

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

**LÄGRE RISK FÖR
blodcancer efter
FETMAKIRURGI**



Trion som bryter barriärer
**Så fick de Nollvision cancer
att utvecklas – mot alla odds**

>2 700*

BAKOM VARJE SIFFRA FINNS EN MÄNNISKA

*Sedan IBRANCE blev tillgängligt för användning i Sverige så har över 2 700 patienter startat behandling med IBRANCE.¹

Ref. 1. Socialstyrelsens läkemedelsregister, juli 2023.

IBRANCE® (palbociklib), L01EF01, filmdragerad tablett, 75 mg, 100 mg, 125 mg, Rx, F. **Indikation:** IBRANCE är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv (HR +), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2 -) lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer i kombination med en aromatashämmare samt i kombination med fulvestrant till kvinnor som tidigare erhållit endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot palbociklib eller mot något hjälpämne. Användning av preparat som innehåller johannesört. **Varningar och försiktighet:** Neutropeni kan uppkomma vid behandling med IBRANCE och patienter ska monitoreras avseende tecken och symtom på infektion. IBRANCE ska sättas ut permanent hos patienter med allvarlig interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit. Venös tromboembolism har rapporterats hos patienter som behandlas med IBRANCE, därför ska patienter övervakas avseende tecken och symtom på djup ventrombos och lungemboli. IBRANCE ska ges med försiktighet till patienter med måttlig eller svårt nedsatt lever- och njurfunktion. Samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare eller CYP3A4-inducerare under behandling med palbociklib ska undvikas. Fertila kvinnor eller deras manliga partner måste använda en högeffektiv preventivmetod medan de tar IBRANCE. För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se www.fass.se. För dosering, uppgift om förpackningar och priser samt mer information se www.fass.se. **Datum för översyn av produktresumén 2023-05.** www.pfizer.se.

PP-IBR-SWE-0877, sept-2023



Gränsöverskridande samarbete och positiva forskningsnyheter

Vi är redan framme vid årets sista utgåva av Onkologi i Sverige!

På omslaget möter du tre kvinnor på ledande positioner inom Nollvision cancer – den Vinnova-finansierade innovationsmiljön som grundades 2019 och som samlar aktörer från vården, akademien, industrin och Handelshögskolan. På sidorna 32–40 undersöker vi vad som hänt under de fyra år då Nollvision cancer blivit en viktig del av både cancer-Sverige och EU:s övergripande cancerplan.

Ebba Hallersjö Hult, Nollvision cancers ledare, förklarar i reportaget: "Vår vision är att transformera cancer från en dödlig till en botbar eller kronisk sjukdom. Då krävs innovativa lösningar och arbetssätt inom flera delar av samhället. Vi valde från start att framför allt fokusera på lungcancer. Det är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken i världen. I Sverige blir närmare 4 000 personer sjuka i lungcancer varje år. Nästan lika många dör. Genom att förbättra lungcancervården kan vi rädda många liv – och för att förbättra lungcancervården behöver vi arbeta tillsammans. Ett av våra mål har varit att minska beröringsskräcken mellan till exempel sjukvården och läkemedelsvärlden. Vi har tussat ihop olika aktörer och skapat ett revirlöst 'safe space' för kreativt förändringsarbete."

Vi presenterar också hoppfulla nyheter från ESMO, en kongress som utvecklats till en av de mest inflytelserika onkologiska plattformarna för kliniker, forskare, patientföreträdare och läkemedelsföretag. Läs mer på sidan 54!

På sidan 74 hittar du en högtintressant artikel av Magdalena Taube – om minskad risk för blodcancer efter fetmakirurgi. En multifunktionell biologisk schweizisk armékniv med terapeutisk potential presenteras på sidan 50 av Helena Jernberg Wiklund och Patrick Nylund. Missa inte heller ett sammandrag av Hematologidagarna som du hittar på sidan 64.

I Nobelpristider har vi mycket passande läst Nils Hanssons helt nya bok om alla geniala vetenskapsmän som aldrig fick det eftertraktade priset – trots hur många nomineringar som helst. Frågan varför har flera svar, närmare bestämt en hel lista. Tänkvärd läsning på sidan 16!

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

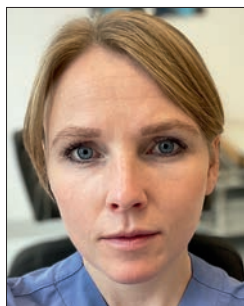
Med hopp om intressant och engagerande läsning!

Gitte Strindlund
Chefredaktör



Omslagsfoto: Bosse Johansson

redaktionsråd



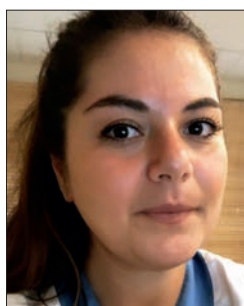
Tove Wästerlid
Specialistläkare,
Hematologkliniken vid
Karolinska Universitets-
sjukhuset och post-doc på
Enheten för klinisk epidemi-
ologi vid Karolinska Institutet



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



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



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



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

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

Adress: c/o Convendum
Gävlegatan 16 (Box 6019)
SE-102 31 STOCKHOLM

Telefon: 08-648 49 00
E-post: ois@pharma-industry.se
Webbplats: www.onkologiisverige.se
Onkologi i Sverige kommer ut med sex nummer
per år och publiceras av det oberoende förlaget

Pharma Industry Publishing AB som är helägt av
Add Health Media AB. Vi har ingen koppling till
något annat företag eller organisation inom vare
sig privat näringsliv eller offentlig sektor.
Citera oss gärna, men ange källan – Onkologi i Sverige.
Innehållet i artiklarna överensstämmer inte nödvändigtvis
med redaktionens åsikter.
ISSN1653-1582© Pharma Industry Publishing AB 2005

För prenumerationsärenden – kontakta
redaktionen@pharma-industry.se



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 5 000 exemplar

FÖRBÄTTRA FÖLJSAMHETEN.¹ FÖRSKRIV FÄRRE ERLEADA.®

ERLEADA® NU TILLGÄNGLIG SOM EN TABLETT/DAG.²

Förenkla behandlingen för dina patienter
med prostatacancer* med en 240 mg
Erleada® (apalutamid) tablett per dag.^{1,2}

Förenklad dosering har visat sig ha störst
positiv inverkan på följsamhet till oral prostata-
behandling jämfört med andra åtgärder.^{1,a}



* ERLEADA är indicerat för **1)** behandling av vuxna män med icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk att utveckla metastaserad sjukdom, (F) = ingår i förmånen. **2)** behandling av vuxna män med metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT), (F) = ingår i förmånen med begränsning när behandling med abirateron inte är lämplig.

a. Till exempel automatiska påminnelser, behandlingsdagbok, samt involvering av familj, vårdare och sjukvårdspersonal.

Referenser: 1. Higano CS, Hafron J. *J Urol* 2023; 209: 485–493. 2. Erleada® produktresumé 09/2023, fass.se.

ERLEADA® (apalutamid) Tablett: ERLEADA 60 mg och 240 mg filmdragerade tabletter, avsett för oralt bruk. 60 mg svagt gulaktiga till grågröna, avlånga (17 mm långa x 9 mm breda) präglade med "AR60" på ena sidan. 240 mg blågrå till grå, ovala (21 mm långa x 10 mm breda) präglade med "E240" på ena sida. **Farmakoterapeutisk grupp:** Endokrinterapi, antiandrogen, ATC-kod: L02BB05. **Indikationer:** ERLEADA är indicerat för **1)** behandling av vuxna män med icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk att utveckla metastaserad sjukdom, (F) = ingår i förmånen. **2)** behandling av vuxna män med metastaserad hormonkänslig prostatacancer (mHSPC) i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT), (F) = ingår i förmånen med begränsning när behandling med abirateron inte är lämplig. **Dosering:** Den rekommenderade dosen är 240 mg (fyra 60 mg tabletter eller en 240 mg tablett) dagligen som en oral engångsdos. Medicinsk kastration ska bibehållas under behandling hos patienter som inte är kirurgiskt kastrerade. **Varningar och försiktighet:** ERLEADA rekommenderas inte för patienter med en anamnes av krampanfall eller andra predisponerande faktorer. Patienter ska utvärderas avseende risken för frakturer och fallbenägenhet innan behandling initieras, och ska fortsätta att övervakas och hanteras för frakturer, användning av skelettstärkande preparat ska övervägas. Ischemisk hjärtsjukdom och ischemiska cerebrovasculära sjukdomar, inklusive händelser som leder till död, har förekommit hos patienter som behandlas med ERLEADA. Majoriteten av patienterna hade riskfaktorer för hjärtsjukdom/cerebrovasculär ischemisk sjukdom. Om ERLEADA förskrivs till patienter med kliniskt signifikant hjärt-kärlsjukdom ska de övervakas för riskfaktorer såsom hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi eller andra kardiometabola sjukdomar. En genomgång av läkemedel som ges samtidigt bör göras när behandling med ERLEADA påbörjas. Patienter ska informeras om tecken och symtom som tyder på Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolis (TEN). Om dessa symtom observeras ska behandlingen med Erleada omedelbart avbrytas och patienter ska omedelbart kontakta sjukvårdspersonal. **Graviditet:** ERLEADA ger risk för fosterskador varför dubbla preventivmedel måste användas under behandlingen och i 3 månader efter om partnern är i fertil ålder. Datum för senaste översyn av produktresumé 09/2023. För fullständig produktinformation, varningar och försiktighet, fertilitet/graviditet/amning, äldre, biverkningar, dosering och pris se www.fass.se. Janssen-Cilag AB Box 4042, SE-169 04 Solna. Tel 08-626 50 00, www.janssen.com/Sweden, Medicinsk information jacse@its.jnj.com



OiS uppmärksammar

Fullt fokus på genier som blev utan priser
Evelyn Pesikan 16

Kunskapsutveckling

Så kan vi få unik inblick i apoptos
Gerhard Gröbner, Hanna P. Wacklin-Knecht 18

Kirurgisk teknik

Leverperfusion en ny möjlighet
Roger Olofsson Bagge 26

Nollvision cancer

Så har det gått för det nya initiativet
Evelyn Pesikan, Bosse Johansson m fl 32

Proteinforskning

Ny metod kan koppla till känslighet för läkemedel
Rozbeh Jafari 42

Krönika

Klargörande om second opinion
Åke Andrén Sandberg 48

Cancercellers tillväxt

Biologisk armékniv med stor potential
Patrick Nylund, Helena Jernberg Wiklund 50

ESMO 2023

Växande möte bjöd på hoppfulla nyheter
Sharminah Mansoori Moghaddam 54

Strålbehandling

Så ska strålterapi få upp farten i Sverige
Evelyn Pesikan 62

Hematologi

Lärorika dagar för fortbildning
Jenny Rydén 64

RCC i samverkan

Fokus på de ungas väg i cancervården
Ulrika Berg Roos 70

Blodcancer

Minskad risk efter kirurgi mot fetma
Magdalena Taube 74

Utbildning

Hur identifiera och hantera immunrelaterade njurbiverkningar?
79

Redaktörens rader

Redaktionsråd 4

Notiser

8

Nu subventionerat!*

TEPMETKO® (tepotinib) 225 mg filmdragerade tabletter

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



TEPMETKO®
tepotinib

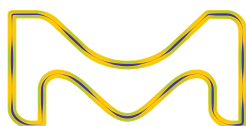
* Subventioneras endast som monoterapibehandling av vuxna med framskriden icke småcellig lungcancer (NSCLC) med mutationer som leder till METex14-skippling, efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinuminnehållande cellgifter. ** Efter tidigare behandling med immunterapi och/eller platinuminnehållande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

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

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

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

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





Kämpe för mammografins utveckling får Bröstcancer-Sveriges finaste utmärkelse

Bröstcancerförbundets Utmärkelse 2023 tilldelas László Tabár, professor emeritus i radiologi och internationellt erkänd expert på screening för bröstcancer. Han har under hela sitt forskarliv stridit för vikten av tidig upptäckt av bröstcancer och hållit hundratals kurser för att öka kunskapen hos läkare och sjuksköterskor.

Nu uppmärksammas han av Bröstcancerförbundet för sitt outtröttliga arbete för tidig diagnostik.

– Jag känner mig mycket hedrad, säger László Tabár, nyss fyllda 80 år och i samband med födelsedagen hyllad av kollegor över hela världen.

László Tabár får Bröstcancerförbundets Utmärkelse 2023 för "att under hela sitt forskarliv hängett sig åt att förbättra mammografen som undersökningsmetod för att så tidigt som möjligt hitta och diagnostisera brösttumörer. Under sina år som chef för mammografen vid Falu lasarett blev han en förebild för hur outtröttligt engagemang kan rädda kvinnors liv." I motiveringen betonas också hans omfattande och världsomspännande utbildningsarbete inom det radiologiska forskningsfältet.

László Tabár är utbildad vid universitet i Pécs i södra Ungern, disputerade som 33-åring, och headhuntades till Sverige 1976 för att leda den banbrytande svenska studie som skulle bevisa nyttan med mammografi. Bakgrunden var en politisk press, inte minst från de kvinnliga ministrarna i Olof Palmes regering. De hade uppmärksammat den första randomiserade studien i USA som visat på 30 procents minskad dödlighet i bröstcancer med mammografi. Som enda röntgenolog i Europa som disputerat på ämnet "de mammografiska tecknen på tidig bröstcancer" blev László Tabár därmed eftertraktad för det svenska vetenskapliga uppdraget.

Att studien med kraft visade på vikten av screening vet vi redan, och numera vill László Tabár helst använda begreppet tidig diagnostik som kan omfatta även automatiserat ultraljud och magnetröntgen. Han är optimistisk inför framtiden och entusiastisk inför allt vad så kallad precisionsmedicin har att erbjuda.

– Jag jobbar fortfarande 14 timmar per dag, och har samlat på mig väldigt mycket kunskap som jag har en plikt att dela med mig av. Och har man som jag tillgång till stora mängder data måste forskning prioriteras.

Bröstcancerförbundets Utmärkelse delas ut i samarbete med Astra Zeneca.

Källa: Bröstcancerförbundet

Efter byte av operationsmetod – patienter kan gå hem snabbare

Patienten kan lämna sjukhuset snabbare och har mindre behov av avancerad smärtlindring. Det är några av resultaten efter att tjock- och ändtarmskirurgin på Skånes universitetssjukhus i Malmö bytt operationsmetod vid vissa ingrepp.

– Vi har utmanat det vi tidigare inte trodde var möjligt", säger Erik Agger, specialistläkare.

Kolorektalkirurgin på Skånes universitetssjukhus behandlar patienter med flera olika tillstånd. Det kan handla om cancer i tarmen, fistlar eller tarmvred som behöver opereras. Många av patienterna har avancerade cancerområden eller svåra akuta tillstånd som är relaterade till cancer, och tidigare har dessa patienter alltid opererats med så kallad öppen kirurgi – ingrepp som är omfattande för både patienten och sjukvården.

Men de senaste två åren har verksamheten bytt operationsmetod. Den öppna kirurgin har ersatts av tithålskirurgi vid flera typer av ingrepp, även i samband med vissa akuta operationer. Det innebär att patienten blir undersökt och opererad, utan att kirurgen behöver göra stora snitt i magen för att kunna genomföra operationen.

Tithålskirurgi är en vanlig teknik vid planerade och vissa akuta kirurgiska ingrepp – men har sällan använts vid akuta ingrepp inom tjocktarmskirurgin på Skånes universitetssjukhus.

– Tarmen hos våra patienter är ofta utspänd eller inflammerad vilket gör det svårt att hamna rätt med tithålssteknik. Därför har vi tidigare inte använt det som metod. Men vi trodde att det ändå kunde vara möjligt och började studera kirurgin och strategin kring den, säger Erik Agger, specialistläkare inom kolorektalkirurgi på Skånes universitetssjukhus och forskarstuderande vid Lunds universitet, som tillsammans med Tomas Vedin, överläkare och Victor Verwaal, sektionschef, infört förändringen.

Teamet hämtade inspiration från flera internationella sjukhus som varit föregångare i att använda tithålskirurgi vid den här typen av operationer. Det finns också andra sjukhus i Sverige som använt tekniken inom tjock- och ändtarmskirurgi, men öppen kirurgi är fortfarande standard både internationellt och nationellt.

Framöver tror Erik Agger att verksamheten kommer att utforska om det går att använda tithålskirurgi vid ännu fler tillstånd.

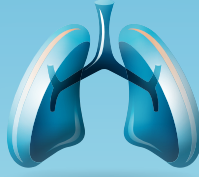
Källa: Skånes universitetssjukhus Malmö

Brukina ingår i högkostnadsskyddet

Brukina (zanubrutinib) ingår sedan tidigare i högkostnadsskyddet med begränsad subvention. Nu subventioneras Brukina även som behandling för patienter med tidigare obehandlad KLL med omuteradIGHV.

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en sjukdom som utgår från mogna B-lymfocyter, en typ av vita blodkroppar, som omvandlats till tumörceller. Sjukdomsförloppet varierar från stillsamt och symtomlöst till mer aggressivt med snabb utveckling med behov av behandling. Inför val av läkemedelsbehandling undersöks tumörcellernas uttryck av olika biomarkörer, bland annat fastställs mutationsstatus för immunoglobulinens variabla del av den tunga kedjan (IGHV), TP53 och förekomst av vissa kromosomavvikelser. Biomarkörers status kan styra behandlingsval och ge prognostisk information såsom risken för att sjukdomen ska förvärras.

Källa: TLV



CheckMate 9LA: Totalöverlevnad vid 4-år för patienter med PD-L1 <1%²

OPDIVO + YERVOY
+ 2 cykler kemoterapi

23%

Median OS: 17,7 mån

VS

Kemoterapi

13%

Median OS: 9,8 mån

(HR, 0,66; 95% CI, 0,50 – 0,86)



Skanna QR-koden för
att ta del av CheckMate
9LA 4-års data

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

Minimum uppföljningstid: 47,9 månader.

1 OPDIVO Produktresumé 26 oktober 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 icke-småcellig lungcancer med hög risk för återfall vars tumörer har PD-L1-uttryck $\geq 1\%$, neoadjuvant behandling i kombination med platinabaserad kemoterapi
- icke-resektabelt malignt pleuramesoteliom, första linjens behandling i kombination med Yervoy

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialitläkare med erfarenhet av cancerbehandling. **Immunrelaterade biverkningar:** Opdivo är associerat med immunrelaterade biverkningar som kan påverka flera system i kroppen samtidigt. Fall med dödlig utgång har förekommit. Tidig diagnos

av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Opdivo eller kombinationsbehandling med Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Andra viktiga varningar och försiktighetsåtgärder:** Kan öka avstöttningsrisken hos organtransplanterade patienter. Allvarliga infusionsreaktioner har rapporterats. **Interaktioner:** Användning av systemiska kortikosteroider och annan immunsuppressiv behandling bör undvikas före start av Opdivo på grund av dess möjliga påverkan på den farmakodynamiska aktiviteten. **Icke-småcellig lungcancer efter tidigare behandling med kemoterapi:** Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av Opdivo. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml, 10 ml, 12 ml eller 24 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Baserad på produktresumé: 26 oktober 2023. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

YERVOY® (ipilimumab) 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01FX04. **Indikationer:** Yervoy är indicerat för behandling av vuxna med:

- metastaserande icke-småcellig lungcancer vars tumörer varken har sensibiliserande EGFR-mutation eller ALK-translokation, första linjens behandling i kombination med Opdivo

och två behandlingscykler platinabaserad kemoterapi. **icke-resektabelt malignt pleuramesoteliom i kombination med Opdivo som första linjens behandling**

Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas av specialitläkare med erfarenhet av cancerbehandling. **Immunrelaterade biverkningar:** Yervoy är associerat med inflammatoriska biverkningar till följd av förhöjd eller alltför hög immunaktivitet (immunrelaterade biverkningar). Fall med dödlig utgång har förekommit. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Baserat på biverkningens allvarlighetsgrad, ska uppehåll med Yervoy eller kombinationen av Yervoy och Opdivo göras och kortikosteroider administreras. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. Immunrelaterade biverkningar inträffade med högre frekvens när Opdivo administrerades i kombination med Yervoy jämfört med Opdivo som monoterapi. **Andra viktiga varningar och försiktighetsåtgärder:** Yervoy ska undvikas hos personer med allvarlig aktiv autoimmun sjukdom och kan öka avstöttningsrisken hos organtransplanterade patienter. Allvarliga infusionsreaktioner har rapporterats. **Interaktioner:** Användning av systemiska kortikosteroider och annan immunsuppressiv behandling bör undvikas före start av Yervoy på grund av dess möjliga påverkan på den farmakodynamiska aktiviteten. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 10 ml eller 40 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 21 september 2023. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se



Nu finns Min vårdplan i 1177

Fler patienter får nu tillgång till verktyget Min vårdplan i 1177, oavsett cancerdiagnos. Det görs möjligt genom nya diagnosövergripande Min vårdplan i cancervården. Verktyget riktar sig främst till patienter med diagnoser där det ännu inte tagits fram en vårdplan.

Under hösten lanserades generella Min vårdplan i cancervården, det vill säga en vårdplan som inte är specifik för en cancerdiagnos och som kan användas av alla. Det är vårdgivaren som aktiverar vårdplanen för patienten. I dag finns Min vårdplan för 17 olika diagnosområden, och nya är på väg.

– Nu kan fler patienter få fördelarna av Min vårdplan i väntan på att en vårdplan ska byggas för just deras diagnos. Det är ett stort steg framåt. Genom verktyget får patienten viktig och lättillgänglig information samlad på ett ställe. Samtidigt ökar också patientens möjlighet att vara delaktig i sin vård, säger Claire Micaux, nationell samordnare för Min vårdplan.

Källa: Regionala cancercentrum i samverkan

Satsning på patientinformation – nu finns översättningar till engelska och arabiska

Sedan 2018 finns patientinformation kopplad till alla regimer i regimbiblioteket. Nu finns patientinformationen även tillgänglig på andra språk än svenska. Regimbiblioteket har i dagsläget översatt över 500 patientinformationer till engelska och 250 till arabiska.

I regimbiblioteket finns information om hur läkemedel ska doseras och handläggas. Regimbiblioteket har under en längre tid arbetat med att ta fram och översätta patientinformationen till fler språk än svenska för att på så sätt göra den mer tillgänglig. Nu har man kommit en bit på vägen, och fortsätter arbetet med att välja vilken patientinformation som ska översättas närmast.

– Vi är jättenöjda med arbetet vi gjort hittills, men det slutar inte här. Nu arbetar vi med att identifiera vilka regimer vi ska prioritera och översätta närmast. Vi hoppas kunna få hjälp av professionen att hitta de patientinformationer som är mest värdefulla att översätta, säger Ulrika Landin.

Källa: Regionala cancercentrum i samverkan

Miljoner till forskning om stöd vid stamcellstransplantationer

Patienter som genomgår en stamcellstransplantation behöver vårdas lång tid på sjukhus och får ofta fysiska och psykiska besvär av sin behandling. Annika Malmberg Kisch, sjuksköterska på Skånes universitetssjukhus, forskar om hur vården kan bli bättre på att stödja patienterna och deras närstående. Nu har hon tilldelats 5,5 miljoner kronor av Vetenskapsrådet till sin fortsatta forskning.

Stamcellstransplantation används främst som behandling mot vissa cancersjukdomar, och innebär att en person får nya blodbildande stamceller. Det är en påfrestande behandling som innebär många förberedelser och lång återhämtning för patienten.

– Målet är att behandlingen ska vara botande men det är inte alltid det blir så. För de flesta patienter medför transplantationen komplikationer som ibland finns kvar hela livet, säger Annika Malmberg Kisch, sjuksköterska inom hematologin på Skånes universitetssjukhus.

I Sverige genomförs ungefär 300 så kallade allogena stamcellstransplantationer varje år, då patienten får stamceller från en frisk donator. Som sjuksköterska har Annika Malmberg Kisch jobbat nära dessa patienter under många år, och sett ett behov av tydligare struktur kring förberedelser och mer personcentrerat stöd.

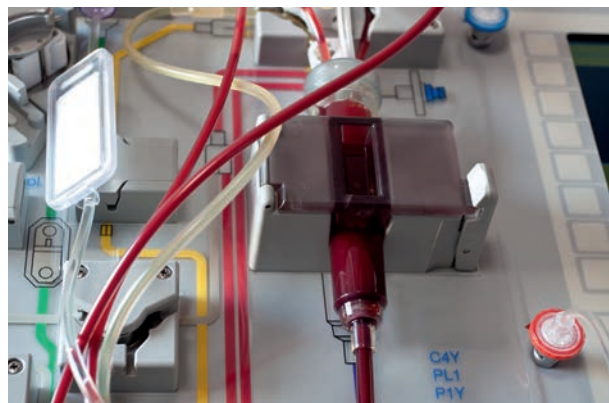
Tillsammans med kollegor vid bland annat Karolinska Universitetssjukhuset driver hon därför forskningsprojektet aCent, som syftar till att ta fram en sjuksköterskeledd modell för hur ett mer individualiserat stöd kan användas i vården. Projektet ska utvärdera hur modellen påverkar livskvaliteten för patienter och närstående.

– Vi inom vården behöver bli ännu bättre att ställa frågan "Vad är viktigt för just dig?" till patienterna, och sedan agera på svaret. Och närstående glöms ofta bort under patientens vårdprocess, trots att tidigare studier visat att om närstående känner sig trygga och välinformerade så hjälper det patienten, säger Annika Malmberg Kisch.

Modellen som hon och hennes forskarkollegor tagit fram innehåller webbutbildningar för sjuksköterskor och en anpassad struktur med användning av samtalsunderlag för stöd till patienter och närstående. Under projektets gång har de genomfört kartläggande studier om patienters och närståendes situationer och behov av stöd samt pilotstudier, där de har fått positiv respons.

Just nu pågår utvärdering och analys av en pilotstudie där modellen testats i Lund och Stockholm. Nästa steg är att göra en större studie med start under våren 2024 där samtliga sex sjukhus i landet som gör stamcellstransplantationer kommer att ingå. Patienter och närstående på sjukhus i Lund och Stockholm kommer att få tillgång till modellen, och övriga sjukhus blir kontrollgrupp för studien.

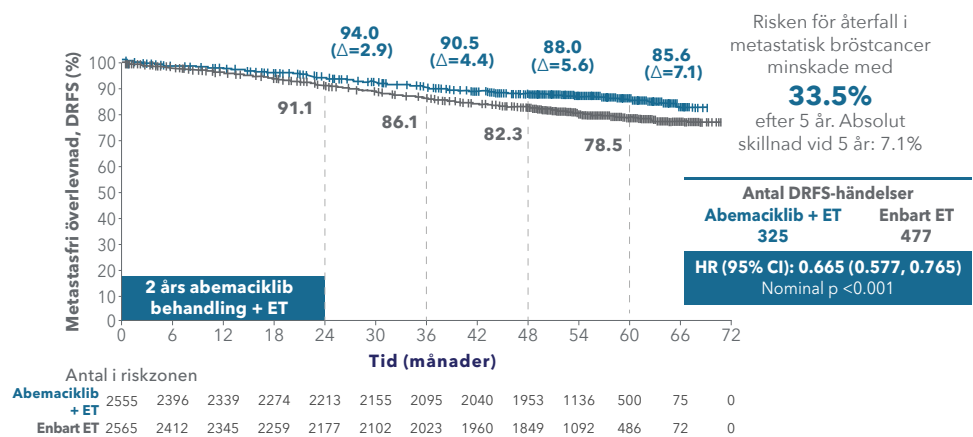
Källa: Skånes universitetssjukhus



VERZENIOS® (ABEMACIKLIB) ÄR DEN FÖRSTA OCH ENDA CDK4 & 6-HÄMMAREN SOM ÄR GODKÄND SOM ADJUVANT BEHANDLING AV PATIENTER MED HR+/HER2-, LYMFKÖRTELPOSITIV BRÖSTCANCER I TIDIGT STADIUM MED HÖG RISK FÖR ÅTERFALL*¹⁻⁵

5 års resultat visade att Verzenios i kombination med ET fortsätter att minska risken för återfall i metastatisk bröstcancer med en fördjupad effekt bortom 2 års behandling^{‡4}

monarchE: Signifikant förlängd metastasfri överlevnad (DRFS) Kohort 1[†]



- Risken för återfall i metastatisk bröstcancer minskade med 33.5% efter 5 år. Absolut skillnad vid 5 år: 7.1%[‡]
- Inga nya signaler om biverkningar rapporterades, resultaten är samstämmiga med Verzenios sedan tidigare känd biverkningsprofil. De flesta fallen av biverkningar var av låg grad, övergående och hanterbara^{1,6}

Effekten och säkerheten av Verzenios i kombination med adjuvant endokrin behandling utvärderades i monarchE, en randomiserad, öppen, två kohort, fas 3-studie, på kvinnor och män med HR-positiv, HER2-negativ, nodpositiv tidig bröstcancer med hög risk för återfall.* Hög risk för återfall i kohort 1 definierades: Antingen ≥ 4 pALN (positiv axillära lymfkörtlar), eller 1-3 pALN och minst ett av följande kriterier: tumörstorlek ≥ 5 cm eller histologisk grad 3. Totalt randomiserades 5 637 patienter (varav 5 120 var Kohort 1) i förhållandet 1:1 att få 2 års behandling med Verzenios 150 mg två gånger dagligen plus läkarens val av standard endokrin behandling eller enbart standard endokrin behandling. Primärt effektmått: Invasiv återfallsfri överlevnad (IDFS). Sekundärt effektmått: Metastasfri överlevnad (DRFS).^{1,5}

*Risken för återfall i invasiv sjukdom (IDFS) minskade med 33% efter 5 år. HR (95% KI): 0.670 (0.588, 0.764). Absolut skillnad vid 5 år: 7.9%. Nominal p < 0.001. Risken för återfall i metastatisk sjukdom (DRFS) minskade med 33.5% efter 5 år. HR (95% KI): 0.665 (0.577, 0.765). Absolut skillnad 7.1%. Nominal p < 0.001

Figurens absoluta skillnad kan skilja sig något från differensen mellan de två gruppernas %-tal på grund av avrundning.

Verzenios (abemaciclib), Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EF03, filmdragerade tabletter 50, 100, 150 mg. Receptbelagt läkemedel (Rx) **Indikation:** Tidig bröstcancer, Förmån, Verzenios i kombination med endokrin behandling är indicerat som adjuvant behandling av vuxna patienter med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-negativ), lymfkörtelpositiv bröstcancer i tidigt stadium med hög risk för återfall. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling med aromatashämmare kombineras med en luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist (LHRH-agonist). Behandlingslängd: Verzenios ska tas kontinuerligt i två år eller tills sjukdomsrecidiv eller oacceptabla biverkningar uppkommer. **Indikation:** Avancerad eller metastaserad bröstcancer, Förmån, Verzenios är indicerat för behandling av kvinnor med HR-positiv, HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer i kombination med en aromatashämmare eller fulvestrant som initial endokrinbaserad behandling, eller som tidigare fått endokrin behandling. Till pre- eller perimenopausala kvinnor ska endokrin behandling kombineras med en LHRH-agonist. Behandlingslängd: Verzenios ska tas kontinuerligt så länge patienten har klinisk nytta av behandlingen eller tills oacceptabla biverkningar uppkommer. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** De vanligaste biverkningarna är diarré, infektioner, neutropeni, leukopeni, anemi, trötthet, illamående, kräkningar, alopeci och nedsatt aptit. Neutropeni har rapporterats hos patienter som får abemaciclib. Dosjustering rekommenderas för patienter som utvecklar neutropeni av grad 3 eller 4. Infektioner rapporterades hos patienter som får abemaciclib tillsammans med endokrin behandling i högre grad jämfört med patienter som behandlats med placebo och endokrin behandling. Förhöjda ALAT- och ASAT-värden har rapporterats hos patienter som får abemaciclib. Venös tromboembolism och interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit har rapporterats, monitorera patienterna avseende tecken och symptom på djup ventrombos och pulmonella symptom indikativa för ILD/pneumonit och lungemboli och behandla på medicinskt lämpligt sätt. Samtidig användning av CYP3A4-inducerare ska undvikas på grund av risken för sämre effekt av abemaciclib. **Fertilitet, graviditet, amning:** Verzenios rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Fertila kvinnor ska använda mycket effektiva preventivmedel (t.ex. en dubbel barriärmetod) under behandlingen och i minst 3 veckor efter behandlingens slut. Patienter som får abemaciclib ska inte amma. **Datum för översyn av produktresumén:** 2023-06-23 **För ytterligare information och priser se** www.fass.se Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning: Eli Lilly Sweden AB, Box 721, 169 27 Solna. 08-737 88 00, www.lilly.se

1. Verzenios (abemaciclib) produktresumé, www.fass.se 2. Ibrance (palbociclib) produktresumé, www.fass.se 3. Kisqali (ribociclib) produktresumé, www.fass.se 4. Harbeck N et al. Oral Presentation at ESMO Congress, Madrid, Spain, October 20-24th, 2023. 5. Johnston SRD et al. Lancet Oncol. 2023;24(1):77-90. 6. Rugo HS et al. Ann Oncol. 2022;33(6):616-27.

Ansöker om EMA-godkännande

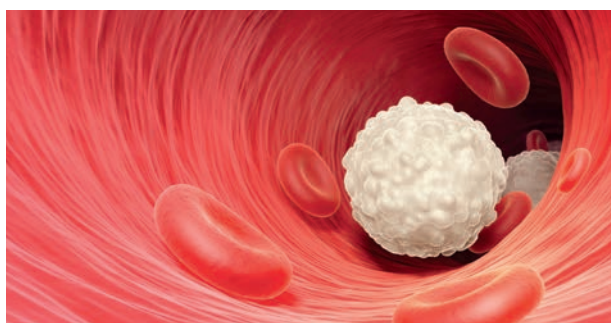
Janssen ansöker om EMA-godkännande för Rybrevant i kombination med kemoterapi för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer med EGFR-mutation vid sjukdomsprogression efter tidigare behandling.

Ansökan bygger på resultat från fas 3-studien MARIPOSA-2 där Rybrevant i kombination med kemoterapi visade betydande förbättringar i progressionsfri överlevnad jämfört med enbart kemoterapi hos patienter med EGFR-muterad avancerad icke-småcellig lungcancer efter tidigare behandling med osimertinib.

– Patienter med EGFR-muterad avancerad icke-småcellig lungcancer blir så småningom resistent mot dagens behandling, säger Arian Sadeghi, medicinsk chef inom onkologi vid Janssen. Rybrevant i kombination med kemoterapi har visat potential att motverka resistens efter behandling med osimertinib samtidigt som behandlingen innebär förlängd sjukdomskontroll.

Rybrevant i kombination med kemoterapi nådde i studien MARIPOSA-2 sitt primära mål med en statistiskt signifikant och kliniskt meningsfull förbättring gällande progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med enbart kemoterapi. Resultaten minskade risken för sjukdomsprogression eller död med 52 procent (Hazard Ratio [HR]= 0.48; 95 procent konfidensintervall [CI], 0.36–0.64; $P<0.001$).

Källa: Janssen



Paradoxal roll för vita blodkroppar i metastaseringen vid bröstcancer

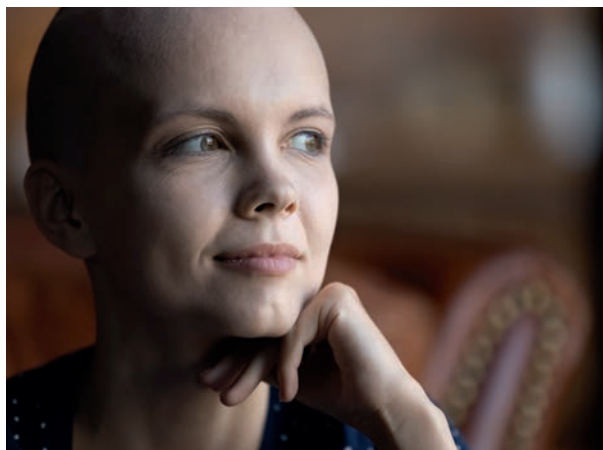
En ny studie från Karolinska Institutet visar att en viss typ av vita blodkroppar i brösttumörer både kan förhindra och främja spridningen av cancerceller till andra organ. Detta kan ha betydelse för prognosen och behandlingen av bröstcancer. Studien har publicerats i den vetenskapliga tidskriften Cell Reports.

Bröstcancer är en vanlig cancerform som kan sprida sig till andra delar av kroppen som lungor, hjärna och benmärg. Vita blodkroppar av typen tumörassocierade makrofager (TAMs) finns i stora mängder i brösttumörer och tros kunna påverka denna spridning, till exempel genom att stimulera bildandet av nya blodkärl.

Forskare har nu studerat en speciell typ av TAMs som producerar ämnet VEGF-C. Detta ämne främjar bildandet av lymfkärl, vilket kan underlätta transporten av cancerceller till andra organ. Men dessa TAMs visade sig ha en paradoxal effekt; de minskar spridningen till lungorna, men ökar samtidigt spridningen till lymfkörtlarna. I prover från patienter med bröstcancer fann forskarna att närvaro av VEGF-C-positiva TAMs var kopplat till mildare sjukdom.

Forskningen finansierades huvudsakligen av Vetenskapsrådet, Cancerfonden och Radiumhemmets forskningsfonder.

Källa: Karolinska Institutet



Nationellt vårdprogram för unga vuxnas rehabilitering

Gruppen unga och vuxna som överlevt sin barncancer växer tack vare effektivare omvårdnad och behandling. Ökar gör också kunskapen om sena komplikationer och hur de kan försvåra livet, både i barn- och ungdomsåren och senare i livet. För att stärka rehabiliteringen lanseras nu det första nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering för barn och ungdomar. Barncancerfonden ser många positiva förslag men oroar sig för att gruppen över 18 även fortsatt kan riskera att falla mellan stolarna.

Det första nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering för vuxna lanserades 2017 och nu är det dags för barn och unga att få ett eget vårdprogram. Det är ett viktigt steg i arbetet mot de komplikationer, både akuta och sena, som de tuffa cancerbehandlingarna orsakat. Barncancerfonden har svarat på remissen men satsar också betydande summor på forskning för att få fram nya behandlingar som är skonsammare för barnen men också förbättrar livskvaliteten för de barn som redan drabbats.

Barncancerfondens intressepolitiska expert Ebba Hemmingsson har samordnat Barncancerfondens åsikter.

– Vi är otroligt glada för att detta vårdprogram kommer till stånd och att det slår fast att rehabiliteringen ska starta redan före behandlingen, vid diagnostillfället. Det är då vi kan påverka val som sedan kan få stora och livslånga konsekvenser för de cancerdrabbade barnen. Och det sammanfaller med att vi nu får allt bättre beslutsunderlag för val av behandling genom mer exakta diagnoser tack vare den satsning på helgenomsekvensering, GMS barncancer, som Barncancerfonden är huvudfinansär av.

Tidigare undersökningar visar att barncancer vården inte erbjuder likvärdig rehabilitering för barn med cancer utan att den beror på vilken region barnet bor i. Syftet med det nya vårdprogrammet är att regionerna ska få stöd i att ta fram och erbjuda alla barn med cancer en likartad rehabilitering. Det övergripande målet är att förebygga problem på grund av sena komplikationer och ge barn och ungdomar ökade möjligheter att återta funktioner och ge de som får kvarstående sena komplikationer hjälp med anpassning för att främja aktivitet och delaktighet på fritiden och i skolan.

Viktigt är också att vårdprogrammet tydliggör att begreppet sekundär prevention även omfattar barn och unga och att risk för efterföljande cancer är ett viktigt uppföljningsområde för tidig upptäckt. Men just ansvarsfördelningen mellan uppföljningsmottagningsansvar som regleras i ett annat vårdprogram och detta nya program är något som oroar, menar Ebba Hemmingsson.

Källa: Barncancerfonden

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. Venclyxo (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-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 hjärtsvikt 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 hjärtsvikt faktorer 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



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 capecitabin, 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 administreringsätt:** 300 mg tukatinib oralt två gånger dagligen kontinuerligt, i kombination med trastuzumab och capecitabin. **Nedsatt leverfunktion:** Minskad startdos på 200 mg oralt två gånger dagligen vid svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). **Pediatrik 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. Antidiarrøika 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: 07/2023. **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:** 04.10.2023

TUKYSA® i kombination med trastuzumab och kapecitabin förlänger signifikant median PFS och OS i HER2CLIMB-studien¹⁻³

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.

¹ TUKYSA® produktresumé 07.2023

² Murthy R, et al. N Engl J Med. 2020;382(7):597-609

³ Curigliano G, et al. Ann Oncol. 2022; 33(3):321-329

[‡] Som bedömts av blindad oberoende central granskning

[‡] PFS utvärderades i de första 480 randomiserade patienterna.

[#] ITT-populationen (N=612) inkluderade fler patienter än populationen för primärt effektmått för att säkerställa att det fanns tillräckligt statistisk förmåga att bedöma viktiga sekundära effektmått.

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

^b mOS (median totalöverlevnad): 24,7 vs 19,2 månader; 95% KI 0,59-0,90; $p = 0,004$.



Vad krävs egentligen för att få ett Nobelpris? Räcker det med en stark och unik vetenskaplig upptäckt som gagnar mänskligheten? Nja, inte riktigt. Du ska helst ha ett stort och applåderande akademiskt nätverk i ryggen, vara hyfsat gammal och framför allt vara av manligt kön. "Inget pris utan prostata" som medicinhistorikern Nils Hansson uttrycker det i sin aktuella populärvetenskapliga bok *"Wie man keinen Nobelpreis gewinnt"* – Die verkannten Genies der Medizingeschichte som undersöker vad som förenar de många geniala forskare som aldrig fått priset trots otaliga nomineringar och viktiga upptäckter som till exempel ultraljud, dialys och riskerna med rökning.



Han skrev **boken** om alla geniala forskare som inte fick **Nobelpris**

Nils Hansson, som är docent i medicinhistoria och verksam vid Heinrich Heine-universitetet i Düsseldorf, började intressera sig för fenomenet Nobelpriset redan för tio år sedan.

– Nobelpriset är fascinerande på många sätt. Det finns inget pris som har ett sådant grundmurat rykte och en så stor betydelse för forskningen. Priser öppnar dörrar för anslag till forskningsprojekt och därför är det viktigt att ta dem på allvar. Priser föder priser. Och Nobelpriset är ju det största pris man kan få, säger Nils Hansson, som kommer från Eslöv men har bott i Tyskland länge och därför har kunnat skriva sin originella och mycket underhållande, bok på utmärkt tyska.

Till skillnad från Sverige tillhör medicinhistoria grundutbildningen för läkare i Tyskland. Idag har Nils Hansson sju



Hittills har bara 13 kvinnor fått Nobelpriset i fysiologi eller medicin mot fler än 200 män. Det ska sägas att det har hänt mycket de senaste åren, men den manliga dominansen kvarstår.

doktorander i sin forskargrupp inom "Prize studies". Bara i Tyskland delas det ut 1 500 priser inom medicin årligen. Utgångspunkten för det forskningsprojekt han drog igång för tre år sedan är bland annat att undersöka vilka effekter priser har för medicinsk forskning samt varför så få kvinnor belönas med tunga priser.

– Hittills har bara 13 kvinnor fått Nobelpriset i fysiologi eller medicin mot fler än 200 män. Det ska sägas att det har hänt mycket de senaste åren, men den manliga dominansen kvarstår.

I den gediget genomarbetade boken "Hur man inte får ett Nobelpris" beskriver han ingående elva forskares misslyckade försök att erövra priset, bland annat den svenske ortopedén Gustav Zander (1885–1920), som uppfann många av de maskiner som numera finns på alla gym. Här var motiveringen till det uteblivna priset att han nominerades för sent, att tajmingen var dålig.

Amerikanska kardiologen Helen Brooke Taussig (1898–1986) blev nominerad mer än 30 gånger för sin forskning kring behandling av barn med medfödda hjärtfel. Hon fick avslag på grund av att hennes forskning, som har räddat tusentals barn, var för "main-stream".

NOMINERADES 38 GÅNGER

När man frågar Nils Hansson om vem hans favoritförlorare genom tiderna är så blir svaret entydigt: Harvey Williams Cushing (1869–1939), amerikansk neurokirurg som nominerades 38 gånger för sitt nydanande sätt att operera hjärntumörer.

– Så här i efterhand kan man konstatera att han borde ha fått priset istället för Antonio Egas Moniz som belönades för att ha utvecklat operationsmetoden lobotomi. Men kirurger är i allmänhet klart underrepresenterade i Nobelpris-sammanhang, säger Nils Hansson, som samtidigt tillägger att det egentligen inte går att tävla i vetenskap.

Den som tror att det räcker med att titta på vilka som har fått Nobelpriset för att förstå vetenskaplig historia har fel, menar han.

– Det räcker inte och det är bland annat det jag har velat lyfta fram med den här boken. Alla dessa geniala forskare som blev utan pris på grund av orsaker som inte hade med deras forskning att göra utan berodde på helt andra saker, till exempel fel kön, avsaknad av tillräckligt inflytelserika vänner med mera.

Det är alltså inte alls säkert att "må bäste man (ja) vinna" är den övergripande målsättningen i det hemlighetsfulla spelet bakom Nobelpriset – som enligt Alfred Nobels testamente ska ges till den som har bidragit till största nytta för mänskligheten. I boken ger han många häpnadsväckande exempel på banbrytande upptäckter som aldrig belönats.

VILL HA STÖRRE TRANSPARENS

– Vad jag skulle önska är större transparens när det gäller hur besluten växer fram, idag är alla möten hemligstämplade i 50 år, säger Nils Hansson, som har tillbringat åtskilliga timmar i Nobelarkiven.

I den mycket välskrivna och humoristiska boken nöjer han sig inte med att noggrant redovisa skälen bakom alla utebliv-

na priser – han beskriver dessutom närmast njutningsfullt i detalj vad som serverades på de glamorösa Nobelmiddagar som förlorarna aldrig fick njuta av....

I slutet av boken sammanfattar han, återigen inte utan härlig humor, sju faktorer som utmärker en högkvalificerad Nobelprisförlorare:

1. Du är inte född i Europa eller Nordamerika.

2. Du är kvinna.

3. Din forskning tas inte på allvar eftersom du inte skriver på engelska.

4. Du arbetar mer med klinisk forskning än med grundforskning.

5. Din forskning är för komplex, för visionär eller för "main stream".

6. Du arbetar tillsammans med fler än två kollegor och har ett brett vetenskapligt spektrum.

7. Dina kollegor kan inte författa starka nomineringar.

Boken är ännu inte översatt till svenska, men Nils Hansson hoppas på nya, skraddarsydda upplagor på flera språk framöver – med exempel på utvalda nationella "förlorare" genom tiderna.

Hans bok, som kom ut i början av oktober, har blivit mycket uppmärksammas i både Tyskland och Sverige. Nu är den stora frågan, är Nils Hansson välkommen till årets Nobelfestligheter eller har han blivit en persona non grata?

Svaret är: "Det är ingen fara om jag inte blir inbjuden och får träffa pristagarna. Jag intresserar mig mer för de forskare som inte fick priset".



EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



FOTO: UNIVERSITÄTSSJUKHUSET I DÜSSELDORF

Neutroner ger unik inblick i programmerad celldöd

Med hjälp av neutronreflektometri ger forskare vid Kemiska institutionen, Umeå universitet, ny förståelse på atomnivå för hur Bax, ett protein som hjälper till att avlägsna skadade celler i kroppen, fungerar. Resultatet av studien, som gjorts i samarbete med forskningsanläggningarna ESS i Lund och ISIS i Storbritannien, har publicerats i tidskriften *Science Advances*. Här beskriver forskarna **Gerhard Gröbner** och **Hanna P. Wacklin-Knecht** den senaste kunskapen på området.

Programmerad celldöd – också kallad apoptos – är en grundläggande process i vår kropp som innebär ett kontrollerat avlägsnande av skadade, skadliga eller överflödiga celler. Processen är ytterst viktig för korrekt reglering av embryonal utveckling och för upprätthållandet av cellhomeostas under hela livet. Men det viktigaste kännetecknet för cancer är dess förmåga att undvika den naturliga celldöden; ett beteende som inte bara bidrar till cancers tillväxt utan också till dess resistens mot medicinsk behandling¹. Många patienter dör fortfarande eftersom det inte finns effektiv behandling mot deras cancertyp, särskilt de elakartade, oftast relapsade cancerformerna med hög resistensbenägenhet. Detta gäller också för avancerad prostatacancer som oftast är obotlig i slutfasen och som är i fokus hos våra samarbetspartner inom onkologi vid Umeå universitetet.

Molekylär insikt i en viktig underliggande mekanism kom från upptäckten av en gen i B-cells CLL/lymfom-2 (Bcl-

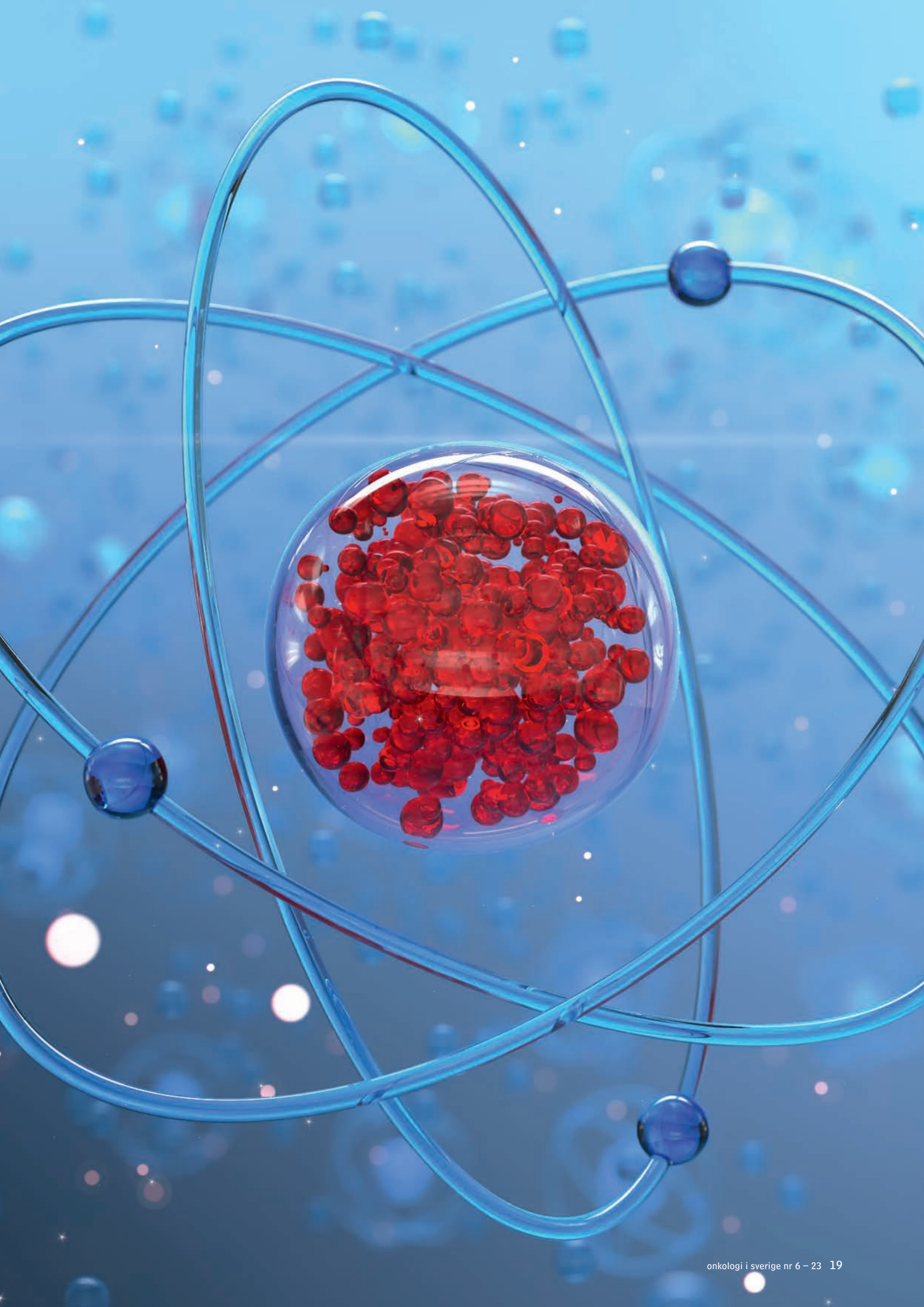
2) som visade förlängd cancercellsöverlevnad istället för ökad proliferation². Motsvarande protein var det anti-apoptotiska (pro-survival) Bcl-2-proteinet som gav namnet till den så kallade Bcl-2 proteinfamiljen med många medlemmar med olika funktioner, där vissa är cellskyddande medan andra är celldödande³. Där ingår som nyckelspelare det cellskyddande Bcl-2-proteinet själv och det celldödande proteinet Bax. Denna proteinfamilj reglerar den intracellulära programmerade celldöden i våra mitokondrier (intrinsisk apoptos) som i normal vävnad avlägsnar skadade, infekterade eller överflödiga celler. Där borde också cancerceller ingå, men de undkommer oftast denna process. Forskning har visat ett starkt samband mellan tumörutveckling och behandlingsresistens kopplat till Bcl-2-familjen. Det cellskyddande Bcl-2-proteinet är inblandat i cirka 50 procent av alla tumörer⁴ och överproduktion av Bcl-2 är en av de viktigaste skyddsmekanismerna som cancerceller använder mot naturliga döds-

signaler men också mot läkemedelsbaserad cancerbehandling.

HITTA NYA LÄKEMEDEL

På grund av deras nyckelroll i intracellulär apoptos och tumörutveckling och överlevnad, är Bcl-2-familjen en primärt mål för att kartlägga de grundläggande mekanismerna bakom canceröverlevnad och för att hitta nya anti-cancermedel⁵ som via intracellulär stress kan starta celldöd genom att aktivera celldödande proteiner och mitokondrial apoptos. Detta ses som en viktig strategi mot många elakartade och svårbehandlade tumörer som skyddar sig mot celldöd genom uppreglering av de cellskyddande Bcl-2-proteinerna och/eller nedreglering av celldödande proteiner. Men för att förstå hur Bcl-2-proteinerna kan användas mot cancerbehandling behöver vi först förstå hur de fungerar.

För att förbättra behandlingen av resistenta tumörer och hitta nya vägar för utveckling av en ny generation av Bcl-2-sökande läkemedel, bedriver vi molekylär



forskning med målsättningen att öka förståelse för hur Bcl-2 fungerar då de skyddar många cancertyper från naturlig eller behandlingstaktiverad död, samt hur det celldödande Bax-proteinet (Bcl-2-associated X) fungerar. Bax är en kritisk aktör i mitokondriellt reglerad celldöd där det aktiverar apoptos genom att perforera mitokondriens yttre membran. För att förstå hur det allra första steget i denna process fungerar, utnyttjar vi en kombination av de avancerade biofysikaliska metoderna neutronreflektometri (NR) och NMR-spektroskopi för att få en insikt i Bcl-2-proteinfamiljens funktion och mekanism på molekylär nivå.

Med dessa metoder kan man observera hur Bcl-2-proteinerna sitter på mitokondriemembranets yta, och hur de växelverkar med varandra, samt studera lipider i membranet. Neutronreflektometri blev utförd vid ISIS Neutron and Muon Source forskningsanläggning på Rutherford Appleton Laboratory i England (se figur 1) i samarbete med European Spallation Source, ESS i Lund, som för närvarande byggs i Lund och kommer att ha en rad olika instrument för forskning inom life science och medicin med hjälp av neutroner (se figur 2 för

princip). Syftet var att få molekylär information om strukturerna som bildas av Bcl-2 och Bax på mitokondriemembranens yta i det första steget av celldödsprocessen för att hitta nya sätt att blockera den skyddande funktionen av Bcl-2 och besläktade proteiner (Bcl-xL, Mcl-1, Bcl-w, Bfl-1...) samt att öka den celldödande effektiviteten av Bax ämnat för cancerbehandling.

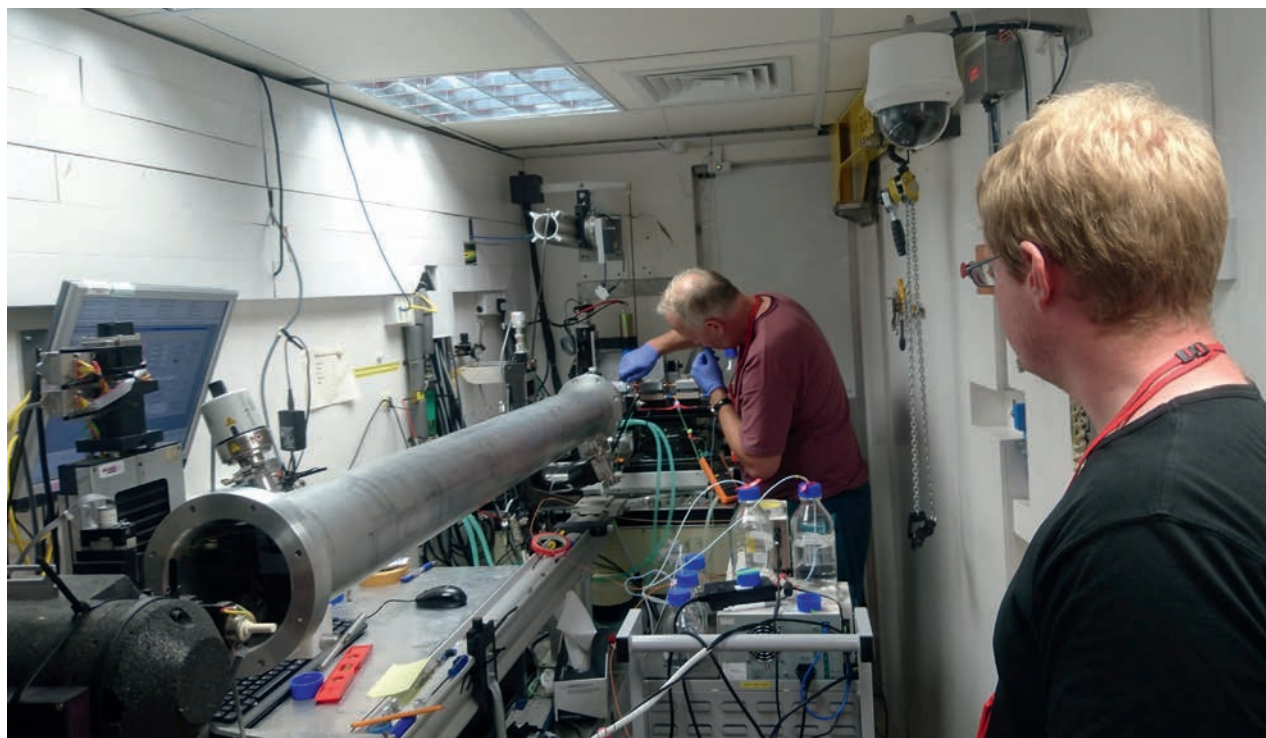
Men hur fungerar Bcl-2-proteinerna på molekylär nivå? Bcl-2-familjen reglerar den intrinsiska apoptosen som är en process inuti cellen, starkt kopplad till cellens små kraftverk, så kallade mitokondrier där till exempel ATP-produktionen sker via oxidativ fosforylering. Under apoptosen sker förstörelse av mitokondrier med en kontrollerad kedja av proteinmekanismer som i slutet är dödlig för cellen. För att detta inte ska ske i välmående celler finns därför en välbalanserad jämvikt mellan cellskyddande och celldödande Bcl-2-medlemmar som befinner sig vid mitokondriens lipidmembranyta, där de enkelt sagt neutraliserar varandra.

AVGÖR CELLENS ÖDE

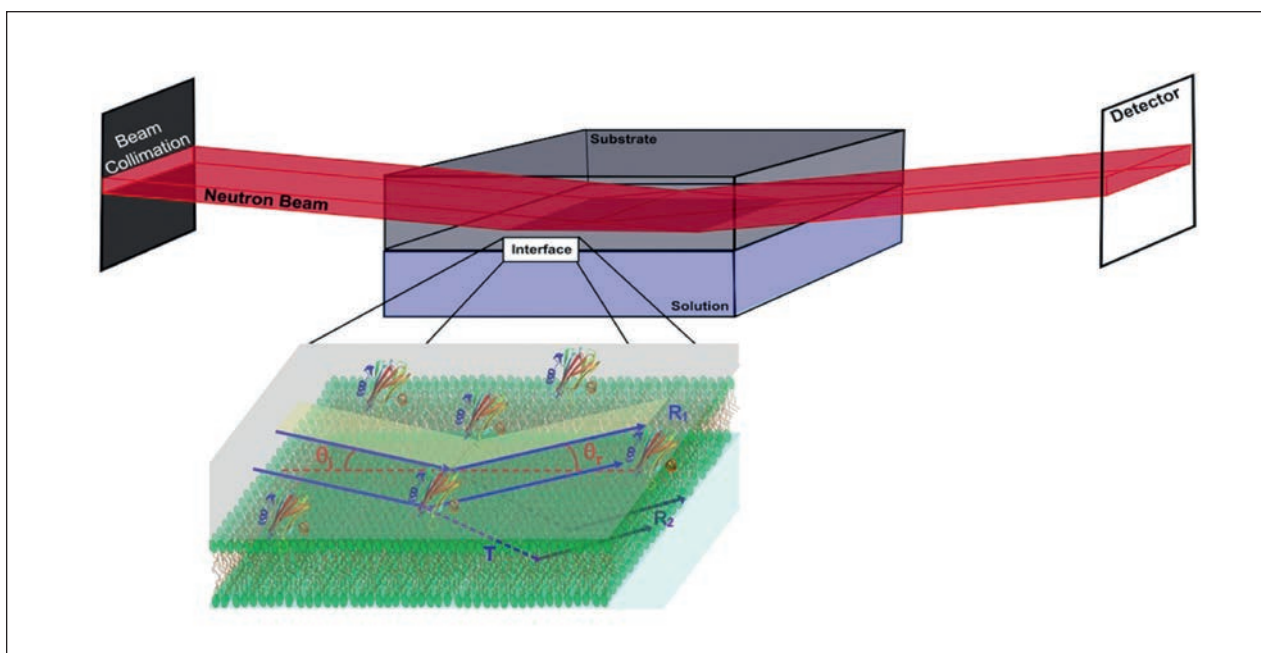
Tillsammans med Dr. Luke Clifton vid

ISIS i England och kollegor från Sverige, har vi nu undersökt hur de två nyckelproteinerna Bcl-2 och Bax beter sig när de träffas vid mitokondriernas membranyta för att avgöra cellens öde. Om det blir en dödsdom aktiveras apoptotiska proteiner som Bax i cytosolen och förflyttas i stora mängder till mitokondriens yttre membran där de neutraliserar det antiapoptotiska Bcl-2 och de övertaliga Bax-molekylerna perforerar mitokondriens hölje så att fler apoptotiska faktorer som cytokrom c släpps ut för att vidare aktivera steg i celldöden via caspaser. Slutligen fragmenteras cellen och blir städad bort via makrofager. Men för att överleva en sådan dödsdom har många tumörceller utvecklat en enkel strategi i att överuttrycka Bcl-2 för att klara Bax-attacken (som är ofta behandlingsinducerad) genom att hämma all Bax.

Ett stort problem i utvecklingen av Bcl-2-inhibitorer är fortfarande låg kunskapsnivå om hur exakt Bcl-2 utför sin cellskyddande funktion i den mitokondriella membranmiljön. Dess molekylära struktur och funktion är inte helt utredd, men skulle vara viktig för att utveckla bättre strukturoptimerade läke-



Figur 1: Dr. J. Ådén och Prof. G. Gröbner vid SURF, en avancerad neutronreflektometer vid ISIS forskningsanläggning vid Harwell i England, som används i samarbete med ESS (Lund) för att studera det cellskyddande proteinet Bcl-2 och celldödande proteinet Bax beteende i deras naturliga mitokondriella membranmiljö. Bild: Dr. Tobias Sparrman, Umeå universitet.

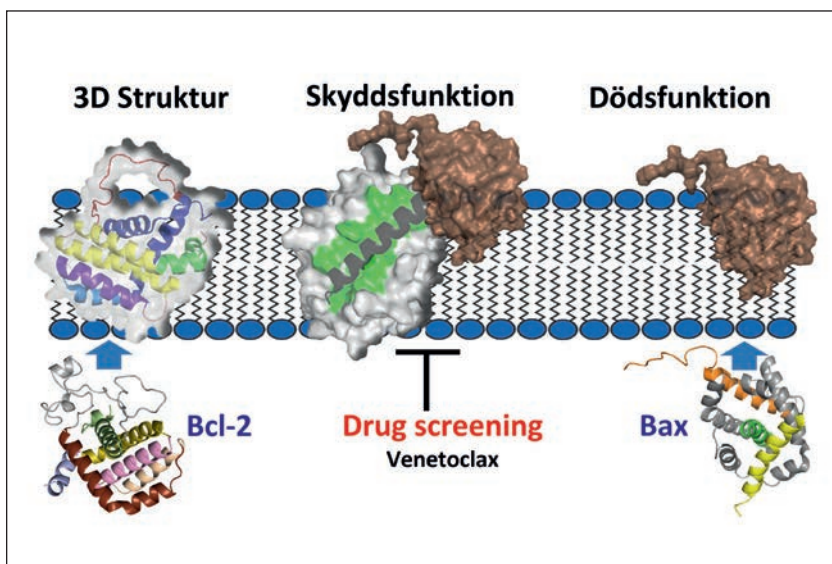


Figur 2: Neutronreflektometri på biologiska membran: Reflektions- och brytningsprocessen av en neutronstråle producerar en global profil tvärs genom hela membranet och deras lipid- och proteinkomponenter. Metoden mäter också ändringar efter tillsats av vidare proteiner, läkemedel eller membraneffektorer. Bild: stöd från Dr. L. Clifton, STFC (UK).

medelskandidater. Med neutronreflektometri (NR) och NMR (kärnmagnetresonans)-spektroskopi kunde vi studera hela Bcl-2-proteinet i en mitokondrieliknande membranmiljö för att generera en

molekylär insikt i de viktigaste strukturella och dynamiska funktionerna av Bcl-2⁶. Vi kunde kartlägga den relativa fördelningen av Bcl-2-protein i membranet och vilka delar av proteinet som

var rörliga. Resultaten visade att den huvudsakliga proteindelen som blockerar celldödande Bcl-2-medlemmar sitter innesluten och orörlig i membranet snarare än på ytan (se figur 3, vänster sida); detta i motsats till vad man tidigare trott. Men den så kallade regulativa loopen av proteinet ligger på eller nära membranytan och är mycket rörlig, som också NMR-spektroskopi tidigare indikerat. Detta proteinsegment fungerar som en molekylär omkopplare som kan ta emot signaler från cellens cytosol (till exempel fosforyleringen för att kontrollera aktiviteten). Celldödande proteiner som Bax (i brun färg i figur 3) hämmar Bcl-2 på membrannivå via sin bindande huvuddel, det så kallade BH3-motifet. Resultaten innebär ett betydande genombrott i den mekanistiska förståelsen hur Bcl-2 och Bax växelverkar med varandra i membranmiljö, trots att det länge varit känt att Bax är membranaktivt och kan delvis penetrera det yttre lipidmembranet i mitokondrierna. Att upptäcka placeringen och beteendet för Bcl-2-proteinet i dessa mitokondriella membran är ett genombrott för att förstå den molekylära cellskyddsfunktionen av Bcl-2 i normala celler samt tumörceller, vilket gör Bcl-2 till ett primärt mål för bättre cancerbehandling med fokus på aktiva substanser som släpper Bax fri



Figur 3: Vår forskningsstrategi bygger på vårt arbetskoncept: Bcl-2-protein förhindrar apoptos vid mitokondriens membran via blockering av proteinet Bax. Vår forskning har tre syften: I. Vilken struktur har Bcl-2 i sin nativa mitokondriella membranomgivning (se vänstra sidan); II. Hur blockerar cellskyddande Bcl-2 det celldödande Bax-proteinet (se mitten) så att cancerceller kan undvika (terapi-inducerad) celldöd; och hur kan framtida läkemedel lösa upp komplexen så att Bax kan utföra sin celldödande effekt (se högra sidan). Nu finns Venetoclax som dock bara fungerar för en liten grupp av Bcl-2-känsliga cancer typer (i ALL och AML leukemier). Stort fokus ligger därför på utveckling av nya läkemedelskandidater för att expandera dess tillämpning mot andra Bcl-2-känsliga cancerformer och släktingar till Bcl-2.

från Bcl-2/Bax complexen (se figur 3, mitten och höger).

Forskningen har haft som strategi att hitta läkemedel som binder till Bcl-2-proteinet eller dess släktingar för att släppa celldödande proteiner som Bax fri från sin inhiberande Bcl-2-komplex för att förstöra tumörceller. Men att hitta läkemedel som korrumpierar protein-protein-växelverkan och inte bara modulerar en enzymfunktion med små läkemedelsmolekyler, är ganska krävande. Men på senare år hittade farmaceutisk forskning så kallade BH3 mimeriska läkemedel som blockerar Bcl-2 bindningsficka (princip, se figur 3, mitten) från att binda Bax-proteinet via sin BH3-domän. Som en första linjes läkemedel upptäcktes Venetoclax (ABT-199) som nu är tillåtet för behandling av kronisk lymfocytisk leukemi. I princip skulle Venetoclax hjälpa också mot många Bcl-2-känsliga tumörer som ensam behandlingsform, men det gör det inte.

AKTIVERAR PARALLELLA VÄGAR

Många andra Bcl-2-känsliga tumörer överlever behandlingen eftersom de kan aktivera parallella vägar för att övertrycka andra cellskyddande Bcl-2-proteiner, eller så muterar de bindningsfickan hos Bcl-2 som till exempel bidrar till att en subgrupp av leukemipatienter blir icke-responsiv till Venetoclax⁷. Därför finns nu också en typ av modifierad Venetoclax som kallas Navitoclax (ABT-263) som inte bara hämmar Bcl-2 utan också dess släktingar som Bcl-xL och Bcl-w, och befinner sig nu under klinisk prövning (AbbVie). Det finns också en hel del studier där användningen av dessa substanser i kombination med anticancer-läkemedel som utnyttjar andra signalvägar i tumörer utreds.

Den stora motspelaren av de cellskyddande Bcl-2-proteinerna är Bax och dess nära släktingar. Men hur penetrerar Bax mitokondrierna för att aktivera celldöd, en mekanism som många tumörbehandlingar vill få igång? Det finns bra molekylära strukturer av Bax i cytosolen men hur det aktiverade Bax-proteinet binder till och perforerar mitokondriens yttre membran har tidigare varit okänt. Därför använde vi i en ny studie⁸ huvudsakligen neutronreflektometri (NR) för att studera strukturen av Bax i olika mitokondria membranmiljöer. Eftersom vi

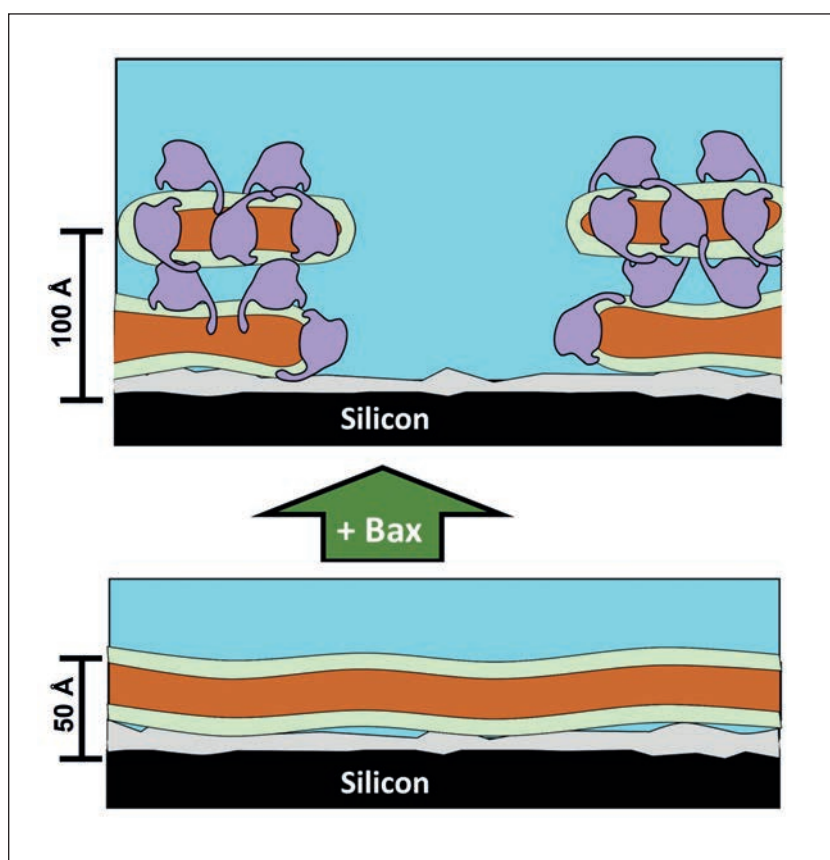
kunde göra unika tidsupplösta NR-mätningar kunde vi se hur Bax attackerar och perforerar mitokondrier under apoptosens första steg samt på vilken tidskala detta sker. Bildning av porer i membranet sker i två steg med en snabb process där Bax fastnar på membranet och en långsammare process (några timmar som är jämförbart med celldöden *in vivo*) där Bax skapar porer genom att extrahera lipider för att skapa ett hål i membranet. Lipider som på så sätt extraheras bygger lipid-Bax-komplex på membranets yta på ett sätt (se figur 4) som var okänt innan vår NR-studie. Hålens funktion är att släppa ut apoptotiska faktorer såsom cytokrom c från mitokondrien, som i cytosolen aktiverar caspaser och börjar en irreversibel signal-kaskad som slutar i cellens död.

GAV UNIKA INSIKTER

Att vi kunde studera hur Bax bildar porer i membranet genom att undersöka strukturen av Bax i olika membranmiljöer med tidsupplösta experiment gav en

unik molekylär och mekanistisk insikt i denna kritiska process där Bax attackerar mitokondrier under celldöd. Detta arbete har relevans för att förstå både grundläggande cellprocesser samt cancerbiologi. Det visar verkligen förmågan av neutronreflektometri att ge unik information på molekylär nivå inom biomedicinsk forskning och öppnar upp nya vägar för utveckling av läkemedel som förstärker Bax förmåga att attackera mitokondrier också hos elaka tumörceller. På sistone ligger fokus i att utnyttja Bcl-2-familjen i cancerbehandlingar, nämligen att hitta nya läkemedel som är aktivatörer⁹ av Bax för att ytterligare öka dess effekt i cancerbehandling.

Men hur aktiverar man Bax att utföra celldöd via penetrering av mitokondrias yttre lipidmembran där också cellskyddande proteiner som Bcl-2 sitter och kan vara i stort övertal? Fysiologiskt säkerställs Bax homeostasis i vävnad, men felreglering av Bax kan orsaka oavsiktlig celldöd. Detta vill man utnyttja. Trots att Bax är ett intressant läkemedelsmål



Figur 4: Schematisk modell av proteinet Bax (lila) generering av porer i mitokondriens yttre membran detekterat med hjälp av neutronreflektometri (överst). Bildningen av protein/lipid-komplex sker på samma tidskala av några timmar som i levande celler och är ett nyckelsteg för att slutföra den programmerade celldöden. Bild: Dr. Luke Clifton, STFC (UK).

REKOMMENDERAS I NATIONELLA VÅRDPROGRAMMET
ENLIGT INDIKATION²

LUMYKRAS[®] (sotorasib)

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

ONCE-DAILY ORAL

LUMYKRAS[®]
(sotorasib) 120 mg tablets



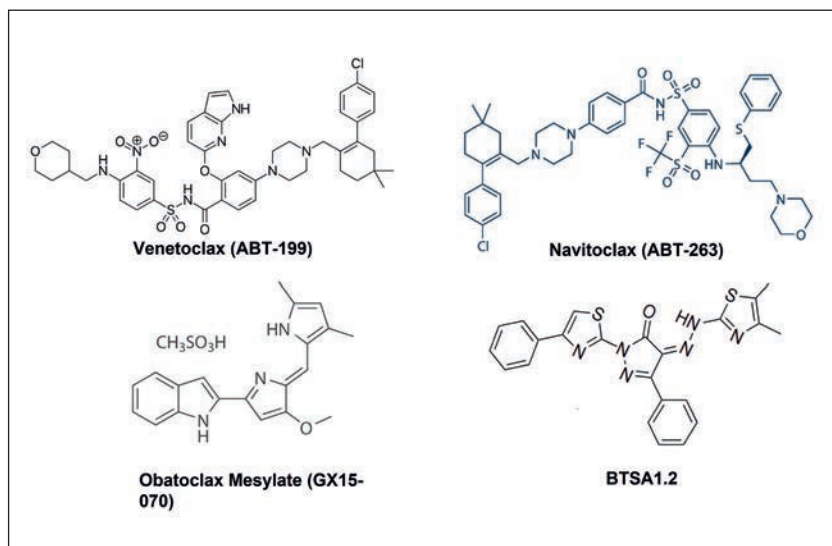
Vill du få vetenskaplig information
och inbjudningar digitalt från Amgen?
Scanna QR-koden och anmäl dig via
formuläret.

Referens: 1. LUMYKRAS[®] (sotorasib) Produktresumé, Amgen, Oktober 2023, 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: Oktober 2023

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



Figur 5: Strukturer av läkemedlet Venetoclax och de experimentella läkemedelskandidaterna Navitoclax och Obatoclax som fungerar som inhibitorer av den cellskyddande proteinfamiljen Bcl-2. BTSA1.2 är en läkemedelskandidat som istället aktiverar celledödande Bax för att undvika blockering via Bcl-2 och därmed avlägsnar tumörceller.

har man fokuserat ganska länge på läkemedel mot cellskyddande proteiner som Bcl-2, detta för att det har varit svårt att förstå mekanismerna bakom Bax-aktivering samt att hitta aktiveringsläkemedel. Men nyligen har det hänt mycket på denna front⁹. Genom intensiva struktur-funktionsstudier de senaste åren hittade man en Bax N-terminal bindingssite som är nödvändig för aktivering av Bax så att den attraheras från cytosolen till mitokondrier och bildar dödliga membranperforerande oligomerer. Detta aktiveringsställe i Bax är en hydrofob yta där man också lyckades att hitta och optimera läkemedelskandidater som kan fastna och aktivera Bax. Det finns många försök för att hitta små molekyler som öppnar nya möjligheter för att angripa Bax. Den direkta farmakologiska moduleringen av Bax är ett attraktivt mål och de nyligen upptäckta små molekylerna som BTSA1.2 har exempelvis uppvisat potential i djurmodeller för att stoppa blockeringen av cancer via överuttryck av cellskyddande Bcl-2-proteiner⁹.

Samfattningsvis kan man säga att grundforskning som till exempel våra NR-studier är en liten pusselbit, men som bidragit med stora steg för att förstå rollen av Bcl-2-familjen och programmerad celledöd och dess ökade roll i uppkomsten av tumörer och behandlingsresistens. Baserad på en molekylär förståelse hur cellskyddande Bcl-2 och deras släktingar skyddar cancerceller och hur

Bax dödar celler via cellens mitokondrier, utvecklades nya strategier att bota cancer genom att utnyttja dessa proteiner som terapeutiska mål. Medan Venetoclax och Navitoclax redan finns godkända som Bcl-2-inhibitorer trots deras begränsningar, är mer forskning på gång för att förbättra dem och hitta nya Bcl-2 familjen-inhibitorer som Obatoclax (översikt, se figur 5). För Bax-aktivator är BTSA1.2 en het kandidat, men det sker mycket sökande fortfarande för andra små läkemedelsmolekyler som kan vara ortosteriska, allosteriska eller inducera Bax oligomerisering, detta för att hitta nya vägar att förbättra behandlingsformer. Nyligen finns också behandlingsstrategier där man kombinerar Bcl-2-inhibitorer med Bax-aktivatorer¹⁰ för att slå kraftfullt mot tumörceller och motverka deras förmåga att utveckla resistens.

REFERENSER

1. M. Garcia-Aranda, E. Perez-Ruiz, M. Redondo, Bcl-2 Inhibition to Overcome Resistance to Chemo- and Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences* 19 (2018).

2. Y. Tsujimoto, L. R. Finger, J. Yunis, P. C. Nowell, C. M. Croce, Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation. *Science* (New York, N.Y. 226, 1097-1099 (1984).

3. J. M. Adams, S. Cory, The BCL-2 arbiters of apoptosis and their growing role as cancer targets. *Cell death and differentiation* 25, 27-36 (2018).

4. K. W. Yip, J. C. Reed, Bcl-2 family proteins and cancer. *Oncogene* 27, 6398-6406 (2008).

5. D. Kaloni, S. T. Diepstraten, A. Strasser, G. L. Kelly, BCL-2 protein family: attractive targets for cancer therapy. *Apoptosis* 28, 20-38 (2023).

6. A. U. Mushtaq et al., Neutron reflectometry and NMR spectroscopy of full-length Bcl-2 protein reveal its membrane localization and conformation. *Commun. Biol.* 4, 507 (2021).

7. R. W. Birkinshaw et al., Structures of BCL-2 in complex with venetoclax reveal the molecular basis of resistance mutations. *Nat Commun* 10 (2019).

8. L. A. Clifton et al., Creation of distinctive Bax-lipid complexes at mitochondrial membrane surfaces drives pore formation to initiate apoptosis. *Sci Adv* 9 (2023).

9. A. Z. Spitz, E. Gavathiotis, Physiological and pharmacological modulation of BAX. *Trends in pharmacological sciences* 43, 206-220 (2022).

10. A. Lopez et al., Co-targeting of BAX and BCL-XL proteins broadly overcomes resistance to apoptosis in cancer. *Nat Commun* 13 (2022).

HANNA P. WACKLIN-KNECHT, EUROPEAN SPALLATION SOURCE ERIC, ESS OCH DEPARTMENT OF CHEMISTRY, DIVISION OF PHYSICAL CHEMISTRY, LUND UNIVERSITY



GERHARD GRÖBNER, DEPARTMENT OF CHEMISTRY, UNIVERSITY OF UMEÅ, GERHARD.GROBNER@UMU.SE





KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

Rekommenderat av NT-rådet september 2023¹

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 kemoterapi²

- 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 platinabaserad kemoterapi undersöktes i KEYNOTE-811, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenterstudie som inkluderade 698 patienter med HER2-positivt avancerat adenokarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången 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/nationelltforfarandeavlakemedel/uppfoljning/ntradetstgenerellarekommendationforpd1hammare.4.64f7f0551764bcaa0af7560.html> 08/2023. 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 föras 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



Leverperfusion

– en behandling för patienter med levermetastaser av uvealt melanom

En speciell kirurgisk behandling har visat sig ge mycket god effekt för patienter med ögonmelanom som spridit sig till levern. Resultaten presenteras av forskare vid Göteborgs universitet. Behandlingen innebär att levern sköljs med stora mängder cellgifter utan biverkningar för resten av kroppen.

Här beskriver professor **Roger Olofsson Bagge** vid Göteborgs Universitet samt kirurg och överläkare vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, den senaste kunskapen på området.

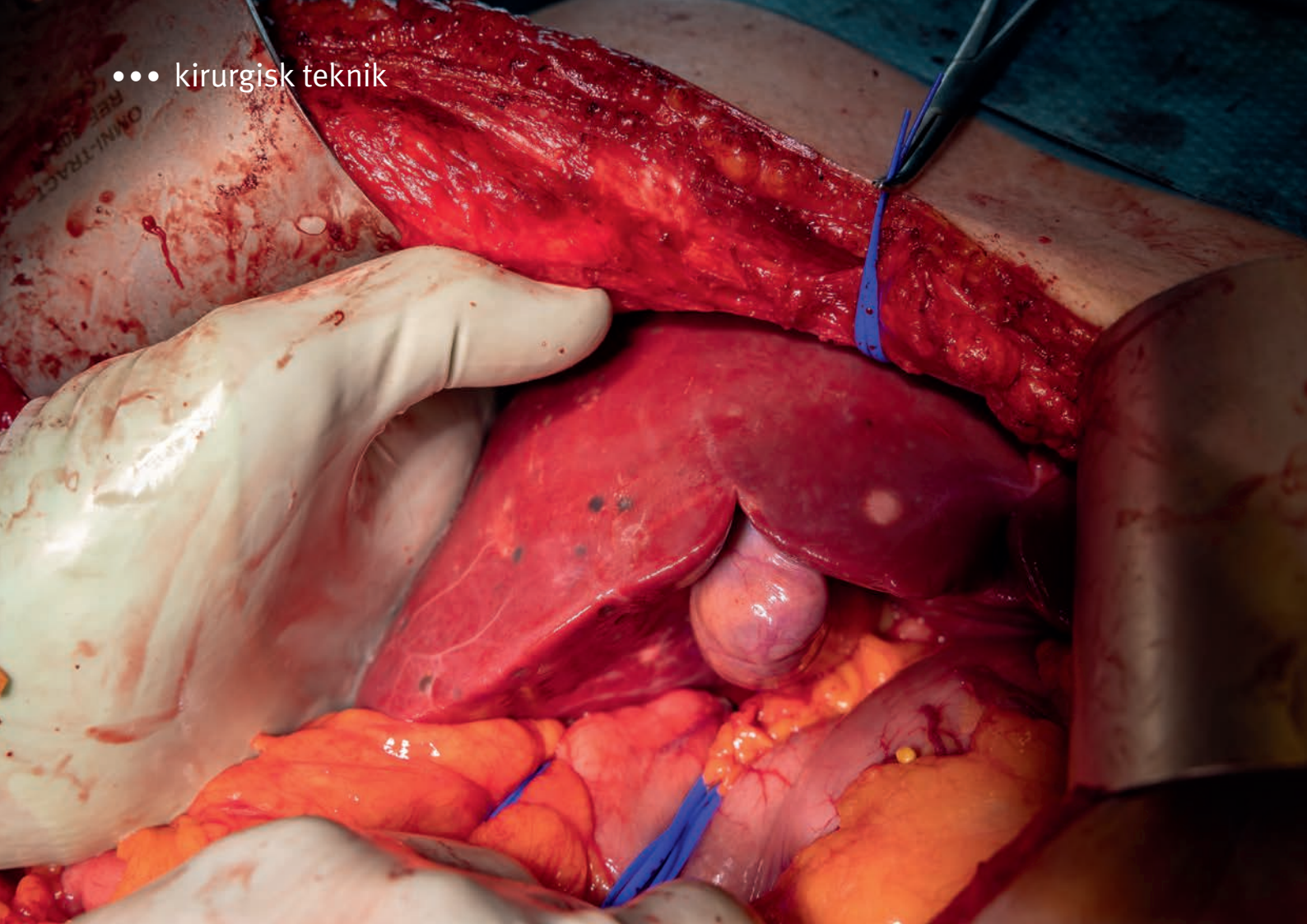
Uvealt melanom är en sällsynt och aggressiv form av melanom som har sitt ursprung i de pigmenterade cellerna i ögats uvea, som inkluderar regnbågshinnan, ciliärkroppen och åderhinnan. Patienter upplever ofta inga initiala symtom, vilket gör tidig upptäckt svår. Traditionella behandlingsalternativ för den primära tumören inkluderar enukleation och strålbehandling, men dessa metoder förhindrar inte utvecklingen av metastaserande sjukdom, där denna form av melanom kännetecknas av att metastasera specifikt till levern. Patienter med metastatisk sjukdom har en dyster prognos med en förväntad överlevnad på 6–12 månader. Nyligen registrerades den första systemiska behandlingen som visat förlängd överlevnad i en fas III-studie, läkemedlet teben-



tafusp, som förlängde medianöverlevnaden från 16 till 22 månader¹. Denna behandling är dock endast möjlig för patienter med en HLA-A*02 haplotyp, vilket ungefär hälften av Sveriges befolkning har. Behandlingen är dessutom extremt dyr, och har huvudsakligen av den anledningen inte godkänts i Sverige.

// Denna metod möjliggör administrering av mycket höga doser av cellgift till levern utan att erhålla några systemiska biverkningar. Den första leverperfusionen genomfördes på Sahlgrenska 1985 och utveckling av tekniken har därefter skett löpande med kontinuerligt förbättrade resultat.

En annan typ av behandling, isolerad leverperfusion (isolated hepatic perfusion, IHP) är en annan innovativ behandling som utgånget från Sverige undersökts i kliniska prövningar. Ingreppet genomförs på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg som enda centrum i Norden. Det är ett omfattande ingrepp där levern kirurgiskt isoleras från systemcirkulationen och ansluts till en hjärt-lungmaskin. Levern värms sedan till 40 grader varefter cellgiftet melphalan



En patient som genomgår leverperfusion där levern precis fridissekerats och man ser multipla små 2–5 mm stora svarta metastaser som finns över hela levern.

i dosen 1mg/kg kroppsvikt perfunderas genom levern under en timme². Därefter sköljs levern ut och blodcirkulationen återställs. Denna metod möjliggör administrering av mycket höga doser av cellgift till levern utan att erhålla några systemiska biverkningar. Den första leverperfusionen genomfördes på Sahlgremska 1985 och utveckling av tekniken har därefter skett löpande med kontinuerligt förbättrade resultat. Den metodik som nu används påbörjades 2005 och i en registerstudie där patienter som genomgått IHP jämfördes med de längsta överlevnaderna i Sverige under samma tidsperiod noterades en överlevnadsvinst på i median 12 månader (15 vs 27 månader)³. Denna typ av studier är dock ofta behäftade med stora risker för bias, men var hypotesskapande och låg till grund för den första SCANDIUM-studien.

PATIENTER FRÅN FLERA LÄNDER

Den randomiserade kontrollerade fas III-studien SCANDIUM startade som en nationell studie i juli 2013 och patienter med uvealt melanom och levermetastaser randomiserades till att antingen erhålla behandling med leverperfusion eller bästa alternativa behandling, vilket kom att inkludera både cellgifter, modern immunterapi och andra studier. Patienter från Sverige, Norge och Danmark inkluderades i studien. Studiens primära endpoint var överlevnad vid 24 månader, med respons, progressionsfri överlevnad och livskvalitet som viktiga sekundära endpoints. De första resultaten av studien presenterades på ASCO 2022 och visade överraskande bra resultat med en overall response rate på 40 procent jämfört med 4.5 procent, vilket även ledde till en förlängd progressionsfri överlevnad från 3 till 7 månader⁴. På ASCO 2023 presenterades primär endpoint, överlevnad vid 24 månader, där hypotesen baserat på historiska data var att 24-månaders överlevnaden i IHP-gruppen skulle vara 50 procent att jämföra med 20 procent i kontrollgruppen. Resultaten var dock formellt negativa då överlevnaden blev 47 procent i IHP-gruppen och 30 procent i kontrollgruppen, med en medianöverlevnad på 18 vs 22 månader. Intressant är att överlevnadskurvorna för kontrollgruppen och IHP-gruppen väsentligen överlappar med resultaten från fas III-studien för tebentafusp, och en tolkning är att införandet av modern immunterapi under studiens gång gjort att överlevnaden i kontrollgruppen förbättrats. En annan viktig endpoint är livskvalitet som i studien rapporterades för det första året och i IHP-gruppen så var denna konstant under hela uppföljningen, medan den sjönk signifikant i kontrollgruppen, vilket är intressant då IHP är en enda behandling med en återhämtningstid på cirka en månad, medan kontrollgruppen fick kontinuerlig behandling vilket då tycks påverka livskvaliteten negativt.

I SCANDIUM-studien togs även biopsier från levermetastaserna från de patienter som genomgick IHP systematiskt, vilket ledde till att vi kunde beskriva mutationslandskapet hos dessa. Ett viktigt resultat var att vi även kunde visa att nivåer

Ur ett säkerhetsperspektiv är bedömningen att kombinationen med immunterapi och IHP är möjlig, men att ska detta kombineras bör man först göra IHP och sedan ge immunterapi.

av neoantigen, och två olika immunprediktiva scores (TIDE och IMPRES) kunde predicera överlevnad⁵. Detta tillsammans med stöd från djurmodeller där vi visat att behandling med melphalan ger upphov till en immunologisk typ av celledöd, som dessutom kan potentiellas av PD1-hämmare, låg sedan till grund för den uppföljande SCANDIUM-II studien⁶.

I SCANDIUM-II studien, en fas Ib-studie, där patienter erhöill IHP tillsammans med kombinationsimmunterapi i form av fyra cykler av CTLA-4-hämmaren ipilimumab och PD1-hämmaren nivolumab, följt av nivolumab i ett år. Totalt 18 patienter inkluderas, och dessa randomiserades dessutom till att antingen börja med en cykel immunterapi eller börja med IHP. Syftet med detta var att undersöka om det fanns en vinst med att prima immunförsvaret med en dos ipilimumab/nivolumab före IHP, vilket hypotetiskt skulle vara av fördel.

De första resultaten presenterades på ASCO 2023 och visade att de patienter som erhöillit förbehandling med ipilimumab/nivolumab hade nästan dubblat antal AE/SAEs, och visade tendens till sämre respons (ORR 22% vs 56%). Ur ett säkerhetsperspektiv är bedömningen att kombinationen med immunterapi och IHP är möjlig, men att ska detta kombineras bör man först göra IHP och sedan ge immunterapi. Vad gäller effekten så tycks kombinationsbehandlingen i denna lilla studie öka responsen, där 17 procent även hade komplett respons, vilket är synnerligen ovanligt att uppnå för denna patientgrupp.

MINDRE INVASIVT INGREPP

Ett amerikanskt bolag (DelCath) har under många år utvecklat en minimal-invasiv metod för att genomföra leverperfusion, perkutan leverperfusion (percutaneous hepatic perfusion, PHP). Medan IHP kräver ett stort öppet kirurgiskt ingrepp för att isolera och perfundera levern, kan PHP utföras genom perkutan åtkomst via artär och ven i lumsken, vilket minskar potentiella komplikationer. Behandlingen sker genom att katetrar placeras perkutant, där den ena placeras i leverartären där cellgiftet melphalan i dosen 3mg/kg infunderas under 30 minuter. Den andra katetern placeras i vena cava, och denna kateter har sedan två ballonger som blåses upp ovan och nedom levern, varefter utflödet från levern kan samlas upp. Det uppsamlade blodet innehållandes cellgiftet som infunderats genom leverartären pumpas sedan genom ett

NT-rådet rekommenderar¹

JEMPERLI

dostarlimab

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

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

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

programmerad död-ligand 1 (PD-1/PD-L1), inklusive dostarlimab. Immunrelaterade biverkningar kan förekomma i alla organ eller vävnader och uppträder vanligen under behandling med PD1/PDL1-blockerande antikroppar, men symtomen kan också visa sig efter avslutad behandling **Infusionsrelaterade reaktioner** Dostarlimab kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner som kan vara allvarliga (se avsnitt Biverkningar). Vid allvarliga (grad 3) eller livshotande (grad 4) infusionsrelaterade reaktioner ska infusionen avbrytas och behandlingen sättas ut permanent. För fullständig förskrivarinformation och pris, se www.fass.se. Datum för översyn av produktresumén 2022-12-15. GSK AB, Box 516, 169 29 Solna, telefon: 08-638 93 00, se.gsk.com. Om du vill rapportera en biverkning på något av våra läkemedel eller vacciner så kan du kontakta oss på följande sätt: 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.

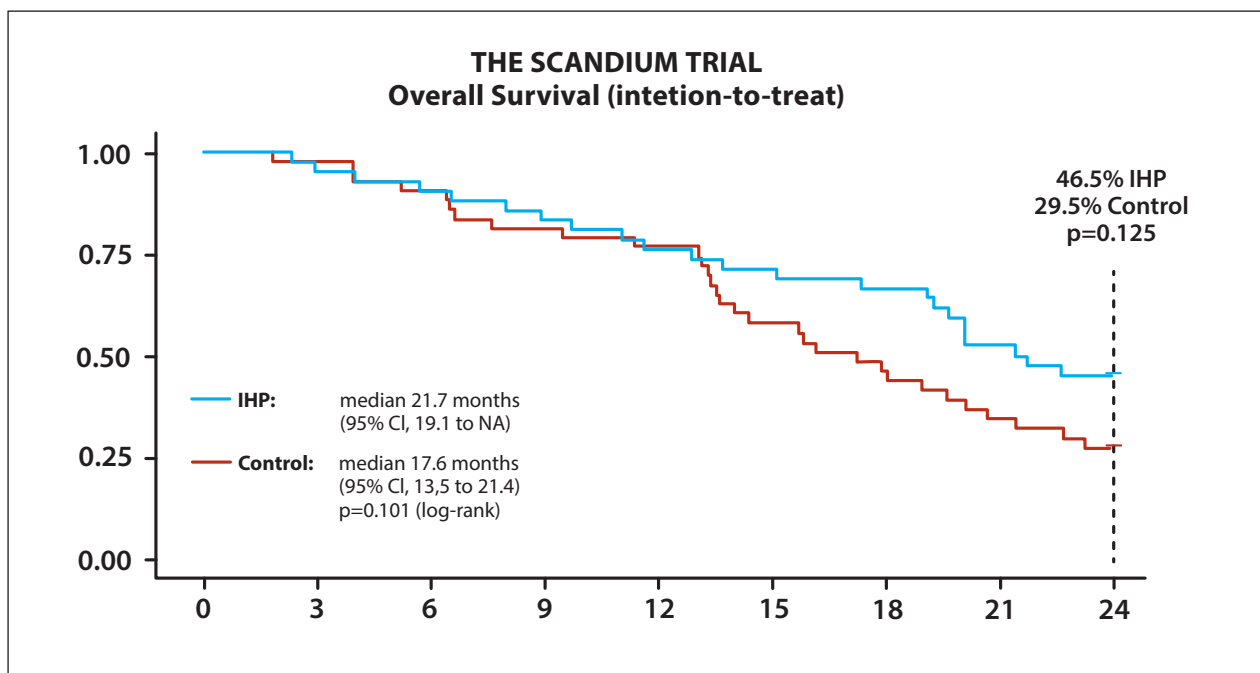
Referenser: 1. NT-rådets rekommendation för PD-(L)1-hämmare. Janusinfo. 2. JEMPERLI (dostarlimab). Produktresumé.



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)



filter som rensar bort cellgiftet, och det renade blodet ges sedan tillbaka via en kateter i vena jugularis.

I en meta-analys av alla studier inkluderande IHP och PHP visade båda metoderna ungefär samma PFS (8.4 vs 7.2 månader) och OS (17.1 vs 17.3 månader), men med mindre biverkningar för PHP. I fas III-studien FOCUS, som genomförts i USA parallellt med SCANDIUM-studien, randomiserades på samma sätt patienter med ögonmelanom och levermetastaser till PHP alternativt bästa alternativa behandling. Studien kunde dock inte inkludera patienter så som planerat, och efter att 85 patienter randomiserats fortsatte studien som en enarmad studie där alla patienter erhöLL PHP (ytterligare 59 patienter). Studiens primära endpoint var progressionsfri överlevnad och på ASCO 2022 presenterades de första resultaten (9 vs 3 månader), och detta ledde tillsammans med data från SCANDIUM-studien sedermera till att metoden erhöLL FDA-godkännande i augusti 2023 som behandling för denna patientgrupp. Godkännandet av PHP som ett behandlingsalternativ för metastaserande uvealt melanom utökar inte bara de terapeutiska alternativen som är tillgängliga för patienter, utan lyfter också fram vikten av innovativa metoder, såsom leverperfusion, i strävan efter effektivare cancerbehandlingar.

På Sahlgrenska Universitetssjukhuset startar vi nu behandling med PHP som första enhet i Norden, och på sikt bedömer vi att denna metod kommer att ersätta IHP. Vi kommer även tidigt under 2024 påbörja inklusion i SCANDIUM-III-studien, en nordisk randomiserad fas III-studie där PHP och kombinationsimmunterapi i omvänd dosering (ipilimumab 1mg/kg och nivolumab 3mg/kg) som första linjens behandling kommer att jämföras mot kombinationsimmunterapi (ipilimumab 3mg/kg och nivolumab 1mg/kg), vilket idag är

standardbehandling i Norden. Även patienter som erhöLLit tebentafusp som första linjens behandling, men progredierat, kommer att kunna inkluderas i studien. Detta innebär en milstolpe då vi kunnat samla hela Norden i en gemensam studie där vi baserat på de tidigare SCANDIUM- och SCANDIUM II-studierna introducerat en helt ny behandlingsmodalitet för denna patientgrupp.

REFERENSER

1. Nathan, P., et al., Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*, 2021. 385(13): p. 1196-1206.
2. Ben-Shabat, I., et al., Isolated hepatic perfusion as a treatment for liver metastases of uveal melanoma. *J Vis Exp*, 2015(95): p. 52490.
3. Olofsson Bagge, R., et al., Isolated hepatic perfusion for ocular melanoma metastasis: registry data suggests a survival benefit. *Ann Surg Oncol*, 2014. 21(2): p. 466-72.
4. Olofsson Bagge, R., et al., Isolated Hepatic Perfusion With Melphalan for Patients With Isolated Uveal Melanoma Liver Metastases: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial (the SCANDIUM Trial). *J Clin Oncol*, 2023. 41(16): p. 3042-3050.
5. Karlsson, J., et al., Molecular profiling of driver events in metastatic uveal melanoma. *Nat Commun*, 2020. 11(1): p. 1894.
6. Kiffin, R., et al., Anti-PD-1 checkpoint blockade improves the efficacy of a melphalan-based therapy in experimental melanoma. *Eur J Surg Oncol*, 2021.

ROGER OLOFSSON BAGGE, PROFESSOR VID GÖTEBORGS UNIVERSITET SAMT ÖVERLÄKARE OCH KIRURG PÅ SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET.
ROGER.OLOFSSON.BAGGE@GU.SE



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



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

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

LIBTAYO är godkänt för första linjens behandling av:

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

Läs mer på libtayo.se



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

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

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

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

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

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

MAT-SE-2300394(v 1.0)Apr 2023

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.

••• nollvision cancer – hur gick det sedan?

Lagt grunden



Medgrundaren och ledaren Ebba Hallersjö Hult, som har sin bas på Handelshögskolan, har på bara fyra år lyckats etablera Nollvision cancer som en viktig aktör i både Sverige och inom EU.

Foto: Björn Leijon



Onkologi i Sverige 3/2021

till ett hållbart och gränsöverskridande samarbete

Från noll till mer än hundra på fyra år. Så kan man beskriva utvecklingen inom den Vinnova-finansierade innovationsmiljön Nollvision cancer som grundades 2019. Idag är Nollvision cancer, som samlar aktörer från akademien, vården, industrin och Handelshögskolan, en viktig del av både cancer-Sverige och EU:s övergripande cancerplan.

– Cancer är en sjukdom som påverkar hela samhället. Vi har lagt grunden till ett hållbart och gränsöverskridande samarbete med målet att förnya cancervården, säger ledaren och medgrundaren Ebba Hallersjö Hult.

Det har gått nästan exakt fyra år sedan Nollvision cancer hade sitt första möte, men före ordföranden, professor Hans Hägglund, hade burit på en idé om en ny form av samarbete under flera år. Han var då nationell cancersamordnare på SKR och såg att det saknades ett system/en plattform som kunde koppla ihop forskning, innovationer och utvecklingsprojekt med aktörer utanför sjukvården. En mötesplats där människor som normalt aldrig träffas men som alla på olika sätt arbetar med samma mål – att utveckla svensk cancervård – kunde mötas på ett nytt sätt.

Den femåriga Vinnova-utlysningen ”Visionsdriven hälsa” som kom 2019 passade hans idéer som hand i handske. Och därmed föddes den mycket ovanliga konstellationen Nollvision cancer be-

stående av 14 aktörer från hela samhället – sjukvården, akademien, industrin, Cancerfonden, Lungcancerföreningen och Handelshögskolan i Stockholm.

Ebba Hallersjö Hult från House of Innovation på Handelshögskolan utsågs till koordinator och sedan dess har det minst sagt varit full fart. Trots att pandemin bromsade takten och tvingade fram digitala möten.

VISIONS- OCH MISSIONSDRIVET ARBETE

Från att ha mötts med stor misstänksamhet från olika håll – att kunna/vilja samarbeta brett är ingen självklarhet för oss människor – har Nollvision cancer efter fyra år blivit en stark och respekterad aktör i både cancer-Sverige och EU. Nollvision cancer ingår i en rad olika EU-projekt (se faktaruta) och är en vik-

tig del av EU:s stora Beating Cancer Plan.

– Vi har gjort det Vinnova ville att vi skulle göra. Vi arbetar både visions- och missionsdrivet och vi har etablerat oss internationellt, säger Ebba Hallersjö Hult och förklarar skillnaden mellan visions- och missionsdrivet:

– Att arbeta visionsdrivet är att sätta ett mål långt bort, ett mål som ofta är ouppnåeligt. Missionsdrivet är ambition och tidsbundet och handlar om att hitta vägen till målet rent praktiskt.

Att arbeta med visionen att ”ingen ska behöva dö av cancer” är en blandning av de båda arbetssätten. Målet är att göra ”verkstad” av snacket.

– Vår vision är att transformera cancer från en dödlig till en botbar eller kro-

••• nollvision cancer – hur gick det sedan?

nisk sjukdom. Då krävs innovativa lösningar och arbetssätt inom flera delar av samhället. Nollvision cancer ska vara en katalysator för att föra patienten, vården, akademien, industrin och politiken närmare varandra. En katalysator som vässar samverkan, inte skapar parallella system. Forskning och innovation måste integreras snabbare i hälso- och sjukvården och komma patienter till nytta, understryker Ebba Hallersjö Hult och fortsätter:

– Vi valde från start att framför allt fokusera på lungcancer. Det är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken i världen. I Sverige blir närmare 4 000 personer sjuka i lungcancer varje år. Nästan lika många dör. Genom att förbättra lungcancer vården kan vi rädda många liv – och för att förbättra lungcancer vården behöver vi arbeta tillsammans. Ett av våra mål har varit att minska beröringsskräcken mellan till exempel sjukvården och läkemedelsvärlden. Vi har tussat ihop olika aktörer och skapat ett revirlöst ”safe space” för kreativt förändringsarbete.

TIDIG UPPTÄCKT AV LUNGCANCER

Nollvision cancer arbetar hårt för ökade satsningar i primärvården för tidig upptäckt av lungcancer, man har länge krävt att screening av rökare ska införas i Sverige och man samarbetar tätt med GMS, Genomic Medicine Sweden, inom precisionsmedicin. Grundaren professor Richard Rosenqvist Brandell ingår nu i styrgruppen.

Med stöd av Vinnovas innovationsprogram Swelife initierade Nollvision cancer tillsammans med GMS, SciLifeLab och forskningskonsortiet MEGA-LiT för snart två år sedan Test Bed Sweden för Precision Health in Cancer – en testbädd för nationella kliniska studier som ska underlätta införandet av mer träffsäker prevention och behandling inom cancer vården.

Även inom strålterapi, ett eftersatt område i Sverige trots att mer än hälften av alla cancerpatienter får strålbehandling, är Nollvision cancer aktivt. Elekta har varit med från starten och Therese Lindé (se separat intervju) ingår nu i styrgruppen. De senaste två åren har Nollvision cancer organiserat flera internationella workshops för att sätta strålkastarljuset på strålterapi.

NOLLVISION CANCER OCH EU

Nollvision cancer ingår aktivt i tre olika EU-projekt genom koordinators SIR, Handelshögskolans forskningsinstitut:

ECHoS (Establishing Cancer Mission Hubs)

PCM4EU (Personalised Cancer Medicine for all EU citizens)

PRIME-ROSE (Precision Cancer Medicine Repurposing System Using Pragmatic Clinical Trials)

Genom medlemskap i **DigiCore** är Nollvision cancer indirekt partner i följande EU-projekt:

Comprehensive Cancer Infrastructures, koordineras av **OECI** (Organisation of European Cancer Institutes)

De tre svenska **Comprehensive Cancer Centers** representeras av **Karolinska CCC** där **Eva Jolly**, vice ordförande i Nollvision cancer, är verksamhetsansvarig.

Nollvision cancer är inkluderad som partner i **Community 365, European Cancer Organisation**.

Nollvision cancers ledare har under 2023 varit tematisk expert i en oberoende utvärdering av samtliga fem EU Missions på uppdrag av Europeiska Kommissionen.

Också inom de nya satsningarna Comprehensive Cancer Centers, som idag finns i Stockholm, Göteborg och Malmö och som är en viktig del av EU:s Beating Cancer Plan, finns Nollvision cancer med. Både Patrik Rossi, temachef cancer och Eva Jolly, verksamhetsansvarig på Karolinska Comprehensive Cancer Center, ingår i styrgruppen.

”GÅTT ÖVER FÖRVÄNTAN”

Det skulle ta för mycket plats att räkna upp ännu mer av sådant som Nollvision cancer har åstadkommit hittills. Utan överdrift kan man säga att man på relativt kort tid har blivit ett etablerat ”varumärke” inom både Sverige och EU.

– Nollvisionen – att eliminera cancer som dödsorsak – kräver ett holistiskt tillvägagångssätt. Vi bygger därför en projektportfölj som sträcker sig från tidig upptäckt av lungcancer till implementering av precisionscancermedicin och strålbehandling samt nya organisationsmodeller och verktyg för prevention, rehabilitering och livskvalitet, för-

klarar Ebba Hallersjö Hult och tillägger att man också investerar i forskning inom ekosystemutveckling och utvecklar metodik för att bygga upp en samverkande innovationsförmåga.

Trots en del motvind – och viss inbromsning på grund av pandemin – känner hon sig mycket nöjd med resultatet av det hårda slitet nu när Vinnovas finansiering på fem miljoner om året närmar sig slutet.

– Sammantaget tycker jag att det har gått över förväntan. Nollvision cancer har bidragit till att skapa och säkerställa konkreta innovationsprojekt på cancerområdet till ett sammanlagt värde av över 2,5 miljarder kronor i Europa. Vi har projekt som löper fram till 2028. Det har hela tiden varit vårt mål att stå på egna ekonomiska ben, innovationsmiljön har aldrig varit ett tidsbundet ”projekt”. Syftet har från början varit att skapa en stabil, permanent plattform. Vi kommer med andra ord att finnas kvar med hjälp av extern finansiering när Vinnovas stöd upphör nästa år.



Suzanne Håkansson, policychef på AstraZeneca, och en av initiativtagarna till Nollvision cancer, är positivt överraskad över framför allt det stora internationella intresset.
Foto: Bosse Johansson

”Det stora internationella intresset för vårt initiativ – en positiv överraskning”

– Vi är förbluffade över det stora intresset för Nollvision cancer, inte minst på det internationella planet. Vi var verkligen föregångare när det gäller den här typen av samarbete och vi har lärt oss massor under de här åren, säger Suzanne Håkansson, policychef för AstraZenecas svenska verksamhet.

Hon var en av initiativtagarna till Nollvision cancer i mars 2019 och ingår i kärnteamet.

På frågan om Nollvision cancer har

utvecklats som hon hade tänkt under de första fyra åren svarar hon så här:

– Det blev annorlunda än vi hade trott men det blev väldigt bra. Vi märkte

från start att det fanns en stor efterfrågan på en miljö där olika aktörer kan samverka. Det tar tid att samarbeta i en komplex organisation, man måste vara beredd att avsätta timmar, säger Suzanne Håkansson, som själv har lagt närmare 20 procent av sin arbetstid på arbetet med Nollvision cancer.

Just nu arbetar man med att ta fram en etisk guide som ska hjälpa till att övervinna den beröringsskräck som fortfarande kan finnas när olika aktörer med olika intressen ska samverka.

– Det råder stor enighet om vad vi vill göra men det som måste diskuteras vidare är vem som äger frågorna, vem som tar besluten. Att enas bakom en gemensam vision är en av de viktigaste frågorna just nu, samt att leverera på de projekt vi har igång, att visa resultat.

Ett övergripande mål för Nollvision cancer är att förbättra överlevnaden för lungcancerpatienter.

– Tack vare gemensamma ansträngningar har vi kommit en bra bit på väg. Medvetenheten om sjukdomen och vikten av tidig upptäckt har ökat men det krävs fortfarande satsningar på prevention, behandling och rehabilitering, betonar hon och tillägger att Nollvision cancer kommer att leva kvar efter nästa år.

– Det stora internationella intresset för oss kom som en positiv överraskning. Och att vi idag ingår i många EU-sam-

manhang är helt i enlighet med Vinnovas intentioner med satsningen.

Att Nollvision cancer uppmärksammas av och samarbetat med Opsi (OECD Observatory of Public Sector Innovation) för att utveckla metoder för innovation inom offentlig sektor ser hon som ett tydligt och viktigt kvitto på att den unika satsningen kanske till och med har blivit mer framgångsrik än vad man hade vågat hoppas på för fyra år sedan.



”Har visat att cancer är en samhällsfråga”

Professor Hans Hägglund, tidigare Nationell cancersamordnare på SKR, var den som grundade Nollvision cancer 2019. Idag är han inte längre ordförande men han är fortfarande en mycket engagerad partner.

Professor Hans Hägglund, engagerad grundare och tidigare ordförande för Nollvision cancer, är mycket nöjd med utvecklingen.
Foto: Micke Lundström

Jag tycker att det har gått över förväntan under de fyra år som Nollvision cancer har funnits men mycket var redan gjort inom cancerområdet, till exempel införandet av standardiserade vårdförlopp och de nationella vårdprogrammen, säger Hans Hägglund och fortsätter:

– Men Nollvision cancer har blivit en katalysator för tvärvetenskapligt/tvärsektoriellt – och inte minst internationellt – samarbete, säger Hans Hägglund, som sedan något år har återgått till sitt kliniska arbete som hematolog på Medicinska Enheten för Cellterapi och Allogen Stamcellstransplantation (CAST) vid Karolinska Universitetssjukhuset.

– Nu när jag är tillbaka i vården kan jag bidra till Nollvision cancers arbete genom min nya position inifrån kliniken, säger han och tillägger att han fortfarande brinner för den plattform för unika samarbeten som han startade med

hjälp av Vinnovastöd för fyra år sedan.

Förutom de många övergripande projekt och satsningar som Nollvision cancer hittills initierat ser professor Hägglund i sin kliniska vardag att det finns mycket kvar att göra när det gäller att utveckla nya arbetssätt kring bland annat kliniska studier.

– Nya kompetenser, nya samarbeten och samordning med andra aktörer behövs för att utveckla verksamheten, till exempel hur man ska arbeta med AI-stöd och öka patienternas delaktighet i vården. Idag går den medicinska utvecklingen snabbt framåt, däremot tar det för lång tid att utveckla nya och förbättrade arbetssätt, konstaterar han och tillägger att de nya Comprehensive Cancer Centers, tillsammans med Nollvision cancer, utgör en starkt drivande och nytänkande kraft inom svensk cancervård.

– Cancer är inte bara en fråga för sjukvården, det är en samhällsfråga. Ge-

nom att samverka med aktörer inom akademien som Handelshögskolan, våra myndigheter, olika organisationer, näringslivet samt patientföreningar har Nollvision cancer bidragit till att lyfta frågan in i ett större sammanhang.

– Och tack vare ett antal internationella satsningar har Nollvision cancer medverkat till att Sverige idag är en självklar del i EU:s stora cancerplan.

Sammantaget tycker Hans Hägglund att den ursprungliga tanken med Nollvision cancer har förvaltats mer än väl, både nationellt och internationellt.

– Det vi hoppades på för fyra år sedan – och som var en unik idé då, har blivit verklighet. Vi har visat att det går att samlas över gränser, vi har knutit upp knutar och förnyat och förbättrat våra samarbeten, för att nå visionen att ingen ska dö av cancer och att fler ska leva längre och bättre.

Fokus på tidig upptäckt av lungcancer: Ökad medvetenhet både i vården och i samhället

Mia Rajalin, psykolog och medicine doktor, var från starten patientrepresentant i Nollvision cancers styrgrupp. Idag är hon aktiv inom Testbed Sweden och deltar själv i en klinisk studie.

– Det första året var helt fantastiskt. Alla var så engagerade, man kände att det kunde hända underbara saker när så många olika människor tänkte tillsammans. Med hjälp av arbetet i Nollvision cancer har medvetenheten om lungcancer ökat både i samhället och i vården, idag har man en lite annan syn på sjukdomen.



Mia Rajalin, som fick diagnosen lungcancer 2017, är engagerad styrelseledamot i Lungcancerföreningen och arbetar i olika forum med patientperspektivet.

– Det finns ett intresse att involvera patienter men också en okunskap om vad patientperspektiv är. När jag har granskat forskningsanslagsansökningar är det få som beskriver ett samarbete med patienter. När det gäller praktiskt deltagande i kliniska studier kan samtycke och protokoll vara svåröverskådliga och frågorna i skattningsskalor är ibland irrelevanta för patienter. Man måste fråga patienten vad som är viktigt för dem, säger Mia Rajalin som arbetar med utbildningsinsatser inom Testbed Sweden, Nollvision cancers plattform för kliniska prövningar.

Innan Nollvision cancer startade hade hon som anställd i vården ingen erfarenhet av att samarbeta med andra aktörer.

– Det jag lärt mig av Nollvision cancer är att cancervården måste förändras. Den beröringskräck som idag finns mot att samverka med parter från andra delar av samhället behöver motverkas. Man måste lära sig att arbeta över gränser. Lungcancer är den dödligaste cancerformen idag, vilket gör sjukdomen till en samhällsfråga, inte bara en fråga för professionen.

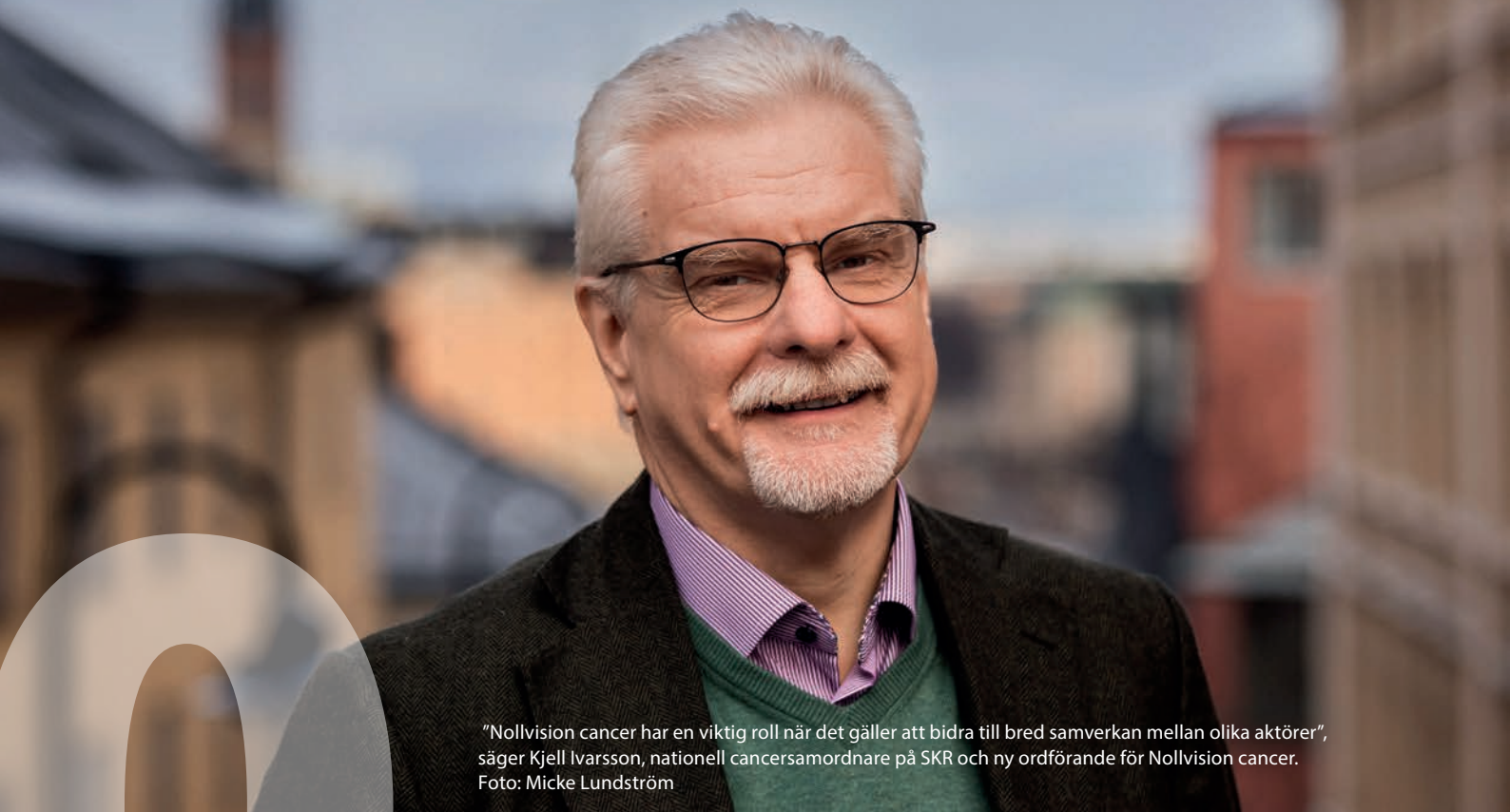
Den samlade expertkunskap som finns inom Nollvision cancer – där fokus ligger på just lungcancer – måste implementeras på en bredare front, anser hon.

– Vi har kämpat för vikten av tidig upptäckt i primärvården. Idag saknar primärvården verktyg för att kunna diagnostisera lungcancer i ett tidigt skede då symtomen ofta är diffusa. Allt fler unga aldrig-rökare som drabbas blir ofta hemskickade utan ordentlig undersökning, säger Mia Rajalin, som själv fick söka vård 14 gånger under 1,5 år eftersom hon som aldrig rökt inte ansågs tillhöra riskgruppen för lungcancer.

– Ett viktigt resultat av vårt påverkansarbete i Nollvision cancer och Lungcancerföreningen är att vi har fått en primärvårdsrepresentant i vårdprogramgruppen. Det är en stor framgång som kan leda till en ökad beredskap i primärvården och anpassning till primärvårdens förutsättningar.

Psykologen Mia Rajalin, som var patientrepresentant i Nollvision cancer under de första åren, tycker att det finns en ökad medvetenhet och kunskap om lungcancer i sjukvården idag.

Foto: Björn Leijon



"Nollvision cancer har en viktig roll när det gäller att bidra till bred samverkan mellan olika aktörer", säger Kjell Ivarsson, nationell cancersamordnare på SKR och ny ordförande för Nollvision cancer.
Foto: Micke Lundström

"Konkret plattform för att pröva nya sätt att tänka"

Sedan den första juni 2023 är Kjell Ivarsson, nationell cancersamordnare på SKR, ordförande för Nollvision cancer som han ser som en bärande del i det stora nationella – och internationella – cancersammanhanget där olika intressenter kan mötas.

Det är en konkret plattform där man tack vare alla olika parter/aktörer kan provtrycka nya sätt att tänka, säger Kjell Ivarsson. Nollvision cancer har bidragit till att etablera begreppet nollvision och göra det känt. Nu måste vi bära och utveckla detta vidare genom att hitta nya former för samarbeten och undvika fragmentisering. Det gäller att få de olika arenorna inom cancerområdet att samverka och här har både Vinnova och Nollvision cancer viktiga roller tillsammans med till exempel RCC och övriga myndigheter, fortsätter han och betonar att det krävs transparens, gränsdragningar och nya regelverk i det arbetet för att undvika jävssituationer.

– De som utför arbetet i vården och de som utvecklar måste harmoniera, här krävs det att vi hittar nya former för samarbete.

Att Nollvision cancer från starten valde att fokusera på lungcancer tycker han var en utmärkt strategi.

– Det var klokt att börja med ett område där man kunde bygga något. Vårt påverkansarbete inom screening är under ständig utveckling. Och de snabba framgångarna inom precisionsmedicin och AI ger helt nya möjligheter att hjälpa den enskilde patienten. Vårt mål är att Nollvision cancer ska vara en kanal för att föra in innovationer i vården, att vår plattform Testbed Sweden ska underlätta och snabba på vägen från forskning till kliniskt arbete. Vi måste också hitta nya former för att stödja sjukvården i det stora förändringsarbete som pågår. Hur gör vi skillnad ute i regionerna?

Ökad patientinvolvering är något som ligger Kjell Ivarsson varmt om hjär-

tat. Även här måste nya former för samarbete hittas, anser han.

– I vårt arbete ska vi tänka "patient" hela tiden. Det som händer patienten är det viktigaste av allt.

Han ser de tre nya Comprehensive Cancer Centers som har startat i Stockholm, Göteborg och Malmö/Lund som nya viktiga aktörer i Sveriges cancervård, tillsammans med Nollvision cancer och RCC.

– Vi är en del av EU och det internationella perspektivet är mycket viktigt i vårt arbete. Nollvision cancer är idag en aktiv partner i många europeiska samarbeten, säger Kjell Ivarsson och tillägger att Socialstyrelsen har i uppdrag att samordna Sveriges EU-arbete på cancerområdet.

Therese Lindé är chef för Global Public Affairs på Elekta, ett bolag som har varit med som partner i Nollvision cancer från start.

– Inom Elekta letar vi alltid efter nya partnerskap och nya modeller för samverkan. Nollvision, där olika aktörer faktiskt sitter runt samma bord, är en viktig plattform för oss både nationellt och internationellt, säger Therese Lindé, som är Elektas representant i styrgruppen sedan början av 2023.



Elekta har varit med i Nollvision cancer sedan starten. Therese Lindé, chef för Global Public Affairs, som är Elektas nuvarande representant i kärnteamet, tycker att Nollvision cancer har visat att Sverige är en del av Europa.

Foto: Bosse Johansson

”Nollvision cancer en viktig plattform för oss på Elekta”

Elekta som arbetar med 7 000 sjukhus över hela världen är en av de två största aktörerna inom strålterapi globalt. Men trots att ungefär 50 procent av alla cancerpatienter bör behandlas med strålterapi är det ett eftersatt område i svensk cancervård, vilket ett flertal studier utförda av RCC/SKR visar.

– Idag finns till exempel inte strålterapi med i den nationella cancerplanen.

Att få in detta område i den uppdaterade versionen är ett strategiskt mål för oss, säger Therese Lindé och tillägger att Nollvision cancer, som har organiserat flera internationella workshops inom strålterapi, är en viktig aktör i det sammanhanget.

– Vi har rört om i grytan och visat att det går att bryta mönster och samverka på ett innovativt sätt. Vi har partnermö-

ten en gång i månaden och bara det faktum att vi nu känner varandra som individer gör det betydligt lättare att känna tillit och att hitta former för samverkan över gränserna, även de geografiska gränserna. Nollvision cancer, som idag har ett omfattande samarbete med olika EU-projekt, har tydligt visat att Sverige är en del av Europa, att vi ingår i ett stort internationellt sammanhang.



Detta är Nollvision cancer

Kärnteamet består av *koordinerande* aktörer, informella och formella parter. En utsedd styrgrupp följer upp och fattar beslut, och består av utsedda personer hos formella projektparter. Informella partners arbetar pro-bono och/eller genomför uppdrag. De har inte rätt att fatta beslut. Ytterligare aktörer deltar i projekt och aktiviteter.

Styrgruppen har delegerat det operativa ansvaret till ett verksamhetskontor placerat hos projektkoordinator, forskningsinstitutet SIR vid Handelshögskolan i Stockholm. Kärnteamet utvecklar tillsammans med kontoret verksamhetsplaner och förslag till projekt och aktiviteter (insatser).

Styrgrupp

Ordförande: *Kjell Ivarsson*, Nationell cancersamordnare, SKR

Vice ordförande: *Eva Jolly*, Karolinska Cancer Comprehensive Center

Ledamöter:

Patrik Rossi, Karolinska Cancer Comprehensive Center

Richard Rosenquist Brandell, GMS

Suzanne Håkansson, AstraZeneca

Therese Lindé, Elekta

Ola Eijlertsson, Handelshögskolan

Executive Education

Jonas Edström, Roche

Martin Takac, Region Jönköpings län, RCC Sydöst

Anna Essén, Handelshögskolan

Ebba Hallersjö Hult, Handelshögskolans

forskningsinstitut, medgrundare och

ledare för Nollvision cancer

Övriga i kärnteamet (informella parter)

Anders Ekholm, Institutet för Framtidsstudier

Anne Carlsson, Reform Society

Mia Rajalin, Lungcancerföreningen

Simon Ekman, SLUSG (Svenska Lungcancerstudiegruppen)

Verksamhetskontor

Handelshögskolans forskningsinstitut, SIR

Ebba Hallersjö Hult, ledare

Johan Söderholm, Ekonomi & Administration

Bettina Ryll, MD, PhD, Strateg

Mission-oriented Innovation in Healthcare

Ann-Sofie Andersson-Ward, Transformation Leader

Caroline Fagerson, kommunikatör

Martin Persson, forskningsassistent, patientföreträdare

Peter Fernegård, senior expert, läkemedelsindustri

SAMTLIGA INTERVJUER:

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



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



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

1. Nerlynx Produktresumé

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

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

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

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



Pierre Fabre
Pharma Norden AB

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

SE/NER/04/22/0001 2022 April

” Även om förståelsen av de grundläggande biologiska processerna hos leukemier har ökat markant med hjälp av sekvenseringsstudier av DNA och RNA, finns det alldeles för få individanpassade och målinriktade behandlingar – och nya tillvägagångssätt behövs för att nå målen.



Ny metod för att identifiera – och utforska deras koppling

Forskare vid Institutionen för onkologi-patologi på Karolinska Institutet och The European Molecular Biology Laboratory har tillsammans utvecklat en ny metod som kan identifiera och särskilja viktiga fysikaliska skillnader mellan proteinvarianter på ett objektivt sätt. Metoden möjliggör systematisk klassificering av olika proteinvarianter vilket har bäring på utvärdering av läkemedelskänslighet, och presenteras i en artikel i Nature Chemical Biology.

Genom att kombinera termisk proteomik och grafteori, undersöktes termostabiliteten hos proteiner på peptidnivå, och baserat på smältkurvornas utseende identifierades fall där olika peptidpopulationer från ett och samma protein skiljde sig åt. I dessa fall förekommer proteinet sannolikt i flera varianter, så kallade proteinformer. Förhoppningen är att proteinformerna ska kunna fungera som fingeravtryck för att identifiera biomarkörer för precisionsbehandlingar.

Här beskriver forskningsledaren **Rozbeh Jafari** den senaste kunskapen på området.



funktionella proteinform till läkemedelskänslighet

Akut lymfatisk leukemi (ALL) är en cancerform som uppstår i benmärgen där omogna blodceller, så kallade lymfoblaster, förökar sig okontrollerat. ALL är den vanligaste typen av cancer hos barn, men leukemifallen är till antalet högst hos vuxna, och prognosen försämras med stigande ålder. De flesta barn med ALL kan behandlas med hormonterapi, cytostatika och stamcellstransplantation, men cirka 15–20 procent svarar dåligt på dessa ospecifika behandlingar och får återfall där behandlingsalternativen är begränsade, något som i sin tur leder till en högre dödlighet.

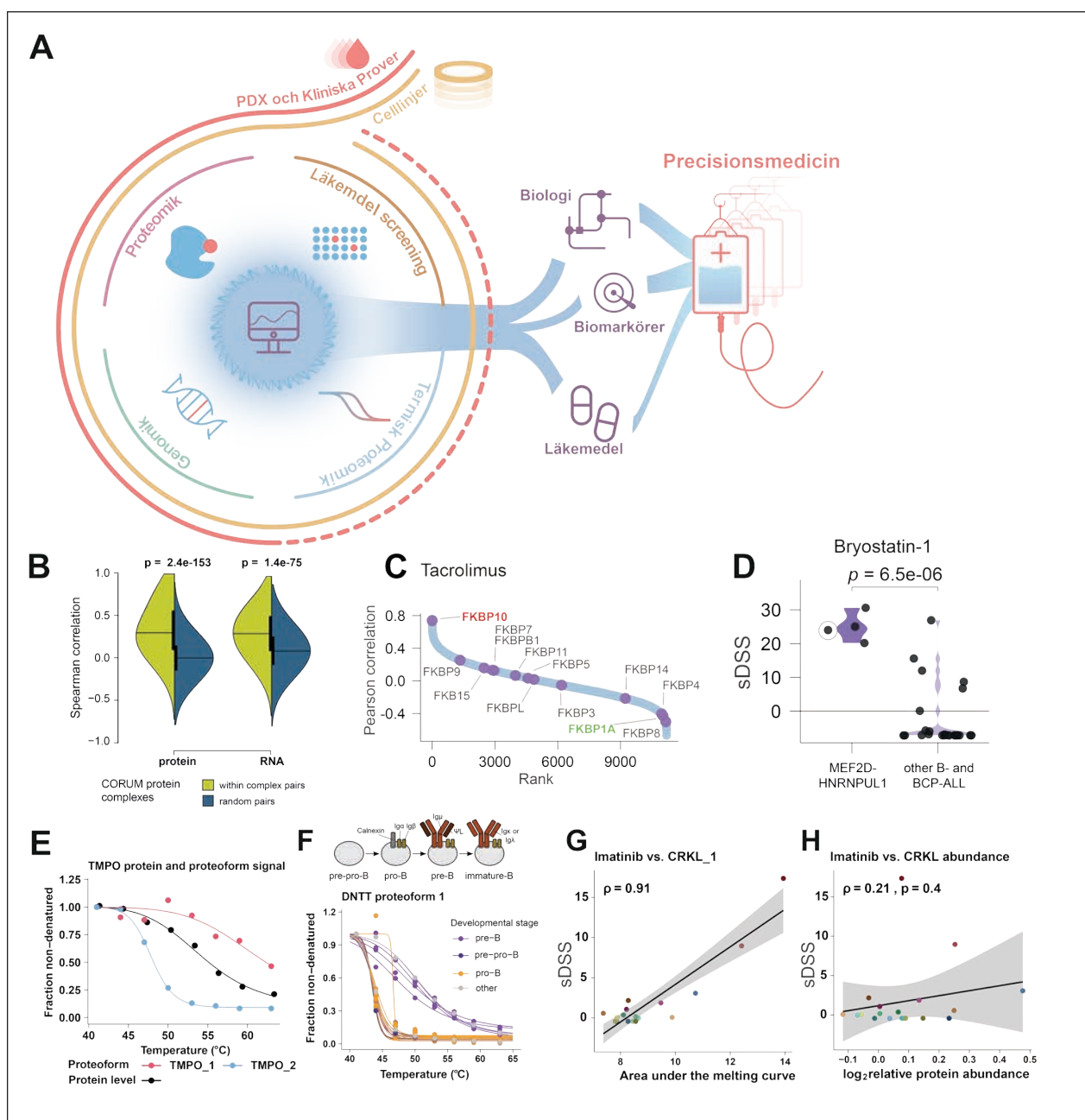
Även hos de barn som överlever sin leukemi kan de nuvarande standardbehandlingarna leda till livslånga och svåra biverkningar för de barn som överlever sin leukemi. Det finns därför ett behov av nya terapeutiska biomarkörer och individanpassade läkemedel som dels kan minska de svåra livslånga biverkningarna, dels kan hjälpa de patienter som inte svarar på behandling. Det är också angeläget med alternativ för patienter som utvecklar resistens och får återfall efter en initialt lyckad behandling.

ALL är en heterogen sjukdom där man traditionellt har använt sig av studier på DNA och RNA för att utforska de genetiska förändringar och de biologiska processer som driver sjukdomen. Detta har haft en betydande roll för klassificering av sjukdomen och för att anpassa behandlingen för bästa möjliga utfall, men har tyvärr inte lett till fler individanpassade och riktade behandlingsalternativ. Ett undantagsfall är patienter med den så kallade Philadelphiakromosomen (Ph+) som gynnas av behandling med specifika tyrosinkinashämmare som blockerar genprodukten BCR-ABL1.

BEHANDLINGAR SAKNAS

Även om förståelsen av de grundläggande biologiska processerna hos leukemier har ökat markant med hjälp av sekvenseringsstudier av DNA och RNA, finns det alldeles för få individanpassade och målinriktade behandlingar – och nya tillvägagångssätt behövs för att nå målen.

En bidragande orsak till bristen på individanpassade och målinriktade behandlingsalternativ är att genetiska studier



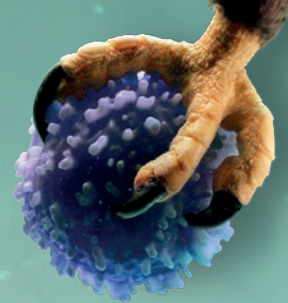
Översiktsbild av pågående multi-omik-studier inom barnleukemier (A). Samband mellan nivåerna på proteiner som är medlemmar inom redan kända komplex visar bättre statistisk signifikans på proteinnivå än på RNA-nivå (B). Graf som visar bättre positivt samband mellan läkemedelskänsligheten för Tacrolimus och FKBP10 (rött) än det redan kända målproteinet FKBP1A (grön) (C). Läkemedelskänsligheten av högrisk subtypen MEF2D-HNRNPUL1 mot bryostatin-1 (D). Smältkurvor för TMPO på proteinnivå (svart) samt uppdelat på dess proteoformer, TMPO_1 (rött) och TMPO_2 (blått) (E). Smältkurvor för proteoform DNTT_1 som i stora drag delar upp cellinjerna i pre-B och pro-B celler (F). Samband mellan läkemedelskänslighet för Imatinib i olika cellinjier baserad på smältkurvor för proteoform CRKL_1 (G) samt proteinnivå (H).

undersöker genotyp och inte faktisk fenotyp. Denna återges bättre genom studier på proteinnivå, då proteiner är de slutliga verkställande komponenterna i cellen. Studier på proteinnivå (proteomik) har därför i kombination med DNA- och RNA-sekvensering stor potential att dels öka kunskapen kring de bakomliggande molekylära mekanismer som leder till cancer, dels att bättre förstå läkemedlens verkningsmekanism, då proteiner även utgör måltavlor för en majoritet av dagens läkemedel.

I en inledande multi-omik-studie kombinerade vi masspektrometri-baserad kvantitativ proteomik med RNA-sekvens-

ring och läkemedelscreening för att omdefiniera biologin av ALL och för att hitta nya precisionsbehandlingar (FORALL)¹. I studien samlade vi ett femtiotal ALL-cellinjier med olika väldefinierade ALL-subtyper och studerade deras genotyp (genfusioner och RNA-nivåer) samt fenotyp (proteinnivåer) och hur de svarar på 528 olika cancerläkemedel. I denna multi-omik-studie kunde vi visa att proteiner bättre beskriver de signalvägar som karakteriserar leukemier. Vi visade även på tidigare okända proteiner som kan förklara verkningsmekanismerna hos vissa specifika läkemedel.

Slutligen identifierade vi en överraskande och specifik



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

Survival confirmed with MINJUVI® plus lenalidomide in non-transplant eligible (NTE) R/R DLBCL, with 3-year follow-up¹

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

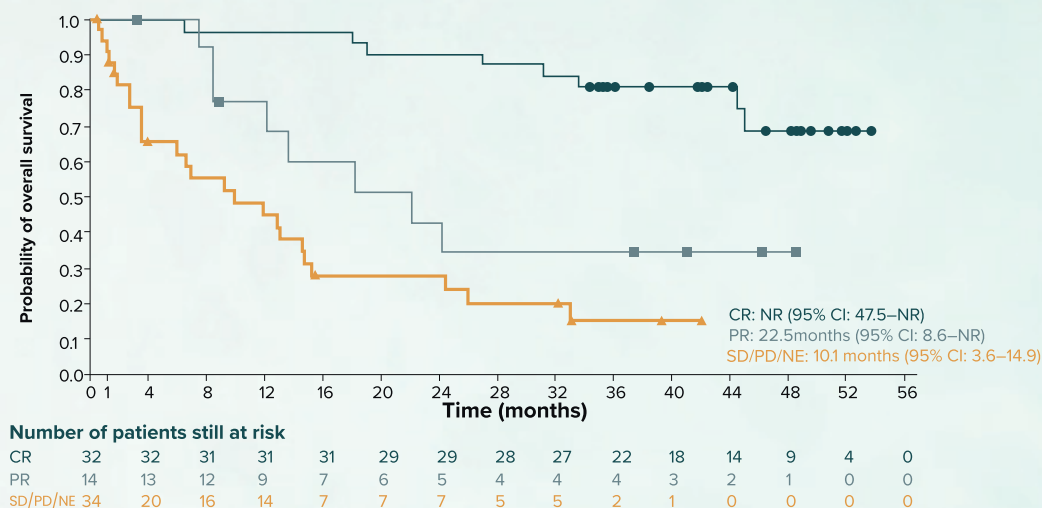


Figure: Adapted from Düll J, et al. Haematologica. 2021;106.



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

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

Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Minjuvi (tafasitamab), 200 mg, pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Rx. EF. ATC-kod: L01FX12. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar. **Indikation:** MINJUVI är indicerat i kombination med lenalidomid följt av MINJUVI monoterapi för behandling av vuxna patienter med reciderande eller refraktärt diffus storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som inte är lämpade för autolog stamcellstransplantation (ASCT). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** MINJUVI ska administreras av vårdpersonal med erfarenhet av behandling av cancerpatienter. För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel, ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras. Infusionsrelaterade reaktioner kan uppkomma och har rapporterats mer frekvent under den första infusionen. Patienter bör hållas under noggrann uppsikt under infusionen. Patienter bör rådas att kontakta sina vårdgivare om de upplever tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner inom 24 timmar efter infusionen. Förmedicinering bör administreras till patienter innan tafasitamabinfusionen påbörjas. Beroende på reaktionens allvarlighetsgrad bör tafasitamabinfusionen avbrytas eller avslutas och lämplig medicinsk hantering bör sättas in. Behandling med tafasitamab kan orsaka allvarlig och/eller svår myelosuppression som inkluderar neutropeni, trombocytopeni och anemi. Fullständigt blodcellsantal bör monitoreras under hela behandlingen och före administrering av varje behandlingscykel. Beroende på reaktionens allvarlighetsgrad bör tafasitamabinfusionen skjutas upp. Se lenalidomids SmPC för dosjustering. Neutropeni, inklusive febril neutropeni, har rapporterats under behandling med tafasitamab.

Administrering av granulocytkolonistimulerande faktorer (G-CSF) bör övervägas, särskilt för patienter med neutropeni av grad 3 eller 4. Symtom eller tecken på infektion bör förväntas, utvärderas och behandlas. Trombocytopeni har rapporterats under behandling med tafasitamab. Uppehållsmedsamtida läkemedelsbehandling som kan öka risken för blödning bör övervägas. Patienter bör rådas att omedelbart rapportera tecken eller symtom på blåmärken eller blödning. Dödliga och allvarliga infektioner, inklusive opportunistiska infektioner, förekom hos patienter under behandling med tafasitamab. Patienter som har en aktiv infektion bör endast få tafasitamab om infektionen behandlas på lämpligt sätt och är väl kontrollerad. Patienter med historia av återkommande eller kroniska infektioner kan löpa större risk för infektion och bör monitoreras regelbundet. Patienter bör rådas att kontakta vårdgivare vid feber eller andra tecken på potentiell infektion. Patienter med stor tumörbörda och 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 tafasitamabbehandling och under åtminstone 3 månader efter den sista dosen. **Kontakt:** Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuwelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederländerna. Senaste datum för översyn av produktresumén: 2022-03-30.

känslighet hos en subgrupp av ALL-cellinjer med MEF2D-genfusioner mot bryostatin-1. Bryostatin-1 är en naturligt förekommande substans som finns hos marina mossdjur och som har visat sig kunna modulera proteinkinas C (PKC) och dess aktivitet.

Vi kunde visa att bryostatin-1 aktiverade PKC-proteinfamiljen som i sin tur aktiverade en självmordsmekanism som är inaktiverad i dessa omogna celler med MEF2D-genfusioner. Genom att kunna återaktivera denna mekanism ges möjlighet till precisionsbehandling för patienter med MEF2D-genfusioner, vilka tillhör en högriskgrupp.

Vi har gjort vår data lättillgänglig genom att samla den i ett interaktivt webbaserat verktyg (www.proteomics.se/forall) där andra forskare kan utforska protein, RNA-nivåer och läkemedelssvar hos dessa celler och förhoppningsvis göra nya intressanta fynd.

SVÅRT HITTA LEDTRÄDAR

Kvantitativ mätning av RNA- och proteinnivåer är ett effektivt och etablerat tillvägagångssätt för att undersöka de förändringar i cellulära signalvägar som leder till exempelvis leukemier. Dock kan det vara svårt att baserat på enbart dessa metoder hitta de ledträdar som krävs, då upp- och nedreglering av proteinnivåer inte är den enda orsaken till avvikande cell-signaler.

Komplexiteten av proteomet beror förutom på den genetiska informationen och den stora variationen däri, även på annat som exempelvis proteinmodifieringar, tids- och vävnadsspecifikt uttryck, (läkemedels- eller molekylbindning). Proteiner finns till följd av detta i många olika varianter eller former samtidigt, vilket bidrar till komplexiteten i tolkningarna och slutsatserna.

Proteininformerna som bildas har unika egenskaper, vilket öppnar möjligheten till en bredare utveckling av anpassningsbara proteinfunktioner, och kan vara en bidragande faktor till resistensutveckling i till exempel cancerceller. Att studera proteinformer och deras funktioner är därför av stort intresse för att bättre förstå sjukdomsprocesser, men det är även en tekniskt utmanande uppgift att urskilja proteininformerna, och att veta vilka skillnader man ska leta efter.

Cellular Thermal Shift Assay (CETSA) är en banbrytande teknik ursprungligen utvecklad för att ta reda på om ett läkemedel når sitt mål inne i cancercellerna, och grundas på att smälttemperaturen för enskilda protein påverkas då de binder till ett läkemedel². Genom att studera förändringar i smälttemperatur hos enskilda proteiner är det möjligt att direkt mäta omfattningen av läkemedelsbindning. Genom att kombinera CETSA med masspektrometri (MS), så kallad termisk proteomik, vidareutvecklades tekniken ytterligare vilket innebär att vi nu kan analysera och följa smälttemperaturen av hela proteomet i cellerna³. Termisk proteomik har därför stor potential att upptäcka nya alternativa biomarkörer – för cancerutveckling, läkemedelseffektivitet, biverkningar och mekanismer som leder till resistensutveckling. I de fall där proteinnivåer inte kan användas för identifiering av biomarkörer kan förändringar i smälttemperaturen hos proteinerna i stället fungera som en biomarkör.

Vi har i den aktuella studien vidareutvecklat termisk proteomik för att lättare kunna identifiera funktionella proteinformer⁴. Vi undersökte termistabiliteten hos proteiner med termisk proteomik, och baserat på smältkurvornas utseende identifierades med hjälp av grafteori fall där olika peptidpopulationer från ett och samma protein skilde sig åt. På så sätt sorterades proteiner i sina samexisterande proteinformer. På detta sätt kunde vi genom att applicera metoden identifiera om proteinet förekom i flera fysiska former (proteinformer) genom att använda deras smälttemperatur, men oberoende av deras kvantiteter.

Vi tillämpade metoden på ALL-cellinjer för att identifiera proteinformer associerade med sjukdomsbiologi och läkemedelssvar, med syfte att i förlängningen använda denna kunskap inom precisionsmedicin för att hitta fler riktade behandlingsalternativ.

FLER BEHANDLINGSLTERNATIV

I studien såg vi att proteoform-proteoform-interaktioner från olika proteiner som MDM2-p53 och CXXC1-SETD1A hade samma smälttemperatur i specifika cellinjer och visade ökad känslighet för specifika läkemedel, så som nutlin respektive azacitidine. Vi undersökte även proteinformernas koppling till läkemedelskänslighet från 378 olika cancerläkemedel, och kunde där visa att olika proteinformer av ett givet protein korrelerade olika gällande läkemedelskänslighet. Då samma association inte kunde påvisas genom att enbart kontrollera proteinernas nivåer stärktes idén att smälttemperaturen hos proteinformer i vissa fall kan utgöra en bättre källa till information för att identifiera biomarkörer för precisionsbehandlingar.

Sammanfattningsvis utgör denna metod ett kraftfullt och unikt verktyg som i förlängningen kan leda till viktiga framsteg inom precisionsmedicin och bana väg för effektivare behandlingar.

Nästa steg i detta är att validera ett urval av våra fynd i mer kliniskt relevanta modeller för att stärka hypoteserna och för att kunna ta ett steg närmare kliniken med våra precisionsmedicin-kandidater.

REFERENSER

1. Leo IR, et al. Integrative multi-omics and drug response profiling of childhood acute lymphoblastic leukemia cell lines. *Nat Commun* 13, 1691 (2022).
2. Martinez Molina D, et al. Monitoring drug target engagement in cells and tissues using the cellular thermal shift assay. *Science* 341, 84-87 (2013).
3. Savitski MM, et al. Tracking cancer drugs in living cells by thermal profiling of the proteome. *Science* 346, 1255784 (2014).
4. Kurzawa N, et al. Deep thermal profiling for detection of functional proteoform groups. *Nat Chem Biol*, (2023).

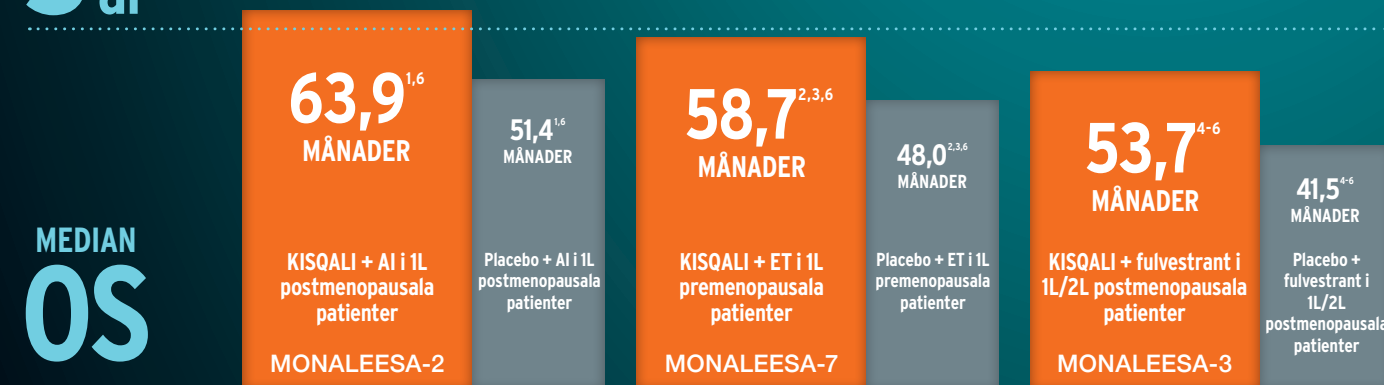
ROZBEH JAFARI, SENIORFORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, ROZBEH.JAFARI@KI.SE



KISQALI® (ribociklib)

har visat signifikant överlevnadsvinst i samtliga fas III studier för HR+/HER2-ABC, jämfört med kontrollarm¹⁻⁶

5 år



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;clinres.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® (10.08.2023), 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:** 10.08.2023. 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

Så kan **second opinion** bli värdefullt för båda parter

Ssecond opinion är ett vedertaget, värdefullt och väl definierat begrepp som kan göra mycket nytta inom sjukvården, men som alltför ofta missbrukas, och som då kan göra betydande skada. En bra förklaring på begreppet från nätet kan vara ”råd från en andra expert (som i detta fall är en senior läkare) för att säkerställa att råd från en första expert är korrekt.” Begreppet kan således inte likställas med domstolarnas tingsrätt-hovrätt-högsta domstol där meningen är att *överpröva* den lägre instansens beslut, och där sedan den övre instansen beslut gäller. När det gäller second opinion är det istället en fråga om att *ompröva* ett beslut – eller snarare en beslutskedja – men där sedan *first opinion* har precis lika stort värde som *second opinion*. Medan *first opinion* då till stor del manifesterar sig i handling, kommer *second opinion* att uttryckas som ett skriftligt utlåtande och gärna en diskussion med den aktuella patienten.

Sjukvården bör ses som en både stor och komplex verksamhet som är baserad på både erfarenhet och kunskap när den är som bäst. Även i de bästa sammanhang kan det emellertid gå fel någon gång, vilket är rimligt eftersom det inte finns någon vettig människa som tror att man blir felfri bara för att man genomgått en läkarutbildning och fått en läkarlegitimation. ”Att fela är mänskligt, att förlåta gudomligt” skrev den engelske författaren Alexander Pope (1688–

1744 – han översatte bland annat Illiaden och Odysséen till engelska) men hade nog då endast översatt det latinska *Errare humanum est, ignoscere divinum*. De flesta av läkarens fel är obetydliga och obemärkta (och oavsiktliga) och behöver inte diskuteras mera, medan andra spelar större roll och mår bra av att genomsynas så opartiskt som möjligt. Det gäller framför allt de beslut och beslutskedjor som bygger på en tolkning där en ”livsåskådningsvärdering” varit av betydelse.

Exempel på detta är det beslut man tog i Norge om att ett nytt cytostatikum skulle betalas av staten under förutsättning att den genomsnittligt förlängde patientens liv med minst fyra månader

(och då med rimlig livskvalitet och i avsaknad av orimliga kostnader). Detta låter som ett klokt beslut ur samhällets synvinkel, men kunde – då jag arbetade i sex år i Norge – vara svårt eller omöjligt för enskilda patienter att acceptera. För den enskilde patienten kunde en eller två månader extra i livet te sig som maximalt värdefulla och värda att betala mycket för. Det kunde gälla önskan om att få se dottern gifta sig, barnbarn födas, att försona sig med någon, ordna upp ekonomi till de efterlevande, återse en bestämd plats eller något liknande. Denna typ av önskningar är svåra att bygga in i en allmängiltig algoritm, men kan inkluderas i en second opinion om den inte var det i den första.

Ibland är en patient missnöjd med bemötande, diagnostik eller behandling och säger sig därför vilja ha en second opinion, oftast i syfte att få en annan patientansvarig doktor, någon gång till och med för att ge den förste doktorn en ”knäpp på näsan”. Detta har emellertid inget att göra med en second opinion. Att ”alla kan inte älska alla” måste vara en sentens vars innebörd ska accepteras, och leder då till att man ibland bör se till att en patient får byta doktor eftersom förtroendet inte finns – kanske till och med i båda riktningarna. Det innebär inte att man ska verka för att patienterna ska byta doktor så fort det kärvar något i kontakten – varje läkare måste anstränga sig för att få förtroende i varje

patientkontakt och förtroende är inget som automatiskt uppstår utan något som man förtjänar. Om det i några fall uppstår en så betydande förtroendeklyfta att den ser omöjlig ut att reparera bör läkaren emellertid medverka till ett byte. I flertalet fall blir det dock knappast aktuellt eftersom patienterna tar saken i egna händer och byter läkare på egen hand. Detta har inget som helst att göra med second opinion.

I min egen praxis använder jag second opinion-principen av och till och då kan det exempelvis gälla en patient av typen:

En 60-årig ensamstående man som är kraftigt överviktig och som självmant avslutat sin arbetskarriär i förtid och som upprepat söker för buksmärta och trötthet. Vid granskning av journalen visar det sig att han sökt ett stort antal läkare tidigare och genomgått ett mycket stort antal ultraljudsundersökningar, koloskopier, gastroskopier, CT, MR, etc samt naturligtvis blodprov utan att man funnit någon förklaring till besvären. Patienten kräver ständigt nya undersökning och anför olika varianter på sina besvär som nyttillkomna. Läkaren finner det orimligt att utreda ytterligare och patienten känner sig missförstådd.

I detta läge är en second opinion en god utväg. Patienten får då välja vart han eller hon vill bli skickad och läkaren ber om hjälp hos den klinik eller vårdcentral patienten väljer. I remissen står det då tydligt att läkare och patient inte kommer vidare och att båda behöver hjälp. Någon gång kan den andre läkaren komma med någon ny tanke, men oftast består den förste läkarens begrundade uppfattning. Det ger läkaren och patienten en trygghet i att fortsätta det besvärliga samarbetet och hindrar patienten från att söka hos nya läkare som inte heller kan hjälpa honom eller henne.

En annan patienttyp är de med smärttillstånd med eller utan organisk diagnos som hela tiden kräver mer smärtstillande, mer sömnmedel, mer lugnande och där mönstret är så tydligt att det knappast är rimligt att skicka till en specialiserad smärtklinik. Här kan en second opinion vara av stort värde för att få patienten att förstå att mer medicin inte leder framåt och att det inte är läkaren det är fel på. Det viktigaste i detta sammanhang är emellertid att påpeka

att avsikten inte är att vältra över en besvärlig patient på en annan läkare, utan att ge underlag för att fortsätta att hjälpa även en besvärlig patient.

När det handlar om cancersjukdomar gäller det vid second opinion oftast frågan om att ge eller att inte ge en viss behandling. I USA har frågan ofta en ekonomisk bakgrund eftersom de där försäkrade patienterna får sin behandling betald först efter att en oberoende läkare sagt att behandlingsstrategin är den rätta. I det fack som jag arbetat är det också ur patientens synvinkel rimligt att få verifierat att en operation med några procents risk för mortalitet men ingen möjlighet till bot utan operation är rimlig i det enskilda fallet. Man ska betänka att det knappast är önskvärt med en kirurg som inte utstrålar säkerhet om att "denna stora och komplicerade operation ska gå bra" trots den kunskap och erfarenhet som operatören har om att det trots allt kan gå illa. Patienten som lägger sig på operationsbordet ska få rätt information för att kunna välja – *informed consent* – men när valet är gjort är det trygghet och support som gäller.

På min mottagning får jag också ett antal patienter med pankreascancer som blivit rekommenderade resektion, men som vill höra också vad en som är kunnig inom området men som inte längre opererar har att säga. Exempel på de frågor som patienten vill ha svar på av den oberoende läkaren är:

Vad händer om jag inte vill bli opererad? Är det verkligen nödvändigt med alla cellgifter, är det inte bättre att få bort allt så snart som möjligt?

Detta är frågor som patienten sannolikt fått svar på från den läkare som rekommenderat operation, men som patienten vill ha verifierade från en fysisk person och inte bara via nätet. De frågor som sedan tillkommer och som den förste läkaren inte kunnat svara på på samma sätt är exempelvis:

Den kirurgen som jag varit i kontakt med, kan han/hon sina saker? Är detta det bästa sjukhuset för min operation? Vilken vana har de?

Det är sällan patienten undrar över de resultat som jag som läkare är intresserad av eftersom patienterna i grunden alltid förutsätter att det ska gå bra om någon föreslagit ett stort kirurgiskt ingrepp. Den läkare som gör ett second

opinion-utlåtande i dessa fall kan emellertid ge svar inte bara på de frågor som patienten ställer utan också de frågor som patienten inte ställer. När det gäller cystiska pankreastumörer (exempelvis IPMN) ser jag second opinion som särskilt viktig.

En annan typ av pankreascancerpatienter – kanske de vanligaste – är de som inte blivit erbjudna operation på grund av alltför stor överväxt eller levermetastasering. De, och deras anhöriga, undrar alltid om detta verkligen är ett riktigt beslut, om man inte kan ge cellgifter och sedan operera respektive om det inte finns något annat sjukhus (med det menar de oftast utomlands) som kan ge hopp om bot. Denna patientgrupp är kanske den med pankreascancer som har den största nyttan av en second opinion. I de allra flesta fallen kan man undvika att patienterna råkar ut för charlataner utomlands som gör mer skada än nytta – även om man då inbegriper att hoppet om att få bot i sig är en behandling. En klok diskussion av second opinion-karakteristik kan ge en bättre bas för den fortsatta vården i dessa fall som oftast är mer krävande för samarbetet än vad en kurativt syftande operation innebär.

Slutligen finns det då en grupp som uttrycker tveksamhet om en palliativ behandling, oftast cellgiftbehandling och oftast en behandling som kraftigt understöds av anhöriga som vill att "allt ska göras" även i de fall patienten inte vill. Den primära läkaren har ju här en mycket svår uppgift; det går inte att säga till patienten att "visst kan vi ge behandling, men jag tror inte att det kommer att hjälpa." Den läkare som är beredd att behandla med cytostatika måste göra det med en utstrålning om att det är ett bra beslut. Även här kan second opinion vara av stort värde.

Sammanfattningsvis tror jag att om man håller sig till den verkliga betydelsen av second opinion – att en oberoende expertläkare gör en grundlig och genomtänkt bedömning utan att ens vara i närheten av att ta över patientansvaret – så är second opinion av stort medicinskt värde både för läkaren och patienten.

ÅKE ANDRÉN SANDBERG



Icke-kodande RNA

Forskare från Uppsala universitet har nyligen publicerat en artikel i tidskriften *Haematologica* som visar att ett icke proteinkodande RNA, PVT1, kan styra genuttryck och tillväxt av den hematopoietiska tumörformen multipelt myelom. Samma forskargrupp har i tidigare studier visat att en epigenetiskt reglerad gensignatur skiljer tumörcellerna från normala celler, vilken kunde kopplas till en ökad proliferativ kapacitet samt sämre prognos hos patienter med multipelt myelom. I den nya artikeln visar forskarna att PVT1 binder den aktiva komponenten EZH2 i PRC2-proteinkomplexet och fungerar som guide åt komplexet till de gener som ska avaktiveras. Den ökade förståelsen för hur EZH2 och PVT1 agerar i multipelt myelom har öppnat upp nya möjligheter för terapeutisk intervention.

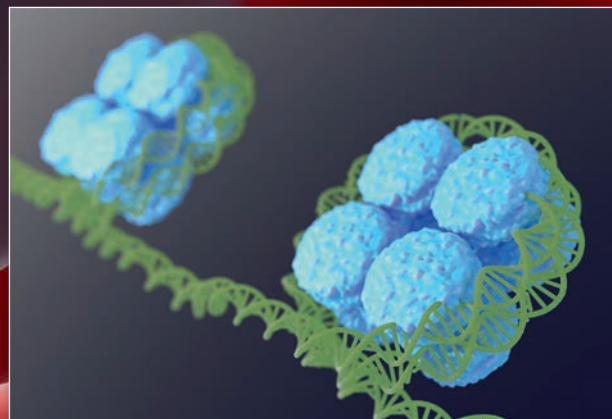
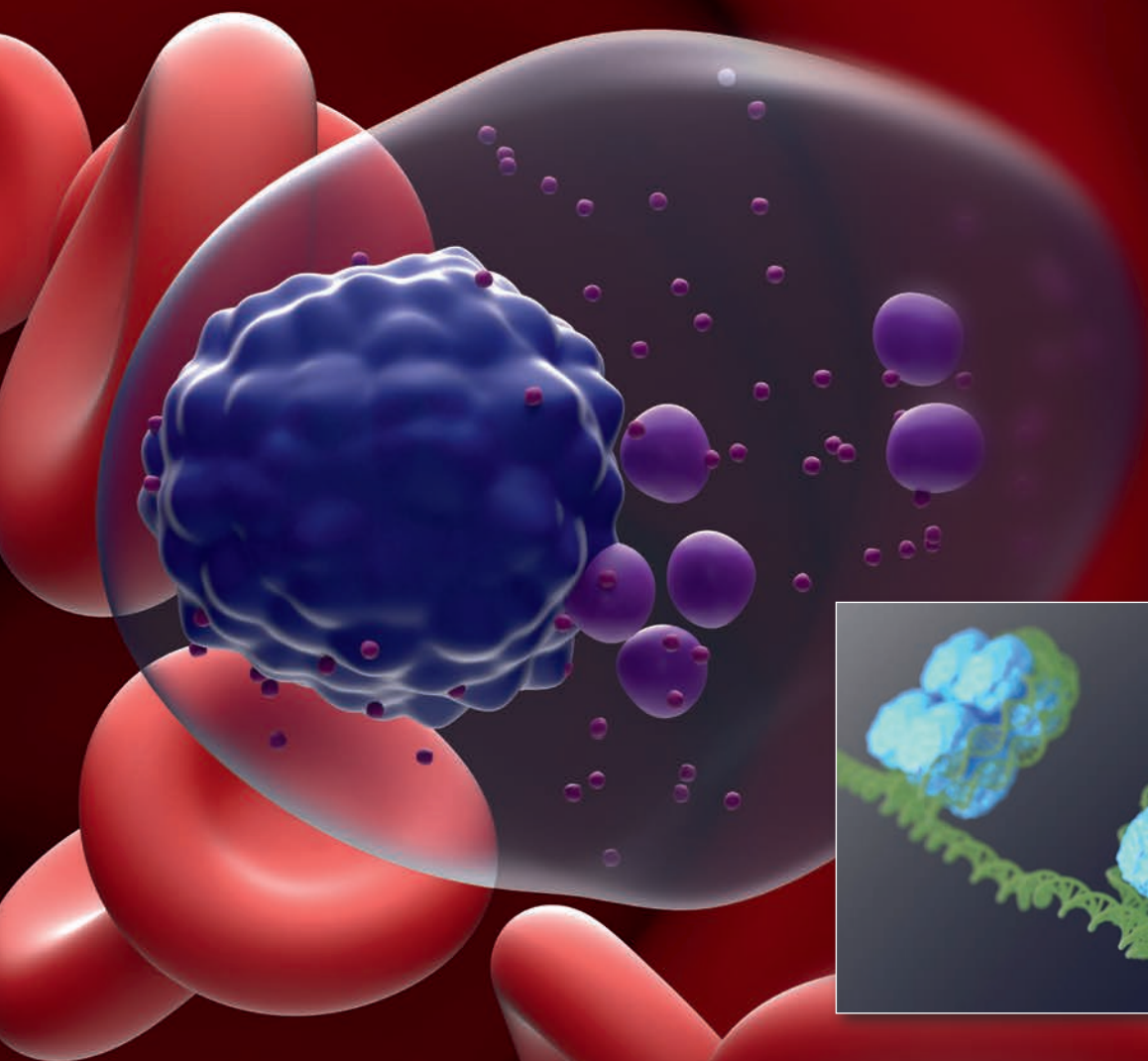
Multipelt myelom är en heterogen hematologisk malignitet som karakteriseras av klonal expansion av maligna plasmaceller inom benmärgen¹. Tumörformen är den näst vanligaste hematologiska maligniteten och kännetecknas av komplexa genetiska avvikelser, inklusive kromosomala translokationer och somatiska mutationer. De genetiska avvikelserna påverkar de signalvägar som behövs för reglering av cellcykeln, DNA-reparation och epigenetisk modulering²⁻⁴. Behandlingsstrategier inkluderar högdos-kemoterapi, autolog stamcellstransplantation samt riktade terapier såsom proteasomihämmare och immunomodulatorer. Trots dessa terapeutiska innovationer är sjukdomsåterfall och läkemedelsresistens fortfarande betydande utmaningar⁵. Det gör att behandlingen av

multipelt myelom är kliniskt utmanande och nya terapeutiska alternativ är nödvändiga.

Våra tidigare studier har visat att epigenetisk reglering av genuttryck spelar en avgörande roll för patogenes av multipelt myelom. Det inkluderar både avvikande DNA-metylering och onormala mönster av histonmodifieringar⁶⁻¹².

Från ett kliniskt perspektiv har utvecklingen av läkemedel som förändrar epigenetiska mekanismer gjort betydande framsteg. De ingår idag i den arsenal av behandlingsalternativ som står till förfogande för ett flertal cancer typer såsom myelodysplastiskt syndrom, kutant T-cellslymfom och perifera T-cellslymfom¹³. Många studier har visat att behandlingar med dessa läkemedel i kombination med konventionella cytostatika och immunterapier är

– multifunktionell biologisk schweizisk armékniv med terapeutisk potential



effektivare än läkemedlen var för sig eftersom de tillsammans gör tumörceller mer känsliga för behandling, samt kan överkomma terapiresistens hos patienter.

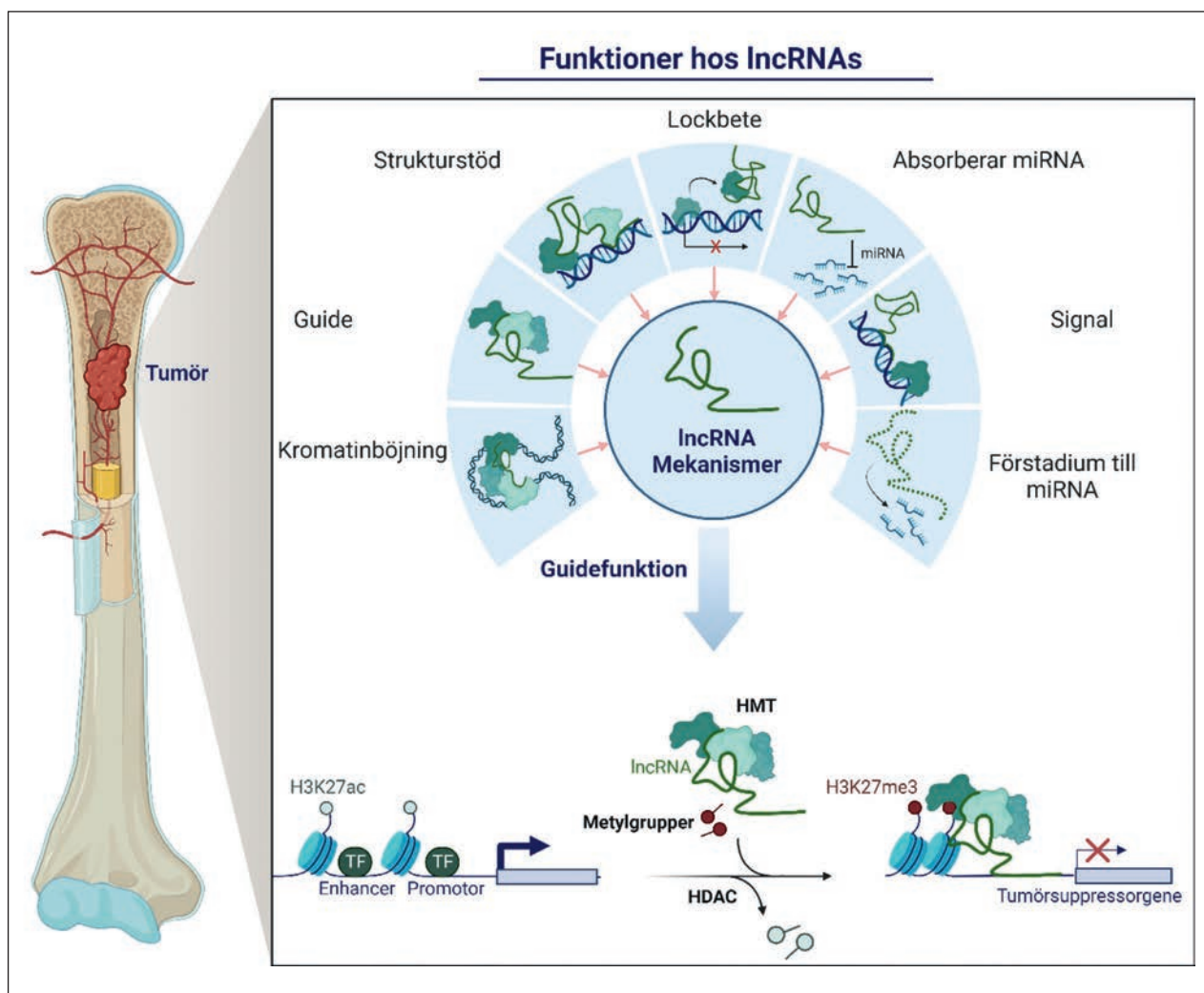
EPIGENETIK – VERKTYG FÖR GENREGLERING

Epigenetik definieras av de förändringar i genuttryck som inte kan härledas till den underliggande DNA-sekvensen. Istället kontrolleras genernas uttryck genom kemiska förändringar hos DNA, via DNA-metylering, histonmodificeringar och påverkan av icke-kodande RNA-molekyler.

För att vårt DNA ska kunna rymmas i det begränsade utrymmet i cellkärnan, och för att organisera och reglera genuttrycket, är DNA tätt lindat runt histoner i den komplexa struktur som utgör kromatin. Histonerna fungerar

som ”trådrullar” där DNA lindas upp i ett återkommande mönster av nukleosomer. Packningen av DNA i kromatin är dynamisk och kan ändras för att reglera genuttrycket. Vid behov kan kromatinet kondenseras eller vecklas ut för att göra specifika genetiska områden mer eller mindre tillgängliga för transkription, vilket påverkar hur gener i dessa områden kan uttryckas. Denna nivå av genreglering är av stor betydelse för cellens överlevnad och differentiering.

Långt icke-kodande RNA (long noncoding RNA, lncRNA) är en grupp RNA-molekyler som inte kodar för proteiner. Trots att de inte översätts till proteiner har lncRNA visat sig vara kritiska för att förstå och studera olika biologiska och sjukdomsrelaterade mekanismer. Omfattande genomsekvensering har avslöjat den intrikata



Figur 1. Illustration av hur lncRNA fungerar och agerar i tumörceller. Bilden är gjord i biorender.com.

regulatoriska potentialen hos lncRNA inom hematologiska maligniteter. Särskilt har det visats att lncRNA direkt kan modulera kromatinets struktur och därigenom påverka genuttryck och sjukdomsutveckling genom interaktion med DNA, RNA och proteiner på ett vävnads- eller kontextspecifikt sätt.

Nya studier har också belyst den komplexa epigenetiska kontrollen av uttrycket av lncRNA i cancer. Det ger en rationell grund för att utforska möjliga terapeutiska implikationer hos lncRNA, men även de epigenetiska mekanismer som styr deras aktivitet. Förändringar av uttrycket av lncRNA har till exempel föreslagits bidra till multipelt myeloms patogenes, sjukdomsutfall för patienter och läkemedelsresistens genom att påverka kritiska vägar som är inblandade i proliferation, apoptos och immunrespons. Ökad kunskap om det komplexa nätverket av lncRNA-medierade molekylära mekanismer kan därför avslöja nya terapeutiska mål och diagnostiska markörer för multipelt myelom.

PVT1 PÅVERKAR GENUTTRYCKET

PVT1 (Plasmacytoma Variant Translocation 1) är en lång icke-kodande RNA-molekyl som har uppmärksammats för sin roll i regleringen av genuttryck. Tidigare forskning har visat att *PVT1* är överuttryckt i flera olika cancerformer, in-

klusive multipelt myelom. *PVT1* förefaller påverka genuttrycket genom flera mekanismer. Det kan dels fungera som en miRNA-”sponge”, vilket innebär att det binder till och inaktiverar mikroRNA-molekyler som normalt skulle tysta uttrycket av till exempel onkogener. *PVT1* kan även interagera med andra epigenetiska markörer och modifiera histoner för att öppna upp kromatinstrukturer och därmed öka tillgängligheten för transkriptionsfaktorer och aktiverat genuttryck (Figur 1).

Nyligen har vi i en studie publicerad i tidskriften *Haematologica* kunnat påvisa att EZH2, som är den katalytiska komponenten i proteinkomplexet polycomb repressive complex 2 (PRC2), tillsammans med *PVT1* kan interagera och samverka i myelomceller⁶. PRC2 adderar metylgrupper till lysine 27 i histon H3 vilket leder till att kromatinet blir mer kompakt och därmed inhiberar genuttryck. I den nya artikeln kunde vi visa att selektiv igenkänning av specifika DNA-sekvenser kan ske genom att *PVT1* rekryterar EZH2 och fungerar som guide till de gener som ska göras otillgängliga för transkriptionsfaktorer och därmed inaktivering av genuttryck (Figur 1).

PVT1 visade sig också kunna kopplas till ett aggressivare sjukdomsförlopp och en minskad överlevnad hos patienter med multipelt myelom, till synes oberoende av tidigare diag-

nostiserade cytogenetiska förändringar. Detta öppnar för möjligheten att använda epigenetiska signaturer för klassificering av multipelt myelom, och i förlängningen leda till nya behandlingsalternativ.

EZH2 kan binda till *PVT1* och bistå rekrytering av komplexet till båda tumörsuppressorgener eller gener som stimulerar cellerna till att genomgå celledöd, vilket leder till att dessa gener tystas genom förändringar i kromatinstrukturen. Denna interaktion leder till en förstärkning av de epigenetiska förändringar som är associerade med myelomutveckling och progression. Insikten i hur EZH2 och *PVT1* agerar i multipelt myelom har öppnat upp nya möjligheter för terapeutisk intervention. Vi undersöker nu olika strategier för att evaluera hur dessa epigenetiska faktorer kan vara användbara som mål för behandling. EZH2-hämmare, som till exempel tazemetostat, har visat sig vara effektiva i behandlingen av vissa cancerformer. Dessa läkemedel är potentiellt användbara för att kontrollera myelomtillväxt genom att hämma EZH2-aktiviteten och därmed aktivera tumörsuppressorgener.

PARADIGMSKIFTE FÖR RNA-TERAPIER

RNA-terapi är en innovativ grupp av behandlingsmetoder som utnyttjar olika typer av RNA-molekyler för att behandla sjukdomar. Dessa terapier inkluderar användningen av messenger-RNA (mRNA) som i fallet med Covid-19-vaccinerna, små interfererande RNA (siRNA), antisense-RNA och långt icke-kodande RNA (lncRNA) för att påverka genuttryck, blockera sjukdomsorsakande gener eller stimulera produktionen av proteiner. RNA-terapi har redan revolutionerat behandlingen av olika medicinska tillstånd och belönades 2023 med Nobelpriset i medicin. Det gör denna metod särskilt intressant att också applicera inom andra medicinska områden, inklusive cancer och multipelt myelom. Forskning och utveckling inom detta område pågår aktivt och erbjuder nya möjligheter för målinriktad och personlig medicin.

I Haematologica-publikationen utforskade vi olika metoder för att hämma *PVT1*, inklusive användning av antisense-oligonukleotider för att störa dess funktion. Eftersom multipelt myelom är en komplex sjukdom krävs det mer forskning om nya innovativa lösningar, inklusive RNA-baserade terapier, för att överbrygga kliniska problem så som utveckling av behandlingsresistens och återfall. Forskningen pågår kontinuerligt och med ökad förståelse för epigenetiska mekanismer och deras roll i myelom, kan vi hoppas på bättre behandlingsalternativ och ökad överlevnad för drabbade patienter. Detta är bara början på resan mot att besegra multipelt myelom med ett nytt fokus genom epigenetikens lins.

Publikationen i sin helhet kan nås och läsas på följande länk: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2023.282965>

REFERENSER

1. Fairfield H, Falank C, Avery L, Reagan MR. Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1364(1):32-51.

2. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin Oncol*. 2016;43(6):676-81.

3. Alzrigat M, Parraga AA, Jernberg-Wiklund H. Epigenetics in multiple myeloma: From mechanisms to therapy. *Semin Cancer Biol*. 2018;51:101-15.

4. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(5):335-48.

5. Pawlyn C, Davies FE. Toward personalized treatment in multiple myeloma based on molecular characteristics. *Blood*. 2019;133(7):660-75.

6. Nylund P, Garrido-Zabala B, Parraga AA, Vasquez L, Pyl PT, Harinck GM, et al. PVT1 interacts with polycomb repressive complex 2 to suppress genomic regions with pro-apoptotic and tumour suppressor functions in multiple myeloma. *Haematologica*. 2023.

7. Kalushkova A, Fryknaas M, Lemaire M, Fristedt C, Agarwal P, Eriksson M, et al. Polycomb target genes are silenced in multiple myeloma. *PLoS One*. 2010;5(7):e11483.

8. Agarwal P, Alzrigat M, Parraga AA, Enroth S, Singh U, Ungerstedt J, et al. Genome-wide profiling of histone H3 lysine 27 and lysine 4 trimethylation in multiple myeloma reveals the importance of Polycomb gene targeting and highlights EZH2 as a potential therapeutic target. *Oncotarget*. 2016;7(6):6809-23.

9. Alzrigat M, Parraga AA, Agarwal P, Zureigat H, Osterborg A, Nahi H, et al. EZH2 inhibition in multiple myeloma downregulates myeloma associated oncogenes and upregulates microRNAs with potential tumor suppressor functions. *Oncotarget*. 2017;8(6):10213-24.

10. Nylund P, Atienza Parraga A, Haglof J, De Bruyne E, Menu E, Garrido-Zabala B, et al. A distinct metabolic response characterizes sensitivity to EZH2 inhibition in multiple myeloma. *Cell Death Dis*. 2021;12(2):167.

11. Agirre X, Castellano G, Pascual M, Heath S, Kulis M, Segura V, et al. Whole-epigenome analysis in multiple myeloma reveals DNA hypermethylation of B cell-specific enhancers. *Genome Res*. 2015;25(4):478-87.

12. Kalushkova A, Nylund P, Parraga AA, Lennartsson A, Jernberg-Wiklund H. One Omics Approach Does Not Rule Them All: The Metabolome and the Epigenome Join Forces in Haematological Malignancies. *Epigenomes*. 2021;5(4).

13. Bennett RL, Licht JD. Targeting Epigenetics in Cancer. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018;58:187-207.

PATRICK NYLUND, POST-DOC VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, PATRICK.NYLUND@IGP.UU.SE



HELENA JERNBERG WIKLUND, PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, HELENA.JERNBERG_WIKLUND@IGP.UU.SE



ESMO

lockade rekordmånga deltagare
– hoppfulla nyheter och stående
ovationer

ESMO 2023-mötet hölls mellan 20 och 24 oktober i Institución Ferial de Madrid (IFEMA). Med över 33 000 deltagare från 155 länder och 2 545 abstracts är ESMO numera en av de mest inflytelserika onkologiska plattformarna för kliniker, forskare, patientföreträdare och läkemedelsföretag.

Efter många års frånvaro anordnades även en "svensk afton" i anslutning till ESMO av SOF i samarbete med Mediahuset med fokus på genomgång av konferensens höjdpunkter och diskussion kring det högaktuella ämnet "kloka kliniska val", något som vi bör iaktta i den kliniska vardagen.

Årets "snackis" på ESMO är utan tvekan ADC (Antibody Drug Conjugate), men ESMO bjöd även på många andra nyheter och framsteg, stående ovationer och sist men inte minst långa matköer. Att bevaka ESMO i sin helhet är omöjligt, men här kommer några höjdpunkter från mötet som jag har lyckats fånga.





ESMO 2023-mötet hölls mellan 20 och 24 oktober och lockade rekordmånga deltagare till Institución Ferial de Madrid (IFEMA).

FORTSATT NYTTA AV ADC FÖR BRÖSTCANCERPATIENTER

TROPION-Breast01-studien uppnådde sitt primära mål och visade en signifikant förbättring av PFS vid användning av TROP2-riktad ADC, datopotamab deruxtecán (Dato-Dxd), jämfört med utredarens val av kemoterapi. I studien inkluderades 732 patienter med inoperabel eller metastaserad hormonreceptorpositiv, HER2-negativ bröstcancer som tidigare hade fått kemoterapi. PFS för Dato-Dxd var 6,9 månader, jämfört med 4,9 månader för kemoterapigruppen (HR 0,63). När det gäller total överlevnad (OS) verkade gruppen med Dato-Dxd gynnas (HR 0,84), men det är viktigt att notera att data ännu inte har nått mognad för en avgörande bedömning.

En annan ADC som redan har visat betydande aktivitet hos bröstcancerpatienter är trastuzumab-deruxtecán (T-Dxd). I Madrid presenterades uppdaterade överlevnadsdata från DESTINY-Breast04-studien för patienter med HER2-low metastatisk bröstcancer och data indikerar en varaktig förbättring av OS. Efter en medianuppföljning på 32,0 månader var mOS 22,9 månader för de 373 patienter som behandlades med T-Dxd och 16,8 månader för de 184 patienterna i kontrollarmen (HR 0,69). Median-PFS var 8,8 månader för T-Dxd-armen och 4,2 månader för kontrollarmen (HR 0,36). Ett beslut om införande av T-Dxd för HER-2 low-patienter i Sverige förväntas komma inom en snar framtid.

IMMUNTERAPI VID TIDIG HORMONRECEPTOR-POSITIV BRÖSTCANCER

Under ESMO-kongressen presenterades data från två fas III-studier, som visar fördelar med neoadjuvant immunterapi i kombination med kemoterapi vid hormonreceptor (HR)-positiv tidig bröstcancer.

I KEYNOTE-756-studien observerades en signifikant ökning av graden av patologiskt komplett respons (pCR), när pembrolizumab kombinerades med kemoterapi jämfört med

placebo med kemoterapi (24,3 % vs 15,6 %). Fördelarna med pCR observerades konsekvent över fördefinierade subgrupper, inklusive tumör-PD-L1-status (CPS ≥ 1 mot <1), nodalt engagemang och grad av positivitet för östrogenreceptorer.

En liknande studie, CheckMate 7FL, visade pCR-fördel för kvinnor med ER-positiv/HER2-negativ bröstcancer. I CheckMate 7FL undersöktes tillägg av neoadjuvant nivolumab till kemoterapi. Denna kombination förbättrade pCR-frekvenserna signifikant jämfört med kontrollgruppen (24,5 % vs 13,8 %) och nyttan med nivolumab var större hos PD-L1+-patienter (44,3 % jämfört med 20,2 % med placebo).

KRAS G12C OCH KOLOREKTALCANCER

I CodeBreak 300-studien utvärderades effekten av sotorasib, en KRAS G12C-hämmare, i kombination med panitumumab, en anti-EGFR-antikropp, jämfört med standardbehandlingen (lonsurf eller regorafenib) hos patienter med kemorefraktär KRAS G12C-muterad metastaserad kolorektalcancer.

Studien uppnådde sitt primära mål med en signifikant förbättrad PFS i fördel för experimentella armen [mPFS 5,6m vs 2,2m (HR 0,54)] och med en tydlig fördel när det gäller andelen med respons för sotorasib/panitumumab-gruppen (26 %) jämfört med kontrollgruppen (6 %).

I en annan fas II-studie undersöktes Garsorasib, en Kras G12C-hämmare med starkare affinitet för receptorn, tillsammans med cetuximab hos samma patientgrupp som CodeBreak 300-studien. Med en ORR på 45 % och sjukdomskontroll på 95 % visade även denna KRAS G12C-hämmare mycket god aktivitet hos denna subgrupp av KRAS-muterad kolorektalcancer.

TILLÄGG PEMBROLIZUMAB TILL HER2 POSITIV

ÖVRE GASTROINTESTINAL CANCER

Första resultaten från interim-analys av responsdata från Keynote-811-studien presenterades för två år sedan, men under årets ESMO fick vi se PFS/OS-data från studien. Keynote-811 är en randomiserad fas III-studie som jämför kombinationen trastuzumab-kemoterapi med eller utan Pembrolizumab i HER-2 positiv ventrikel- och kardiocancer. Man kunde se en vinst avseende både PFS och OS vid tillägg av Pembrolizumab hos patienter med CPS PD-L1-uttryck >1 (PFS 10,9m vs 7,3m; HR 0,71); (OS 20,0 vs 15,7m; HR 0,81). Denna behandlingskombination är redan godkänd av EMA och NT-rådet och är redan tillgänglig för denna subgrupp i Sverige.

Tidigare i år presenterades resultat från NAPOLI-3-studien där NALIRIFOX (liposomalt irinotekan/fludaracil/oxaliplatin) visade bättre resultat jämfört med gemcitabin/nab-paklitaxel (mPFS 11,1m vs 9,2m; HR 0,83) som första linjens behandling hos patienter med avancerad pankreascancer.

Nu presenterades data från en japansk trearmad fas III-studie (JCOG1611-GENERATE studie) där 527 patienter med avancerad pankreascancer randomiserades mellan gemcitabin/nab-paklitaxel, mFOLFIRINOX eller S-IROX (S-1/Irinotekan/oxaliplatin). Studien hade superiority-design med fördel för trippelbehandlingen men fick brytas i förtid då man såg en fördel i OS-data i gemcitabin/nab-paklitaxel-gruppen [mOS 17,0m (gemcitabin/nab-paklitaxel) vs 14,0m (mFOLFIRINOX) vs 13,6 (S-IROX)]. Som förväntat var gemcita-

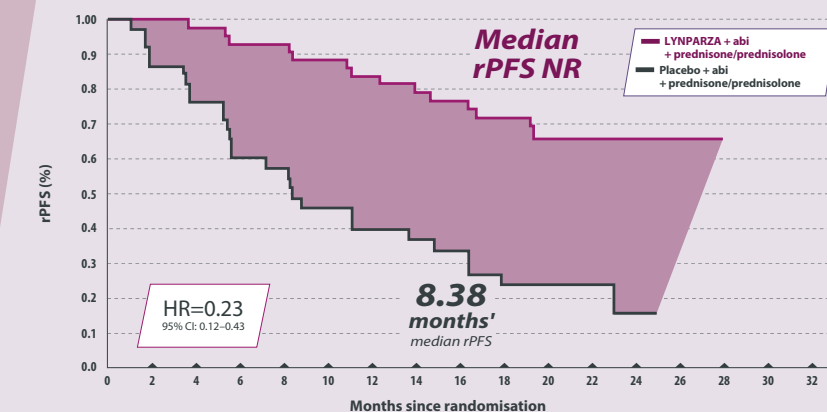
Begränsad subvention: Lynparza (olaparib) är nu subventionerad av TLV som kombinationsbehandling med abirateron och prednison eller prednisolon för vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och BRCA1/2-mutation hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerad.¹

Primary endpoint: LYNPARZA + abirateron ökade median rPFS (prövarbedömd) med 8,2 månader jämfört med placebo + abirateron.^{2,3}

Signifikant förbättring av rPFS: 8,2 månaders förbättring för Lynparza + abirateron jämfört med placebo + abirateron enligt prövarens bedömning (24,8 vs. 16,6 månader; HR=0,66 (95% CI 0,54-0,81), p<0.0001).^{2,3}

I den explorativa BRCAm-undergruppen hade median rPFS i LYNPARZA + abirateron-armen* kontra placebo + abirateron-armen en HR på 0,23 (mrPFS NR vs. 8.38 månader).^{2,4}

Undersökande undergruppsanalys: rPFS i BRCAm-undergruppen.^{2,4}



Anpassad från Saad et al. 2023⁴



Fas 3 PROpel-studien visade positiva progressionsfria överlevnadsfördelar för olaparib plus abirateron i första linjens mCRPC.^{2,3,4}



Skanna QR-koden för att läsa mer information om PROpel-studien

Lynparza är indicerat inom prostatacancer:

- i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon för behandling av vuxna patienter med mCRPC hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerad.²
- som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och BRCA1/2-mutationer (germline och/eller somatisk) som har progredierat efter tidigare behandling som inkluderade typen nya hormonella läkemedel.²

*och prednison/prednisolon.

BRCAm=BRCA-mutated mCRPC=metastatic castration-resistant prostate cancer rPFS=radiographic progression-free survival NR=not reached.

Lynparza (olaparib) Antineoplastiska läkemedel, övriga antineoplastiska läkemedel, PARP-hämmare, ATC-kod: L01XK01 Filmraderade tabletter 100 och 150 mg. Rx. **Filmdragerade tabletter 100 och 150 mg.**
Indikationer: Prostatacancer; 1) Lynparza tabletter är indicerade som monoterapi för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer och BRCA1/2-mutationer (nedärvd och/eller somatisk) som har progredierat efter tidigare behandling som inkluderade typen nya hormonella läkemedel. (F) = Ingår i förmånen med begränsning. Subventioneras vid ovanstående indikation och där behandling med docetaxel, kabazitaxel och radium-223 gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. 2) Lynparza tabletter i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon för behandling av vuxna patienter med mCRPC hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerad (F) = Ingår i förmånen med begränsad subvention. Subventionen gäller i kombination med abirateron och prednison eller prednisolon för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och BRCA1/2-mutation hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerad **Dosering:** Behandling med Lynparza ska in-

iteras och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerläkemedel. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Amning** under behandlingen och 1 månad efter den sista dosen. **Varningar och försiktighet:** Lynparza får inte användas under graviditet. **Hematologisk toxicitet:** Provtagnings vid initiering av behandlingen och därefter månatliga kontroller av fullständig blodstatus rekommenderas under de första 12 behandlingsmånaderna och därefter med jämna mellanrum. Om en patient får allvarlig hematologisk toxicitet eller är beroende av blodtransfusioner, ska behandlingen med Lynparza avbrytas och lämpliga blodtester göras. **Myelodysplastiskt syndrom/akut myeloisk leukemi:** Om MDS/AML misstänks ska patienten remitteras till en hematolog för vidare utredning, inklusive benmärgsanalys och blodprovtagning för cytogenetik. Om MDS/AML bekräftas efter utredning avseende långvarig hematologisk toxicitet ska Lynparza sättas ut och patienten ska erhålla lämplig behandling. Senaste översyn av Produktresumén: 20231005 För ytterligare information och priser se www.fass.se. AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje tel: 08 – 553 260 00. www.astrazeneca.se

1. <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-10-20-lynparza-ingar-i-hogkostnadsddet-for-ytterligare-patientgrupper.html> 2. Lynparza (olaparib) produktresumé; www.fass.se 3. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. NEJM Evid. 2022. 4. Saad F et al. Olaparib plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel); final prespecified overall survival results of a randomized, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023.

bine/nab-paklitaxel en skonsammare behandling med betydligt mindre toxicitet jämfört med trippelbehandling.

Förra året presenterades data från NICHE-2-studien där neoadjuvant nivolumab/ipilimumab vid lokalt avancerad dMMR kolorektalcancer fick stående ovationer med en patologisk respons hos nästan alla patienter (97 %) och komplett patologisk respons hos två tredjedelar av patienterna inom sex veckor från behandlingsstart.

I år presenterades data från NICHE-3-studien i samma patientgrupp (dMMR, lokalt avancerad kolorektalcancer) där man undersökte effekten av nivolumab/relatlimab. Även om bara 19 patienter inkluderades i studien visade 100 % av patienterna patologisk respons på given behandling och 79 % av dessa även patologisk komplett respons.

Att neoadjuvant behandling med immunterapi till dMMR kolorektalcancerpatienter kommer att bli (är?) klinisk rutin inom snar framtid finns det inga tveksamheter kring, men frågan är vilken regim som är att föredra.

30 ÅRS LÄNGTAN ÄR ÖVER

EV-302/Keynote-A39-studien uppmärksammades med applåder och stående ovationer och är nog största snackisen från årets ESMO då man efter 30 år har lyckats presentera en studie som förbättrar överlevnaden markant jämfört med etablerad första linje hos patienter med avancerad urotelialcancer.

I denna fas III-studie randomiserades drygt 850 patienter mellan platinum/gemcitabine vs Enfortumab-Vedotin (EV)/pembrolizumab. Experimentarmen EV/P visade ett fantastiskt resultat med ca 70 % RR (vs 44 % i kontrollarmen) och förlängde PFS markant [mPFS 12,5m vs 6,3m (HR 0,45)]. Även en fördubblad överlevnad sågs till fördel för experimentarmen [mOS 31,5m vs 16,1m (HR 0,47)]. OS/PFS-resultat bibehölls vid subgruppsanalys för patienter som behandlades

med karboplatin istället för cisplatin. Mycket talar för att behandling med EV/P kommer att bli en ny standard som första linjes behandling för metastaserad urotelialcancer.

En annan studie som presenterades på *presidential symposium* för metastaserad urotelialcancer var Checkmate-901. Här undersöktes tillägg av nivolumab till standardregimen cisplatin/gemcitabine. Även om studien inte visade lika stor förbättring i PFS/OS jämfört med EV-302/Keynote-A39-studien kunde man se en signifikant förbättrad överlevnad i nivolumab-gruppen (mOS 21,7 vs 18,9 HR 0,78).

Detta är mycket uppmuntrande med tanke på att tidigare fas III-studier av tillägg med immunterapi vid denna sjukdom (atezolizumab i IMvigor130 och pembrolizumab i KEYNOTE-361) inte visade någon statistisk förbättring av OS.

MÅLINRIKTAD BEHANDLING FORTSATT

LOVANDE VID LUNGCANCER

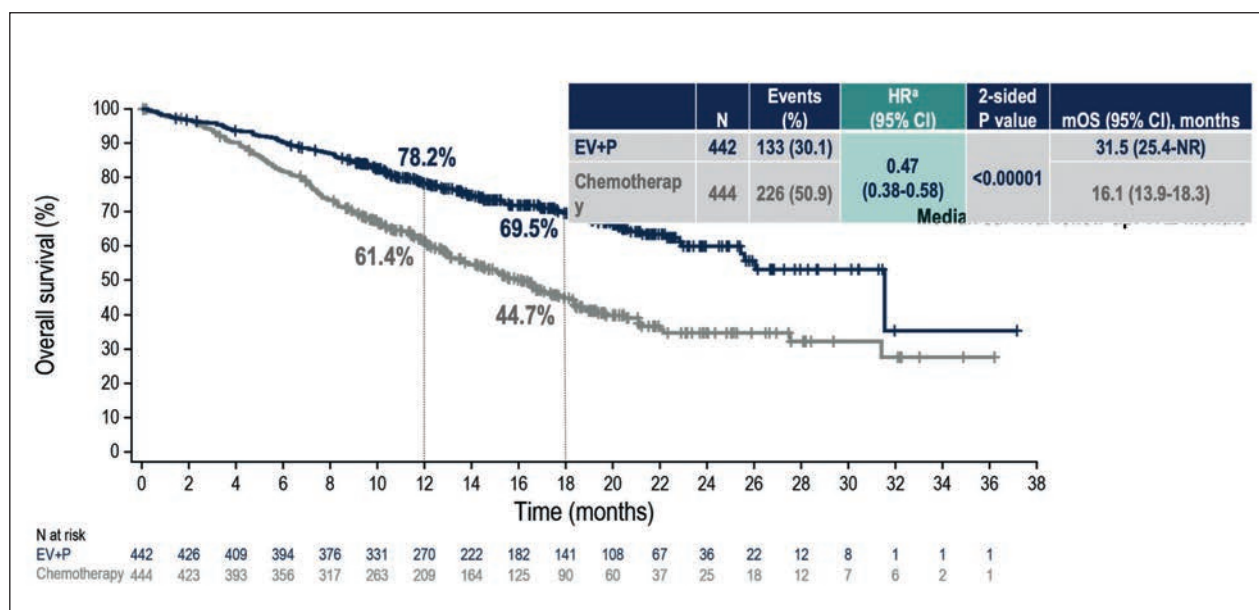
ALINA-studien undersökte adjuvant behandling med ALK-hämmare alectinib jämfört med platinumbaserad kemoterapi för patienter med fullständigt resekterad ALK-positiv icke-småcellig lungcancer (NSCLC) och resultat från denna studie presenterades på årets ESMO.

Enligt en interimsanalys av ALINA-studien var adjuvant behandling med alectinib associerad med fördelar för sjukdomsfri överlevnad (DFS) jämfört med platinabaserad kemoterapi (ej uppnådd för alectinib vs 44,4m för kemoterapiarmen; HR 0,24). Medianuppföljningen var cirka 28 månader för båda populationerna. Tvååriga DFS-frekvenser med alectinib och kemoterapi var 93,8 % respektive 63,0 % populationen.

I en annan målinriktad studie, LIBRETTO-431, studerades selpercatinib vs kemoterapi/pembrolizumab vid metastaserad RET-fusionspositiv NSCLC. Selpercatinib-gruppen visade en median-PFS på 24,8m jämfört med 11,2m i kontroll-

OVERALL SURVIVAL

Risk of death was reduced by 53% in patients who received EV+P



En Kaplan-Meier-kurva från EV-302/KeynoteA39-studien visar fördubblad överlevnad hos patienter behandlade med EV/P.





Ben Solomon presenterade intressanta resultat från ALINA-studien vid ESMO.

armen (HR 0,46), effekten var genomgående i alla subgrupper, även hos patienter med hjärnmetastaser och man kunde se en förlängd tid till utveckling av hjärnmetastaser.

Primära resultat från fas III-studien, PAPILLON, visade en mPFS på 11,4 månader med amivantamab plus kemoterapi jämfört med 6,7 månader med kemoterapi (HR 0.39) hos patienter med behandlingsnaiv EGFR exon-20 muterad avancerad NSCLC. De flesta av de 308 patienterna var kvinnor, över hälften var asiatiska och 23 % hade hjärnmetastaser. Medianuppföljningen vid rapportering på ESMO var 14.9 månader.

KEMOTERAPI + IO NEOADJUVANT FÖR RESEKTABEL ICKE-SMÅCELLIG LUNGCANCER

Enligt interimresultat från fas III-studien CheckMate 77T som presenterades vid ESMO, förbättrade neoadjuvant nivolumab plus kemoterapi följt av adjuvant nivolumab signifikant median-händelsefri överlevnad (mEFS) jämfört med kemote-

rapi plus adjuvant placebo (ej-uppnådd vs 18,4m; HR 0,58). Totalt 461 patienter med obehandlad NSCLC i stadium IIA–IIIB inkluderades i studien.

En liknande studie, KEYNOTE-671, med perioperativt pembrolizumab, visade en fördel, inte bara avseende förlängd EFS, utan också för total överlevnad, hos patienter med resektabel stadium II/IIIA-B (T3-4N2) NSCLC.

Tidigare har CheckMate 816-studien visat signifikant längre EFS och en högre andel patienter med pCR när de fått neoadjuvant nivolumab plus kemoterapi jämfört med kemoterapi före operation utan någon efterföljande behandling (N Engl J Med. 2022;386:1973–1985), varför experter närvarande på ESMO-mötet ansåg att man bör initiera neoadjuvant behandling med immunterapi-tillägg för denna grupp (stadium II/III). Tveksamheter finns dock kring selektion av patienter som tros få nytta av den adjuvanta fasen av behandling.

SHARMINAH MANSOORI MOGHADDAM, SPECIALISTLÄKARE I ONKOLOGI
SHARMINAH.MANSOORI.MOGHADDAM@AKADEMISKA.SE



ONKOLOGI

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





Hans Dahlin, ordförande för BHFS, fortsätter oförtrutet att kämpa för en nytändning inom svensk strålterapi.

Det var återigen BHFS (Branschhistoriska föreningen för strålbehandling) som bjöd in till detta uppföljande rundabordssamtal som hölls i RaySearchs lokaler. De inbjudna kom från akademien, näringslivet, sjukvården och patientorganisationer, i enlighet med den så kallade Triple Helix-modellen för samverkan som ledde till forna stora framgångar för svensk strålterapi.

– Resultatet av det då unika samarbetet ledde till att Sverige blev världsledande inom tekniska lösningar för bildbehandling, patientfixering och 3- och 4-dimensionell dosplanering, berättar Hans Dahlin, engagerad ordförande för BHFS, som hoppas att man ska kunna dra konstruktiva lärdomar av den gamla modellen enligt mottot: Bygg framtid genom att lära av dåtid.

Att den stora jubileumskonferensen i Uppsala förra året, då både Triple Helix-modellen – och svenskägda Elekta – firade 50-årsjubileum har lett till en nytändning inom svensk strålterapi är han mycket glad över.

Så ska **Sverige** kunna återta

För bara tre-fyra decennier sedan var Sverige ett av världens ledande länder inom strålbehandling. Idag är området av olika skäl eftersatt, men sedan förra årets stora branschhistoriska konferens i Uppsala (se OiS 5/22) har arbetet med att få svensk strålterapi på fötter igen intensifierats. I september hölls en välbesökt workshop där en gemensam, tydlig vision formulerades: "Att skapa en hållbar strålterapi i världsklass för Sveriges och världens patienter".

– Ja, Sverige har vaknat nu, konstaterar han. Det som behövs är en nationell samordning och en satsning på svenska testanläggningar. Vi ska använda oss av hemmaplan och satsa på spetskompetens. Nyckelordet är fortfarande bred samverkan, inte konkurrens, säger Hans Dahlin och understryker vikten av att bilda en styrgrupp och utforma en konkret handlingsplan framåt.

På workshopen enades man om rekommendationen att framöver satsa på

genomförbara projekt som forskning, utbildning, klinik, företag och politiker kan ställa sig bakom samt att driva opinion och samordna budskap och terminologi.

Man diskuterade också behovet av att bilda en ny förening för svenska exporterande strålterapibolag, som till skillnad från BHFS, ska fokusera på framtiden. En förening som enligt mötesanteckningar från workshopen kan grunda en plattform som ska samla och synliggöra det världsunika klustret av företag inom strålbehandling och möjliggöra en "gemensam röst" samt skapa en effektiv kanal för aktörer som vill komma i kontakt med svensk strålindustri.

Under ledning av SKR och RCC har en ny nationell arbetsgrupp (NAG) startats under 2023. I NAG är dock endast professionen, inte industrin eller andra aktörer, representerade. Målet är att öka kompetens och forskning inom strålområdet.

Den nationella cancersamordnaren Kjell Ivarsson på SKR talade om den



Therese Lindé, chef för Public Affairs på Elekta, välkomnar det nya engagemanget för att återigen göra Sverige ledande inom strålbehandling.

täten inom **strålbehandling**

ökande cancerbördan och den stora utmaningen med kompetensförsörjning. Han är också ordförande i tvärsektoriella Nollvision cancer, som är uppbyggt enligt Triple Helix-modell med aktörer från hela samhället, med fokus på bland annat strålterapi.

– På mötet i september uttrycktes stort engagemang för samverkan i arbetet med att nå visionen om svensk strålterapi i världsklass. Men det finns också en ångslighet för denna typ av bred sam-

verkan, och inte bara i Sverige, konstaterar Therese Lindé, chef för Public Affairs på Elekta och medlem av styrguppen i Nollvision cancer.

– Ett sätt att råda bot på detta är tydliga ramverk som reglerar samarbetsformer. Industrin lyder till exempel redan idag under ramverk för samverkan via industriorganisationer som Lif och Swedish Medtech men Nollvision Cancer arbetar nu med att tydliggöra och synliggöra dessa riktlinjer, säger Therese

Lindé, som betonar vikten av att följa upp det som diskuterades på mötet med konkreta projekt/åtgärder, en process som är under utveckling.

Fortsättning följer när det gäller utvecklingen inom svensk strålterapi.

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



FOTO: BOSSE JOHANSSON



Hematologidagarna

– främjar samarbete och bjuder på ett viktigt erfarenhetsutbyte

Hematologidagarna detta år ägde rum den 4–6 oktober i det imponerande före detta posthuset i centrala Göteborg. Det var fjärde gången mötet hölls i Göteborg sedan det första arrangemanget hösten 1985, ett initiativ av Jan Westin, som även var närvarande vid årets möte.

Nytt för i år var namnbytet från "Fortbildningsdagarna" till "Hematologidagarna", men målet förblev detsamma: att erbjuda utbildning, skapa forum för diskussion och främja samarbeten och forskning.

Efter att alla konferensdeltagare välkomnades på onsdag eftermiddag presenterade **Roza Chaireti, Anna Landtblom, Jan Samuelsson, Erik Ahlstrand och Peter Johansson** höjdpunkter från SK-kursen om myeloproliferativa neoplasier (MPN) som hölls tidigare under veckan, även denna i Göteborg.

MPN, en kronisk blodcancer, drivs av mutationer som kan förekomma i flera decennier innan sjukdomen manifesteras. En vanlig mutation är JAK2-mutationen, särskilt vid polycytemia vera där över 95 procent av patienterna bär på denna mutation. Diskussionen inkluderade vikten av högkvalitativt histologiskt material för korrekt diagnos. Dessutom nämndes införandet av standardiserat vårdförlopp (SVF) för MPN som ger värdefull klinisk vägledning, framför allt för primärvården. Vad gäller tromboser diskuterades både levernära och sinusnära tromboser då det finns teorier om att JAK2 eventuellt finns i endotelet och därmed kan orsaka trombos i dessa kärl.

Historiskt sett har anti-vitamin-K-behandling (Waran) varit det primära valet, men systematiska översikter har visat betydande effektivitet och säkerhet vid användning av direktverkande orala antikoagulantia (DOAK). Nästa område som lyftes fram var JAK2 CHIP (clonal hematopoiesis of undetermined potential) och dess koppling till ischemisk stroke. Den senaste tiden har det riktats ökad uppmärksamhet mot livskvalitetsstudier för MPN-patienter och deras koppling till hemoglobinnivåer, stämningsläge och sexuell påverkan. De återstående korta höjdpunkterna behandlade ämnen som att inkludera next generation sequencing (NGS) vid riskklassificering av essentiell trombocytemi (ET), individualiserad uppföljning och komplikationer relaterade till graviditet.

LÄRORIKT KLINISKT FALL

Föreläsningen om aplastisk anemi (AA) inleddes med ett illustrativt kliniskt fall innan **Stig Lenhoff**, från Skånes universitetssjukhus, Lund, påbörjade föreläsningen som guidade

oss igenom diagnoskriterier, från utredning till behandling och prediktiva faktorer för behandlingssvar – allt aktuellt enligt det nya vårdprogrammet från våren 2023. Sjukdomen klassificeras som kongenital, idiopatisk eller sekundär. Misstanke om diagnosen uppstår vid cytopenier och låg cellhalt i benmärgen (<20–30 procent) i frånvaro av cellabnormiteter eller fibros. Man bör överväga möjligheten av kongenital benmärgssvikt ända upp till 40–45 års ålder. En studie från år 2015 visade att i en kohort om 439 patienter med AA så hade 47 procent klonal hematopoies. De vanligaste mutationerna inkluderar BCOR, BCORL1, PIGA, ASXL1, RUNX1, DNMT3A och TET2. Prediktiva markörer indikerar sämre utfall för patienter med myeloida mutationer, medan bättre resultat ses för de med PIGA, BCOR och BCORL1. Högre lymfocytantal förutspår ett positivt svar på immunosuppressiv behandling (IST) likaså trisomi 8 eller del(13q), medan korta telomerer ökar risken för återfall. Avsnittet om allogen stamcellstransplantation (SCT) för AA betonade vikten av tidig HLA-typning, även vid övervägande av IST som primärbehandling. Avslutningsvis presenterade Stig Lenhoff de studier som ligger till grund för integrationen av Revolade (eltrombopag) i behandlingen.

Dag två inleddes med fokus på myelodysplastiska syndrom (MDS). **Hege Garelius** från Sahlgrenska Universitetssjukhuset presenterade det nya vårdprogrammet, lanserat i juni, som strävar efter internationell hög kvalitet med likvärdig nationell behandling för patienter med MDS. I det svenska MDS-registret finns nu 5 670 patienter, och ytterligare 320 nya fall rapporteras årligen i Sverige. En betydande andel, 40–50 procent uppvisar cytogenetiska avvikelser och över 90 procent har myeloida mutationer vid diagnos. **Maria Creignou**, Karolinska Universitetssjukhuset, presenterade prognostiska scoring-system som utvecklats över tid och om arbetet med det senaste verktyget International Prognostic Scoring System Molecular (IPSS-M), som nu används i kliniken.

INTRESSANTA UPPDATERINGAR

Cecilia Karlström, verksam vid Karolinska Universitetssjukhuset, föreläste om immunologisk trombocytopeni (ITP) och dess behandlingsalternativ. ITP betraktas som en immunmedierad sjukdom även om antikroppar inte alltid påträffas. När antikroppar väl identifieras, är de vanligtvis av typen IgG. Teorier om patogenesen inkluderar komplementaktivering, fagocytos och närvaro av långlivade plasmaceller. Vid behandling är kortison förstahandsvalet men för att minska biverkningar och förbättra livskvaliteten finns robusta bevis för effektivitet av Mabthera (rituximab) och trombopoietinreceptoragonister (TPO-RA) som Nplate (romiplostin), Revolade (eltrombopag) och Doplelet (avatrombopag) som andra linjens behandling. Ett exempel på kommande läkemedel är mjälttyrosinkinashämmaren Tavlesse (fostamatinib). Splenektomi övervägs först vid bristande effekt av andra linjens behandling.

Myelompanelen, bestående av **Markus Hansson**, **Johan Lund**, **Konstantinos Lemonakis**, **Ulf-Henrik Mellqvist** och **Cecilie Blimark**, delade insikter om behandlingen av myelompatienter 2023. Fokus riktades särskilt mot bispecifika antikroppar som aktiverar och eliminerar plasmaceller

genom att binda till både myelomceller och T-celler. Resultat efter monoterapi har visat en lovande responsrate på 50–70 procent, även praktiska aspekter som hantering av cytokine release syndrom (CRS), dosjustering och infektionsrisk diskuterades. Det påpekades att immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) är en möjlig biverkan, men framför allt vid användning av CAR-T jämfört med bispecifika antikroppar. Johan Lund berättade om IMiD, eller CEL-MoD vilket man numera kallar Lenalidomid, Thalidomid och Pomalidomid. Panelen var enig om att rekommendera Lenalidomidunderhåll efter autolog stamcellstransplantation till utvalda patientgrupper, särskilt de med normalrisk-cytogenetik, då det förlänger progression free survival (PFS) och overall survival (OS). För patienter med högrisk-cytogenetik har man observerat bättre PFS vid kombination av Karfilzomib och Lenalidomid.

Per Ljungman avslutade dagen med att diskutera infektionsrisker vid användning av nya läkemedel och behandlingar och vad vi kan göra för att minska risken.

DJUPDYKNING I NK-CELLEN

Traditionsenligt fokuserade fredagens första föreläsning på en specifik cell. Denna morgon fick vi höra **Mattias Carlsten** prata om NK-cellen, en heltäckande föreläsning om allt från dess upptäckt 1975, dess aktuella betydelse och framtida möjligheter. Vid upptäckten 1975 beskrevs NK-cellens förmåga att döda andra celler, av Kiessling och Klein. NK-cellen spelar en central roll i skyddet mot virus och tumörceller och är involverad i tumörsurveillance. Dessa celler som är utrustade med perforin och granzym och uttrycker CD5 men är CDX-negativa, har potential att användas i kampen mot cancer genom förstärkt ADCC med monospecifika antikroppar eller med bi- och trispecifika antikroppar (BiKes och TriKes) vilka korsbinder till ett tumörantigen och CD16 på NK-cellen. Det senaste fältet med CAR-NK-celler är testat vid lymfoida tumörer och har visat sig kunna inducera remission.

Johanna Ungerstedt, Karolinska Universitetssjukhuset, ledde den mångsidiga postersessionen, där forskande kollegor presenterade sina arbeten muntligt. **Henna-Riikka Junlén** delade insikter från en studie som omfattade patienter mellan år 2000–2020, och analyserade behandlingsmönster och förändring över tid. Minskning av antalet patienter som behandlas med kemoterapi över tid och den förbättrade överlevnaden hos äldre patienter tack vare ökad tillgänglighet till Rituximab som monoterapi, var några av de framträdande resultaten. En annan poster fokuserade på venös tromboembolism (VTE), en välkänd komplikation vid cancersjukdom, men där molekylära mekanismer ännu inte är helt kartlagda. **Axel Rosell** presenterade sitt arbete om neutrofilers fångstnät (NETs) och identifierade en oberoende prediktor (H3Cit-DNA) för dold cancersjukdom hos patienter med VTE. **Lena von Bahr** adresserade palliativt omhändertagande och integrerade olika register för att bättre förstå hur man kan stödja patienter under den sista tiden i livet. **Tommy Etekal** utförde en systematisk översikt och hade observerat att PFS inte tydligt predicerar skillnader i OS hos patienter med myelom och föreslår att man försöker hitta alternativ som bättre kan stämma överens med OS, till exempel styrt av minimal residual disease

**3L R/R
DLBCL**

Ta vara på möjligheten

att förändra hans
framtidsutsikter

Yescarta® (axicabtagenciloleucel) är en **CAR T-cellsterapi** avsedd för vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL) efter två eller fler linjer av systemisk terapi.¹ Yescarta har demonstrerat en total överlevnad på 43 % efter 5 år, och är den enda CAR T för närvarande som har så lång uppföljningstid.^{1,a}

Läs om CAR T och behandlingsresan på www.kitecar-t.se.

TOTAL ÖVERLEVNAD

**43% VID 5 ÅR FÖR
3L R/R DLBCL¹**

a. I en 60-månadersanalys (mediantid för uppföljning i studie på 63,1 månader) var medianvärdet för total överlevnad 25,8 månader med 42 patienter (43 %) fortfarande vid liv.^{2,3}

Referenser: 1. Yescarta produktresumé, fass.se. 2. Neelapu SS, et al. 5-Year Follow-Up Supports Curative Potential of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-1). Blood. 2023 Feb 23;blood.2022018893. doi: 10.1182/blood.2022018893. Epub ahead of print. 3. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2019; 20(1): 31-42.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

YESCARTA® (axicabtagenciloleucel), 0,4-2 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. R. EF. ATC-kod: L01XL03. **Indikationer:** Behandling av vuxna patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och högradigt B-cellslymfom (HGBL) som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi. Behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi. YESCARTA-behandling ska initieras och övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad i administrering och hantering av patienter som behandlas med YESCARTA. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller hjälpämne eller mot gentamicin (eventuella spårrester). Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapien måste beaktas. **Varningar och försiktighet:** Infusionen ska skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd: Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapier, aktiv okontrollerad infektion, aktiv transplanterat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host disease, GVHD). Cytokinfrisättningsyndrom: Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, inklusive livshotande och fatala reaktioner, observerades mycket ofta med YESCARTA, med en debuttid på 1 till 12 dagar efter infusionen. Innan en YESCARTA-infusion inleds måste minst 1 dos tocilizumab per patient finnas på plats och vara tillgänglig för administrering. Behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Övervaka patienter dagligen avseende tecken och symtom på CRS under minst 10 dagar efter infusion vid den kvalificerade kliniken. Rekommendera patienterna att stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik under minst 4 veckor efter infusionen och att söka omedelbar läkarevård om tecken eller symtom på CRS uppträder vid någon tidpunkt. Svåra neurologiska biverkningar, som kan vara livshotande eller fatala, har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med YESCARTA. Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra CRS och de neurologiska biverkningarna. Patienter måste övervakas med avseende på tecken och symtom på infektion före, under och efter infusion, och behandlas på lämpligt sätt. **Innehavare av marknadsföringstillståndet:** Kite Pharma EU B.V., Nederländerna. **För information:** Kontakta Gilead Sciences Sweden AB, 08-505 718 00. Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar se www.fass.se. Minimiinformation: 07/2023 Baserad på produktresumé: 07/2023.



(MRD). **Niklas Landberg** berättar om sitt arbete om klonal hematopoes vid AML, om pre-leukemiska kloner och att man kan FACS-sortera ut den pre-leukemiska klonen och betydelsen av olika mutationer. **Erika Sarvik** från regionala cancercentrum (RCC) har arbetat tillsammans med en klinik för att ta fram en struktur vid multidisciplinära konferenser (MDK). När man arbetade efter den nya strukturen diskuterades patienter från flera perspektiv och samtidigt på kortare tid, det blev mer diskussion och gav upphov till ökad teamkänsla och arbetsglädje. **Sophia Maassarani** har studerat mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW) och immature platelet fraction (IPF) vid kronisk myelomonocyttär leukemi (KMML) och funnit att dessa är höga vid KMML, ett mönster som är mer likt situationer vid destruktion än vid störad produktion.

Sista sessionen innan lunch, med temat "Den kritiskt sjuka hematologpatienten: kontroverser och samarbete med IVA" leddes av **Lovisa Wennström**, **Johan Apelqvist Malmgren**, **P-O Andersson** och **Martin Jädersten**. De diskuterade akuta tillstånd associerade med insjuknande i hematologisk sjuk-

dom, som leukostas och tumörlyssyndrom. Vikten av snabbt agerande och att ligga steget före underströks, särskilt för AML med hyperleukocytos som är ett medicinskt nödläge. Betoningen låg på att noggrant övervaka dynamiken i sjukdomen, monitorera tätt och i god tid överväga högre vårdnivå.

Priset för årets hematologiska avhandling tilldelades **Kristina Kihlberg**, Lunds universitet för hennes forskning om Hemofili B. Syftet med studierna var att beskriva sjukdomen, dess diagnostiska utmaningar, behandling, och de olika konsekvenserna som blödningar, ledskador och antikroppsutveckling medför. En annan målsättning var att jämföra några av dessa aspekter med hemofili A för att se om det finns skillnader mellan de två sjukdomarna.

Mötet arrangerades av svensk förening för hematologi, SF-HEM.

JENNY RYDÉN, SPECIALISTLÄKARE, ME HEMATOLOGI,
KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
JENNY.RYDEN@REGIONSTOCKHOLM.SE



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

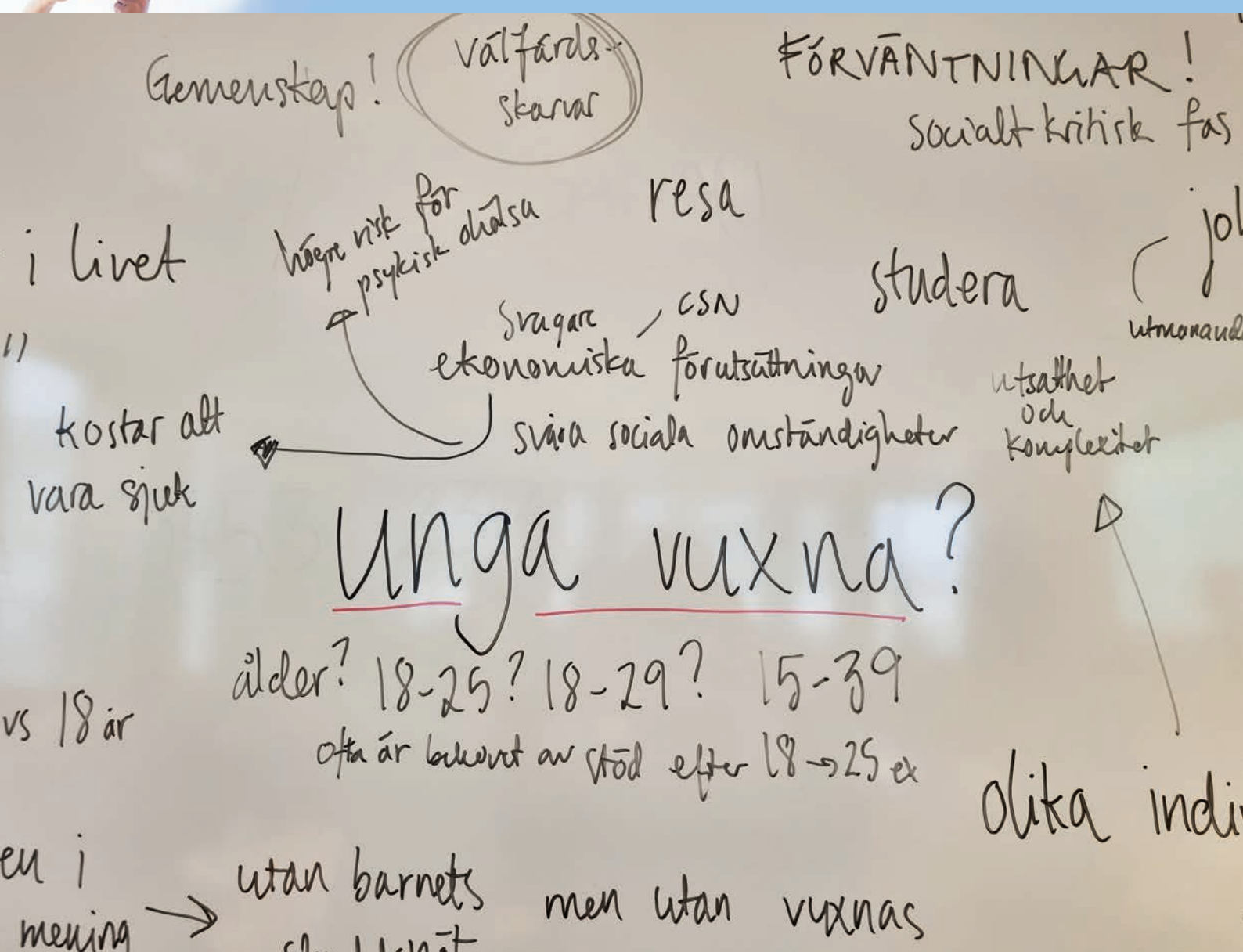
Vårt populära nyhetsbrev innehåller alla nyheter som vi publicerat på **onkologiisverige.se** under veckan som gått. Som prenumerant får du också vår digitala tidning som kommer i en blädderbar PDF sex gånger om året.

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



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





Workshop om unga

– engagerade samtal om vikten

Vi kan inte designa ett perfekt system för alla olika typer av patienter, men vi kan skapa kultur, värderingar och kapacitet att möta skiftande behov. Det är en av slutsatserna av den workshop som Regionala cancercentrum i samverkan och Ung Cancer arrangerade tillsammans för att sätta fokus på unga vuxna cancerpatienters behov och situation i vården.



Kjell Ivarsson och Therese Leijon uppmanade till samverkan och framtidsfokus. Här tillsammans med sjukvårdsminister Acko Ankarberg som var på plats för att inledningstala.

Den 8 november samlades drygt 40 personer för att diskutera hur vården för unga vuxna med cancer ser ut i dag och hur den kan stärkas.

– Jag är stolt över att vi lyckats samla en sådan bredd av erfarenheter och perspektiv i samma rum, från personer med egen erfarenhet av cancer i ung ålder, till vårdpersonal, chefer i vården, civilsamhällesaktörer och myndighetsföreträdare, säger Kjell Ivarsson, SKR:s cancersamordnare och ordförande för Regionala cancercentrum i samverkan.

gruppen unga vuxna som drabbas av cancer och vilka behov som idag inte möts och hur det kan adresseras framåt är väldigt viktigt, säger Therese Leijon, generalsekreterare för Ung Cancer.

Ett område som återkom under dagen var behovet av psykosocialt stöd. Ung Cancers medlemmar vittnade om att många unga inte vill belasta vården och därför inte ber om hjälp när de till exempel har svårt att hantera sin rädsla för återfall. Därför kan det behövas uppsökande verksamhet. Två

vuxna i cancer vården *av utökat psykosocialt stöd*

Sjukvårdsminister Acko Ankarberg var på plats för att inledningstala och delta i de inledande diskussionerna. Hon, liksom flera av deltagarna, återkom till vikten av att både vården och samhället har plats för personer och patienter som inte passar in i mallen för sjukdom eller särskilda behov.

FOKUS PÅ PSYKISK HÄLSA

– Unga vuxna befinner sig i en särskild fas i livet. Att skapa en gemensam förståelse för de olika behov som finns inom

exempel på sådan verksamhet lyftes, Min kod i Region Stockholm och Västra Götalandsregionen, och Ungdomskoordinatorn i Norra sjukvårdsregionen genom RCC Norr.

– När workshoppen var slut tog det nästan en timme innan lokalen var tom. Det var många som hade hittat nya kontakter som de ville diskutera vidare med innan de gick hem. Jag tror att vi kommer att se direkta resultat av flera av de samtalen under 2024, säger Kjell Ivarsson.



●●● RCC i samverkan

Insikter och slutsatser från diskussionerna dokumenterades både av flera personer på plats och av deltagarna själva.

GULDGRUVA AV INSIKTER

– Vi har en guldgruva av information om vilka framgångsrika projekt och initiativ som pågår, idéer framåt och vilka fallgror deltagarna vill varna varandra för. Vi ser fram emot att jobba vidare med det under 2024 tillsammans med RCC, säger Therese Leijon och tillägger: – Behoven har vi koll på. Det är tydligt att våra behovsundersökningar bland medlemmar och forskning från olika sammanhang bekräftar varandra. Men att vi vet räcker inte, vi vill att unga vuxna ska vara en definierad grupp i vården, och det känner jag att vi fick stöd för under workshopen.

Kjell Ivarsson ser att Regionala cancercentrum har en central roll i att sprida arbetssätt och underlätta för regionerna att hitta samarbeten.

– Det finns exempel på bra arbetssätt som möter flera av behoven. Nu gäller det att jobba för att sådana arbetssätt kan etableras och spridas så att vården av unga vuxna med cancer kan bli jämlik över landet. Det är en viktig uppgift för mig som cancersamordnare, säger Kjell Ivarsson.

ULRIKA BERG ROOS, KOMMUNIKATIONSSTRATEG,
REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN,
ULRIKA.BERG.ROOS@SKR.SE

FOTO: RCC OCH UNG CANCER

Workshopen om unga vuxna i cancervården bjöd på livliga diskussioner och ett tydligt fokus på utveckling.



Lägre risk för blodcancer efter **fetmakirurgi** – största effekten hos kvinnor **med obesitas**

Kirurgi mot obesitas är förknippat med en 40-procentigt lägre risk för blodcancer. Det visar en studie vid Göteborgs universitet. Den tydliga kopplingen väntas påverka forskningen i fältet framöver.

Att övervikt och fetma, obesitas, är riskfaktor för flera typer av cancer är visat i tidigare studier. Det är också känt att kvinnor löper en högre risk att drabbas av cancer vid obesitas än män, samt att risknivån sjunker vid en avsiktlig viktminskning. Bevisen för en koppling mellan obesitas, viktminskning och blodcancer har dock varit begränsade.

Här beskriver **Magdalena Taube**, docent vid Sahlgrenska akademin, den senaste kunskapen på detta högtintressanta område.



Obesitas bidrar exempelvis till kronisk inflammation och hormonrubbingar som leder till cancerutveckling. Fettceller frigör i sin tur ämnen som främjar tumörtillväxt, kärlbildning och spridning.

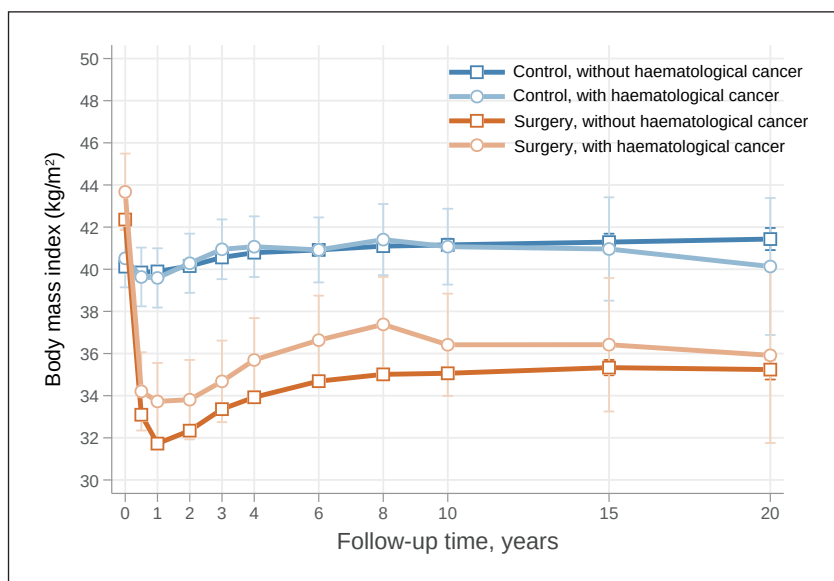
Obesitas ökar i en oroande hastighet i många delar av världen. Detta är bekymmersamt, då obesitas leder till försämrad livskvalitet, allvarlig sjukdom och förkortad livslängd. Obesitas leder även till ökade samhällskostnader, och enligt folkhälsomyndigheten uppskattas den årliga kostnaden för obesitas i Sverige vara 70 miljarder kronor per år.

Obesitas ökar även risken att drabbas av cancer, och kopplingen mellan fetma

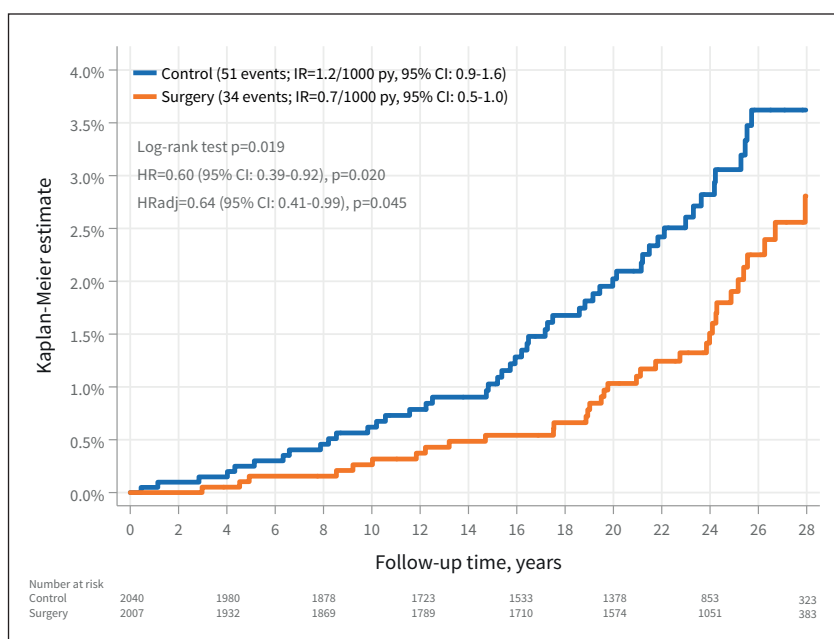
och 13 specifika cancertyper är vetenskapligt styrkt.¹ Faktum är att cancerfall kopplade till övervikt och obesitas ökar mest av alla påverkbara cancerfall både i Sverige och i resten av världen.² De biologiska processer som leder till denna ökade cancerrisk är inte helt kända, men de antas vara multifaktoriella.

Obesitas bidrar exempelvis till kronisk inflammation och hormonrubbingar som leder till cancerutveckling. Fettceller frigör i sin tur ämnen som

••• obesitas och cancerrisk



Figur 1. Body-mass index (BMI) under 20 år hos patienter med eller utan hematologisk cancer i kontroll- och kirurggruppen.



Figur 2. Kumulativ incidens av hematologisk cancer efter bariatrisk kirurgi eller konventionell fetmabehandling i SOS-studien.

främjar tumörtillväxt, kärlbildning och spridning. Insulinresistens kopplat till obesitas gynnar cancerprogression ytterligare.

Forskning behövs för att bättre förstå kopplingen mellan obesitas och cancer-risk. Obesitas är mycket svårt att behandla, men bariatrisk kirurgi är en väl etablerad metod som resulterar i stor och långsiktig viktnedgång hos de flesta patienter.³ Genom att studera cancerincidens och associerade riskfaktorer hos

patienter som genomgått bariatrisk kirurgi, kan vi lära oss mer om hur viktnedgång påverkar cancerrisk. Dessa studier kan även leda till nya förebyggande strategier och behandlingar för att förhindra cancer hos patienter med obesitas.

NYA LÄKEMEDEL VÄCKER HOPP

Stor viktnedgång uppnås även med de nyligen utvecklade läkemedlen mot obesitas, och det finns ett stort hopp om att dessa läkemedel dramatiskt kommer att

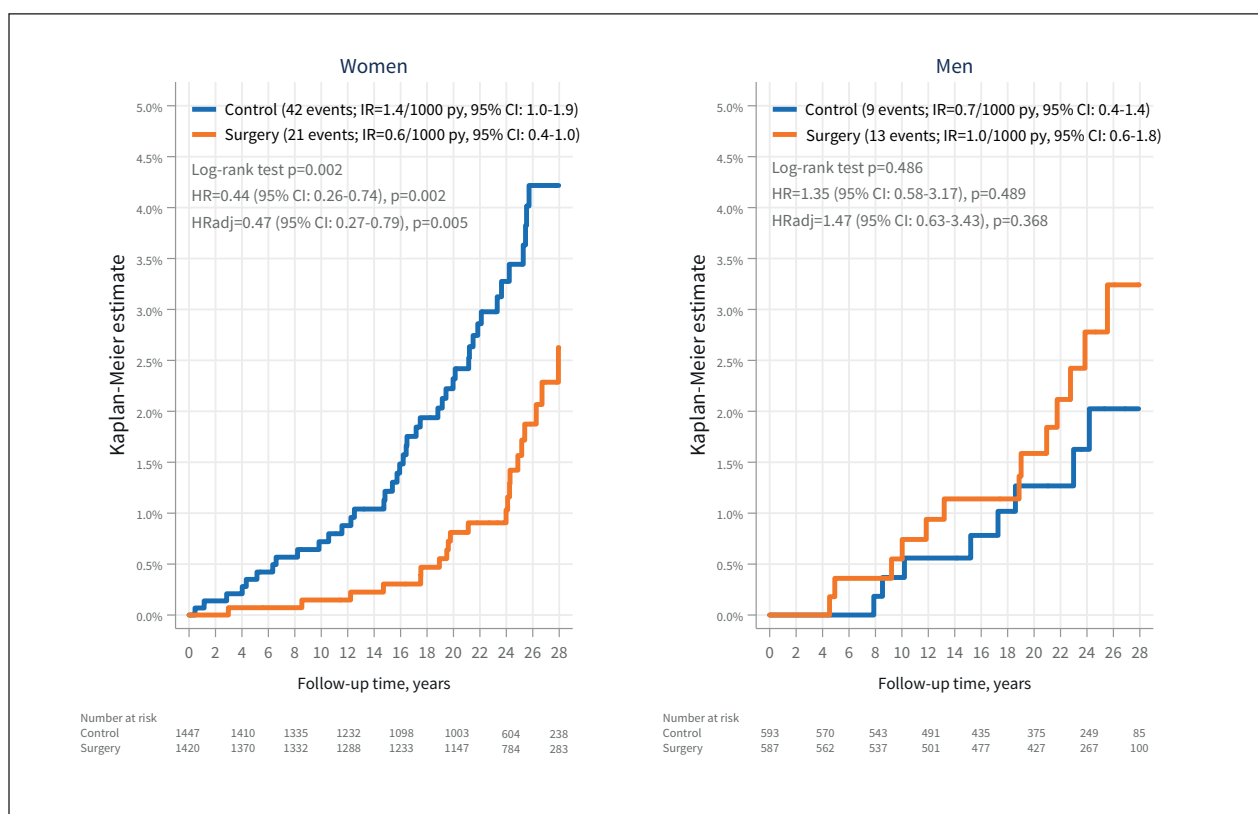
förbättra situationen för många patienter. Uppföljningstiden i pågående läkemedelsprövningar är dock för närvarande för kort för att kunna utvärdera effekter på cancerrisk. Data från Swedish Obese Subjects-studien (SOS) och andra högkvalitativa studier visar att viktnedgång efter bariatrisk kirurgi är associerad med en drastiskt minskad total cancerrisk och cancerdödlighet.⁴⁻⁷

När det gäller hematologisk cancer är det enbart multipelt myelom som anses vara relaterat till obesitas för närvarande, även om data från två retrospektiva studier tyder på att risken för non-Hodgkins lymfom och multipelt myelom tycks minska efter bariatrisk kirurgi.^{8,9} Vår studie är den första prospektiva kontrollerade studien som specifikt analyserat associationen mellan bariatrisk kirurgi och hematologisk cancerincidens och mortalitet.¹⁰

SOS-studien initierades 1987 med huvudsyftet att undersöka dödlighet och effekterna av bariatrisk kirurgi på hjärtsjukdom, typ 2-diabetes, gallsjukdom, livskvalitet och kostnadseffektivitet. Studien inkluderar 4 047 patienter, varav 2 007 genomgick bariatrisk kirurgi och 2 040 ingick i en kontrollgrupp som fick konventionell obesitasbehandling. För att säkerställa jämförbara grupper matchades de på 18 variabler, inklusive kön, ålder, olika kroppsmått, kardiovaskulära riskfaktorer, psykosociala faktorer och personlighetsdrag. Både kirurgi- och kontrollgruppen genomgick en undersökning cirka fyra veckor före behandlingsstart. Under studiens gång har sedan varje patient deltagit i tio kliniska undersökningar och fyllt i frågeformulär. Biokemiska analyser har utförts vid flera tillfällen: vid matchning, den initiala undersökningen samt efter 2, 10, 15 och 20 år. Uppföljningsundersökningarna har genomförts vid 25 kirurgkliniker och 480 vårdcentraler i Sverige. Dessutom följs patienterna upp via flera svenska register. SOS-studien är den mest omfattande i världen när det gäller att undersöka långtidseffekterna av bariatrisk kirurgi jämfört med konventionell obesitasbehandling.

MINSKNING MED 40 PROCENT

Vid studiestart var medellåldern 47,2 år och BMI var 42,4 i kirurggruppen och motsvarades av 48,7 år, och ett BMI på



Figur 3. Kumulativ incidens av hematologisk cancer hos kvinnor och män i kontroll- och kirurggruppen.

Resultaten ger ytterligare stöd för att man bör betrakta obesitas som en riskfaktor för hematologisk cancer, och att bariatrisk kirurgi kan minska risken för blodcancer hos kvinnor med obesitas.

40.1 i kontrollgruppen. Av de 2 007 patienterna i kirurggruppen genomgick 266 gastric bypass, 376 gastric banding och 1 365 vertical banded gastroplasty. I kirurggruppen var den genomsnittliga viktminskningen 2 år efter kirurgi 28.5 kg. Efter 10 och 15 år var viktminskningen 20.8 kg respektive 21.2 kg i denna grupp. (Fig 1). Viktminskningen i kontrollgruppen var försumbar under hela tidsperioden. Registerdata kring cancerincidens, dödsfall och utvandring inhämtades från Cancerregistret, Dödsorsaksregistret, och Patientregistret hos Socialstyrelsen och befolkningsregistret hos Statistiska centralbyrån.

Under uppföljningstiden på upp till 33 år, utvecklade 34 individer i kirurggruppen blodcancer, motsvarande siffra

i kontrollgruppen var 51 blodcancerfall (Fig 2). Detta motsvarade en signifikant minskning av blodcancer med 40 procent ($p=0.020$) hos patienterna som genomgått bariatrisk kirurgi jämfört med kontrollgruppen. De flesta blodcancerfallen utgjordes av lymfom och när vi studerade dessa separat observerade vi en 55-procentig riskminskning för lymfom i gruppen som genomgått obesitaskirurgi ($p=0.020$). Vi observerade också en minskad risk för död i hematologisk cancer med bariatrisk kirurgi (HR=0.22; 0.06-0.76; $p=0.017$). Vi fann även en signifikant skillnad i behandlingseffekt mellan män och kvinnor, dvs bariatrisk kirurgi var associerad med minskad förekomst av hematologisk cancer hos kvinnor (HR=0.44; 0.26-0.74;

$p=0.002$), men inte hos män (HR=1.35; 0.58-3.17, $p=0.489$ (interaktion $p=0.031$)) Fig 3. Hos kvinnor var nytta med kirurgin kopplad till blodsockernivåer vid studiestart (interaktion $p=0.025$).

I vår studie fann vi att bariatrisk kirurgi var associerad med en minskad risk för hematologisk cancer och död i hematologisk cancer. Dessa fynd överensstämmer med tidigare forskning som visat att bariatrisk kirurgi minskar total cancer-risk och cancerdödlighet.^{4,5,11} Resultaten ger ytterligare stöd för att man bör betrakta obesitas som en riskfaktor för hematologisk cancer, och att bariatrisk kirurgi kan minska risken för blodcancer hos kvinnor med obesitas.

BLODSOCKER VIKTIG RISKFAKTOR

Flera mekanismer, inklusive kronisk inflammation och glukosintolerans, är inblandade i obesitas-relaterad cancerutveckling. Obesitas kan även främja utvecklingen av hematologiska cancer genom klonal hematopoies, vilket är en typ av genetiskt relaterad riskfaktor för blodcancer. Tidigare studier har visat att högre BMI är associerat med ökad död-



lighet hos patienter med non-Hodgkins lymfom, multipelt myelom och leukemi.¹² I vår studie kunde vi visa en sänkt risk för död i hematologisk cancer efter bariatrisk kirurgi. Denna minskning kan bero på förbättringar i metabol processer, såsom minskad inflammation, men även att underdosering av kemoterapi för patienter med obesitas kan bidra till mindre gynnsamma behandlingsresultat.

Lymfom var den vanligast förekommande hematologiska cancertypen i vår studie, och vi observerade en avsevärd minskning av risken för lymfom i gruppen som genomgick kirurgi jämfört med kontrollgruppen. Detta resultat stärker kopplingen mellan obesitas och lymfom, och indikerar att lymfom är ännu en cancerform som är kopplad till obesitas.

Majoriteten av de obesitas-relaterade cancertyperna nämnda i inledningen är vanligare hos kvinnor, vilket möjligen kan bero på östrogenets påverkan på insulinnivåer och inflammatoriska processer. Kvinnor har också störst behandlingsnytta av bariatrisk kirurgi med avseende på total cancerrisk. Den inflammatoriska process som är förknippad med obesitas kan leda till insulinresistens, glukosintolerans och diabetes, vilket ytterligare ökar risken för cancer. Det är därför intressant att vi fann en substantiell minskning av risken för hematologisk cancer hos kvinnor efter bariatrisk kirurgi, och att det framförallt

var kvinnor med högt blodsocker vid studiestart som verkade dra fördel av obesitaskirurgi. Det visar att blodsocker är en viktig riskfaktor för hematologisk cancer hos kvinnor.

Sammanfattningsvis är bariatrisk kirurgi förknippad med en minskad risk för hematologisk cancer hos patienter med obesitas. Våra resultat stärker ytterligare idén att obesitas är en påverkbar riskfaktor för hematologisk cancer, framförallt hos kvinnor med höga blodsockernivåer. Framtida forskning kan visa om även cancerprevention uppnås med de nyligen utvecklade läkemedlen mot obesitas.

1. Lauby-Secretan, B., et al., Body fatness and cancer—Viewpoint of the IARC working group. *New England journal of medicine*, 2016. 375(8): p. 794-798.

2. Collaborators, G.B.D.C.R.F., The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010-19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 2022. 400(10352): p. 563-591.

3. Castagneto-Gissey, L., et al., Obesity Surgery and Cancer: What Are the Unanswered Questions? *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020. 11: p. 213.

4. Aminian, A. and S.E. Nissen, Association of Bariatric Surgery With Cancer Risk and Mortality-Reply. *JAMA*, 2022. 328(16): p. 1646.

5. Schauer, D.P., et al., Bariatric Surgery and the Risk of Cancer in a Large Multisite Cohort. *Ann Surg*, 2019. 269(1): p. 95-101.

6. Sjöström, L., et al., Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *The Lancet Oncology*, 2009. 10(7): p. 653-662.

7. Zhang, K., et al., Effects of Bariatric Surgery on Cancer Risk: Evidence from Meta-analysis. *Obes Surg*, 2020. 30(4): p. 1265-1272.

8. Rustgi, V.K., et al., Bariatric Surgery Reduces Cancer Risk in Adults With Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Severe Obesity. *Gastroenterology*, 2021. 161(1): p. 171-184 e10.

9. Tao, W., et al., Cancer Risk After Bariatric Surgery in a Cohort Study from the Five Nordic Countries. *Obes Surg*, 2020. 30(10): p. 3761-3767.

10. Sjöholm, K., et al., Long-term incidence of haematological cancer after bariatric surgery or usual care in the Swedish Obese Subjects study: a prospective cohort study. *Lancet Healthy Longevity*, 2023.

11. Carlsson, L.M.S., et al., Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *N Engl J Med*, 2020. 383(16): p. 1535-1543.

12. Abar, L., et al., Body size and obesity during adulthood, and risk of lympho-haematopoietic cancers: an update of the WCRF-AICR systematic review of published prospective studies. *Ann Oncol*, 2019. 30(4): p. 528-541.

MAGDALENA TAUBE, DOCENT I MOLEKYLÄR OCH KLINISK MEDICIN VID SAHLGRENSKA AKADEMIN, GÖTEBORGS UNIVERSITET, MAGDALENA.TAUBE@WLAB.GU.SE



Onkologisk immunterapi i klinisk praxis

Hur identifiera och hantera immunrelaterade njurbiverkningar?

Nu kan du anmäla dig till denna webbföreläsning om att identifiera och hantera njurtoxicitet under behandling med immunterapi.

Emelie Westergren, specialist inom internmedicin och njurmedicin vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, kommer varva teori med falldragningar för att belysa orsak, symptom och hantering av njurtoxicitet orsakade av onkologisk immunterapi.

Emma Mangelus, specialistläkare onkologi vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, kommer att leda diskussionen och lyfta kliniska frågeställningar.

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

Hoppas vi ses på nätet!

Med vänlig hälsning,

Alla vi på Bristol Myers Squibb som arbetar med onkologisk immunterapi



Tisdagen den
16 januari 2024



KI 12.05 – 12.45



Anmäl dig
genom att skanna
QR-koden

BREDD INOM NJURCELLSCANCER¹



KEYTRUDA® är godkänt inom njurcellscancer för:¹

- Adjuvant behandling^a
- KEYTRUDA® + lenvatinib^b
- KEYTRUDA® + axitinib^c



a. Som monoterapi för adjuvant behandling av vuxna med njurcellscancer (RCC) vid ökad risk för recidiv efter nefrektomi eller efter nefrektomi och resektion av metastaserande lesioner.² **b.** I kombination med KISPLYX® (lenvatinib) som första linjens behandling av avancerad RCC hos vuxna.³ **c.** I kombination med axitinib som första linjens behandling av avancerad RCC hos vuxna.⁴

Referenser: 1. KEYTRUDA® produktresumé 10/2023.

KEYTRUDA® (pembrolizumab), 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, PD-1/PDL-1-hämmare, L01FF02, Rx, Subventioneras ej, SPC 10/2023.

INDIKATIONER: Njurcellscancer (RCC)

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

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

VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:

- 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.
- Vid behandling av avancerad RCC i kombination med axitinib ska leverenzymerna kontrolleras innan påbörjad behandling. Kontrolleras därefter regelbundet under hela behandlingen. Högre frekvenser än väntat har rapporterats av förhöjda ALAT och ASAT av grad 3 och 4.
- Patienter ska föras 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