Förmaksflimmer, förmaksfladder, ventrikulär takyarytmi och hjärtsvikt har rapporterats särskilt hos patienter med akuta infektioner eller hjärtriskfaktorer inklusive hypertoni, diabetes mellitus och tidigare anamnes på hjärtarytmi. Leverfunktion och viral hepatitstatus ska fastställas innan behandling med IMBRUVICA påbörjas. Samtidig användning av IMBRUVICA och läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A4 kan öka exponeringen för ibrutinib och starka CYP3A4 hämmare bör undvikas. Imbruvica bör inte påbörjas för patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller dess hjälpämnen. Kvinnor i fertil ålder Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med IMBRUVICA. Graviditet IMBRUVICA ska inte användas under graviditet. **Kontraindikationer:** Användning av medel som innehåller johannesört är kontraindicerad hos patienter som behandlas med IMBRUVICA. **Trafikvarning:** Trötthet, yrsel och asteni har rapporterats hos en del patienter som tagit IMBRUVICA och bör beaktas vid bedömning av en patients förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. För fullständig produktinformation, varningar och försiktighet, fertilitet/graviditet/amning, äldre, biverkningar, dosering och pris se www.fass.se. Läkemedlet ingår i förmånen för KLL (F), till patienter med 1) kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation 2) i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion 3) i kombination med venetoklax vid tidigare obehandlad KLL och 4) för MCL (F) till patienter som inte svarar tillfredsställande på rituximabbaserade cytostatikakombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med kemoimmunoterapi. Datum för senaste översyn av SPC 2023/09.
Janssen-Cilag AB, Box 4042, SE-169 04 Solna, Sweden. Tel +46 8 626 50 00, Fax +46 8 626 51 00, www.janssen.com/sweden.

IMBRUVICA® har utvecklats i samarbete med Pharmacyclics. Janssen-Cilag AB innehar godkännande för försäljning och Janssen-Cilag AB är ansvarig redaktör av detta dokument.

Janssen-Cilag AB Box 4042, SE-169 04 Solna, Sweden, Tel +46 8 626 50 00, jacse@its.jnj.com, www.janssen.com/sweden

pharmacyclics®
An AbbVie Company

Janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

CP-411978 JC-230097-1 09/2023



TUKYSA® (tukatinib) i 3:e linjen

vid behandling av HER2+ mBC, med eller utan hjärnmetastaser*[1-3]

▼ **Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.**

* **TUKYSA® (tukatinib) 50 mg eller 150 mg filmdragerade tabletter.** Tyrosinkinashämmare (L01EH03), Rx, F. Indikation: Tukysa, i kombination med trastuzumab och kapecitabin, är avsett för behandling av vuxna patienter med HER-2-positiv, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som har fått minst 2 tidigare anti HER2-riktade behandlingsregimer. **Dosering och administreringssätt:** 300 mg tukatinib oralt två gånger dagligen kontinuerligt, i kombination med trastuzumab och kapecitabin. *Nedsatt leverfunktion:* Minskad startdos på 200 mg oralt två gånger dagligen vid svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). *Pediatrisk population:* Säkerhet och effekt har inte fastställts. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** *Laboratorietester:* Förhöjt ALAT, ASAT och bilirubin har rapporterats under behandling med Tukysa. ALAT-, ASAT- och totala bilirubinvärden ska kontrolleras var tredje vecka eller enligt klinisk praxis. Baserat på biverkningens svårighetsgrad, ska behandlingen avbrytas, dosen sedan minskas eller sättas ut permanent. *Diarré:* Diarré, inklusive svåra episoder med exempelvis uttorkning, har rapporterats under behandling. Antidiarroika ska administreras enligt klinisk indikation. Vid diarré av grad ≥3 ska behandlingen avbrytas, dosen sedan minskas eller sättas ut permanent. Medicinsk behandling ska sättas in skyndsamt i händelse av ihållande diarré av grad 2 samtidigt med illamående och/eller kräkningar av grad ≥ 2. *Embryofetal toxicitet:* Tukatinib kan orsaka skadliga effekter på fostret om det ges till en gravid kvinna. *Interaktioner:* Samtidig användning av andra läkemedel bör övervägas noggrant på grund av risken för interaktioner mellan tukatinib och CYP3A, CYP2C8 och P-gp-substrat (inklusive känsliga intestinala substrat). Se produktresumén för information om läkemedel som bör undvikas och om dosreduktion för att minska eventuell allvarlig/livshotande ökad toxicitet eller minskad aktivitet. **Fertilitet, graviditet och amning:** Fertila kvinnor ska undvika att bli gravida och använda effektiv preventivmetod under behandlingen och upp till minst 1 vecka efter avslutad behandling. Manliga patienter med kvinnlig fertil partner ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och upp till minst 1 vecka efter avslutad behandling. Amning ska avbrytas under behandlingen och kan återupptas 1 vecka efter avslutad behandling. Tukatinib kan orsaka nedsatt fertilitet hos kvinnor. **Biverkningar:** Näsblödning, diarré, illamående, kräkningar, stomatit, hudutslag, artralgi, förhöjt ASAT, förhöjt ALAT, förhöjt bilirubin och viktökning har observerats under behandling *(mycket vanliga, ≥ 1/10).* **Detta är en förkortad version av produktresumén, för fullständig information se www.fass.se.** Texten är baserad på produktresumé: 02/2023. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Seagen B.V., Evert van de Beekstraat 1-104, 1118CL Schiphol, Nederländerna. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till www.lakemedelsverket.se och till Seagen via e-post till medinfoEU@seagen.com eller (+46) 108 885 437. **Senast uppdaterad:** 27.03.2023

TUKYSA®
tukatinib
50 mg | 150 mg tabletter

TUKYSA® i kombination med trastuzumab och kapecitabin **förlänger signifikant median PFS och OS** i HER2CLIMB-studien [1-3]

PFS

7,8 MÅN.

vs. 5,6 mån. för kontrollgruppen

HR 0,54; p<0,00001 [†a1]
N = 480 [‡]
Medianuppföljning 14 mån.
Primär analys

OS

24,7 MÅN.

vs. 19,2 mån. för kontrollgruppen

HR 0,73; p=0,004 [b3]
N = 612 [#]
Medianuppföljning 29,6 mån.
Final analys

Kontrollgrupp: Placebo i kombination med trastuzumab och kapecitabin.

SE-TUP-23-105-MT / 30.06.2023

1 TUKYSA® produktresumé 02.2023
2 Murthy R, et al. N Engl J Med. 2020;382(7):597–609
3 Curigliano G, et al. Ann Oncol. 2021;S0923–7534(21)04879

† Som bedömts av blindad oberoende central granskning

‡ PFS utvärderades i de första 480 randomiserade patienterna.

ITT-populationen inkluderade fler patienter än den primära effektmålspopulationen (N=612) för att säkerställa att det fanns tillräckligt statistisk förmåga att bedöma viktiga sekundära effektmått.

a mPFS (progressionsfri överlevnad): 7,8 vs 5,6 månader; 95% KI 0,42–0,70; p<0,00001

b mOS (total överlevnad): 24,7 vs 19,2 månader; 95% KI 0,59–0,90; p=0,004.

Seagen Sweden AB, www.seagensverige.se

Seagen®

Miljondonation från stiftelse i Skåne

Ett fysiskt centrum för bröstcancervården på sjukhusområdet i Malmö och en utökad strålningsverksamhet på sjukhusområdet i Lund. Det blir resultatet av en donation från Julia och Hans Rausings stiftelse till Skånes universitetssjukhus.

Donationen, som tillkännagavs av stiftelsen 2020, omfattar drygt 245 miljoner kronor och kommer att användas till investeringar i både Lund och Malmö. Regionstyrelsen har beslutat att godkänna villkor för mottagande av donationen, vilket bland annat innebär behov av samfinansiering på cirka 100 miljoner kronor som behövs för att täcka kostnader som inte omfattas av donationen.

För att patienter med bröstcancer ska få bästa möjliga vård kommer alla kompetenser som behövs att samlas i ett fysiskt centrum på sjukhusområdet i Malmö.

– Målet är att skapa en sömlös och personcentrerad vård av hög standard i alla stadier av sjukdomen. Det innebär ett förbättrat omhändertagande när det gäller medicinsk kvalitet, omvårdnad och det psykosociala måendet för patienter med bröstcancer, säger Silke Engelholm, verksamhetschef för hematologi, onkologi och strålningsfysik på Skånes universitetssjukhus.

Utredning, konsultation och behandling ska ske i ett tätt multidisciplinärt samarbete.

– Donationen ger möjlighet att fysiskt samla all bröstcancervård tvärprofessionellt. Detta ger oss en fantastisk förutsättning att göra ett bra omhändertagande ännu bättre, säger Stefan Santén, verksamhetschef för kirurgi och gastroenterologi på Skånes universitetssjukhus.

Källa: Skånes universitetssjukhus

Radikalt kemiskt verktyg avbildat

Forskare vid Stockholms universitet har lyckats beskriva strukturen av ett av naturens vassaste kemiska verktyg, en proteinradikal. Resultaten hjälper oss förstå hur naturen kan utföra mycket svåra kemiska reaktioner och kan i förlängningen användas inom såväl medicin som i miljövänliga kemiska processer. Resultaten publicerades nyligen i den vetenskapliga tidskriften Science.

En radikal är en kemisk förening med en oparad elektron, vilket gör den mycket reaktiv. Fria, okontrollerade, radikaler kan orsaka skador på kroppens celler men naturen har också hittat sätt att tämja dem och utnyttja radikalers egenskaper för att utföra särskilt svåra kemiska reaktioner. Forskarna har studerat proteinet ribonukleotidreduktas som tillverkar byggstenarna till DNA. Det använder en radikal för att utföra denna reaktion som är helt nödvändig för i princip alla organismer.

– För att göra detta behövs en väldigt reaktiv molekyl, men precis som för en vass kniv så måste radikalen skyddas och kontrolleras så att den kan användas utan att samtidigt orsaka skador i cellen, säger Martin Högbom, professor i biokemi och forskningsledare för gruppen som ligger bakom studien.

Det faktum att radikalen är så reaktiv gör den också mycket svår att avbilda eftersom den omedelbart förstörs i processen. Genom att använda extremt korta röntgenlaserpulser lyckades forskarna beskriva radikalens struktur. Projektet som leddes av forskare vid institutionen för biokemi och biofysik vid Stockholms universitet utfördes vid LCLS (linac coherent light source) i Stanford, Kalifornien, i samarbete med forskare från Frankrike, England och USA.

Källa: Stockholms universitet

Forskare utvecklar metod för att använda cellgifter som antibiotika på ett säkert sätt

Antibiotikaresistenta bakterier är ett hot mot människors liv – ändå går utvecklingen av nya läkemedel mot bakterieinfektioner långsamt. Kanske kan en grupp beprövade läkemedel som under årtionden använts mot cancer vara en del av lösningen. Det hoppas forskare vid Linköpings universitet, som utvecklar en ny klass av antibiotika.

Det finns många läkemedel och läkemedelskandidater som är mycket effektiva när det gäller att döda bakterier eller tumörceller. Problemet är att de även skadar patienten. Därför används de inte alls eller i mycket liten utsträckning. I de fall de används för att behandla sjukdomar som cancer ges läkemedlet oftast direkt i blodet och sprids i hela kroppen. Men forskare vid Linköpings universitet utvecklar en metod för att leverera starka läkemedelssubstanser på ett säkrare sätt, som de hoppas ska öppna upp nya möjligheter att behandla olika sjukdomstillstånd.

– Det finns många läkemedelssubstanser som är mycket effektiva, men ger svåra biverkningar. Jag vill paketera sådana molekyler med vår metod så att de levereras specifikt till den plats i kroppen där bakterierna eller cancercellerna finns. Vi kan sänka dosen och ändå få god effekt just där den behövs, säger Frank Hernandez, universitetslektor vid Institutionen för fysik, kemi och biologi, IFM, vid Linköpings universitet.

Frank Hernandez har särskilt intresserat sig för en grupp läkemedel som har använts sedan 1960-talet och som kallas nukleosidanaloger. De är fortfarande förstahandsalternativet vid behandling av flera typer av cancer och virusinfektioner. Forskning har visat att denna typ av molekyler också är bra på att döda bakterier. Trots det används inte nukleosidanaloger för att behandla bakterieinfektioner i dag – antagligen för att dessa läkemedel är förknippade med svåra biverkningar och det i dagsläget finns annan antibiotika. Samtidigt har uppkomsten och spridningen av livshotande, multiresistenta bakterier skapat ett stort behov av nya alternativ till de antibiotika som används i dag och där skulle nukleosidanaloger kunna spela en roll.

De senaste tio åren har Frank Hernandez och hans kollegor gjort flera upptäckter som banat väg för den metod som de utvecklat för att paketera nukleosidanaloger så att de kan levereras på ett säkrare sätt. I flera studier har de undersökt egenskaper hos en typ av proteiner som kallas nukleaser. Nukleaser finns i såväl djur som bakterier, men under evolutionen har det uppstått skillnader mellan bakteriers nukleaser och mänskliga nukleaser, vilket forskarna utnyttjar. Forskarteamet har visat att nukleasers specifika "fingeravtryck" kan användas för att känna igen olika bakterier.

– Med vår metod kombinerar vi två saker: förmågan att på ett mycket specifikt sätt hitta en bakterieinfektion, och effektiviteten hos läkemedel som har funnits under mycket lång tid och ofta är väl beprövade, men som hittills levererats på ett sätt som skadar patienten, säger Frank Hernandez.

Forskarna räknar med att det kommer ta runt 5–10 år innan metoden är redo att användas mot bakterieinfektioner hos patienter.

Källa: Linköpings universitet

LIBTAYO® (cemiplimab)

NY INDIKATION

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



NT-rådet rekommenderar Libtayo® (cemiplimab) vid NSCLC i första hand[2]

- ✓ **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.

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



Möt **kvalitetssamordnaren** som drog igång ett **nordiskt nätverk**

Direktiv kommer oftast ”uppifrån” medan bra initiativ och förbättringsförslag ofta kommer från det så kallade ”golvet”. Sjuksköterskan Gitta-Ellen Jabs, som arbetar som kvalitetssamordnare inom blodstamcellstransplantationer på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge, har tillsammans med kollegor från Uppsala och Umeå startat ett nytt, informellt nordiskt nätverk. Nu samarbetar Sveriges olika transplantationscenter inte bara med varandra utan också med Norge och Danmark om bland annat ackrediteringsfrågor och patientsäkerhet.



Kvalitetssamordnaren Gitta-Ellen Jabs på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge, som har inlett ett nytt nordiskt samarbete inom blodstamcellstransplantationer, betonar vikten av processtänkande i vården.

Gitta-Ellen Jabs kommer från Siegen i Tyskland och har en i Sverige ovanlig utbildning bakom sig.

– Förutom min sjuksköterskeutbildning har jag studerat företagsekonomi. För åtta år sedan fick jag ett erbjudande om att komma till Sverige, berättar hon.

Efter att ha arbetat på urologen och IVA i Ystad började hon arbeta på ME CAST (Cellterapi och Allogen Stamcellstransplantation) i Huddinge för två år sedan.

– Jag arbetar som kvalitetssamordnare 80 procent av min tid, resten som sjuksköterska. Det är en mycket bra kombination eftersom kontakten med den kliniska verksamheten är väldigt viktig. Ibland ser man saker där som man inte ser på kontoret, säger Gitta Ellen Jabs och förklarar att hennes unika utbildning underlättar den europeiska ackrediteringsprocessen.

– Tack vare den har jag fått verktyg för att kunna analysera arbetsprocesser och förstå sjukhusets ledningssystem.

När hon ska förklara vad en kvalitetssamordnare gör beskriver hon det som en blandning av att vara pilot och revisor.

Hon kommer in i bilden när en patient har fått en remiss för blodstamcellstransplantation och man har börjat söka efter en möjlig kandidat.

KONTROLLERAR HELA PROCESSEN

– Jag kollar att alla steg under utredningen följs som de ska och jag tar hand om eventuella avvikelser. Min roll är att se över hela processen. Många inom vården är inte riktigt vana vid processtänkande, de flesta ser ofta bara sin egen del.

Idag är alla kliniker som arbetar med cellterapi och transplantationer på Sveriges universitetssjukhus i Stockholm, Uppsala, Linköping, Lund och Göteborg (Umeå är på gång) ackrediterade enligt JACIE (Joint Accreditation Standard in Europe).

På varje sjukhus finns minst en kvalitetssamordnare enligt JACIE-standard, och sedan några år har man ett nära samarbete vid regelbundna Teams-möten.

– Samarbetet byggdes upp på relativt kort tid efter pandemin, kärnan fanns i Uppsala, berättar Gitta-Ellen Jabs, som i början av förra året tog initiativet till ett utökat samarbete med Danmark och Norge.

– Det var inför vår re-ackreditering 2022 som jag först kontaktade min kollega i Uppsala, som redan hade kontakt med Umeå. Därefter skrev vi ett meddelande till olika nordiska grupper för att fråga hur de arbetar och föreslå ett samarbete. Vi fick snabbt ett mycket positivt gensvar. Idag har vi ett löst uppbyggt nätverk där vi ibland har multidisciplinära konferenser för att diskutera gemensamma frågor. Vi mailar även varandra vid behov och i våras träffade vi några av de nordiska kollegorna på en stor kongress i Paris.

– Det finns inga som helst formella hinder för denna typ av samarbete som har startat helt på eget initiativ.

SAMARBETE GYNNAR PATIENTSÄKERHETEN

Hon berättar att man inom Europa arbetar enligt samma standard (JACIE), men att arbetet inom transplantationsområdet utförs på lite olika sätt inom länderna.

– I Tyskland är det till exempel bara läkare som utför cellgivning. I Sverige är det sjuksköterskor som gör detta. I många andra länder finns det heller inga undersköterskor, enbart sjuksköterskor.

Att kunna rådfråga kolleger både i Sverige och i grannländerna om allt möjligt på ett enkelt och snabbt sätt är till stor hjälp i det dagliga arbetet, tycker hon.

– Transplantationer är en känslig process på många nivåer, inte minst när det gäller transporter av celler. Samordning och fördjupade samarbeten är en del av vårt löpande förbättringsarbete. Framför allt är det väldigt viktigt för patienterna eftersom det gynnar patientsäkerheten att det finns en välfungerande, certifierad process oavsett var man bor, betonar kvalitetssamordnare Jabs och tillägger att hon stortrivs med sitt ansvarsfulla arbete.

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



FOTO: BOSSE JOHANSSON



NOPHO/NOBOS-konferensen är en viktig knutpunkt för forskare och vårdpersonal inom barnonkologin och ett tillfälle som möjliggör utbyte av erfarenheter mellan medlemsländerna i Norden och Baltikum. Årets möte hölls i Lund den 5–8 maj och samlade över 300 deltagare. Bland de inbjudna talarna fanns flera internationellt erkända barncancerforskare och den vetenskapliga kvaliteten var imponerande.



Genetik i fokus under nordiskt **barncancermöte** – hopp om träffsäker behandling utifrån individens behov

I år var temat *Genes in Cancer, Child and Care* och det blev tydligt hur vårdprofessionen nu integrerar mer biologiska frågeställningar som en naturlig del i allt från kliniska läkemedelsprövningar till lovande studier kring bättre upptäckt av toxicitet och sena komplikationer. Vilken typ av information som kommuniceras till det cancerdrabbade barnet och anhöriga, och olika sätt att göra det på, var andra centrala frågor i programmet.

NOPHO, The Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology, verkar för bättre behandling av cancerdrabbade barn och själva kärnan i verksamheten är att lära från varandra och diskutera forskningsfronten både över nations- och generationsgränserna. Efter tre års uppehåll med fysiska möten var det i år dags för det fyrtionde årliga mötet som framgångsrikt genomfördes tillsammans med NOBOS, The Nordic Society of Pediatric Oncology Nurses. NOBOS sam-



Konferensdeltagarna möttes av en vacker vår i Lund.

lar sjuksköterskor som utvecklar vårdkunskapen kring cancerdrabbade barn och träffas normalt vartannat år, i år för fjortonde gången.



Maria Olsson, sjuksköterska och ordförande i NOBOS, arbetar för att utveckla mer strukturella former för vetenskapligt utbyte mellan NOPHO och NOBOS.

Maria Olsson, sjuksköterska och ordförande i NOBOS, berättade om deras nya beslut under mötet:

– Vi har precis tillsatt en gemensam kommitté som kommer att undersöka hur NOPHO och NOBOS kan utveckla mer strukturella former för vetenskapligt utbyte, delvis utifrån tanken att underlätta för ytterligare discipliner framöver att bilda liknande nätverk och samarbeten med NOPHO/NOBOS.

Mats Heyman, barnonkolog och generalsekreterare för NOPHO, betonade också vikten av det multidisciplinära förhållningssättet som växt fram inom barncancerfältet, och lyfte även fram Unga NOPHO (Young NOPHO):

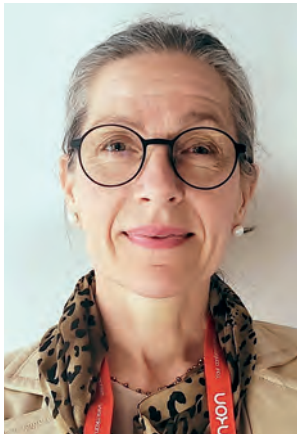


Mats Heyman, barnonkolog och generalsekreterare för NOPHO, betonade vikten av det multidisciplinära förhållningssättet som växt fram inom barncan-

– I och med grupperingen Unga NOPHO synliggörs våra yngre kollegor på ett tydligare sätt och de får möjlighet att presentera och diskutera sin forskning i ett större sammanhang.

BARNS RÄTT TILL DELAKTIGHET

Flera delar av programmet var gemensamt för NOPHO och NOBOS och inleddes av årets NOPHO-föreläsare **Ulrika Kreicbergs**, Nordens första professor i palliativ vård och nu professor vid University College London, som länge arbetat med forskning kring allvarligt sjuka barn och deras familjer. Hon studerar faktorer som bidrar till lidande och vad som kan leda till förändring till det bättre, till exempel hur utarbetade protokoll för kommunikation mellan det cancerdrabbade barnet, föräldrarna och vården kan möjliggöra barnets rätt till delaktighet och även påverka psykisk hälsa eller känslotillstånd hos föräldrar som mist sitt barn i cancer.



Ulrika Kreicbergs, årets NOPHO-föreläsare, höll en uppskattad föreläsning med titeln: Together we can do it better: The care of the seriously ill child and its

Under sin föreläsning uppmärksammade Ulrika Kreicbergs också syskonen till barncancerdrabbade. Syskonen kallas ofta ”de osynliga barnen” och de kan ha svårt med sin självuppskattning och att hantera och planera både sin vardag och framtid om de saknar information och förståelse för sjukdomen och situationen som familjen befinner sig i.

PRECISIONSMEDICIN OCH DROGKÄNSLIGHET

Mötesdeltagarna introducerades tidigt till molekylärgenetisk profilering, med start i en historisk exposé över hur kromosomer började studeras i mikroskop till dagens moderna tekniker där sekvensering och epigenetik blir alltmer relevant för korrekt klassificering av tumörer. För att kunna bota fler behövs dock ytterligare innovationer inom precisionsmedicin. Lovande framsteg inkluderar just nu inte bara sänkta sekvenseringskostnader utan också mer högupplösta metoder som kan ge information om skillnader i egenskaper mellan enstaka cancerceller i samma tumör.



Stefan Pfister höll årets Mary Béve-symposium med titeln: Genetics in targeted treatment.

Stefan Pfister, professor vid DKFZ i Heidelberg och koordinator för INFORM-programmet dit även skandinaviska patientprover skickas för genetisk matchning mot möjliga läkemedel, var en av de inbjudna talarna som arbetar med klinisk tillämpning av modellsystem. Han visade på hur profilering av drogkänslighet i färska 3D-tumörkulturer kan generera informativa resultat inom tre veckor och hur utvecklingen går mot bättre plattformar för att testa drogkombinationer. Värt att notera var att drogkänslighet kunde observeras i 80 procent av fallen där genetiskt tydliga målproteiner inte hade identifierats, vilket betonar vikten av funktionell drogscreening som ett komplement till kartläggning av genomet.

DEN SVENSKA ALK-GRUPPEN

I dag används tumörgenetisk information mer eller mindre rutinmässigt som underlag för att förfina diagnoser och individanpassa vård och behandling. Alla cancerdrabbade barn i Sverige erbjuds helgenomsekvensering av sin tumör vid diag-



Konferensen hölls på AF-Borgen.

nos tack vare projektet GMS Barncancer, och för de barn som drabbats av återfall erbjuds även en möjlighet att delta i INFORM-studien där genetiskt matchade läkemedel och öppna studier identifieras enligt en fördefinierad algoritm.

En av de målinriktade behandlingarna som prövas kliniskt med framgång i Sverige är ALK-hämmare.

ALK, anaplastiskt lymfomkinas, är en gen av både prognostisk och terapeutisk betydelse i vissa cancertyper och **Torben Ek**, överläkare på Barncancercentrum på Drottning Silvias barnsjukhus i Göteborg, presenterade den senaste forskningen inom neuroblastom. Lovande resultat från lorlatinibmonoterapibehandling av högriskneuroblastom vid återfall och refraktär sjukdom visade att remission med bestående tillfrisknande ser ut att vara möjligt att uppnå för genetiskt matchade patienter. Mycket neuroblastomforskning pågår kring avvikande ALK-signalering, inte minst inom den svenska ALK-gruppen som har varit verksam sedan 2021. – Gruppen initierades när alla kliniker som hade patienter med ALK-muterat neuroblastom kände ett behov av att utbyta kunskap och erfarenheter kring användningen av ALK-hämmare och den senaste forskningen, berättade Torben Ek.

Även andra målinriktade läkemedel som är tumörgenetiskt matchade har börjat användas nationellt och internationellt, och enligt de senaste resultaten från INFORM-studien visar åtminstone ALK-, NTRK- och BRAF-hämmare på signifikant ökad total överlevnad (overall survival) hos barncancerpatienter.

PREDISPOSITION FÖR BARNCANCER

Inom ramen för det svenska projektet GMS Barncancer, där alla nydiagnostiserade barn med cancer erbjuds helgenomsekvensering, bedriver **Ann Nordgren** med kollegor ett omfattande arbete kring genetiska förändringar som bidrar till ökad risk för cancer. Hon är överläkare i genetik och forskar vid Karolinska Institutet och Göteborgs universitet, bland annat som ansvarig för projektet ChiCaP (Childhood Cancer Predisposition).

Både Ann Nordgren och **Karin Wadt**, verksam forskare vid Rigshospitalet i Danmark, betonade i sina föreläsningar att exakta siffror kring ärftliga faktorer måste tolkas med försiktighet och med kunskap om hur analyserna har gjorts. Uppskattningsvis kan en ärftlig komponent hittas i cirka tio procent av barncancerfallen, men siffran varierar beroende på om genpaneler, exom- eller helgenomsekvensering har använts och även på tolkningen av genvarianter av okänd betydelse (variants of unknown significance, VUS).

Rapporteringen av dessa genvarianter ställer höga krav på de inblandade avdelningarna och hur informationen som anses kliniskt relevant presenteras för patienten, framför allt eftersom etiska frågor kan väckas som också påverkar övriga individer i familjen. Det finns starka skäl att tydligt klargöra skillnaden mellan gener som är kända predispositionsgener för cancer och de som är av mer oklar betydelse, även ur ett samhällsperspektiv vid exempelvis försäkringsärenden, förklarade Ann Nordgren under den efterföljande frågestunden.

KOMMUNIKATION OCH ETISKA DILEMMAN

Frågeställningar kopplade till etik diskuterades även i andra sammanhang. **Anders Castor**, barnonkolog från Lund, tog upp de möjligheter som delning av hälsodata för med sig, men också etiska utmaningar med implementering av artificiell intelligens.



Anders Castor, barnonkolog i Lund, hälsade alla välkomna på uppdrag av organisationskommittén.

– Hur kontrollerar vi kvalitet på bästa sätt? Vilka verktyg kan vi lita på, och vem är ansvarig om algoritmerna någon gång visar fel? Är det den som har tillverkat verktyget, eller ansvarig vårdgivare? Här finns det många oklarheter, konstaterade Anders Castor.

Arbetsgruppen för etik inom NOPHO/NOBOS presenterade vilka etiska utmaningar de har identifierat inom barnonkologin, och **Pernilla Pergert**, sjuksköterska och senior forskare vid Karolinska Institutet, diskuterade vidare kring hur låg bemanning och en känsla av otillräcklighet inom barncancervården leder till en onödig moralisk stress hos anställda. Kompetensförsörjning har på senare tid diskuterats flitigt och det blev än mer tydligt under NOPHO/NOBOS att denna fråga måste tas på största allvar för att uppnå den vårdkvalitet som vi eftersträvar inom barncancervården.

Andra föreläsningar och praktiska övningar handlade om personcentrerad vård, genetisk vägledning och olika verktyg för effektiv kommunikation, till exempel genom metoden ICE; Ideas (What are your ideas of today´s appointment?), Concerns (What are your concerns? Why?), Expectations (How do you think this can affect your near future?). Den som ville fick sedan delta i rollspel med iscensatta situationer där fokus låg på aktivt lyssnande och dialog mellan patient och behandlande läkare.

Effektiv kommunikation spelar även en viktig roll inom e-hälsa. E-hälsa innebär att digitala verktyg används för att bidra till bättre fysiskt, psykiskt eller socialt välbefinnande. Samtidigt är det viktigt att komma ihåg det personliga mötet och att mänskliga kontakter inger trygghet både hos det drabbade barnet och anhöriga. Digitala verktyg kan också rikta sig direkt till vårdpersonal för att underlätta informationsutbyte. Mötesdeltagarna kunde till exempel lära sig mer om Barncancerpodden, som hittas där poddar finns, där den intresserade kan lära sig mer om allt från specifika barncancerdiagnoser till varför ett barn som genomgår stamcellstransplantation inte serveras jordgubbar.

UTVÄRDERING AV TOXICITET

De flesta inom barnonkologin är eniga om att en generell intensifiering av dagens behandlingar främst riskerar att orsaka fler livshotande biverkningar i stället för att ytterligare förbättra överlevnaden hos majoriteten av patientgrupperna. Nu förväntas vägen framåt gå via mer avancerad rutindiagnostik och individanpassade behandlingar som utgår från varje tumörs unika egenskaper och var den växer. Att förfina diagno-

sen med hjälp av genetisk profilering är ett första steg, men fortfarande saknas effektiva behandlingar helt för vissa barncancerdiagnoser och behovet av nya läkemedel som är utvecklade speciellt för barn är stort.

Det kanske är lätt att tro att så länge som nya läkemedel utvecklas för vuxna borde det också vara till hjälp för barncancervården. Likheterna mellan barncancer och de tumörer som uppstår hos vuxna är dock begränsade, vilket innebär att barncancer måste studeras utifrån andra förutsättningar och med specifika frågeställningar. Till exempel måste utvecklingsbiologiska effekter utvärderas och dosen kan behöva anpassas även för genetiskt matchad precisionsmedicin.

Men det behövs också bättre verktyg för att utvärdera toxicitet på både kort och lång sikt. **Liv Andrés-Jensen** vid Köpenhamns universitetssjukhus beskrev under sin presentation begreppet STFS, severe toxicity-free survival, som ett lämpligt mått på överlevnad med tanke på att de flesta barn som behandlats för cancer förväntas bli botade från sin sjukdom. Återgången till vardagen kan dock ofta bli svår och det är därför viktigt att utformningen av dokumentationen kring biverkningar av dagens precisionsläkemedel diskuteras och systematiseras på bästa möjliga sätt.

Trots framstegen i överlevnad händer det fortfarande att barncancerdrabbade dör till följd av komplikationer från behandlingen. Det kan hända under behandlingens gång, men också långt senare. **Smita Bhatia**, professor och inbjuden talare från The University of Alabama at Birmingham i USA presenterade helt nya forskningsresultat på kopplingen mellan genen ROBO2 och risken för att utveckla hjärtmuskelsjukdom hos barncanceröverlevare efter antracyklinbehandling. Rent mekanistiskt bidrar slit-robosignalering till fibros, vilket i sin tur ökar risken för hjärtfel. Att vår genuppsättning påverkar risken för toxicitet och därmed behovet av uppföljning blir alltmer tydligt, och ytterligare forskning behövs där grundläggande biologi kan förklara och vägleda i valet av behandling och uppföljning.

BRA FÖRUTSÄTTNINGAR FÖR VIDARE UTVECKLING

Sammanfattningsvis genomsyrades konferensdagarna av en stor vetenskaplig bredd och ett väl genomtänkt upplägg. **Nikolas Herold**, forskande barnläkare och en av de ansvariga för att välja ut de bästa presentationerna var optimistisk efter mötet:

– I år fanns ovanligt många projektpresentationer som utgick från preklinisk forskning och långt ifrån alla yngre forskare var läkare. Blandningen av preklinisk, translationell och klinisk forskning tillsammans med de olika nationella och internationella programmen inom Europa och världen som kartlägger genomet och transkriptomet skapar bra förutsättningar för att leda utvecklingen framåt, menade Nikolas.

Avslutningsvis riktas ett varmt tack till årets organisationskommitté i Lund för ett väl genomfört arbete, och alla deltagare som tillsammans bidrog med över 100 inskickade konferensabstracts, sin expertis och engagemang. Nästa gemensamma NOPHO/NOBOS-möte hålls i Riga 2025, men redan 2024 träffas NOPHO i Tallinn.

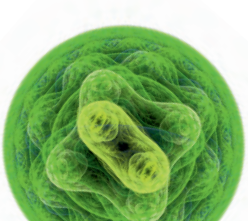
MONIKA EHNMAN, DISPUTERAD CANCERFORSKARE
OCH FORSKNINGSSAMORDNARE PÅ BARNCANCERFONDEN,
MONIKA.EHNMAN@BARNCANCERFONDEN.SE

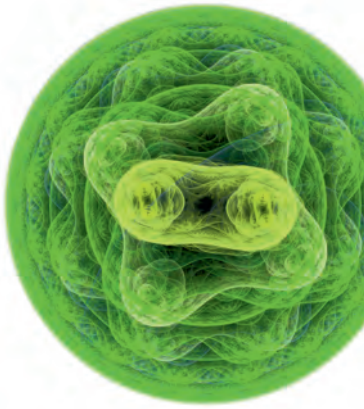




Årets NOPHO/NOBOS-konferens var välbesökt.

Datadriven smart mikroskopi **visar var bilden ska tas**





För att ta extremt högupplösta mikroskopbilder på exempelvis celler måste man veta exakt var man ska rikta mikroskopet så att man avbildar just det man är intresserad av. Inte så lätt när det man letar efter är levande biologiskt material såsom interagerande celler. Forskare vid Lunds universitet har utvecklat en mjukvarumetod för smart, datadriven mikroskopi, som gör detta möjligt. Forskningen har publicerats i Cell Reports Methods.

Här beskriver forskningsledaren **Pontus Nordenfelt** senaste nytt på området.

Ända sedan Robert Hooke och Antonie van Leeuwenhoek började beskriva celler och mikroorganismer på 1600-talet har mikroskopi varit en naturlig del av vetenskap och är fortsatt en av de mest kraftfulla vetenskapliga metoder vi har. Genom mikroskopi är det möjligt att fånga den heterogenitet hos celler som är så central för vår förståelse av och behandling av både cancer och många andra sjukdomar. Det har alltid varit en så kallad singelcell-teknologi.

Att ta fina mikroskopibilder med hög upplösning är med dagens moderna mikroskopi väldigt enkelt. Det som brukade vara svårt och kräva stor teknisk kunskap är inga problem tack vare motoriserade komponenter och datorstyrda processer. Det var inte länge sedan man behövde justera fokus manuellt efter varje bildruta när man filmade med mikroskop, vilket nu sköts automatiskt av mikroskopet. Däremot kvarstår det mest grundläggande problemet i mikroskopi, var ska man ta bilden?

Ett mycket svårt tekniskt problem är att kunna fånga ögonblicket då en bakterie infekterar en människocell. Om man typiskt bara kan se en cell i taget, hur ska man då veta vilken cell som kommer att bli infekterad?

UTMANING ATT FÅNGA ÖGONBLICKET

I min forskargrupp studerar vi grundläggande mekanismer inom cellbiologi, mikrobiologi och immunologi, med applikationer inom både cancer och infektion. Ett mycket svårt tekniskt problem är att kunna fånga ögonblicket då en bakterie infekterar en människocell. Om man typiskt bara kan se en cell i taget, hur ska man då veta vilken cell som kommer att bli infekterad? Det problemet bestämde sig jag och min doktorand Oscar André att vi skulle försöka lösa. Efter flera års utveckling och till en början tätt samarbete med Nikon, lyckades vi tillsammans med andra kollegor att färdigställa en mjukvaru-baserad metod som vi kallar för data-driven mikroskopi (DDM).

I DDM kopplas mikroskopet till en server som kontinuerligt analyserar de bilder som mikroskopet tar och därefter tar beslut om var nästa bild ska tas genom att skicka tillbaka koordinater till mikroskopet. Metoden är baserad på två kopplade processer, en som tar översiktsbilder av provet, ofta med lägre förstoring, och en process som samlar högkvalitativ data för de mest relevanta delarna av provet (**se Bild 1**). Denna till synes enkla princip öppnar upp oanade möjligheter och kan användas för alla tänkbara frågeställningar inom mikroskopi. Vi visade direkt att vi nu utan problem kan fånga interaktioner mellan två objekt, till exempel när immunceller jagar och hittar bakterier, eller det omvända när bakterier attackerar och invaderar celler. Att enkelt kunna samla högupplöst data på sådana interaktioner är ett stort steg framåt för infektionsforskning och sparar enormt med tid och resurser.

Vi har under många år studerat cellmigration, en process som är central att förstå för både immunologi och onkologi, bland annat för metastasering av cancerceller. En konkret frågeställning

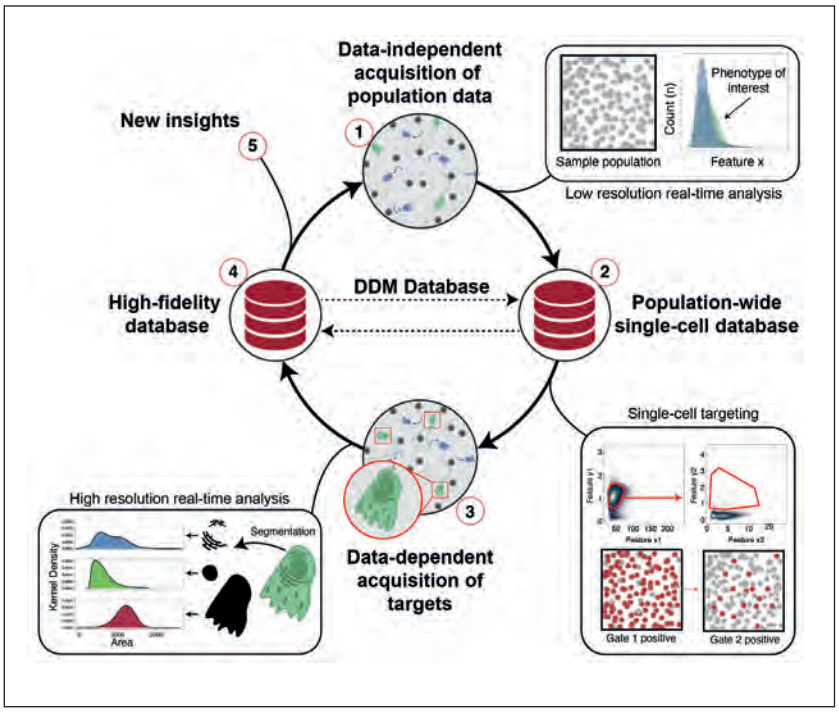


Bild 1 – Principen för datadriven mikroskopi
Datadriven mikroskopi (DDM) börjar med ett dataoberoende steg (DIA) som analyserar hela provet i låg upplösning (1). Datan från enskilda celler sparas i en populationsdatabas (2) som sen används för att generera kriterier för att välja vilka celler som ska tas bild på i hög upplösning (DDA) (3). Den högupplösta datan sparas i en databas som kopplas till populationsdatabasen (4), vilket möjliggör en övergripande analys av hela provet med hög kvalitet på de mest intressanta objekten (5). Sammantaget ger DDM högupplöst data som är satt i kontext av hela provets
sammansättning.

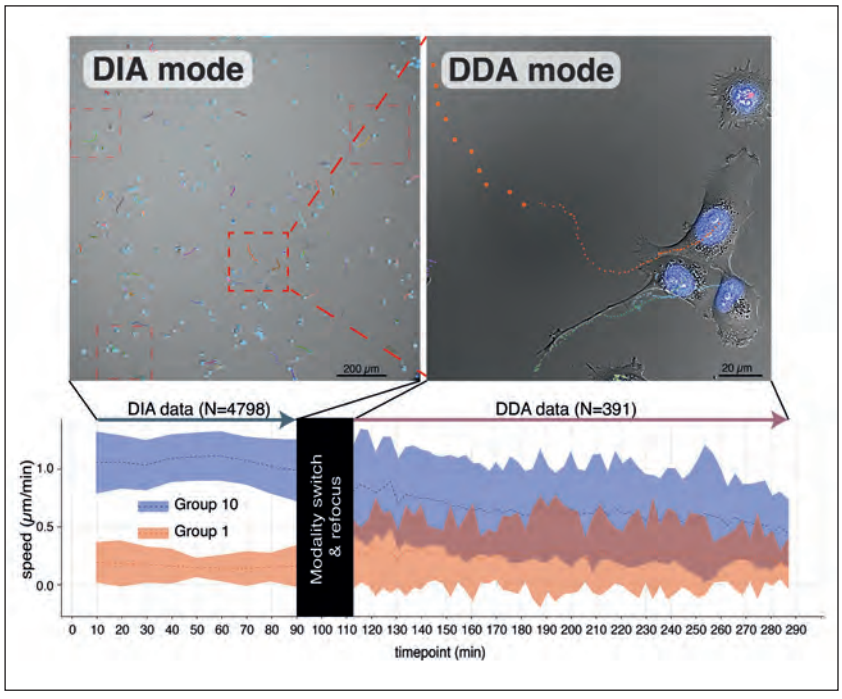


Bild 2 – Exempel på att följa migrerande celler baserat på deras migrationshastighet
Exempelbild på celler som migrerar med olika hastigheter (DIA mode, alla celler) och en målcell (DDA mode, riktad högupplöst mikroskopi) som migrerar i den översta percentilen med överlagrade koordinater från DIA och DDA (stora respektive små markörer). Notera högre upplösning
i både tid och rum för DDA-data. Grafen visar cellmigrering som spårades kontinuerligt mellan DIA och DDA, där snabba (blå) resp. långsamma (orange) celler grupperas.

handlar om vad som skiljer en cell som rör sig snabbt jämfört med en som rör sig långsamt. Genom DDM kunde vi samla in både information om hur alla celler rör sig, delvis för att kunna gruppera dem efter hastighet, men sen också samla in högupplösta filmer på hur celler rör sig (**Bild 2**). All datasamling sker helt automatisk och utan mänsklig påverkan tack vare uppkopplingen av mikroskopet till DDM-mjukvaran. Denna typ av mikroskopi är så kallad live imaging och är avancerat rent experimentellt, men ger väldigt värdefull information om enskilda cellers beteende och egenskaper. Utan DDM så har denna typ av data varit väldigt tidskrävande och svår att samla in.

AUTOMATISKA STICKKONTROLLER

En mer lättillgänglig användning av DDM är så kallad multiparameter imaging, där man sekventiellt kan ta bilder från olika inmärkning, till exempel med fluorescerande antikroppar. Det kan handla om att vissa celler har en eller flera olika cancermarkörer, där man vill analysera hur stor andel som har de olika markörerna. Traditionellt kan detta göras genom så kallad high-content screening, ofta med särskilt anpassade maskiner för detta. Nackdelen kan vara att all data samlas på likartat vis, med antingen för stor mängd data vid hög upplösning, eller för låg upplösning för att säkerställa kvaliteten på analysen. Med DDM kunde vi sätta upp en adaptiv screening som först samlar all data vid låg förstoring och snabbt karakteriserar den (**Bild 3**). Därefter görs automatiska stickkontroller med hög upplösning för att verifiera den ursprungliga analysen och eventuellt korrigera slutsatsen för varje cell. Med denna automatiska DDM-metod kunde vi visa att det gick att uppnå tio gånger bättre false discovery rate jämfört med traditionell screening (**Bild 3**).

En av de mer oväntade fördelarna med DDM är att det ger en effektiv metod för att åstadkomma så kallad korrelativ mikroskopi. I korrelativ mikroskopi vill man ta bilder av samma cell med olika sorters mikroskop. Det kan röra sig om att kombinera fluorescensmikroskopi med elektronmikroskopi (EM) för att få både en specifik inmärkning från fluorescens och den mycket höga strukturella upplösning som EM ger, men det kan också röra sig om olika fluorescens-

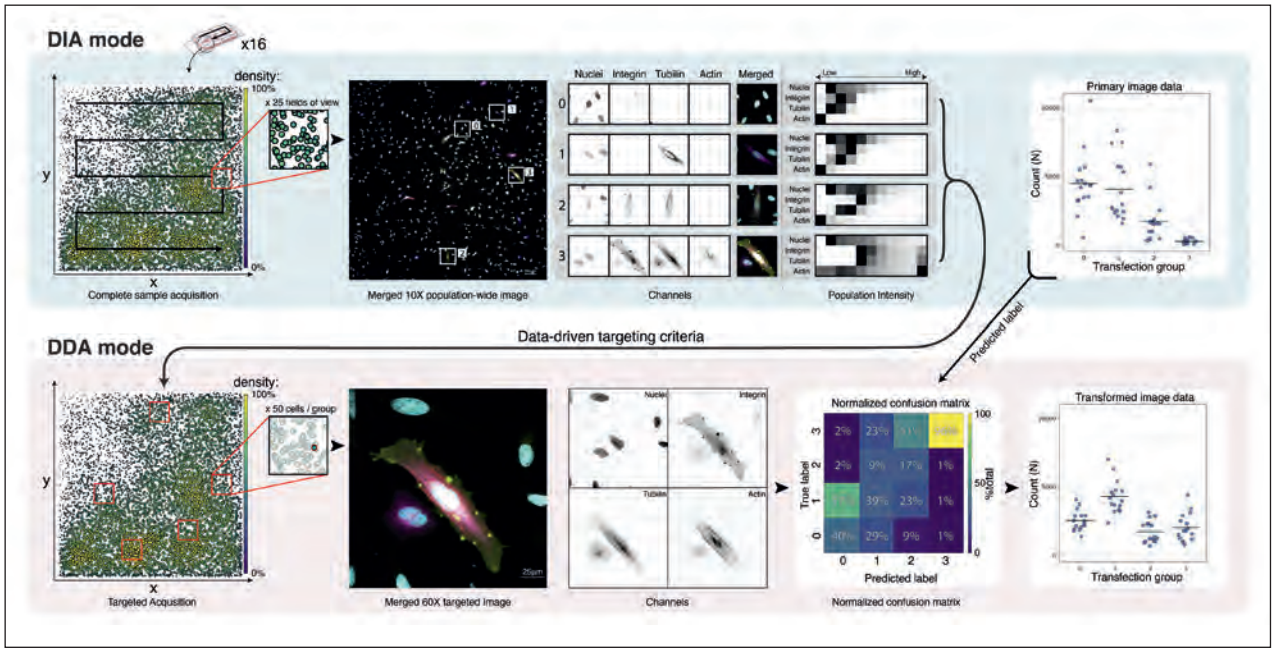


Bild 3 – Exempel på förbättrad adaptiv screening-process
HeLa-celler studerades med avseende på tre olika markörer. 16 prover analyserades automatiskt med mikroskopi (screening). Genom DIA så samlades komplett data (ca 110 000 celler) in i 10X förstoring och cellerna grupperades som negativa, enkel-, dubbel- och trippelpositiva celler. Grupperna fördelades initialt enligt 0=1>2>3. Genom automatisk DDA (riktad mikroskopi) så togs högupplösta stickprov på de olika kategorierna (50 per prov och kategori = 3200 celler). Den högupplösta datan användes för att korrigera den ursprungliga analysen och ge en mer sann bild av provet. Då visade sig fördelningen i grupperna bli 1>0=2=3, där den mest intressanta trippelpositiva gruppen var 10 ggr större än vad den vanliga screeningen gav.

NT-rådet rekommenderar[1]

JEMPERLI

dostarlimab

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

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

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.
JEMPERLI (dostarlimab), 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 500mg. Rx, EF. ATC-kod: L01FF07, Monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat. **Indikationer:** JEMPERLI är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller avancerad endometriecancer med dMMR (deficient mismatch repair) eller hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) som har progredierat under eller efter tidigare platinainnehållande behandling. **Dosering:** Rekommenderad dos som monoterapi är 500 mg dostarlimab var 3:e vecka i 4 cykler följt av 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 celldödsprotein-1/programmerad död-ligand 1 (PD-1/PD-L1), inklusive dostarlimab. Immunrelaterade biverkningar kan förekomma i alla organ eller vävnader och uppträder vanligen under behandling med 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: Webformulär: se.gsk.com/biverkning. Telefon: 08-638 93 00 (be om att bli kopplad till Biverkningsenheten).

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

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

Varumärken ägs av eller licensieras till GSK-koncernen.
©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)

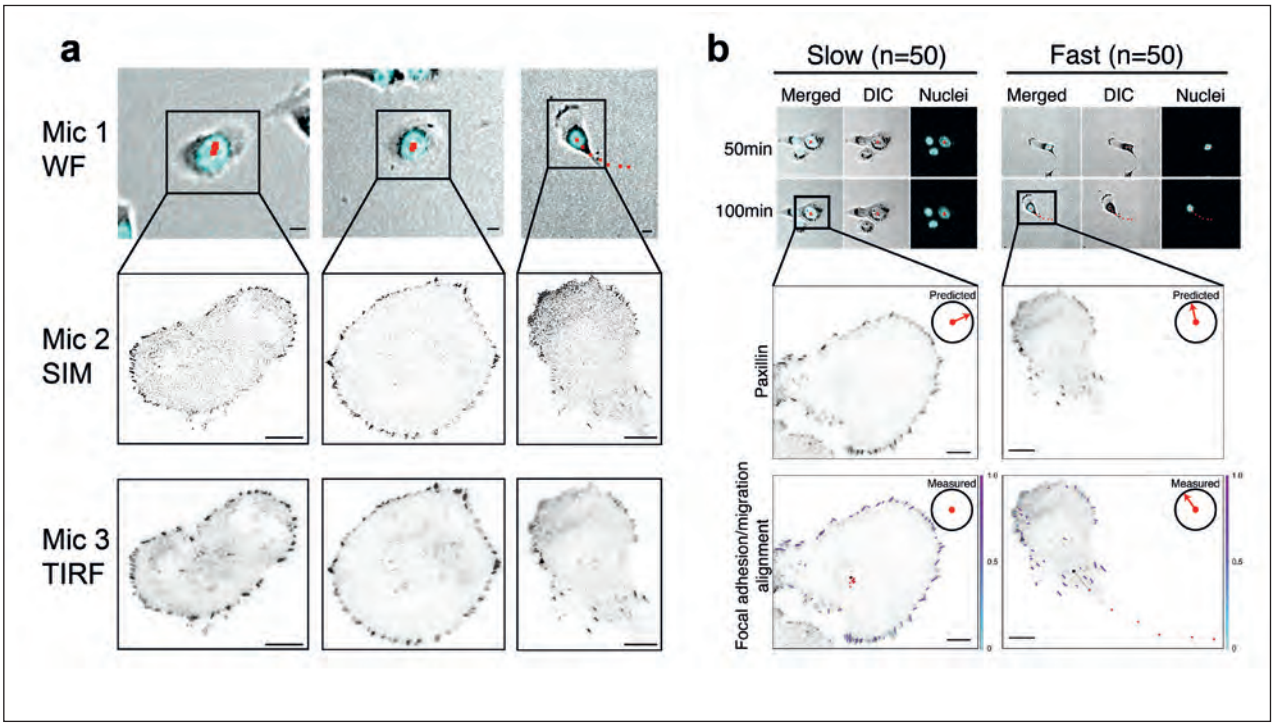


Bild 4 – Exempel på korrelativ mikroskopi
I bilden (a) visas exempel på tre celler som avbildats med tre olika mikroskop. Det första gav lågupplöst videodata (Wide-field, WF) där man kan följa hur cellerna rör sig. Efter fixering och användning av DDMs korrelativa algoritm kunde samma celler enkelt lokaliseras i ett superresolutionsmikroskop (SIM) och ett TIRF-mikroskop som ger högre upplösning vid cellytan som cellerna migrerar på. I bilden (b) så visas exempel från långsamma och snabba celler. Om man inte haft tillgång till den korrelativa tidsdatan så hade en förutsägelse om rörelseriktning och hastighet baserad på cellform lätt blivit missvisande, men som nu enkelt kan läggas på som lager i den högupplösta datan på

applikationer som kräver olika mikroskop. Problemet är att när man flyttar ett prov mellan mikroskop så är det extremt svårt att hitta tillbaka till exakt samma område. Flyttar sig provet 1 mm, så kan man vara 100 celler bort. Ofta använder man sig av rutnät eller kulor som kalibreringsmarkörer kopplat med bildanalys för att kunna hitta tillbaka, något som är för krångligt eller avancerat för de flesta användare. I det första steget i DMM registreras alla celler i provet och ett koordinatsystem byggs upp med detta. Det innebär att om man tar ett prov till ett nytt mikroskop byggs ett koordinatsystem upp där också. Det som båda har gemensamt är att det relativa förhållandet mellan cellerna borde vara konstant, fast förskjutet i olika dimensioner. Genom att använda sig av hörnen på provet kan DDM snabbt beräkna hur det nya systemet är förskjutet och koppla de två koordinatsystemen. Med andra ord ge möjlighet att hitta vilken cell som helst i båda mikroskopen på ett enkelt sätt.

KOMMERSIELL UTVECKLING

Vi testade att utföra korrelativ mikroskopi mellan tre mikroskop placerade på tre olika våningar i huset där vi har vårt laboratorium. Först började vi med samma sorts live imaging beskrivet ovan av hur snabbt eller långsamt celler rör sig. Därefter fixerades cellerna och provet togs till ett super-resolutions-mikroskop (upp till 100 nm upplösning). Där angav vi att vi ville ha högupplösta bilder på 50 celler som rört sig snabbt och 50 bilder på de som rört sig långsamt.

Tack vare de kopplade koordinatsystemen kunde denna process skötas helt automatiskt. Därefter tog vi provet till ett tredje mikroskop, TIRF, som ger extra hög upplösning i ytan på celler och tog bilder på samma celler igen (**Bild 4**). Detta gav kopplad singelcell-data med både information om hur cellerna har rört sig och hur strukturerna i cellerna ser ut, vilket ger mycket goda möjligheter för mekanistisk förståelse. Rent principiellt hade mikroskopen kunnat stå var som helst och man kan tänka sig att man kan skicka prover mellan specialiserade instrument i olika länder för att få exakt den modalitet som frågeställningen kräver. Vi ser väldigt mycket fram emot hur detta kommer att användas framöver.

I samarbete med ett nystartat företag, Cytely, utvecklas just nu kommersiell mjukvara som på ett enkelt sätt ger även oerfarna mikroskopianvändare tillgång till kraften hos DDM. Om man är nyfiken på mjukvaran kommer det snart att finnas tillgängligt att testa vid Lund University Bioimaging Center (LBIC).

PONTUS NORDENFELT, DOCENT OCH FORSKNINGSLEDARE, LUNDS UNIVERSITET,
PONTUS.NORDENFELT@MED.LU.SE



REKOMMENDERAS I NATIONELLA VÅRDPROGRAMMET ENLIGT INDIKATION[2]

LUMYKRAS® (sotorasib)

den första målriktade behandlingen av patienter med avancerad *KRAS G12C*-muterad icke-småcellig lungcancer[1]



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.

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

SWE-511-0623-80003 June 2023

AMGEN®

Storskalig studie av nio gener hos 4 580 patienter med kronisk lymfatisk leukemi

Med hjälp av den nya generationens gensekvensering har flera studier under de senaste åren kunnat rapportera ett flertal gener som är muterade vid kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Dessa mutationer ses ofta i en mindre andel av patienter med KLL och förknippas vanligen med dålig prognos.

Här beskriver docent **Larry Mansouri** vid Karolinska Institutet den senaste kunskapen på området.



Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är den vanligaste formen av blodcancer i västvärlden och drabbar i första hand äldre vuxna, med en medianålder vid diagnos på 72 år. I Sverige ses en ökande prevalens, vilken för närvarande ligger runt 6 000 personer, och med en incidens på cirka 550 nya fall per år. Även om sjukdomen generellt anses vara obotlig är prognosen för de flesta god med en femårsöverlevnad som överstiger 90 procent för patienter yngre än 65 år vid diagnos och med en medianöverlevnad på mer än tio år för samtliga fall. Vid diagnos är endast en liten del av patienter med KLL (cirka 20 procent) behandlingskrävande, emedan drygt hälften av alla får behandling någon gång under sjukdomsförloppet. Behandlingsalternativen, vilka länge har bestått av kemoimmunterapi, har under senare år ersatts i allt högre grad av nya målinriktade terapier (BTK- och BCL2-hämmare), vilket i sin tur har resulterat i en förbättrad prognos för patienterna.

Även om KLL betraktas som en indolent cancerform drabbas ändå en betydande del av patienterna av en mer aggressiv sjukdom med sämre kliniskt utfall. Idag används flera olika genetiska markörer för att bedöma prognos och identifiera patienter som bör behandlas med målinriktade terapier. Till dessa markörer hör förekomst av stora, återkommande kromosomförändringar i arvsmassan, till exempel deletion på korta armen av kromosom 17 del(17p), eller en extra kromosom 12 (trisomi 12), IGHV-mutationsstatus, det vill säga förekomst av somatisk hypermutation (SHM) inom immunglobulingenerna (förklarat nedan) samt punktmutationer, exempelvis *TP53*-mutationer. På senare år har ytterligare återkommande mutationer påvisats med hjälp av nästa generations sekvensering (NGS). Dessa omfattar bland annat mutationer i *SF3B1, NOTCH1, NFKBIE, EGR2* och *XPO1,* som vardera förekommer i mindre än tio procent av fallen, men är kopplade till en sämre prognos.

GENOMGÅR BIOLOGISK PROCESS

När en normal B-cell påträffar ett kroppsfrämmande ämne eller antigen, genomgår den en biologisk process som kallas

SHM, där slumpmässiga mutationer tillfogas B-cellsreceptorn, närmare bestämt den variabla gensekvensen för den tunga kedjan i immunglobulinmolekylen (IGHV). Detta leder till en successivt förbättrad igenkänning och inbindning av det påträffade antigenet. Dessa mutationer är inte skadliga utan är i stället en del av ett normalt immunologiskt svar i kroppen, där förekomst av SHM i en B-cellsreceptor är ett kännetecken för en mogen B-cell som reagerat på ett antigen. Drygt hälften av alla KLL- fall har visat sig härstamma från B-celler vilka har genomgått SHM, så kallade IGHV-muterad KLL (M-KLL). Detta har också visat sig vara associerat med en avsevärt bättre prognos än vid förekomst av tumörer som i stället har sitt ursprung i B-celler vilka inte har genomgått SHM, så kallade IGHV-omuterad KLL (U-KLL). Sedan detta påvisades i två uppmärksammade studier för drygt 20 år sedan, har flera studier bekräftat fynden och även visat att IGHV-mutationsstatus är en robust genetisk markör vid KLL som inte förändras över tid. Numera används IGHV-mutationsstatus rutinmässigt och påverkar även val av behandling för patienterna.

Även om det i dagsläget är välkänt att kromosomförändringar eller enskilda genmutationer är kopplade till en sämre prognos saknas det storskaliga studier för att undersöka den relativa kliniska betydelsen hos dessa i förhållande till varandra men också i förhållande till nya genetiska markörer. Det har gjorts flera försök att utarbeta prognostiska modeller som tar hänsyn till såväl kliniska som genetiska faktorer inklusive olika kombinationer av återkommande genmutationer och som syftar till att förbättra riskstratifiering av patienter med KLL. Men flera viktiga obesvarade frågor kvarstår. Exempelvis har det tidigare visats att förekomsten, men även den kliniska relevansen, av genmutationer varierar avsevärt hos patienter med M-KLL jämfört med patienter med U-KLL. Det pekar i sin tur på att ett tillvägagångssätt som tar hänsyn till SHM-status kan vara nödvändigt vid utveckling av nya prognostiska modeller.

STÖRSTA STUDIEN I SITT SLAG

I den hittills största studien i sitt slag med 61 deltagande forskare från 40 olika medicinska universitet och sjukhus från 13 länder, undersöktes den relativa kliniska betydelsen av nio av de vanligast muterade generna (*BIRC3, EGR2, MYD88, NFKBIE, NOTCH1, POT1, SF3B1, TP53*, och *XPO1*) i förhållande till återkommande kromosomförändringar (del(17p), del(11q), trisomi 12 och del(13q)), IGHV-mutationsstatus samt andra kliniska parametrar hos patienter med KLL. Studien fokuserade särskilt på patienter i ett tidigt stadium (Binet stadium A) av sjukdomen och utfördes i en välkarakteriserad kohort med 4 580 patienter inom ramen för ett europeisk multicentersamarbete koordinerat av European Research Initiative on Chronic Lymphocytic Leukemia (ERIC, www.ericll.org) som partner till Healthcare Alliance for Resourceful Medicine Offensive against Neoplasms in Hematology (HARMONY Alliance, www.harmony-alliance.eu).

Den senare är delvis finansierad av Europeiska unionen genom forsknings- och innovationsprogrammet EU Horizon 2020 och har som uttalat mål att genom utnyttjandet av stora datasamlingar förbättra behandling och behandlingsalternativ för patienter med blodcancer.

Vi studerade nio av de vanligast muterade generna i KLL och kunde visa att 35 procent av patienterna bar på minst en genmutation. Bland dessa noterades en högre förekomst av mutationer i *NOTCH1, SF3B1* och *TP53* (samtliga dock under tio procent), medan mutationer i de övriga generna var mindre frekventa och hittades i två–fyra procent av patienterna. Vidare visade resultaten att mutationerna, undantaget *TP53* och *POT1*, var koncentrerade till så kallade ”hotspots”, det vill säga särskilda genregioner eller till och med specifika aminosyror. Genmutationer var avsevärt vanligare i U-KLL och detta var särskilt tydligt för mutationer i *NOTCH1, XPO1, NFKBIE* och *EGR2*, vilket också resulterade i sämre kliniskt utfall (i den här studien primärt definierat som tid från diagnos till start av första behandling). Undantaget var mutationer i *MYD88* som i stället var mer frekventa bland M-KLL och visade en mer gynnsam prognos. Bortsett från detta förekom mutationer i samtliga gener även i en mindre andel av patienter med M-KLL. Vidare kunde vi visa att mutationer i *NOTCH1* sammanföll med trisomi 12, samt att *BIRC3*-mutationer förkom ofta tillsammans med del(11q), medan mutationer i MYD88 upptäcktes hos patienter med del(13q). Mutationer i *BIRC3, SF3B1, TP53 och XPO1* förekom sällan eller aldrig i kombination med varandra vilket antyder att det är tillräckligt med någon av dessa för att utveckla en mer aggressiv sjukdom.

MUTATIONER SOM GER SÄMRE PROGNOS

Som nämnts resulterade mutationer i samtliga gener förutom *MYD88* i en sämre prognos när dessa analyserades som enskilda variabler (univariatanalys). Detta gällde hela studiekohorten såväl som patienter som befinner sig i Binet stadium A. När genmutationerna i stället analyserades i en multivariat modell, där den relativa betydelsen av varje genmutation beräknas i förhållande till andra biomarkörer, var återigen genmutationer i samtliga gener förutom *MYD88* oberoende associerade till sämre prognos, både i hela den studerade kohorten men även bland patienter i Binet stadium A. Däremot, när samma analys utfördes bland patienter i Binet stadium A, men separat för de med U-KLL och M-KLL, var det endast mutationer i *SF3B1* och *XPO1* som visade sig vara signifikanta i de båda undergrupperna. Vidare noterades att mutationer i *NOTCH1* och *NFKBIE* endast utgjorde signifikanta kliniska markörer för patienter med M-KLL, medan avvikelser i *TP53, BIRC3* och *EGR2* endast var signifikanta för sämre prognos hos patienter med U-KLL.

Flera tidigare studier har analyserat effekten av återkommande genmutationer i KLL i relation till kliniskt utfall, beräknat som progressionsfri överlevnad och totalöverlevnad. Baserat på dessa studier har det också utvecklats flera internationella prognosindex (till exempel CLL-IPI) för att identifiera patienter med högrisksjukdom eller hög risk för progression. Gemensamt för dessa är att ingen hänsyn har tagits till patienternas IGHV-mutationsstatus. Vi har tidigare i en preliminär studie visat att relevansen av olika genmutationer, men även olika andra biomarkörer, skiljer sig i patienter med U-KLL jämfört med M-KLL. I den aktuella studien bekräftar och utökar vi dessa initiala fynd avsevärt, vilket ytterligare understryker den varierande effekten av genmutationer i förhållande till IGHV-genens SHM-status. Därför, för att kunna identifiera KLL-patienter med hög risk för progressiv sjukdom och som är i tidigt behov av behandling, bör olika uppsättningar av genetiska biomarkörer användas vid U-KLL och M-KLL.

BEHÖVER UNDERSÖKAS VIDARE

En begränsning i vår multicenterstudie är datainsamlingen, där olika sekvenseringstekniker/riktade tillvägagångssätt har tillämpats med varierande känslighet för att upptäcka mutationer. För en mindre del av fallen genomfördes analysen av enbart hotspot-mutationer, exempelvis för *NFKBIE* (åtta procent av fallen) och *MYD88* (fyra procent av fallen), eller hotspot-exoner (*SF3B1* och NOTCH1). Till följd av detta kan den sanna frekvensen av mutationer potentiellt ha underskattats. Med detta sagt upptäcktes inga signifikanta skillnader i mutationsfrekvensen när resultaten från NGS- och Sanger-sekvensering jämfördes. Vidare visade det sig att endast hotspot-mutationerna i *NFKBIE* hade klinisk relevans medan den kliniska betydelsen av mutationer utanför hotspot-regioner behöver undersökas vidare för de återstående generna.

Sammanfattningsvis visar vår studie att mutationer i *SF3B1* är en nyckelbiomarkör i KLL och har en mycket stark negativ inverkan på kliniskt utfall beräknat som tid till första behandling, även hos patienter i Binet stadium A och oavsett SHM-status. Här är också mutationer i *XPO1* relevanta i båda undergrupperna. Vi visar också att *TP53*-avvikelser är kliniskt relevanta enbart i U-KLL, medan de verkar ha en obetydlig eller begränsad effekt i patienter med M-KLL. Ur ett kliniskt perspektiv kan våra resultat hjälpa till att identifiera högriskpatienter inom den heterogena M-KLL-undergruppen med potentiella implikationer för val av behandling och uppföljning. Eftersom de flesta kliniska laboratorier för närvarande använder NGS-baserad genpanelsekvensering för att upptäcka *TP53*-mutationer, skulle det vara informativt att i fortsättningen utöka analysen till andra gener för att identifiera högriskpatienter i rutindiagnostik. Slutligen bör framtida ansträngningar för att utveckla prognostiska modeller som inkluderar genmutationer och andra etablerade prognostiska faktorer tillämpa ett tillvägagångssätt som även tar hänsyn till SHM-status. Det kan förhoppningsvis bana väg för precisonsmedicin för patienter med KLL.

LARRY MANSOURI, DOCENT VID INSTITUTIONEN FÖR MOLEKYLÄRMEDICIN OCH KIRURGI, KAROLINSKA INSTITUTET, LARRY.MANSOURI@KI.SE

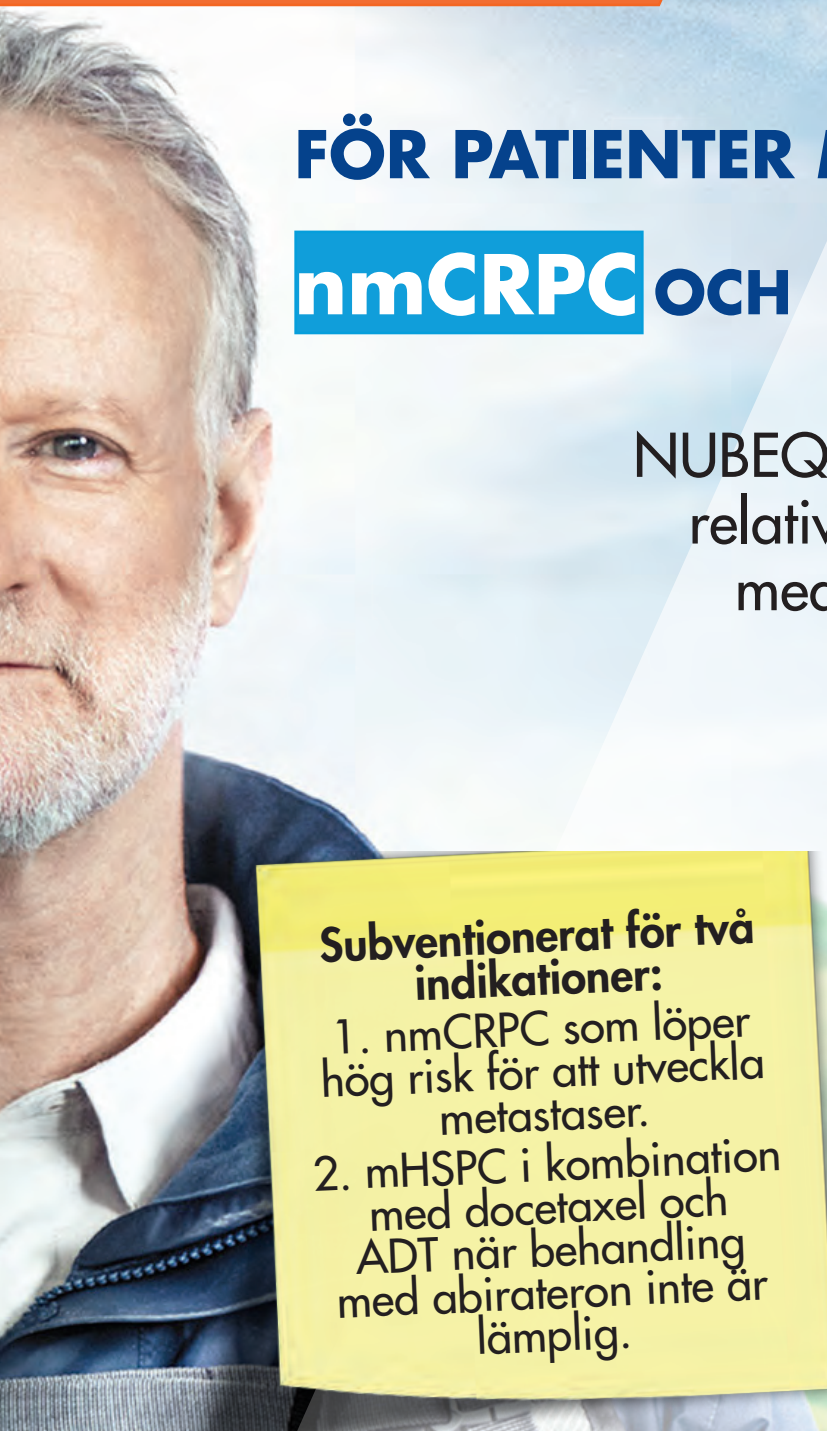


NUBEQA®
(darolutamide) 300 mg tablets

ORION PHARMA

BAYER

NY INDIKATION



FÖR PATIENTER MED

nmCRPC OCH NU ÄVEN mHSPC[1]

NUBEQA® reducerar relativ risk att dö med >30 %*[1]

Subventionerat för två indikationer:

1. nmCRPC som löper hög risk för att utveckla metastaser.
2. mHSPC i kombination med docetaxel och ADT när behandling med abirateron inte är lämplig.

Läs mer om NUBEQA®

PP-NUB-SE-0185-1 aug 2023

***mHSPC:** I ARASENS var total överlevnad primärt effektmått. HR: 0,68; 95 % CI: 0,56-0,80; P = 0,003. Den primära analysen utfördes efter att 533 dödsfall hade skett (229 [35,2%] i Nubeqa + docetaxel och ADT gruppen och 304 [46,5 %] i docetaxel och ADT gruppen). **nmCRPC:** I ARAMIS var metastasfri överlevnad primärt effektmått (Nubeqa 40,4 månader vs placebo 18,4 månader. HR:0,41; 95% CI: 0,34-0,50; P<0,001) och total överlevnad var ett sekundärt effektmått. HR: 0,69; 95 % CI: 0,53-0,88; P<0,001. Den slutliga analysen utfördes efter att 254 dödsfall hade skett (148 [15 %] i Nubeqa + ADT gruppen och 106 [19 %] i gruppen med endast ADT).

Referens: 1. NUBEQA SPC 02/2023.

NUBEQA® (darolutamid) 300 mg filmdragerade tabletter. ATC-kod: L02BB06 Rx,(F).
Indikation: NUBEQA är en androgenreceptorhämmare indicerad för behandling av 1) vuxna män med icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk för att utveckla metastaserad sjukdom, och 2) behandling av vuxna män med metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) i kombination med docetaxel och androgendeprivationsterapi (ADT). **Subventioneras endast för indikation 1 samt med begränsning för indikation 2 till när behandling med abirateron inte är lämplig.**

Kontraindikation: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne (laktos). Kvinnor som är eller kan bli gravida.
Varningar: Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT intervallet. Män ska använda en mycket effektiv preventivmetod under behandlingen samt en vecka efter avslutad behandling. Vid förhöjda levertransaminaser som tyder på idiosynkratisk läkemedelsinducerad leverskada relaterad till darolutamid, avbryts behandlingen med darolutamid permanent.
Biverkningar: För nmCRPC indikationen observerades; (≥ 1/10) trötthet, minskat antal neutrofiler samt ökad mängd bilirubin och ASAT. Andra viktiga biverkningar (≥ 1/100, < 1/10) innefattar ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt, utslag, smärta och frakturer. För mHSPC indikationen i kombination med docetaxel observerades; (≥ 1/10) hypertoni, utslag, minskat antal neutrofiler samt ökad mängd bilirubin, ASAT och ALAT. Andra viktiga biverkningar (≥ 1/100, < 1/10) innefattar frakturer och gynekomasti.
Datum för senaste översyn av SPC: 02/2023. För ytterligare information, pris samt före förskrivning vänligen läs produktresumé på fass.se.
Kontaktuppgifter: Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tel: 08- 580 223 00

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.
MA-M_DAR-SE- 0023-1. Augusti 2023



Karolinska Hematology Seminar organiseras och modereras som alltid av Magnus Björkholm, professor vid Karolinska Institutet.

Karolinska Hematology

bjöd på brett och högklassigt innehåll

I början av september gick årets upplaga av Karolinska Hematology Seminar av stapeln. Som vanligt inleddes seminariet med en kort introduktion av dess organisatör och moderator, Magnus Björkholm, professor vid Karolinska Institutet.

Seminariet har under alla år erbjudit uppdateringar av internationell expertis med bred täckning av hematologins alla olika ämnen. Även om programmet i år var kortat till en dag, och liksom föregående år hölls virtuellt, så var innehållet brett och högklassigt precis som vanligt.

I år avhandlades flera ämnen där stora framsteg sker snabbt: akut myeloisk leukemi (AML), myelom, kronisk lymfatisk leukemi (KLL), hemoglobinopatier och inte minst artificiell intelligens (AI). Ett nytt, uppskattat inslag i år var inbjudna experter från Sverige som bidrog med frågor och diskussion efter flera av föredragen.

Den första föreläsningen för dagen var ett state of the art-föredrag om kunskapsläget kring behandling av myelom och gavs av professoroch överläkare María-Victoria Mateos vid Universitetet i Salamanca, Spanien. Dr Mateos började med att konstatera att de senaste decenniernas utveckling och implementering av nya läkemedel har inneburit förbättrad överlevnad för många patienter med myelom. Hon ställde den återkommande frågan – kommer myelom att bli en botbar sjukdom? Än är vi inte där, även om en överlevnadsplatå om ca 50 procent nåtts i flera kliniska behandlingsstudier.

Patienter med myelom är en heterogen och ofta äldre patientgrupp varför Dr Mateos menade att målet för mye-



Seminar 2023

lombehandling bör vara långtidsöverlevnad upp till 20 år med bibehållen livskvalitet. För att uppnå det tror hon att det kommer att vara essentiellt att nå så djupt behandlingssvar som möjligt med given behandling, det vill säga så låg measurable residual disease (MRD) som möjligt. Med dagens mätmetoder kan MRD mätas ner till så låga nivåer som en kvarvarande myelomcell på 10^{8}. Mateos fortsatte med att konstatera att studier är samstämmiga i att djup, bestående MRD är en mycket viktig prognostisk faktor. Hur ska då detta uppnås? För att besvara denna fråga fortsatte Mateos sitt föredrag med att gå igenom olika faser av myelom och aktuella rekommendationer vid respektive tillstånd.

För patienter med MGUS (monoklonal gammopati av obestämd signifikans) vet vi att en stor andel aldrig progredierar till myelom. Dr Mateos uppgav således att det vore idealt att på ett effektivt sätt kunna sålla ut de patienter med störst risk för sjukdomsprogress för att undvika onödiga utredningar och uppföljningar för patienter med låg risk att utveckla symtom/behandlingskrävande sjukdom. Med hjälp av den heltäckande populationsbaserade studien iStopMM på Island, där alla invånare som är 40 år eller äldre erbjudits att delta, har mer pålitliga modeller för att förutspå vilka som behöver genomföra benmärgsundersökningar utvecklats[1]. Intressant nog har man i samma nationella studie visat att prevalensen av icke-symtomatiska myelom är högre än man tidigare trott.

Asymtomatiska myelom är således troligen vanligare än vad som tidigare varit känt[2]. Hur dessa patienter bäst tas om hand är omstritt. Enligt Dr Mateos



Magnus Björkholm välkomnar María-Victoria Mateos vid Universitetet i Salamanca, Spanien, till seminariet. Teknikerna Charlie Åberg och Aras Ali ser till att sändningen håller hög kvalitet vad gäller både bild och teknik.

finns det vissa data som talar för att tidigt insatt behandling med kurativ intention kan vara botande för en liten andel av patienter med asymtomatiskt myelom. I en studie där hon själv varit delaktig förblev 23 procent av patienter med asymtomatisk myelom, som behandlats med carfilzomib (Kyprolis), lenalidomid (Revlimid) och dexametason (KRD) följt av högdosbehandling och autolog stamcellstransplantation, MRD-negativa efter fyra år[3]. Huruvida det är försvarbart att ge potentiellt mycket toxisk behandling till patienter utan symtom är dock långt ifrån självklart.

För patienter med symtomatiskt myelom råder dock inget tvivel om att behandling ska ges. Med vilka preparat, och i vilken kombination, är dock inte lika självklart i och med dagens rejält utökade behandlingsarsenal. Mateos konstaterade att det faktum att alternativen är så många, och att de kombinationer som oftast används i kliniken sällan har jämförts mot varandra i kliniska studier, försvårar författandet av behandlingsriktlinjer. Helt klart är dock att det finns mycket att välja på och att flera av det senaste decenniets nya tillskott tagit plats i första linjens behandling.

I nuvarande europeiska riktlinjer rekommenderas lenalidomid (Revlimid) i kombination med dexametason plus antingen bortezomib (Velcade) (VRD) eller daratumumab (Darzalex) (D-RD)[4]. Uppdaterade data från Griffinstudien, där patienter med myelom som inte var transplantationskandidater randomise-

rades till VRD med eller utan daratumumab, har dock visat större andel patienter med MRD-negativitet och komplett remission i armen med VRD+daratumumab varför många anser att denna regim nu bör bli standardbehandling[5]. Troligen behöver dock inte alla patienter behandlas så intensivt och Mateos betonade att individuellt anpassad behandling baserad på MRD-nivå och genetiska riskfaktorer troligen kommer att inverka än mer på vilken behandling som väljs i framtiden. Exempelvis förordade Dr Mateos Dara-RD som standardbehandling till äldre patienter utan högriskfaktorer men betonar också att det för äldre patienter förstås alltid behöver tas hänsyn till komorbiditet och patientens skörhet.

ALLT FLER BEHANDLINGSALTERNATIV

För patienter med återfall av myelom efter första linjens behandling har utbudet av potentiella behandlingsalternativ ökat avsevärt de senaste åren. Dr Mateos uppgav att val av nästa linjes behandling alltid bör baseras på vad patienten behandlats med tidigare, underhållsbehandling, hur lång tid det gått sedan senaste behandling samt förstås den individuella patientens allmäntillstånd. Helt klart är dock att både BCMA-bindande CAR T-cellsbehandling och BCMA/CD3 bispecifika antikroppar förbättrat behandlingsmöjligheterna och överlevnad för patienter med svårbehandlade myelom. Exempelvis visade Cartitude-4-studien bättre progressionsfri överlevnad med CAR T-cellsbehandlingen Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti) än med standard återfallsbehandling[6]. Dr Mateos tror att det framför allt är den djupare MRD-nivå som nås med CAR T-celler som förklarar den förbättrade överlevnaden, men betonade samtidigt att jämförelsearmen i den aktuella studien inte var optimal. Patienter med myelom som har multipla återfall är fortsatt en grupp där fler och bättre behandlingsalternativ behövs. Vid snabb sjukdomsprogress hinner inte alltid CAR T-celler tillverkas och här menade Dr Ma-



María-Victoria Mateos ställde den ständiga frågan om myelom kommer att bli en botbar sjukdom? Än är vi inte där, men studier visar på allt hoppfullare resultat.



Efter Paolo Ghias föreläsning, som fokuserade på vad som egentligen driver KLL-sjukdomen, ledde docent Lotta Hansson, inbjuden som representant för svenska KLL-grupppen, en uppskattad frågestund.



teos att bispecifika antikroppar kommer att ha en viktig plats i behandlingsarsenalen. Uppföljningstiden för patienter som har behandlats med bispecifika antikroppar är ännu ganska kort, men resultaten med preparat såsom teclistamab (Tecvayli) och elranatamab (Elrexfio) är likväl hittills mycket lovande. Dr Mateos avslutade sitt föredrag med en förhoppning om att alla nya läkemedel, inklusive bispecifika antikroppar och CAR T-celler, kommer innebära att framtiden ser ljusare ut för patienter med myelom.

Näste talare för dagen var professor Paulo Ghia från San Rafaele Institutet i Milano, Italien. Till skillnad från Dr Mateos kliniska föredrag fokuserade professor Ghia på biologin vid KLL och vad det egentligen är som driver KLL-sjukdomen. Som utgångspunkt för detta började han med att konstatera att patienter med KLL som behandlas med BTK-hämmaren ibrutinib på gruppnivå idag uppvisar nästan samma förväntade överlevnad som bakgrundsbefolkningen. Hur nådde vi hit, och vad är det egentligen vi förstått av patogenesen vid KLL som möjliggjort dessa framsteg?

LÅNGSAM GENETISK UTVECKLING

Ghia menade att den genetiska utvecklingen av KLL är ganska långsam och att den initieras av antigenstimulering av en normal, frisk B-cell. Det här ger bland annat upphov till de kända genetiska avvikelserna vid KLL såsom deletion 17p, deletion 13q och 11q samt trisomi 12. Ghia berättade dock att dessa avvikelser ibland finns redan hos patienter med minimal KLL-sjukdom, så kallad monoklonal B-cells-lymfocytos (MBL). Många patienter med MBL utvecklar aldrig KLL. Det här menade professor Ghia är ett tydligt tecken på att det är mycket mer än de genetiska avvikelserna som driver sjukdomsutvecklingen vid KLL. Han tror istället att förändringar i mikromiljön är det som i stor utsträckning driver sjukdomsutvecklingen. Exempelvis har Ghias forskargrupp visat att KLL-celler inte kan utvecklas så länge CD4 T-celler finns kvar i mikromiljön. Att förekomsten av CD4 T-celler nedregleras är således troligen en viktig del av patofysiologin vid KLL. Likaså uppgav han att omgivande miljö med exempelvis fibroblaster och mesenchymala stamceller skyddar KLL-cellerna från att dö. Vidare vet vi sedan drygt 20 år att B-cellsreceptorn (BCR) är essentiell för KLL-cellens överlevnad och att

KLL-patienter med muterad BCR (muterad IGHV-gen) har bättre prognos än de som inte har muterad BCR[7]. Anledningen till att de med muterad IGHV-gen har bättre prognos tror Ghia beror på att deras BCR-receptorer har blivit ”immuna” mot den kontinuerliga antigenstimuleringen från BCR-receptorn. KLL-celler med omuterad BCR-receptor har dock också blivit utsatta för antigenstimulering men istället för att utveckla anergi mot stimuleringen menade Ghia att dessa KLL-celler istället upprätthåller ett starkt antigensvar. Det här leder till en ökad cellaktivering och celldelning varför Ghia menade att det kan förklara varför omuterad IGHV vid KLL är kopplat till sämre prognos. Indirekt torde det också förklara varför det är KLL-patienter med omuterad IGHV som har bäst behandlingseffekt av BCR-hämmare såsom ibrutinib (Imbruvica).



Lotta Hansson ställde mer kliniskt inriktade frågor till Paolo Ghia från San Rafaele Institutet i Milano, Italien.

Utifrån hur stimulerad en KLL-cell blir av BCR-stimulering har man också kunnat identifiera olika subtyper av KLL där exempelvis en subtyp som är ”resistent” mot antigenstimulering är kopplad till väldigt god prognos. I motsats finns en subtyp som trots att de är IGHV-muterade (och därmed borde vara associerade med god prognos) ofta leder till ett aggressivt sjukdomsförlopp till följd av väldigt starkt svar på antigenstimulering. Denna subtyp saknar dessutom högriskmarkören 17p deletion och riskerar alltså att misstas för en sjukdom med god prognos i kliniken. Ett möjligt sätt att identifiera denna subgrupp är istället via förekomst av SF3B1-mutation som är vanligt förekommande i denna subgrupp[8]. Professor Ghia fortsatte med att förklara att stark aktivering av BCR vid KLL också är anledningen till att BCL2-hämmaren venetoclax (Venclyxto) har god effekt vid KLL. Antigenstimulering av KLL-celler leder nämligen till aktivering av anti-apoptotiska proteiner såsom BCL2. När denna skyddsmekanism hämmas med hjälp av venetoclax går således KLL-cellerna i apoptos.

Slutligen ställde Ghia den retoriska frågan: vad är hönan och vad är ägget vid uppkomsten av KLL? Är det genmutationer som driver och skapar den mikromiljö som krävs för att KLL-cellerna ska kunna överleva, eller är genmutationerna en sekundär effekt av antigenstimulering orsakad av mikromiljön? Svaret på detta vet vi inte än. Oavsett har ökad biologisk förståelse för uppkomsten och utvecklingen av KLL redan lett till stora behandlingsframgångar.

STOR PÅVERKAN PÅ IMMUNSYSTEMET

Professor Ghias föreläsning avslutades med en frågestund ledd av docent och överläkare Lotta Hansson, inbjuden som representant för svenska KLL-gruppen. Hon ställde en rad mer kliniskt riktade frågor till Ghia. Bland annat undrade Lotta Hansson om Ghia tror att cytostatikabaserad behandling fortfarande har en plats vid KLL-behandling. Ghia medgav att cytostatikakombinationer som FCR kan ha mycket god och långvarig effekt framför allt hos yngre, IGHV-muterade patienter med KLL men uppgav att han trots det inte längre använder det på grund av risken för akuta och långsiktiga biverkningar. Vidare diskuterades varför CAR T-cellsbehandling och bispecifika antikroppar inte har visat någon övertygande effekt vid KLL, till skillnad från vid de flesta andra lymfom. Här menade Ghia att det i sig talar för KLL:s stora påverkan på immunsystemet. Behandlingar som är beroende av immunsystemet för att fungera, såsom CAR T-celler och bispecifika antikroppar, riskerar därmed att inte ha så bra behandlingseffekt vid KLL.

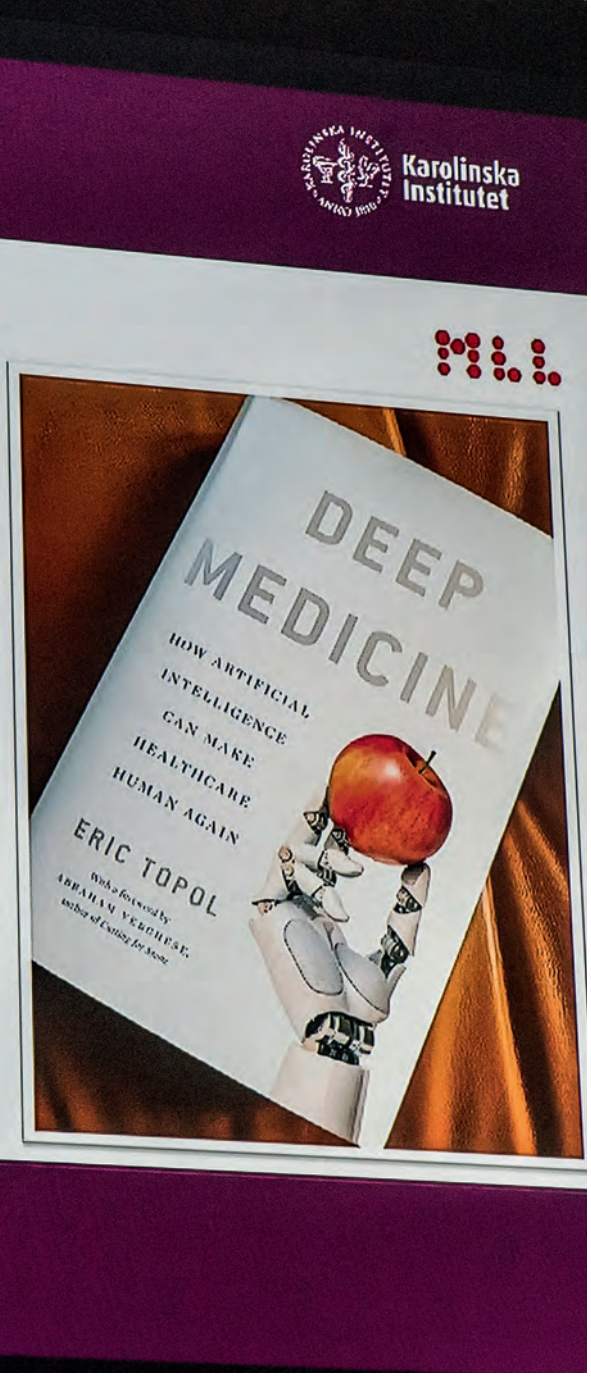
Seminariet fortsatte sedan med ett föredrag om en troligen stor framtida spelare inom hematologi, artificiell intelligens (AI). Föreläsningen hölls av professor Torsten Haferlach, medgrundare och drivande i Münchens leukemilaboratorium. Han var inbjuden för att tala om AI inom hematologi med fokus på diagnostik. Hematologisk diagnostik och utredning är ofta både svår och tidskrävande och professor Haferlach gav en grundlig genomgång kring hur han tror att AI kan komma att bli en stor hjälp för både diagnostik och behandling av patienter med hematologiska sjukdomar. Inte minst betonade han vikten av skyndsam identifikation av genetiska avvikelser vid hematologiska sjukdomar, särskilt när ett ökat antal riktade behandlingar nu finns tillgängliga vid förekomst av vissa mutationer. Här tror Haferlach att användandet av AI kommer bli essentiellt för tillräckligt snabb och effektiv diagnostik. Genetiska analyser genererar mycket brus, vilket innebär tidskrävande bearbetning och datahantering för att kunna tolka och använda resultaten. Med hjälp av AI-algoritmer har Haferlach och hans forskargrupp visat att tiden till färdig analys kan kortas påtagligt[9]. Han betonade dock noga att det finns en hel del potentiella fallgropar med den snabba utvecklingen av AI. Exempelvis är det viktigt att en AI-algoritm blir tränad på en stor och pålitlig datasamling för att inte bli ”lurad” och ge felaktiga svar. I takt med den snabba ökningen av användande och utveckling av AI menade Haferlach att det finns en risk att algoritmer inte testas tillräckligt gediget och därmed inte håller måttet. Han efterlyste därför en standard för hur algoritmer ska utvecklas och utvärderas samt att de testas i stora validerade kohorter så att vi i framtiden ska kunna lita på AI i större utsträckning[9, 10].

Ett av de områden inom hematologisk diagnostik där AI har kommit längst i att assistera rutindiagnostiken



Professor Torsten Haferlach, medgrundare och drivande i Münchens leukemilaboratorium gav en översikt av det högaktuella ämnet AI – här förstås inom hematologi och med fokus på diagnostik.

vid Münchens leukemilaboratorium är den morfologiska diagnostiken av blodutstryk. I en prospektiv studie med över 29 000 patienter testades cellräkning av blodutstryk med hjälp av en AI-algoritm. Haferlach och hans forskargrupp fann att deras tränade AI-algoritm hade >95 procents överenstämmelse med bedömningen gjord av erfarna hematopatologer[11]. Skillnaden var att AI kunde genomföra analysen på någon minut. AI-algoritmen gav också information om hur säker den var på sin bedömning, vilket kunde hjälpa till att avgöra hur noggrant resultatet behövde kontrolleras. Metodiken är nu införd i klinisk rutin på Münchens leukemilaboratorium, även om resultaten av cellräkningen av blodutstryk fortfarande kontrolleras av en människa. Utveckling av samma typ av algoritm för cellräkning av benmärgsutstryk pågår, men redan här har det visat sig vara svårare att få korrekta bedömningar då antalet celltyper och omgivande strukturer är fler. Med träning når dock AI-algoritmen 92 procents överenstämmelse med bedömningen av



en hematopatolog. Likaså kan algoritmen morfologiskt identifiera vissa genetiska avvikelser såsom PML-RARA, vilket kan användas för att påskynda den ordinarie analysen för att påvisa den specifika genetiska förändringen[12].

DRAMATISKT SKIFTE MED AI

Sammantaget konstaterade Haferlach att AI:s intåg inom hematologin kommer att innebära ett dramatiskt skifte för hur vi arbetar. Dels genom att AI i viss utsträckning kommer att ersätta några personalkategorier men också via att AI kommer ge oss möjlighet till allt mer komplexa analyser av stora material. Återigen belyste Haferlach vikten av AI:s hjälp för att tolka resultat från genpaneler, men framför allt av helgenomsekvensering. I framtiden tror Haferlach att helgenomsekvensering helt kommer att ersätta alla de olika analyser som görs idag då helgenomsekvensering på sikt kommer kunna fånga allt på ett både billigare och snabbare sätt. Här är dock AI obligat då det fort blir en oöverskådligt stor mängd data som ska tolkas/kategoriseras för den otroligt stora och heterogena gruppen hematologiska sjukdomar. I en studie gjord på 325 fall i deras egen databas har helgenomsekvensering som tolkats med hjälp av deras AI-algoritm dock hittills visat lovande resultat med korrekt diagnos i 86 procent av fallen jämfört med gold standard[13].

En utmaning i takt med ökad användning av AI och helgenomsekvensering, som Haferlach lyfte, är datalagringskapacitet. En helgenomsekvensering kräver idag 750 GB lagringsutrymme. Det är således tydligt att lagringsplats och kostnaden för den kommer att bli en viktig fråga att lösa. Oavsett avslutade Haferlach sitt anförande med att AI helt klart är framtiden. När han fick frågan om han tror att det kommer att bli kostnadseffektivt är svaret tydligt: ja. Analyserna blir snabbt billigare och det faktum att en utebliven alternativt felaktig diagnos också utgör en stor kostnad gör att han känner sig säker på att det är metodik som kommer vara essentiell inom hematologisk sjukvård framöver.

Nästa föreläsning hölls av Maria Domenica Cappellini, professor vid Universitetet i Milano. Hon har ägnat sin yrkeskarriär åt att studera hemoglobinopatier och är en stor auktoritet på ämnet. Hon började sitt anförande med en introduktion om patogenesen vid thalassemi där hon förklarade hur imbalansen mellan alfa- och beta-kedjor i hemoglobinet kan leda till så svåra och kroniska symtom för vissa patienter med thalassemi. I korthet beskrev hon att det resulterar i ineffektiv erytropoes som i sig kan orsaka stor skada i kroppen. När de skadade röda blodkropparna når blodbanan går de i hemolys. Hemolysen i sig orsakar sedan vävnadsskada, hyperkoagulabilitet och ökar risken för gallsten. Likaså leder den ineffektiva blodbildningen i sig till järninlagring som på sikt kan ge organskada. Anemin som orsakas av hemolysen leder vidare till extramedullär blodbildning som i sig kan ge upphov till leverfibros, splenomegali, osteoporos, bensår mm. Cappellini konstaterade också att de underliggande genetiska förändringarna som ger upphov till den varierade kliniska bilden vid thalassemi ofta upplevs som svåröverskådliga.

Cappellini lugnade dock en eventuellt förvirrad åhörare med att det i klinisk praxis framför allt är transfusionsbehovet, snarare än genotyp, som är avgörande för behandling och uppföljning. För att minska risken för ovanstående komplikationer är just transfusioner en hörnsten i behandling av thalassemi. Transfusioner är det som mest effektivt motverkar bieffekterna av ineffektiv blodbildning. Här redovisade Cappellini resultat från hennes forskargrupp där de visat att en Hb-nivå >100 g/l minskar risken för utveckling av allvarlig morbiditet vid thalassemi, även hos dem som inte är helt transfusionsberoende[14]. Cappellini menade att målet bör vara att hålla en Hb-nivå >95 med en Hb-nivå om ca 140–150 efter transfusion för att så effektivt som möjligt minska den ineffektiva erytropoesen. Oavsett antal transfusioner har patienter med thalassemi risk för järninlagring varför kelering också är en hörnsten i behandlingen. I takt med att nya kelerare, som kan tas peroralt, dykt upp på marknaden har patienters efterlevande till sin kelerande behandling förbättrats. Att detta har en direkt korrelation till förbättrad överlevnad är nyligen visat i en longitudinell studie av drygt 700 patienter med thalassemi som följts i Italien[15].

ÖKANDE ÅLDER – STIGANDE RISK

Detta omhändertagande är förstås en kronisk, livslång behandling varför Cappellini betonade att behandling som leder till bot av thalassemi förstås vore allra mest önskvärt. I dagsläget består sådan behandling i princip endast av allogen stamcellstransplantation. De potentiellt allvarliga biverkningarna av en stamcellstransplantation gör dock att detta främst är aktuellt för de allra svåraste fallen. Likaså är det tydligt visat att riskerna ökar i takt med stigande ålder varför det främst är barn med svår thalassemi med tillgång till en lämplig syskondonator som blir kandidater för allogen stamcellstransplantation.

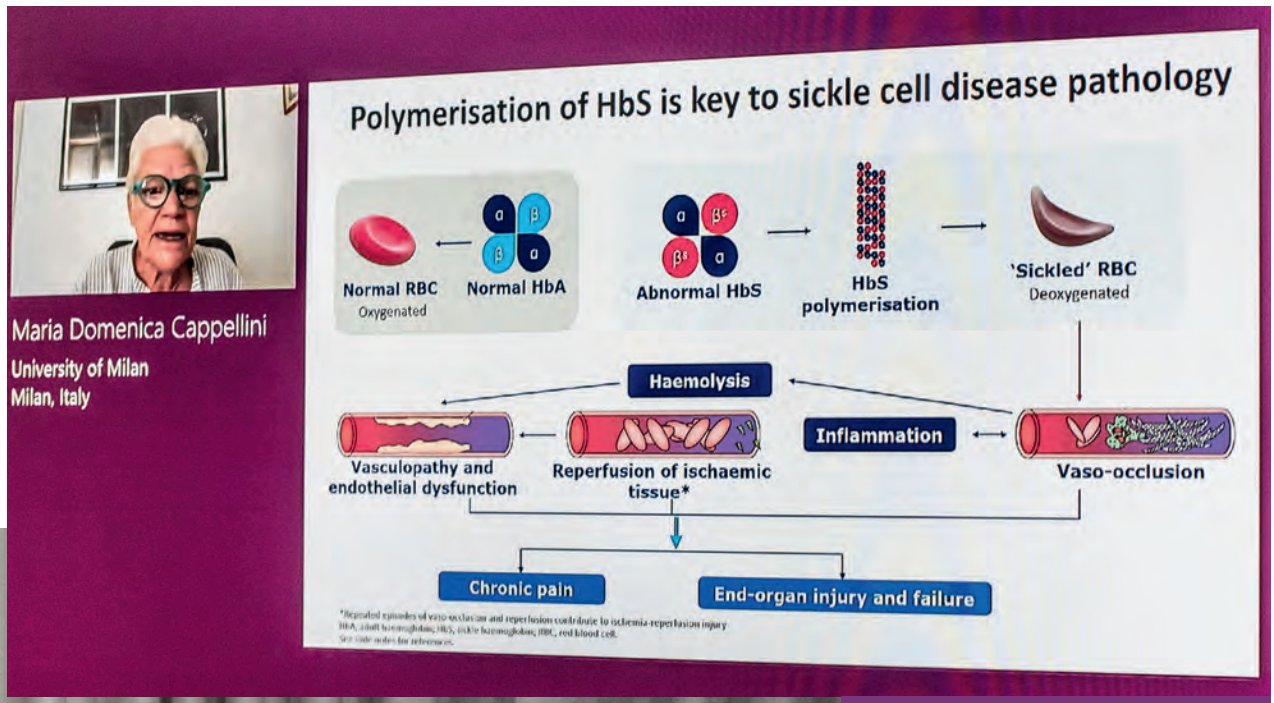
Glädjande nog sker dock utvecklingen av genterapi för att behandla thalassemi fort. Här modifieras hemoglobingenerna i hematopoetiska stamceller som sedan

återförs till patienten. Även denna behandling kräver dock förberedande behandling med cytostatika, vilket förstås är associerat med risk för biverkningar. Ett stort antal studier pågår där patientantalen dock fortfarande är små. Cappellini gick igenom resultaten från några studier med genterapi. I en studie med preparatet Betibeglogene Autotemcel (Zynteglo), som inkluderade 23 barn och vuxna med thalassemi blev exempelvis 21 transfusionsfria efter behandling[16]. Preparatet godkändes initialt för användning både i USA och Europa men finns för närvarande endast tillgängligt i USA.

Utöver potentiellt botande behandling har även nya farmakologiska preparat utvecklats. Ett sådant är luspatercept (Reblozyl). Det är ett preparat som påverkar utmognaden i sena stadier av erytropoesen. I den placebokontrollerade, randomiserade studien Believe kunde 20 procent av patienterna som behandlades med luspatercept minska sitt transfusionsbehov med >33 procent jämfört med 4.5 procent av dem som fick placebo[17]. Med ökad uppföljningstid menade dock Cappellini att denna andel ökar, och uppgav att det tar längre tid än man trodde när man designade studien att se ett behandlingssvar på luspatercept. Likaså verkar det vara patienter med ett moderat transfusionsbehov som har allra störst nytta av detta preparat. Hittills har dock luspatercept inte godkänts av TLV för användning i Sverige.

Cappellini fortsatte sedan sitt föredrag med en kort genomgång av den näst





Maria Domenica Cappellini, professor vid Universitetet i Milano, är en erkänd auktoritet inom ämnet hemoglobinopatier som hon ägnat hela sitt yrkesliv åt. Här ses hon även med Christian Kjellander, som ställde frågor, och Magnus Björkholm.

vanligaste hemoglobinopatin, sickelcellssjukdom (SCD). Här är patofysiologin ännu mer komplicerad än vid thalassemi. Grundorsaken är dock även här de felformade röda blodkropparna vilka bland annat ger upphov till hemolys, vasoocklusion med sekundär vaskulopati och inflammation. Obehandlat leder detta till organskador, kronisk inflammation och smärta. Här är fortsatt hydroxyurea (Hydrea) en hörnsten i behandlingen men förhoppningsvis kommer fler preparat snart att finnas tillgängliga även för behandling av sickelcellssjukdom. Exempel på ett sådant är voxelotor (Oxbryta) som har visat sig tolerabelt men enligt Cappellini utan dramatisk effekt. Även för sickelcellssjukdom utvecklas genterapi. Exempelvis har genterapin lovotibeglogene autotemcel (Lentiglobin) i en fas 1-2-studie med 43 patienter visat minskad hemolys och regress av vasoocklusiva kriser[18].

ÖKAD RISK FÖR TROMBOS

Till Cappellinis föredrag var överläkare Christian Kjellander från S:t Görans



Magnus Björkholm flankeras av Christian Kjellander (till vänster) vid Sankt Görans sjukhus och Martin Jädersten vid Karolinska Universitetssjukhuset.

sjukhus i Stockholm, som sitter med i den svenska vårdprogramsgruppen för thalassemi, inbjuden som panelist. I och med att professor Cappellini lett den randomiserade luspaterceptstudien passade Dr Kjellander på att fråga angående potentiella biverkningar av preparatet. Professor Cappellini uppgav att de sett en ökad trombosrisk hos patienter som behandlats med luspatercept men att de patienter som drabbats av trombos haft riskfaktorer för detta även före start av behandlingen. Hon rekommenderade dock att man bör överväga förebyggande blodförtunnande behandling till patienter med andra riskfaktorer för trombos när de behandlas med luspatercept. Vidare diskuterade de hydroxyureas eventuella roll som behandling vid thalassemi. Att preparatet är viktigt vid SCD råder det inget tvivel om, men huruvida det hjälper mot thalassemi är kontroversiellt. Cappellini uppgav att det inte finns evidens för Hydrea vid thalassemi, men att hon själv brukar använda det när patienter med thalassemi har besvär av aktiva extramedullära hematopoesmassor. Avslutningsvis konstaterade hon att nya och bättre behandlingsalternativ behövs för båda tillstånden. Förhoppningsvis finns sådana snart tillgängliga.

Seminariets sista föreläsning stod professor Lars Bullinger vid Universitetsjukhuset Charité i Berlin för. Ämnet som skulle avhandlas var akut myeloisk leukemi (AML). Professor Bullinger började sitt anförande med en historisk genomgång av AML som han menade har stått för upptäckten och förståelsen av en rad viktiga hematologiska lärdomar. Bland annat identifierades en av de första sjukdomsdrivande translokationerna (t(8;21)) just vid AML och det var också en av de första sjukdomar för vilken riktad behandling utvecklades 1985, ATRA mot akut promyelocyt leukemi.

Vidare var det en av de allra första cancersorterna som gensekvenserades. Bullinger uppgav dock att all denna nya kunskap inte lett till överlevnadsvinster vid AML förrän ganska nyligen, när tillägg av midostaurin (Rydapt) förbättrade överlevnaden vid FLT3-muterad AML i RATIFY-studien[19]. Anledningen till detta tror Bullinger är den stora genetiska heterogeniteten vid AML och att det krävs riktad och innovativ studiedesign med stora patientgrupper och noggrann genetisk kartläggning för att visa effekt av riktade läkemedel för vissa genetiska subgrupper. I takt med att i princip alla patienter med AML genomgår genetisk kartläggning med myeloid genpanel ökar dock förståelsen för förändringar av betydelse i snabb takt och många kliniska studier på specifika genetiska subgrupper av AML pågår för närvarande[20].

Bullinger menade dock att det står helt klart att vi har lämnat ”one size fits all”-handläggning vid AML. För patienter med AML som tål intensiv behandling kommer troligen daunorubicin + cytarabin kvarstå som behandlingsbas, men med tillägg av riktad behandling utefter genetiska avvikelser. Exempelvis är det redan klinisk praxis att alla patienter med förekomst av CBF, dvs t(8;21) ska ha tillägg av gemzutumab ozogamicin (Mylotarg) samt att de med FLT3-mutation ska ha tillägg av en

FLT3-hämmare (exempelvis midostaurin). Framöver är det också troligt att patienter med mutation i IDH1 eller IDH2 kommer att rekommenderas tillägg av ivosidenib (Tibsovo) respektive enasidenib (Idhifa). För mer sköra patienter som inte bedöms tåla intensiv cytostatikabehandling har behandling redan skiftat till BCL2-hämmaren venetoclax (Venclyxto) i kombination med hypometyleraren azacitidine (Vidaza).

GENETIKEN ALLT VIKTIGARE

Bullingers föredrag anknöt sedan till några av huvudpoängerna i professor Haferlachs föreläsning tidigare under dagen när han konstaterade att genetisk testning, och snabba svar på dessa analyser, redan nu är obligat för optimal behandling av AML. Vidare har utvärdering av behandlingssvar vid AML revolutionerats i samband med möjligheten att analysera och följa MRD. Vidare nämnde Bullinger att ännu fler variabler såsom förhållanden i tumörens mikromiljö troligen också kommer att visa sig påverka prognos och behandlingsval. Bullinger spådde därför att vi i framtiden kommer att ha tillgång till, och använda oss av, ännu mer granulär och detaljerad data för varje patient, till exempel med hjälp av singel-cell-sekvensering.

Att genetiken blir allt viktigare vid AML menade Bullinger är tydligt i både WHO och European Leukemia networks (ELN) senaste AML-klassifikationer[21, 22]. Dels har den genetiska indelningen förfinats och genetiska avvikelser som är mer tydligt associerade med myelodysplastiskt syndrom (MDS) respektive AML förtydligats. Likaså är det intressant att se att exempelvis AML med FLT3-mutation utan förekomst av annan högriskmutation bytt riskgrupp från högrisk till intermediärrisk sjukdom, troligen tack vare införandet av FLT3-hämmarna[23]. Liknande justeringar tror Bullinger kommer att ske också för andra subgrupper framöver i takt med optimerad, individualiserad behandling.

Vissa genetiska avvikelser vid AML är dock fortfarande associerade med dyster prognos. För patienter med högriskgenetik menade Bullinger att den liposomala beredningen av daunorubicin och cytarabin, CPX-531 (Vyxeos) är ett lovande alternativ. I en randomiserad studie där CPX-531 jämfördes med standardberedning av daunorubicin+cytarabin för patienter 60-75 år med högrisk AML var CPX-531 associerad med bättre överlevnad[24]. Särskilt patienter med mutation i TP53 kan enligt Bullinger tänkas gagnas av CPX-531 då det är välkänt att de har dåligt behandlingssvar på exempelvis venetoclax (Venclyxto) + azacitidine.

Även Bullingers föreläsning avslutades med en frågestund med en inbjuden expert på området, denna gång en av Sveriges ledande AML-experter, överläkare Martin Jädersten från Karolinska Universitetssjukhuset. Dr Jädersten lyfte en aktuell fråga inom AML: hur viktigt är det att vara i MRD-negativ remission inför allogen stamcellstransplantation? Här menade Bullinger att det förstås är viktigt men att det ofta inte lönar sig att fortsätta med cytostatika på patienter som uppenbart inte haft ett bra svar på cytostatika utan rekommenderade i så fall riktad behandling i den utsträckning det finns tillgängligt. Han medgav dock att ett alternativ också kan vara att gå vidare direkt till allogen stamcellstransplantation, även om han uppgav att det blir ett högriskprojekt. Lämpligt nog avslutades frågestunden på ett tema som förenar hela dagens seminarium: vikten av genetik och behov av nya metoder att analysera den stora massan av data. Här var både Bullinger och Jädersten överens om att helgenomsekvensering troligen kommer att kunna ersätta all annan genetisk diagnostik vid AML inom en inte alltför avlägsen framtid.

Karolinska Hematology Seminar bjöd således även i år på detaljerad uppdatering på bred hematologisk front. Med tanke på den snabba utvecklingen inom hematologi kommer det att bli väldigt spännande att se hur många nya behandlingar och vilken ny genetisk kunskap som har implementerats i kliniken lagom till nästa års seminarium.

Fotnot: Seminariet genomfördes med stöd av Roche, Pfizer och Bristol Myers Squibb.

REFERENSER:

1. Eythorsson E, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, Reed ER, Sigurdardóttir GÁ, Vidarsson B, et al. Predicting the Need for Upfront Bone Marrow Sampling in Individuals with MGUS: Derivation of a Multivariable Prediction Model Using the Prospective Population-Based Istopmm Cohort. Blood. 2022;140(Supplement 1):266-7.



Mats Larsson tar emot frågor digitalt under överinseende av tekniker Aras Ali.

2. Thorsteinsdóttir S, Gíslason GK, Aspelund T, Rögnvaldsson S, Óskarsson J, Sigurðardóttir G, et al. Prevalence of smoldering multiple myeloma based on nationwide screening. Nat Med. 2023;29(2):467-72.

3. Mateos M-V, Martínez-López J, Rodríguez-Otero P, San-Miguel J, Gonzalez-Calle V, Gonzalez MS, et al. Curative Strategy (GEM-CESAR) for High-Risk Smoldering Myeloma (SMM): Post-Hoc Analysis of Sustained Undetectable Measurable Residual Disease (MRD). Blood. 2022;140(Supplement 1):292-4.

4. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(3):309-22.

5. Laubach JP, Kaufman JL, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, Chari A, et al. Daratumumab (DARA) Plus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Patients (Pts) with Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of Griffin after 24 Months of Maintenance. Blood. 2021;138(Supplement 1):79-.

6. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, Spencer A, Anguille S, Mateos M-V, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine. 2023;389(4):335-47.

7. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999;94(6):1848-54.

8. Minici C, Gounari M, Übelhart R, Scarfò L, Dühren-von Minden M, Schneider D, et al. Distinct homotypic B-cell receptor interactions shape the outcome of chronic lymphocytic leukaemia. Nature Communications. 2017;8(1):15746.

9. Walter W, Pohlkamp C, Meggendorfer M, Nadarajah N, Kern W, Haferlach C, et al. Artificial intelligence in hematological diagnostics: Game changer or gadget? Blood Rev. 2023;58:101019.

10. Nazha A, Elemento O, McWeeney S, Miles M, Haferlach T. How I read an article that uses machine learning methods. Blood Adv. 2023;7(16):4550-4.

11. Haferlach T, Nadarajah N, Haferlach C, Kern W, Pohlkamp C. Machine Learning Algorithm Correctly Identifies 95% of Cells in Differential Count of Blood Smears: A Prospective Study on >29,000 Cases and >17 Million Single Cells. Blood. 2022;140(Supplement 1):1909-10.

12. Hehr M, Sadafi A, Matek C, Lienemann P, Pohlkamp C, Haferlach T, et al. Explainable AI identifies diagnostic cells of genetic AML subtypes. PLOS Digital Health. 2023;2(3):e0000187.

13. Nadarajah N, Maschek S, Hutter S, Meggendorfer M, Kern W, Haferlach C, et al. Evaluation of a Transparent Artificial Intelligence (AI) Disease Classification System with Whole Genome Sequencing (WGS) and Whole Transcriptome Sequencing (WTS) Data in a Prospective Study with 325 Cases. Blood. 2022;140(Supplement 1):1915-6.

14. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Variations in hemoglobin level and morbidity burden in non-transfusion-dependent β-thalassemia. Ann Hematol. 2021;100(7):1903-5.

15. Forni GL, Gianesin B, Musallam KM, Longo F, Rosso R, Lisi R, et al. Overall and complication-free survival in a large cohort of patients with β-thalassemia major followed over 50 years. American Journal of Hematology. 2023;98(3):381-7.

16. Locatelli F, Thompson AA, Kwiatkowski JL, Porter JB, Thrasher AJ, Hongeng S, et al. Betibeglogene Autotemcel Gene Therapy for Non–β0/β0 Genotype β-Thalassemia. New England Journal of Medicine. 2021;386(5):415-27.

17. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T, et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β-Thalassemia. New England Journal of Medicine. 2020;382(13):1219-31.

18. Kanter J, Walters MC, Krishnamurti L, Mapara MY, Kwiatkowski JL, Rifkin-Zenenberg S, et al. Biologic and Clinical Efficacy of LentiGlobin for Sickle Cell Disease. New England Journal of Medicine. 2021;386(7):617-28.

19. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med. 2017;377(5):454-64.

20. Gerstung M, Papaemmanuil E, Martincorena I, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, et al. Precision oncology for acute myeloid leukemia using a knowledge bank approach. Nat Genet. 2017;49(3):332-40.

21. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703-19.

22. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. Blood. 2022.

23. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345-77.

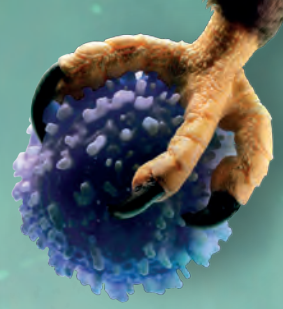
24. Lancet JE, Uy GL, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Stuart RK, et al. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. The Lancet Haematology. 2021;8(7):e481-e91.

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



FOTO: BOSSE JOHANSSON

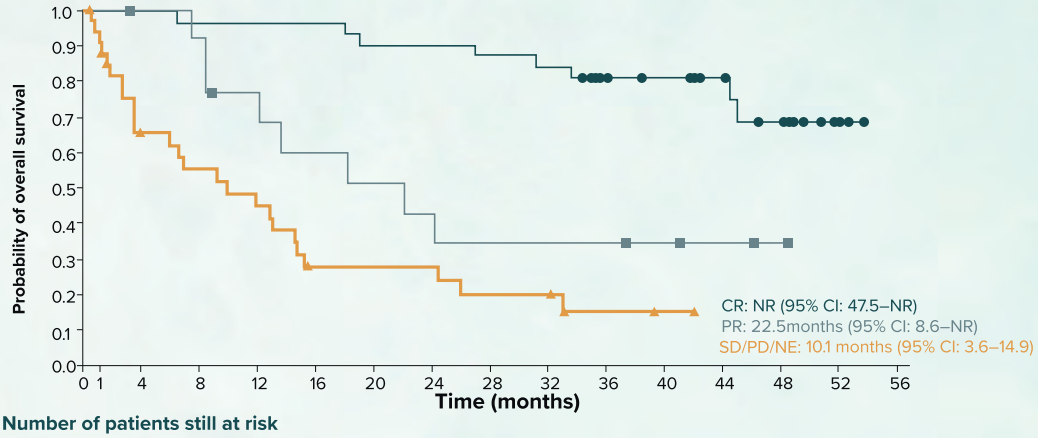
MINJUVI®
tafasitamab



MINJUVI® (tafasitamab): TREATMENT IN NTE R/R DLBCL

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

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



Number of patients still at risk

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

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

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

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

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

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Minjuvi (tafasitamab), 200 mg, pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Rx. EF. ATC-kod: L01FX12 Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar. **Indikation:** MINJUVI är indicerat i kombination med lenalidomid följt av MINJUVI monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt Bcellslymfom (DLBCL) som inte är lämpade för autolog stamcellstransplantation (ASCT). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substanseneller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** MINJUVI ska administreras av vårdpersonal med erfarenhet av behandling av cancerpatienter. För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel, ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras. Infusionsrelaterade reaktioner kan uppkomma och har rapporterats mer frekvent under den första infusionen. Patienter bör hållas under noggrann uppsikt under infusionen. Patienter bör rådas att kontakta sina vårdgivare om de upplever tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner inom 24 timmar efter infusionen. Förmedicinering bör administreras till patienter innan 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 (GCSF) bör övervägas, särskilt för patienter med neutropeni av grad 3 eller 4. Symtom eller tecken på infektion bör förväntas, utvärderas och behandlas. Trombocytopeni har rapporterats under behandling med tafasitamab. Uppehåll medsamtidig läkemedelsbehandling som kan öka risken för blödning bör övervägas. Patienter bör rådas att omedelbart rapportera tecken eller symtom på blåmärken eller blödning. Dödliga och allvarliga infektioner, inklusive opportunistiska infektioner, förekom hos patienter under behandling med tafasitamab. Patienter som har en aktiv infektion bör endast få tafasitamab om infektionen behandlas på lämpligt sätt och är väl kontrollerad. Patienter med historia av återkommande eller kroniska infektioner kan löpa större risk för infektion och bör monitoreras regelbundet. Patienter bör rådas att kontakta vårdgivare vid feber eller andra tecken på potentiell infektion. Patienter med stor tumörbörda och högproliferativa tumörer kan löpa större risk för tumörlyssyndrom. Hos patienter med DLBCL har tumörlyssyndrom observerats under 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 tafasitamabbehandlingen 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.

Incyte Biosciences Nordic AB
Barnhusgatan 3
111 23 Stockholm

Cancerrehabilitering – eftersatt område

Att vistas i naturen är läkande och att hitta vackra miljöer är ett viktigt inslag rehabilitering. Här allén vid Frötuna Gård.

Foto: Bosse Johansson



Det ibland svårbegripliga ordet cancerrehabilitering är på mångas läppar just nu. Behoven är stora, kunskapen finns, intentionerna är goda, lagen är tydlig och ett nytt vårdprogram lanseras under hösten. Ändå vittnar många om att det finns mycket kvar att göra för att hälso- och sjukvårdslagens ord: ”Alla patienter med cancer ska erbjudas cancerrehabilitering under hela vårdprocessen” ska bli verklighet i hela landet.

Enligt en aktuell rapport från Nätverket mot cancer uppgav hälften av de tillfrågade patienterna i en enkät att de inte erbjudits någon rehabilitering överhuvudtaget – och de flesta kände inte till att det är en rättighet.

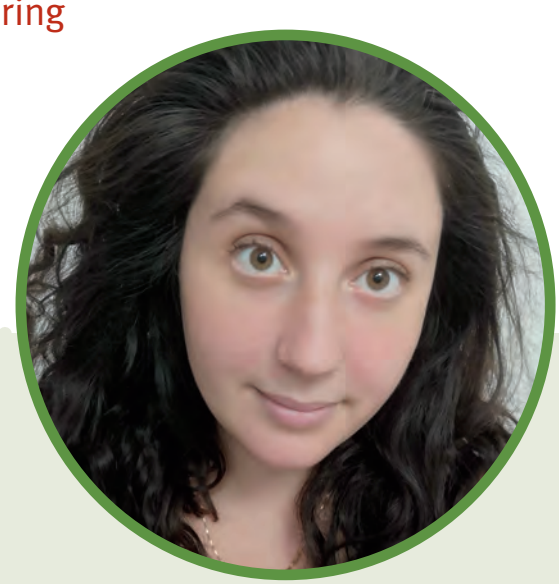
CancerRehabFonden, som bland annat erbjuder rehabveckor för cancerdrabbade, har i sin nya rapport undersökt läget i fem regioner och konstaterar att det finns en insikt om att eftervården av cancersjuka inte fungerar som det är tänkt, men att åtgärderna för förbättringar är otillräckliga.

I somras gav regeringen Socialstyrelsen i uppdrag att kartlägga cancerrehabiliteringen i regionerna. Uppdraget ska vara slutfört senast 28 juni 2024.

För att ta reda på vad cancerrehabilitering är, hur läget ser ut i landet och vad som behövs för att alla cancerpatienter ska få tillgång till det de har rätt till har Onkologi i Sverige ställt ett antal frågor till tio personer som på olika sätt är engagerade inom området.

Läs mer: **www.cancerrehabfonden.se/om-oss/cancerrehabrapporten**

Läs mer om rehabiltering på sidan 69!



Alexandra Andersson, legitimerad arbetsterapeut, aktiv i Nätverket mot gynekologisk cancer och inom patient- och närståendefrågor på internationell, nationell och lokal nivå (vårdprocessgrupper och vårdprogram):

1

Det finns ingen internationellt vedertagen definition av cancerrehabilitering. I vår förening utgår vi oftast från den definition som finns i Vårdprogrammet för Cancerrehabilitering och som ursprungligen kommer från Nordic Cancer Union. Vi tycker att den innehåller en helhetssyn på individen, att det kan handla om förebyggande insatser men också insatser för att minska följderna av cancersjukdomen och eventuell behandling. Syftet är att både patient och närstående ska kunna leva så bra som möjligt.

2

Vi får ofta höra både från patienter, närstående och vårdpersonal att den varierar oerhört mycket. Att rehabilitering som eventuellt erbjuds (om det erbjuds någon) saknar en helhetssyn på patient och närstående. Den rehabilitering du får beror exempelvis på vilken diagnos du har, din ålder och var du bor. Det är inte jämlikt och det är inte acceptabelt. En del regioner har kommit längre än andra. I vissa regioner är exempelvis vårdpersonalen duktig på att ”screena” både patient och närståendes behov medan i andra regioner får du inte ens en rehabiliteringsplan till Min Vårdplan. Inom bäckencancerrehabilitering anser vi att skillnaderna är ännu större. Ett exempel kan vara de vaginala stavarna, i en del regioner får du god information om hur du ska använda dem och du får mjuka silikonstavar, medan du i andra regioner kanske får bristande information och kommer hem med en hård plaststav.

3

Det är svårt att säga vad det allra största problemet är. Att de nationella vårdprogrammen för cancerrehabilitering och bäckencancerrehabilitering ännu inte är implementerade och inte anpassade till rådande regionala förhållanden är ett avgörande problem.

Det finns även brister med aktiva överlämningar, att vi inte använder digitala lösningar i tillräckligt stor utsträckning och att det saknas ett nationellt kvalitetsregister för cancerrehabilitering.

4

Att implementera de nationella vårdprogrammen för cancerrehabilitering och bäckencancerrehabilitering och anpassa dessa till rådande regionala förhållanden.

5

Vi arbetar med frågan på flera olika sätt, exempelvis genom att ta med oss patienters och närståendes berättelser och upplevelser in i våra möten med sjukvården i exempelvis arbetsgrupper. Vi arbetar också aktivt med påverkan och skapar ständig debatt om dessa frågor på olika sätt.

6

En jämlik och fantastisk cancerrehabilitering till både drabbade och närstående med en helhetssyn på individen, oberoende av diagnos, behandling, ålder eller bostadsort.

FOTO: PRIVAT





Annika Sjövall, docent och överläkare vid Kolorektalsektionen på Karolinska Universitetssjukhuset:

1

Insatser för att minska de fysiska och psykiska problem som sjukdomen och dess behandling kan orsaka.

2

Patientmängd och geografi gör att man måste lägga upp såväl vård som rehabilitering olika i olika delar av landet. Med det sagt finns säkerligen skillnader i hur stort engagemang man lägger ned i cancerrehabiliteringen. Skillnaderna mellan sjukhus och kliniker kan nog vara lika stora eller större än skillnader mellan regioner. Gemensamt är dock att cancerrehabiliteringsfrågor har blivit mer ”trendiga” och aktuella på senare år.

3

Bristande pragmatisk verkstad kring cancerrehabiliteringsfrågor, tror jag. Man har en benägenhet att tro att det behövs avancerade eller kostsamma insatser när det i själva verket mest är en viss tid och basala insatser som behöver läggas på de flesta patienter.

4

Ge en intresserad och pragmatisk person, förslagsvis sjuksköterska, uppdraget att starta en basal rehabiliteringsenhet på er vårdenhet (som med fördel hanterar flera diagnoser med likartade rehabiliteringsbehov). Hen ska tillse att alla patienter tillfrågas om fysiska och psykiska behov före, under och efter cancerbehandlingen samt tillse att dessa behov adresseras med basala åtgärder. Hen behöver ett team med fysioterapeut, arbetsterapeut, dietist och kurator kring sig (kan absolut vara fler beroende på diagnos), samt tillgång till psykolog och andra relevanta specialister att anlita vid behov.

5

Nationella arbetsgruppen Bäckencancerrehabilitering har regionala projektledare och koordinatorer som har möten och workshops med vårdgivare för att stödja arbetet med konkret uppbyggnad av cancerrehabiliteringen. Regionalt har vi i Stockholm tillgång till Centrum för Cancerrehabilitering dit alla patienter kan remitteras för såväl basal som mer avancerad rehabilitering.

6

Alla patienter har, som en självklar del i sin cancerbehandling, ett rehabiliteringsspår där fysiska och psykiska behov efterfrågas och adresseras.

ÖVRIG SYNPUNKT

Ibland tenderar man att mystifiera cancerrehabilitering till något oerhört speciellt och livslångt. Cancersjukdom är ett elände som många människor drabbas av. Det finns många andra eländen som kan drabba människor och cancer är inte nödvändigtvis det värsta. Vi ska inte göra det mer komplicerat än det är. Cancer är en sjukdom bland många. Patienten måste få stöd och hjälp att hantera de effekter själva cancerbehandlingen haft, men andra problem som cancerpatienten har med sig sedan tidigare kommer sannolikt inte cancerrehabiliteringen kunna råda bot på. En annan viktig sak att ha i åtanke är att cancerrehabilitering är något som patienten gör med stöd av vården. Vården kan inte rehabilitera en patient.

Fotnot:

Annika Sjövall arbetar 20 procent på Centrum för Cancerrehabilitering på en mottagning för patienter med fysiska symtom efter behandling mot cancer i lilla bäckenet. Hon är också ordförande i Nationella Arbetsgruppen för Bäckencancerrehabilitering som har skapat flera utbildningar, konferenser, workshops och webinarier om bäckcancerrehabilitering samt står även bakom Vårdprogrammet Bäckencancerrehabilitering.

FOTO: PÄR OLSSON



1 Vad är cancerrehabilitering?
2 Hur ser situationen ut i landet?
3 Brister? Största problemet?
4 Vad kan man göra för att förbättra? Den allra viktigaste åtgärden?
5 Hur arbetar du/ni med frågan?
6 Framtidsvision?

Ylva Svahn, verksamhetschef Centrum för cancerrehabilitering Stockholms läns sjukvårdsområde (SLSO):

1

I det nya vårdprogrammet i cancerrehabilitering som fastställs i höst kommer det att finnas en definition på cancerrehabilitering. Den kommer att vara vägledande för alla som arbetar i cancervården. I vår verksamhet har vi som övergripande mål att alla patienter ska få en långsiktigt fungerande vardag med bästa möjliga livskvalitet inom livets alla områden, fysiskt, psykiskt, socialt och existentiellt. Cancerrehabiliteringen fokuserar på de begränsningar och utmaningar som har med cancersjukdom eller cancerbehandling att göra. Till exempel försämrad fysisk funktion som nedsatt rörlighet eller tarmproblem som biverkan efter strålbehandling.

2

Tillgången till cancerrehabilitering varierar i landet. Detta beror bland annat på geografiska förutsättningar, tillgänglighet, kompetensförsörjning och regionala organisatoriska skillnader. Cancerrehabilitering kan vara organiserad på flera olika vis i regionerna och ändå möta patienternas behov på ett bra sätt trots skillnader.

3

Det är svårt att säga vad som är det största problemet. I Stockholm har vi fortfarande utmaningar med att identifiera rehabiliteringsbehov vid rätt tidpunkt för en del patienter. För vissa patientgrupper fungerar rehabiliteringskedjan bra och för andra patientgrupper finns ännu inte väl utarbetade rutiner. Kontinuitet och kompetensförsörjning på de stora sjukhusen i Stockholm är ett problem, inte bara för rehabiliteringen utan för cancervården i stort.

4

Det är också svårt att säga vad som är allra viktigast. Jag tror att en del kan vara att arbeta upp välfungerande rutiner på de behandlande klinikerna så patienterna får hjälp fort. Vi strävar efter att rehabiliteringen ska vara en självklar del av behandlingen redan från början. Om alla regioner skulle arbeta systematiskt med bedömning av rehabiliteringsbehov på ett likartat sätt skulle vi säkert se en förbättring.

5

Vi analyserar vårt remissinflöde och försöker ta kontakt med de kliniker som inte skickar så många remisser. Vi har kontakt med de olika processledarna inom Regionalt cancercentrum, chefer och andra nyckelpersoner på de olika klinikerna. Vi arbetade mycket aktivt med det under 2022 och det gav resultat i form av ökat remissflöde till vår verksamhet. Vi jobbar också ständigt med att utveckla vårt rehabiliteringsutbud så att det ska passa alla patientgrupper. Där är dialogen med behandlande kliniker och patienterna en viktig del.

6

Vi vill att alla patienter och närstående ska få det stöd de behöver för att fungera så bra som möjligt inom livets olika områden, fysiskt, psykiskt, socialt och existentiellt. Vi arbetar för att Centrum för cancerrehabilitering ska bli ett nationellt kunskapscenter för cancerrehabilitering. Målsättningen, likt andra kunskapscentrum i SLSO, är att bedriva klinisk verksamhet, forskning och professionsstöd av hög kvalitet.

FOTO: ANNA WRANGSJÖ



Pia Watkinson, generalsekreterare på CancerRehabFonden, och Susanne Liljenberg, verksamhetsansvarig på Frötuna Gård, är vana vid att välkomna gäster till uppskattade Rehabveckor.

Foto: Bosse Johansson



Kjell Ivarsson, nationell cancersamordnare SKR, ordförande Nollvision cancer, före detta hälso- och sjukvårdsdirektör i region Blekinge:

1

Cancerrehabilitering är olika verktyg, stöd och insatser för att kunna hitta tillbaka till vardagen under och efter sjukdomen. Insatserna bör starta redan under utredning för cancer, vid sjukdomsbesked och vid andra övergångar i vården och efter att den aktiva behandlingsfasen är över, under lång tid. Vilka insatser som behövs och när är mycket individuellt. Därför är återkommande behovsbedömningar viktiga utifrån individens behov och bästa. Rehabiliteringsinsatser kan delas in i fysisk, psykisk, existentiell och social rehabilitering. Exempel på insatser är krisstöd i samband med utredning och psykologiskt stöd och rådgivning såväl inför, under som efter avslutad cancerbehandling. Insatserna kan även utgå från mer fysiskt slag som exempelvis promenader och styrketräning.

2

Det finns skillnader i landet främst gällande resurser och bemanning. Tyvärr saknas det en nationell samlad bild över vilka cancerrehabiliteringsåtgärder som erbjuds till patienter runt om i landet, vilket försvårar möjligheterna till en god överblick.

3

Att det är brist på tillräckligt resursstark personal är ett stort problem. I och med att rehabiliteringsinsatserna sträcker sig över lång tid och många områden är flera vårdprofessioner involverade såsom psykolog, dietist, fysioterapeut, sexolog, uroterapeut och kurator, för att nämna några. Även kontaktsjuksköterska och läkare har en central roll i rehabiliteringsteamet.

4

Att ännu fler i samhället inser vikten av, och vinsterna med en effektiv cancerrehabilitering. Att inkludera patienternas perspektiv och önskemål i rehabiliteringsprocessen och erbjuda individanpassade insatser baserade på deras unika behov. Detta är en viktig faktor för att öka patienternas engagemang och motivation för rehabilitering. Egenvård är en central del i rehabiliteringsplanen och patienten är sin egen viktigaste resurs.



Cancerrehabilitering är en tidsbegränsad process med syfte att förebygga och reducera de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av cancersjukdomen och dess behandling. Rehabiliteringsåtgärderna ska ha tydliga mål och utfall, samt ge den enskilde patienten stöd och inspiration att ha ett så bra liv som möjligt. Den individuella behandlingsplanen ska upprättas i nära dialog mellan patient och behandlare.

– Nordisk cancerunions definition

> ***Att det är brist på tillräckligt resurs-stark personal är ett stort problem.***

5

RCC har tagit fram ett nytt vårdprogram för cancerrehabilitering för vuxna som lanseras under hösten (vårdprogrammet för barncancerrehabilitering håller på att bearbetas). I den presenteras en ny definition av vad cancerrehabilitering är. Ett annat avsnitt som får ta större plats är kopplingen mellan suicid och cancer och hur patienter bättre kan stöttas. RCC kommer fortsatt att stötta regionerna för att underlätta implementeringen av vårdprogrammet. Samverkan mellan olika vårdnivåer och patientens egen påverkan är viktig och behöver utvecklas genom olika former av stöd.

6

Att höja kunskapsnivån och medvetenheten såväl bland patienter som bland vårdpersonal. Att tidigt i sjukdomsförloppet sätta in rätt insatser som bidrar till förbättrad livskvalitet för patienten, och som på sikt underlättar deras återgång till vardagen och arbetslivet.

FOTO: MICKE LUNDSTRÖM



Frisk luft, långa promenader i vacker natur är viktiga faktorer för återhämtning.

Foto: Bosse Johansson



Margareta Haag, ordförande Nätverket mot cancer:

1

”Alla patienter med cancer ska erbjudas cancerrehabilitering under hela vårdprocessen”, 8 kap. §7 Hälso- och sjukvårdslagen (2017:30). Rehabilitering/prehabilitering kan till exempel vara ett samtal med kontaktsjuksköterska eller kurator, men också rehabilitering för komplikationer och biverkningar som stomi, fatigue, depression, lymfödem, förändrade livsvillkor som barnlöshet, blindhet, förändrad kropp etc. Rehabilitering ser olika ut beroende på patientens och de närståendes situation. Rehabilitering kan ske under utredning, under och efter behandling, efter utskrivning, då man lever med cancer, livslång rehabilitering och vid palliation. Syftet är att patientens livskvalitet ska förbättras och patienten ska eventuellt kunna återgå i arbete och leva väl efter eller med cancer. Rehabilitering kan vara träning och fysisk aktivitet, kost och viktkontroll, psykosocialt stöd och coachning till ett liv med cancer och med livslång egenvård. Bland annat.

2

Cancerrehabilitering sker ojämlikt. I vissa regioner erbjuds man rehabilitering och tillser att patienten får en ökad livskvalitet trots svåra biverkningar och komplikationer. I andra erbjuds man ingen rehabilitering överhuvudtaget. Det skiljer sig mellan regionernas anpassning till vårdprogrammet, kompetenser, resurser och möjligheter.

> ***Regionansvariga och beslutsfattare har inte visat intresse och förståelse för problemet.***

3

Det största problemet är att det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering, fastställt av Regionala Cancercentrum i samverkan, RCC, ska anpassas i regionerna och där kan bli en ”papperstiger”, ett fritt valt arbete. Förståelse för individanpassad rehabilitering kan saknas. Regionansvariga och beslutsfattare har inte visat intresse och förståelse för problemet. Det kan saknas både kompetens, resurser och en beslutad anpassning av vårdprogrammet som tillser patienternas behov av rehabilitering.

4

Den viktigaste åtgärden är att man lyssnar till patientens behov och inför en personcentrerad, individanpassad rehabilitering efter patientens behov. Att man fastställer vårdprogrammet för cancerrehabilitering, mäter, följer upp och utvärderar det kontinuerligt. Att man lyssnar till patienten och tillser att patientens behov styr rehabiliteringen.

5

Vi kartlade cancerrehabiliteringen i Sverige 2022–2023. Den beskrivs på vår webbplats: **https://www.natverketmotcancer.se/aktiviteter/cancer-rehabilitering/**

Nätverket mot cancers rekommendationer för en förbättrad cancerrehabilitering lämnades till Sjukvårdsministern vid ett seminarium 4 april 2023. Vi verkar för att rekommendationerna finns med i en uppdaterad Cancerstrategi.

6

Att alla patienter och närstående med behov av cancerrehabilitering får stöd att återfå en god livskvalitet med och efter cancer och att vårdprogrammet för cancerrehabilitering inkluderar kvalitetsregister – för livskvalitet och funktion och att detta mäts, följs upp och utvärderas kontinuerligt.

FOTO: BOSSE JOHANSSON



Marianne Olsson, aktiv i Nätverket mot gynekologisk cancer, patientföreträdare i Sahlgrenska CCC-patientråd, i kvalitetsregistret för gynekologisk cancer och i granskningen av forskningsansökningar till Cancerfonden:

1

Cancerrehabilitering är insatser för att maximera cancerpatienters möjlighet att leva sitt liv så gott som det är möjligt, från diagnos fram till och med eventuell friskförklaring.

2

Idag är de rehabiliterande insatserna få, patienterna får ofta leta sig fram själva till det som finns.

> ***Vården har också svårt för att utmana patienter, till exempel när det gäller fysisk aktivitet, de vill 'vara snälla' mot patienter som lider av en svår sjukdom. Inte hjälpsamt!***

3

Det vanligaste problemet är att det inte görs en ordentlig plan för rehabilitering från början. Idealt ska en plan upprättas från diagnos och sedan uppdateras tills patienten själv inte anser sig ha några behov. Vården har också svårt för att utmana patienter, till exempel när det gäller fysisk aktivitet, de vill ”vara snälla” mot patienter som lider av en svår sjukdom. Inte hjälpsamt! Helhetssyn saknas.

4

Den viktigaste praktiska åtgärden är att se till att varje patient får en rehabplan och att vårdgivaren har en process för att hantera denna. Komplikationer kan undvikas och vårdtider kortas om patienterna ges rätta förutsättningar att upprätthålla och återfå funktioner. Samhället har mycket att vinna på att vi kan återgå till arbete, och det är vad de flesta patienter strävar efter. Samverkan mellan vården och Försäkringskassan behöver fortsätta att utvecklas.

5

Vi lyfter upp frågan i alla sammanhang och försöker driva på, och försöker dessutom hålla våra medlemmar informerade om vad som finns att efterfråga.

6

Visionen är att rehab inleds direkt.

FOTO: CECILIA HALLIN

1. Vad är cancerrehabilitering?
2. Hur ser situationen ut i landet?
3. Brister? Största problemet?
4. Vad kan man göra för att förbättra? Den allra viktigaste åtgärden?
5. Hur arbetar du/ni med frågan?
6. Framtidsvision?



Patrik Göransson, Utvecklare och leg. psykolog, enhetschef Cancerrehabiliteringsmottagningen Helsingborg, projektledare Osteoporoskollen och Digital Cancerrehabilitering i Skåne (Digi-CaRe)

1

Konsekvenserna av sjukdom och behandling kan medföra svårigheter i det dagliga livet för såväl personen som drabbats som dennes närstående. Det kan leda till en påverkan på personens möjligheter att delta och engagera sig i olika aktiviteter och sammanhang i och utanför hemmet vilket kan sänka personens livskvalitet. Cancerrehabilitering handlar om att:

- kartlägga påverkan på personens funktionsförmåga och därmed möjlighet till aktivitet och delaktighet, alltså hens rehabiliteringsbehov.

- tillsammans med personen upprätta en rehabiliteringsplan med insatser som syftar till att på olika sätt möta och hantera denna påverkan.

- stödja personen kring att genomföra insatserna dels på egen hand (egenvård), dels tillsammans med ett rehabiliteringsteam och dels med stöd från annan vård eller annat samhällsstöd.

- tillsammans med personen följa upp rehabiliteringsplan och insatser utifrån uppsatta mål och det personen anser viktigt i livet.

Kopplat till cancer handlar det om att få in detta perspektiv i hela cancervårdsprocessen och att kunna möta rehabiliteringsbehov på olika nivåer och med vederbörlig kompetens.

2

Det är väldigt skiftande från region till region, sjukhus till sjukhus, avdelning/enhet till avdelning/enhet och så vidare. Det finns flera goda exempel på alla nivåer men samtidigt är det tydligt att det som specificerats avseende cancerrehabilitering i nationella vårdprogram och riktlinjer inte har implementerats i tillräcklig utsträckning. Som cancerberörd kan du inte säkert lita på att du återkommande kommer att få dina rehabiliteringsbehov adresserade och att det finns tillgång till adekvat stöd. Istället blir det alltför mycket beroende på vilken kunskap du som cancerberörd har och vilka resurser du har för att själv kräva eller söka upp stödet.

> ***Den största bristen är att vi inte i tillräcklig utsträckning från början av och genom hela cancerprocessen systematiskt kartlägger och talar om rehabiliteringsbehov tillsammans med den som är cancerberörd.***

3

Den största bristen är att vi inte i tillräcklig utsträckning från början av och genom hela cancerprocessen systematiskt kartlägger och talar om rehabiliteringsbehov tillsammans med den som är cancerberörd. I flera undersökningar anger cancerberörda att de saknat detta och inte involverats i en rehabiliteringsplan. Det handlar om att medvetandegöra och synliggöra tydliga vägar till rätt insatser så att stöd kan upprättas för egentligen finns det både gott om kompetens och resurser i både den specialiserade vården, primärvården och i samhället i stort.

4

Att verkligen implementera återkommande kartläggning av rehabiliteringsbehov och våga adressera dessa viktiga frågor

med den som är cancerberörd är den viktigaste insatsen. För att detta ska bli verklighet behöver de som står i första linjen, läkare, sjuksköterskor och annan vårdpersonal, få stöd i HUR genom att erhålla basal kunskap i rehabiliteringsmetodik och uppbackning av en välfungerande rehabiliteringsprocess.

5

Jag och min verksamhet, Cancerrehabilitering Skåne Online, arbetar med att tillgängliggöra specialiserad interdisciplinär cancerrehabilitering för fler oberoende av var man bor eller vilka resurser som finns just där man genomgår eller har genomgått cancerbehandling. Genom den tillgänglighet och flexibilitet som digitala verktyg och ett interdisciplinärt team i kombination ger erbjuds ett betydelsefullt stöd både till de cancerberörda och till den cancervårdprocess som vi dockar in igenom aktiv samverkan.

6

SWEDPOS (Svensk förening för psykosocial onkologi och rehabilitering) vision, sedan nationella cancerstrategins upprättande 2009, är ”Cancerrehabilitering till alla berörda”. Vi har kommit en bit på vägen med nationella vårdprogram och viss implementering, men visionen behöver genomsyras av en uppdaterad cancerstrategi och en integrerad cancerrehabilitering behöver bli en naturlig del av standardiserade vårdförlopp som sträcker sig över hela cancerresan.

FOTO: CATRIN JÖNSSON



Frötuna Gård, som omnämns redan 1328, ligger strax utanför Uppsala. Det är en populär plats för bland annat rehabilitering, retreater, målar- och skrivkurser.

Foto: Bosse Johansson



Pia Watkinson, generalsekreterare CancerRehabFonden:

1

Beroende på individ och diagnos kan insatserna se olika ut och vara av både fysisk och psykisk karaktär. Rehabilitering är det stöd och den hjälp som individen behöver för att komma tillbaka till livet. Att hitta tillbaka till en livskvalitet efter det trauma som det innebär att få en cancerdiagnos.

2

Enligt hälso- och sjukvårdslagen har man rätt att bli erbjuden rehabilitering efter cancer. Vi har intervjuat flera regioner och redovisat svaren i CancerRehabRapporten som kommer varje år. Det varierar stort i landet. Många regioner har dålig koll på nationella vårdplanen och det är stor brist på kontaktsjuksköterskor som ska vara en lots för patienten mellan sjukhuset och eftervården. CancerRehabFondens rehabdeltagare svarar i våra enkäter att endast 1 av 4 har blivit erbjuden rehabilitering av sin region.

3

Brist på information. Våra deltagare säger ”jag vet inte vad jag ska fråga efter för jag vet inte vad som finns”. Många beskriver också hur de ”åker som ping-pong bollar mellan specialist- och primärvården”. Det saknas ofta kunskap, tid och resurser inom primärvården att ta emot cancerpatienter. Det saknas kontaktsjuksköterskor och andra professioner som till exempel sexologer.

4

Göra det mer attraktivt att arbeta i vården. Utbilda fler vårdgivare om rehabilitering. Mer kommunikation mellan medicinare och psykologer. Se på människan på ett holistiskt sätt. Säkert saknas det också budget i många regioner och rehabilitering prioriteras inte. Ta mer hjälp av civilsamhället som kan frågan och kan hjälpa till att avlasta den offentliga vården – men då måste civilsamhället få skattemedel för att kunna hjälpa det stora antal människor som behöver hjälp och stöd efter cancer.

5

CancerRehabFonden är en ideell förening och tillhör civilsamhället. Vi är till 100 procent insamlingsfinansierade. Vi skriver avtal med rehabaktörer och erbjuder cancerdrabbade i hela Sverige med alla typer av cancerdiagnoser att åka på en rehabvecka tillsammans med andra. Våra veckor leds av legitimerad personal och vilar på tre ben: samtal i grupp, kost och fysisk aktivitet. Verksamheten utvärderas löpande. Vi har cirka fyra sökande per tillgänglig plats.

> ***”Det blir märkligt när den offentliga vården avlastas och gynnas av civilsamhällets insatser samtidigt som staten inte finansierar dessa insatser.***

6

Att alla cancerdrabbade som vill ha rehabilitering ska få det. Mycket mer resurser behöver satsas på den så kallade eftervården. Det blir märkligt när den offentliga vården avlastas och gynnas av civilsamhällets insatser samtidigt som staten inte finansierar dessa insatser. CancerRehabFonden får exempelvis inga statliga medel utan finansieras helt av gåvomedel. Vi har deltagare som säger ”min onkolog tipsade om att söka till er”.

FOTO: BOSSE JOHANSSON



ONKOLOGI I SVERIGE

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

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



Ulrika Årehed Kågström, generalsekreterare Cancerfonden:

1

Cancerrehabilitering är till för att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella konsekvenserna av cancersjukdom och behandling. Insatserna kan vara flera och skifta utefter patient, det kan handla om stöd från sjukgymnast, samtalsstöd eller stöd från sexolog. Enligt det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering ska en patient erbjudas anpassad rehabilitering under hela vårdprocessen och så länge det finns ett behov.

2

Många rehabiliteringsinsatser uteblev under pandemin. Därför är behovet av insatser nu väldigt stort. Men hur mycket stöd en patient kan få och vilken typ av stöd som finns tillgängligt beror idag på var i landet man bor. Det är tyvärr också vanligt att det är svårt för den enskilde patienten att veta vilka resurser som finns tillgängliga, och vilken typ av stöd man kan kräva.

3

Dels är det den ojämlika tillgången till rehabilitering, vården ska vara jämlik men vi vet ju att det inte ser ut så idag. Rehabilitering är ett ytterligare exempel på det och det är inte ett problem som kommer att försvinna av sig självt, tvärtom. I takt med att allt fler får cancer och fler överlever kommer gruppen med behov av rehabilitering bara att bli större. Idag brister dessutom rehabiliteringen i att göra löpande bedömningar av en patients behov under och efter en behandling, bland annat för att det saknas samordning mellan alla vårdinstanser som en patient möter.

4

Rehabilitering är stort och komplext, så det är svårt att peka ut en enskild åtgärd som den viktigaste. Men om jag ska lyfta något så är det ökad patientmedverkan i vårdprocessen kring rehabilitering.

5

Cancerfondens vision är ett samhälle där färre drabbas av cancer och fler botas och kan leva ett långt liv med god livskvalitet. Idag finansierar vi bland annat forskning om nya, mer skonsamma behandlingsformer, ger råd och stöd till drabbade och närstående via Cancerlinjen och stöttar patientorganisationer som i sin tur har nära kontakt med drabbade. Just nu har vi även påbörjat ett arbete som riktar sig mot personal inom omvårdnad, som är de som oftast är allra närmast patienten. Bland annat anordnar vi konferenser för omvårdnadspersonal för att ge dem de senaste resultaten inom omvårdnadsforskning.

6

Att leva väl under och efter cancer är ett av våra prioriterade områden i vår strategi för vad vi vill ha uppnått till år 2030. Vår vision är att till år 2030 ska rehabilitering inom cancervården vara jämlik oavsett var i landet en patient bor och varje patient ska få de insatser de behöver, så länge behovet finns.

FOTO: CATRIN JÖNSSON



KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

8 ÅR

24 INDIKATIONER

INOM DESSA CANCERFORMER:



KEYTRUDA® (pembrolizumab), 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, PD-1/PDL-1-hämmare, L01FF02, Rx, Subventioneras ej, SPC 08/2023

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.

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

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

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

KEYTRUDA som kombinationsbehandling är indicerat för vuxna patienter med:

- metastaserad NSCLC av icke-skivepiteltyp vars tumörer inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK i första linjen i kombination med platinabaserad kemoterapi och 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 ≥ 50 % av tumörcellerna (TPS ≥ 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.

Icke-kolorektal cancer

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

- avancerad eller recidiverande endometriecancer 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.

Endometriecancer (EC)

- KEYTRUDA i kombination med lenvatinib är indicerat för behandling av avancerad eller recidiverande endometriecancer (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.

Adenokarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången

- KEYTRUDA i kombination med trastuzumab, fluoropyrimidin och platinabaserad kemoterapi är indicerat som första linjens behandling av lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad HER2-positiv adenokarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången hos vuxna vars tumörer uttrycker PD L1 ≥ 1 enligt metoden CPS.

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

VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:

- Immunmedierade biverkningar, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, har förekommit hos patienter som fått KEYTRUDA. Vid förekomst av immunmedierade 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 leverenzymer 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

Referenser: 1. KEYTRUDA® produktresumé 08/2023.

MSD

msd.se I 08-578 135 00 I SE-KEY-00292 09/2023

Copyright © 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.



Det gamla annexet används för yoga-och meditationsstunder.

Foto: Bosse Johansson



Charlotte Forsberg, verksamhetsledare, Kraftens hus, Stockholm:

1

Rehabilitering ska bidra till att bibehålla och kanske till och med förbättra olika förmågor (både fysiskt, psykiskt och socialt) – trots sjukdom och behandling.

> ***Tillgången till cancerrehabiliteringen är ojämlik, även inom en och samma region.***

2

Tillgången till cancerrehabiliteringen är ojämlik, även inom en och samma region. Vissa diagnoser eller sjukhus har bättre tillgång till rehab än andra diagnoser och sjukhus.

3

Okunskap om att det finns rehab och vad den kan bidra med. Resursfördelningen är också ett problem, de som får tillgång till rehab är sannolikt de patienter som mest efterfrågar detta. Det behövs också en mer utvecklad digital tillgång till rehab.

4

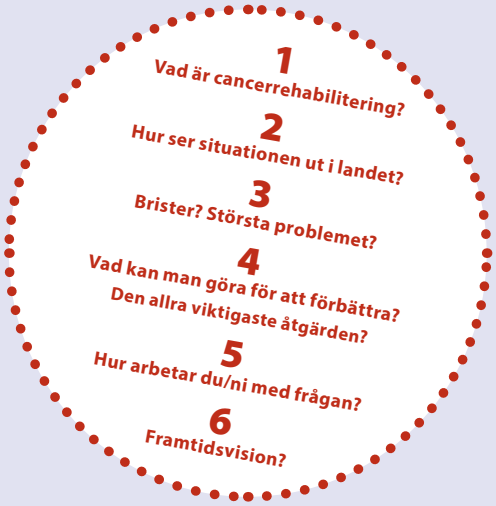
Ha med rehab i Min vårdplan från början. Säkra övergångarna mellan specialistsjukvården och rehabvården, och inför vårdkedjor där kontaktsjuksköterskor har ett tydligt ansvar. Det finns redan idag, men behöver utvecklas och spridas.

5

Vi sprider information om vikten och möjligheten till rehabilitering till våra besökare. Kraftens hus verksamhet är ett komplement till hälso- och sjukvårdens rehab, en länk mellan den offentliga vården och vad samhället erbjuder för att stärka det friska och människors egenvård.

6

Att alla känner till att cancerrehab finns och får tillgång till den, både hälso- och sjukvårdens rehab samt det Kraftens hus kan bidra med. Att KH ska finnas på fler orter i Sverige.



SAMTLIGA INTERVJUER:

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



FOTO: HÅKAN FLANK



Makrofager
en möjlig förklaring till könsskillnader vid
pankreascancer

Immunterapi är i dag en effektiv behandlingsform av olika typer av cancer. Men för cancer i bukspottkörteln, pankreas, har immunterapi liten och varierande effekt hos män och kvinnor. Nu har forskare vid Karolinska Institutet hittat en möjlig förklaring till denna könsskillnad.

Studien, som publicerats i Cancer Research, visar att hos kvinnor med pankreascancer finns en immuncell som motarbetar kroppens immunförsvar. Resultaten kan öppna för mer könsanpassad behandling av svår cancer.

Här beskriver docent **Dhifaf Sarhan** vid Karolinska Institutet den senaste kunskapen på området.

Duktal adenocarcinom (PDA) i bukspottkörteln (pankreas) är en dödlig form av cancer, med en prognos på vanligtvis mellan fyra och sex månader. Även om kirurgi och adjuvant kemoterapi har medfört terapeutiska fördelar för cirka 20 procent av patienterna, där femårsöverlevnaden når upp till 30–58 procent, är PDA fortfarande en av de mest dödliga cancertyperna. Tyvärr diagnostiseras de flesta bukspottkörtelcancerpatienter med sjukdom i ett långt framskridet stadium, där behandlingsmöjligheterna är begränsade och ett stort otillfredsställt behov finns[1].

Immunterapi har revolutionerat behandlingen av många cancertyper, inklusive melanom, lung-, njur- och levercancer,

men är fortfarande verkningslös för PDA[2]. Detta anses vara en konsekvens av den immunhämmande tumörmikromiljön (TMM) i PDA[3]. Dysfunktionen hos cytotoxiska immunceller är kopplad till ackumulering av tumörassocierade makrofager (TAM), vilket bidrar till ett tätt stroma, åtföljt av immuncellsutmattning och begränsad effektorcell infiltration[4]. Även om det har funnits många rapporter som beskriver TMM i PDA, är mycket lite känt om könsspecifika skillnader och hur detta bidrar till immunförsvaret mot cancer.

KÖNSSKILLNADER I IMMUNSVAR

I den nyligen publicerade studien ”FPR2 shapes an immune-excluded pancreatic tumor microenvironment and drives T-cell exhaustion in a sex-dependent manner”, försökte vi definiera rollen för formylpeptidreceptor-2 (FPR2) som kan bidra till könsskillnader i immunsvar i TMM. Formylpeptidreceptorerna (FPR) är en receptor som tillhör G-proteinkopplade receptorer (GPCR). Dessa uttrycks särskilt på myeloidceller, där unika ligandbindande egenskaper gör det möjligt för receptorerna att genom molekylärt mönsterigenkännande binda bakteriella peptider. Detta resulterar i utsöndring av kemokiner som attraherar neutrofiler och makrofager till infektionsområdet, vilka är en viktig effektorcellfunktion i immunsvaret[5,6].

> ***Könsdrivna immunskillnader kan påverka tumörprogression och landskapet i tumörens mikromiljö. En djupare förståelse för dessa skillnader hos män och kvinnor kan informera om patientvalet för att förbättra könsoptimerade immunterapibehandlingar.***

Könsdrivna immunskillnader kan påverka tumörprogression och landskapet i tumörens mikromiljö. En djupare förståelse för dessa skillnader hos män och kvinnor kan informera om patientvalet för att förbättra könsoptimerade immunterapibehandlingar. I denna studie avslöjade encellig RNA-sekvensering och proteomanalyser en undergrupp av myeloida celler i pankreastumörer associerade med en immun-exkluderande tumörfenotyp och effektor-T-cellsutmattning uteslutande hos kvinnor. Dessa myeloida celler var positivt korrelerade med dålig överlevnad och genetisk signatur av tumör-stödjande, så kallade M2-makrofager och T-cellsutmattning hos kvinnor.

ENDAST I KVINNLIGA T-CELLER

Den G-proteinkopplade receptorn FPR2 orsakade dessa immunhämmande effekter. In vitro-behandling av myeloida celler med en specifik FPR2-hämmande funktion ökade cytotoxiciteten och eliminerade utmattningen hos effektorcellerna. Proteomikanalyserna avslöjade högt uttryck av immunsuppressiva sekretoriska proteiner såsom PGE2 och galectin-9, ökad integrinväg och minskade pro-inflammatoriska signaler som TNFα och IFNγ i kvinnliga tumörer. Dessutom inducerade myeloida celler behandlade med FPR2-funktionsförstärkare de utmattningsproteiner som vanligen hämmas vid immunterapi, TIM3- och PD-1-uttryck endast i kvinnliga T-celler.

Behandling med anti-TIM3-antikroppar vände utmattning av T-celler och stimulerade deras förmåga att infiltrera och döda pankreas 3-D-tumörsfärer. In vivo undertrycktes progression av syngena pankreastumörer signifikant i FPR2 knockout (KO) honmöss jämfört med vildtyp (WT) honmöss och WT och FPR2 KO hanmöss. Hos honmössen reducerade inokulering av tumörer med FPR2 KO-makrofager signifikant tumörtillväxt jämfört med WT-makrofager. Sammantaget identifierade denna studie en immunhämmande funktion av FPR2 hos kvinnor, vilket lyfter fram en potentiell könsspecifik precisionsimmunterapistrategi.

REFERENSER:

1. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. Lancet 2020;395:2008-20

2. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. Nat Rev Immunol 2020;20:651-68

3. Esfahani K, Roudaia L, Buhlaiga N, Del Rincon SV, Papneja N, Miller WH, Jr. A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future. Curr Oncol 2020;27:S87-S97

4. Pan Y, Yu Y, Wang X, Zhang T. Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity. Front Immunol 2020;11:583084

5. Durstin M, Gao JL, Tiffany HL, McDermott D, Murphy PM. Differential expression of members of the N-formylpeptide receptor gene cluster in human phagocytes. Biochem Biophys Res Commun 1994;201:174-9

6. Maddox JF, Hachicha M, Takano T, Petasis NA, Fokin VV, Serhan CN. Lipoxin A4 stable analogs are potent mimetics that stimulate human monocytes and THP-1 cells via a G-protein-linked lipoxin A4 receptor. J Biol Chem 1997;272:6972-8

DHIFAF SARHAN, DOCENT, KAROLINSKA INSTITUTET,
DHIFAF.SARHAN@KI.SE



Nya arbetssätt
för ökad tillgänglighet

Väntetiderna inom cancervården är en ständigt aktuell och omdebatterad fråga. Förändrade arbetssätt där alla professioner runt patienten samverkar kan vända väntetiderna åt rätt håll. Många verksamheter har infört nya arbetssätt som effektiviserar utredningarna.

Vid Karolinska Comprehensive Cancer Center vilar ett stort fokus vid att hitta nya effektiva arbetsprocesser inom SVF, standardiserade vårdförlopp. Marie Bothén, operativ chef, och Louise Svanström, kvalitetssamordnare på Karolinskas Tema Cancer, menar att det är det långsiktiga och systematiska arbetet med att korta ledtiderna som har gett mest effekt hittills.

Som exempel nämner de arbetet med att tillgängliggöra data, så att det blir tydligt i journalsystemet att patienten ska utredas enligt SVF. Genom att göra visualiseringar kring väntetider och ledtider kan alla runt patienten ta del av samma information och det blir lättare att göra prioriteringar.

Ett annat exempel är arbetet med att se över och effektivisera processen runt patienten, som gjorts inom flera diagnoser, till exempel inom gynekologisk cancer.

Hanna Falk är SVF-koordinator och onkologisjuksköterska med ett särskilt ansvar för att se över flödena kring patienter med gyncancer. Hon lyfter fram betydelsen av multidisciplinära konferenser, MDK.

ALLA TIDER UTNYTTJAS

– Vi sitter inte och väntar på en remiss, säger Hanna Falk. Vi kan sitta på MDK och se på röntgenbilderna att cancern har spridit sig så att det inte går att operera som tänkt och då snabbt tänka om till onkologisk behandling. Sedan bokar vi in den första lediga tiden för biopsi och samtidigt en läkartid en vecka senare, när svaren på biopsin ska vara klara. Allt detta görs under sittande konferens och kontaktsjuksköterskan ringer patienten direkt efteråt.

Det finns stående tider för ultraljudsledd biopsi till de multidisciplinära konferenserna, eftersom det som regel alltid är någon patient som behöver dem. Om någon tid inte utnyttjas släpps den snabbt vidare till någon annan diagnos. Inga tider får vara outnyttjade.

I mångt och mycket handlar det om att omfördela resurser mellan olika diagnoser. Här betonar Hanna Falk vikten av att ha ett bra statistikstöd. Genom att utgå från SVF-statistiken blir det tydligt vilka diagnoser som har den längsta respektive kortaste väntetiden, vilket gjort att andra diagnoser har släppt ifrån sig operationssalar till gyncancerpatienterna.

TRYGGHET EN STOR VINST

Hanna Falk beskriver det som ett stort pussel där alla bitar måste falla på plats. Utöver alla de som direkt deltar vid de multidisciplinära konferenserna tillkommer personal på ultraljud, på mottagningar och behandlingsavdelningar som på ett eller annat sätt är berörda.

– Det handlar väldigt mycket om information. Att alla ska förstå sin roll och vad man vinner på att arbeta så här. Man måste också våga lita på att det går så fort som det gör. Då är det till hjälp att det finns tillgänglig statistik som visar att det faktiskt går. Det handlar egentligen om hur man prioriterar.

Hanna Falk ser flera fördelar med det förändrade arbetssättet.



Hanna Falk, SVF-koordinator och onkologisjuksköterska, har ansvarat för att effektivisera processen runt patienter med gyncancer, och lyfter fram betydelsen av multidisciplinära konferenser, MDK

– Patienterna uppskattar enormt mycket att få veta i förväg när de ska få träffa läkaren. Men den största vinsten kanske är tryggheten för personalen. Nu vet alla vad de ska göra, det betyder mer än vad man tror.

Helena Brändström, nationell samordnare för vårdprogram och standardiserade vårdförlopp inom RCC, tycker det är viktigt och nyttigt att kontinuerligt utvärdera och skruva på arbetsprocesserna.

– Det krävs ett fortsatt långsiktigt och uthålligt arbete för att korta ner ledtiderna inom respektive vårdförlopp. Vi måste också bli bättre på att fånga upp nya arbetssätt och dela de förbättringsarbeten som görs på många håll i regionerna.

”Nytt nationellt vårdprogram bidrar till mer jämlik cancerrehabilitering”

Stora uppdateringar har genomförts i det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering, vilket kommer att presenteras under ett webbinarium den 27 november. Bland annat har en ny definition av begreppet cancerrehabilitering tagits fram, och ett område som lyfts mer är rekommendation kring strukturerad suicidriskbedömning.



”Det nya vårdprogrammet har ett större funktionsfokus”, säger Ylva Hellstadius, ordförande i den nationella vårdprogramsgruppen för cancerrehabilitering.

Det känns positivt att allt hårt arbete har resulterat i ett uppdaterat vårdprogram, som kommer att bidra till en mer jämlik cancerrehabilitering, säger Ylva Hellstadius, ordförande i den nationella vårdprogramsgruppen för cancerrehabilitering. För att kunna uppnå en mer individanpassad rehabilitering har vi tydliggjort fyra områden som utgår från individen – uppdelade i fysiska, psykiska, sociala och existentiella insatser. I vårdprogrammet beskrivs insatser till patient och närstående inom varje område.

Under ett lanseringswebbinarium den 27 november kommer alla uppdateringar att presenteras. Olika kliniker runt om i landet kommer också att dela med sig av sina arbetssätt inom cancerrehabilitering, och hur de strukturerat jobbar med insatser på grundläggande, särskild och avancerad nivå. Ylva Hellstadius berättar att det finns många goda exempel över hur man jobbar strukturerat med cancerrehabilitering som kan inspirera.

– I stora drag har det nya vårdprogrammet ett större funktionsfokus till skillnad från tidigare vårdprogram som hade mer symtomfokus, säger Ylva Hellstadius. Det personcentrerade och hälsofrämjande förhållningssättet som är grunden i alla rehabiliteringsinsatser har även fått ett större utrymme. Det är också kärnan i den nya definitionen av cancerrehabilitering, som har tagits fram i samverkan med Socialstyrelsen och NPO rehabilitering, habilitering och försäkringsmedicin.

Definitionen utgår från personens behov och förutsättningar, och syftar till att förebygga funktionsnedsättningar, samt att personen ska bibehålla eller återfå bästa möjliga funktionsförmåga, aktivitetsförmåga och livskvalitet.



”Det är viktigt att höja kunskapsnivån om vad cancerrehabilitering innebär i praktiken”, säger Kjell Ivarsson, nationell cancersamordnare. Foto: MICKE LUNDSTRÖM

– Behovet av cancerrehabilitering ökar i cancerpopulationen, säger Kjell Ivarsson, nationell cancersamordnare. Det är viktigt att höja kunskapsnivån och medvetenheten bland såväl patienter som vårdpersonal om vikten av cancerrehabilitering och vad det innebär i praktiken. För att underlätta införandet av vårdprogrammet har vi utformat ett implementeringskit till alla regioner. Det innehåller bland annat en checklista som tydliggör vilka områden som behöver utvecklas för att leva upp till vårdprogrammets intentioner. Det innehåller också en kort film som beskriver hur vårdprogrammet kan fungera i klinisk verksamhet.

Lanseringswebbinariet äger rum den **27 november mellan klockan 13.00 och 15.00. Sista dagen att anmäla sig är den 23 november** och det är kostnadsfritt att delta. Anmälan finns på Regionala cancercentrums hemsida under fliken utbildningar.

EMMA WENDEL

Statistikmyndigheten och Socialstyrelsen ansvarar för många nationella register som kan användas för forskning.

Registerbaserad – en svensk paradgren

En månad in på Sveriges ordförandeskap i EU 2023 ordnade regeringen en konferens utanför Stockholm för att belysa tre viktiga områden inom cancersjukvården. Ett av dem var "Health data – a key to modern and equitable cancer care". Övergången till en digitaliserad sjukvård skapar väldiga datamängder som kan användas för både sjukvård och forskning. I Sverige har vi tack vare våra personnummer och våra många nationella register med hög kvalitet och täckningsgrad sällsynt goda förutsättningar för att bedriva registerbaserad forskning i världsklass – inte minst cancerforskning.

CANCERREGISTRET OCH KVALITETSREGISTER

Sedan 1958 är läkare skyldiga att anmäla alla nydiagnostiserade cancerfall till *Cancerregistret*, som sköts av Socialstyrelsen. Uppgifterna i Cancerregistret omfattar personnummer, kön, hemort vid diagnos, anmälande sjukhus och klinik, diagnosdatum, klinisk och morfologisk diagnos, samt tumörutbredning (TNM) vid diagnostillfället. Eftersom dessa uppgifter är alltför knapphändiga för att utveckla sjukvården började nationella *kvalitetsregister för cancersjukdomar* byggas upp några decennier senare. Idag finns ett trettiotal sådana, som var och ett administreras och stöds av något av de sex regionala cancercentrumen.

Omfattningen av vad som registreras i kvalitetsregistren varierar betydligt. I nästan alla finns detaljerade sjukdomskaraktäristika vid tiden för diagnos och uppgifter om vilka undersökningar som ligger till grund för dem, samt primär behandling. Några innehåller uppgifter om uppföljning och återfall, andra inte. Allt fler registrerar någon form av patientrapporterade mått (PROM). Även täckningsgraden varierar, men de flesta har mycket hög täckningsgrad, åtminstone för de uppgifter som rapporteras in vid tiden för och månaderna efter diagnostillfället.

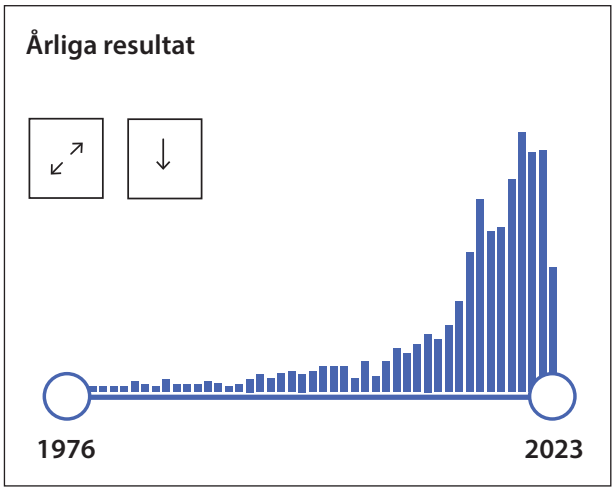
Kvalitetsregistrens primära syfte är att utvärdera och förbättra sjukvårdens kvalitet och utfallen för patienterna, men de kan också användas för forskning. Nästan all svensk registerforskning om cancer baseras på ett kvalitetsregister, oftast kompletterad med information från andra nationella register (se nedan). Antalet publicerade studier baserade på de svenska kvalitetsregistren för cancersjukvård ökar snabbt (Figur 1).

Rutinerna för datauttag för forskning varierar något mellan registren, beroende på vilket regionalt cancercentrum som administrerar det. Det går lätt att hitta uppgifter om dataut-

cancerforskning

tag på nätet (cancercentrum.se). I princip kan alla forskare med ett av Etikprövningsmyndigheten godkänt forskningsprojekt få tillgång till specificerade uppgifter från ett kvalitetsregister efter en men- och sekretessprövning, men om forskarna själva inte aktivt arbetar med det aktuella kvalitetsregistret är det klokt att diskutera med registerhållaren eller styrgruppen och helst knyta någon av dem till forskargruppen. Utan kunskap om det enskilda registrets begränsningar är det risk för att resultaten och slutsatserna blir felaktiga. Många kvalitetsregister har gjort valideringsstudier som ger en uppfattning om registrets täckningsgrad och uppgifternas korrekthet. Om en sådan studie finns bör den refereras i de vetenskapliga publikationer som baseras på registret.

Utöver de nationella kvalitetsregistren för cancersjukdomar finns ett hundratal *nationella kvalitetsregister för benigna sjukdomar och ingrepp*. Vissa specifika forskningsprojekt kan fordra samkörning med ett sådant, till exempel om man vill studera cancerutveckling efter organtransplantation.



Figur 1: En sökning på PubMed med "register AND cancer AND national AND Sweden" juli 2023 gav 1412 träffar. Sökningen gav utan tvekan många både falskt positiva och falskt negativa fynd, men den ger ändå en uppfattning om utvecklingen.

ANDRA NATIONELLA REGISTER

Statistiska centralbyrån (SCB, *Statistics Sweden*) har i *Registret över totalbefolkningen* uppgifter om en individ är levande, död eller har emigrerat (och förstås datum för död och emigration). Socialstyrelsen håller i *Dödsorsaksregistret*. Ett komplett dödsorsaksintyg fylls i efter 99 procent av alla dödsfall i Sverige, men särskilt för äldre och för personer med flera kroniska sjukdomar måste man vara medveten om att dödsorsaken ofta är osäker, eftersom endast en tiondel av de döda obduceras. Många gånger är det ju dessutom svårt att avgöra när en cancer verkligen är den bakomliggande dödsorsaken, till exempel när någon med spridd cancer dör av en lunginflammation. Det är upp till den intygsskrivande läkaren att avgöra vilken som är den bakomliggande dödsorsaken och denne har kanske mycket begränsad information om patienten och cancersjukdomen. Inte sällan anges en tidigare diagnostiserad cancer som dödsorsak för åldrade individer som tynar bort av oklar anledning, även om cancern var kurativt behandlad eller av en beskedlig typ som lokaliserad, högt differentierad prostatacancer.

Utöver Cancerregistret och Dödsorsaksregistret finns hos Socialstyrelsen även Läkemedelsregistret, Patientregistret och

Medicinska födelseregistret. *Läkemedelsregistret* omfattar alla läkemedel som hämtats ut på recept på apotek från 2005, inklusive dosering. *Patientregistret* omfattar diagnoskoder satta vid läkarbesök i sluten och specialiserad öppenvård (inte primärvård), samt kirurgiska åtgärder. Kirurgiska åtgärder som gjorts på en operationsavdelning har för det allra mesta registrerats, medan ingrepp som utförts på en vanlig mottagning kan ha dålig täckning, särskilt diagnostiska sådana.

Flergenerationsregistret hos SCB innehåller samtliga individer (”indexpersoner”) som är födda 1932 eller senare och har varit folkbokförda i Sverige någon gång sedan 1961. För indexpersonerna finns uppgifter om personnummer och födelseland för dem själva och deras föräldrar, inklusive om de är biologiska föräldrar eller adoptivföräldrar. Utifrån dessa primäruppgifter kan man få ut uppgifter om indexpersonens syskon och barn. Flergenerationsregistret ger fantastiska möjligheter att studera ärftlighetens betydelse för cancersjukdomar. I mitt avhandlingsarbete på 1990-talet försåg jag via behandlande urologläkare 400 män med nydiagnostiserad prostatacancer med ett frågeformulär om deras släktingars cancersjukdomar. Det var många brev som skulle skickas, inte minst påminnelsebrev eftersom läkaren ofta missade att överlämna formuläret. Ibland kunde patienten uppge personnummer för släktingar med en cancersjukdom så att vi kunde verifiera diagnosen via Cancerregistret, men oftast hade vi bara patientens uppfattning om diagnosen att gå på. I en studie med likande frågeställning 20 år senare använde vi Flergenerationsregistret. Den studien omfattade 52 000 bröder till 33 000 män med prostatacancer, vars cancerdiagnoser hämtades från Cancerregistret – en betydande förbättring jämfört med frågeformulären!

För forskning om arv kontra miljö som orsak till cancer kan man använda Svenska *Tvillingregistret*. Det finns vid Karolinska institutet och omfattar 87 000 tvillingpar med känd zygositet (en- eller tvääggstvillingar).

Socioekonomiska faktorer påverkar hälsa, inklusive risk för cancersjukdomar och hur dessa diagnostiseras och behandlas. Man kan få socioekonomiska uppgifter från SCB på två olika sätt. Det ena är individuella uppgifter från Longitudinell integrationsdatabas för sjukförsäkrings- och arbetsmarknadsstudier (*LISA*). Det andra är uppgifter om det bostadsområde som individen bor i. SCB har delat in Sverige i 5 984 ”demografiska statistikområden” (*DeSO*) med 700 till 2 700 invånare. Varje DeSO avgränsas i görligaste mån efter geografiska socioekonomiska skillnader. En fördel med DeSO är att uppgifterna inte är sekretessbelagda; de kan hämtas hem direkt från SCB på nätet. Detta innebär att man kan spara både tid och pengar jämfört med att begära ut data från LISA. En förutsättning är naturligtvis att forskargruppen har en statistiker som kan hantera DeSO-data. Socioekonomiska skillnader på områdesnivå (DeSO) har visat sig vara utslagsgivande särskilt i studier av screening, diagnostiska åtgärder och sjukdomskarakteristika vid diagnos.

De socioekonomiska variabler som oftast används vid cancerforskning är utbildning, inkomst och födelseland. Utbildning kategoriseras oftast som grundskola, gymnasium eller postgymnasial utbildning. För att kategorisera inkomst och födelseland på bästa sätt i förhållande till den aktuella studiens frågeställningar krävs mer tankearbete; det finns väldigt många olika möjligheter.

ATT LÄNKA OLIKA REGISTER

Såväl Socialstyrelsen som SCB står till tjänst med att mot en avgift länka datafiler med personnummer till sina olika register. Avgiften står i förhållande till arbetsinsatsen och är oftast mellan några tiotusen och 100 000 kronor. Givetvis krävs först ett godkännande från Etikprövningsmyndigheten, där det tydligt ska framgå att länkningen planeras. Processen tar ofta flera månader, ibland upp till ett år. Det finns naturligtvis också möjlighet att länka till andra kvalitetsregister. För överföring av datafiler och för analyserna bör man anlita en statistiker med vana av sådant arbete.

FORSKNINGSDATABASER UTGÅENDE FRÅN KVALITETSREGISTER

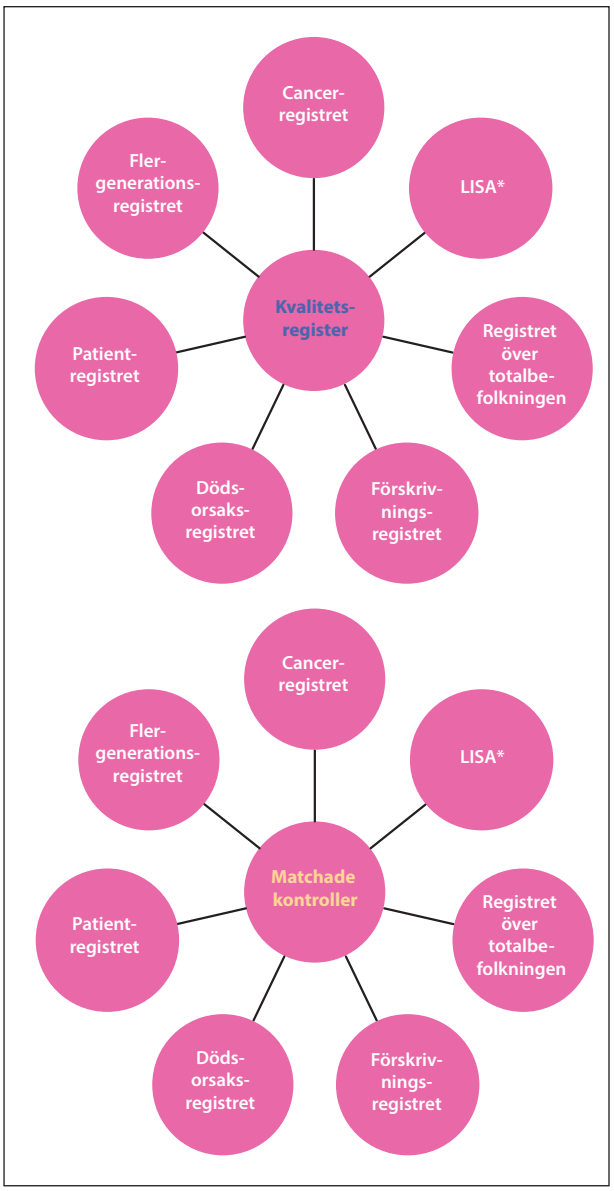
År 2008 skapade professor Pär Stattin (då Umeå, nu Uppsala universitet) tillsammans med statistiker, epidemiologer och kliniker PCBaSe, en forskningsdatabas som omfattar samtliga data i det nationella prostatacancerregistret (NPCR) och data från flera andra nationella register Förutom data för alla individer med en prostatacancerdiagnos som registrerats i NPCR omfattar PCBaSe data för fem manliga kontrollindivider per prostatacancerpatient, matchade för ålder och landstingsregion[1]. PCBaSe är en låst databas med personnummer ersatta med löpnummer. Databasen uppdateras med några års mellanrum[2]. Den nuvarande versionen PCBaSe 5.0 omfattar data för över 200 000 män med prostatacancer och över en miljon kontroller. Externa forskare har möjlighet att analysera selekterade data via en server som inte medger kopiering av datafilen. Sammanlagt har över 200 vetenskapliga artiklar publicerats från PCBaSe; dessa har citerats över 6 000 gånger.

PCBaSe har inspirerat andra forskare att bygga upp liknande databaser utgående från svenska kvalitetsregister för cancersjukvård. För närvarande finns sådana även för bröstcancer, kronisk myeloisk leukemi, lungcancer, lymfom, myelodysplastiskt syndrom, njurcancer, peniscancer, tjocktarms- och ändtarmscancer och urinblåsecancer. Den principiella uppbyggnaden illustreras i Figur 2.

OLIKA TYPER AV STUDIEDESIGN

Det finns enormt mycket värdefull kunskap att vaska fram ur de ovan nämnda registren. Även enkla *deskriptiva studier* kan vara av stort värde, både inom och utanför Sveriges gränser. Exempel är rapporter om incidens, sjukdomskaraktäristika, utfall av diagnostiska undersökningar, behandlingar, prognos och mortalitet, samt geografiska och temporala skillnader för dessa variabler. Mer avancerade analyser inom ramen för *fall-kontrollstudier* och *kohortstudier* kan blottlägga nya och kvantifiera kända riskfaktorer för olika cancerformer. Man kan identifiera *prognostiska* och *behandlingsprediktiva faktorer* och kanske skapa ett nomogram eller en algoritm för kliniskt bruk. För de senare är det nödvändigt att validera sin modell i en ny population, annars kommer den sannolikt att ge felaktigt underlag för kliniska beslut.

Att *jämföra olika behandlingars effekt* är ofta viktigt i sjukvården. Grundprincipen är att sådana jämförelser ska göras i en randomiserad klinisk studie, en RCT. Att planera, genom-



Figur 2: Principiell uppbyggnad av forskningsdatabaser som utgår från ett nationellt kvalitetsregister för en cancersjukdom. Det som förbinder de olika registren är personnumren. *LISA = Statistiska centralbyråns register över socioekonomiska faktorer (Longitudinell integrationsdatabas för sjukförsäkrings- och arbetsmarknadsstudier).

föra och följa upp en RCT tar emellertid lång tid och kräver stora resurser, både ekonomiska och personella. Behandlingar för sällsynta tillstånd kan vara närmast omöjliga att utvärdera med en RCT. Inte sällan är en registerstudie den mest attraktiva möjligheten att utvärdera en ny behandling.

Med detta sagt finns det uppenbara risker för att resultaten påverkas av olika selektionsmekanismer och störfaktorer (confounders) så att slutsatserna blir felaktiga. När det är slumpen som avgör om patienten får behandling A eller behandling B kan vi med statistiska metoder beräkna graden av osäkerhet i resultaten; när det är läkaren och patienten som väljer behandling behöver vi även göra statistiska justeringar för selektionsbias, men för många sådana kan man aldrig justera fullt ut (se nedan) och vi kan naturligtvis inte alls justera för icke registrerade eller okända variabler.

Om man ändå till slut bestämmer sig för att genomföra en RCT bör man överväga möjligheten att använda *INCA* som *studieplattform*. Det finns flera fördelar med detta:

- Kostnaden är lägre.
- Personalen är van att använda mjukvaran.
- Uppgifter om sjukdomskaraktäristika kan hämtas direkt från kvalitetsregistret.

Ett aktuellt exempel på en RCT som baseras på INCA är Hypo-M1 (NCT0461290), som jämför olika fraktioneringar av strålbehandling mot primärtumören vid metastaserad hormonkänslig prostatacancer.

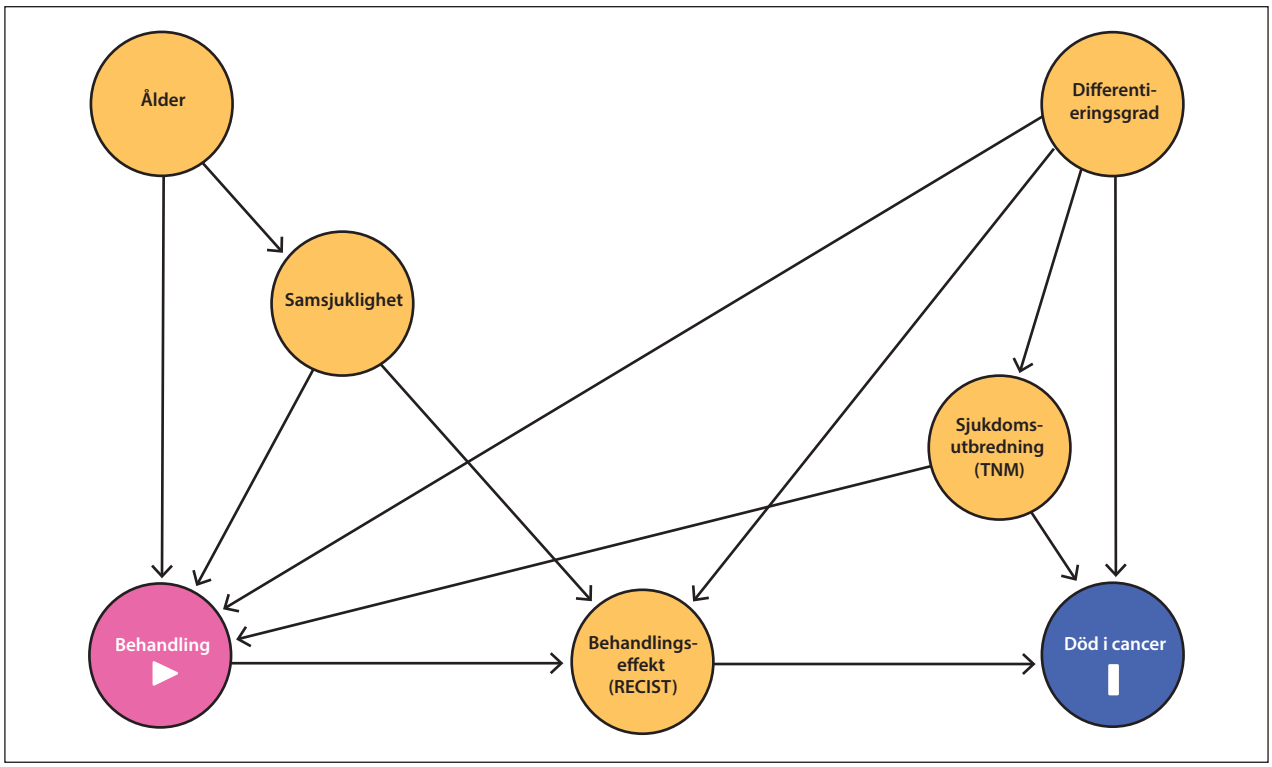
KORRIGERING FÖR STÖRFAKTORER OCH SELEKTIONSBIAS

En störfaktor är en variabel som kan påverka både orsaksvariabeln (till exempel exponeringen för en riskfaktor eller en behandling) och utfallet (till exempel att diagnostiseras med eller dö av cancer). Ett klassiskt exempel är äldre studier av kaffedrickande och cancerrisk. Rökare drack oftare kaffe (orsaksvariabeln) än icke-rökare och rökning ökade risken för cancer (utfallet). Av detta kan man felaktigt dra slutsatsen att kaffedrickande ökar risken för cancer, när det i själva verket var rökningen som ökade cancerrisken.

Selektionsbias innebär att någonting påverkar sannolikheten för att individer ska inkluderas i studiens olika grupper, till exempel att en patient ska få den behandling som studeras. Om man ska jämföra total överlevnad efter behandling A och behandling B och patienter med hjärtsvikt eller någon annan allvarlig sjukdom inte kan få behandling A, kommer de som får behandling A att i genomsnitt leva längre än de som får behandling B. Man kan också se detta som att hjärtsvikt är en störfaktor, men det kan vara lättare att identifiera relevanta faktorer som kan påverka utfallet om man tänker i termer av vad som styr vår selektion av patienter till den studerade åtgärden.

Poängen med att utvärdera effekten av en viss behandling med en randomiserad studie är att det inte blir någon selektionsbias i valet av behandling och att störfaktorerna med hög sannolikhet fördelas jämnt mellan de olika patientgrupperna. Om vi i stället ska utvärdera effekten av en behandling med en registerstudie måste vi på något sätt korrigera för selektionsbias och ojämn fördelning av störfaktorer. Det finns många olika sätt att göra detta på. Man kan göra stratifierade analyser, till exempel för stadium eller för behandlande sjukhus, men man kan bara stratifiera för några få variabler. Ett alternativ är att matcha, det vill säga att man väljer ut patienter som har fått behandling A som är så lika dem som har fått behandling B som möjligt. Matchning kräver ofta tämligen stora patientpopulationer, eftersom bara en del av patienterna ingår i analysen. Om man vill inkludera samtliga patienter kan man göra en justerad analys, det vill säga låta datorn använda matematisk statistik för att kompensera för skillnader mellan de patienter som fått behandling A och de som fått behandling B. Viktigt att tänka på är att antalet utfallshändelser (till exempel dödsfall) är den faktor som begränsar hur många variabler man kan justera för, inte antalet inkluderade patienter). Helst bör man ha minst tio negativa och positiva utfall i varje undergrupp (till exempel tio som dött och tio som lever).

När man har beräknat hur många störfaktorer man kan justera för är det dags att välja ut vilka man ska justera för. Här



Figur 3: En hypotetisk DAG (directed acyclic graph) ritad med det öppna programmet DAGitty. Programmet anger vilka av de variabler som ritats i grafen som man bör justera för. I exemplet ska man inte justera för behandlingseffekt, eftersom det inte är en störfaktor utan en mediator till effekten.

gäller det att tänka till. Om man matematiskt justerar för en variabel som inte är en störfaktor kan resultatet av analysen och därmed slutsatserna av studien bli felaktiga! För att välja ut vilka variabler man ska och inte ska justera för rekommenderas att rita en ”kausal riktad acyklisk graf”, en DAG (*directed acyclic graph*), förslagsvis med hjälp av det öppna programmet DAGitty (Figur 3). En introduktion till DAG kan läsas i Journal of Surgical Research[3].

Det är också viktigt att fundera på vilka möjliga störfaktorer som det saknas data för. I registerstudier saknas till exempel ofta uppgifter om rökning, alkoholintag och övervikt. En annan hake är att man inte kan justera fullt ut för kategoriska variabler som har en gradient inom de olika kategorierna. Exempel: man kan justera för lokalt tumörstadium, T1-T4, men inom varje tumörstadium kan tumörerna vara olika stora. Om små T3-tumörer ofta behandlas med operation medan stora T3-tumörer alltid behandlas med strålning kommer effekten av strålbehandling att felaktigt framstå som sämre än effekten av operation, trots justering för lokalt tumörstadium.

Det finns naturligtvis många fler metodologiska fallgropar och möjligheter att undvika dem än de som nämnts ovan, bland annat hur man ska hantera saknade uppgifter. A och O är alltid att tänka igenom studieupplägget och analyserna noga innan man sätter i gång. Engagera gärna en statistiker redan under planeringsfasen. När man väl har sett studieresultaten får man inte formulera nya hypoteser utifrån de observerade skillnaderna!

SLUTORD

Vi kan använda våra kvalitetsregister och andra nationella register till värdefull forskning som kan förbättra livet för cancerpatienter både i och utanför Sverige. Men det är också lätt att gå vilse i de enorma datamängder som kan sammanställas. Många publikationer inger misstanke om att någon icke vetenskapligt skolad person har släppts lös i ett register (ofta lokalt) med ett ”användarvänligt” statistikprogram. Epidemiologisk och statistisk kompetens är lika viktigt för registerforskning som anatomisk kunskap och färdighetsträning är för kirurgi! Slutligen kan betydelsen av väl genomtänkta val av studiedesign, val av studiepopulation och planering av analyser inte nog betonas. Som Tage Danielsson sa: ”Säll är den som har till rättesnöre, att man nog bör tänka efter före.”

REFERENSER

1. Hagel E, et al. PCBaSe Sweden: a register-based resource for prostate cancer research.
Scand J Urol Nephrol. 2009;43:342-9.
2. Van Hemelrijck M, et al. Cohort Profile: The National Prostate Cancer Register of Sweden and Prostate Cancer data Base Sweden 2.0.
Int J Epidemiol. 2013;42:956-67.
3. Gongola AB & Bradshaw JC. Directed Acyclic Graphs in Surgical Research. J Surg Res. 2023;282:285-288.

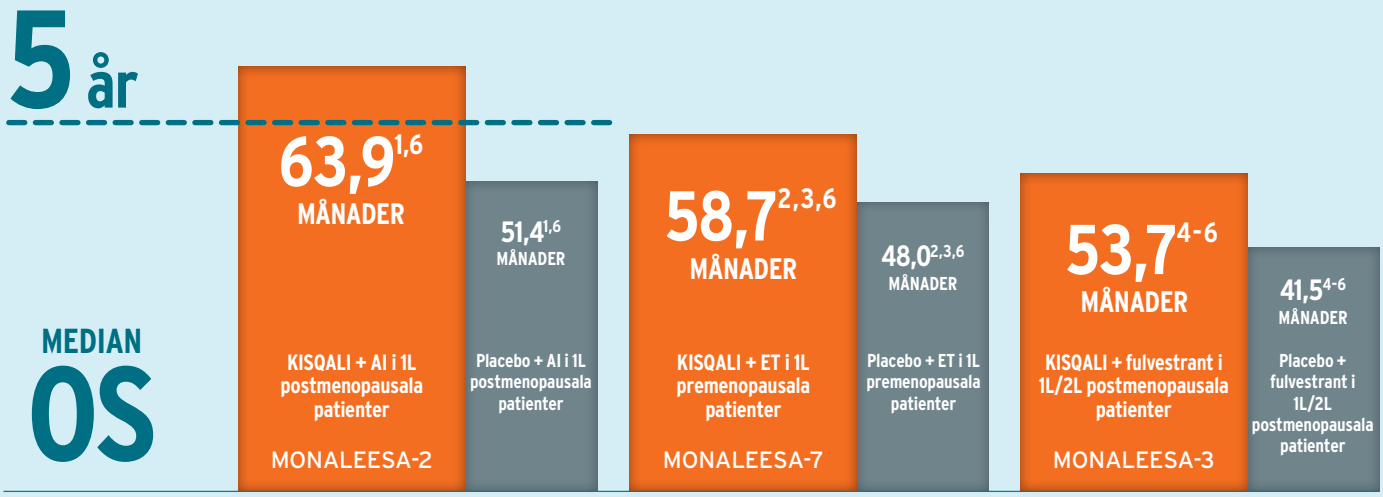
OLA BRATT, PROFESSOR I KLINISK CANCEREPIDEMIOLOGI,
SAHLGRENSKA AKADEMIN, GÖTEBORGS UNIVERSITET,
OLA.BRATT@GU.SE



KISQALI® (ribociklib)

– ÅTERIGEN HAR KISQALI VISAT SIGNIFIKANT ÖVERLEVNADSVINST FÖR HR+/HER2- ABC[1-6]

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



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

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

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

Staplar visar uppdaterad analys för OS. P-värden baseras på ursprungsanalys enligt Produktresumé: MONALEESA-7 p=0,00973, MONALEESA-3 p=0,00455.[6]

KISQALI är inte indicerat för kombination tillsammans med tamoxifen

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

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

Referenser: 1. Hortobagyi GN et al. N Engl J Med. 2022; 386: 942–50. DOI: 10.1056/NEJMoa2114663. **2.** ML7: Im S-A, et al. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307-316. **3.** ML7: Lu, et al. *Clin Cancer Res.* 2021 Dec 29:clincanres.3032.2021. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3032. Epub ahead of print. **4.** ML3: Slamon DJ, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514-524. **5.** ML3: Slamon DJ, et al. Ann *Oncol.* 2021;32(8):1015-1024. **6.** Produktresumé för Kisqali® (10.01.2023), 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 aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller till kvinnor som tidigare fått endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska den endokrina behandlingen kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **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

NOVARTIS

KISQALI® ribociklib

SE2301178928



Så byggs den nya forskningsdatabasen för

I Malmö har forskargruppen Lund University Cancer Imaging Group (LUCI), under ledning av Sophia Zackrisson, byggt upp en stor forskningsdatabas som innehåller alla mammografiundersökningar sedan digitaliseringen 2004 fram till och med 2020 – totalt över 450 000 undersökningar från nästan 105 000 kvinnor. Databasen har fått namnet Malmö Breast ImaginG database (M-BIG).

Här beskriver **Victor Dahlblom**, doktorand vid Lunds universitet, utvecklingen och de förhoppningar som knyts till satsningen.

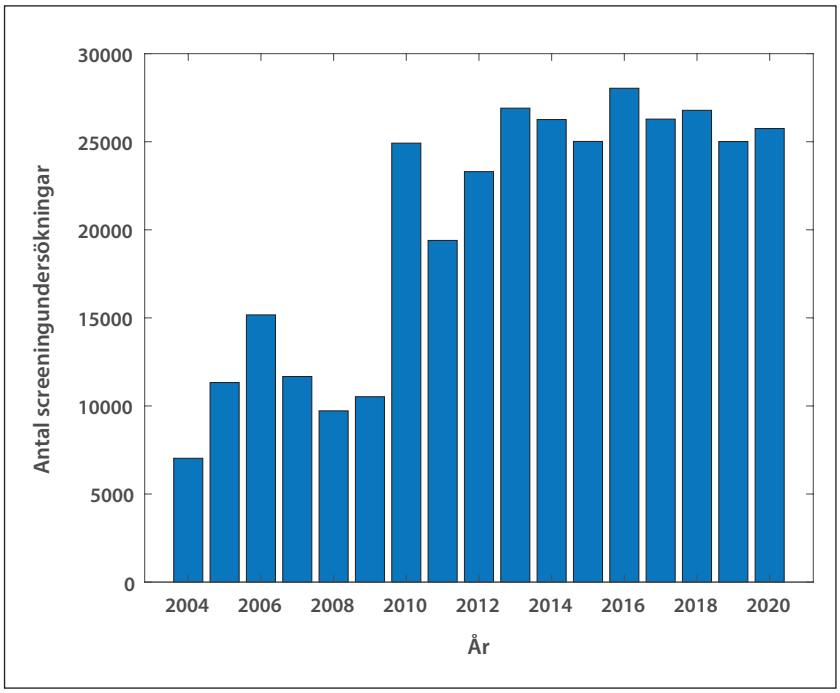


utveckling av bröstcancerscreening

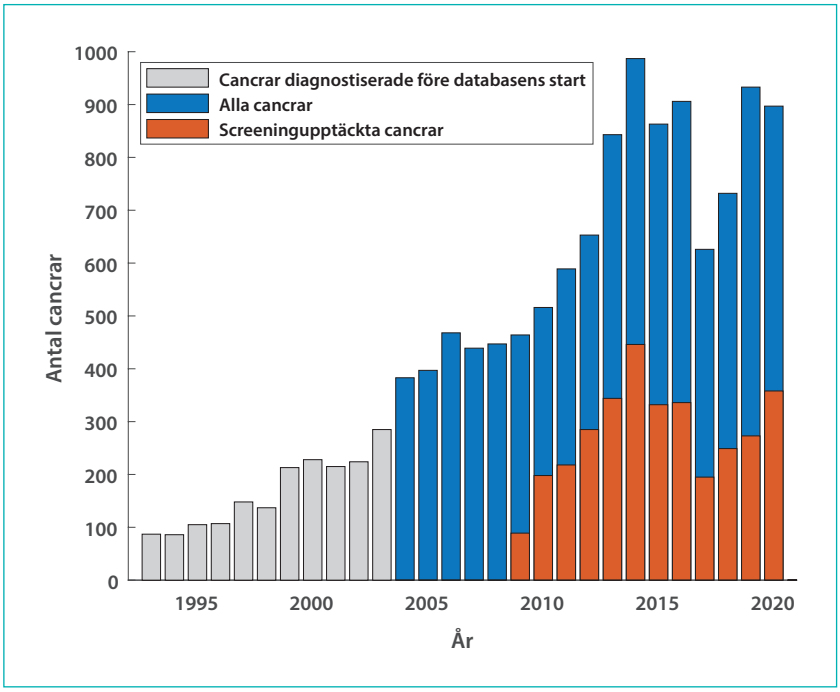
Utöver bilderna har vi även samlat annan relaterad information på ett sätt så att denna är enkelt sökbar och sammankopplingsbar. Detta inkluderar radiologisk information som resultat från screeninggranskning och radiologutlåtanden från återkallade och remitterade kvinnor, men också uppgifter om cancerdiagnoser och behandlingar från cancerregistret respektive nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (NKBC) (se figur 1). Planen är också att samarbeta med biobankprojektet Swedish Cancerome Analysis Network-Breast (SCAN-B) för att kunna inkludera tumörgenomisk information om cancerfall från 2007 och framåt. Projektet har flera olika mål, däribland att utvärdera effekten av bröstcancerscreeningprogrammet och att bidra till att utveckla screening och diagnostik med hjälp av AI och radiologiska cancerriskprofiler.

Bröstcancerscreeningen vänder sig numera till kvinnor mellan 40 och 74 år. Undersökningen sker i Skåne med mammografi med 1,5 års intervall i åldrarna 40–54 år och två års intervall för 55–74 år. Detta har gällt sedan 2010, då screeningen utökades till kvinnor mellan 40

Genom att inkludera alla mammografiundersökningar kan vi få en helhetsbild av bröstcancer i en population som erbjuds screening – både bland de som deltar, de som väljer att avstå och de som faller utanför åldersspannet för screeningprogrammet.



Figur 1.



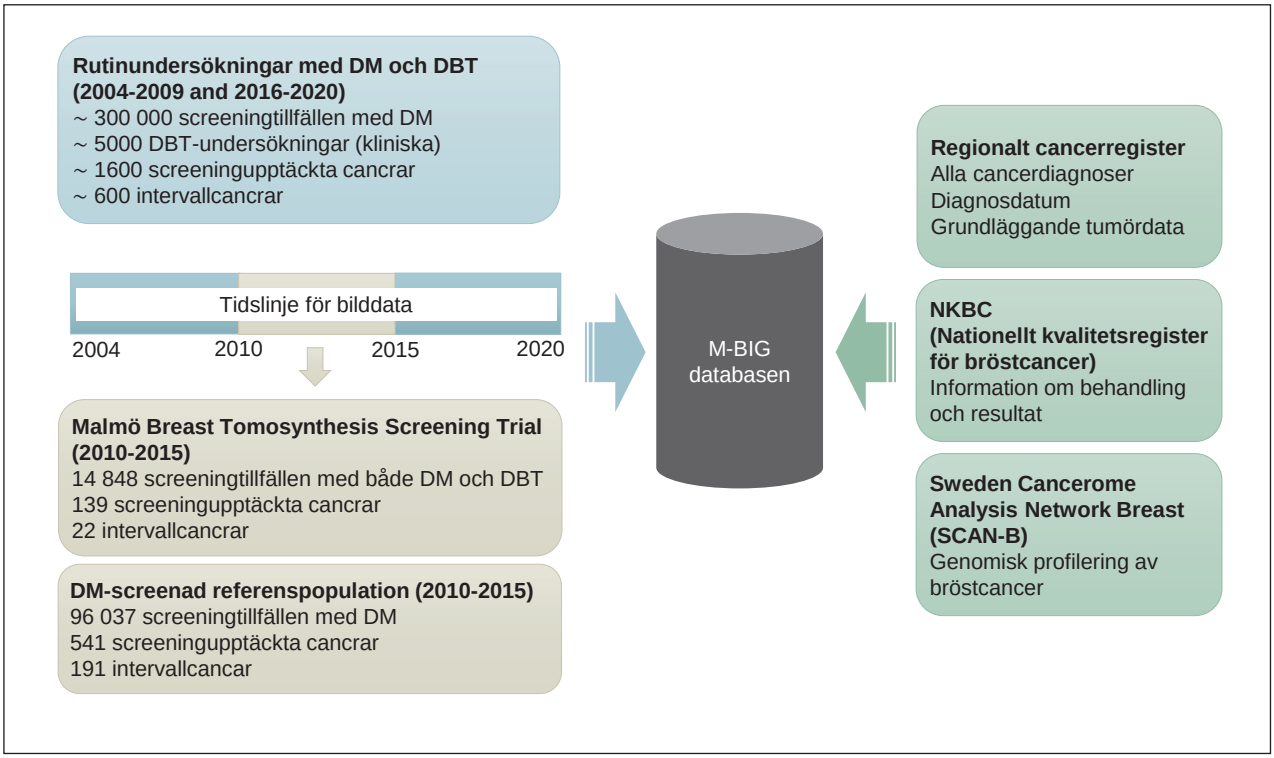
Figur 2.

och 49 år. Förändringarna ger tydliga avtryck på antalet undersökningar i databasen, där det ses en kraftig ökning 2010 (se figur 2).

Genom att inkludera alla mammografiundersökningar kan vi få en helhetsbild av bröstcancer i en population som erbjuds screening – både bland de som deltar, de som väljer att avstå och de som faller utanför åldersspannet för screeningprogrammet. Detta kan exempelvis ge möjligheter att undersöka betydelsen av icke-deltagande och om det behövs ytterligare insatser för att nå ut till fler. Tidsspannet på 17 år ger också goda förutsättningar för att studera långtidseffekter. Dessutom kan tillgången till flera undersökningar i följd användas för att se om AI-system kan hitta vissa cancerfall tidigare, eller hitta bildmässiga tecken till förhöjd cancerrisk.

GRUND FÖR MÅNGA STUDIER

Databasen innehåller också data från tidigare studier som Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial (MBTST) där nästan 15 000 kvinnor screenades med både mammografi och brösttomosyntes under 2010–2015. Detta material är närmast unikt och har redan gett upphov till en lång rad studier med intressanta resultat. Huvudstudien visade att screening med brösttomosyntes kan upptäcka fler cancerfall och är en betydelsefull del av forskningen på området[1]. En uppföljande studie visade att antalet intervallcancerfall var lägre än i en kontrollgrupp som screenats med mammografi[2]. Dessutom har materialet legat till grund för studier om AI på mammografi som visat att AI kan utesluta normalfall i mammografiscreening och att AI kan hitta några av de tomosyntesupptäckta cancerfallen på mammografi[3,4]. AI på tomosyntes skulle kunna hjälpa till med att hantera den ökade arbetsbördan med tomosyntesscreening och möjliggöra införande av tomosyntes i screening[5]. Med hjälp av databasen kan detta sättas i ett större sammanhang när de deltagande kvinnorna kan följas före och efter studieperioden. För att bättre kunna jämföra mammografiscreening och screening med brösttomosyntes har vi redan i tidigare studier valt ut en referenspopulation bland kvinnor som inte deltog i MBTST, men deltog i den ordinarie mammografiscreeningen under samma



Figur 3.

Projektet är fortfarande ett pågående arbete och mer information läggs till i databasen efterhand. Exempelvis ska det läggas till information från dödsorsaksregistret för att få en ännu mer heltäckande bild.

tid. Med hjälp av bilder från databasen blir det möjligt att jämföra hur AI-system fungerar på de olika grupperna.

Målet är att databasen ska kunna användas för att studera olika cancertyper och subtyper. För delar av cancerfallen finns mer detaljerad patologiinformation än vad som finns i registren, vilket samlats från journalerna, och detta planerar vi att successivt utöka till samtliga cancerfall.

VIKTIGA ETISKA ÖVERVÄGANDEN

Etik och datasäkerhet har en central roll eftersom projektet innehåller mycket hälsodata om många individer. De etiska ramarna för studien sattes först av etiktillståndet och införandet av GDPR under studiens inledande skede tydliggjorde kraven på datasäkerhet. För att det ska vara möjligt att successivt lägga till data från efterföljande år är det nödvändigt att behålla en länk mellan databasen och individer. Vi har därför byggt upp en struktur där data pseudonymiseras för att inte behöva arbeta med de direkta personuppgifterna mer än nödvändigt och därmed minimera riskerna.

Av alla kvinnor som finns med i databasen diagnostiserades 5 913 kvinnor med bröstcancer under perioden 2004–2020 (se figur 3). Även om många av dessa cancrar upptäcktes i screeningen, så är det faktiskt fler cancerfall som diagnostiseras efter att kvinnan har upplevt symtom. Detta beror delvis på att många kvinnor som får cancer är äldre och inte omfattas av screeningprogrammet, men en del av kvinnorna har gått på screening men cancern har ändå inte upptäckts. Förhoppningen är att en del av dessa cancrar ska kunna diagnostiseras tidigare genom att utveckla screeningprogrammet med exempelvis nya metoder som brösttomosyntes och användande av AI.

Även om syftet med databasen i grunden är att kunna hitta fler cancerfall tidigare, så är de allra flesta kvinnor i databasen friska. En stor utmaning inom screening är att kunna hitta så många cancerfall som möjligt utan att få fler falskt positiva än absolut nödvändigt. Falskt positiva fynd leder till att friska kvinnor återkallas i onödan, vilket innebär både obehag för de berörda kvinnorna och slöseri med sjukvårdens resurser. Tidigare har försök att använda datortolkning som hjälp i screeninggranskningen ofta lett till att antalet falskt positiva har ökat. Det är därför viktigt att ta med alla friska kvinnor för att kunna göra en fullständig utvärdering av hur AI-system påverkar antalet falskt positiva.

MER INFORMATION LÄGGS TILL

Projektet är fortfarande ett pågående arbete och mer information läggs till i databasen efterhand. Exempelvis ska det läggas till information från dödsorsaksregistret för att få en ännu mer heltäckande bild. Det har också visat sig att det finns en del tillfällen när information av-



viker från det förväntade, exempelvis att screeningintervallet är annorlunda eller att fel undersökningskod har använts. Detta gör att det kan bli nödvändigt att gå igenom en del av materialet manuellt för att det ska bli helt rätt. Det finns också tankar på att annotera var i bilderna varje cancer sitter. Detta skulle vara värdefullt för att kunna undersöka om AI-system faktiskt har hittat cancern och inte reagerat på något annat i bilden istället.

Samarbete med andra forskargrupper och delning av data kommer att vara en viktig del i användandet av databasen. Mängden data och de stora möjligheter som detta öppnar är för omfattande för att kunna hanteras på egen hand. LUCI är en tvärvetenskaplig forskargrupp som inkluderar radiologer, röntgensjuksköterskor, sjukhusfysiker och ingenjörer. För att bättre kunna tillvarata de möjligheter som öppnas med databasen har vi utökat forskargruppen med kompetens inom molekylärbiologi och AI-utveckling. Genom gruppens bredd hoppas vi kunna bidra aktivt till intressanta samarbetsprojekt inom många olika områden. Som första datadelning har databasen redan använts för att bidra med data till en nationell plattform för att utvärdera olika AI-system för mammografiscreening (VAI-B) 6. Projektet beskrevs i Onkologi i Sverige i mars 2023.

M-BIG-databasen finns beskriven mer detaljerat i en artikel som publicerades i Journal of Medical Imaging i februari 2023. Projektet finansieras av Cancerfonden, ALF, Bröstcancerförbundet, IngaBritt och Arne Lundbergs Forskningsstiftelse, LMK Stiftelsen och Allmänna Sjukhusets i Malmö Stiftelse för bekämpande av cancer.

REFERENSER

1 Zackrisson S, Lång K, Rosso A, et al. One-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial (MBTST): a prospective, population-based, diagnostic accuracy study. The Lancet Oncology 2018; 19: 1493–503.

2 Johnson K, Lång K, Ikeda DM, Åkesson A, Andersson I, Zackrisson S. Interval Breast Cancer Rates and Tumor Characteristics in the Prospective Population-based Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial. Radiology 2021; 299: 559–67.

3 Lång K, Dustler M, Dahlblom V, Åkesson A, Andersson I, Zackrisson S. Identifying normal mammograms in a large screening population using artificial intelligence. Eur Radiol 2021; 31: 1687–92.

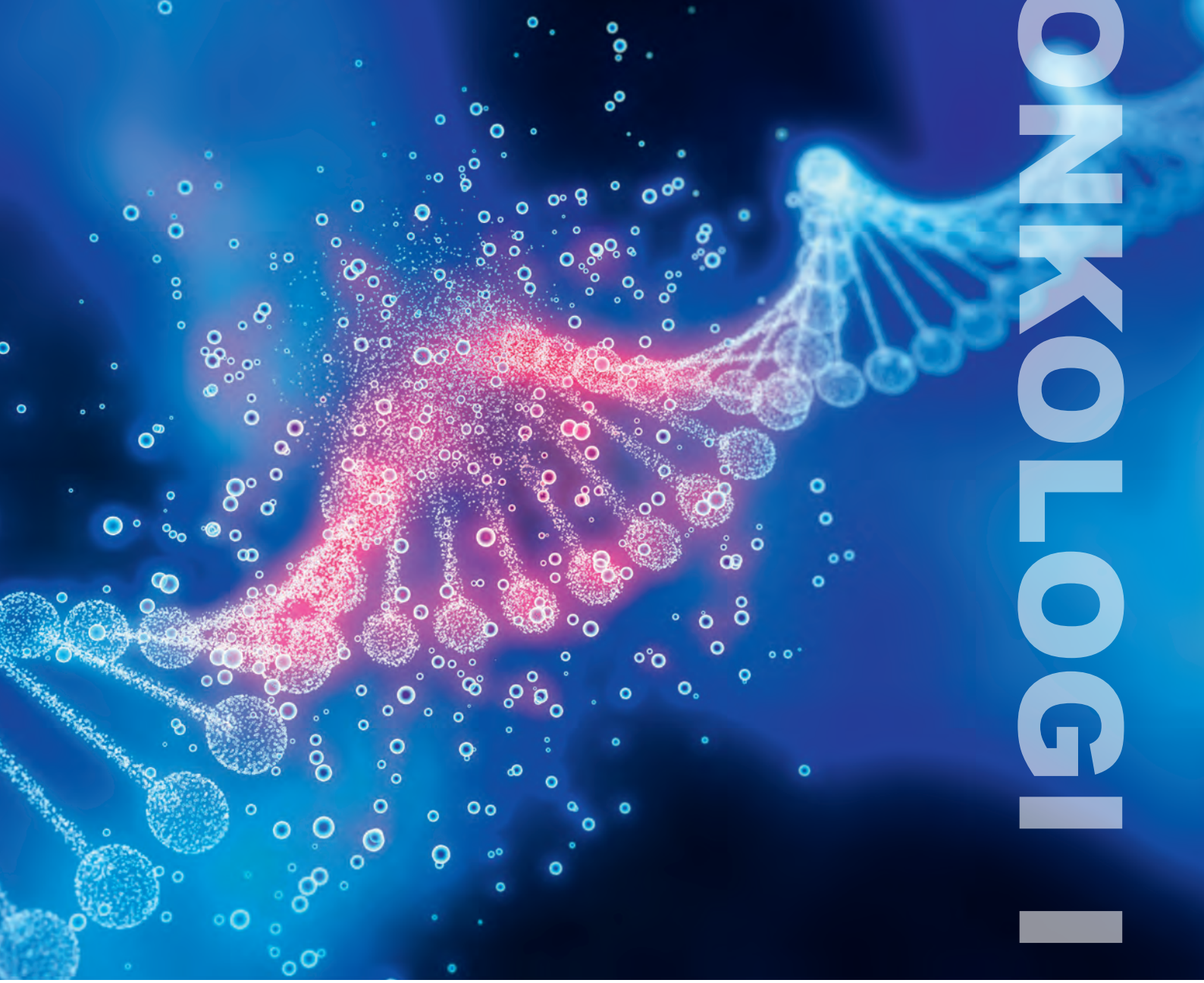
4 Dahlblom V, Andersson I, Lång K, Tingberg A, Zackrisson S, Dustler M. Artificial Intelligence Detection of Missed Cancers at Digital Mammography That Were Detected at Digital Breast Tomosynthesis. Radiology: Artificial Intelligence 2021; 3: e200299.

5 Dahlblom V, Dustler M, Tingberg A, Zackrisson S. Breast cancer screening with digital breast tomosynthesis: comparison of different reading strategies implementing artificial intelligence. Eur Radiol 2022; 33: 3754–65.

6 Cossío F, Schurz H, Engström M, et al. VAI-B: a multicenter platform for the external validation of artificial intelligence algorithms in breast imaging. J Med Imag 2023; 10. DOI:10.1117/1.JMI.10.6.061404.

VICTOR DAHLBLOM, DOKTORAND VID LUNDS UNIVERSITET OCH ST-LÄKARE I RADIOLOGI VID SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, VICTOR.DAHLBLOM@MED.LU.SE





ONKOLOGI I SVERIGE

Boka dig för vårt **nyhetsbrev** och Onkologi i Sverige som **bläddерbar 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 bläddерbar PDF sex gånger om året.

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

Onkologi i sverige

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

AstraZeneca
welcomes you to webinar

Nordic Hepatobiliary Webinar

Date: November 8th, 2023 **Time:** 16:00-17:00 CET

This invitation is for doctors and nurses with an interest in hepatocellular and biliary tract cancers.
Copy sent to healthcare manager.

Agenda – Wednesday, November 8th, 2023

Time	Topic	Speaker
16:00	Introduction	*Prof. Pia Österlund*
	New developments in the treatment of cholangiocarcinoma patients: From phase 3 trial to real world data	*Dr. Andrea Casadei Gardini*
	Treatment of hepatocellular carcinoma in the era of immunotherapies	*Prof. Arndt Vogel*
	Questions from the chat	*Moderated by Prof. Pia Österlund*
17:00	End	

You can join the webinar from anywhere, using your computer, laptop, iPad or mobile phone.

Do you want to join in person? You are welcome to AstraZeneca at Life City Solnavägen 3, 3rd floor. The onsite program is as follows:

16:00 - 17:00 Nordic Hepatobiliary Webinar (streamed)
17:00 - 17:30 Q&A session – moderated by Prof. Pia Österlund
17:30 - 18:30 Light dinner (at AstraZeneca)

The webinar is aiming to provide an overview of new developments in the treatment of cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma where you can gain knowledge about the treatment landscape and era of immunotherapies. AstraZeneca covers the costs of the meeting as well as a light dinner for participants on site.

Register to the event

Please use the QR code or short link to register.
www.azconnect.se/e9545sv

When you submit your registration you will receive a confirmation e-mail with webinar details. Prior to the event you will also receive a reminder.

For more information, please contact Anne Engelhart or Adam Niklasson Björn, AstraZeneca AB.



Anne Engelhart
Nordic Sales Manager
E-mail: Anne.engelhart@astrazeneca.com
Phone: +4792867149



Adam Niklasson Björn
Nordic Brand Manager
E-mail: adam.niklasson@astrazeneca.com
Phone: +46730747103

AstraZeneca

SE-14688-09-23-ONC

VETENSKAP

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



Multidisciplinär webbinarserie med fokus på bröstcancer

Patientfallsgenomgång med fokus på HR+/HER2- metastaserad bröstcancer



Föreläsare:
Leif Klint, Onkolog, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg

Vi bjuder in till en föreläsning kring patientfall med fokus på metastaserad bröstcancer. Föreläsningens mål är att ge deltagarna ny kunskap och en helhetssyn vid onkologisk behandling av berörda patienter. Patientfallen återger verkliga upplevelser vid metastaserad bröstcancer och ger en bra referenspunkt till patienter ni möter i ert dagliga arbete.

Produktinformation kommer att förekomma.

- **Onsdag den 8 november 2023, Kl 12.10 – 12.55**

ANMÄLAN:

Använd länken **www.pfi.sr/waa** eller **skanna QR-koden.**[1)]
När du anmält dig får du en bekräftelse på din anmälan via mejl.
Dagen innan webbinariet får du en länk via mejl, som du använder för att se föreläsningen.[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

PP-IBR-SWE-0865, aug-2023

Pfizer Onkologi
Pfizer AB | Tel 08-550 520 00

pfizer.se

Academy

Välkommen till

SCANPROST

i Köpenhamn 9–10 november

Scanprost är ett skandinaviskt vetenskapligt möte om den senaste utvecklingen inom prostatacancer, med internationella och regionala experter.

Var med för att debattera, diskutera och lära dig mer om:
Tidig upptäckt | Fokal behandling | Strålbehandling | mHSPC
med fokus på sköra patienter | Biomarkörer vid prostatacancer

Mötet är utvecklat och leds av vår vetenskapliga kommitté som består av:



Peter Busch Østergren
Associate Professor,
Department of Urology,
Herlev and Gentofte Hospital



Anders Bjartell
Professor, Urological cancer
Malmö and Division of
Translational Cancer Research,
Lund University



Michael Borre
Professor, Department Clinical
Medicine, Department of Urology,
Aarhus University



Gedske Daugaard
MD, PhD, Clinical Professor,
Department of Oncology,
Rigshospitalet

Vi ses i Köpenhamn!

Se inbjudan och registrera dig här! →

Janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Janssen-Cilag AB | Box 4042, SE-169 04 Solna, Sweden
Tel +46 8-626 50 00 | www.janssen.com/sweden

CP-397276 | Oktober 2023



MSD bjuder in till webbinarium med Dr. Fabian Hofmann den 15 nov 2023

Adjuvant behandling för njurcancer med hög risk för återfall

Onsdag den 15 november mellan 12.05-12.55

MSD Sverige välkomnar dig inom hälso- och sjukvården som behandlar njurcancerpatienter till ett webbinarium. Syftet med mötet är att belysa och diskutera de frågeställningar som finns vid behandling med immunterapi vid njurcancer med fokus på adjuvant behandling.

MSD Sverige står för kostnad av föreläsare. Deltagande vid webbinariet är kostnadsfritt. Mötet kommer att streamas via länk runtom i Sverige. Länk skickas ut innan mötet till anmälda deltagare.

Anmäl dig via QR-koden

Vid frågor om mötet,
kontakta Clara Petersson, 070-609 88 85
clara.petersson@merck.com

Föreläsare

Överläkare Fabian Hofmann arbetar vid Urologiska kliniken, Sunderby sjukhus med ansvarsområde njurcancer. Dr. Hofmann är representant för Norra Sjukvårdsregionen i den nationella vårdprogramgruppen för njurcancer. Han är också sjukvårdsregional processledare för njurcancer, RCC Norr. Han har även tidigare varit Senior Supervising Associate, Renal Cell Carcinoma Guidelines Panel, European Association of Urology. 2023 utsågs han till årets processledare i norra sjukvårdsregionen.

Agenda

12.05 MSD hälsar välkomna
12:10 Adjuvant behandling för njurcancer med hög risk för återfall
- Bakgrund, studieresultat och rekommendationer.

12:40 Frågestund och diskussion
12.55 Mötet avslutas

MSD kommer enbart att använda den personliga information som du delar med oss i syfte att arrangera och administrera detta möte.
Användningen av dina uppgifter stöds av en intresseavvägning för MSD att tillhandahålla denna tjänst till dig. Din information förvaras och hanteras i enlighet med GDPR.

MSD
INVENTING FOR LIFE

Om du har frågor kring en MSD-produkt,
vänligen kontakta: medicinskinfo@merck.com

msd.se
Telefon: +46 8 578 135 00

Inbjudan är enbart avsedd för hälso-och sjukvårdspersonal. Copyright © 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved. SE-NON-01206 10/2023

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

Neoadjuvant Immunotherapy in NSCLC – Surgical Perspectives

Teams meeting
Tuesday 21 November 2023
18:30 – 20:00

Bristol Myers Squibb would like to invite you to a digital educational meeting to learn more about considerations for surgery after immunotherapy in lung cancer.

Thoracic Surgeon and Professor Jonathan Spicer, McGill University, Canada, will share his experiences and discuss scientific data on neoadjuvant immunotherapy in NSCLC.

Dr. Jussi Koivunen; Associate Professor of Oncology at Oulu University Hospital, Finland, will moderate the discussion.

Warm welcome

The Nordic Thoracic oncology team at BMS

Register here!

Contact person
linda.rosengren@bms.com
Tel 0706 669 701

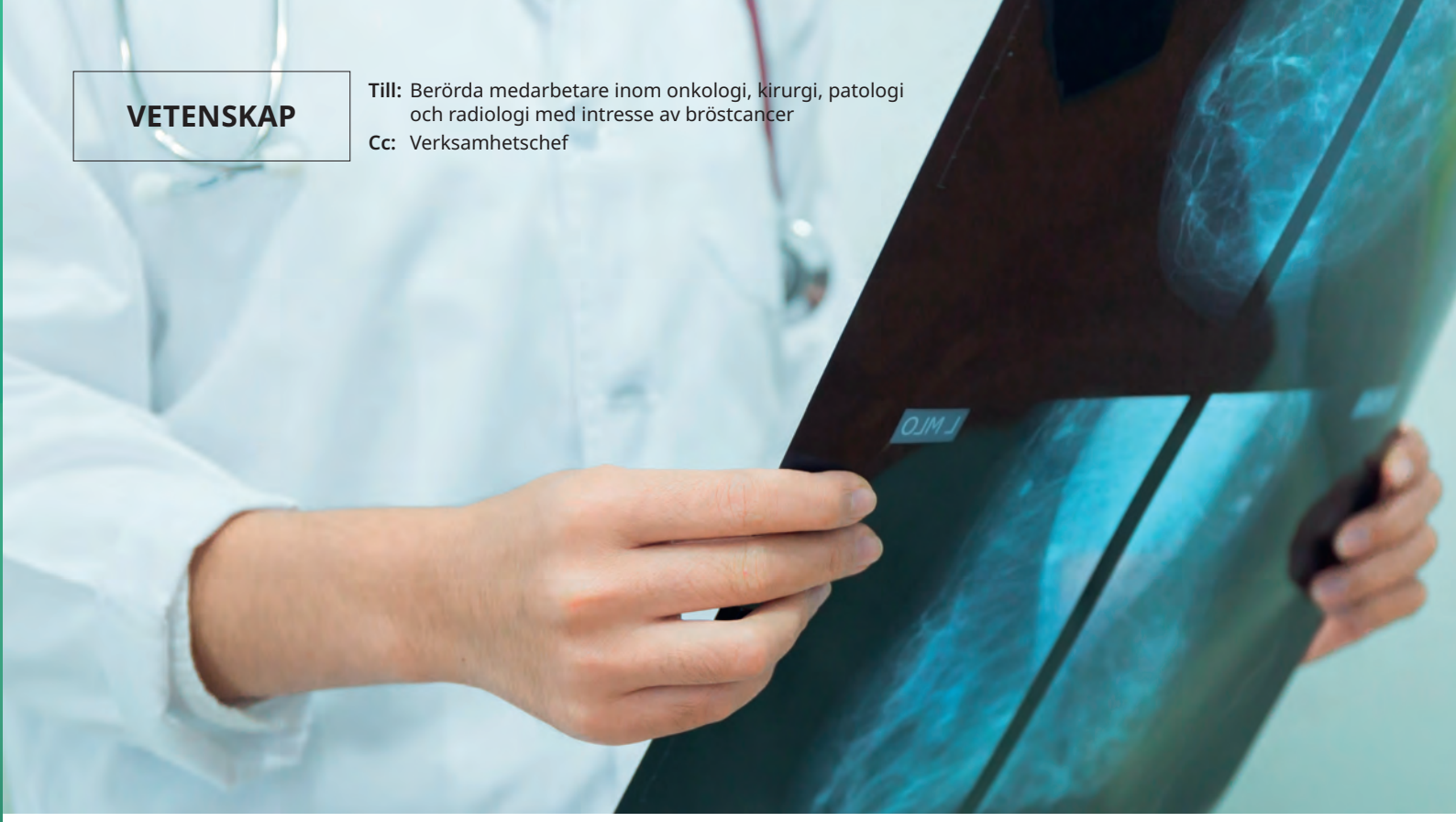
Agenda

18:30–18:40	**Introductions and Opening remarks** Dr. Jussi Koivunen
18:40–19:40	**What about surgery after immunotherapy?** Prof. Jonathan Spicer
19:40–20:00	**Questions & Discussion** All

ONLINE REGISTRATION IS OPEN UNTIL 20 NOVEMBER 2023

Bristol Myers Squibb™

BMS IO Webinar



VETENSKAP

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

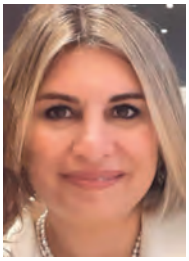
Multidisciplinär webbinarserie med fokus på bröstcancer

Bilddiagnostiska metoder för undersökning av brösten

Föreläsningen kommer att ge en översikt över de vanligast förekommande bilddiagnostiska metoder inom bröstradiologi och deras potentiella användning inom bröstcancerscreening.

Produktinformation kommer att förekomma.

- **Fredag den 1 december 2023, Kl 12.10 – 12.55**



Föreläsare:
Roxanna Hellgren,
Disputerad inom bröst-radiologi, överläkare på mammografiavdelningen, Södersjukhuset, Stockholm.

ANMÄLAN:

Använd länken **www.pfi.sr/U3j** eller **skanna QR-koden**.[1)]
När du anmält dig får du en bekräftelse på din anmälan via mejl.
Dagen innan webbinariet får du en länk via mejl, som du använder för att se föreläsningen.[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

PP-IBR-SWE-0866, aug-2023

Pfizer Onkologi

Pfizer AB | Tel 08-550 520 00

pfizer.se



TAKE CONTROL OF RCC WITH CABOMETYX® + nivolumab

TAKE CONTROL OF THE DISEASE

Superior efficacy (OS, PFS, ORR)* vs. sunitinib demonstrated in a population reflective of real-life practice.[1-6]

14 months mOS gain versus sunitinib and an early separation of the Kaplan-Meier curve, sustained over time.[6]

TAKE CONTROL OF THE TREATMENT EXPERIENCE

A well-understood tolerability profile and a low rate of AE-related discontinuations (7% both CABOMETYX® and nivolumab).[1,2,5,6]

Optimised CABOMETYX® dosing, easily adjusted to meet patients' needs.[5]

*__mOS:__ 49.5 vs 35.5 mo *p<0.0001*. __mPFS:__ 16.6 vs 8.4 mo *p<0.0001*. __ORR:__ 56 vs 28%.

CABOMETYX® är godkänt för behandling av avancerad njurcancer (Renal Cell Carcinoma, RCC):
– hos behandlingsnaiva vuxna med intermediär eller dålig prognos
– hos vuxna efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling.
I kombination med nivolumab som första linjens behandling av vuxna.

1. Powles T, et al. J Clin Oncol. 2022; 40 (suppl 6): 350. **2.** Choueiri TK, et al. New Engl J Med. 2021; 384: 829–841. **3.** Heng DYC, et al. Lancet Oncol. 2013; 14: 141–148. **4.** Hall JP, et al. Future Oncol. 2020; 16: 3045–3060. **5.** Cabometyx fass.se/produktresumé. **6.** Burotto M, et al. Presented at CITIM Conference; April 24–27, 2023; Vilnius, Lithuania.

Cabometyx (kabozantinib) 20 mg, 40 mg och 60 mg, filmdragerade tabletter, antineoplastiska medel, proteinkinashämmare (ATC-kod: L01EX07). *Indikation:* Som monoterapi vid avancerad njurcellscancer som första linjens behandling av vuxna med intermediär eller dålig prognos eller hos vuxna efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling. I kombination med nivolumab som första linjens behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer. Som monoterapi för behandling av hepatocellulär cancer (HCC) hos vuxna som tidigare behandlats med sorafenib. Som monoterapi vid lokalt avancerad eller metastaserad differentierad tyroideacancer hos av vuxna som är refraktär eller inte lämpade för radioaktivt jod. Behandling med Cabometyx ska sättas in av en läkare med erfarenhet av administrering av läkemedel mot cancer. *Varningar och försiktighet:* Eftersom de flesta biverkningar kan inträffa tidigt under behandlingen, bör läkaren övervaka patienten noga under de första åtta veckorna av behandlingen för att avgöra om det krävs några dosändringar. Hantering av misstänkta biverkningar kan kräva tillfälligt behandlingsavbrott eller dosreducering. Avvikelser i leverfunktionstester har observerats vid behandling med kabozantinib och kabozantinib i kombination med nivolumab, leverfunktionstester rekommenderas innan och under behandlingen.Förlust av gallgångar har observerats med kabozantinib. Patienter ska övervakas angående tecken och symtom på hepatisk encefalopati. Allvarliga gastrointestinala perforeringar och fistlar, ibland med dödlig utgång, har observerats med kabozantinib. Patienter som har inflammatorisk tarmsjukdom, har gastrointestinal tumörinfiltration eller har komplikationer från tidigare gastrointestinal kirurgi bör utvärderas noggrant före insättning av behandling med kabozantinib. Vid GI-biverkningar bör snabb medicinsk hantering, med stödjande vård, sättas in för att förhindra uttorkning, obalans i elektrolyterna och viktminskning. Fall av venös tromboembolism, inklusive lungembolism, och arteriell tromboembolism har observerats. Kabozantinib bör användas med försiktighet till patienter som löper risk för eller som tidigare har haft något av detta. Svår blödning har observerats med kabozantinib. Patienter som har haft svåra blödningar måste utredas noggrant innan behandling med kabozantinib inleds. VEGF-hämmare kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska övervägas innan kabozantinib sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysm. Trombocytopeni och minskat antal blodplättar har rapporterats. Nivån på blodplättar bör övervakas under behandlingen och dosen av kabozantinib anpassas. Sårkomplikationer har observerats med kabozantinib. Om möjligt ska behandling med kabozantinib avbrytas minst 28 dagar före en planerad operation, inklusive tandkirurgiska ingrepp. Hypertoni, inklusive hypertensiv kris har observerats med kabozantinib. Blodtrycket ska vara välkontrollerat före insättning av kabozantinib. Efter initiering av kabozantinib, ska blodtrycket övervakas tidigt och regelbundet och behandlas vid behov med lämplig blodtryckssänkande behandling Vid bestående förhöjning av blodtrycket trots blodtryckssänkande läkemedel ska behandling med kabozantinib avbrytas tills blodtrycket är kontrollerat. Fall av osteonekros i käken har observerats med kabozantinib. Munundersökning bör genomföras före insättning av kabozantinib och regelbundet under behandlingen. Patienter bör instrueras i god munhygien. Behandlingen med kabozantinib bör om möjligt avbrytas minst 28 dagar före planerad tandkirurgi eller invasiva tandingrepp. Palmar-plantar erytrodysestesi (PPES) har observerats med kabozantinib. Vid allvarlig PPES bör man överväga att avbryta behandlingen med kabozantinib. Proteinuri har observerats med kabozantinib. Urinprotein bör kontrolleras regelbundet under behandling med kabozantinib. Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom (RPLS), även benämnt posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), har observerats med kabozantinib. Detta syndrom bör beaktas för alla patienter med multipla symtom, inklusive krampanfall, huvudvärk, synstörningar, förvirring eller förändrad mental funktion. Kabozantinib bör användas med försiktighet till patienter som tidigare har haft förlängt QT-intervall, patienter som behandlas med antiarytmika och patienter med relevant tidigare hjärtsjukdom, bradykardi eller störningar i elektrolytbalansen. Laboratoriska baslinjemätningar av sköldkörtelfunktionen rekommenderas hos alla patienter och sköldkörtelfunktion bör kontrolleras regelbundet under behandlingen med kabozantinib. Ökad förekomst av elektrolytavvikelser har förknippats med kabozantinib, övervakning av biokemiska parametrar rekommenderas under behandlingen. Försiktighet krävs vid samtidig administrering av kabozantinib och starka CYP3A4-hämmare. Kabozantinib kan potentiellt öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp. Patienter ska varnas för att ta ett P-gp-substrat samtidigt med kabozantinib. Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av MRP2-hämmare. Interaktion med warfarin kan vara möjlig, INR-värdet bör övervakas vid samtidig användning. Fertila kvinnor som tar kabozantinib och kvinnliga partners till manliga patienter som tar kabozantinib måste undvika graviditet. Effektiva preventivmetoder bör användas av både manliga och kvinnliga patienter och deras partners under behandling och i minst 4 månader efter avslutad behandling. Cabometyx är receptbelagd. F. Texten är baserad på produktresumé daterad:2023-06-19. För ytterligare information samt priser se www.fass.se.

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

CABOMETYX® + NIVOLUMAB
(cabozantinib) tablets

IPSEN
Innovation for patient care

CBZ-SE-000220 2023-08