



Karolinska Hematology *– gedigen uppdatering av state*



I början av september samlades hematologer och onkologer för Karolinska Hematology Seminar. Syftet är att ge en uppdaterad överblick av det senaste inom en rad hematologiska områden – i ett komprimerat forum.



Vackra Rånäs Slott samlade deltagarna till årets Karolinska Hematology Seminar som öppnades av professor Magnus Björkholm.

Seminar *of the art*

Professor Magnus Björkholm, Karolinska Institutet, hälsade alla välkomna. Han uttryckte sin förhoppning att mötet ska vara ett forum för utbyte av erfarenheter. Dessutom inbjöds deltagarna att vara med och bidra till utformningen av kommande års program.

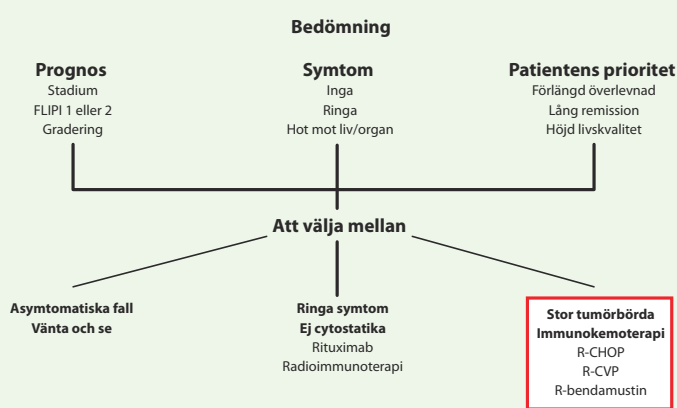
Dagen började med en uppdatering kring indolenta lymfom med professor Martin Dreyling, verksam vid universitetssjukhuset i München.

••• hematologi

Behandling av indolenta lymfom är ett komplicerat område. I gruppen ingår ett flertal diagnoser, bland annat MCL, HCL, MALT och Mb Waldenström men fokus lades vid follikulära lymfom som utgör cirka en fjärdedel av alla lymfom. Medianålder vid diagnos är 60-65 år. Majoriteten diagnostiseras sent och har då avancerad sjukdom. Medianöverlevnad är 15 till 20 år och numera kanske ända upp till 25 år, förklarade han.

– Om ni ska ta med er något från denna föreläsning så är det de kommande ESMO-riktlinjerna, förklarade Martin Dreyling.

Första linjens behandling vid follikulärt lymfom En terapeutisk algoritm



Figur 1: ESMO-riktlinjer för första linjens behandling av follikulära lymfom. Dreyling M et al. Newly Diagnosed and Relapsed Follicular Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v83–v90, 2016).

Föreläsningens fokus var ESMO-riktlinjerna (European Society for Medical Oncology) som nu har publicerats (figur 1). De utgör en terapeutisk algoritm där prognos, grad av symtom samt patientens preferenser/prioriteter utgör hörnstenar i bedömningen av sjukdomen. Utifrån bedömning, finns angivna behandlingsalternativ. Kortfattat innebär det att vid asymtomatisk sjukdom utan tumörlast är regeln att avvakta. Vid få symtom anges rituximab och radioimmunoterapi som behandlingsalternativ. Vid tung tumörlast är den rekommenderade behandlingen cytostatika i kombination med rituximab och därefter underhållsbehandling med rituximab som monoterapi.

BEHANDLING AV FOLLIKULÄRA LYMFOM

ESMO ger inte preferens för någon enskild form av cytostatikabehandling. De tydliggör dock att R-FM tillhör andra linjens behandling då det medför en något högre risk för sekundära maligniteter. I diskussion med deltagarna får Martin Dreyling fram att det är bendamustin som används mest frekvent i klinisk praxis. Det är ett gammalt läkemedel som började användas redan på 60-talet men som på grund av problem i tillverkningsprocessen togs ur produktion för att sedan återigen tas i produktion. Bendamustin är en bifunktionell



Professor Martin Dreyling, universitetssjukhuset i München, uppdaterade lyssnarna om indolenta lymfom och uppmanade till uppmärksamhet på de nya ESMO-riktlinjerna.

molekyl med en oerhört kritisk doseringsprofil. Man bör inte överskrida 90 mg/m². I USA används upp emot 120 mg/m², vilket enligt Martin Dreyling inte är att rekommendera.

I jämförelse med R-CHOP och R-CVP sjunker T-cellerna mer vid behandling med bendamustin. Det finns data som visar att denna sänkning kan kvarstå i sex månader till ett år eller kanske till och med längre. Detta är anledningen till att dosering över 90 mg/m² inte är att rekommendera. Likaså ska antalet cykler också begränsas; vanligtvis ges fyra till sex cykler. För äldre sänks ofta dosen till 70 mg/m². Vid behandling med R-CHOP sker initialt en påverkan på lymfocyterna, men där sker oftast en mycket snabbare återhämtning.

– Det finns starkt vetenskapligt stöd för rituximab som underhållsbehandling efter immunokemoterapi, dock inte i form av randomiserade studier efter BR induktion, förtydligade han.

Sammanfattningsvis, om man jämför R-CHOP med bendamustin är effekten likvärdig men bendamustin tolereras bättre av patienterna – givet att strikta doseringsgränser hålls. Som kuriosum nämns att de första patienterna som fick bendamustin fick endast en till två cykler och därefter underhållsbehandling med rituximab och då såg man i flera fall påtaglig effekt av induktionsbehandlingen. Således bör fyra cykler för de flesta vara fullt tillräckligt.

I klinisk praxis får uppemot tre fjärdedelar av alla patienter med follikulärt lymfom som ska behandlas med cytostatika-behandling bendamustin. Siffran för B-KLL är liknande. Martin Dreyling berättade att efter tre till fyra år kan man behandla med bendamustin en andra gång vid eventuella återfall. Det ges till dem som tidigare har fått R-CHOP.

Baserat på klinisk erfarenhet med bendamustin, menar han att man kanske kan skönja en marginell ökning av sekundära maligniteter om man ser till cirka 1 000 patienter. Vid indolenta lymfom som har gått över i blastisk form eller näst inpå, är R-CHOP den behandling som rekommenderas. Finns det tecken till transformation är budskapet att R-CHOP är att föredra.

Det finns en del belägg för att R-CVP är något mindre effektivt än R-CHOP. Det står dock klart att de som har mest nytta av underhållsbehandling med rituximab är de som initialt svarar bäst på induktionsbehandlingen oavsett typ av induktionsbehandling.

FLERTALET GENER INBLANDADE

Därefter fick deltagarna ta del av en intressant exposé över genetik i frågan. Det målades fram en komplex bild där flertalet gener är involverade. Det kan sammanfattas med att det går att i viss mån identifiera genetisk riskprofil för de med hög risk. I nuläget så påverkar det inte utformningen av riktlinjer, men i framtiden är det mycket möjligt att det kommer att göra det.

En kort överblick kring substanser i studier för behandling av indolenta lymfom gavs mot slutet av föreläsningen där data

för flera av dessa kommer att presenteras den närmaste tiden. Däribland nämndes CD20-antikroppen obinutuzumab, BTK-hämmaren ibrutinib, proteasomhämmaren bortezomib samt BCL-2 hämmaren venetoclax.

MDS EN MÅNGFACETERAD SJUKDOM

Direkt efter lunch hälsade professor Lionel Adés deltagarna välkomna för en uppdatering kring myelodysplastiskt syndrom, MDS. Lionel Adés är verksam vid sjukhuset Saint Louis i Paris.

Klassificering av MDS är ett komplicerat kapitel vilket tydliggjordes av en genomgång av WHO:s olika indelningar under årens lopp. Lionel Adés påpekade att namnbyten och förändringar i klassificering i viss mån komplicerar tolkningen av studier.

Kunskap kring etiologi för MDS pekar ut cytostatikabehandling, strålning och vissa miljöfaktorer som möjliga agens. Det finns även en viss ärftlig komponent men det kan påvisas i kanske två till tre procent av alla MDS-fall. Till exempel är mutation i DDX41 associerad med MDS.

Bilden av MDS framstår som än mer mångfacetterad när genetiska avvikelser vid MDS presenteras. Det rör sig om 111 gener som man funnit i 838 patienter. Det är så pass många varianter av mutationer att det är svårt att veta vilken gen som gör vad (figur 2).

Vissa huvudfunktioner har dock kunnat identifieras bland generna. Bland annat vet vi idag att en del av generna är involverade i DNA-metylering. Intressant är att vid sekundär akut myeloisk leukemi, AML, och likaså vid MDS finns ett



Mutationsfrekvens

Gen	N	%
TET2	90	21%
ASXL1	63	14%
RUNX1	38	9%
TP53	33	8%
EZH2	28	6%
NRAS	16	4%
JAK2	13	3%
ETV6	12	3%
CBL	10	2%
IDH2	9	2%
NPM1	8	2%
IDH1	6	1%
KRAS	4	<1%
GNAS	3	<1%
PTPN11	3	<1%
BRAF	2	<1%
PTEN	1	<1%
CDKN2A	1	<1%

51 procent av patienter med MDS hade åtminstone en identifierad mutation.

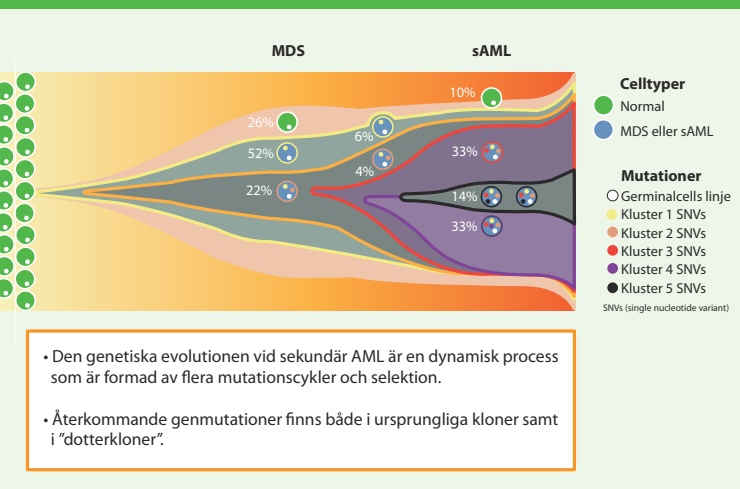
52 procent av patienter utan detekterbar sjukdom hade åtminstone en mutation.

Figur 2: Förekomst av mutationer vid MDS.

metyleringsmönster som skiljer sig från det som man ser vid primär AML. Andra gener är kopplade till histoner, splicing, transkriptionsfaktorer, tyrosinkinaser etc.

Professor Lionel Adés, verksam vid sjukhuset Saint Louis i Paris, har MDS som specialområde och konstaterade återigen att klassificering av MDS är ett komplicerat kapitel.

Klonal evolution vid MDS



Figur 3: Vid MDS sker en evolution av mutationer.

Genetiska mutationer ökar med stigande ålder. Lionel Adés berättade att mutationer även finns hos de som inte har någon hematologisk sjukdom; något som försvårar gränser vid fastställande av diagnos. Det är dock klarlagt/klart att mutationer ökar risken för utveckling av hematologisk malignitet. Samtidigt har man inte funnit någon genetisk mutation i knappt hälften av alla fall av MDS – och då är frågan vad som driver utvecklingen av sjukdomen?

Lionel Adés beskrev att vid MDS sker en klonal evolution, en dynamisk process med multipla cykler av mutationer där det bildas flera olika sub-kloner. Detta kan vara en del av förklaringen till varför MDS är så svårt att behandla (figur 3).

För att möjliggöra bedömning av sjukdomen används det så kallade "International Prognostic Scoring System". Detta har använts under de senaste 20 åren och är värdefullt inte minst för forskning. Samtidigt finns nu ny cytogenetisk klassificering där man satt mutationer i relation till överlevnad och övergång till AML. Det finns ett nytt klassificeringssystem vid namn IPSS-R där man vägt in cytogenetiken i det ursprungliga klassificeringssystemet. Sammantaget i detta system tas hänsyn till blaster, HB, ANC, trombocyter och cytotenetik.

Intressant, påpekade Lionel Adés, är att man med denna indelning kan hitta de individer med högre risk för AML-transformation och då möjliggöra påbörjan av behandling i tidigt skede.

– Ju fler mutationer desto sämre prognos och högre sannolikhet för att utveckla AML. Cytogenetiken har också identifierat en mutation, SF3B1, som är associerad med god prognos.

Det nya klassificeringssystemet IPSS-R, används inte kliniskt av Lionel Adés, bortsett från enstaka fall. Det används i nuläget framförallt i forskningssammanhang. Frågan är om de som verkar ha en högrisk MDS avseende framtida transformation till AML bör få transplantation i ett tidigt skede?

BEHANDLING AV MDS

– Hur behandlar vi låg risk MDS? Forskning visar att livskvalitet är korrelerad till Hb. Vi behöver ta hänsyn till ane-

min och behandla den. Patienter som behöver blodtransfusioner har sämre prognos och prognosen försämras med ökat antal transfusioner, slog Lionel Adés fast.

Anemi vid MDS bör behandlas med EPO. I andra hand immunosuppression, lenalidomid och hypometylerande substanser, enligt Lionel Adés. Första linjens behandling inkluderar ESAs (EPO och darbepoetin) samt lenalidomid. Andra linjens behandling består av immunosuppression (ATG+/-ciclo) hypometylering, lenalidomid och TGF-beta-hämmare, där den sistnämnda endast finns tillgänglig inom ramen för kliniska studier. Dessa läkemedel togs ursprungligen fram som osteoporosläkemedel men studier fick avbrytas då det visade sig att de gav polycytemi. De två TGF-beta-hämmarna som studeras heter sotatercept och luspatercept. Inom kort kommer data för luspatercept vid MDS att presenteras från studien TRIAL.

Behandling med lenalidomid ger påverkan på cytogenetik enligt MDS004-studien. Lenalidomid har biverkningar som neutropeni, trombocytopeni och leukopeni vilket oftast är mest uttalat de första månaderna. Man har sett att lenalidomid i tidigt skede kan fördröja övergången till AML men att på fem års sikt finns egentligen inget belägg för att läkemedlet minskar transformation. Lenalidomid påskyndar dock inte övergång till AML. Belägg finns för att mutation TP53 kan ge en högre risk för övergång till AML vid behandling med just lenalidomid.

– Hur tänker man vid behandling av hög risk MDS? Behandling för högrisk MDS kan bestå av stamcellstransplantation eller symtomlindring givetvis utifrån patientens ålder och förutsättningar, förklarar Lionel Adés.

Studier med azacitidin redogjordes för med blandade resultat. Lionel Adés påtalade att patienter ofta behöver motiveras till att genomgå upp till fyra cykler; de vill ofta avbryta tidigare. Det kan vara värt att pröva upp till sex cykler. Han belyste att det inte är enkelt alla gånger. Är målet komplett remission eller hematologisk förbättring? Eller att förlänga överlevnad? Och hur samspelar dessa variabler och hur korrelerar de till varandra och olika behandlingsalternativ?

För patienter som står i kö för transplantation är det viktigt att säkerställa att andelen blaster vid transplantationstillfället hålls så lågt som möjligt. Detta uppnås ofta genom behandling med alkylerande medel. Lionel Adés avslutade med att ge två hopp för framtida behandlingar. Det ena är PD1/PD-L1-hämmare. Det andra är CD123-antikroppar. Det finns mycket kvar att utforska och lära kring sjukdomen MDS.

ITP – TILLBAKABLICK OCH UPPDATERING

Dagens tredje föreläsning ägnades åt ITP (immunologisk trombocytopeni) och den hölls av italienaren professor Francesco Rodeghiero, verksam vid sjukhuset San Bortolo i Vicenza, Italien.

Historien började för cirka 100 år sedan då en läkarstudent identifierade en patient som led av trombocytopeni. Studenten ville pröva att ta bort mjälten vilket gjordes och detta ledde till ökat antal trombocyter. Tanken att mjälten förstör trombocyter, fick då fäste.

ITP definieras som trombocytantal under 100 x 10⁹/l. Primär ITP uppvisar normalt antal röda och vita blodkroppar



”Vid samtliga bedömningar av patienter med misstänkt ITP är det viktigt att utreda eventuella underliggande sjukdomar”, framhöll professor Francesco Rodeghiero, som till vardags tjänstgör vid sjukhuset San Bortolo i italienska Vicenza.

och det finns ingen underliggande sjukdom. Vid sekundär ITP finns en underliggande sjukdom. Sedan finns det antagligen en glidande gråzon mellan dessa, förklarar Francesco Rodeghiero.

Patogenesen anses vara förlorad tolerans mot antigenen på trombocytterna. Dessa förstörs i mjälten. Det finns även en minskad trombocytproduktion. Troligtvis finns genetiska faktorer, epigenetiska faktorer samt miljöfaktorer så som infektioner, vilket kan leda till bristande tolerans. Vid ITP sker en okontrollerad expansion av autoreaktiva B-celler samt autoreaktiva T-celler.

– ITP är en ovanlig sjukdom. Cirka 20 procent av ITP-patienterna som kommer till hematologen kan de facto vara sekundära ITP-patienter. Vid samtliga bedömningar av patienter med misstänkt ITP är det viktigt att utreda eventuella underliggande sjukdomar.

UTMANINGAR VID ITP

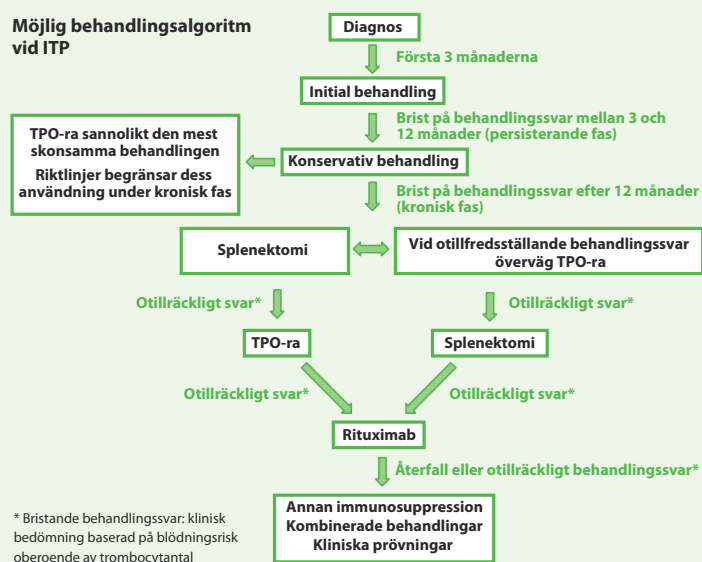
Francesco Rodeghiero påtalade att det finns tre huvudsakliga utmaningar vid ITP. Dessa är blödningar, trötthet och sänkt livskvalitet samt behandlingsrelaterad toxicitet.

Data över allvarliga blödningar presenteras. Intracerebral blödning förekommer hos cirka 1,4 procent av vuxna med ITP och hos cirka 0,4 procent av barnen. Andra allvarliga blödningar förekommer hos cirka tio procent av vuxna och hos cirka 20 procent av barnen med ITP.

– Patienter med ITP har sämre livskvalitet än befolkningen i genomsnitt, underströk Francesco Rodeghiero.

Han berättade att behandling med trombopoetinreceptoragonister ökar livskvaliteten. Men man vet inte hur det korrelerar till trombocytantalet. Graden av trötthet vid ITP

Behandlingsalgoritm vid ITP



Figur 4: Förslag till struktur vid behandling av ITP.

korrelerar till trombocytopeni. Trötthet är den faktor som mest påverkar livskvaliteten.

Avseende blödningsproblematiken finns det en bristfällig korrelation med trombocytantal och blödningssymtom. Det är individberoende vid vilken trombocytnivå som blödningar uppstår. Behandling mot blödningar baseras således främst på kliniken och inte på exakta trombocytvärer. Mortalitet i blödningar och infektioner är ungefär likvärdiga när man jämför flera studier. Siffran är cirka tre procent för båda kategorierna. Syftet med behandling av ITP är att undvika blödningar och morbiditet samt att återställa patientens livskvalitet.

INDELNING OCH BEHANDLING AV ITP

Nyligen gjordes en ny indelning i de olika stadierna av ITP. Akut ITP är från diagnos till tre månader. Därefter och upp till ett år benämns sjukdomen persisterande ITP. Efter ett år får sjukdomen benämningen kronisk.

Behandlingar vid ITP inkluderar kortikosteroider, immunosuppression, splenekтоми, TPO-ra och cytotatika. Rituximab används ”off label”. Francesco Rodeghiero beskrev en behandlingsalgoritm (figur 4).

Huvudmålet med behandling är att minska blödningar och inte att uppnå en definierad nivå av trombocytter. Det är viktigt att inte överbehandla, förtydligar Francesco Rodeghiero. För kortikosteroider är biverkningarna beroende av såväl dos som tid. Det är ackumuleringen av läkemedel som ger biverkningar. Det kan sammanfattas i att mer än 5-10 mg/dag under ett år eller högre dosering under kortare tid kan ge biverkningar.

BLICKEN MOT EN ANNAN ARENA – IDROTTENS OCH PÅ SIKT FOLKHÄLSANS...

Professor Arne Ljungqvist, internationell frontfigur i antidopingrörelsen inom idrotten och knuten till Karolinska Institutet, avrundade första dagen med en exposé över vägen fram till en relativt sett idag dopingfri internationell idrottsrörelse. Han har tidigare varit verksam som patolog vid KI.

I diskussionerna väcktes det många funderingar kring gränser mellan sjukvård, folkhälsa, friskt, sjukt, legalt och illegalt. Det blev ett tillfälle att lyfta blicken. Samtidigt finns det kopplingar mellan blod doping och hematologi.

Med fascinerande anekdoter om internationell politik, historiska milstolpar och kulturella skillnader spreds kunskap kring det omfattande arbete som gjorts inom idrotten för att säkerställa att det är rättvist, etiskt och inte på ett våghalsigt sätt kopplat till medicinsk skada.

En studie visar att över tio procent av de produkter som säljs som kosttillskott innehåller anabola steroider som inte redovisas i innehållsförteckningen. Doping är ett hot som idag är mer kopplat till folkhälsan än till tävlingsidrotten.

Vid persisterande ITP kan behandling med danazol eller dapson ges, likaså IVIG. Vid kronisk ITP kan splenektomi, rituximab och TPO-ra övervägas. Francesco Rodeghiero påpekade dock att här finns många frågetecken kring behandling.

Har nya behandlingar och läkemedel utmanat splenektomins roll i behandlingen av ITP? Detta är en fråga som lyfts. Om man följer patienter över tio år från splenektomi sker det sällan något återfall i sjukdom. Återfall sker oftast i tidigt skede efter operation. Samtidigt innebär operation risker. Det krävs livslånga vaccinationer och patienten måste vara informerad om mjältens funktion och noga med att påtala det vid kontakt med sjukvården. Det kan nämnas att splenektomerade kan ha en två till fyra gånger ökad risk för trombos. Detta ska jämföras med ITP i sig som ger en trombosbenägenhet som ökar med en och en halv gång.

– Splenektomi är den enda behandlingen som är kurativ för två tredjedelar av ITP-patienterna, underströk Francesco Rodeghiero.

Rituximab har prövats i olika studier med varierande effekt. Det finns fall där unga kvinnor i studier haft mycket god effekt av rituximab. I RITP-studien å andra sidan framkom inga fördelar vid behandling med rituximab.

Att stimulera megakaryocyt-produktion är en ny möjlig behandlingsväg. Forskning pågår med rekombinant TPO, eltrombopag och romiplostim.

FÖRBÄTTRINGAR VID AML

Dag två startade med en översikt kring AML. Denna gavs av professor Gert Ossenkoppele från Amsterdam.

Prognosen för patienter med akut myeloisk leukemi, AML, har förbättrats över tid. Cirka hälften av patienterna botas idag. En anledning är bättre läkemedel samt stödjande behandling, en annan är bättre allmän hälsa i populationen. Utifrån cytogenetik, kan man sja om prognosen som skiljer sig åt mellan olika mutationsmönster. Det finns flera olika mutationer kopplade till AML.



”Prognosen för patienter med AML har förbättrats över tid”, konstaterade professor Gert Ossenkoppele från Amsterdam i sin översikt kring behandlingsmöjligheterna vid akut myeloisk leukemi.

– Ofta finns det cirka 30 mutationer i varje AML-fall. Genetiken tydliggör heterogeniteten i sjukdomen, berättade Gert Ossenkoppele.

Vad tillför då denna genetiska kunskap? Tre saker, förklarade han. Det påverkar klassificeringen av sjukdomen AML,

det möjliggör för behandlingsstrategier anpassade utifrån enskilda patienters riskprofil och det bidrar till utvecklingen av nya läkemedel.

ELN, European Leukemia Net, riskklassificering från 2016 delar in patienter med AML i tre grupper – gynnsamma, intermediära och svåra. Detta är en förändring från tidigare indelning där patienter delades in i fyra grupper. Inom var och en av de tre grupperna, finns de olika genetiska varianterna beskrivna. Behandlingsstrategier baseras utifrån dessa tre grupper.

Själva behandlingsarsenalen är dock i stort densamma som den som presenterades i ELN-riktlinjerna 2010. Som standard används så kallad "7+3" regim (cytarabin 100-200 mg/m² + daunorubicin 60+ mg/m² + idarubicin 10-12 mg/m² och mitoxantron 10-12 mg/m²).

Kontentan är att gemtuzumab ozogamicin kan ges som tillägg till traditionell induktionsbehandling och det ger en signifikant fördel avseende överlevnad till patienter som saknar ogynnsam cytogenetik. Gert Ossenkoppele föreslår att preparatets status som licenspreparat kanske behöver ses över.

Därefter diskuterades så kallade FLT3-hämmare. Gruppen inkluderar preparat som crenolanib och quizartinib. Studier har visat att de har effekt. Gert Ossenkoppele berättade att kanske kan de vara alternativ på sikt till mer traditionell cytotatikabehandling. Det visade sig att CPX-351, som är en liposomal formulering av cytarabin och daunorubicin, i en studie där det jämfördes med standard 7 + 3 induktion är en mer effektiv behandling för patienter med högrisk AML.

ALLOGEN STAMCELLSTRANSPLANTATION ÖKAR

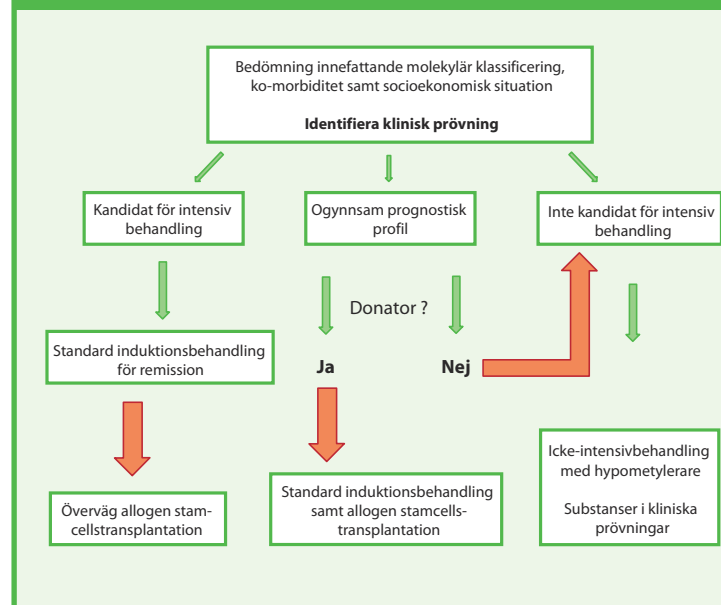
För patienter i den gynnsamma gruppen efter remission, finns det enligt ELN-riktlinjerna ett antal alternativ, däribland stamcellstransplantation (SCT). Autolog stamcellstransplantation är den bästa behandlingsmetoden för de i den intermediära AML-riskgruppen. Studier visade att de som får en autolog stamcellstransplantation istället för underhållsbehandling efter induktionsbehandling får en ökad överlevnad. För unga patienter, under 40 år, är allogen stamcellstransplantation en fördelaktig behandling.

– Allogena stamcellstransplantationer ökar mer inom AML än inom andra hematologiska diagnosgrupper, vilket är intressant, konstaterade Gert Ossenkoppele.

Vid återfall efter allogen stamcellstransplantation är prognosen riktigt dålig. HOVON-studien utforskar rollen av transplantation i patienter med svår AML. Här finns utrymme för förbättrade behandlingsalternativ som skulle kunna gynna denna patientgrupp. Genom en avancerad behandlingsregim, med bland annat cyklofosamid, verkar de första presenterade resultaten lovande. En hypotes är att cyklofosamid relativt kort tid efter transplantation kan tänkas minska risken för återfall.

På önskemål från deltagare, fördes en diskussion kring den eventuella rollen av underhållsbehandling vid AML. Gert Ossenkoppeles syn är att det egentligen inte finns någon mening med att ge underhållsbehandling vid AML. Äldre patienter med AML har sämre prognos och de tål behandlingarna sämre. Detta är ett bekymmer. Samtidigt har behandlingen av äldre med AML på senare år förbättrats. Det står

Behandlingsalgoritm för äldre patienter med AML



Figur 5: Behandlingsalgoritm vid AML hos äldre patienter.

klart att även äldre mår bättre med behandling än utan behandling. Hoppfullt är att en femtedel av de äldsta AML-patienterna kan botas och det är värt att försöka. Utmaningen är att identifiera de äldre som kan tänkas tåla tuffare behandling. Han påtalade att den kliniska blicken här är av stor vikt liksom att väga in patientens sociala kontext. Det räcker inte att beakta ålder bara på pappret (figur 5).

FÅ NYA LÄKEMEDEL VID AML

Därefter presenterades ett antal studier som jämför nyare läkemedel. Däribland hypometylerarna decitabin och cytarabin. Även data kring cytotatika-läkemedlen AZA och CCR nämndes. Forskning kring behandlingarna LD-Ara-C samt DNA/Ara-C + lenalidomid nämndes också.

– Det blir intressant att se data från den pågående EORCT-studien som kan ge svar på om hypometylerande terapi kan vara lika effektiv som standard cytotatikabehandling.

På temat nya läkemedel är det intressant att notera att det för AML endast kommit två nya godkända läkemedel, att jämföra med flertalet nya inom de flesta andra hematologiska diagnosgrupper. Detta är lite dystert och det hänger samman med att vid återfall i AML får man inte lika många behandlingschanser som man får vid en del andra hematologiska diagnoser.

Nya läkemedel inom AML nämndes översiktligt, däribland selinexor, tosedostat, volasertib och monoklonala antikroppar samt epigenetiska modulerare. Det Gert Ossenkoppele lyfte fram som framtidens behandling är att baserat på genetisk screening skapa riktade behandlingar.

DIFFUST STORCELLIGT B-CELLSLYMFOM

Talarplatsen lämnades sedan över till professor Michael Pfreundschuh, Saarland Universitet i Hamburg. Ämnet var diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL). Föreläsningen började med en genomgång som betydelsen av aaIPI (ålders-

Professor Michael Pfreundschuh, Saarland Universitet i Hamburg, föreläste om diffust storcelligt B-cellslymfom och presenterade flera intressanta studier.

justerat internationellt prognostiskt index) har i den så kallade "rituximab-eran". Michael Pfreundschuh konstaterade att aaIPI är relevant.

Utöver kriterierna som utgör aaIPI-bedömningen, anser Michael Pfreundschuh att det kan vara av värde att titta på translokationer relaterade till MYC vid bedömning av prognos. Likaså förekomst av dubbla expressorer, GBC och ABC-DLBCL. För behandling av aggressiva lymfom beskrevs hur man försöker hitta lämpliga behandlingar i olika länder.

Ett antal olika studier presenterades. Däribland LNH 03-2B-studien med två armar med olika cytostatikabehandling, R-ACVBP och R-CHOP. Här visade det sig att R-ACVBP, som är en mer intensiv behandling, är både mer effektiv och mer toxisk.

Enligt Michael Pfreundschuh, verkar det som om det är bättre med sex cykler R-CHOP än åtta cykler, detta när man vägt samman resultat från flera studier. I detta arbete med att titta på flera olika studier kunde man skönja stöd för att strålning verkade vara gynnsamt. En studie (UNFOLDER 21/14-studien) designades för att studera detta och den visade att tilläggsbehandling med strålning har gynnsam effekt. Fler resultat från studien är på väg.

BÖR FÅ STRÅLNING DIREKT

Kontentan av detta är att unga patienter med intermediär risk DLBCL bör få strålning mot den tumörmassa som finns. Oftast ges strålningen cirka 4-6 veckor efter cytostatikabehandlingen.

– Rituximab är viktigare för de med hög risk än för patienter med låg risk. Det vill säga att rituximab kan ha mest positiv effekt för de med hög risk DLBCL, menar Michael Pfreundschuh.

En intressant notering som han tog upp var att profylax mot infektion fungerade endast för de som inte fick rituximab. För unga patienter med hög risk rekommenderar Michael Pfreundschuh att det ges åtta cykler med R-CHOP-14. Han ställde sig något frågande om etoposids roll för den patientgruppen.

– Intressant är könsskillnaden som identifierats vid behandling med rituximab.

I studier har man sett att rituximab verkar fungera bättre hos äldre kvinnor än hos äldre män. Det visade sig att kvinnors utsöndring av rituximab sjunker med stigande ålder mer än vad det gör hos män. En studie (V SEXIE-R-CHOP 14) utformades för att studera högre dosering av rituximab hos män. Genom detta uppnåddes liknande koncentration i blodet hos båda könen och då såg man att rituximab hjälper män i lika stor grad som kvinnor.

Slutligen diskuterades D-vitaminets betydelse samt behandlingsstrategier på forskningsnivå.

NYA RIKTLINJER VID MYELOM

Den sista föreläsningen ägnades åt en uppdatering kring myelom. Den gavs av professor Hermann Einsele verksam vid Universitetssjukhuset i Würzburg, Tyskland. Först uppmärk-



Nya diagnosriktlinjer vid multipelt myelom

Nya IMWG kriterier vid diagnostisering av multipelt myelom

MGUS	"Smoldering myelom"	Multipelt myelom
<ul style="list-style-type: none"> • M protein < 3 g/dl • Klonala plasmaceller i benmärg < 10% • Inga myelom-utmärkande symptom 	<ul style="list-style-type: none"> • M protein ≥ 3 g/dl (serum) eller ≥ 500 mg/24 hrs (urin) • Klonala plasmaceller i benmärg ≥ 10% - 60% • Inga myelom-utmärkande symptom 	<ul style="list-style-type: none"> • Underliggande störning av plasma cells proliferation OCH 1 eller fler utmärkande myelomsymtom • ≥ 1 CRAB* karakteristiska MGUS
<p>* C: Calcium ökning (> 11 mg/dl eller > 1 mg/dl mer än det övre referensvärdet) R: Njursufficiens kreatininclearance < 40 ml/min eller serumkreatinin > 2 mg/dl A: Anemi (Hb < 10 g/dl eller 2 g/dl < normal) B: Benmärgssjukdom (≥ 1 lytisk lesion på slätröntgen, CT eller PET-CT)</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Klonala plasmaceller i benmärg ≥ 60% • Kvot av fria lättakedjor i serum ≥ 100 • >1 fokal lesion på MR

Rajkumar, et al., Lancet Oncol 2014

Figur 6: Nya riktlinjer för diagnosklassificering vid utveckling av multipelt myelom.

sammades deltagarna på att det nu finns nya kriterier för att identifiera när behandling bör inledas.

– De gamla riktlinjerna medförde att en organskada behövde uppstå innan en behandling rekommenderades, förmedlade Hermann Einsele.

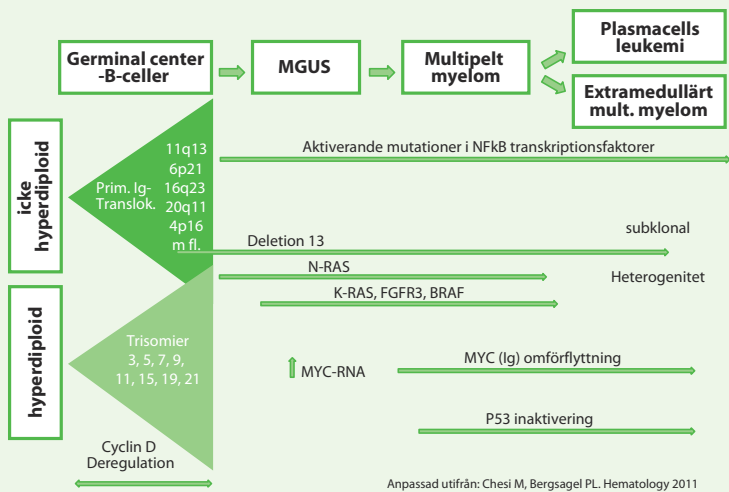
De nya kriterierna tar mer hänsyn till den varierade bild som myelom kan uppvisa i tidiga skeden (figur 6).

MOLEKYLÄR GRUND VID MYELOM

Det finns numera molekylära grunder för klassificeringen av multipelt myelom vilket också kan utgöra en grund för riktade behandlingar (figur 7).

– Fördelarna med den molekylära kunskapen är att man för patienter kan undvika onödiga behandlingar, erbjuda fler tera-

Molekylär klassificering vid multipelt myelom



Figur 7: Förekomst av mutationer vid olika klassificeringar av multipelt myelom.

pival, möjliggöra bättre uppföljning av behandlingseffekt samt ge mer individanpassade prognoser, slog Hermann Einsele fast.

Det är i detta sammanhang relevant, menar han, att titta på de 88 genmutationer som är vanligast vid myelom. Fokus är på gener som kan påverka val av behandling och de som kan påverka resistens mot behandling. Vid behandling har man sett att olika kloner av mutationer "selekteras fram enligt Darwins principer". Cirka hälften av dem med nydiagnostiserat myelom har mutationer som påverkar RAS-signalering. Denna kunskap öppnar upp för forskning kring nya riktade behandlingar.



Professor Hermann Einsele, verksam vid Universitetssjukhuset i tyska Würzburg, bjöd på ny kunskap rörande när behandling mot myelom bör inledas.

BEHANDLING AV MYELOM

Hermann Einsele påtalar att nya läkemedel inte ersätter högdos cytostatikaterapi och autolog stamcellstransplantation (SCT). Det som nya läkemedel kan bidra till är att få fler patienter i remission efter själva transplantationen.

Hur resonerade man om upprepade transplantationer? Hermann Einsele menar att om man får en remission som kvar-

Professor Magnus Björkholm, en av de nestorer som kan göra anspråk på att vara Sveriges meste hematolog, lotsade åhörarna genom det digra programmet.



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

Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på www.onkologiisverige.se under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär du hittar under en stor knapp som det står prenumerera på i högerspalten på förstasidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som blädderbar PDF. Om du hellre skickar ett mail med uppgifterna till info@onkologiisverige.se går det lika bra.

Onkologi i sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Pharma Industry Publishing AB
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
telefon +46 8 570 10 520
e-mail: info@onkologiisverige.se
Hemsida: www.pharma-industry.se

står i 18 månader efter en enkel transplantation är det möjligt att ge en ny transplantation. Likaså om man får en remission på tre år efter en tandemtransplantation kan man ge en ny transplantation. Det finns ett fåtal patienter som genomgår tre transplantationer och då är det ofta mellan fem och tio år mellan varje tillfälle.

Värt att notera är att de patienter som svarar dåligt på induktionsbehandling ofta får sämre utfall av autolog stamcells-transplantation. Syftet med att transplantera tidigt är bland annat att undvika klonalevolution. Enda sättet att uppnå långsiktig behandlingseffekt vid myelom är autolog stamcells-transplantation.

NY MÖJLIG UNDERHÅLLSBEHANDLING

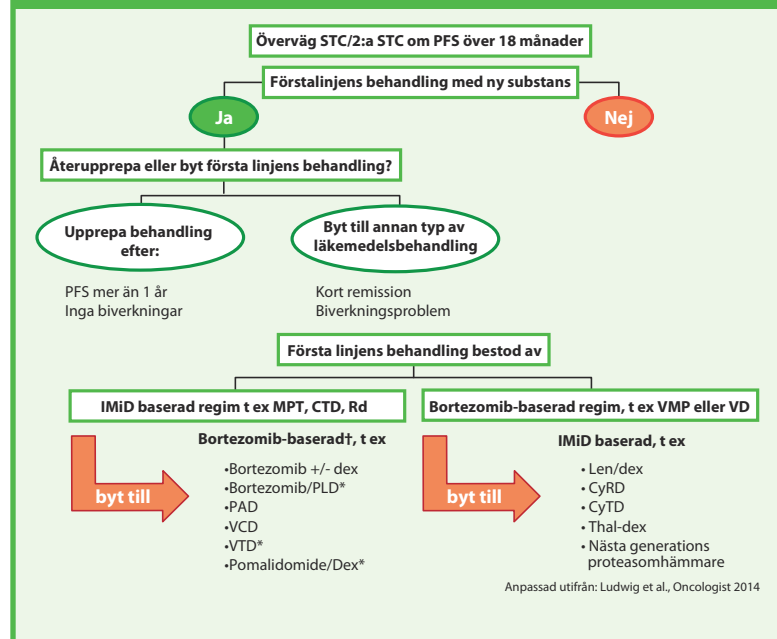
Nya läkemedel kan tänkas fungera som underhållsbehandling för att öka sannolikheten för en komplett remission efter transplantation. Bland annat studeras monoklonala antikroppar i detta syfte. Studier som nämndes är CASTOR-studien samt CASSIOPEIA-studien. Bortezomib visade sig öka progressionsfri överlevnad (PFS) med sex månader i en studie. Andra kandidater för att i framtiden användas som underhållsbehandling är lenalidomid och thalidomid.

Det finns en känd mutation som definierar myelom med synnerligen hög risk, nämligen 17p-deletion (p53-mutation). I dessa fall är allogena stamcellstransplantation första linjens behandling. För de patienter som får återfall efter transplantation finns det numera flertalet nya läkemedel som man kan pröva. En översikt kring dessa inger hopp (figur 8).

Vid avslutningen av den fjortonde upplagan av Karolinska Hematology Seminar uttryckte deltagarna uppskattning kring detta informella och samtidigt högst vetenskapliga forum som genomförs med stöd av Roche. Det viskades lite i

Rånäs Slott i höstlig inramning, idylliskt beläget vid sjön Skedviken.

Behandlingsöväväganden vid första återfall



Figur 8: Förslag till behandlingsstrategier vid första återfall i samband med behandling av multipelt myelom.

bänkarna om att fler yngre läkare borde släppas loss från sina kliniker för att få ta del av detta forum för kunskapsutbyte, och kanske blir det fallet till nästa års möte.

KRISTINA HÖGLUND, LÄKARE, MEDICINSK SKRIBENT,
KRISTINA@KARSJO.COM
FOTO: JAN TORBJÖRNSSON

