



UPPSALA KONSERT & KONGRESS UPPSALA KONSE

41st Nordic Hematology Spring Meeting, 21–23 April 2010, Uppsala

Askmolnet hängde hotfullt över hematologerna

En vecka före det årliga nordiska hematologmötet nådde askmolnet från vulkanutbrottet på Island Skandinavien. Trots hotet mot tillresande föreläsare och deltagare lyckades Svensk förening för hematologi genomföra ett i stort sett intakt program. Mötet, som här refereras av överläkare **Honar Cherif**, Akademiska sjukhuset Uppsala, hade fokus på KLL, myelom och MPD.

Det nordiska hematologivårsmötet på Uppsala konsert och kongresshus ägde rum med i stort sett oförändrat program, trots det kaos i flygtrafiken med inställda flyg och stängda flygplatser som följde på vulkanutbrottet på Island. Askmolnet över Europa ledde till att några av de inbjudna nyckelföreläsarna inte kunde närvara på konferensen. Ett utomordentligt arbete av organisationskommittén inom Svensk förening för hematologi, med docent Martin Höglund i spetsen, kunde rädda mötet och leverera en högt kvalificerad vetenskaplig träff med i stort sett oförändrat program.

På konferensen var det fokus på kronisk lymfatisk leukemi (KLL), myelom och myeloproliferativa sjukdomar (MPD). Samtidigt berördes vid enskilda sessioner immunologisk trombocytopeni, koagulationsrubbningar och akuta leukemier.

Kronisk lymfatisk leukemi

- Eliten i svenska nationella KLL-gruppen, representerade av **Eva Kimby**, **Richard Rosenkvist** och **Anders Österborg**, gav deltagarna en vetenskaplig uppdatering om KLL. Detta gjorde de genom olika symposier och sessioner.

KLL är den vanligaste formen av leukemi hos vuxna. Vid sjukdomen ansam-

las klonala maligna B-celler i lymfatisk vävnad, benmärg och blod. I Sverige upptäcks cirka 500 fall av KLL per år. Medianålder vid diagnos är cirka 70 år, men en signifikant andel (10–15 procent) diagnostiseras hos individer under 50 år.

Sjukdomen är mycket heterogen och patienterna har mycket olika sjukdomsbild. 70–80 procent är symtomfria vid diagnos och cirka en tredjedel av patienterna behöver aldrig någon behandling, medan en del patienter kan transformera till högmalignt lymfom. Immunsvaret är huvudsakligen defekt på grund av dysfunktion hos lymfocyterna. Detta kan leda till både ökad infektionsrisk på grund av hypogammaglobulinemi och autoantikroppar som kan ge exempelvis hemolys och trombocytopeni. Prognosen kan uppskattas med enkla kliniska stadiindelningar enligt Binet- eller Raikriterier.

PROGNOSTISKA MARKÖRER BEHÖVS

- På temat prognostiska markörer talade **Richard Rosenkvist**. Sedan 70-talet finns två kliniska stadiesystem, Rai och Binet, men eftersom flertalet patienter i dag diagnosticeras i ett tidigt stadium, oftast med asymtomatisk sjukdom, har det funnits stort behov av att hitta yt-

terligare prognostiska markörer. De senaste tio åren har det varit ett intensivt letande efter prognostiska biomarkörer och i dag finns ett imponerande antal som föreslagits vid KLL.

Varför behöver vi då biomarkörer vid KLL? För att kunna göra en bra individualiserad prognosbedömning måste vi ha tillförlitliga markörer, sannolikt i kombination, för att kunna uttala oss om sjukdomsförloppet för den enskilda patienten. Sedan är det mycket viktigt att identifiera biomarkörer som kan prediktera behandlingsrespons.

Trots att många prognostiska markörer har föreslagits saknas det tyvärr än i dag i stort sett prediktiva markörer, förutom 17p-deletion. Förhoppningsvis kan även biomarkörer ge oss nya uppslag till nya behandlingsstrategier vid KLL. Under torsdagen presenterade Rosenkvist en översikt över prognostiska markörer som kan användas i klinisk rutin och nya markörer som verkar lovande.

Mutationsstatus av immunoglobulin-genens variabla del av den tunga kedjan (IGHV) är en robust prognostisk markör, som kan dela in KLL-sjukdomen i en omuterad variant med dålig prognos och en muterad variant med god prognos. Denna markör kan analyseras när som helst under sjukdomsförloppet ef-

tersom den i princip aldrig ändras. Ett annat starkt och viktigt prognostiskt verktyg är att påvisa vissa återkommande genetiska avvikelser med FISH-teknik, som deletion av 11q, 13q, och 17p samt trisomi 12, där 11q-deletion och framförallt 17p-deletion medför dålig prognos. Detta är en standardteknik som finns uppsatt på många laboratorier och som även den är robust. Dock kan klonal utveckling ske av dessa genetiska markörer, därför är det lämpligt att analysera FISH-status innan behandling initieras.

Därtill finns en rad markörer som kan analyseras med flödescytometri, såsom CD38, ZAP70 och CD49d, där ZAP70 är en lovande markör som nyligen genomgått standardisering. Det finns även en rad föreslagna RNA-baserade markörer, som LPL, CLLU1, TCL1 och MCL1 där LPL förefaller vara den starkaste av dessa, i nivå med IGHV-mutationsstatus.

Slutligen har man nyligen visat att TP53-mutationer hos patienter som inte uppvisar 17p-deletion (cirka 3–5 procent) uppvisar lika dåligt förlopp som patienter med 17p-deletion. Om man även vill identifiera denna undergrupp kan denna analys relativt snart sättas upp kliniskt.

- Richard Rosenquist fortsatte med att diskutera frågan: Kan genetiska avvikelser vara orsaken till utveckling av KLL?

Orsaken till KLL är i dag okänd. De bidragande faktorer man kan tänka sig är bland annat genetiska avvikelser som uppkommit under tumörutvecklingen. Vi känner till ett antal återkommande genomiska avvikelser vid KLL men ingen av dem finns hos flertalet KLL-patienter och de flesta vi kan påvisa (såsom 11q-deletion och 17p-deletion) uppfattas snarast som sekundära avvikelser.

Rosenquists grupp har nyligen analyserat ett stort KLL-material med högupplösande genomiska arrayer (Gunnarsson et al). De kunde visa att 90 procent av patienterna uppvisade genetiska avvikelser och att genomisk komplexitet var associerat till sämre prognos, även om de flesta av dessa har 11q- eller 17p-deletion.

Dock kunde inte någon ny återkommande avvikelse påvisas i ett flertal patienter. Nästa steg blir nu att göra hel-

genomsekvensering för att hitta genetiska avvikelser som initierar KLL-utveckling.

EPIGENETIK VID KLL

- Epigenetik är ett hett ämnesområde inom cancerforskning, ytterligare ett område Richard Rosenquist pratade om på konferensen. Exempel på epigenetik är när geners promotorregioner metyleras, vilket leder till nedreglering av genuttryck. Generellt är tumörer hypometylerade men samtidigt ses hypermetylering för särskilda gener.

”De senaste tio åren har det varit ett intensivt letande efter prognostiska biomarkörer och i dag finns ett imponerande antal som föreslagits vid KLL.”

Vid KLL känner vi hittills till ett fåtal gener som påverkats av metylering. Rosenquists grupp har nyligen genomfört en studie av metylering med hjälp av arrayteknik och kunnat visa att omuterad och muterad KLL har distinkt skilda metyleringsprofiler (Kanduri et al, Blood 2010). Bland annat påvisades ett antal metylerade tumörsuppressorgener vid omuterad KLL (dålig prognos), som därigenom hade nedreglerat uttryck av dessa ”skyddande” gener. Med hjälp av demetylerande läkemedel kunde uttrycket av dessa gener slås på igen. Detta är exempel på hur vi kan hitta nya biomarkörer för terapi vid KLL.

De senaste åren har det blivit uppenbart att olika genetiska varianter, så kallade single nucleotide polymorphisms (SNPs), kan ge en ökad ”genetisk sårbarhet” för sjukdomar, inklusive cancer. För några år sedan publicerades en studie från Richard Houlstons grupp som visade att sex SNPs gav förhöjd risk för KLL.

I ett samarbete mellan Houlstons och Rosenquists grupper har de dels kunnat verifiera fem av dessa sex genetiska vari-

anter och även påvisat fyra nya områden som ger ökad risk (Crowther-Swanepoel et al). Även om vardera SNP ger en liten riskökning förefaller det vara så att ett ökat antal riskvarianter ger allt högre risk för KLL. Mycket forskning kvarstår dock för att koppla dessa fynd till hur det påverkar sjukdomsutvecklingen.

- Till sist talade Richard Rosenquist även om antigener och diskuterade frågan: Kan antigen vara involverad vid KLL-utvecklingen?

Det är en fråga som varit mycket aktuell senaste åren. Det finns i dag mycket data som tyder på att så är fallet. Dels har flera stora grupper kunna framlägga indirekta bevis genom att studera immunoglobulinernas komposition. Man har kunnat identifiera ett stort antal undergrupper av KLL som uppvisar stor likhet med B-cellsreceptorer (hos upp till 30 procent av KLL-patienterna) vilket är starka bevis på att de kan ha mött samma antigen under sjukdomsutvecklingen.

Det förefaller också vara så att patienter som tillhör en undergrupp med så kallad ”stereotyp” B-cellsreceptor har liknande kliniskt förlopp. Ett exempel är subset 4 (IGHV4-34/IGKV2-30) som har en ung medianålder vid insjuknande (43 år), alla uttrycker IgG och majoriteten har ett mycket indolent förlopp och blir nästan aldrig behandlingskrävande.

De senaste åren har även olika antigen kunnat påvisas. Anders Roséns och Nicholas Chiorazzis grupper har varit pionjärer inom forskningen på detta område och har dels kunnat påvisa att KLL-cellernas B-cellsreceptorer kan binda till en rad olika autoantigen (exempelvis oxiderat LDL, vimentin och filamin B) men även till bakterier. Detta är mycket spännande data som förhoppningsvis kommer att ge oss ökad förståelse för hur KLL-sjukdomen uppkommer.

FÖRSTALINJESALTERNATIV

- Eva Kimby, Christian Geissler och Anders Österborg diskuterade i olika sessioner det intressanta kliniska ämnet: Vad är förstalinjesbehandling vid KLL i dag?

I decennier har vi använt Klorambucil som symptomlindrande behandling för KLL. Efter tillkomsten av purinanaloger, framför allt fludarabin, har be-



Interaktion över kaffekopparna

handlingsmöjligheterna förbättrats markant och numera strävar man, förutom efter palliation, även efter sjukdomsvar i form av remission och överlevnadsvinster i form av progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS) och till sist även förbättrad överlevnad (overall survival, OS).

Randomiserade studier har påvisat signifikanta fördelar i PFS när man kombinerar fludarabin med cyklofosfamid (FC). Dessutom kan tillägget av monoklonala anti-CD-20-antikroppen rituximab (som ensam inte har någon nämnvärd effekt på KLL) till FC (FCR) ytterligare förbättra effekten hos en stor andel av patienterna.

I en stor randomiserad studie (CLL8) från tyska KLL-studiegruppen gavs FC alternativt FCR som förstalinjens terapi till tidigare obehandlade patienter med avancerad KLL. Studien är en multinationell multicenterstudie med inklusionskriterierna behandlingskrävande avancerad KLL och gott fysiskt status. Från juli 2003 till mars 2006 inkluderades 817 patienter, varav 5 procent i Binet stadium A, 64 procent i stadium B och 32 procent i stadium C.

Senaste analysresultat redovisades vid

ASH-kongressen i december 2009. Målsättning var att ge 6 FC- alternativt FCR-kurer, i praktiken gavs i medeltal 5,2 FCR- och 4,8 FC-kurer. I FCR-armen var komplett remission (CR), total svarsfrekvens (ORR) och PFS signifikant bättre än i FC-armen (CR 44 procent jämfört med 22 procent; ORR 95 procent jämfört med 88 procent; PFS 52 månader jämfört med 33 månader). För första gången i KLL:s behandlingshistoria kunde man nå en signifikant överlevnadsvinst (OS) där treårsöverlevnaden var 87 procent i FCR-armen jämfört med 82 procent i FC-armen.

Den största effekten av FCR sågs hos patienter i Binet stadium A och B. Mer uttalad neutro- och leukopeni sågs i FCR-armen, men detta resulterade inte i signifikant fler allvarliga infektioner. Det är oklart om man gav G-CSF (granulocytkolonistimulerande faktor) rutinmässigt.

Patienturvalet till primärbehandling var i övrigt väsentligen friska patienter. Knappt tio procent av patienterna var över sjuttio år och erfarenheten av FCR till äldre är därför begränsad. Kombinationsbehandlingen med FCR kan i dag betraktas som standardbehandling för

patienter som bedöms tåla denna kombination.

Studien speglar i övrigt inte majoriteten av patienter som har behandlingskrävande KLL där patienten oftast är äldre än 65 år, har flera komorbiditeter och avancerat sjukdomsstadium med cytopenier.

LITE STUDERAD PATIENTGRUPP

• Nästa tema Eva Kimby, Christian Geißler och Anders Österborg talade om var: "Hur gör vi med patienter som inte är lämpliga till FCR som förstalinjesbehandling?"

Denna patientgrupp är inte välstuderad. Behandlingsalternativen som diskuterades var FCR i reducerad dosering, klorambucil eller bendamustin. Långtidsuppföljning av randomiserade studier mellan klorambucil och fludarabin till äldre patienter har inte påvisat någon skillnad i total överlevnad (Rai et al). Därför har detta gamla preparat fortfarande sin plats vid behandling av äldre patienter.

I en randomiserad fas III-studie jämförde Knauf et al klorambucil med bendamustin som förstalinjesbehandling. Man inkluderade 319 patienter med av-

ancerat sjukdomsstadium och bendamustinbehandlade patienter hade bättre ORR (68 procent jämfört med 31 procent), bättre PFS (21 månader jämfört med 8 månader) och man rapporterade en låg förekomst av svåra infektioner även i bendamustinarmen (8 procent).

- De talade sedan även om behandling vid relapserad eller behandlingsrefraktär KLL.

Handläggningen av dessa patienter har blivit alltmer komplicerad eftersom antalet terapeutiska möjligheter ökat. Samtidigt är behandling av patienter i denna situation inte tillräckligt studerad. Flera behandlingsalternativ finns och en del studier pågår.

I en multinationell randomiserad relapsstudie, REACH, randomiserades patienter med KLL i första relaps mellan FC och FCR. Man kunde åter påvisa en signifikant fördel i PFS i FCR-armen (30 månader jämfört med 20 månader). Inkludering av patienter med FC eller anti-kroppsbehandling var inte tillåten och mindre än tjugoprocent hade fått fludarabinbehandling primärt. Majoriteten av patienterna var således behandlade med klorambucil.

I en fas II-studie (Fischer et al) behandlades 81 patienter med relapserad KLL med kombinationen bendamustin och rituximab. Behandlingen var vältolererad och man rapporterade en ORR på 78 procent varav 15 procent kompletta remissioner. Ofatumumab är en ny CD20-antikropp. Den binder en cytoplasmanära epitop av CD20 och detta kan medföra bättre komplementmediert cytotoxicitet och även effekt vid låg CD20-expression. I en fas II-studie behandlades patienter med refraktär KLL (det vill säga refraktär till fludarabin och alemtuzumab eller refraktär till fludarabin med samtidigt stora lymfkörtlar) med ofatumumabinfusioner. Patienter hade tidigare i median fått fyra andra behandlingslinjer. ORR var 47–58 procent där responsen varade i 5–7 månader och patienter som svarade på behandlingen hade bättre total överlevnad jämfört med dem som inte svarade.

Lenalidomid är ett immunmodulerande och apoptosbefrämjande preparat som används vid behandling av myelom. Prekliniska KLL-studier har belyst hur viktigt det är med mikro-miljön i benmärgen och lymfkörtlar för överlevna-

den av KLL-celler. Små studier på behandlingsrefraktära KLL-patienter har visat ett ORR på upp till 47 procent. Nya preparat som Bcl2-hämmare och cyklinkinashämmare är under pågående fas I-II studier.

- Därefter talade **Hans Hägglund** om allogen stamcellstransplantation (Allo-SCT) vid KLL.

Cirka 30 procent av patienter med KLL är yngre än 60 år och när sjukdomen är progressiv har man förväntad överlevnad på cirka tre år. Allo-SCT är det enda behandlingsalternativ som kan ge bot från KLL. Allo-SCT med reducerad konditioneringsintensitet (RICT) är i dag det enda rekommenderade transplantationsalternativet.

”Professor Sam Schulman, som inte kunde närvara, deltog i kongressen med en elegant presentation via satellitförbindelse.”

Begränsningarna är transplantationsrelaterad mortalitet, sjukdomsåterfall och risken för kronisk graft-versus-hostsjukdom (GVHD). Aktuella rekommendationer är baserade på fas II-studier och retrospektiva analyser av data från europeiska BMT-registret. Andra bekymmer med transplanterade KLL-patienter jämfört med andra diagnosgrupper är hög risk för transplantatavstötning och hög infektionsrisk. Randomiserade studier behövs.

Myelom

- **Martin Hjorth** redovisade resultat från den stora engelska studien om initialbehandling av myelom (MRC Myeloma IX Trial). Studien pågick mellan 2003–2007 och inkluderade 1 970 patienter. Man hade som primärt mål att belysa fördelen med tillägg av talidomid vid initial behandling och vid underhållsbehandling av myelom och att belysa eventuella skillnader mellan oral och intravenös bisfosfonatbehandling.

Utan bestämd åldergräns bedömde man först om patienten var lämplig för intensivbehandling eller inte. De som var lämpliga för intensivbehandling randomiserades mellan cytotostatikakombinationerna CVAD (cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin och dexametazon) och C-TD (cyklofosfamid och talidomid). Patienter som inte var lämpliga till intensivbehandling randomiserades mellan C-TD och MP (melfalan och prednisolon).

Samtliga armar randomiserades även mellan intravenös och oral bisfosfonat. Bland de intensivbehandlade patienterna var det en klar fördel för C-TD-armen, med förbättrad ORR och högre andel kompletta remissioner (CR) både inför och efter stamcellstransplantation (ORR 91 procent, varav 55 procent CR i C-TD-armen jämfört med ORR 89 procent, varav 40 procent CR i CVAD-armen).

Även bland de patienter som inte fick intensivbehandling hade armen som innehöll talidomid bättre ORR än MP-armen (63 procent jämfört med 32 procent). Underhållsbehandling med talidomid förbättrade PFS hos både intensiv- och icke intensivbehandlade patienter men effekten var tydligast hos patienter med cytogenetiska markörer som tydde på bra prognos.

Man såg ingen överlevnadsskillnad mellan patienter som behandlades med peroralt eller intravenöst bisfosfonat. Resultatet från denna studie bekräftar från tidigare publikationer att tillägget av talidomid vid initial behandling av myelom förbättrar utgången.

NYA ANTIKOAGULANTIA

- Professor **Sam Schulman**, som inte kunde närvara, deltog i kongressen med en elegant presentation via satellitförbindelse. Han pratade om nya mediciner vid profylax och behandling av trombos. Han reviderade den fascinerande historien bakom antikoagulationspreparat. Med start i observationer från ett blödande nötkreatur 1922 fram till den första rapporten i Läkartidningen 1942 om antikoagulationseffekten av rättgiftet dicoumarol. Sedan följer sextio års historieskrivning med den paradoxalt goda och samtidigt elaka medicinen och än har man inte kunnat säga hej då till Waran.

Trombinhämmaren ximelagatran studerades i randomiserade fas III-studier med lovande resultat men kom aldrig till klinisk användning på grund av rapporter om svåra leverskador. Bland nya antikoagulantia har den orala trombinhämmaren dabigatran och den orala faktor Xa-hämmaren rivaroxaban kommit längst.

I en randomiserad fas III-studie jämförde man dabigatran med Waran vid behandling av akut venös tromboembolism hos cirka 2 500 randomiserade patienter. Ingen signifikant skillnad i behandlingseffekt kunde påvisas, inte heller någon risk för trombosåterfall eller

några blödningskomplikationer. Dabigatran behövde inte monitoreras med prover. Rivaroxaban är registrerad för profylax vid ortopediska operationer och studier för andra indikationer för antikoagulantia pågår.

Dessa nya preparat kommer att ha fördelen att man slipper regelbunden provtagning och dosmonitorering. De har mest sannolikt även mindre risk för interaktioner med andra läkemedel. Samtidigt är de betydligt dyrare än Waran. Frågan är vilka kostnader vi tar hänsyn till när vi beräknar kostnadseffektiviteten av dessa preparat.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:

- 1 Medicinsk rådgivare: Wyeth,
- 2 Advisory boards: Wyeth, Amgen, och GSK,
- 3 Kliniska prövningar: Amgen, GSK, Wyeth, Roche, Pfizer, Schering, Astra-Zeneca och BMS.

HONAR CHERIF, ÖVERLÄKARE, INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSKA VETENSKAPER, AKADEMISKA SJUKHUSET, UPPSALA, HONAR.CHERIF@AKADEMISKA.SE



Onkologi i sverige

Vill du också hålla dig uppdaterad via Cancernyheter från OIS?

Vi skickar sedan två år tillbaka ett veckovis mail med de cancernyheter som lagts ut på www.onkologiisverige.se under den senaste veckan.

Om du vill hålla dig uppdaterad skickar du ett mail med uppgifterna till redaktionen@pharma-industry.se. Ett annat alternativ är att gå in på webbplatsen direkt och fylla i formuläret där.

Håll dig uppdaterad!