





Mikromiljön i FOKUS

Temat på årets fortbildningsdagar i Linköping var interaktionen mellan tumörcellen och mikromiljön. **Maria Creignou**, ST-läkare vid Hematologiska Kliniken, Linköpings universitetssjukhus, refererar årets möte.

Fortbildningsdagarna brukar vara en uppskattad mötesplats för hematologer, hematopatologer och onkologer. I år samlades drygt 230 deltagare i Linköping för tre dagars expertföreläsningar med ett återkommande tema: interaktionen mellan tumörcellen och mikromiljön.

Professor M. Hallek från Köln, Tyskland öppnade förmötet med temat "CLL: With and without chemotherapy."

Efter många år med fokus på KLL-cellen har mikromiljön på senare tid fått ökad uppmärksamhet. Exempelvis är det effekten av Cyclofosfamid på makrofagerna i mikromiljön som tros bidra till effekten av antikroppsbehandling på tumörcellen. Det är således en synergistisk effekt som gör behandlingen framgångsrik.

Många nya läkemedel har introducerats och fler är på väg in på marknaden. Senaste generationens CD20-antikropp Obinutuzumab har visat lovande resultat hos "fit" patienter. En studie jämförande Obinutuzumab (O) + Chlorambucil (C) vs C vs C + Rituximab (R) hos patienter med komorbiditet visar högre komplett remission (CR) och total överlevnad (OS) i O+C jämfört med C, medan O+C har högre MRD och dubblad progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med R+C.

Idelalisib (kinasinhämmare) visar i en fas 3 dubbel-blind randomiserad studie hos patienter med komorbiditet och KLL recidiv bättre PFS och OS i kombination med Rituximab jämfört med R+Placebo. Detsamma gäller för Ibrutinib vs Rituximab.

I en fas 1 studie hos patienter med recidiv av KLL eller behandlingsrefraktär sjukdom har ABT 199 (Bcl 2 inhibitor)



Anna Sandstedt, lokalt ansvarig för fortbildningsdagarna



Martin Höglund

kunnat reducera lymfadenopatier med 50 % på en mediantid av 1.4 månader.

Professor Hallek ägnade även tid åt att beskriva möjliga framtida behandlingsstrategier. Ett tänkbart alternativ menade han var ett tre fas-schema. Först Fludarabin eller Bendamustin-baserad regim för reduktion av tumörbördan (1-2 månader), därefter en längre induktion (6-12 månader) och slutligen underhåll med Novel agents (Bcl2 inhibitor, TKI) eller antikroppsbehandling (Rituximab, Obinutuzumab).

Det saknas studier jämförande dessa nya preparat mot Fludarabin- eller Bendamustinbaserad standardregim. Starkare vetenskapliga evidens behövs.

ALM-VÅRDPROGRAMMET

Under torsdag förmiddag beskrev *Dr Martin Höglund*, Akademiska Sjukhuset, Uppsala tillika AML-gruppens ordförande, det nya AML vårdprogrammet.



Daniel Molin

Uppdateringarna gäller främst de diagnostiska och prognostiska metoderna. Ett nytt nationellt mål är uppsatt för cytogenetisk analys. Svaret bör kunna levereras inom 10 dagar för att möjliggöra en tidig individualiserad vårdplan.

En utvidgad flödescytometrisk analys rekommenderas vid diagnosen för immunofenotypisk bestämning, vilken kommer att möjliggöra MRD-uppföljning under sjukdomsförloppet. MRD-kontroller som utvärdering av behandlingsvar kan vara ett stöd vid beslut om allogen HSCT exempelvis hos patienter yngre än 70 år med intermediärriskcytogenetik. Vikten av biobanken betonas ännu en gång.

Dr Höglund avslutade föreläsningen med att presentera AMLs nya svenska webbsida. www.svenskaamlgruppen.se erbjuder bland annat tillgång till riktlinjer, uppdatering av pågående studier samt information om biobank. En ny version av vårdprogrammet förväntas under hösten 2015.

PET-UNDERSÖKNINGAR

Torsdag eftermiddag talade Dr *Daniel Molin*, Akademiska Sjukhuset, Uppsala och Dr *Gunnar Lindblom*, Universitetssjukhuset i Linköping om PET CT.

Dr Lindblom föreläste om uppdateringen av de olika stadiingsystemen för PET. Han hade också en genomgång av de viktiga frågorna kring själva PET-undersökningen i klinisk praxis. Daniel Molin fortsatte med en mer Hodgkininriktad föreläsning. Förutom att PET CT undersökningen visat sig bättre än andra metoder för utredningen, är den oundgänglig för planering av strålbehandlingen. Den ersätter numera benmärgsbiopsi i utredningen av benmärgsengagemang.

Användningen av PETundersökningar under hela sjukdomsförloppet spelar nu en allt viktigare roll i beslut om eskalering eller de-eskalering av behandlingen. I dagsläget utförs i Sverige PET CT för stadiindelning av alla Hodgkin Lymfom och för utvärdering av behandlingseffekten hos patienter med avancerade stadier men inte hos dem med tidiga stadier. Undersökningen genomförs ej rutinmässigt efter avslutad behandling men kan rekommenderas vid residualtumor. PET CT är i skrivande stund inte förstahandsval i uppföljningen.

Många pågående studier, exempelvis RATHL och RAPID studierna, utvärderar möjligheten att kunna justera behandlingen utifrån PET-svaret hos patienter med tidiga stadier efter de 2 eller 3 första kurerna.

En fråga förblir obesvarad: är det tumörcellen eller mikro-miljön som lyser?

ÅRETS AVHANDLING

Priset för Årets avhandling 2014 tillskrevs *Kristina Sonnevi*, Karolinska Institutet, Stockholm för hennes arbete om Venous Thromboembolism in Women. Arbetet prisades som vanligt med ett stipendium från Blodcancerförbundet.

Resultaten visar att ärftlighet för VTE är en riskfaktor för förstagångstrombos hos kvinnor som använder hormonell behandling, genomgår kirurgi eller gipsbehandling. Kunskapen kan vara till stor hjälp för att identifiera högriskpatienter i denna population. Studien visar även att nivån av trombingenerering hänger samman med risken för återfall i blodpropp. Patienter med fetma som enligt studien har en ökad trombingenerering, har högre risk för både förstagångstrombos och återfall. Avhandlingen visar också att APC resistens i frånvaro av genetiska mutationer som faktor V Leiden är en riskfaktor för VTE-återfall.

UPPDATERING OM THALASSEMI

Torsdagen avslutades med Dr *Honar Cherifs* uppdatering om thalassemi. Hemoglobin Elföres kvarstår som den enda nödvändiga analysen för diagnostik. DNA analys utförs i dagsläget enbart för genetisk rådgivning exempelvis inför graviditet.

Patienter med thalassemia major har ett behov av 2 till 3 blodtransfusioner varannan eller var 3:e vecka. Järninlagring med påföljande organskada kan uppstå även tidigt efter behandlingsstart. En individbaserad chaleringsstrategi minskar risken avsevärt. Att välja den optimala kombinationen kan ibland vara svårt. I nuläget finns det bara tre olika preparat tillgängliga. Dessa läkemedel kan användas som enkel be-



Honar Cherif

handling eller i kombination, beroende på sjukdomens egenskaper (svårighetsgrad, hjärtinlagring) liksom patientens compliance. Thalassaemia major ska handläggas och skötas av specialist inom hematologiska sjukdomar.

Thalassaemia minor kräver sällan blodtransfusioner varför de kan omhändertas av primärvården efter noggrann information och adekvat rådgivning vid önskemål om graviditet.

En tredje variant är intermediär thalassemi (heterozygot Beta Thalassaemi). Patienter med denna sjukdomsbild brukar sällan kräva blodtransfusion men kan utveckla samma organskador som vid thalassaemia major och ska därför följas upp av en hematolog.

BASAL IMMUNOLOGI OCH INFEKTIONER

Dr *Jan Ernerud*, klinisk immunolog och Dr *Åsa Nilsson*, infektionssläkare på Universitetssjukhuset i Linköping inledde fredag förmiddag med en översikt av immunförsvaret. Ef-



Posterpresentation

ter några fallbeskrivningar om sekundär immunbrist, fokuserade föreläsarna på utredningsmetoder och främst indikationer för behandling.

Sekundär Immunbrist innebär allt från övergående neutropeni till komplementdysfunktion. Men den största frågan handlar oftast om hypogammaglobulinemi. Ett flertal behandlingar och inte minst allogena HSCT kan leda till olika grader av Ig brist. Svenska rekommendationer för utredning och behandling av primär och sekundär immunbrist finns tillgängliga på webbplatsen www.slipi.nu.

Dr Gisela Otto fortsatte med en föreläsning om invasiva svampinfektioner.

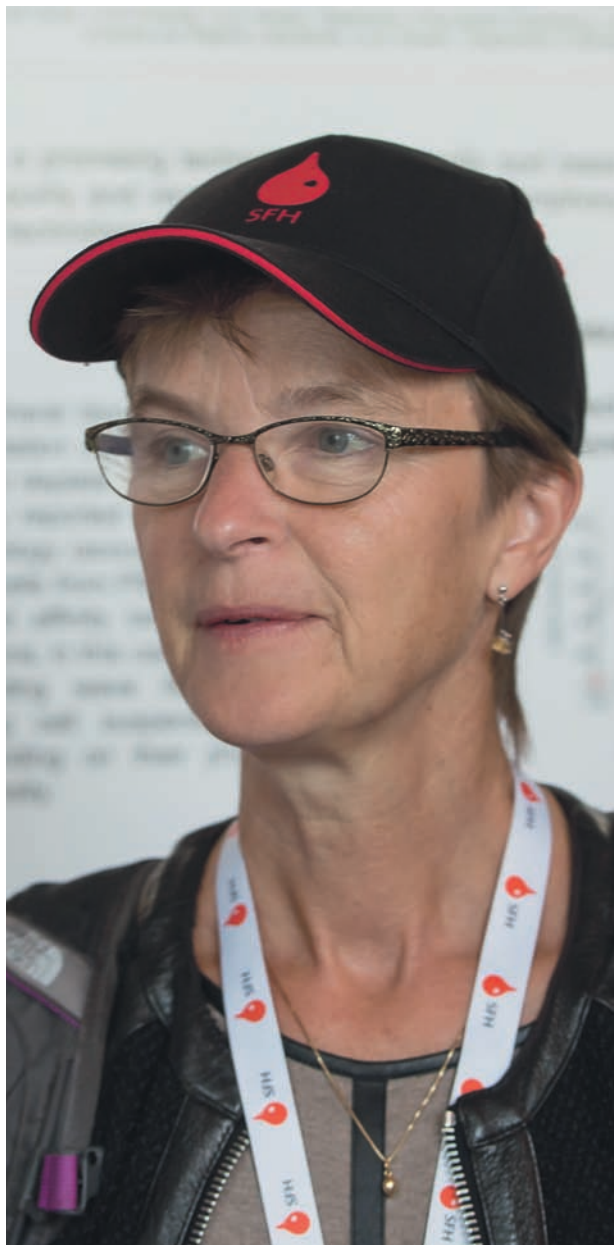
Misstanken om svampinfektion uppstår ofta vid feber trots bredspektrum antibiotika. De diagnostiska metoder vi använder kan varken säkerställa eller utesluta en faktisk infektion och analysen påverkas av många externa faktorer (pågående bakteriell infektion, användning av betalaktamas ATB, blod-

transfusioner, osv). I frånvaro av positiva svampodlingar kan de vara stöd till den kliniska misstanken.

En svampinfektion kan ge olika kliniska bilder. Kutana septiska embolier kan inge misstanke om akut disseminerad candidos. Abscessbildning i lever eller mjälte associerad med buksmärtor orienterar oss däremot snarare mot en kronisk dissemination.

Ecchinocandiner är fortsatt förstahandsval vid candida sepsis. Peroral antifungal terapi kan övervägas vid klinisk förbättring och bör fortgå två veckor efter första negativa svampodling.

Antibiotikarefraktär feber och bröstsmärta kan ibland vara enda symtom på en aspergillus infektion. HR CT är till stor hjälp. Bronkoskopi med bronkoalveolärlavage för biopsi, odling och galactomannan test ger bättre chanser att påvisa Aspergillus. Voriconazolbehandlingen är förstahandsval. Behandlingen ska pågå totalt i minst 12 veckor. En tillväxt av



Eva Hellström-Lindberg

lesionerna på CT inom de första 7-10 dagarna efter behandlingsstart ska inte betraktas som behandlingssvikt.

Pneumocystisjiroveci kan ha ett mer abrupt insjuknande hos hematologiska patienter jämfört med andra cancerpatienter. Immunofluorescence och PCR analyser ska tas helst både på sputum och BAL. Trimetopim Sulfa är fortfarande standard behandling.

Mycormycosis ger oftast infektioner i det rhino-orbito-cerebrala området. Ambisome är i nuläget den rekommenderade behandlingen och kombineras ibland med ett kirurgisk borttagande av nekrotiska vävnader.

Frågor om svampkolonisering av CVK är återkommande. Dr Otto rekommenderar helst borttagning av alla centrala infarter med fritt intervall och pågående antifungal terapi. Om detta inte är möjligt är echinocandiner och ambisome de behandlingar som har visat bäst effekt på biofilm.

FERTILITET OCH CYTOSTATIKA

Elizabeth Nedstrand, Gynekolog på reproduktionsmedicinskt centrum vid Universitetssjukhuset i Linköping talade om fertilitet och cytostatika.

Hematoonkologiska patienter är inte sällan unga varför bevarad fertilitet är av stor betydelse. Samtidigt är förloppen från diagnostik till behandlingsstart snabba och möjliggör inte alltid fertilitetsbevarande åtgärder. Det är vårt läkaransvar att ta upp detta med patienten och värdera risk med senarelagd behandlingsstart mot nyttan av just fertilitetsbevarande åtgärd. Tyvärr har de hematologiska behandlingarna visat sig vara särskilt skadliga för ett foster (alkylerare) och grundsjukdomen kan själv påverka fertiliteten. I jämförelse med spermieinsamling är att ta ut ägg betydligt mer komplicerad och kräver förutom tid även hormonell behandling och en invasiv kollektionsteknik.

Det finns möjlighet att frysa ner befruktade eller obefruktade ägg. En annan metod, men inte lika väl beprövad, innebär nedfrysning av äggstocksvävnad för senare retransplantation.

Många etiska frågor kan dyka upp när man diskuterar reproduktion hos cancerpatienter. En strikt regel är att patienterna själva ska kunna ta ansvar för beslutet och att deras allmäntillstånd tillåter dem att medverka under proceduren.

Enligt svensk lag finns materialet tillgängligt enbart under patientens livstid. Att senare i livet få tillgång till nedfrosna ägg eller spermier kräver idag enligt lagstiftning en viss förväntad överlevnad vilket kan uppfattas som hårt och cyniskt.

Professor Eva Kimby, Karolinska Sjukhuset, Stockholm sammanfattade de senaste uppdateringarna om Waldenströms makroglobulinemi (WM)

Vanligtvis brukar M-komponent nivån, andel lymfoplasmacyter och immunofenotyp räcka för att ställa diagnos. I vissa fall kan det däremot vara svårt att skilja WM från andra morfologiskt nära differentialdiagnoser som KLL med lymfoplasmacytisk differentiering, spleniskt marginalzonslymfom och IgM-myelom. I en sådan situation kan nya PCR-tekniker tillföra mycket. MYD 88 L265P mutation stärker WM misstanke. Hos patienter med IgM MGUS är MYD88 en negativ prognostisk faktor och har visats öka risken för utveckling till WM. Påvisning av CXCR4 kan förekomma hos upp till 27 % av WM patienter. Den har också visats vara associerad med högre proliferationshastighet och nedsatt OS.

På grund av god behandlingseffekt och låg toxicitet ingår Rituximab nästan alltid i cytostatikaregimen, förutom hos äldre patienter med komorbiditet. Cyklofosamid-Dexamethason-Rituximab (CDR) behandlingen är vanligtvis förstahandsval hos « fit » patienter. Kombination Bortezomib-Dexamethason-Rituximab hos tidigare aldrig behandlade patienter prövades nyligen i en fas 2 studie. Den visade god behandlingseffekt med 85 % ORR, men 46 % av patienterna drabbades av perifer neuropati.

Det pågår ett flertal studier som jämför novel agents och standardbehandlingar exempelvis CDR vs CDR-bortezomib subkutant.

Dr Kimby konstaterade avslutningsvis att Rituximab-kombinationsbehandling bör prioriteras. Bortezomib har visat bra behandlingspotential om toxicitet kan minskas, men det



krävs randomiserade studier. Förhoppningsvis kommer framtida forskning kunna erbjuda fler behandlingsalternativ med BTK och BCL 2 inhibitorer.

Dagarna avslutades med en diskussion om benmärgsundersökningen inledd av *Peter Johansson*, Uddevallas Sjukhus och *Monika Klimkowska*, Karolinska Sjukhuset.

Fortbildningsdagarna ägde rum 1-3 okt och organiseras av Svensk Förening för Hematologi (SFH)

MARIA CREIGNOU, ST-LÄKARE,
HEMATOLOGISKA KLINIKEN, US LINKÖPING,
MARIA.CREIGNOU@LIO.SE
FOTO: NICLAS AHLBERG

