

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård



Pionjärerna som frös in samtiden

REKOMMENDERAS I VÅRDPROGRAMMET²
- enligt indikation

NYCKEL TILL FÖRBÄTTRAD TOTAL ÖVERLEVNAD*

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

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

† Patienter som är progressionsfria efter platinabaserad kemoterapi

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

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

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

Senaste datum för översyn av produktresumén: december 2022.

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

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

MERCK

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

SE-AVEBL-00108, Aug 2023



Pionjärer inom endokrinologi – och Sverige som föregångsland

Välkommen till 2024 års första utgåva av **Onkologi i Sverige**!

Vi bjuder på ett välmatat första nummer som redan på omslaget visar pionjärerna inom endokrinologi som frös in sin samtid. I reportaget på sidorna 30–37 berättar kirurgen Bertil Hamberger och patologen Anders Höög om hur de på eget bevåg på 1980-talet började samla och frysa in färska vävnadsprover, och på så sätt lade grunden till världens idag största biobank inom endokrina tumörer. Läs också om den noggranna registreringen, som gjordes av nu pensionerade biomedicinska analytikern Lisa Ånfalk, och om hur 44-årige patologen Christofer Juhlin vill lyfta fram sina företrädare – och hur han själv har nytta av denna guldgruva i sin nutida verksamhet.

Bakgrunden till att den svenska modellen för tidig diagnostik av prostatacancer nu ska testas i andra länder beskrivs i det här numret av professor Anders Bjartell, överläkare i urologi vid Skånes universitetssjukhus. Sverige har helt enkelt blivit ett föregångsland vad gäller en framtida modell för smartare tidig diagnostik av kliniskt signifikant prostatacancer. Läs om hur det gick till på sidan 58!

Ett annat internationellt projekt är EUCAIM där Umeå universitet är en av 79 partners från 14 EU-medlemsstater. På sidan 24 beskriver professor Katrine Riklund målet för det fyraåriga projektet – en infrastruktur för medicinska cancerbilder med över 60 miljoner anonymiserade röntgenundersökningar och kliniska data från cancerpatienter – tillgängliga för kliniker, forskare och innovatörer över hela EU.

På sidan 38 presenterar specialistläkare Tove Wästerlid hoppfulla nyheter från ASH, världens största kongress inom hematologi, som i år arrangerades i San Diego. Glädjande nog gäller de största framstegen de mest svårbehandlade tillstånden.

Jag vill också passa på att tacka!

Efter åtta år och ganska precis 50 utgåvor av **Onkologi i Sverige** slutar jag som redaktör. Det har varit en fantastisk tid med otroligt många kontakter med hängivna forskare och experter som generöst delat med sig av kunskap och erfarenheter. De här åren har förstas också inneburit fortsatt framgångsrikt samarbete med min lilla stab av skickliga medicinjournalister och rutinerade fotografer – ni vet vilka ni är!

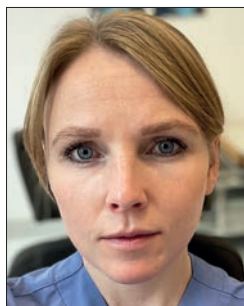
Bakgrunden är en organisationsförändring där flera tidskrifter ska samproduceras under det övergripande ansvaret av Ulrika Nyberg som nås på ulrika.nyberg@addhealthmedia.com.

Gitte Strindlund
Chefredaktör



Omslagsfoto: Bosse Johansson

redaktionsråd



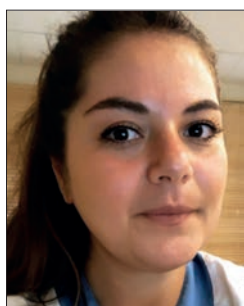
Tove Wästerlid
Specialistläkare,
Hematologkliniken vid
Karolinska Universitets-
sjukhuset och post-doc på
Enheten för klinisk epidemi-
ologi vid Karolinska Institutet



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
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: V-TAB
Papper inlaga: Artic Silk 115 g
Papper omslag: Artic Silk 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis.

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

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

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

För prenumerationsärenden – kontakta
redaktionen@pharma-industry.se

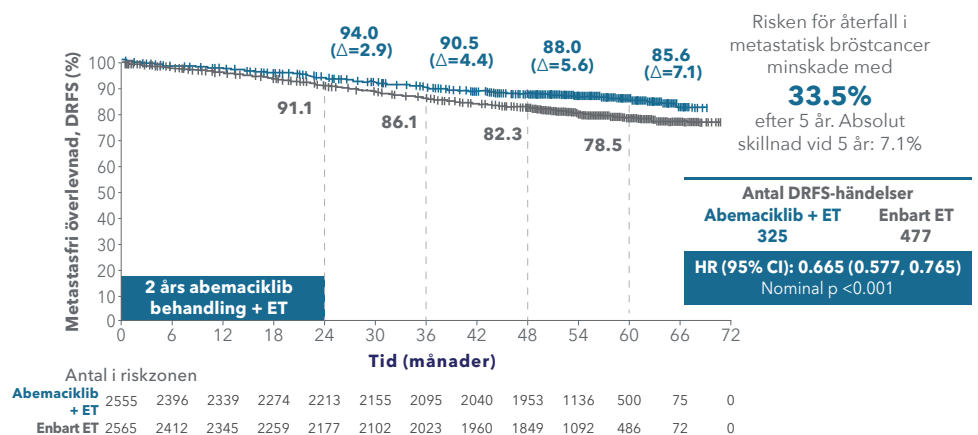


Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 5 000 exemplar

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 1¹



- 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^{1,5,6}

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: L01FE03, 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)/pneumoni har rapporterats, monitorera patienterna avseende tecken och symtom på djup ventrombos och pulmonella symtom indikativa för ILD/pneumoni och lungemboli och behandla på medicinskt lämpligt sätt. En potentiellt ökad risk för allvarliga arteriella tromboemboliska händelser (ATEs), inklusive ischemisk stroke och hjärtinfarkt har observerats i studier på metastaserande bröstcancer när abemaciclib administrerades i kombination med endokrin behandling. 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:** 2023-11-09 **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.** lbrance (palbociclib) produktresumé, www.fass.se **3.** Kisqali (ribociclib) produktresumé, www.fass.se **4.** Rastogi P et al J Clin Oncol January 9, 2024 DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01994> **5.** Johnston SRD et al. Lancet Oncol. 2023;24(1):77-90. **6.** Rugo HS et al. Ann Oncol. 2022;33(6):616-27.

PP-AL-SE-0276 01.2024

Lilly and Verzenios® are registered trademarks of Eli Lilly and Company.

© 2024 Eli Lilly and Company. All rights reserved.

Lilly

58



38



66



64



52



24



OiS uppmärksammar

Hon leder svenska cancerinsatser i EU 14
Evelyn Pesikan

Refluxsjukdom

"Ofta ingen ökad risk för cancer" 46
Dag Holmberg

Reflektion i tiden

Statistiska sanningar – svårt på individnivå 64
Åke André Sandberg

Barncancer

Rapport från ITCC som verkat i 20 år 16
Monika Ehnman

Framsteg i behandling

Ökat hopp vid T-cellslymfom 52
Evelyn Pesikan, Roger Nellsjö

Samtal som ställer krav

Utmaningar med att lämna svåra besked 66
Mattias Tranberg

Precisionsmedicin

EU-samarbete om infrastruktur 24
Katrine Riklund

Nytänkande

Cancervård flyttar ut till shoppinggalleria 54
Sharmineh Mansoori m fl

Redaktörens rader

3

Endokrinologi

Möt pionjärerna som frös in sin tid 30
Evelyn Pesikan, Bosse Johansson

Prostatacancer

Så blev Sverige en förebild i världen 58
Anders Bjartell

Redaktionsråd

4

Hematologi

Fyllig rapport från ASH -23 38
Tove Wästerlid

RCC i samverkan

Lyckad kampanj – och medel att söka 62
Ulrika Berg Roos

Notiser

8

NYA INDIKATIONER

KEYTRUDA som kombinationsbehandling i första linjen vid lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad HER2-positiv* eller HER2-negativ adenocarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången.¹**

Indikationerna ingår i NT-rådets generella rekommendation för PD-(L)1-hämmare.²

* KEYTRUDA + trastuzumab + fluoropyrimidin + platinabaserad kemoterapi

** KEYTRUDA + fluoropyrimidin + platinabaserad kemoterapi

Referenser: 1. KEYTRUDA produktresumé, www.fass.se. 2. NT-rådets generella rekommendation för PD-(L)1-hämmare, Janusinfo.se.

KEYTRUDA® (pembrolizumab), 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, PD-1/PDL-1-hämmare, L01FF02, Rx, Subventioneras ej, SPC 12/2023

NY INDIKATION: Adenocarcinom 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 adenocarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången hos vuxna vars tumörer uttrycker PD L1 ≥ 1 enligt metoden CPS.
- KEYTRUDA som första linjens behandling av lokalt avancerad inoperabel eller metastaserad HER2-negativ eller HER2-positiv adenocarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 ≥ 1 enligt metoden CPS, i kombination med fluoropyrimidin och platinabaserad kemoterapi. Med tillägg av trastuzumab vid HER2-positivitet.

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

VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET:

- Immunmedierade biverkningar, inklusive allvarliga fall och fall med dödlig utgång, har förekommit hos patienter som fått KEYTRUDA. Vid förekomst av immunmedierade biverkningar ska nödvändiga åtgärder vidtas enligt anvisningar i produktresumén.
- Hos patienter som genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) har akut GVHD, inklusive GVHD med dödlig utgång, rapporterats efter behandling med KEYTRUDA.

- Transplantationsrelaterade biverkningar: Avstötning av organtransplantat har rapporterats hos patienter som behandlas med PD-1-hämmare.
- Infusionsrelaterade reaktioner: Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner, inklusive överkänslighetsreaktioner och anafylaxi, har rapporterats.
- KEYTRUDA ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med pembrolizumab.
- KEYTRUDA i kombination med kemoterapi ska användas med försiktighet till patienter ≥ 75 år efter noggrant övervägande av det potentiella nytta-riskförhållandet på individuell basis.
- Patienter ska förses med ett patientkort i samband med förskrivning.

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

För fullständig information se www.fass.se

msd.se 08-578 135 00
Copyright© 2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ,
USA and its affiliates. All rights reserved.
SE-OGA-00016 01/2024



Nytt centrum för svårt mag- och tarmsjuka

Ett nytt och Sverigeunikt centrum finns nu på Karolinska Universitetssjukhuset. Magtarmcentrum riktar sig till en hårt drabbad patientgrupp som det talas för lite om.

Strax under en procent. Så många svenskar lider i dag av inflammatorisk tarmsjukdom, IBD. Många av patienterna är i början av sina liv, inte sällan i tonåren. För de hårdast drabbade kan sjukdomen innebära att drömmar om att resa, utbilda sig och starta familj förblir just drömmar. Magtarmcentrum vill ge de patienterna nytt hopp. Här ska flera professioner och specialiteter samverka. För patienten betyder det bättre och mer sammanhållen vård.

– Magtarmcentrum gör det möjligt för patienten att få möta gastroenterolog, kirurg, sjuksköterska, psykolog och dietist på en plats, vid ett tillfälle, säger Mattias Soop, sektionschef för Kirurgi för Inflammatorisk Tarmsjukdom och Tarmsvikt vid Karolinska Universitetssjukhuset.

Magtarmcentrum tar också hand om patienter som lider av tarmsvikt. Det är en liten patientgrupp med varierande sjukdomsbakgrund. Den som lider av tarmsvikt kan inte ta upp näring på vanligt sätt. För att överleva krävs intravenös näring eller vätska. Tarmsvikt är ett av Karolinska Universitetssjukhusets uppdrag inom nationell högspecialiserad vård.

– Det har varit ett långt arbete att få Magtarmcentrum på plats. Vi känner oss väldigt stolta över att vi har kommit hit, säger Francesca Bresso, sektionschef för Mag- och tarmsjukdomar vid Karolinska Universitetssjukhuset.

Källa: Karolinska Universitetssjukhuset

EU-kommissionen godkänner talazoparib

EU-kommissionen har godkänt Talzenna (talazoparib), en oral poly ADP-ribosopolymerashämmare (PARP), i kombination med enzalutamid, för behandling av vuxna patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) där kemoterapi inte är kliniskt indicerat.

I och med detta godkännande är Talzenna nu den första och enda PARP-hämmaren som är godkänd i kombination med enzalutamid i EU för behandling av patienter med mCRPC, med eller utan genmutationer.

– Nya behandlingsalternativ behövs för patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer då prognosen för dessa patienter generellt sett är dålig, säger Thomas Wahlgren, medicinsk chef inom onkologi vid Pfizer Sverige.

Källa: Pfizer

Återskapande av bröst:

Tio miljoner för jämförande studie

Kroppsegen bröstrekonstruktion erbjuds idag i stort sett bara patienter som fått strålbehandling. Emma Hansson får nu tio miljoner från Cancerfonden för att jämföra olika metoder av återskapande. En forskning som hon hoppas leder till att fler kan få nya bröst byggda av kroppsegen vävnad.

Kort före jul meddelade Cancerfonden att de gör en extra satsning på kliniska behandlingsstudier och ger tio forskningsprojekt bidrag.

När Emma Hansson läste dokumentet med beslutet var hon inte säker på att hon såg rätt.

– Min första reaktion var att jag var tvungen att dubbelkolla att det verkligen stod "beviljat 10 miljoner". Det var för bra för att vara sant! Det här stora anslaget är en fantastisk möjlighet att göra en studie som verkligen skulle kunna göra skillnad för patienterna, för riktlinjer och den behandling som erbjuds vid återskapande av bröst efter cancer, säger Emma Hansson, som är överläkare och adjungerad professor i plastikkirurgi vid Institutionen för kliniska vetenskaper.

Anslagsperioden är på fyra år.

– Förhoppningsvis kommer vår studie att leda till en vård med mer individanpassad behandling och större valmöjligheter för patienterna. Mig veterligen har det aldrig förr delats ut något så här stort anslag för att undersöka frågeställningar relaterade till bröstrekonstruktion.

Källa: Göteborgs universitet

Sverige går med i internationell studie för ovanlig barnleukemi

Varje år drabbas 1–2 barn i Sverige av Akut promyelocytisk leukemi, APL, en ovanlig form av akut myeloidisk leukemi som drabbar barn i alla åldrar och även vuxna. Nu går svenska barnonkologer med i en internationell studie, som projektleds från Uppsala, för att se om arsenik eller antikroppsbehandling helt kan ersätta eller minska behovet av cytostatika.

Josefine Palle, överläkare och sektionschef vid Blod- och tumörsjukdomar hos barn vid Akademiska sjukhuset har fått Barncancerfondens uppstartsbidrag för att Sverige nu formellt ska gå med i ett studieprotokoll för Akut promyelocytisk leukemi, APL, en ovanlig form av akut myeloidisk leukemi som drabbar både barn och vuxna.

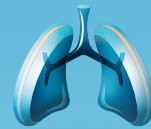
Det internationella protokollet, kallat ICC APL 02, startade 2020, och har redan använts i Sverige och de nordiska länderna som "best available treatment" sedan våren 2022.

– Att gå med i den internationella studien ger oss tillgång till mer data och större möjligheter att följa hur andra barn som ingår i studien har reagerat på sin behandling, berättar Josefine Palle.

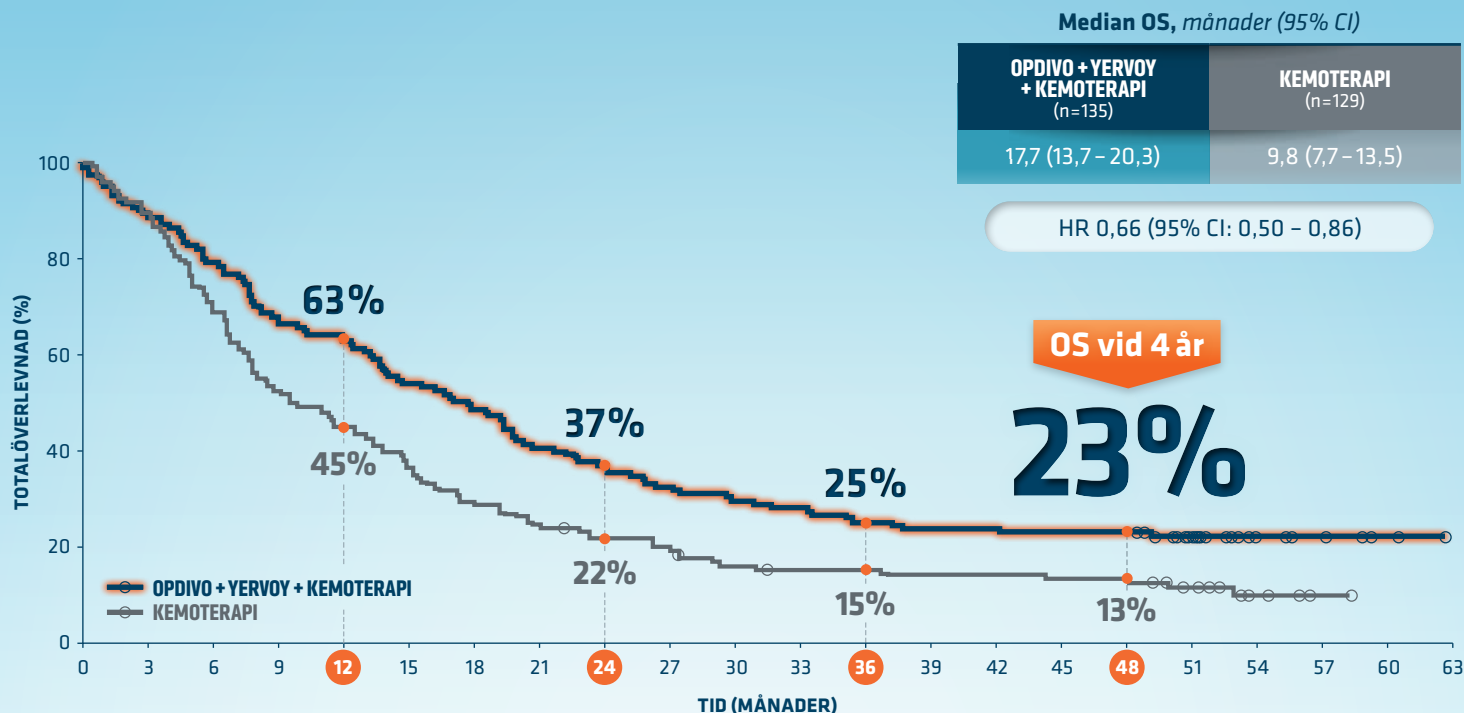
Idag ingår Italien, Frankrike, Tjeckien och Holland i studien och man räknar med att den ska pågå i cirka fem år till, detta för att få med tillräckligt många patienter från de två olika patientgrupperna som ingår i studien, det vill säga standardrisk och högrisk.

Arsenik har använts som läkemedel under många hundra år har sedan slutet av 1990 använts vid behandling av APL hos vuxna, från början vid återfall och senare som första linjens behandling.

Källa: Barncancerfonden



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



Antal patienter i studien

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

Minimum uppföljningstid: 47,9 månader.



Skanna QR-koden för att se en animerad video med mer effektergebnat

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 månader. HR 0,77 (95% CI: 0,63 – 0,87).²

- 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 okt 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: L01-FX04. **Indikationer:** Yervoy är indicerat för behandling av vuxna med: • metastaserande icke-småcellig lungcancer vars tumörer varken har sensibilerande 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 sep 2023. Bristol Myers Squibb, Tel. 08-704 71 00, www.bms.com/se

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: L01-FF01. **Indikationer:** Opdivo är indicerat för behandling av vuxna med: • metastaserande icke-småcellig lungcancer vars tumörer varken har sensibilerande EGFR-mutation eller ALK-translokation, första linjens behandling i kombination med Yervoy och två behandlingscykler platinabaserad kemoterapi



Världsomspännande kartläggning: Stora brister i screening för kvinnor

Den tredje upplagan av Hologic Global Women's Health Index, världens största undersökning av kvinnors och flickors hälsa, visar att miljarder kvinnor inte testas för livshotande tillstånd, att den emotionella hälsan försämras och att närmare en miljard kvinnor lever med fysisk smärta. Bara elva procent testades för någon form av cancer under de senaste tolv månaderna.

Hologic samarbetar med Gallup för att skapa indexet, det tredje i ordningen, som visar att miljarder kvinnor inte testas för potentiellt livshotande tillstånd. Indexet visar också att fler kvinnor känner sig ledsna, arga och oroliga nu än under pandemins höjdpunkt. Många unga kvinnor känner sig inte trygga när de går ensamma i sina samhällen på kvällen och natten, och nästan en miljard kvinnor upplever fysisk smärta under stora delar av dagen.

Årets Index presenterades nyligen på World Economic Forum i Davos, Schweiz. Lanseringsevenemanget sammankallades av Goals House, en gemenskap som samlas vid betydelsefulla globala tidpunkter under året för att främja framsteg på vägen mot de globala målen för hållbar utveckling som FN har satt upp inom ramen för Agenda 2030.

Indexet fyller en kritisk kunskapslucka om kvinnors hälsa, säkerhet och välbefinnande över hela världen. Baserat på intervjuer med mer än 147 000 kvinnor och män i över 140 länder representerar det rösterna från 97 procent av världens kvinnor och flickor i åldern 15 och äldre.

– De nya indexresultaten gör det synnerligen tydligt att kvinnors hälsa fortfarande är i ett nödläge när länder återhämtar sig från covid-19-pandemin, säger Stephen P. MacMillan, styrelseordförande, president och VD för Hologic. Det är dags för världsledare att inta en djärvare ståndpunkt för kvinnor och flickor. Att investera i kvinnohälsa gynnar inte bara enskilda kvinnor utan även deras familjer, samhällen och ekonomier.

Några av årets viktigaste resultat från Indexet:

Alltjämt genomgår få kvinnor viktiga medicinska tester, vilket innebär att miljarder kvinnor inte testades för potentiellt livshotande tillstånd under de senaste tolv månaderna:

- Endast 36 procent testades för högt blodtryck — en betydande riskfaktor för hjärtsjukdom och stroke.
- 19 procent testades för diabetes, en ledande dödsorsak för kvinnor.
- 11 procent testades för någon form av cancer.
- 10 procent testades för en sexuellt överförbar sjukdom/infektion (STD/STI) — vilket lämnar nästan två miljarder kvinnor i reproduktiv ålder i riskzonen för infertilitet, ökad dödlighet för mödrar och foster samt dödliga sjukdomar.

Källa: Hologic

Ny avhandling: Tithålskirurgi bör användas oftare vid tarmcancer

Det finns olika tekniker att operera bort cancer i tjock- och ändtarmen. Josefin Peterssons doktorsavhandling visar att tithålskirurgi är en säker behandlingsform som bör användas i högre utsträckning än i dag.

Tjock- och ändtarmscancer är den tredje vanligaste cancerformen i västvärlden, även om den har minskat på senare år. Men hos individer under 50 år har det setts en ökning i några västerländska länder.

Operation är den huvudsakliga botande behandlingen. Traditionellt har det inneburit öppen kirurgi, men på 90-talet infördes tithålsoperationer. Denna så kallade minimalinvasiva kirurgi har visat tydliga korttidsfördelar jämfört med öppen teknik, bland annat snabbare återhämtning.

Studier har även pekat på en högre korttidsöverlevnad. Men det har varit oklart om minimalinvasiv kirurgi minskar långtidsriskerna för sjukhusvård eller behovet av ytterligare operationer.

I sitt doktorandprojekt har Josefin Petersson undersökt förekomsten av tjock- och ändtarmscancer i Sverige. Hon har också utvärderat kirurgisk teknik genom att jämföra resultaten av minimalinvasiv kirurgi med öppen kirurgi.

Källa: Akademiliv/Göteborgs universitet



NT-rådet: Uppdatering angående dostarlimab

NT-rådet har uppdaterat sin rekommendation för PD-(L)1-hämmare och dostarlimab i kombination med cytostatika rekommenderas nu vid avancerad endometrieccancer i första linjen.

Den uppdaterade rekommendationen kommer efter Europeiska kommissionens godkännande av PD-1-hämmaren i kombination med cytostatika (karboplatin-paklitaxel) som den första och enda godkända immunonkologiska behandlingen inom EU för vuxna personer med mismatch repair deficient (dMMR)/microsatellite instability-high (MSI-H) avancerad eller reciderande endometrieccancer.

Europeiska kommissionen ändrar också det tidigare villkorade godkännandet till fullt godkännande för läkemedlet som monoterapi för personer med dMMR/MSI-H avancerad eller återkommande endometrieccancer som har fortskridit under eller efter tidigare platinumbaserad behandling.

– EMA:s godkännande och NT-rådets rekommendation av dostarlimab i kombination med cytostatika som första linjens behandling för primärt avancerad eller reciderande endometrieccancer är mycket glädjande och kommer att innebära ett värdefullt tillskott till behandlingsarsenalen, säger Magnus Frödin Bolling, överläkare i onkologi vid Karolinska Universitetssjukhuset. Det här innebär det största genombrottet på decennier i behandlingen av den här sjukdomen.

Källa: GSK

IMBRUVICA® (ibrutinib) + venetoklax

Läs mer på
Janssenmedicalcloud.se

Den första, tidsbestämda, kemofria kombinations-
behandlingen i tablettform i 1L KLL.¹⁻⁴

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



Referenser: 1. IMBRUVICA® (ibrutinib) Produktresumé www.fass.se. 2. Venclyxto (venetoklax) Produktresumé www.fass.se. 3. Kater AP, et al. NEJM Evidence. 2022; doi:10.1056/EVIDoa2200006. 4. Tam CS et al., Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. Blood. 2022 Jun 2;139(22):3278-3289. 5. <https://www.tlv.se/beslut-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 blåck. 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 reciderande 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 hjärtkomorbiditeter kan ha en högre risk för händelser, inklusive plötsliga hjärthändelser med dödlig utgång. Förmaksflimmer, förmaksfladder, ventrikulär takyarytmi och hjärtsvikt har rapporterats särskilt hos patienter med akuta infektioner eller hjärtriskfaktorer inklusive hypertoni, diabetes mellitus och tidigare anamnes på hjärtarytmi. Leverfunktion och viral hepatitstatus ska fastställas innan behandling med IMBRUVICA påbörjas. Samtidig användning av IMBRUVICA och läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A4 kan öka exponeringen för ibrutinib och starka CYP3A4 hämmare bör undvikas. Imbruvica bör inte påbörjas för patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller dess hjälpämnen. **Kvinnor i fertil ålder** Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med IMBRUVICA. **Graviditet** IMBRUVICA ska inte användas under graviditet. **Kontraindikationer:** Användning av medel som innehåller johannesört är kontraindicerad hos patienter som behandlas med IMBRUVICA. **Trafikvarning:** Trötthet, yrsel och asteni har rapporterats hos en del patienter som tagit IMBRUVICA och bör beaktas vid bedömning av en patients förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. För fullständig produktinformation, varningar och försiktighet, fertilitet/graviditet/amning, äldre, biverkningar, dosering och pris se www.fass.se. Läkemedlet ingår i förmånen för KLL (F), till patienter med 1) kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation 2) i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion 3) i kombination med venetoklax vid tidigare obehandlad KLL och 4) för MCL (F) till patienter som inte svarar tillfredsställande på rituximabbaserade cytostatikakombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med kemoimmunoterapi. Datum för senaste översyn av SPC 2023/09. Janssen-Cilag AB, Box 4042, SE-169 04 Solna, Sweden. Tel +46 8 626 50 00, Fax +46 8 626 51 00, www.janssen.com/sweden.

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

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

75 miljoner till forskning i norr

Styrelsen för Cancerforskningsfonden i Norrland har fattat beslut om den enskilt största satsningen på cancerforskning i norra Sverige. Tio forskningsprojekt får dela på 75 miljoner kronor.

Den stora satsningen möjliggörs tack vare generösa givare som genom gåvor eller testamenten skänkt bidrag till fonden. Cancerforskningsfonden i Norrland har ytterst små egna kostnader för administration, och därför kan medlen användas för cancerforskning och inget annat, helt enligt givarnas vilja.

Följande projekt har beviljats medel, med summa och namn på ledare för respektive forskargrupp.

- Prostatacancer, 10 miljoner kronor: **Pernilla Wikström**
- Cancer i tjocktarmen (tarmbakterier och markörer), 10 miljoner kronor: **Richard Palmqvist**
- Cancer i bukspottskörteln, 10 miljoner kronor: **Daniel Öhlund**
- Gynekologisk cancer, 7,5 miljoner kronor: **Håkan Hedman**
- Leukemier, 7,5 miljoner kronor: **Sofie Degerman**
- Radioterapi, 7,5 miljoner kronor: **Tufve Nyholm**
- Analys av biobanksprover och cancerrisk, 6,25 miljoner kronor: **Beatrice Melin**
- Tjocktarmscancer, 6,25 miljoner kronor: **Bethany van Guelpen**
- Lungcancer, 5 miljoner kronor: **Mikael Johansson**
- Bröstcancer, 5 miljoner kronor: **Sophia Harlid**

Källa: Umeå universitet



Ny chefredaktör för Onkologi i Sverige

Ulrika Nyberg tar över som chefredaktör för Onkologi i Sverige från nästa nummer. Ulrika Nyberg har arbetat inom life science-industrin i drygt 20 år, både inom media och kommunikation och på läkemedels- och medtechföretag. Under sina år på MSD var hon med och introducerade immunterapi och Keytruda i Sverige under åren 2016–2021.

– Det var en mycket spännande och lärorik resa där jag

fick sätta mig in i förutsättningar och möjligheter inom onkologi för både akademien, professionen, patienterna och industrin, säger Ulrika Nyberg.

I sin roll på MSD arbetade hon med att driva onkologins policyfrågor på EU-nivå. Det handlade om att delta i och arrangera möten med relevanta beslutsfattare och Key Opinion Leaders på EU-nivå, i Europaparlamentet, på EU-konferenser och i internationella policyforum. En del av arbetet handlade om att lägga grunden till det som idag är EU:s gemensamma "Europe's Beating Cancer Plan".



DNA-bygge gav oväntad upptäckt

Forskare vid Karolinska Institutet har använt DNA-origami, konsten att vika DNA till önskade strukturer, för att visa hur en viktig receptor på cellers yta kan aktiveras på ett tidigare okänt sätt. Resultatet öppnar nya vägar för att förstå hur signalvägen Notch fungerar och hur den är inblandad i flera allvarliga sjukdomar. Studien publiceras i Nature Communications.

Notch är en cellreceptor som är av stor betydelse för en lång rad organismer, och som spelar en avgörande roll i många olika processer, bland annat för den tidiga embryonala utvecklingen hos såväl flugor som hos människor. Notch reglerar utvecklingen av stamceller till kroppens olika celltyper. Fel i denna signalväg kan resultera i allvarliga sjukdomar, bland annat cancer.

Den förhärskande bilden av receptorns funktion har hittills varit att den aktiveras enbart på rent mekanisk väg, genom att en närliggande cell drar i den. Alltså att signalering endast sker som ett resultat av direkt kommunikation mellan celler.

Men KI-forskarna kan nu visa att aktiveringen av Notch även kan åstadkommas "på beställning" med hjälp av ett protein, Jag1. Forskarna placerade proteinet på en DNA-struktur som skapats med så kallad DNA-origami, en teknik som gör det möjligt att bygga strukturer av valfri form i nanoskala med DNA som byggmaterial. DNA-strukturen har i det här fallet formats till en pinne i nanostorlek som kan bära med sig proteinet till cellytan.

– Det är en teknik som gör att vi kan placera molekyler av Jag1-proteinet på väldigt små avstånd från varandra i olika mönster, och sedan har vi exponerat de här mönstren för stamceller med Notch-receptorer, säger Björn Högberg, professor vid institution för medicinsk biokemi och biofysik, Karolinska Institutet, som står bakom studien tillsammans med KI-forskaren Ioanna Smyrlaki vid samma institution.

Resultaten visar att Notch-receptorn kan aktiveras i olika grad, beroende på mönstrens form och den lokala koncentrationen av proteinet. Men fortfarande återstår flera frågor att reda ut om hur den här signaleringen exakt går till.

Källa: Karolinska Institutet



BAKOM VARJE SIFFRA FINNS EN MÄNNISKA

*Blodstatus är den enda förutbestämda monitorering som behöver göras när du startar dina patienter på IBRANCE.¹
Ges med försiktighet till patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion med noggrann övervakning av tecken på toxicitet.

Ref. 1. Ibrance SmPC, www.fass.se.

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.



Onkologen Mef Nilbert är sedan förra året samordnare på Socialstyrelsen för Sveriges EU-samarbeten inom cancerområdet.

“ För mig är det viktigt att fortsätta att vara grundad i verkligheten. Det är ju för patienterna vi ska göra skillnad. Att det i vissa delar går långsamt i Sverige är ingen hemlighet.

Mef Nilbert samordnar de svenska EU-insatserna: **Vi måste bli aktivare med att implementera cancerplanen**

– Vi ska inte sitta i baksätet utan i framsätet, gärna på förarplatsen under en del av resan. Sverige är en del av EU och vi måste vara mer aktiva när det gäller att implementera EU:s cancerplan. Så säger onkologen Mef Nilbert, som sedan några månader arbetar som sakkunnig på Socialstyrelsen med uppdraget att samordna Sveriges insatser i det europeiska samarbetet på cancerområdet.

Mef Nilbert är adjungerad professor i onkologi vid Lunds universitet och överläkare vid Skånes universitetssjukhus. Hon har varit chef för RCC Syd och under många år varit verksam som forskare och forskningschef i Köpenhamn.

Under hela sin karriär har hon varvat kliniskt arbete med forskning, huvudsakligen inom gastrointestinal onkologi och ärftlig cancer. Hon är väl förtrogen med EU:s övergripande satsningar på cancerområdet och representerade Danmark i den tidiga delen av arbetet och tycker nu att det är inspirerande att få axla den rollen för Sverige. Att hon nu arbetar som sakkunnig på Socialstyrelsen innebär inte att hon ger upp sitt kliniska arbete.

– Jag kommer att arbeta med EU-frågorna 70 procent av tiden, resten ägnar jag åt patienter och forskning. För mig är det viktigt att fortsätta att vara grundad i verkligheten. Det är ju för patienterna vi ska göra skillnad. Att det i vissa delar går långsamt i Sverige är ingen hemlighet. Norge har ett starkt och nationellt arbete inom precisionsmedicin och kliniska prövningar, och har etablerat en nationell samverkansytta för EU-frågor inom cancerområdet. I Danmark har man en väg in till kliniska prövningar, man har skapat nationella forskningssamarbeten och har nu lyckats ena sina juridiska bedömningar mellan de fem regionerna. I båda länderna klarar man både inklusionsmålen och väntetiderna för standardiserade vårdförlopp, SVF, (pakkeförlopp).

LEDTIDER STORT PROBLEM

– Ledtider är en av de frågor vi måste jobba med i Sverige. Vi har inte lyckats med att genomföra SVF. Hela idén var att cancerpatienter ska få behandling inom den stipulerade tidsramen. Får man inte det tycker jag att man sviker patienterna. I Danmark protesterar vårdpersonal och chefer högljutt mot långa väntetider. I Sverige verkar vi acceptera att inte nå målen med motivet resursbrist. Vi behöver, som jag ser det, motivation för och fokus på att uppfylla SVF-målen.

Enligt Mef Nilbert skulle Sverige behöva satsa mer på nationella initiativ – från kliniska studier till forskningsprojekt och se till att forskningsresultat och nya behandlingsmöjligheter snabbare tas i bruk i vården.

Hon tycker också att vi behöver lära oss att dra nytta av

EU:s många olika projekt inom cancer. EU:s cancerplan och Cancermissionen är exempel på omfattande satsningar.

– Vi behöver samla oss kring detta och göra EU:s Beating Cancer-plan mer känd i Sverige. Nu har vi etablerat en överblick över initiativen och en målbild för Sveriges deltagande. Det som behövs är att nå ut till de experter som medverkar till uppdatering liksom till de inom professionen som är intresserade av att medverka i kommande satsningar. Som land bör Sverige dela goda erfarenheter, men också inspireras av lösningar och resultat från andra länder.

Hon berättar att Sverige idag medverkar i cirka en tredjedel av initiativen i EU:s cancerplan och i Cancermissionen, men att relativt få aktörer är involverade.

UNIKA MÖJLIGHETER FÖR SVERIGE

– Det finns ett behov av ett breddat engagemang från forskningsinstitutioner och regioner. Sett till finansiering från hälsoprogrammet EU4Health är vår andel av EU:s budget inom cancerområdet cirka 1,5 procent. Om man räknar på de initiativ vi medverkar i blir vår andel av budgeten cirka 4,6 procent. Det finns alltså utrymme för förbättring, understryker hon och fortsätter:

– Cancerplanen och Cancermissionen innebär unika möjligheter för Sverige om vi bara ökar engagemang och aktivitet. Det är nytt att EU går in så kraftfullt på hälsoområdet och skapar en mission inom ett specifikt sjukdomsområde. Att förebygga och tidigt upptäcka cancer är tillsammans med jämlik vård centrala teman i EU:s cancerplan. Utveckling inom dessa områden är relevanta för oss, precis som för de flesta andra EU-länder.

Parallellt med implementeringen av EU:s cancerplan kommer Sveriges cancerstrategi från 2009 att uppdateras.

– Jag ser det som naturligt att en framtida svensk cancerstrategi hämtar inspiration från och kopplas samman med EU:s cancerplan. Vi behöver utnyttja synergieffekter och samtidigt säkra fokus på våra nationella utmaningar.

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



FOTO: TOMAS BERTELSEN

Sveriges två kliniska prövningsenheter för cancerdrabbade barn är båda ackrediterade för att driva läkemedelsprövningar i samverkan med ITCC, Innovative Therapies for Children with Cancer. Den 9–10 november uppmärksammades det internationella konsortiets 20-årsjubileum i samband med ITCC Annual Meeting 2023 i Paris. Gemensamma mål och prioriteringar inom Europa är fortfarande centralt på agendan samtidigt som ITCC-program expanderar till Kanada, Australien och nu också Japan.



– **tidig läkemedelsutveckling** för barncancer måste **prioriteras** högre

I TCC bildades 2003 och samlar i dag 63 olika institutioner inom barnonkologi för att gemensamt planera vilka tidiga kliniska studier som ska prioriteras för att påskynda utvecklingen av nya effektiva och säkra läkemedel speciellt anpassade och godkända för barn. Det kan innebära att läkemedlet redan är godkänt för en vuxenindikation och måste prövas på barn, men det kan också handla om läkemedelskandidater som är helt nya och skraddarsydda för att matcha molekylära mål som bara förväntas vara relevanta för specifika barncancerdiagnoser.





20 år



ITCC Annual Meeting 2023 arrangerades i Paris med drygt 250 deltagare varav 70 online.

Styrkan med ITCC är att en läkemedelssponsor kan kontakta konsortiet och efter en dialog snabbt få tillgång till ett etablerat nätverk av ackrediterade barnonkologiska centrum på en internationell arena. Trots att barncancer är en ovanlig sjukdom finns alltså goda möjligheter att hitta de ovanliga diagnoserna som kan vara aktuella för en viss klinisk läkemedelsprövning.

TVÅ SVENSKA ENHETER

Klinisk studieenhet-HOPE (Haematologisk onkologisk prövningsenhet) vid Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm och Klinisk prövningsenhet, barn vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus i Göteborg har flera pågående ITCC-studier parallellt med andra kliniska prövningar. Vilken enhet som ansvarar för enskilda studier i Sverige varierar och de studier som barncancerdrabbade i Sverige och övriga Norden kan delta i är ibland bara öppna på en av ITCC-enheterna.

Innan en studie öppnas sker en sam-

ordnad diskussion på nationell barnonkologisk nivå för att säkerställa att det råder konsensus kring om studien ska prioriteras. Läkemedelssponsorn (akademi eller läkemedelsföretag) har också ofta en egen selektionsprocess som påverkar om en viss studie kan öppna i Sverige. I nuläget krävs mycket lokalt/regionalt förarbete för att starta upp varje studie. Samtidigt finns ett uttalat behov av att utveckla decentraliserade noder som kan ansvara för att genomföra åtminstone vissa delar av en studie närmare barnets bostadsort utan att kvalitet och säkerhet försämrats. Detta för att så många barn som möjligt ska kunna delta.

MER KOMPLEXA STUDIER

Barncancervården erbjuder i dag helgenomsekvensering redan vid insjuknande till alla barn som drabbas av cancer i Sverige. Detta är unikt i Europa och är möjligt tack vare projektet GMS barncancer inom Genomic Medicine Sweden som arbetar för att införa precisionsmedicin på bred front i alla regioner. Grundför-

utsättningarna i Sverige för att hitta unika molekyllära tumörprofiler vid diagnos får därmed anses som goda. Trots detta är det många parametrar som spelar in för att en matchning med ett passande läkemedel eller öppen klinisk läkemedelsprövning ska kunna göras efter en ny helgenomsekvensering vid återfall eller refraktär sjukdom. Ofta baseras kriterierna för inklusion på en mycket specifik genetisk profil vilket också medför att endast ett fåtal patienter kan bli aktuella i ett till invånarantalet litet land som Sverige.

Designen av de kliniska prövningarna som pågår och planeras inom ITCC blir också alltmer komplex, ofta med många olika behandlingsarmar som dessutom kan öppnas allt eftersom. Fördelen med denna utveckling av så kallade plattformsprövningar är främst att effektiviteten ökar och att risken för att en studie tvingas stänga i förtid på grund av lågt deltagande minskar. Det finns också korgstudier (basket trials) där olika certyper behandlas med en och samma



läkemedelskandidat/kombination av läkemedelskandidater, alternativt paraplystudier (umbrella trials) där i stället en cancertyp kan behandlas med olika läkemedelskandidater utifrån stratifiering enligt molekylär profil. Ett vanligt förekommande tillvägagångssätt för att uppnå snabbare resultat är att ha en sömlös övergång mellan fas 1 och 2, där säkerhet och rekommenderad dos fastställs först, därefter preliminär aktivitet.

Under årets ITCC-möte presenterades nya behandlingsarmar och status för plattformsprövningarna ITCC-057 (ESMART), ITCC-072 (INFORM2-NivEnt, INFORM2-VolVin), ITCC-081 (Idasanutlin iMATRIX), ITCC-100 (Glo BNHL) och ITCC-104 (HEM isMART). Även aktuella cellterapiar baserade på CD7 och GD2 CAR-T diskuterades samt ett flertal kliniska läkemedelsprövningar med målinriktade terapiar (ITCC-076, ITCC-098, ITCC-053, ITCC-110, ITCC-059, ITCC-103, ITCC-102, ITCC-062, ITCC-093, ITCC-051). Ett urval av studier disku-

teras här utifrån de senaste publicerade resultaten.

PLATTFORMSPRÖVNINGEN ACSÉ-ESMART

AcSé-ESMART står för Accès Sécurisé – European proof-of-concept therapeutic stratification trial of molecular anomalies in relapsed or refractory tumors och uppdateras kontinuerligt med nya armar via så kallade amendments till studieprotokollet. Syftet är att utifrån känd mechanism of action utforska målinriktad behandling i molekylärt definierade grupper och ofta handlar det om kombinationsbehandlingar. Tumördata kan även analyseras i efterhand, när man vet hur det har gått för patienten i behandlingsstudien, för att få veta något om bakgrunden till varför tumören svarade eller inte svarade på behandling.

De flesta läkemedlen som testas inom AcSé-ESMART är under tidig utveckling och flera är av typen "first-in-child". Detta kräver nära dialog med läkemedelsindustrin för att kontinuerligt kunna uppdatera varandra om biverkningar och

aktivitet, inte minst från ännu opublicerade studier inom vuxenonkologin. Sedan 2016 har 13 nya läkemedelskandidater eller kombinationer erbjudits europeiska patienter och en handfull farmaindustripartners har varit involverade i de hittills 16 presenterade armarna. AcSé-ESMART är därmed en av de större studierna som europeiska barn kan delta i.

De 240 patienterna som hittills har inkluderats har alla sekvenserats vid avancerad sjukdom. Susanne Gatz, barnonkolog i Birmingham, som presenterade DNA-reparationsarmarna C, D och N under mötet poängterade dock att även om molekylär profilering är en förutsättning, så är det inte alltid tillräckligt för att förstå tumörens behandlingssvar, till exempel när det handlar om DNA-reparationsmekanismer (ATRX och TP53) där man måste ta till andra hjälpmedel. Mer om AcSé-ESMART-studien går att läsa i *Nature Medicine* (2023) där Birgit Geoerger är första författare (doi.org/10.1038/s41591-023-02580-5).



Dr Pablo Berlanga presenterade resultaten från SACHA France och beskrev den uppföljande studien SACHA international.

Resultaten från arm C som presenterades på mötet har precis publicerats i Clinical Cancer Research med Susanne Gatz som förstaförfattare (doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-2959). I denna arm ville man hitta en rekommenderad dos och aktivitet hos WEE1-hämmaren adavosertib i kombination med carboplatin hos barncancerdrabbade som selekterats utifrån molekylära avvikelser i cellcykelgener och homolog rekombination. På grund av hematologisk toxicitet kunde ingen rekommenderad dos fastställas, men tumörresponsen (overall response rate) var 11 procent.

Patient- och anhörigrepresentanter har en betydande roll inom ITCC och aktiviteter som lyftes just nu var att arbeta för att bättre synliggöra vilka kliniska prövningar som är öppna för inklusion.

SACHA INTERNATIONAL

Att inkluderas i en klinisk prövning kan vara det sista hoppet för ett barn med återfall och refraktär sjukdom. Men i många fall erbjuds inte barnet att delta i en klinisk prövning, utan i stället skrivs ett läkemedel ut "off-label", det vill säga utanför godkänd indikation, och ibland enbart som palliativ behandling. SACHA står för Securing Access to Innovative Therapies for Children, Adolescents, and Young Adults with Cancer Used Outside Clinical Trials och SACHA-France började som en nationell studie i Frankrike 2020. Syftet var att prospektivt samla in säkerhets- och aktivitetsdata på ett systematiskt sätt från innovativ cancerbehandling hos barn, ungdomar och unga vuxna som behandlas "off-label" på olika centrum i Frankrike.



Professor Gilles Vassal, ordförande för ITCC, betonade att cancerdrabbade ungdomar nu synliggörs bättre i och med tillägget i den nya logotypen.



Professor Pamela Kearns tar över som ordförande för ITCC under 2024 efter avgående professor Gilles Vassal som har varit med sedan starten.

Resultaten publicerades tidigare i år i JAMA Network Open (doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.21568) med Pablo Berlanga som första författare och visade att det var praktiskt genomförbart att samla in så kallad real world data från flera centrum i Frankrike. Totalt inkluderades information från 366 patienter och det visade sig att en tredjedel drabbades av signifikanta biverkningar och en fjärdedel uppvisade åtminstone partiellt behandlingssvar. Nu expanderar studien till SACHA international som öppnas upp på flera ITCC-centrum internationellt.

– Det är viktigt att vi så snabbt som möjligt får en bra överblick över vilka nya läkemedel som är mest lovande men också att vi fångar upp eventuella biverk-

ningar. Här kan SACHA international spela en viktig roll, kommenterar barnonkolog Magnus Sabel som var på plats under mötet tillsammans med barnonkolog Torben Ek och projektledare Eva-Lena Pommer, alla från ITCC-enheten i Göteborg.

PATIENT- OCH ANHÖRIGREPRESENTANTER
Patient- och anhörigrepresentanter har en betydande roll inom ITCC och aktiviteter som lyftes just nu var att arbeta för att bättre synliggöra vilka kliniska prövningar som är öppna för inklusion. Behovet av att enkelt kunna hitta aktuella eller planerade ITCC-studier på ett mer transparent sett, både som cancerdrabbad familj och som ITCC-centrum, blir alltmer tydligt när familjer själva le-

tar efter experimentell behandling utomlands som ett sista hopp. Även om barn kan behandlas vid ett ITCC-centrum utanför sitt hemland, så finns det tyvärr ännu inga standardiserade lösningar som gör det enkelt att delta. I praktiken sker det ibland inom de nordiska länderna, men det hör fortfarande till ovanligheterna.

I dag överlever drygt 85 procent av alla barn som drabbas av cancer i Sverige. Men fortfarande dör barn till följd av akut toxicitet av behandlingen eller komplikationer som inte bara kan orsaka svåra problem att fungera i vardagen, utan också leda till sekundär cancer på sikt.

Ett annat behov som diskuterades som en prioriterad aktivitet framöver var att driva opinion och påverkan på EU-nivå för att skapa nya riktade finansieringsmöjligheter, framför allt för diagnoser där behoven är stora och forskningsmöjligheterna små. Att identifiera och synliggöra de verkliga behoven, så kallade unmet medical needs, är viktigt utifrån många perspektiv, inte minst för att få läkemedelsindustrin att investera i dyrare teknologier såsom utvecklingen av biokonjugat (till exempel cytotoxiska ADCs, antibody drug conjugates). Inte heller terapier baserade på CAR-T-teknologi förväntas utvecklas som en kommersiell produkt utan inblandning av akademien.

TILLBAKABLICK OCH FRAMTIDA RIKTNING
I dag överlever drygt 85 procent av alla



Forskningssjuksköterskorna Annika Nilsson och Malena Kjellén var på plats från KSE-HOPE, ITCC-Stockholm.

barn som drabbas av cancer i Sverige. Men fortfarande dör barn till följd av akut toxicitet av behandlingen eller komplikationer som inte bara kan orsaka svåra problem att fungera i vardagen, utan också leda till sekundär cancer på sikt. För att förbättra livet efter barncancer måste därför steg tas i en riktning där behandlingen de-eskaleras och på sikt anpassas utifrån barnets individuella risk att drabbas av återfall.

Denna balans är svår och kommer innebära noggranna överväganden och etiska ställningstaganden, vilket var temat för professor Bruce Morlands föreläsning som blickade tillbaka över de senaste 20 åren. Han är en av grundarna till ITCC och nyligen pensionerad från sin kliniska tjänstgöring vid Birmingham Children's Hospital och Royal Or-

thopaedic Hospital, Birmingham. Att hålla fast vid behandlingar som orsakar svåra biverkningar är inte försvarbart på sikt, menade Bruce, men ett visst mod krävs inom professionen för att våga utforska lovande alternativ.

Nuvarande ordförande Professor Gilles Vassal är även han en nyckelperson för både grundandet av ITCC och för den framgång konsortiet har uppnått. Genom att samla kompetenser och arbeta internationellt med tidiga kliniska läkemedelsprövningar, bedriva utbildning och belysa regulatoriska hinder har den ursprungliga visionen visats vara fullt realistisk påpekade han under sitt anförande. Nytt från 2023 är att man genom tillägget av Adolescents i ITCCs namn och logotyp bättre vill synliggöra ungdomarna som fortfarande ofta faller

mellan stolarna i cancervården. Den nya logotypen som också har fått en uppdaterad design har just implementerats.

Årets ITCC-möte genomfördes i övrigt av att Gilles Vassal avtackades för sin insats under de 20 år som har gått. Han betonade att läkemedelsutvecklingen inom barnonkologin nu har tagit steget från att drivas av vad som händer inom vuxenonkologin till att i stället alltmer drivas av den senaste forskningen inom cellbiologiska mekanismer. I början på 2024 tar professor Pamela Kearns över som ny ordförande.

Slutligen vill jag rikta ett varmt tack till barnonkologerna Magnus Sabel och Torben Ek, som också deltog på mötet, för värdefulla kommentarer på innehållet i denna sammanfattning från ITCC Annual Meeting 2023.

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



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.

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

AMGEN

Umeå universitet är en av 79 partners från 14 EU-medlemsstater i det fyraåriga projektet EUCAIM. Målet är en infrastruktur för medicinska cancerbilder med över 60 miljoner anonymiserade röntgenundersökningar och kliniska data från cancerpatienter, tillgängliga för kliniker, forskare och innovatörer över hela EU.

Här beskriver professor **Katrine Riklund** hur EUCAIM är tänkt att fungera.

European Cancer Imaging Initiative, EUCAIM (cancer-image.eu/), är ett EU-finansierat forskningsinfrastrukturprojekt inom 2022 års DIGITAL-program. Initiativet är ett av flaggskeppsprojekten inom Europe's Beating Cancer Plan (ENCP) och ett mål är att skapa de bästa förutsättningarna att nyttja data, digital teknik såsom AI och högpresterande beräkningar för att bekämpa cancer.

Projektet syftar till att etablera en *state of the art* pan-europeisk digital plattform för datadelning av bild-data inom cancer. Detta överbyggande infrastrukturprojekt binder samman befintliga cancer imaging-projekt inom "AI for Health Imaging" (AI4HI) som vi har bildat för fem andra EU-projekt, CHAIMELEON, EuCanImage, INCISIVE, PRIMA-GE och ProCancer-I, med stora europeiska infrastrukturer såsom Euro-Bioimaging, BBMRI, EATRIS och ELIXIR samt industrin inom verksamhetsområdet.

EUCAIM kommer också att göra data tillgängligt för "AI Testing and Experimentation Facility" (TEF) som också är ett projekt inom DIGITAL-programmet. Infrastrukturen i EUCAIM bygger på en design med federerad infrastruktur och centralt nav (Bild 1). Det centrala navet kopplar samman de europeiska ländernas nationella initiativ, sjukhus, nätverk och olika datalager. Via detta nätverk får kliniker, forskare



Genom att sammanföra hög-kvalitativa bilddata med kliniska forskare, AI-experter och industri kan samarbeten som accelererar utvecklingen av de allra senaste lösningarna för cancerdiagnostik, prognostik, prediktion, behandlingsplanering och uppföljning utvecklas.



Europeiskt projekt kan förbättra precisionsmedicin inom cancer

och innovatörer tillgång till en federerad och distribuerad miljö för delning och analys av bild- och kliniska cancerdata.

Genom att sammanföra hög-kvalitativa bild-data med kliniska forskare, AI-expertiser och industri kan samarbeten som accelererar utvecklingen av de allra senaste lösningarna för cancerdiagnostik, prognostik, prediktion, behandlingsplanering och uppföljning utvecklas. Via infrastrukturen kan data delas på ett legalt och informationssäkert sätt.

ATLAS ÖVER CANCERSJUKDOMAR

Förutom delning av etikgodkänt material från kliniska forskningsstudier kommer plattformen också att innehålla en central atlas med över 60 miljoner anonymiserade cancerbilder från många olika cancersjukdomar, genererade med olika modaliteter. Den plattform som tillhandahålls kommer att användas för utveckling, testning och validering av olika digitala verktyg med fokus på artificiell intelligens i syfte att för-

••• EU-samarbete kring infrastruktur för forskning

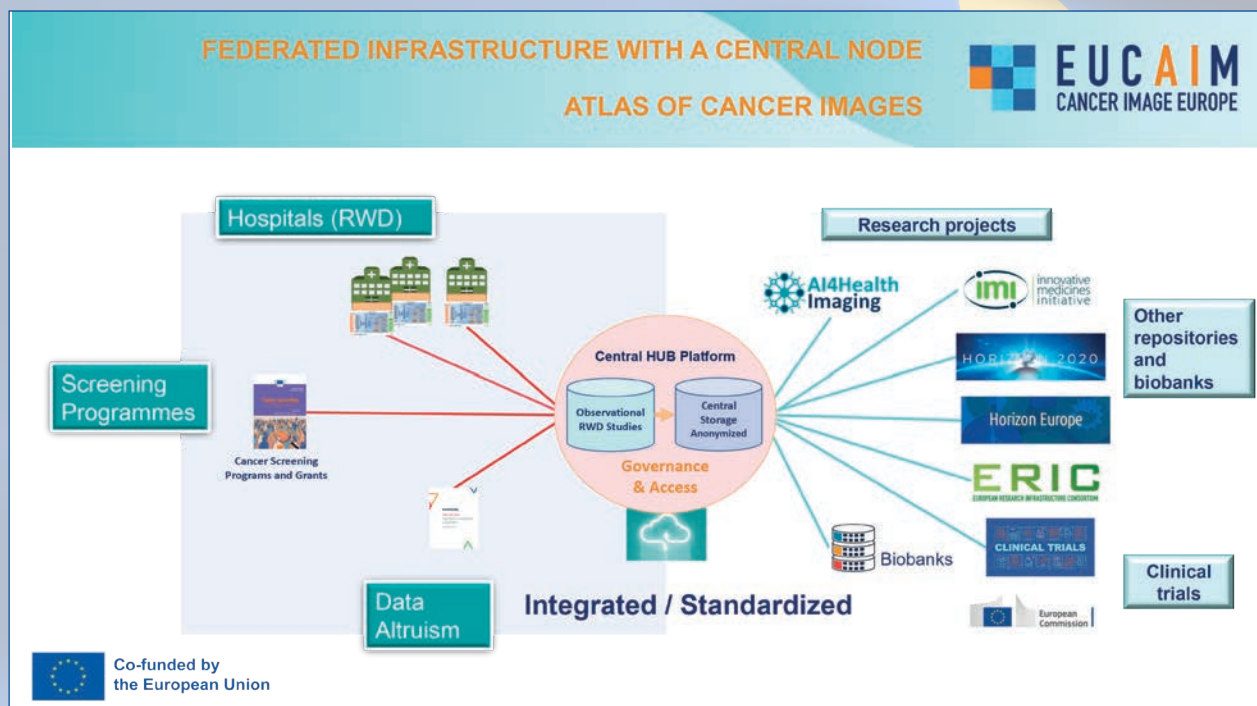


Bild 1.

bättre precisionsmedicin genom att förbättra *precisions imaging* genom innovativa lösningar. Plattformen kommer att stödja pilottestning och utveckling av datadriven livsvetenskap och hälso- och sjukvård. Validering av digitala verktyg och nyttjande av AI på kliniska material kommer också vara möjligt. Dessa digitala strategier inklusive AI ska hjälpa oss att uppnå målet att besegra cancer.

I dag finns en rad olika bildmaterial tillgängliga via Internet, allt från helt öppna anonyma bilder till bildmaterial som delas i forskningsprojekt. Tyvärr innehåller flera av dessa bildsamlingar data som är fragmenterade, saknar koppling till kliniska data, är inte och blir därmed svåra att använda för till exempel utveckling av algoritmer för klassificering och karaktärisering.

Delning av data och särskilt delning av persondata är omgärdat av många legala krav för att skydda de individer vars data vi vill dela. Den allmänna dataskyddsförordningen (GDPR) är en av dessa¹. Informationssäkerheten måste dessutom vara hög för att data inte ska hamna i orätta händer. För att försäkra sig om detta finns en överenskommelse om att data ska följa FAIR-dataprinciper, vilket innebär att den ska vara sökbar (findable), tillgänglig (accessible), interoperabel (interoperable) och möjliga att återanvända (reusable)². En annan utmaning är de av projektet 'Toward European Health Data Space (TEHDAS)' identifierade varierande tolkningar av GDPR och definitionerna av till exempel pseudonymiserade eller anonymiserade data samt olika andra påverkande nationella lagar som är olika i olika medlemsländer. Inom EU-

CAIM-projektet kommer vi att identifiera de rättsliga grunderna för driften av de federerade dataarkiven genom att anpassa oss till särdragen i datahanteringsbestämmelserna i de olika europeiska länderna. Samtidigt som en hög grad av nyttjande uppnås måste god forskningsetik, bevarat förtroende och självklart skydd av personuppgifter garanteras helt enligt EU:s värderingar och regler.

STOR NYTTA FÖR MÅNGA

Nytan av denna infrastruktur är mångfaldig, för kliniker ges ett underlag till bättre beslutsfattande, patienterna får tillgång till datadriven precisionsmedicin i syfte att nå individualiserad diagnostik och behandling. Detta blir möjligt genom att forskare får tillgång till stora mängder data med hög kvalitet i en plattform där datadrivna verktyg kan utvecklas.

För att genomföra projekt har ett konsortium med 76 partners och 21 intressenter från 14 länder bildats (Bild 2). Dessa arbetar nu tillsammans för att leverera den centrala och federerade infrastruktur som under de kommande fyra åren ska fyllas med funktionalitet och data. Redan från start har vi med 21 kliniska partner från 12 länder och vi siktar på att åtminstone ha 30 datadelare från 15 länder i slutet av 2026. Ett mål är att inkludera över 100 000 annoterade fall med både vanliga och mer ovanliga cancerformer i den anonymiserade databasen. Vi välkomna fler forskare och kliniker att använda plattformen och vid slutet av 2026 siktar vi på minst 300 användare från 15 länder.

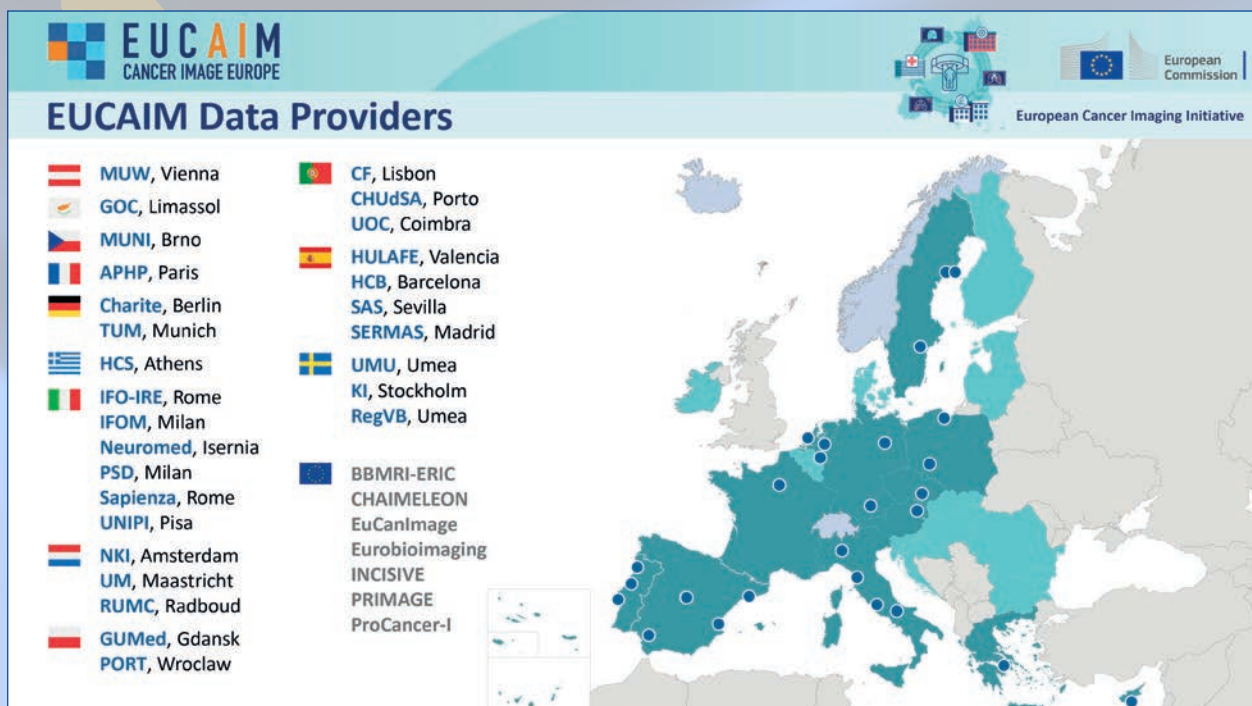


Bild 2.

Under hösten 2023 har den första versionen av pilotplattformen öppnat (<https://dashboard.eucaim.cancerimage.eu/>). Via den kan du redan nu hitta data att använda, bidra med nya verktyg i plattformen eller dela data med andra. Radiologiska och nuklearmedicinska DICOM-bilddata, annoteringar och histopatologiska bilder kommer att göras tillgängliga liksom vissa kliniska data och multi-omik-data samt enkätdata. Idag finns en publik katalog med 36 olika dataset från projekten inom AI4HI. Dessa dataset innehåller data från cirka 20 000 individer med nio olika cancertyper, bröst-, colon-, lung-, prostata-, rektum-, levercancer, samt gliom, neuroblastom och glioblastom. Det finns också några digitala verktyg och algoritmer som testas på plattformen. Metadata-katalogen som beskriver innehållet på plattformen, är öppet tillgänglig och i den hittar du allmän information om de oli-

” Under 2024, preliminärt under andra kvartalet, öppnar vi en extern utlysning i syfte att fler partners ska ansluta till projektet.

<https://dashboard.eucaim.cancerimage.eu/>





Vill du vara delaktig i EUCAIM kan du kontakta projektet med ett mail till office@eibir.org

ka datasamlingarna. För tillgång till det data som inte är öppet tillgängligt finns kontakt till dataägaren. Utvecklingen av plattformen fortsätter och den finala versionen släpps under 2025. Då kommer även lösningar för federerad inläring att finnas på plats. Vi kommer att erbjuda webinarier för demonstration av plattformen men datum är ännu inte bestämda.

Under 2024, preliminärt under andra kvartalet, öppnar vi en extern utlysning i syfte att fler partners ska ansluta till projektet. Dessa nya partners kan få finansiering med upp till 200 000 € inklusive 50 procents medfinansiering. Via denna utlysning kan nya datasamlingar av bild-data eller användarfall läggas till plattformen. Kliniska användarfall från konsortiets medlemmar kommer också att göras tillgängliga i plattformen. Under projektet planeras även för integrationer mot andra infrastrukturer.

PÅLITLIGT OCH UTHÅLLIGT

Projektet måste leverera en hållbar lösning vilket innebär att en pålitlig och uthållig modell måste definieras. Deltagandet i European Digital Infrastructure Consortium, (EDIC) är ett steg i denna riktning. EDIC är ett europeiskt initiativ för att skapa legala entiteter för att starta och implementera multinationella digitala projekt. En EDIC är tillägnad EUCAIM och en arbetsgrupp med deltagande från Spanien, Sverige, Italien, Grekland, Frankrike, Belgien och Lettland är etablerad. Diskussion om deltagande från ytterligare länder pågår. Huvudmålet med EDICs är att skapa samarbeten kring tekniskt ledarskap, inkluderande och hållbara digitala lösningar samt en förbättrad digital kompetens och hållbara system.

Vill du vara delaktig i EUCAIM kan du kontakta projektet med ett mail till office@eibir.org

Sverige deltar i fyra olika projekt inom DIGITAL-programmet i EU. Förutom EUCAIM deltar European Genomic Data Infrastructure (EGDI), European Digital Infrastructure Hub (EDIH Health) och Testing and Experimentation Facility for Health (TEF Health). Tillsammans jobbar vi med etiska, legala och sociala påverkansfrågor, utmaningar kring teknisk infrastruktur och semantisk interoperabilitet. Detta fyraåriga samarbetsprojekt, "För effektiv och hållbar användning av hälsodata genom integration av DIGITAL-projekten och GMS i Sverige (DIGIfor1healthSE)" syftar till att maximera ett effektivt utnyttjande av den expertis som finns gemensamt inom dessa hälsodata/DIGITAL-projekt i samarbete med de nationella initiativ inom GMS som finansieras av Vinnova.

Projektet EUCAIM, som pågår under 2023 till 2026, koordineras av European Institute of Biomedical Imaging Research (EIBIR) och leds vetenskapligt av professor Luis Marti-Bonmati, vid La Fe universitetssjukhus i Valencia. Projektets totala budget uppgår till 35,6 mn€ inklusive 50 procents medfinansiering. Det svenska deltagandet finansieras med 2,3 mn€ och Vinnova medfinansierar det svenska deltagandet i projektet.

REFERENSER

1. EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS FÖRORDNING (EU) 2016/679, (2016).

2. Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IJ, Appleton G, Axton M, Baak A, et al. The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. Sci Data. 2016;3:160018.

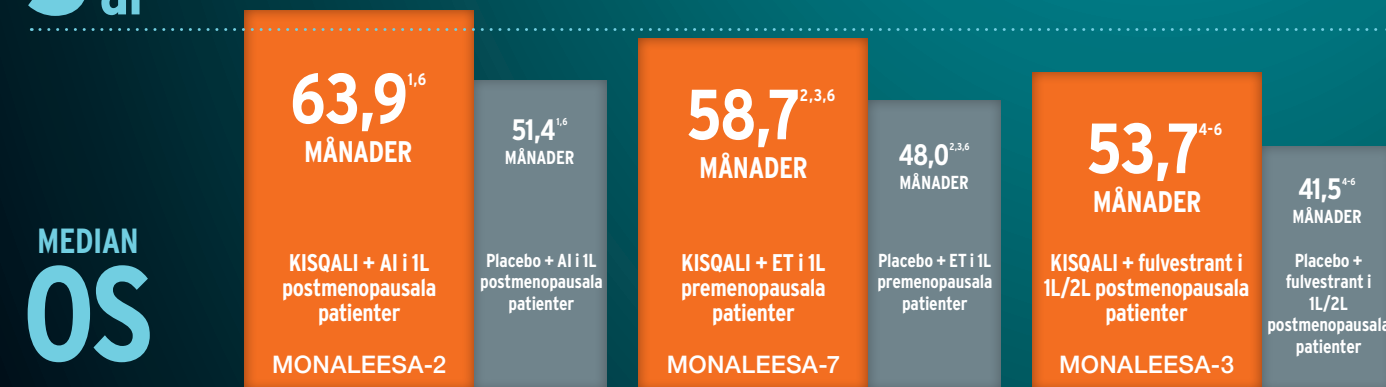
KATRINE RIKLUND, PROFESSOR VID INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER, PROREKTOR SAMT ÖVERLÄKARE VID BILD- OCH FUNKTIONSMEDICIN, NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS, KATRINE.RIKLUND@UMU.SE



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

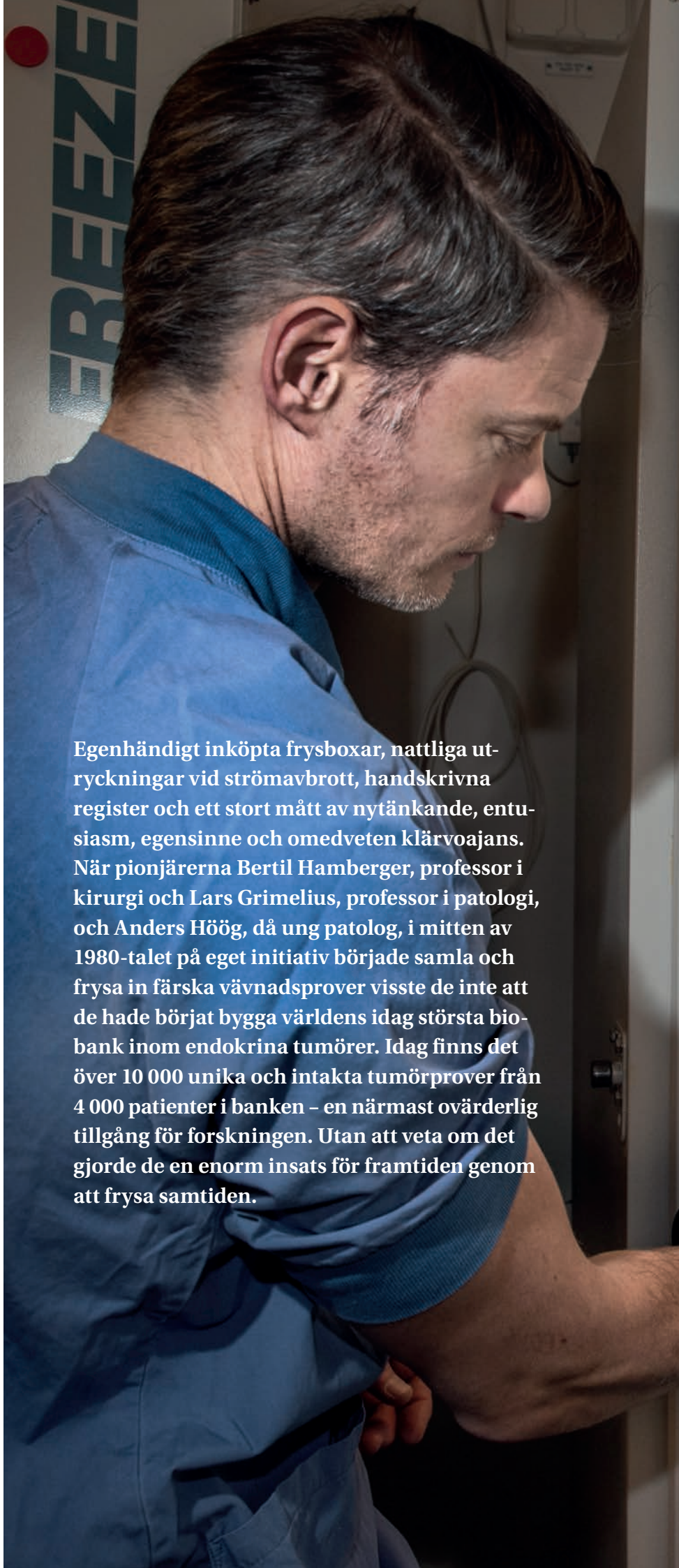
Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. **Beredningsform och förpackningar:** 200mg filmdragerade tabletter i blisterförpackningar om 63, 42 eller 21 tabletter (motsvarande daglig dos om 600, 400 respektive 200 mg). **Indikation:** Kisqali är indicerat för behandling av 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

Det känns nästan lite högtidligt att under en snöig decemberdag sitta i ett avskilt rum på Cancer Centrum Karolinska (CCK) vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna, tillsammans med Bertil Hamberger, pensionerad professor i kirurgi, Anders Höög, docent i patologi och Lisa Ånfalk, pensionerad biomedicinsk analytiker. Korridoren utanför är kusligt tyst, men så var det sannerligen inte på den tiden det begav sig, runt 1986 när det unika projektet – att börja spara bitar från hormonproducerande tumörer och frysa in dem för framtida forskningsändamål – startade i en annan del av huset. Idag pågår denna verksamhet på patologens provmottagning några våningar under oss – och där finns också en del av biobanken i frysar som håller minus 80 grader.

Men det är den dynamiska, roliga tiden på 80-talet vi ska prata om idag, när allt började. Initiativet till vårt möte kom från docent Christofer Juhlin, patolog, forskare vid Karolinska Institutet och före detta doktorand hos Anders Höög. När han kommer in i rummet sjunker medelåldern betydligt. Christofer Juhlin är bara 44 år men han har länge känt ett behov av att lyfta fram sina äldre företrädare, vars insatser han som forskare har glädje av varje dag.

Egenhändigt inköpta frysboxar, nattliga utryckningar vid strömavbrott, handskrivna register och ett stort mått av nytänkande, entusiasm, egensinne och omedveten klärvoajans. När pionjärerna Bertil Hamberger, professor i kirurgi och Lars Grimelius, professor i patologi, och Anders Höög, då ung patolog, i mitten av 1980-talet på eget initiativ började samla och frysa in färskta vävnadsprover visste de inte att de hade börjat bygga världens idag största biobank inom endokrina tumörer. Idag finns det över 10 000 unika och intakta tumörprover från 4 000 patienter i banken – en närmast ovärderlig tillgång för forskningen. Utan att veta om det gjorde de en enorm insats för framtiden genom att frysa samtiden.





Pionjärerna

som frös in samtiden
skapade en guldgruva
för nutidens
cancerforskare

I mitten av 80-talet började det unika projektet med att spara färska prover från hormonproducerande tumörer – och proverna förvarades i egenhändigt inhandlade frysboxar.

– Historia är kul, fastslår han, och det arbete som startade för nästan 40 år sedan var oerhört viktigt.

ETT SLAGS EXPERIMENT

Men det är förstås nestorn i rummet, professor emeritus Bertil Hamberger, som fyller 82 år i år, som ska berätta hur allt började, för det var han som startade detta som ett slags experiment i nära samarbete med Lars Grimelius, professor i patologi som var baserad i Uppsala men arbetade med biobanken en dag i veckan.

Bertil Hamberger har varit verksam som kirurg sedan 1972 med specialisering inom endokrin kirurgi, med särskilt fokus på tumörer och sjukdomar i binjurar

och sköldkörtel. Mellan 1986 och 1996 var han klinikchef för kirurgiska kliniken på Karolinska Solna, och det var den positionen som gav honom det handlingsutrymme som krävdes för att våga sig på att frysa in färska vävnadsprover.

– Jag sökte och fick ett forskningsanslag från Cancerföreningen i Stockholm, det var pengar som skulle betala lön för Lisa Ånfalk som då var en erfaren cytologassistent på patologen, säger han och nickar mot sin tidigare samarbetspartner, numera också pensionär.

– En förutsättning för att kunna börja bygga en biobank var att engagera en patolog och det blev Anders Höög, säger Bertil Hamberger och förklarar hur det hela gick till:

– Det vanliga är att alla preparat som tas bort vid en operation går direkt till en patolog som skär ut delar för senare mikroskopisk analys. Det vi gjorde var att ta ut bitar för nedfrysning direkt och detta förfarande var förenat med viss tveksamhet eftersom proverna då inte var direkt tillgängliga för diagnostik. Dessutom ansågs det ta onödigt tid att skära ut små bitar för frysning till biobank.

– Vad vi gjorde var att knyta ihop diagnostiken med tillvaratagandet av prover för forskning. Ett win-win-förfarande, säger han och fortsätter:

– Vi var en grupp kirurger och patologer som ville bedriva intressant forskning och det var precis då den genetiska utvecklingen tog fart.



Patologen Anders Höög var engagerad från början i att bygga upp biobanken som idag är en av världens största inom endokrina tumörer.



Professor Bertil Hamberger var den som tillsammans med Lars Grimelius startade projektet med att frysa in färska prover. Det var helt nytt att konsekutivt spara alla vävnadsprover inom endokrinkirurgi från 1985 och alltfört.



I rutinpatologi sparas preparat inbäddat i paraffinklossar efter formalinbehandling. Därefter kan man färga tunna snitt och diagnostisera i mikroskopet.

NOGGRANN REGISTRERING

Nu flikar Anders Höög, som fortfarande är verksam som patolog, in att det är upp till patologen att bestämma om det uttagna tumörprovet kommer att räcka till både diagnostik och forskning.

– Diagnosen är förstås det viktigaste, säger Anders Höög, som berättar att han

under uppstartstiden var en junior som körde runt på sparkcykel i korridorerna och koordinerade skickandet av kirurgiska prover i röppost.

Prover som kom till Lisa Ånfalk som sedan nogsamt och för hand registrerade namn och personnummer på den patient som provet kom ifrån.

Lisa Ånfalk, som sedermera kom att kallas biomedicinsk analytiker, förde bok över samtliga prover och blev en skicklig medarbetare till patologen Anders Höög.

Hon går iväg och hämtar en låda svarta anteckningsböcker från sitt tidigare arbetsrum.

Det första preparatet sparades den 6 november 1985 i frys 606, kan vi läsa.

Lisa Ånfalks allra första ”fall” har nummer 806.

– Ja, så här såg vår databas ut, skrattar hon och visar oss även paraffinklossar med prover, som var det traditionella sättet att spara vävnad efter formalinbehandling.

De handskrivna böckernas tid är för längesedan förbi. Numera är allt digitaliserat och den endokrina biobanken ingår i Stockholms medicinska biobank som är lokaliserad vid Karolinska Universitetssjukhuset, Solna.

Lisa Ånfalk, ett levande, icke digitalt exempel på osviklig systematisk noggrannhet, gick i pension 2023.

Tanken på att den här glada trion ligger bakom insamlandet av närmare 10 000 färskfrusna prover från 4 000 pa-

Lisa Ånfalk, pensionerad bio-
medicinsk analytiker, visar hur
den "databas" man arbetade
intensivt med för 40 år sedan
såg ut.





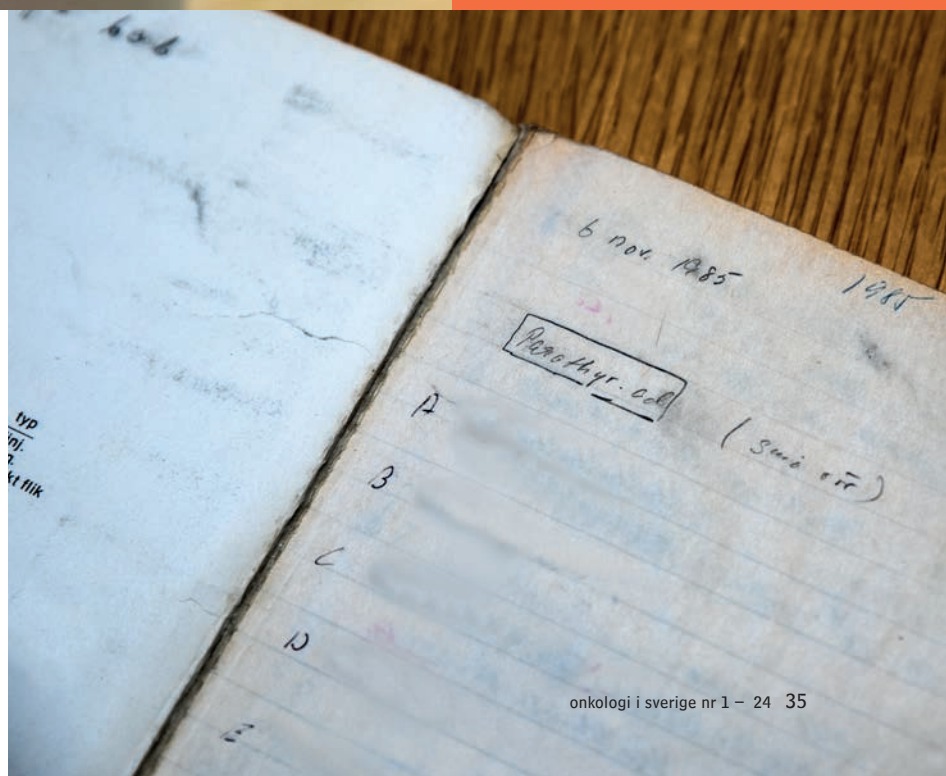
Patologen Christofer Juhlin, som var doktorand hos Anders Höög när biobanksprojektet startade, anser att biobanken är en guldgruva för forskningen.

tienter – idag förmodligen den största biobanken för endokrina tumörer i världen – känns närmast svindlande.

VAKADE ÖVER FRYSARNA

Att säga att de hade roligt under de här spännande åren är ingen överdrift, det känns i rummet att deras samarbete måste ha varit något utöver det vanliga. Men problemfritt var det naturligtvis inte att starta ett så ovanligt projekt.

– Det gällde att få till en bra logistik på nedfrysning och förvaring. Temperaturen behövde vara minus 80 grader och det krävdes larm, register och regler för uttag och vi vakade alla som hökar över



dessas frysar, berättar Bertil Hamberger och tillägger att de köpte sina första frysbboxar på egna forskningsanslag.

Både Anders och Lisa skrattar när de minns hur de larmades på kvällar och helger när fryssarna inte fungerade som de skulle. Frysjour blev ett nytt begrepp i deras liv, något som inte alltid uppskattades av familjerna.

Ett annat uttryck som passar bra i sammanhanget är "att kasta jästen efter brödet". För detta med etiska tillstånd för att lagra patienters prover var inte riktigt påtänkt då.

– Nej, från början visste vi inte att vi behövde ha sådana tillstånd för den här verksamheten. Det första fick vi i början av 1990-talet, berättar Bertil.

Han förklarar också varför det var så viktigt att frysa proverna istället för att lägga dem i formalin, som är det vanliga för traditionell diagnostik.

– Om man fryser färsk vävnad bevaras bland annat enzymer och det går att

utvinna antikroppar. RNA är inte särskilt stabilt i formalin, och även DNA kan skadas. En stor del av modern genetisk forskning bygger på färskt material.

Det är inte bara mängden prover som är imponerande utan även att många av dem är så gamla, närmare 40 år. Och nu är det dags för samtiden, i form av Christofer Juhlin, att komma till tals.

– Att ha tillgång till så pass gamla prover gör det möjligt att följa patienterna regelbundet och dokumentera eventuella återfall, säger han och liknar biobanken vid ett fint rödvin som bara blir bättre ju längre tid det lagras.

– Biobanken är en stor källa till framtida forskning och ger oss möjlighet att analysera prover på helt nya sätt. Idag kan vi sekvensera vartenda litet baspar i DNA:t på tumörceller från 1990-talet. Gamla prover kan ge helt nya perspektiv och underlätta långtidsforskning, säger han och tillägger att prominenta och aktiva KI-forskare som professorerna Jan



Flytande kväve från en termos hålls i små bägare där infrysning av rören sker.

Små bitar av färsk vävnad läggs i rör som sedan fryses i flytande kväve.

I framtiden hoppas vi att analysmetoderna ska utvecklas ännu mer. Jag hade aldrig kunnat göra de studier jag har gjort utan dessa prover. De är en guldgruva för forskningen.



Zedenius och Catharina Larsson använder sig av biobanken regelbundet.

GULDGRUVA FÖR NUTIDEN

– I framtiden hoppas vi att analysmetoderna ska utvecklas ännu mer. Jag hade aldrig kunnat göra de studier jag har gjort utan dessa prover. De är en guldgruva för forskningen, fortsätter Christofer Juhlin, som en gång tog med sig några av de gamla vävnadsproverna till USA med hjälp av kolsyreis.

Idag är det dock inte lika enkelt att ta ut prover till forskningsprojekt som tidigare. Det är förenat med både administration och kostnader.

– Att ta ut ett större antal prover kan kosta hundratusentals kronor vilket är

mycket pengar för en enskild forskare som lever på mindre anslag, konstaterar han och tillägger med en nostalgisk suck att mycket av forskningsromantiken nu är borta.

– Förr kunde man ta ut prover ur fryssarna på ett mycket enklare sätt. Idag är det så dyrt och tidskrävande att många forskare faktiskt struntar i att genomföra vissa forskningsprojekt. Och då frågar man sig vad patienternas prover egentligen är till för. Hela tanken med biobanken är ju att de ska komma patienterna och deras anhöriga till gagn.

Ja, det är ingen tvekan om att de gamla pionjärerna som samlats här idag håller med unge Christofer. Att bidra till forskning som kunde utveckla diagnos-

och behandlingsmetoder för patienter med endokrina cancersjukdomar var hela tanken bakom det unika biobanksprojektet – men att det skulle komma att bli SÅ betydelsefullt för så många människor/forskningsresultat var ingenting de visste säkert från början. Men med hjälp av nyfikenhet, engagemang, tålamod, hårt arbete och professionell intuition har dessa få individer lagt grunden till världsledande – nutida och framtida – forskning.

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



FOTO: BOSSE JOHANSSON

The background of the poster features a city skyline at dusk, with various skyscrapers illuminated and their lights reflecting on a body of water in the foreground. Overlaid on the bottom half of the image are large, flowing, wavy shapes in shades of red and maroon. The text 'ASH 2023' is prominently displayed in white, bold, serif font across the center of these wavy shapes.

ASH 2023



*bjöd på lovande data och hoppfulla
nyheter om allt bättre behandlingar*



Deltagare på plats i San Diego fick njuta av soliga dagar och drygt 20 grader på årets upplaga av American Society of Hematology's konferens, ASH. Under tecknad fick tyvärr följa evenemanget virtuellt från ett snömoddigt Stockholm, men bjöds oavsett på en rejäl dos hematologiskt nöderi. Som vanligt var utbudet av, och bredden på, vetenskapliga presentationer och utbildningssessioner enormt. Här följer ett litet axplock av de mest omtalade och spännande hematologiska nyheterna, med visst lymfomfokus.

Att ASH är den överlägset största hematologiska konferensen gör att det är det forum där de mest banbrytande hematologiska studierna ofta presenteras först. Vad som dyker upp på den ansedda plenary sessionen är således ofta av stort allmänt intresse. Årets version innehöll stor variation med alltifrån behandling av barn med sicklecellsjukdom i Afrika till hur fetala folsyranivåer påverkar våra hematopoetiska stamceller ända upp i vuxen ålder.

Nya och bättre behandlingar för patienter med ovanliga och/eller svårbehandlade tillstånd var glädjande nog också ett återkommande tema under årets konferens. Detta belystes i "abstract no 1" på plenary sessionen. Här presenterades resultat från den internationella fas II-studien AGAVE-201 vari 241 patienter med svår, kronisk graft-versus-host disease (GvHD) efter allogen stamcellstransplantation ingick. Inkluderade patienter hade behandlats med i median fyra tidigare linjers behandling med kvarvarande uttalade symtom. De erhöll nu axatilimab, en anti-CSF-1R monoklonal antikropp, som hämmar monocytter och makrofager, vilka anses vara en viktig del i patofysiologin bakom kronisk GvHD. Tre olika doser användes där den lägsta faktiskt visade sig ha både bäst effekt och lägst toxicitet. Författarna visade att behandlingen hade snabb och god effekt i majoriteten av organ med behandlingssvar hos 50–74 procent av patienterna, beroende på dos. Behandlingen medförde förbättrad livskvalitet och minskade symtom hos 36–55 procent av patienterna. Positiva data således, särskilt med tanke på hur stort lidande kronisk GvHD kan medföra.

På temat svårbehandlade sjukdomar presenterades en rad ytterligare studier som gav hopp om en ljusare framtid för patienter med dessa diagnoser. Att förekomst av KMT2A-rearrangemang (tidigare kallad MLL) vid akut leukemi är associerat med sämre prognos är välkänt. På late-breaking abstract-sessionen presenterades en av de första riktade behandlingarna mot denna genetiska avvikelse med menin-KMT2A-inhibitorn revumenib. I en fas II-studie inkluderades 94 patienter med refraktär sjukdom eller återfall av akut leukemi.

Totalt svarade drygt 60 procent av denna tungt behandlade patientgrupp på behandlingen med komplett respons hos 23 procent. Läkemedlet ska nu utforskas vidare i större fas III-studier.

Vidare presenterades på samma session data på 42 vuxna patienter med svår sicklecellsjukdom som genomgått haploidentisk allogen stamcellstransplantation. Allogen stamcellstransplantation vid sicklecellsjukdom har ofta reserverats för barn med välmatchade (helst syskon) donatorer, vilket har gjort att detta behandlingsalternativ endast är tillgängligt för ett fåtal. I denna lilla studie sågs goda resultat med acceptabel toxicitet varför författarna uppgav av de tycker att allogen stamcellstransplantation är något som bör övervägas oftare även för vuxna patienter med svår sicklecellsjukdom.

T-CELLSLYMFOM EN UTMANING

Medan behandlingsalternativen för patienter med B-cellslymfom blir allt fler och bättre saknas en liknande utveckling för patienter med T-cellslymfom. Flera studier på ASH presenterade data på EZH1/2-hämmaren valemotostat. I VALENTINE-PTCL01-studien ingick 133 patienter med refraktär/återfall av perifert T-cellslymfom. Det totala behandlingssvaret var endast 43 procent men indikerar ändå att detta är något som kan komma att hjälpa en andel av dessa mycket svårbehandlade patienter.

Ytterligare en patientgrupp där mer effektiva och tolerabla behandlingsalternativ behövs är äldre patienter med Hodgkin lymfom (HL). Överlevnaden för yngre patienter med HL har tydligt förbättrats de senaste decennierna, men samma utveckling har inte setts för äldre patienter. I den stora SWOG 11827-studien undersöktes nu specifikt de 97 patienter i kohorten som var 60 år eller äldre. I studien randomiserades nydiagnostiserade patienter med avancerad HL till AVD i kombination med antingen PD1-hämmaren nivolumab eller CD30-antikroppen brentuximab vedotin. Författarna noterade både bättre händelsefri och progressionsfri överlevnad samt färre dödsfall med nivolumab-AVD jämfört med bren-

tuximab vedotin-AVD. Vidare var nivolumabkombinationen mindre toxisk. Beroende på hur läkemedelsverket resonerar kring den finansiella toxiciteten kanske vi snart har en ny standardbehandling för äldre patienter med HL.

Årets plenary session avhandlade också ett annat hett ämne på årets ASH; minimal residual disease (MRD). Detta koncept har använts sedan en längre tid för att mäta kvarvarande sjukdom och detektera återfall vid akuta leukemier, men i takt med att mätmetoderna blir fler och mer sensitiva är MRD något som troligen kommer att bli allt viktigare även vid solida tumörer. Som abstract nummer fyra på plenary sessionen presenterades en fas III-studie som jämförde KRD-behandling med/utan CD38-antikroppen isatuximab för patienter med myelom. Intressant nog fanns ännu inga överlevnadsdata att presentera utan istället redovisades endast data avseende uppnådd MRD-nivå i respektive behandlingsarm. Fokus på både presentation och diskussion var huruvida MRD kan fungera som en surrogatmarkör för progress/överlevnad i kliniska studier, vilket skulle möjliggöra snabbare resultat och tolkning av kliniska studier. I den aktuella studien sågs en större andel patienter som uppnådde djupa nivåer av MRD-negativitet i den experimentella armen men övriga kliniska parametrar var likvärdiga mellan behandlingsarmarna. Det återstår således att se om MRD-negativitet kommer att gå att översätta till förbättrad överlevnad på sikt.

För patienter med akut myeloisk leukemi (AML) har MRD som mått på behandlingsrespons och återfall använts under många år. MRD och specifika genetiska avvikelser får dock allt större betydelse för behandlingsval även vid denna diagnos. På årets ASH presenterades bland annat en studie som visade hur MRD-nivå efter induktionsbehandling kan användas för att förutspå vilka patienter som har störst nytta av konsoliderande allogen stamcellstransplantation. Det är väl etablerat att NPM1-mutation vid AML är kopplat till bättre prognos, men om patienterna dessutom har en komplex karyotyp eller FLT3-mutation klassas sjukdomen ändå som hög/intermediär risk. I en studie med 1 357 patienter med NPM1-muterad AML kunde man nu konstatera att allogen stamcellstransplantation bara förbättrade överlevnaden hos patienter med kvarvarande MRD efter induktionsbehandling, oavsett förekomst av FLT3-mutation eller komplex karyotyp.

CELL-FRITT TUMÖR-DNA I FOKUS

På samma tema fick MRD-markören vid lymfom, cell-fritt tumör-DNA (ctDNA), mycket uppmärksamhet på årets konferens. Allt fler studier visar nu att ctDNA är en bra markör för sjukdomsburda vid lymfom och att det kan mätas på ett både sensitivt och specifikt sätt. Exempelvis hade majoriteten av alla kliniska studier på lymfom som presenterades på årets ASH använt sig av ctDNA som responsmarkör, i tillägg till sedvanliga metoder för utvärdering såsom PET-CT. Fortsatt pågår teknikutvecklingen och en rad föredrag beskrev olika metoder för att sensitiviteten ska bli hög nog för att ctDNA ska vara ett robust mått på behandlingsrespons. Konsensus verkar ha landat i att en känslighet på 10-6 krävs för att undvika falskt negativt ctDNA. I praktiken kanske inte detta blir helt enkelt då en sådan känslighet per automatik kräver minst

en miljon celler i analysen, inte helt enkelt när materialet samlas via blod och att mängden ctDNA (förhoppningsvis) minskat tydligt i samband med behandlingen. Ännu råder dock inte full konsensus kring vilken sensitivitet som är kliniskt användbar. Exempelvis visade studier som använt en känslighet om just 10-6 att en andel patienter med mätbart ctDNA vid avslutad behandling faktiskt inte återföll i sin sjukdom. Förvisso var medianuppföljningen i den aktuella studien endast tio månader så författarna uppgav att dessa patienter kanske ännu inte hunnit få sitt återfall. Likväl behövs fler studier innan vi agerar med ny behandling och andra invasiva åtgärder endast på basen av ett positivt ctDNA-prov. Många studier visade dock otvetydigt en koppling mellan överlevnad och risk för återfall med kvarvarande ctDNA-positivitet både vid interim- och slututvärdering, på ett känsligare sätt än radiologisk utvärdering. Att ctDNA kommer att göra intåg i kliniken inom en inte alltför avlägsen framtid, när metoder och lämplig sensitivitetsnivå avgjorts, känns således mycket sannolikt.

Förbättrade möjligheter till tidig diagnostik och detektion av återfall av hematologiska sjukdomar väcker naturligt frågan kring vad som ska göras när antalet patienter med diagnostiserad, men möjligen asymtomatisk sjukdom, ökar. En fråga som några studier på ASH adresserade specifikt. I fas II-studien CENTAURUS randomiserades patienter med asymtomatiskt myelom till tre olika doseringsscheman med CD38-antikroppen daratumumab som singelbehandling, med förhoppning om att förlänga tid till myelomprogress. Författarna redovisade nu att andelen patienter med någon typ av respons på behandling var 37.5 – 56.1 procent, beroende på hur länge de behandlades med daratumumab. Ingen skillnad sågs dock vad gäller överlevnad och med tanke på att studien saknade kontrollgrupp är det svårt att avgöra hur stor nytta tidig behandling kan tänkas ha. Författarna uppgav dock att behandlingen varit tolerabel och utan oväntad toxicitet. En eventuell finansiell sådan var dock inte studerad.

För patienter med KLL presenterades en liknande fas III-studie där 515 patienter med lågrisk (Binet A) KLL randomiserades till antingen BTK-hämmaren ibrutinib eller placebo. Den progressionsfria överlevnaden var föga förvånande längre för patienter som erhöll ibrutinib men tidig behandling av asymtomatisk sjukdom medförde inte förbättrad överlevnad, inte ens bland patienter med genetiska högriskkriterier såsom förekomst av 17p-deletion. Författarna konstaterade således att dagens standard med wait and watch tills behandlingsindikation föreligger bör kvarstå.

CAR T-CELLER HETT OMRÅDE

Utöver MRD rådde ingen tvekan om att ett av de allra heta områdena inom hematologin just nu är utvecklingen och implementering av immunterapier med fokus på CAR T-celler och bispecifika antikroppar. Långtidsuppföljningar av de första studierna med CAR T-celler börjar nu dyka upp, liksom allt fler populations-baserade studier av dess användning i klinisk rutin. Avseende det senare redovisades exempelvis resultat av användningen av lisocabtagene maraleucel (liso-cel, Breyanzi) för 323 patienter med refraktärt/återfall av storcelligt B-cellslymfom, som erhållit liso-cel i USA. Andelen pa-

tienter med behandlingssvar i denna tungt behandlade patientgrupp var 79 procent, varav 65 procent uppnådde komplett remission. Medianuppföljningstiden var dock endast 7.4 månader varför det återstår att se hur stor andel av dessa som bibehåller sitt behandlingssvar. Långtidsuppföljning av kliniska studier presenterades dock också på årets konferens och visade överlag lovande resultat. Exempelvis var 73 procent av patienterna med refraktärt eller återfall av follikulärt lymfom (FL), som gått i komplett remission vid behandling med Tisagenlecleucel (tisa-cel, Kymriah) i fas II-studien ELARA, fortfarande i remission vid tre års uppföljning. I hela kohorten var treårsöverlevnaden 82 procent. Glädjande nog var resultaten lika bra även för högriskpatienter med exempelvis återfall inom två år (POD24).

En rad studier hade också undersökt faktorer som påverkar djup och längd på behandlingssvar vid behandling med CAR T-celler. En studie fann bland annat att mängden cirkulerande B-celler, leukocyt- samt monocytaltal vid tidpunkten för CAR T-cellsinfusion inverkar på behandlingssvar av axicabtagene ciloleucel (axi-cel, Yescarta). En annan studie visade att inflammatoriskt pådrag vid infusion, mätt med hjälp av en cytokinpanel, medförde ett sämre svar på CAR T-cellsbehandling. Efterföljande diskussion rörde huruvida detta är parametrar vi kan påverka före infusion för att optimera behandlingssvar. Svaret är troligen ja men det konstaterades att ytterligare studier behövs på området. En annan faktor som har visat sig försämra effekt av CAR T-cellsbehandling är tidigare behandling med bendamustin. Nu hade en liknande studie gjorts för att undersöka om tidigare bendamustinbehandling påverkade effekt av bispecifika antikroppar vid behandling av patienter med B-cellslymfom. Glädjande nog fann man dock här likartat behandlingssvar och toxicitet oavsett tidigare exponering för bendamustin.

Vad gäller bispecifika antikroppar presenterades ett otal studier där dessa preparat användes både i tidigare linjers behandling samt i kombination med andra läkemedel. En kombination som återkom är bispecifika antikroppar och immunmoduleraren lenalidomid. Rationalen är att lenalidomid kan ge en synergistisk effekt genom att förstärka den aktivering av immunförsvaret som sker vid behandling med bispecifika antikroppar, till skillnad från konventionell cytostatika där man är rädd för att den immunhämmande effekten av cytostatika kan riskera att försämra effekten av de bispecifika antikropparna. Exempelvis medförde kombinationen lenalidomid och CD20/CD3-bispecifika antikroppen epcoritamab behandlingssvar hos 75 procent av patienterna med refraktärt eller återfall av DLBCL i en liten fas II-studie, varav 58 procent uppnådde komplett remission. För patienter med follikulärt lymfom (FL) studerades en liknande, tidsbegränsad kombination med lenalidomid och den CD20/CD3-bispecifika antikroppen glofitamab redan som första linjens behandling. Av de 27 patienter de kunnat utvärdera hittills var resultaten lovande med en stor andel kompletta remissioner, 81.5

procent, redan vid cykel 3 i behandlingen. Som jämförelse uppnådde dock 75 procent patienter med FL komplett respons med endast CD20/CD3-bispecifika antikroppen mosunetuzumab som monoterapi i en fas I-II-studie i första linjen. Exakt hur, när, och i kombination med vad som bispecifika antikroppar kommer att användas framöver återstår således att se.

LOVAND E DATA PRESENTERADES

Något som hittills saknats vad gäller bispecifika antikroppar är långtidsdata avseende deras behandlingseffekt. På årets ASH började det dock dyka upp uppdaterade resultat från fas II-studier som nu fått i alla fall några år på nacken. Bland annat redovisades resultat från en fas II-studie där man undersökt mosunetuzumab för patienter med återfall av FL som fått minst två tidigare behandlingslinjer. Av 90 patienter svarade 70 på behandlingen, varav majoriteten med komplett remission. Med tre års uppföljning kunde författarna nu visa att 57 procent av patienterna med djupt behandlingssvar fortsatt var vid liv utan återfall. Ytterligare en studie hade samlat resultat från flera olika fas I-II-studier med olika CD20/CD3-antikroppar för patienter med återfall av B-cellslymfom. Även här hade 73 procent av patienterna som gått i komplett remission kvarvarande behandlingssvar vid tre års uppföljning. Lovande data, således.

Något lite mer lättsmält men som många hematologer och onkologer nog någon gång funderat på är huruvida vi ska kontrollera och substituera vitamin D hos våra patienter med lymfom. Hypotesen har varit att brist på vitamin D riskerar att försämra effekten av rituximab. Huruvida det finns fog för denna oro hade nu en randomiserad, dubbelblindad fas III-studie försökt ta reda på. Totalt randomiserades 206 patienter med indolent B-cellslymfom till antingen substitution med D-vitamin eller placebo. Man kunde verifiera att de som erhöll vitamin D uppnådde högre serumnivåer men ingen skillnad i händelsefri överlevnad sågs mellan behandlingsarmarna. Författarna konkluderade således att låga nivåer av vitamin D snarare är en surrogatmarkör för allmän sjuklighet och tumörbörda, vilket troligen förklarar den koppling som tidigare setts mellan låga nivåer av vitamin D och överlevnad vid lymfom.

Att referera allt som presenteras på ASH är tyvärr inte möjligt varför ovan är ett personligt utvalt axplock av allt som presenterades och diskuterades på årets ASH. Sammanfattningsvis kan konstateras att behandlingsalternativen ökar exponentiellt för de flesta hematologiska diagnoser. Att döma av studierna på årets plenary session dyker det förhoppningsvis upp fler och bättre behandlingsalternativ även för mer ovanliga, och de mest svårbehandlade tillstånden framöver. Det finns således många och goda skäl att besöka ASH nästa år. Inte minst upprepas chansen att få njuta av lite december-sol på USA:s östkust 2024, då nästa års upplaga av ASH återigen går av stapeln i San Diego.

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



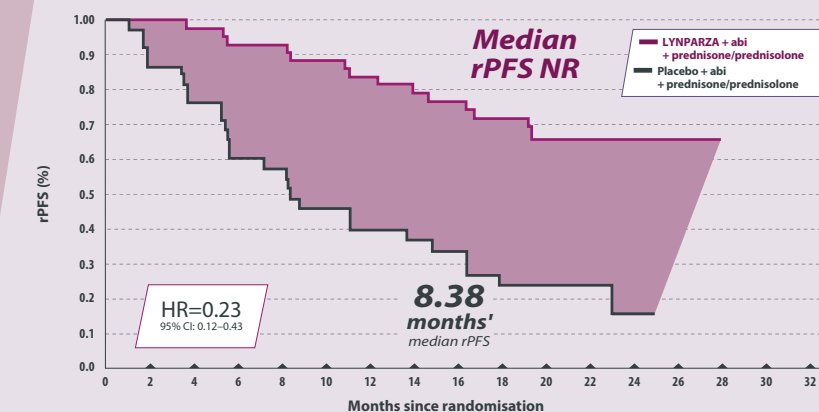
Begränsad subvention: Lynparza (olaparib) är nu subventionerad av TLV som kombinationsbehandling med abirateron och prednison eller prednisolon för vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) och BRCA1/2-mutation hos vilka kemoterapi inte är kliniskt indicerad.¹

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}



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
LYNPARZA + abi	47	44	43	40	40	38	36	33	32	27	16	14	7	5	0	0	0
PLACEBO + abi	38	33	29	22	20	16	13	11	10	7	6	6	2	0	0	0	0

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 prednisone/prednisolone.

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 Filmragerade tabletter 100 och 150 mg. Rx. **Filmragerade 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-

itieras och övervakas av läkare med erfarenhet av cancerläkemedel. **Kontraindikationer: Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Anning** under behandlingen och 1 månad efter den sista dosen. **Varningar och försiktighet:** Lynparza får inte användas under graviditet. **Hematologisk toxicitet:** Provtagning 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-hogkostnads-skyddet-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.



TUKYSA® (tukatinib) i 3:e linjen

vid behandling av
HER2+ mBC, med eller
utan hjärnmetastaser*¹⁻³

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

* TUKYSA® (tukatinib) 50 mg eller 150 mg filmdragerade tabletter. Tyrosinkinashämmare (L01EH03), Rx, F. **Indikation:** Tukysa, i kombination med trastuzumab och kapecitabin, är avsett för behandling av vuxna patienter med HER-2-positiv, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som har fått minst 2 tidigare anti HER2-riktade behandlingsregimer. **Dosering och administreringssätt:** 300 mg tukatinib oralt två gånger dagligen kontinuerligt, i kombination med trastuzumab och kapecitabin. **Nedsatt leverfunktion:** Minskad startdos på 200 mg oralt två gånger dagligen vid svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). **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. Antidiarroika ska administreras enligt klinisk indikation. Vid diarré av grad ≥3 ska behandlingen avbrytas, dosen sedan minskas eller sättas ut permanent. Medicinsk behandling ska sättas in skyndsamt i händelse av ihållande diarré av grad 2 samtidigt med illamående och/eller kräkningar av grad ≥2. **Embryofetal toxicitet:** Tukatinib kan orsaka skadliga effekter på fostret om det ges till en gravid kvinna. **Interaktioner:** Samtidig användning av andra läkemedel bör övervägas noggrant på grund av risken för interaktioner mellan tukatinib och CYP3A, CYP2C8 och P-gp-substrat (inklusive känsliga intestinala substrat). Se produktresumén för information om läkemedel som bör undvikas och om dosreduktion för att minska eventuell allvarlig/livshotande ökad toxicitet eller minskad aktivitet. **Fertilitet, graviditet och amning:** Fertila kvinnor ska undvika att bli gravida och använda effektiv preventivmetod under behandlingen och upp till minst 1 vecka efter avslutad behandling. Manliga patienter med kvinnlig fertil partner ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och upp till minst 1 vecka efter avslutad behandling. Amning ska avbrytas under behandlingen och kan återupptas 1 vecka efter avslutad behandling. Tukatinib kan orsaka nedsatt fertilitet hos kvinnor. **Biverkningar:** Näsblödning, diarré, illamående, kräkningar, stomatit, hudutslag, artralgi, förhöjt ASAT, förhöjt ALAT, förhöjt bilirubin och viktökning har observerats under behandling (mycket vanliga, ≥ 1/10). Detta är en förkortad version av produktresumén, för fullständig information se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 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; $p = 0,004$.

Refluxsjukdom yttrar sig i sura uppstötningar och halsbränna och är en känd riskfaktor för matstrupscancer. Men nu rapporterar forskare vid Karolinska Institutet i tidskriften BMJ att det inte finns någon ökad cancerrisk hos majoriteten av patienterna. En omfattande studie från tre nordiska länder visar att cancerrisken enbart är förhöjd hos patienter som uppvisar förändringar i matstrupens slemhinna vid gastroskopi. Här beskriver **Dag Holmberg**, forskare vid Institutionen för Molekylär medicin och kirurgi, Karolinska Institutet, och ST-läkare i kirurgi vid Karolinska Universitetssjukhuset, senaste nytt på området.

Ingen ökad cancerrisk hos en majoritet med **refluxsjukdom**

Gastroesofageal refluxsjukdom definieras som återkommande symtom på halsbränna och/eller sura uppstötningar.¹ Stora tvärsnittsstudier har indikerat en prevalens kring 15–20 procent i höginkomstländer.² Refluxsjukdom i sig är ett benigt tillstånd som inte medför ökad mortalitet, men påverkar ofta livskvalitet och framför allt sömn negativt.³ Det finns också ett samband mellan refluxsymtom och utveckling av adenocarcinom i matstrupen (hädanefter matstrups-

cancer), där tidigare studier har visat att patienter med refluxsymtom har en flerfaldigt ökad risk för att utveckla denna typ av cancer.⁴ Symtom på refluxsjukdom utvärderas ofta med gastroskopi, som i cirka 40 procent av fallen visar slemhinneförändringar orsakade av syrareflux till matstrupen. Dessa slemhinneförändringar har karaktäristiskt utseende och består i refluxesofagit och/eller så kallad Barretts esofagus. Patienter med slemhinneförändringar har markant förhöjd risk





Studiens kliniska budskap är alltså att man i stor utsträckning kan avstå upprepade gastroskopier hos patienter med icke-erosiv refluxsjukdom, då risken för matstrupscancer inte är förhöjd.

för matstrupscancer, särskilt de med Barretts esofagus, vilka typiskt ingår i surveillanceprogram med regelbundna endoskopiska kontroller.⁵

Hos övriga 60 procent med refluxsymtom som genomgår gastroskopi är dock slemhinnan intakt och utan syre- och skadade skador, så kallad icke-erosiv refluxsjukdom. Refluxsymtomen hos patienter med icke-erosiv refluxsjukdom är ofta persisterande och leder ofta till upprepade gastroskopier. Det är dock okänt om denna stora patientpopulation har en för-

höjd risk att utveckla matstrupscancer. Vi undersökte detta i en stor populationsbaserad kohortstudie med nationella data från Danmark, Finland och Sverige.

SÅ LADES STUDIEN UPP

Studiedeltagarna var patienter som diagnostiserats med gastroesofageal refluxsjukdom i patientregistren i Danmark (mellan 1995 och 2019), Finland (mellan 1987 och 2018) och Sverige (mellan 2006 och 2019) och som genomgått en normal gastroskopi i samband med eller efter diagnosen för refluxsjukdom. Patientregistren i de nordiska länderna har en likartad struktur och samlar in data, inklusive alla diagnoser och procedurer, från all slutenvård och sjukhusanknuten öppenvård, till exempel endoskopienheter. En normal gastroskopi definierades som avsaknad av specifika diagnoser rörande från matstrupen, såsom refluxesofagit, Barretts esofagus, matstrupscancer, m.m. i samband med gastroskopin och inom de kommande tolv månaderna. Vi använde denna tolv månadersperiod för att söka efter differentialdiagnoser och för att säkerställa att gastroskopin verkligen var normal. Alla patienter med sådana specifika diagnoser exkluderades från kohorten och uppföljningen började alltså på dagen tolv månader efter den första gastroskopin. Patienterna följdes därefter fram till diagnosdatum för utfallet, som var mat-

••• esofaguscancer och risker

	Personår	Matstrupscancer	Standardiserad incidenskvot (95% konfidensintervall)
Uppföljningsperiod			
0-31 år	2 081 051	228	1.04 (0.91-1.18)
<1 år	273 787	23	0.97 (0.61-1.45)
1-4 år	861 035	69	0.86 (0.67-1.09)
5-9 år	608 141	82	1.26 (1.00-1.56)
10-14 år	232 984	34	1.09 (0.75-1.52)
15-31 år	105 105	20	1.07 (0.65-1.65)
Ålder (år)			
<60	1 231 438	74	1.11 (0.87-1.39)
≥60	849 613	154	1.01 (0.86-1.18)
Kön			
Män	866 646	154	0.93 (0.79-1.09)
Kvinnor	1 214 405	74	1.38 (1.08-1.73)
Kalenderperiod			
1987-2010	1 238 536	161	1.16 (0.99-1.36)
2010-2018	842 515	67	0.83 (0.64-1.06)

Tabell. Standardiserad incidenskvot för matstrupscancer hos patienter med icke-erosiv refluxsjukdom jämfört med den generella befolkningen av samma land, kön, ålder, och kalenderperiod.

strupscancer (adenocarcinom), och i de fall där cancer inte uppstod, fram till dödsdatum eller till studieperiodernas slut. Med hjälp av personnummersystemen i de nordiska länderna kunde vi länka individuella patientdata från patientregistren till de nationella cancer- och dödsorsaksregistren, varvid dessa data kunde fastställas för varje individ. I den statistiska analysen beräknades incidensen av matstrupscancer och jämfördes mot incidensen i den korresponderande generella befolkningen från samma land, kön, ålder, och kalenderperiod. Standardiserad incidenskvot (SIR) med 95 procent konfidensintervall (KI) för utfallet matstrupscancer kunde därmed beräknas för gruppen med icke-erosiv refluxsjukdom jämfört med den generella befolkningen.

SÅ BLEV RESULTATET

Vi identifierade 486 556 patienter med gastroesofageal refluxsjukdom som genomgått gastroskopi i de tre länderna. Av dessa hade 285 811 (59 procent) patienter icke-erosiv refluxsjukdom. Medianåldern var 59 år och 167 750 (59 procent) var kvinnor (Tabell). Under median 6.3 års uppföljningstid (maximum 31 år) genomgick 60 499 (21 procent) ytterligare minst en gastroskopi, 3,039 (1 procent) opererades med anti-refluxkirurgi, och 228 (0.08 procent) utvecklade matstrupscancer. Patienter med icke-erosiv refluxsjukdom hade inte förhöjd risk för matstrupscancer jämfört med de generella befolkningarna i Danmark, Finland, och Sverige (SIR 1.04, 95% KI 0.91-1.18) (Tabell). Stratifierade analyser indikerade en persisterande låg risk över hela uppföljningstiden (Figur), hos både yngre och äldre, samt oberoende av kalenderperiod.

Kvinnor med icke-erosiv refluxsjukdom hade lätt stegrad risk för cancer (SIR 1.38, 95% KI 1.08-1.73) emedan män med icke-erosiv refluxsjukdom inte hade en ökad risk jämfört med kvinnor och män i de generella befolkningarna (Tabell).

DISKUSSION OCH KONKLUSION

Studiens huvudresultat var att patienter med refluxsymtom och en normal gastroskopi, så kallad icke-erosiv refluxsjukdom, inte har en förhöjd risk för matstrupscancer. Denna forskningsfråga har tidigare varit obesvarad, men kunde nu undersökas med hjälp av de nordiska hälsodataregistren i en stor patientpopulation med lång uppföljningstid.

En tidigare studie har undersökt risken för cancerutveckling hos patienter med icke-erosiv refluxsjukdom.⁶ Det var en dansk registerstudie baserad på 7 655 patienter där bara en patient utvecklade matstrupscancer, vilket indikerade en låg risk för cancer även om studien var för liten för att några säkra slutsatser skulle kunna dras.⁶ Flertalet studier har undersökt risken för progression från icke-erosiv till erosiv refluxsjukdom, alltså Barretts esofagus eller refluxesofagit, med resultat som pekar i olika riktningar. I ProGERD-studien, där patienter med icke-erosiv refluxsjukdom studerades, fann man att upp till 25 procent av patienterna uppvisade låggradig esofagit vid en rutinmässig gastroskopi inom två år, men risken för svårare esofagit var mycket låg (<1 procent).⁷ I en kohortstudie baserad på 24 406 patienter i USA fann man att risken för Barretts esofagus vid ny gastroskopi inom fem år var mycket låg (2.3 procent).⁸ Resultaten från den senare studien reflekterade dock rutinsjukvård, och i de sammanhangen är det

**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 (≥ 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 (≥ 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: Jan 2024.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

MAT-SE-2400048 (v 1.0) Jan 2024

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.

svårt att utvärdera den sanna risken för progression till erosiv refluxsjukdom, eftersom de patienter som genomgår ytterligare gastroskopi utgör en selekterad patientpopulation med sannolikt svårare symtom från matstrupen. Av samma skäl var det svårt att utvärdera risken för progression till erosiv refluxsjukdom i vår studie, varför vi avstod denna analys. Till skillnad från erosiv refluxsjukdom blir all matstrupscancer förr eller senare diagnostiserad, eftersom patienterna utvecklar symtom som kräver kontakt med sjukvården, framförallt sväljningssvårigheter. Vi har därför inte samma problematik med selektion när vi studerar matstrupscancer som utfall.

Studiens kliniska budskap är alltså att man i stor utsträckning kan avstå upprepade gastroskopier hos patienter med icke-erosiv refluxsjukdom, då risken för matstrupscancer inte är förhöjd. Det finns förstås andra skäl till att gastroskopera patienterna igen, men med tanke på att drygt en femtedel av alla patienter i kohorten genomgick ytterligare minst en gastroskopi under uppföljningstiden så är det här en grupp som undersöks för mycket och i onödan, vilket både resulterar i onödig oro och obehag för patienterna samt ett slöseri med begränsade ekonomiska resurser.

Stratifierade analyser visade att kvinnor med icke-erosiv refluxsjukdom hade en ökad risk för matstrupscancer jämfört med den generella befolkningen. Orsaken till detta är osäker och resultaten bör undersökas och om möjligt bekräftas i andra patientpopulationer. Den kliniska signifikansen av detta borde dock vara marginell, eftersom den absoluta risken för matstrupscancer hos kvinnor är mycket låg – för varje kvinnligt fall förekommer cirka sex till nio manliga fall.⁹

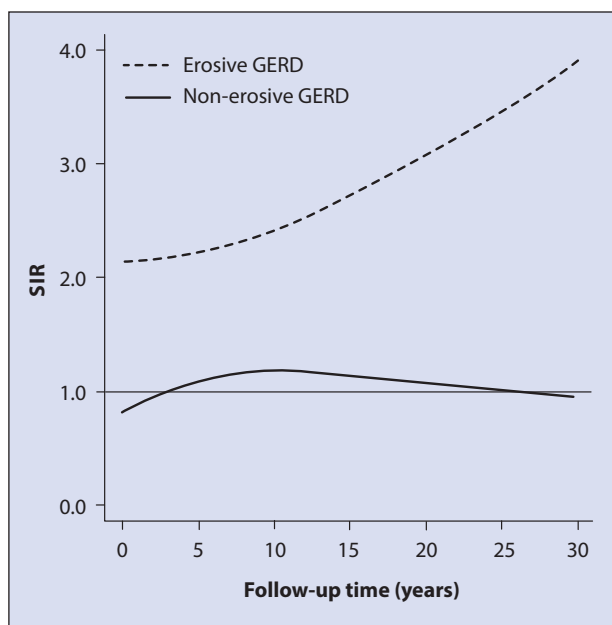
Studiens resultat ska givetvis tolkas i ljuset av dess metodologiska begränsningar. Detta var en observationell studie, vilket innebär att risken för confounding är ett hot mot den interna validiteten. Vi kunde inte justera för viktiga riskfaktorer för matstrupscancer, framför allt övervikt och rökning,

eftersom data på detta saknades i den generella befolkningen. Dock stämmer riskfaktorerna för refluxsjukdom och matstrupscancer ganska väl överens, vilket innebär att patienterna med refluxsjukdom som grupp sannolikt var något mer överviktiga och rökte i större utsträckning än vad som förekommer i den generella befolkningen. Således bör inte ojusterad confounding av dessa faktorer ge en artificiellt sänkt risk för matstrupscancer hos patienter med icke-erosiv refluxsjukdom. Det ska också sägas att viss utspädning av den relativa risken också skedde eftersom patienter med icke-erosiv refluxsjukdom ingick i studiens jämförelsegrupp. Konsekvenserna av detta bör dock inte vara överdrivet stora, eftersom studiepopulationen representerade en väldigt liten del av ländernas totala populationer. Med dessa förbehåll bör studien ha en mycket god generaliserbarhet givet det nationella och oselektade patientmaterialet från tre nordiska länder.

Studiens konklusion är att patienter med icke-erosiv refluxsjukdom inte har en förhöjd risk för matstrupscancer. Detta fynd är ett lugnande besked till den stora patientpopulationen med icke-erosiv refluxsjukdom och ger vägledning till professionen kring hur patienter med icke-erosiv refluxsjukdom bör följas upp.

REFERENSER

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20; quiz 1943.
2. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* 2018;67:430-440.
3. Ness-Jensen E, Gottlieb-Vedi E, Wahlin K, et al. All-cause and cancer-specific mortality in GORD in a population-based cohort study (the HUNT study). *Gut* 2018;67:209-215.
4. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.
5. Holmberg D, Ness-Jensen E, Mattsson F, et al. Risk of oesophageal adenocarcinoma in individuals with Barrett's oesophagus. *Eur J Cancer* 2017;75:41-46.
6. Erichsen R, Robertson D, Farkas DK, et al. Erosive reflux disease increases risk for esophageal adenocarcinoma, compared with non-erosive reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:475-80 e1.
7. Labenz J, Nocon M, Lind T, et al. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *American Journal of Gastroenterology* 2006;101:2457-2462.
8. Rodriguez S, Mattek N, Lieberman D, et al. Barrett's esophagus on repeat endoscopy: should we look more than once? *American Journal of Gastroenterology* 2008;103:1892-1897.
9. Xie S-H, Lagergren J. The male predominance in esophageal adenocarcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016;14:338-347.



Figur. Standardiserad incidenskvot för matstrupscancer hos patienter med icke-erosiv refluxsjukdom jämfört med den generella befolkningen av samma land, kön, ålder, och kalenderperiod.

DAG HOLMBERG, ST-LÄKARE KIRURGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, POSTDOKTORAL FORSKARE, KAROLINSKA INSTITUTET, DAG.HOLMBERG@KI.SE



**2L R/R
DLBCL**

NT-rådet godkänner Yescarta®
vid 2L R/R DLBCL¹

Ett nytt hopp för fler patienter^{2,3}

Yescarta® (axicabtagene ciloleucel) – en CAR T-cellsterapi – rekommenderas nu av NT-rådet för 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.^{1,2}

Risken för död minskade med 27% efter fyra år vs. SOC (kemoterapi och HDT-ASCT).^{3,a}

Yescarta® är den första behandlingen på nästan 30 år som visar en signifikant vinst vad gäller totalöverlevnad jämfört med SOC i denna patientpopulation.³

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

FÖRBÄTTRAD TOTALÖVERLEVNAD

**55% AV PATIENTERNA VAR VID LIV
EFTER 4 ÅR VS. 46% MED SOC^{2,3}**

a. Riskratio [HR] 0,73; 95 % KI: 0,54–0,98, stratifierat dubbelsidigt log-rank-test, P-värde = 0,03.³

R/R: Relapse/relapse. SOC: Standard of Care. HDT-ASCT: Högdosterapi (HDT) + Autolog stamcellstransplantation (ASCT).

Referenser: **1.** NT-rådet. Yescarta (axicabtagene ciloleucel) vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), 2:a linjens behandling. NT-rådets yttrande till regionerna 2024-01-12. janusinfo.se/download/18.6dc8258018ce570cce88e318/1705051242144/Yescarta%202L%20DLBCL%202024-01-12.pdf. **2.** Yescarta® SmPC 11/2023. **3.** Westin JR, Oluwole OO, Kersten DB, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. June 5, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2301665.

▼ 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. Behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt follikulärt lymfom (FL) efter tre 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). Cytokinfrisättningssyndrom: 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 läkarvård 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.



Onkologen Thomas Relander i Lund, som har arbetat länge med den ovanliga och svårbehandlade sjukdomen T-cellslymfom, är glad över att det nu finns nya behandlingsmöjligheter.

Ökat hopp vid den ovanliga sjukdomen **T-cellslymfom**

Ovanliga sjukdomar innebär ofta sämre tillgång till effektiva behandlingar. Den sällsynta cancersjukdomen T-cellslymfom, som varje år drabbar omkring 100 personer i Sverige och ofta har en dålig prognos, är inget undantag. Men numera finns det ett litet hopp även för patienter i ett avancerat skede av den här allvarliga sjukdomen – tack vare utvecklingen av så kallade histondeacetylshämmare (HDAC).

– Behovet av fungerande behandlingar för den här patientgruppen är stort, konstaterar onkologen **Thomas Relander** på Skånes universitetssjukhus Lund.

T-cellslymfom är samlingsnamnet för omkring tio helt olika subtyper av denna ofta aggressiva form av blodcancer. Den vanligaste undergruppen är perifert T-cellslymfom.

Sjukdomen, som tillhör gruppen Non-Hodgkins lymfom, utgör 10–15 procent av alla lymfom (perifert T-cellslymfom står för drygt hälften, det vill säga runt 5–7 procent av alla lymfom) och är inte bara ovanlig utan också svår att både diagnostisera och behandla.

– Det är en komplicerad heterogen sjukdom som oftast debuterar i 60–70-årsåldern och där symtomen varierar med bland annat förstörade lymfkörtlar, trötthet och ibland hudförändringar, säger Thomas Relander, som är medlem i vårdprogramgruppen i Svenska Lymfomgruppen.

Ungefär en tredjedel av patienter med T-cellslymfom svarar inte på första linjens behandling och femårsöverlevnaden är låg, endast 30–40 procent lever fem år efter diagnosen.

STUDIER SAKNAS

– Vi vet inte varför så många är resistenta mot den standardbehandling, oftast cytostatika, som vi brukar ge. Det saknas idag studier som kan ge oss svar på vilka mekanismer som styr denna typ av lymfom jämfört med B-cellslymfom, som också är en aggressiv form av blod-

cancer men där det idag finns effektiv behandling, säger Thomas Relander, som träffar omkring tio patienter med T-cellslymfom per år i Region Skåne.

T-cellslymfom har jämfört med B-cellslymfom halkat efter när det gäller tillgång till nya läkemedel. Vid T-cellslymfom finns det endast ett fåtal etablerade antikroppsbehandlingar att ge och denna sjukdom regleras av andra, genetiska mekanismer än B-cellslymfom.

Just detta kan vara en möjlig förklaring till varför behandling med HDAC, histondeacetylshämmare kan fungera vid perifert, recidiverande och svårbehandlat T-cellslymfom. Dessa läkemedel påverkar genuttryck för tillväxt och delning av celler via delvis okända mekanismer.

Baserade på fas 2-studien BELIEF (120 patienter i en enarmad studie) är idag HDAC-läkemedlet belinostat godkänt av FDA i USA och finns även på licens i Europa. Tolv av patienterna i BELIEF-studien gick vidare till stamcells transplantation efter HDAC-behandling.

”KÄNNS HOPPFULLT”

– Vi vet ännu inte vilka patienter som kan få tillgång till denna typ av behandling som kan bana väg för stamcells transplantation, som ofta leder till goda resultat, säger Thomas Relander. Det av-

görs av toleransnivån för läkemedelskostnader på olika lokala sjukhus, nya läkemedel är ju ofta dyra. Men det känns förstås hoppfullt att det nu kan finnas en möjlighet att behandla vissa undergrupper av denna patientgrupp som inte har svarat på tidigare behandlingar och ibland har fått flera återfall. Förhoppningsvis är träffsäkerheten större med dessa nya HDAC-preparat. Vi skulle verkligen behöva ett genombrott gällande positiva behandlingsresultat för den här patientgruppen.

Endast omkring 100 patienter i Sverige får diagnosen T-cellslymfom varje år och det finns ingen exakt siffra på hur många patienter som lever med sjukdomen. För att kunna genomföra studier krävs ett betydligt större patientunderlag.

– Därför är det viktigt att etablera internationella forskningssamarbeten, vi har haft en del samarbeten med bland annat Tyskland och Nederländerna tidigare och det är några nya studier på gång. Vi håller bland annat just nu på med en nordisk studie med ett hundratal patienter som väntas starta under 2024, säger Thomas Relander.

EVELYN PESIKAN,
FRILANSJOURNALIST OCH
MEDICINSK SKRIBENT



FOTO: ROGER NELLSSJÖ



Nu flyttas **cancervård** ut från – *allt fler patienter bakom nytt grepp på Akademiska*

Antalet cancerpatienter fortsätter att öka och en av anledningarna är att det idag finns bättre behandlingar som gör att många patienter behandlas och lever längre. På Akademiska sjukhuset i Uppsala prövar man nu ett helt nytt grepp och flyttar ut vissa delar av cancervården från sjukhuset till en filial i Gränbystadens shoppinggalleria.



I januari 2024 öppnades filialen i Gränbystadens shoppinggalleria. Här kommer man att erbjuda både onkologiska och hematologiska behandlingar. Foto: Tom Meier

sjukhus till **shoppinggalleria**

Det ökande antalet cancerpatienter kräver både ökade personalresurser och lokalyta. Förut behandlades många cancerpatienter i slutenvården på Akademiska sjukhuset i Uppsala, men idag kommer de allra flesta in under dagtid för att få sina behandlingar. På den onkologiska be-

handlingsmottagningen ökar antalet cancerpatienter med cirka fem procent för varje år. Trots att enheten för Blod- och tumörsjukdomar flyttade in nya lokaler så sent som för tre år sedan visste man redan då att lokalerna inte kommer att räcka till på Akademiska sjukhuset i Uppsala.

••• ökat antal patienter kräver nya grepp



Att ge behandlingar i en vårdbuss gav insikter om vad som är viktigt för patienterna och vad man behöver tänka på när man flyttar ut vård från sjukhus. I vårdbussen arbetade personal från Akademiska sjukhuset i Uppsala och från Lasarettet i Enköping.

Det här är bakgrunden till att man 2021 startade projektet *Cancervård närmare hemmet*, ett samarbetsprojekt mellan Akademiska sjukhuset i Uppsala, Bristol Myers Squibb AB och Adxto Care AB. Under projektet var det bland annat viktigt ta reda på om det fanns möjlighet att ge behandlingar på annan plats än på sjukhuset. Det var även centralt att undersöka patientperspektivet, exempelvis ifall patienterna önskade få sin behandling närmare hemmet då vissa av patienterna i regionen reser långt för att få sina behandlingar. Ett återkommande och omtalat problem är också bristen på parkeringsplatser utanför sjukhuset vilket leder till att patienterna lägger mycket tid på att cirkulera runt för att hitta parkering. Under projektet intervjuades även vårdpersonal och representanter för patientorganisationer.

Projektet *Cancervård närmare hemmet* utmynnade i nya insikter och fyra olika förslag för att ta nästa steg och utveckla cancervården i Uppsala. Ett förslag handlade om att utveckla behandlingar i hemmet, ett annat förslag var att pröva en vårdbuss. De andra två förslagen handlade om att öppna en filial antingen i Uppsala eller Tierp, där det skulle kunna bli närmare för patienter från norra delen av regionen. Beslutet landade i att pröva vårdbussen och i och med det skapades ett nytt utvecklingsprojekt mellan Akademiska sjukhuset och Bristol Myers Squibb AB.

Under hösten 2022 placerades en vårdbuss utanför Lasarettet i Enköping och där vissa onkologiska och hematologiska behandlingar erbjöds till patienter boende i eller nära Enköping. Patienterna som behandlades i vårdbussen hade fått sina första två behandlingar på Akademiska sjukhuset i Uppsala och erbjöds sedan att få sina kommande behandlingar i vårdbussen.

ALLA VALDE VÅRDBUSSEN

Patienterna som behandlades i vårdbussen fick fylla i enkäter och på frågan om de ville ha sin nästa behandling på Akademiska sjukhuset i Uppsala, Lasarettet i Enköping eller i vårdbussen, svarade 100 procent vårdbussen. Anledningarna var att det var närmare till vårdbussen än till Akademiska sjukhuset i Uppsala. Dessutom upplevde flera att de inte kände sig lika sjuka när de behandlades i vårdbussen som när de vistades bland andra sjuka på ett sjukhus. Att vårdpersonalen fanns med under hela behandlingen gjorde också att de kände sig mer sedda. Vårdpersonalen upplevde att det var trångt i vårdbussen men också positivt att få mer tid med patienterna. Projektet utmynnade också i många insikter kring vad man behöver tänka på vid utflytt av vissa onkologiska och hematologiska behandlingar utanför sjukhus.

Nästa steg, efter att ha provat vårdbussen under hösten 2022, var att försöka hitta en vårdlokal i Uppsala. Drygt 60 procent av patienterna bor i Uppsala och därmed skulle en filial i Uppsala göra störst nytta och avlasta Akademiska sjukhuset. Under hösten 2022 dök en ledig vårdlokal i Gränbystadens shoppinggalleria upp som en möjlighet.

” Att våga tänka nytt och pröva nya arbetssätt är nödvändigt för att klara uppdraget att ta hand om alla framtida cancerpatienter.

Den 17 juni i år togs beslut av sjukhusstyrelsen för Akademiska sjukhuset att godkänna en behandlingsfilial i Gränbystaden, som ligger nära E4. Det är dessutom enkelt och gratis att parkera för patienterna. Behandlingsfilialen har en egen ingång, fyra behandlingsrum och tre mottagningsrum. De

behandlingar som kommer att erbjudas är immunterapi, anti-kroppsbehandlingar, enklare cytostatika, blodtappning, järninfusion, blodprovstagnation och blodtransfusion. Sjuksköterskor från Akademiska sjukhuset i Uppsala kommer att rotera veckovis till behandlingsfilialen i Gränbystaden.

VIKTIGT ATT PRÖVA NYA ARBETSSÄTT

Det är givetvis många utmaningar och frågeställningar som behöver lösas längs vägen.

I januari 2024 öppnade den nya behandlingsfilialen och förhoppningsvis kommer många nya insikter kommande år angående hur cancervård utanför sjukhus kan bedrivas på bästa sätt. Att våga tänka nytt och pröva nya arbetssätt är nödvändigt för att klara uppdraget att ta hand om alla framtida cancerpatienter.

Det är dessutom stor skillnad på att vara cancerpatient idag jämfört med kanske bara för 15 år sedan. Patienterna är mycket mer välinformerade och vill vara engagerade i sin egen vård och behandling. Deras fokus har vänt från att helt ligga på sjukdomen till att försöka leva ett så vanligt liv som möjligt. Att kunna erbjuda behandlingar som är mer tillgängliga än på sjukhuset är ett sätt för Akademiska sjukhuset att möta detta nya fokus.

THERESE MAGNUSSON CARLSSON,
PROJEKTLEDARE – BOT – AKADEMISKA SJUKHUSET,
THERESE.CARLSSON@AKADEMISKA.SE



SUSANNA CARLHEM,
PROJEKTLEDARE – BOT – AKADEMISKA SJUKHUSET,
SUSANNA.CARLHEM@EXTERNA.REGIONUPPSALA.SE



MARIA ANDERSSON ÖDMAN, BITRÄDANDE
VERKSAMHETSCHEF BOT – AKADEMISKA SJUKHUSET
MARIA.K.ANDERSSON@AKADEMISKA.SE



SHARMINEH MANSOORI, BITRÄDANDE SEKTIONSCHEF BOT,
ONKOLOGI – AKADEMISKA SJUKHUSET,
SHARMINEH.MANSOORI.MOGHADDAM@AKADEMISKA.SE



POSITIVA EFFEKTER AV ATT ÖPPNA BEHANDLINGSFILIAL:

- Effektiv och nära vård; enkelt för patienterna
- Möjlighet till fler studie- och regionpatienter
- Möjlighet att expandera sjukhuset
- Ökat samarbete mellan våra avdelningar
- Rekryterings- och karriärmöjligheter
- Kostnadseffektiv vård utanför sjukhuset
- Variation och arbetsglädje

Den **svenska modellen** för tidig diagnostik testas i **andra länder**



Prostatacancer är den vanligaste formen av cancer hos män. Nu startar ett europeiskt projekt, där Skånes universitetssjukhus ingår, för att hitta det effektivaste sättet att ställa en tidig diagnos. **Professor Anders Bjartell**, överläkare i urologi, beskriver här hur projektet lagts upp och hur Sverige blivit ett föregångsland vad gäller en framtida modell för smartare tidig diagnostik av kliniskt signifikant prostatacancer.

Screening för prostatacancer har utvärderats sedan många år där man i den europeiska studien (ERSPC; European Randomised Study for Prostate Cancer)¹ påvisat en signifikant överlevnadsvinst efter lång uppföljningstid och det bygger på att man inte tar ett enkelt PSA-blodprov utan att man återinbjuder män i en viss åldersgrupp att göra nytt PSA-test med två till tre års mellanrum om man inte vid första screeningen diagnostiserar en prostatacancer.

Med 18 års uppföljningstid måste 540 män bjudas in till screening och 18 män diagnostiseras för att reducera död på grund av prostatacancer med ett fall. Tydligast överlevnadsvinst såg man i den svenska kohorten av ERSPC² med kumulativ mortalitet på 1.55 % (95% CI, 1.29-1.86) i screeninggruppen jämfört med 2.13 % (95% CI, 1.83-2.49) i kontrollgruppen. Man fann att screening av 221 män och diagnos hos nio individer

Sverige är ett föregångsland om man ser till följsamheten av rekommendationerna att avstå omedelbar behandling vid lågrisk prostatacancer.

krävdes för att förhindra ett fall av död i prostatacancer. I den brittiska CAP-studien som randomiserade cirka 415 000 män med tio års uppföljning kunde man inte se någon överlevnadsvinst då man screenade med ett enkelt PSA-test³. I den amerikanska studien PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Screening Trial) där cirka 38 000 män screenats med PSA-test har inte visat någon överlevnadsvinst trots 17 års uppföljningstid⁴. Studien har kritiserats på grund av kontamination i kontrollgruppen där många män också hade tagit PSA-blodprov.

INTRESSET ALLT STÖRRE

Inställningen till screening för prostatacancer varierar mellan olika länder, men på senare år har ett större intresse väckts generellt i Europa. I Litauen har man redan infört en form av prostatacancer-screening. Det stora problemet med en screening för prostatacancer med PSA-prov är att man har orsakat överdiagnostik och överbehandling då man diagnostiserat små kliniskt insignifikanta tumörer. Det har dock blivit allt vanligare att man undviker omedelbar aktiv behandling och istället följer patienterna med aktiv monitorering eller med watchful waiting om det är en äldre sym-



tomfri man. Sverige är ett föregångsland om man ser till följsamheten av rekommendationerna att avstå omedelbar behandling vid lågrisk prostatacancer.

Inom ramen för EUs plan mot cancer publicerade man i december 2022 ett nytt förslag om rekommendationer av cancerscreening. Förutom tidigare rekommendationer om screening för bröstcancer, livmoderhalscancer och kolorektalcancer utökade man rekommendationerna och inkluderade även prostatacancer, lungcancer och magcancer⁵. I de nya rekommendationerna som föreslås ska EU-länderna bland annat utvärdera genomförbarheten och effektiviteten av organiserade program för prostatacancer-testning.

För fem år sedan rekommenderade Socialstyrelsen emot prostatacancerscre-

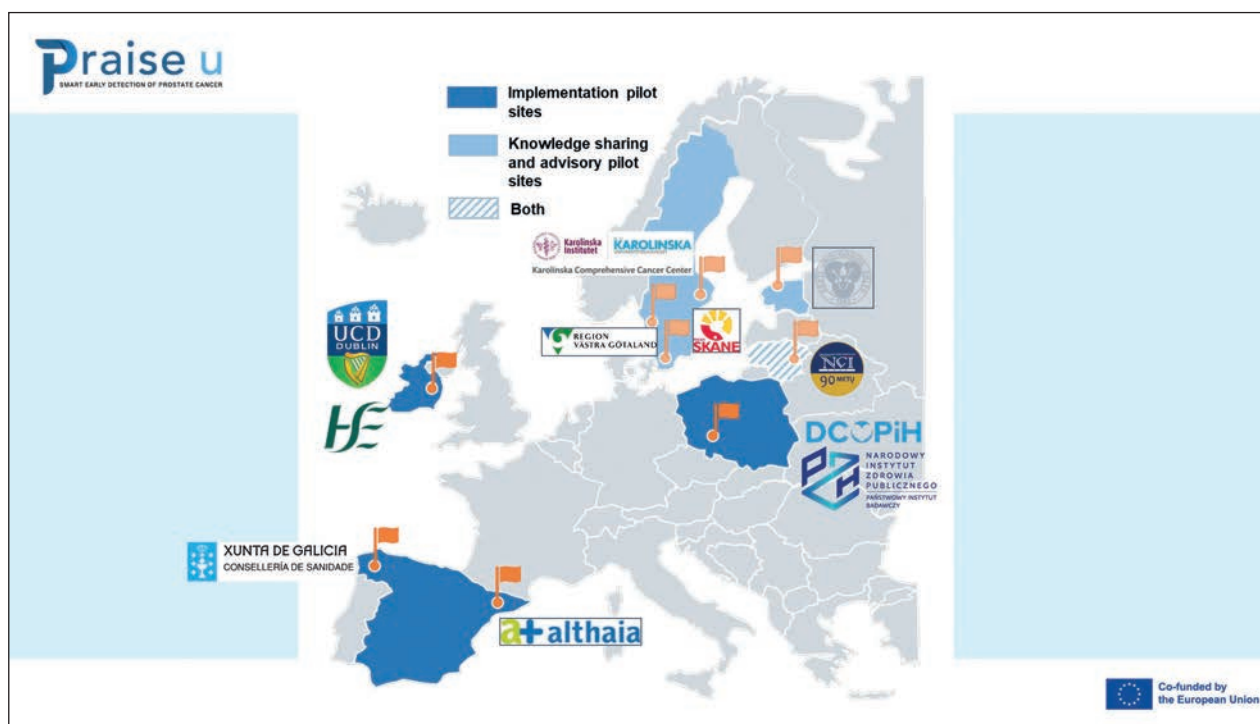
ening med ett enkelt PSA-blodprov, men man öppnade samtidigt dörren för en smartare väg för tidig diagnostik av prostatacancer. Organiserad prostatacancer-testning (OPT) är på väg att tillämpas i de flesta regioner i Sverige och Västra Götaland och Skåne var först ut med ett digitaliserat system⁶. En nationell databas har också inrättats för att samla in information om OPT, men också som en bas för forskning av hög kvalitet. Ett särskilt forskningskonsortium inom Sverige, SWECROPT, har också bildats.

SVERIGE VÄCKER UPPMÄRKSAMHET

Bland europeiska länder ligger Sverige långt framme med en alternativ metod för prostatacancerscreening och detta har redan väckt uppmärksamhet i Europa. Sedan ERSPC-, PLCO- och CAP-studi-

erna genomfördes har vi tagit upp riskbedömning, MR och även biomarkörer som viktiga delar i ett bättre system för att undvika överdiagnostik och överbehandling av prostatacancer. Från PROMIS⁷ och PRECISION-studierna⁸ har vi ökad kunskap om värdet av MR och riktade biopsier och viktiga studier från Sverige som också visat detta är STHLM3-MR⁹ och Göteborg-2-MR¹⁰.

European Association for Urology (EAU) har tagit ett initiativ och sökt bidrag från EU inom Horizon Europe-programmet. Projektet beviljades med cirka 10 miljoner euro och har akronymen PRAISE-U, (PRostate cancer Awareness and Initiatives for Screening in the European Union) (www.praise-u.eu)¹¹. Projektet startade den 1 april 2023 och ska vara avslutat den 31 mars 2026



Figur 2.

och genomförs i olika delar (Figur 1). EAU har tidigare publicerat en algoritm för prostatacancerscreening som inkluderar riskstratifiering och magnetkameraundersökning (MR)¹² i linje med svenska studier. Modellen har stora likheter med några av de algoritmer som används inom OPT och inkluderar både MR och PSA-densitet (PSA-värdet / prostatastorlek). Från Sverige är Region Skåne, Västra Götaland och Stockholm-

Gotland med som partners och framför allt kommer vi att bidra med vår erfarenhet från ovan nämnda studier och från OPT-programmet. PRAISE-U är ett relativt kort projekt och under det första året kommer det att ske en inventering bland europeiska länder hur inställningen är till prostatacancerscreening och om någon form av screening förekommer. Under andra året kommer fem pilotprojekt att startas, två i Spanien, ett i

Irland, ett i Polen och ett i Litauen (Figur 2). Under tredje året kommer projekten att utvärderas.

SKA HITTA FRAMTIDA MODELL

Det finns flera syften med PRIASE-U:

- att öka medvetenheten om för- och nackdelar med tidig upptäckt av prostatacancer
- att EUs medlemsländer ska kunna erbjuda en individanpassad metod av hög kvalitet för tidig diagnostik av prostatacancer hos män som har nytta av tidig behandling
- att identifiera lämpliga algoritmer som kan harmoniseras mellan olika länder och vara kostnadseffektiva med det slutliga målet att minska mortaliteten och undvika opportunistisk screening, överdiagnostik och överbehandling
- att minska förekomsten och utbredningen av metastaserad prostatacancer och samtidigt öka livskvaliteten hos patienter och deras anhöriga
- att identifiera skräddarsydda rekommendationer för screeningstrategier med hänsyn till särskilda riskgrupper och en stegvis riskbaserad strategi för tidig diagnostik där man inkluderar riskbedöm-

WP 1: Koordinering av projektet.

WP 2: Uppbyggnad av kunskapsbas, där man analyserar behovet av tidig diagnostik, bedömning av psykosociala effekter och indikatorer av hur effektiv screening är.

WP3: Bedömning av vilka varianter av screening som finns idag och utarbetande av pilotförsök som anpassar sig efter varje enskilt center.

WP 4: Genomförande av fem pilotstudier, implementering, kunskapsutbyte mellan centra och uppbyggnad av databas. Ett viktigt moment är patientmedverkan.

WP 5: Utvärdering av projektet och bedömning av hållbarhet baserad på resultat från pilotförsöken. Avslutningsvis en kostnadseffektsbedömning.

WP 6: Kommunikation, spridning och förmedling av resultaten.

Figur 1.



Bland europeiska länder ligger Sverige långt framme med en alternativ metod för prostatacancerscreening och detta har redan väckt uppmärksamhet i Europa.

ningar och bildundersökningar, framför allt MR.

Sammanfattningsvis är Sverige ett föregångsland i Europa för att hitta en bättre väg för tidig diagnostik av prostatacancer med en kostnadseffektiv metod som samtidigt undviker överdiagnostik och överbehandling. Det kan också framhållas att vi i Sverige är utmärkta på att avstå omedelbar behandling efter diagnos av en kliniskt icke signifikant prostatacancer. Många länder följer oss och vårt bidrag till PRAISE-U och hur vi arbetar mot en framtida modell för smartare tidigdiagnostik av kliniskt signifikant prostatacancer.

REFERENSER

- Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, et al. A 16-yr follow-up of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019;76:43–51.
- Frånlund M, Månsson M, Godtman RA, Aus G, Holmberg E, Kollberg KS, Lodding P, Pihl CG, Stranne J, Lilja H, Hugosson J. Results from 22 years of Followup in the Göteborg Randomized Population-Based Prostate Cancer Screening Trial. *J Urol*. 2022 Aug;208(2):292–300.
- Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, Lane JA, Noble S, Oliver SE, Evans S, Sterne JAC, Holding P, Ben-Shlomo Y, Brindle P, Williams NJ, Hill EM, Ng SY, Toole J, Tazewell MK, Hughes LJ, Davies CF, Thorn JC, Down E, Davey Smith G, Neal DE, Hamdy FC; CAP Trial Group. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Mar 6;319(9):883–895CAP
- Pinsky PF, Miller E, Prorok P, Grubb R, Crawford ED, Andriole G. Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian randomized cancer screening trial. *BJU Int*. 2019 May;123(5):854–860.
- European Commission. Europe's Beating Cancer Plan. In: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/non_communicable_diseases/docs/eu_cancer-plan_en.pdf 2021
- Alterbeck M, Järbur E, Thimansson E, Wallström J, Bengtsson J, Björk-Eriksson T, Bjartell A, Bratt O, Jiborn T, Arnsrud Godtman R. Designing and Implementing a Population-based Organised Prostate Cancer Testing Programme. *Eur Urol Focus*. 2022 Nov;8(6):1568–1574
- Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017;389:815–22.
- Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budäus L, Hellawell G, Hindley RG, Roobol MJ, Eggeger S, Ghei M, Villers A, Bladou F, Villeirs GM, Virdi J, Boxler S, Robert G, Singh PB, Venderink W, Hadaschik BA, Ruffion A, Hu JC, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja SS, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams NR, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore CM; PRECISION Study Group Collaborators. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1767–1777. Nordström et al *Lancet Oncol* 2021
- Hugosson J, Månsson M, Wallström J, Axcróna U, Carlsson SV, Egevad L, Geterud K, Khatami A, Kohestani K, Pihl CG, Socratous A, Stranne J, Godtman RA, Hellström M; GÖTEBORG-2 Trial Investigators. Prostate Cancer Screening with PSA and MRI Followed by Targeted Biopsy Only. *N Engl J Med*. 2022 Dec 8;387(23):2126–2137
- Nordström T, Discacciati A, Bergman M, Clements M, Aly M, Annerstedt M, Glaessgen A, Carlsson S, Jäderling F, Eklund M, Grönberg H; STHLM3 study group. Prostate cancer screening using a combination of risk-prediction, MRI, and targeted prostate biopsies (STHLM3-MRI): a prospective, population-based, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2021 Sep;22(9):1240–1249.
- Van Poppel H, Roobol MJ, Chandran A. Early Detection of Prostate Cancer in the European Union: Combining Forces with PRAISE-U *Eur Urol*. 2023 Dec;84(6):519–522.
- Van Poppel H, Hogenhout R, Albers P, van den Bergh RCN, Barentsz JO, Roobol MJ. A European Model for an Organised Risk-stratified Early Detection Programme for Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2021 Oct;4(5):731–739.

ANDERS BJARTELL, PROFESSOR, LUNDS UNIVERSITET.
ANDERS.BJARTELL@MED.LU.SE





RCC:s nationella screeningsamordnare Elin Ljungqvist gläder sig åt det positiva resultatet av höstens informationskampanj om vikten av att delta i screening.

Informationskampanjen i höstas ökade viljan att delta i screening

Under september 2023 pågick en informationskampanj om nyttan med screening – ett samarbete mellan Regionala cancercentrum (RCC), 1177 och regionerna. Utvärderingen visar nu att kampanjen har ökat kunskapen bland invånarna och höjt motivationen att delta i de nationella screeningprogrammen.

Informationskampanjen bestod bland annat av digital annonsering och affischer, inlägg på sociala medier och bildspel till väntrumsskärmar och liknande.

— Det är fantastiskt roligt att se att så många upplever att kampanjen har ökat deras kunskap om screening för tidig upptäckt av cancer, säger Elin Ljungqvist, RCC:s nationella screeningsamordnare. Det var precis det mål vi hade med kampanjen – att sprida medvetenhet och kunskap som kan göra skillnad i människors liv.

Undersökningen visar även att kampanjen har ökat viljan att screena sig hos både män och kvinnor.

– 70 procent av de tillfrågade kvinnorna födda utanför Europa svarar att kampanjen har ökat deras vilja att delta i screeningprogrammen, säger Elin Ljungqvist. Det känns extra roligt då vi ser i studier att om man är född i Sverige eller inte kan – tillsammans med andra faktorer – påverka inställningen om man deltar i ett screeningprogram eller inte när man blir kallad.

RCC beviljar medel för förbättringar – efter **extra satsning på cancervård**

220 miljoner till förbättringsprojekt i cancervården – det är en av de satsningar som är inskrivna i årets canceröverenskommelse. Pengarna delas ut av RCC och ska gå till insatser som förbättrar tillgängligheten och insatser som stärker rehabilitering och palliativ vård för barn och vuxna.

Kjell Ivarsson, nationell cancersamordnare, lyfter fram att jämlik vård, tydliga resultat och patientnära arbete står i fokus. Han ser fram emot en stor bredd i ansökningarna.

– Jag hoppas på att vi får in ansökningar från verksamheter som har nya idéer på arbetssätt som underlättar arbetet, tar bort onödiga moment, minskar dubbelarbete och liknande. Men jag hoppas också att verksamheterna tar chansen att pröva arbetssätt som redan är införda någon annanstans med goda resultat. Under hela SVF-satsningen har vi samlat goda exempel. Vi ger gärna medel till initiativ som vill inspireras av dem.

Drygt halva summan, sammanlagt 120 miljoner kronor, ska gå till ”initiativ som syftar till att främja tillgängligheten inom bildiagnostiken och patologi samt till en högre måluppfyllelse av det nationella ledtidsmålet för SVF”. Den andra

halvan, sammanlagt 100 miljoner kronor, ska gå till initiativ som bidrar till att införa de olika vårdprogrammen för rehabilitering och palliativ vård för både barn och vuxna.

De verksamheter som vill ansöka om medel ska vända sig till sitt RCC.

– Alla sex RCC kommer att använda samma mall för ansökningarna och vi samarbetar för att göra ansökningsprocessen så enkel och effektiv som möjligt, säger Kjell Ivarsson. Just nu diskuterar vi också gemensamma principer för vilka initiativ som vi ska premiera. Men det är respektive RCC som tar emot ansökningar och beslutar om vilka initiativ som ska få medel i varje sjukvårdsregion. Besluten ska fattas nära verksamheterna, av dem som har kännedom om vilka behov som finns och vilka problem som behöver lösas.

TEXTER: ULRIKA BERG ROOS



Kjell Ivarsson, nationell cancersamordnare, hoppas på en stor bredd i ansökningarna om medel till förbättringsprojekt.



Utvärdering av statistiska

Nyligen kom en medelålders kvinna – ganska uppskadd – med en rapport från ett laboratorium i USA. Hon hade skickat dit lite blod och en ganska stor summa pengar varefter ett mycket stort antal genanalyser gjorts och en datoralgoritm rapporterat att den största risken för henne att få cancer förelåg för *pancreatic cancer*. Risken var angiven i procent och det var många nollor före den angivna siffran, men den var större än den för *breast cancer*, *colorectal cancer* och så vidare (glädjande nog hade hon ingen risk alls för prostatacancer, vilket angivits särskilt).

Om vi utgår från att de siffror det amerikanska laboratoriet hade var korrekta – vilket borde föranleda en diskussion i sig – kan man undra vad siffror som dessa kan och ska användas för. Rimligen grundas de i att någon stor databas med tusentals personers gener matchats mot resultat i någon annan stor databas där diagnoser, dödsorsaker med mera framgår. Har man tillräckligt stora databaser så kommer det med statistiskt signifikant säkerhet (sic!) att påvisas några korrelationer – kanske mycket svaga men ändå statistiskt signifikanta. Korrelationernas styrka eller svaghet kan man aldrig begära att en lekman ska förstå, oftast inte ens en rimligt välutbildad läkare. Dock kan man säga att en grupp av (friska, symptomfria) personer med en gen eller en kombination av gener har x gånger större sannolikhet att få en viss sjukdom än de som inte har denna gen eller grupper av gener. Detta kan vi kalla ”vetenskapliga” sanningar, men det kan ifrågasättas vad som i detta sammanhang menas med ordet *sanning*.

För det första har ordet *signifikant* fått en särskild betydelse i vetenskapliga sammanhang. Enligt ordböckerna kommer ordet signifikans med adjektivet signifikant av ett latinskt ord som betyder ”beteckna, betyda”. Adjektivet kan vardagligt översättas med betydelsefull. Statistiskt signifikant och statistiskt säkerställt (skillnad) kan användas synonymt. Arbeträtt har man emellertid satt gränsen för ”säkerställt skillnad”

till att risken att skillnaden inte är sann – utan slumpmässig – till en på 20 eller mindre (samtidigt som man inte ur filosofisk utgångspunkt inte säga att $p < 0,01$ är en mer säker skillnad än $p < 0,01$ – båda visar att risken att slumpen har avgjort resultatet är mindre än den gräns man testade, det vill säga en risk på 20 eller en risk på 100). Själva den statistiska grunden betyder emellertid att med användande av ordet *signifikant* har vi accepterat att det vi säger är sant har en stor risk att inte vara det i ett fall av 20 (om vi väljer $p < 0,05$). Mäter vi 40 gånger fördubblas risken att vi har fel och gör vi 100 mätningar borde statistiken lura oss i fem fall (statistiskt!). Märk särskilt att ”vi” valt intellektuellt förståeliga tal som 5, 100 och 1 000 istället för 7, 17 och 77, men valet är snarare gjort på psykologisk grund än på matematik eller logik.

Om man nu matar in tusentals data och ställer dem mot tusentals andra data är sannolikheten signifikant (!) att man får fram korrelationer som egentligen beror på slumpen. Ju mer statistiska beräkningar man gör, desto fler ”statistiska sanningar” är i verkligheten beroende på slumpen – samtidigt som man måste hålla i minnet att de flesta ”signifikanserna” (statistiskt sett 19 av 20) inte är beroende av slumpen. Det krävs alltså ett visst mått av intellektuell bedömning för att förstå de data som statistikerna och statistiken ger oss (vi måste ju inse att det mycket väl kan finnas verkliga, sanna, korrelationer trots att statistikerna inte kan visa det i ”signifikanta” siffror – om sannolikheten är 80 procent att en häst skulle vinna vore väl de flesta totalisatorbiträna beredda att satsa stora pengar på den).

I nästa steg måste vi bestämma oss för vilken säkerhetsgrad vi behöver för att exempelvis sätta in en behandling. Det nuvarande teststickorna för urinprov lär ha en säkerhet i sina svar på 95 procent, men fortsätter vi med att göra en urinodling mer än halverar vi osäkerheten – men vi når inte 100 procent, inte ens om vi gör två separata odlingar. Men, en sä-



sanningar på individnivå

kerhet på 95 procent räcker för att sätta in urinvägsantibiotika om patienten har symtom på urinvägsinfektion på kvinnor enligt Socialstyrelsen (som samtidigt ifrågasätter om alla UVI på i övrigt friska kvinnor bör behandlas). Vill man utesluta urinvägsinfektion efter en "negativ" sticka bör man ofta göra en urinodling också om man vill vara riktigt säker (fortfarande dock inte hundra procent säker, men säker med mycket stor sannolikhet). Exemplet ovan tagna i en situation där ett felaktigt behandlingsval i så gott som alla fall inte ger några allvarliga konsekvenser utan konsekvenser som kan rättas till i efterhand.

Inom onkologin är förutsättningarna nästan alltid helt annorlunda. Felaktiga beslut kan få mycket allvarliga konsekvenser och konsekvenser som kanske inte kan rättas till senare. Säkerheten måste således vara större – och innebörden mer precis. Samma test kan emellertid ha helt olika förutsättningar i olika situationer, medan p-värdena är lika. Tumörmarkörer kan exempelvis ha ett värde i en uppföljning av behandlad tumorsjukdom, men räcker nästan aldrig för att ställa diagnos. Man kan således inte ta ett CEA för att avgöra om en patient har koloncancer eller inte och ett högt CA 19-9 är inte tillräckligt för att bekräfta att patienten har pankreas-cancer. Om däremot en patient blivit radikalopererad för prostatacancer och har ett stigande PSA har det ett betydande (signifikant?) värde liksom för den unge mannen som har ett stigande AFP efter att testikelcancer opererats bort. Samma test, samma vetenskapliga exakthet, men helt olika förutsättningar och därmed krav på olika säkerhet.

Om man då återgår till frågeställningen till hur man ska se på statistiskt signifikanta risker för en individ att få en viss cancertyp måste man konstatera att det kan vara en sanning på gruppnivå, men att det inte är en sanning på individnivå. Om man dessutom lägger till att den genetiskt testade personen kan avlida av infektionssjukdomar, hjärt-kärlsjukdomar,

olyckor och annat inser man snabbt att den genetiska undersökningen i princip är näst intill värdelös trots att den kan generera många statistiska stjärnor i en tabell. Om man till detta lägger att det är svårt för läkaren att stå emot att inte göra en MR av pankreas när patienten kommer med sitt resultat på papper – (för patienten skulle det vara fullständigt orimligt om man inte gjorde det) även om det rimligen finns andra patienter (med symtom) som borde prioriteras före. Om det då visar sig att undersökningen utfaller negativt – det vill säga att man inte hittar några sjukdomstecken i pankreas – kommer ju patienten ändå att inse att risken finns kvar i minst lika hög grad som tidigare (minst eftersom cancerrisken ökar med åldern) och kommer då att önska nya undersökningar och nya undersökningar och nya undersökningar. Det innebär att man skapat en "artificiell" rädsla och en källa till dyr resursåtgång som aldrig går att stoppa.

Den oetiska delen i berättelsen är naturligtvis att vetenskapliga rådgivare och kanske kliniker hjälper ekonomiska entreprenörer att profitera på människors rädsla för cancer. Det är omoraliskt och gör att också den kliniska trovärdigheten i andra sammanhang riskerar att bli skadad – och hur ska man argumentera för välunderbyggda cancerscreening-undersökningar när man förkastar genetiska studier som undersöker alla cancerformer? Det värsta är emellertid att man profiterar på oskyddade människor under den vetenskapliga manteln, en vetenskap där statistik ingår som en metod men som missbrukat kan ge upphov till skada för både individ och samhälle.

ÅKE ANDRÉN SANDBERG



Svåra besked om sjukdom är inte bara tunga att ta emot. För den som ger beskedet är utmaningarna också stora. Det vittnar 22 djupintervjuade läkare om i en ny studie från Lunds universitet.

Studien är publicerad i den vetenskapliga tidskriften *Qualitative Health Research*.

Här beskriver **Mattias Tranberg**, psykolog och forskare vid Institutionen för kliniska vetenskaper i Lund och Palliativt utvecklingscentrum vid Lunds universitet, den senaste kunskapen på detta viktiga område.

Så ser utmaningarna ut lämna **svåra besked**

De flesta människor föredrar att ge goda nyheter framför dåliga, men läkare måste ofta lämna svåra besked som en del av sitt jobb – inte sällan innan patienten upplever symtom.

För snart 40 år sedan definierade Robert Buckman svåra besked som "all information som har en allvarlig och negativ effekt på en individs syn på sin framtid" i artikeln "Breaking

bad news: why is it still so difficult?"¹. Sedan dess har utveckling pågått runtom i världen. I England infördes tidigt workshops för svåra samtal (Maguire & Faulkner, 1988) och i USA utvecklades protokoll som SPIKES (Baile, Buckman, Lenzi, Glober, Beale & Kudelka, 2000), och kurser i kommunikation för svåra samtal, till exempel *VitalTalk* och *Comski*², och *De Nödvändiga Samtalen* i Sverige³. Dessa kurser och workshops



för läkare som ska **om sjukdomar**

syftar till att ge läkare en struktur att följa vid svåra samtal, och ett sätt att bemöta känslouttryck hos patienten. Randomiserade studier visar att vårdpersonal som har genomgått kommunikationsträning är mer benägna att visa empati gentemot patienter, men det finns hittills ingen evidens att sådana kurser har någon effekt på utmattning hos läkare, patientnöjdhet, eller patienters uppfattning av läkarens kommuni-

kationsfärdighet⁴. Numera uppmuntras läkare att inleda samtal om allvarlig sjukdom med sina patienter tidigare i förloppet, vilket har lett till mindre ångest och depressiva symtom hos vissa patienter, men för klinikerna är det fortfarande svårt att diskutera prognos med patienter och att bemöta deras känslor⁵. Fynd från flera olika studier i olika sammanhang visar att de som tar emot dåliga besked klandrar budbärarna,

upplever dem som mindre empatiska och till och med tillskriver dem onda avsikter, även när status quo är utom deras kontroll^{6,7}. Läkare väntas uppmuntra och tillåta patienter att uttrycka sina känslor inom rimliga gränser, men blir själva sårbara och ett flertal studier visar att de får fysiska stressreaktioner, såväl som känslor av skuld, ångest, utmattning, otillräcklighet och frustration^{8,9}. Mot denna bakgrund kan man fråga om det verkligen endast är fråga om att överföra informationen på rätt sätt. För att besvara frågan om varför det fortfarande är så svårt genomförde vi en fenomenologisk studie av att ge svåra besked utifrån läkares erfarenhet. Genom att djupintervjua 22 läkare som antingen var färdiga specialister eller i slutet av sin ST-utbildning inom en mängd olika områden kunde vi fånga de element som alltid var närvarande i fenomenet att ge ett svårt besked.

DELTAGARNA I STUDIEN

Kön: 16 kvinnor och 6 män

Ålder: 30–55 år

Specialiteter: Geriatrik, infektionsmedicin, internmedicin, kardiologi, neurologi, neurokirurgi, onkologi, oftalmologi, pediatrik, palliativ medicin, psykiatri, reumatologi och öron-näsa-hals.

Överlag framstår det som att det är en *relationell process* att lämna ett svårt besked. Denna process består av fem sammanlänkade delar: *Att bli den dåliga budbäraren, Att förvänta sig det oförutsägbara, Att stå på scen, Att hantera hopp professionellt och Att ha omsorg om den känslomässiga relationen.*

ATT BLI DEN DÅLIGA BUDBÄRAREN

Alla deltagarna i studien såg det som sin uppgift att informera patienterna så varsamt som möjligt, men oundvikligen blev de ändå den dåliga budbäraren:

”Jag satte mig in i deras situation, en riktigt dålig diagnos och med små barn i familjen. Det var nästan så att jag ville gå hem. Hur kan jag meddela detta – på ett bra sätt?”

Med tanke på allvaret och ansvaret det innebär att ta sig an rollen som den dåliga budbäraren var det viktigt för läkarna att känna patienten sedan tidigare, att ha en närstående närvarande, att ha ett avskilt rum att prata i, att ha hunnit läsa på och förbereda sig och att ha tillräckligt med tid för samtalet. Tyvärr var det inte alltid möjligt, vilket ledde till starka känslor av stress och frustration.

Även när läkarna kände patienten och deras närstående, och hade haft tid att förbereda sig kunde de inte i förväg veta hur reaktionen skulle bli. De blev ofta måltavla för patienters och närståendes smärta vilket ledde till stress och osäkerhet:



Själva ögonblicket då läkarna delgav svåra besked uppfattades typiskt som ett slags framträdande, läkarna behövde vara koncentrerade, alerta, närvarande, utan att låta den egna rädslan eller nervositeten lysa igenom.

”De blev arga och ifrågasättande gentemot mig, vilket gjorde mig stressad och... ja, jag kunde inte lämna beskedet med den auktoritet som situationen krävde.”

En del av läkarna oroade sig för sådana situationer medan andra tyckte att det var okej att patienter och närstående ”sköt budbäraren”, eftersom vårdgivarens besvär inte skulle vara i fokus. Oavsett fanns det många andra erfarenheter som ledde till stress och osäkerhet, som när mottagaren inte visade någon känsloreaktion alls, vilket fick läkarna att undra om budskapet hade gått fram. Det kunde alltså vara en lättnad för läkarna när patienterna eller närstående grät, eftersom de då visste att de hade förstått och tagit emot informationen.

ATT STÅ PÅ SCEN

Själva ögonblicket då läkarna delgav svåra besked uppfattades typiskt som ett slags framträdande, läkarna behövde vara koncentrerade, alerta, närvarande, utan att låta den egna rädslan eller nervositeten lysa igenom. Vissa hade sett hur andra läkare hade lämnat besked på ett brutalt sätt, vilket motiverade dem till att inte göra likadant. För att göra det väl kände läkarna att de behövde vara närvarande inte endast i den professionella rollen – utan mest av allt som människor.

”Så om du ska samspela med folk, antingen teater eller musik eller vad du nu gör, så måste du på något sätt anpassa dig, du måste vara lyhörd för vad som händer, i situationen. Och det tycker jag man måste vara också när man levererar den här typen av besked, därför att du vet inte exakt vad de kommer att säga, eller tycka, eller hur de ska reagera... och jag kan vara personlig. Att stå på scen betyder inte att du har en fasad eller är opersonlig.”

En del av läkarna oroade sig för att öka på patientens stress om de inte levde upp till patientens förväntningar, om de inte kunde besvara alla frågor och en beskrev det som att:

”Jo, alltså, man får lite ångest av att möta personer som förväntar sig att du ska förklara världen för dem, och den världen har precis ändrats för evigt.”

En del av de mer erfarna läkarna beskrev att de med tiden lärt sig att skifta perspektiv från vad de ”behövde berätta” till ”vad patienten vill veta”. Tidigare i sin karriär hade fokus varit mer på själva budskapet än på mottagaren vilket i efterhand kändes som ett plågsamt misslyckande. Även de som kände sig relativt trygga i att ge svåra besked var medvetna om att utfallet var oförutsägbart och att det skulle komma tillfällen då det inte gick bra.

ATT HANTERA HOPP PROFESSIONELLT

Början att ge svåra besked bestod delvis av att hantera patienternas och de närståendes hopp – framför allt när utsikterna inte alls var bra. En del läkare kände att de behövde anpassa informationen för att lämna kvar lite utrymme för hopp. Att bevara hopp kunde också innebära att omvandla från hopp om bot till hopp om att tiden som är kvar kan bli så bekväm som möjligt.

I de fallen kände läkarna att de hade en gemensam utgångspunkt med patienterna, men det hände också att de behövde hantera orealistiska hopp. Det var inte möjligt att genomföra någon planering när patienten inte alls var med på var de befann sig:

”Så det är det, de kanske själva tror att ‘jag ska bli den förste som överlever’ eller ‘nu ska jag ta min bucketlist och liksom leva livet’, men jag, jag vet vad som ligger framför dem.”

När det gällde patienter påverkades hoppet oftast av hur patienten mätte fysiskt, de hade en direkt upplevelse av hur sjukdomen utvecklades, till skillnad från närstående. Som en följd av det var läkarna medvetna om att närstående kunde stå emot information på ett annat sätt, vilket skapade stress och ibland förvirring, när en närstående kunde agera som om den

inte alls hade blivit informerad om läget och krävde meningslösa insatser.

ATT HA OMSORG OM DEN KÄNSLOMÄSSIGA RELATIONEN

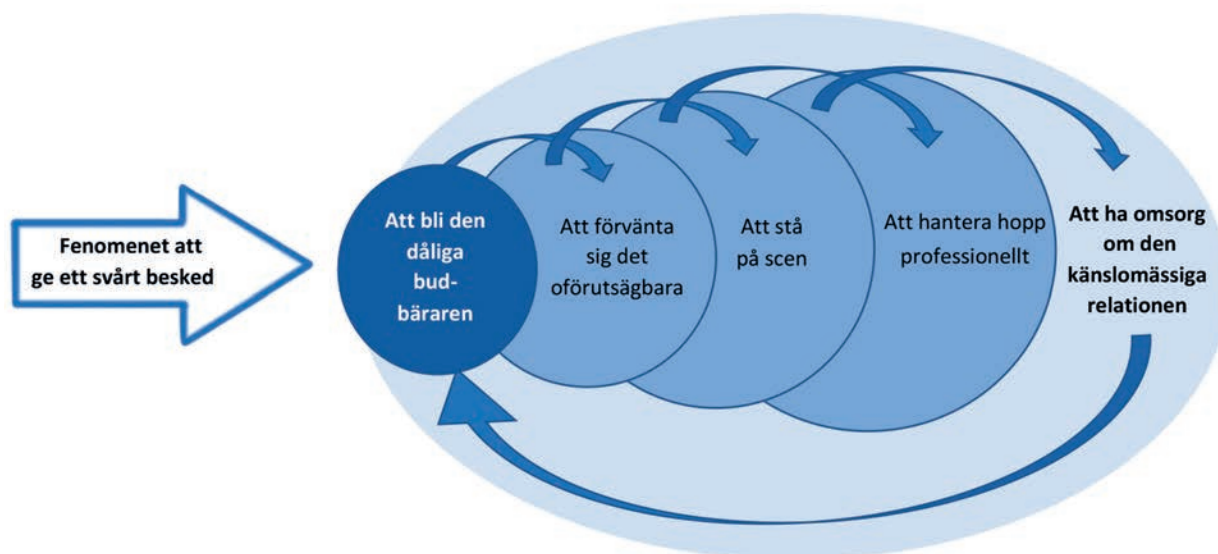
Mer än något annat var läkarna i studien måna om att ha en så god relation som möjligt med sina patienter, fast de ibland tyckte det kunde vara svårt att kombinera med att vara den dålige budbäraren. I de fallen föreställde de sig att patienten klandrade dem för den skada som realiserats, vilket gjorde det svårt att fortsätta behandla patienten. Då kunde det vara lämpligt att en kollega fick ta över:

”De känner att man liksom har jobbat emot dem, och så tänker jag också i vissa såna här sammanhang, att...man kanske inte kan vara den som kommer med kniven och sen ska trösta.”

Men när relationen gick att bevara trots det svåra beskedet tog läkarna ofta rollen som medmänniska. Vid sådana tillfällen kunde de bry sig om mer än endast sjukdomen och dess symtom, de kunde lyssna på patients historia, styrkor och bekymmer:

”Men sen så har jag liksom ... dels i takt med att jag har börjat arbeta och blivit äldre, och väl mognat. Eh, så ... börjat liksom mer finna en ... ja, men tycka att det finns något fint i att faktiskt våga lyssna på människors historia... även om jag inte kan ... kanske kan göra någonting konkret åt det, så... det låter nästan klyschigt, men att många människor tycker det är skönt att bara få berätta om sin situation och få känna att någon faktiskt lyssnar och tar dem på allvar.”

Att vara känslomässigt nära patienter på det viset kom med ett pris, och läkarna behövde hantera sina egna reaktioner också. När patienten påminde om dem själva eller någon i deras närhet blev deras egna reaktioner starkare, och vissa läkare upplevde att de kunde möta patienterna genom att dela deras sorg. Genom att inse att det inte handlade om deras egna



••• samtal som ställer krav

lidande hade de accepterat att de själva kunde bli ledsna eller radda:

"Alltså nu bryr jag mig inte så mycket om... jag kan förstå att jag blir ledsen, jag kan förstå att jag blir skrämmd, men det är inte jag som lever vidare med det här samtalet."

Andra läkare hade upplevt sig själva ha kommit för nära patienter och valde att hålla en viss distans:

"Alltså jag vill inte sätta mig in för mycket i hur patienten känner och att det är jobbigt för henne, det blir för jobbigt för mig själv. Jag tycker inte att jag är kall som person eller så, men det ... det är liksom lite ... det är väl en försvarsmekanism."



” Resultaten från studien visar att ge svåra besked består av mer än endast kommunikation, det är en komplex relationell process.

EN RELATIONELL PROCESS

Att ge ett svårt besked börjar när läkaren bedömer att patienten behöver få reda på sakernas tillstånd, vilket innebär att läkaren blir den dålige budbäraren. Senare antar läkaren ett sinness tillstånd där den förväntar sig det oförutsägbara, eftersom de inte kan veta hur patienten kommer att reagera. På så vis upplevs deras senare agerande som att stå på scen, inte en gång utan återkommande i takt med sjukdomens utveckling. Därför kommer läkaren förr eller senare att behöva hantera hopp professionellt genom att balansera vad patienten behöver veta mot att bevara utrymme för hopp. Oavsett om läkaren

kommer nära patienten för att stödja den eller håller distans för att skydda sig själv, är omsorgen om den känslomässiga relationen grundläggande i processen, i annat fall hade det inte funnits något dåligt i att ge det svåra beskedet. Likadant hade läkarna inte behövt bry sig om reaktionen, sitt eget framträdande eller att bevara hoppet.

SLUTSATS AV STUDIEN

Resultaten från studien visar att ge svåra besked består av mer än endast kommunikation, det är en komplex relationell process. Ändå visar våra fynd att läkare ibland måste ge svåra besked utan att ha haft tid att förbereda sig och ofta utan att känna patienten sedan tidigare. De omständigheterna skapar mer stress än nödvändigt i en redan påfrestande situation. Medicinsk utbildning är fortfarande starkt präglad av den biomedicinska modellen snarare än av mänskliga relationer, som ju är essensen av hälsovård.

Läs studien i sin helhet: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10497323231197534>

REFERENSER

1. Buckman, R., Breaking bad news: why is it still so difficult? Br Med J (Clin Res Ed), 1984. 288(6430): p. 1597-9.
2. Johnston, F.M. and M. Beckman, Navigating difficult conversations. Journal of Surgical Oncology, 2019. 120(1): p. 23-29.
3. Danielsson, A., et al., Svåra samtal med patienter tränas på kurs med skådespelare: En medveten strategi hjälper både läkare och patient. Lakartidningen, 2016. 113(47).
4. Moore, P.M., et al., Communication skills training for healthcare professionals working with people who have cancer. 2018.
5. Geerse, O.P., et al., A Qualitative Study of Serious Illness Conversations in Patients with Advanced Cancer. J Palliat Med, 2019. 22(7): p. 773-781.
6. Tranberg M, Ekedahl H, Fürst CJ, Engellau J. The influence of "bad news" and "neutral/good news" on patients' perception of physician empathy during oncology consultations. Cancer Med. 2024; 13:e6903. doi:10.1002/cam4.6903
7. John, L.K., H. Blunden, and H. Liu, Shooting the messenger. Journal of Experimental Psychology: General, 2019. 148: p. 644-666.
8. Studer, R.K., B. Danuser, and P. Gomez, Physicians' psychophysiological stress reaction in medical communication of bad news: A critical literature review. International Journal of Psychophysiology, 2017. 120: p. 14-22.
9. Bousquet, G., et al., Breaking bad news in oncology: A meta-synthesis. Journal of Clinical Oncology, 2015. 33(22): p. 2437-2443.

MATTIAS TRANBERG, PSYKOLOG OCH FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER I LUND OCH PALLIATIVT UTVECKLINGSCENTRUM, LUNDS UNIVERSITET, MATTIAS.TRANBERG@MED.LU.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



TAKE CONTROL OF RCC WITH CABOMETYX® + nivolumab

TAKE CONTROL OF THE DISEASE

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

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

*mOS: 49.5 vs 35.5 mo $p < 0.0001$. mPFS: 16.6 vs 8.4 mo $p < 0.0001$. ORR: 56 vs 28%.

TAKE CONTROL OF THE TREATMENT EXPERIENCE

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

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

CABOMETYX® är godkänt för behandling av avancerad njurcancer (Renal Cell Carcinoma, RCC):

- hos behandlingsnaiva vuxna med intermediär eller dålig prognos
 - hos vuxna efter tidigare vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF)-riktad behandling.
- I kombination med nivolumab som första linjens behandling av vuxna.

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

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

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