

Myelom, AML, KML, KLL och lymfom

huvudtema på 2018 års upplaga av Karolinska Hematology Seminar

Den sextonde upplagan av Karolinska Hematology Seminar hölls på Rånäs slott den 13–14 september 2018. Ett 40-tal deltagare från Sverige, Finland och Estland bjöds på uppdaterande föreläsningar av internationella experter på bland annat myelom, KML, KLL, AML och diffust storcelligt B-cells-lymfom. Programmet innehöll även en "special topic"-föreläsning om forskningsfusk. Moderator var Magnus Björkholm, senior professor vid Karolinska Institutet.





Professor Ola Landgren, chef för Myeloma Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, fokuserade sin föreläsning på betydelsen av minimal residual disease (MRD) vid multipelt myelom. Han betonade att man med modern behandling kan uppnå MRD-negativitet både hos nydiagnostiserade och recidiverande/refraktära (r/r) myelompatienter och att MRD-status har stor prognostisk betydelse. Men tillgången till moderna läkemedel och terapikombinationer, liksom patienters kostnader för dessa, varierar tyvärr kraftigt mellan olika länder och regioner.

I en nyligen publicerad översiktsartikel¹ har Ola Landgren och medarbetare sammanfattat resultaten från flera studier som bland annat visar att MRD-negativitet (MRD 10^{-5} respektive MRD 10^{-6}) kan uppnås även för äldre nydiagnostiserade myelompatienter som inte kan transplanteras, och även för patienter med r/r myelom. Han hänvisade också till en studie med CAR-T-cells-terapi mot BCMA (B-cell maturation antigen) till 43 patienter med sena stadier av r/r myelom². Alla de 16 patienter som svarade på

Ola Landgren förutspådde att MRD-analyser i betydligt större utsträckning kommer att användas för att styra behandlingen av myelom och att terapin vid återfall kommer att sättas in allt tidigare.

behandlingen och som var möjliga att testa med MRD 10^{-6} -analys var MRD-negativa! Dessa patienter hade en progressionsfri överlevnad (median-PFS) på 17,7 månader, jämfört med den genomsnittliga som var 11,8 månader.

MRD-ANALYSER FÖR ATT STYRA BEHANDLINGEN

Flera metaanalyser^{3,4} har visat att MRD-negativitet minskar risken för sjukdomsprogression med cirka 50 procent. Ola Landgren gav exempel på hur MRD-analyser kan användas för att styra behandlingen vid olika former av myelom. För nydiagnostiserade patienter ger man vid hans klinik initialt en kombination av tre läkemedel (exempelvis carfilzomib, lenalidomid och dexametason). De som uppnår MRD 10^{-6} -negativitet kan (om de är kandidatier för transplantation) därefter genomgå högdos melfalan autolog stamcellstransplantation (HDM-ASCT), följt av underhållsbehandling med exempelvis lenalidomid. Men de kan också välja att i den första remissionen efter kombinationsterapi samla och lagra stamceller för en eventuell framtida HDM-ASCT. De får då underhållsbehandling och följs kontinuerligt med MRD 10^{-6} -analyser.

De patienter som inte uppnår MRD 10^{-6} -negativitet men som kan transplanteras genomgår HDM-ASCT, följt av underhållsbehandling med exempelvis lenalidomid. Alternativt får de en ny kombinationsterapi med moderna läkemedel, och först därefter (om inte MRD 10^{-6} -negativitet har uppnåtts) HDM-ASCT följt av underhållsbehandling. Patienter som inte bedöms klara av en stamcellstransplantation får underhållsbehandling direkt efter den initiala terapin, och kontinuerlig uppföljning med MRD-analyser styr intensiteten av den fortsatta läkemedelsbehandlingen.

Ola Landgren gav flera exempel på forskningsresultat som stöder de intensiva ansträngningarna för att uppnå MRD 10^{-6} -negativitet. Att MRD är en mycket viktig prognostisk faktor visas bland annat av de slutliga resultaten av IFM2009 Trail (presenterad på ASH 2017)⁵, där MRD analyserades hos 269 patienter med åtminstone mycket bra partiell remission (VGPR). Den progressionsfria överlevnaden för patienter som inte uppnådde MRD 10^{-6} -negativitet var 29 månader, medan median-PFS efter 55 månader inte hade nåtts för de patienter som var MRD 10^{-6} -negativa.

Det viktiga var också att och inte hur MRD 10^{-6} -negativitet uppnåddes. PFS var likartad för de som var MRD-negativa, oavsett om de hade transplanterats eller inte. MRD-negativitet var också förenad med längre PFS i de båda cytogenetiska grupperna (högrisk respektive standardrisk). Patienter med hög cytogenetisk risk som blev MRD-negativa hade signifikant bättre PFS än standardriskpatienter som var MRD-positiva. Forskarnas slutsats var att MRD kan (eller till och med bör) betraktas som en ny surrogat-biomarkör för utvärdering av kliniska prövningar och att MRD 10^{-6} är en optimal brytpunkt för att förutspå progressionsfri överlevnad och total överlevnad (OS).

Ola Landgren betonade att myelom-sjukdomens genetiska landskap är mycket komplext där mer än hundra gener kan vara muterade, och varje patient har redan vid diagnosen flera parallella myelom-subkloner som är olika känsliga för behandlingen. Det understryker vikten av att den ini-

tiala kombinationsterapi leder till MRD-negativitet i syfte att minska risken för att de mer svårbehandlade subklonerna överlever och orsakar återfall.

NÄR STARTA BEHANDLING VID ÅTERFALL?

Ola Landgren konstaterade att definitionerna av såväl reciderande/refraktära myelom som progressiv sjukdom är tämligen gamla, och det finns inga fastställda kriterier för när en ny behandlingsomgång ska sättas in. Nu sker det vanligen när vissa laboratorievärden försämrats och/eller när symtom uppkommer. Återfallsterapi brukar pågå kortare tid än behandlingen av nydiagnostiserade patienter.

MRD-positivitet är (än så länge) inte ett etablerat kriterium för återfall, men Ola Landgren presenterade en behandlingsmodell där kombinationsbehandling sätts in direkt när MRD 10^{-6} -negativa patienter under pågående underhållsbehandling övergår till att bli MRD-positiva. Om ingen extra behandling ges är den kliniska erfarenheten att patienten utvecklar symtom och generellt försämrade laboratorievärden inom 3–18 månader efter övergången till MRD-positivitet. Ola Landgren nämnde också att det pågår en fas II-studie där sex cykler av antikroppen daratumumab ges under sex månader som tillägg till underhållsbehandling med lenalidomid, detta i syfte att patienter som övergått från MRD-negativitet till MRD-positivitet åter ska bli MRD 10^{-6} -negativa.

Hur kommer den framtida behandlingen av myelom att utvecklas? Ola Landgren förutspådde att behandlingen kommer att sättas in allt tidigare, att kombinationsterapi med fyra istället för tre läkemedel introduceras, samt att CAR-T-cells-terapi kommer att få ökad användning mot de allra svåraste formerna. Alltmer känsliga och lättillgängliga MRD-analyser utvecklas, och dessa kommer att användas i betydligt högre utsträckning i den kliniska vardagen för att styra myelombehandlingen.

BEHANDLING AV KML

Professor Jane Apperley, Hammersmith Hospital, London, gav en uppdatering av behandlingen av kronisk myeloisk leukemi (KML), som ju är en av de hematologiska sjukdomar där behandlingen har förbättrats allra mest under de senaste årtiondena.

Jane Apperley refererade en tysk studie över hur överlevnaden i KML har förändrats. Mellan år 1983 och 1994, då busulfan och hydroxyurea var huvudsakliga behandlingar, var fem-års-överlevnaden mellan 38 och 46 procent. Mellan 1995 och 2001, då interferonbehandling eller transplantation dominerade, var motsvarande siffra 63 procent. Tack vare introduktionen av tyrosinkinashämmaren imatinib ökade fem-års-överlevnaden mellan år 2002 och 2010 till 91 procent, och den har sedan dess fortsatt att stiga, delvis beroende på att flera generationer tyrosinkinashämmare (TKI) har utvecklats.

Det finns numera flera TKI som är godkända som första linjens behandling vid KML, och Jane Apperley konstaterade att en stor andel av patienterna under lång tid står kvar på det läkemedel som sattes in initialt. Data från studien IRIS visar att 47 procent av patienterna står kvar på imatinib



Jane Apperley konstaterade att chansen för patienter med kronisk myeloisk leukemi att uppnå en sådan stabil remission att man kan påbörja ett försök med behandlingsuppehåll är större för dem som behandlats med andra istället för första generationen tyrosinkinashämmare.

efter tio års behandling, och i den tyska CML IV-studien var motsvarande andel hela 62 procent. Data från ENESTnd visar att 53–55 procent av patienterna står kvar på nilotinib efter sex år, och enligt DASATION använder 61 procent fortfarande dasatinib efter fem år. Detta tyder på att de olika TKI-läkemedlen är effektiva och tolereras ganska väl.

På senare år har man alltmer uppmärksammat en del allvarliga biverkningar orsakade av andra generationens TKI (2G TKI), bland annat pulmonell hypertension, tromboemboliska komplikationer och pankreatit. Behandling med 2G TKI som första linjens terapi är dock enligt Jane Apperley motiverat vid KML med högre risk, exempelvis till yngre patienter och till dem som har flera kromosomala abnormaliteter.

Vid intolerans mot eller otillräcklig effekt av imatinib ges vanligen nilotinib eller dasatinib. Som tredje linjens terapi ges exempelvis bosutinib eller ponatinib. Jane Apperley refererade en undersökning⁶ som visade att ponatinibs effektivitet är betydligt bättre när det ges som tredje linjens behandling än som fjärde linjens terapi. Andelen patienter med komplett cytogenetisk respons (CCyR) var 56 respektive 37 procent, och den två-åriga progressionsfria överlevnaden var 75 procent när ponatinib gavs som tredje linjens behandling, jämfört med 63 procent när det gavs som fjärde linjens terapi.

AVBRYTANDE AV TKI-BEHANDLING

Det har gjorts ett flertal studier där behandlingen med tyrosinkinashämmare har avbrutits hos KML-patienter som under lång tid varit i stabil remission. När man värderar sådana studier är det enligt Jane Apperley viktigt att analysera vilka kriterierna var för avbrytande av behandlingen och för att starta terapin igen. Hon refererade en meta-analys⁷ av 15 sådana studier, omfattande 509 patienter som alla behandlades med imatinib och som en längre tid haft icke detekterbara nivåer av BCR-ABL (MR^{4.5}).

Uppföljningstiden var två år. Under den tiden drabbades 51 procent av patienterna av molekyllära återfall. Av dessa återfall inträffade 55 procent inom tre månader och 80 procent inom sex månader, men det förekom molekyllära återfall så sent som 22 månader efter avbrytandet av behandlingen. När TKI-behandlingen startade igen uppnådde de allra flesta på nytt molekyllär respons. Alla 509 patienter levde vid två-årsuppföljningen och bara en patient hade drabbats av blastkris. Forskarnas slutsats var att avbrytande av imatinib-behandling är möjlig för majoriteten av de patienter som under en längre tid varit i stabil molekyllär remission.

Jane Apperley nämnde också undersökningar^{8,9} som visar att chansen att nå en sådan stabil remission att man kan påbörja ett försök med behandlingsuppehåll är större för pa-

tienter som behandlas med andra istället för första generationens TKI. Dessutom är chansen att behålla remissionen (MR^{4,5}) efter avbrytandet av behandlingen något större för de som behandlats med nilotinib eller dasatinib jämfört med de som fått imatinib.

TVÅ HUVUDFORMER AV KLL

Professor Emili Montserrat, University of Barcelona, talade om modern behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL), som är den vanligaste formen av leukemi hos vuxna – ungefär fem personer per 100 000 invånare insjuknar varje år. Medianålder vid diagnosen är 72 år, män drabbas oftare än kvinnor och sjukdomen är ovanlig under 40 års ålder.

Medianöverlevnaden vid KLL är cirka tio år, men överlevnaden i de olika prognostiska subgrupperna varierar från mindre än två år upp till oavkortad, normal livslängd. Mellan tre och fem procent av KLL utvecklas till aggressiva lymfom. Emili Montserrat framhöll att det under senare år har skett stora framsteg i behandlingen av KLL men att det ännu inte är möjligt att helt bota sjukdomen.

KLL kan delas upp i två kliniska huvudformer: M-KLL (mutated KLL) som har god prognos och U-KLL (unmutated KLL) som har sämre prognos. M-KLL karaktäriseras av mutationer i IGHV (immunoglobulin heavy-chain variable region gene), är T-cells-beroende och CD5- och CD27-positiva. Vid U-KLL, som är T-cells-oberoende, är inte IGHV muterad men tumörcellerna har däremot genetiska lesioner och mutationer som del17p/TP53, NOTCH1 och SF3B1.

Enligt en studie¹⁰ är medianöverlevnaden i M-KLL 293 månader medan den är mindre än hälften, 117 månader, vid U-KLL. Emili Montserrat påpekade att betydelsen av olika biomarkörer och prognostiska faktorer varierar, bland annat beroende på vilken typ av behandling som ges.

INDIKATIONER FÖR BEHANDLING

Emili Montserrat listade en rad symptom vid KLL som gör att behandling är indicerad: svår trötthet, feber, nattsveptningar, viktnedgång, förstoring av lymfkörtlar eller organ som orsakar lokala problem, anemi eller trombocytopeni, hypogammaglobulinemi förenad med upprepade infektioner, fördubblat lymfocytantal på mindre än 12 månader samt manifestationer utanför blod, benmärg och lymfatiska organ – i exempelvis huden, CNS, njurarna eller lungorna.

Enbart förekomst av vissa biomarkörer, exempelvis del17p/ TP53- och NOTCH1-mutationer, är däremot enligt Emili Montserrat inte indikation för behandling, inte heller hypogammaglobulinemi som inte medför ökat antal infektioner. Han betonade (liksom Ola Landgren i sin myelomföreläsning) vikten av att behandlingen leder till MRD-negativitet och hänvisade till ett par studier^{11,12} som visar

Enligt Emili Montserrat har de nya selektiva läkemedlen inneburit ett genombrott i behandlingen mot kronisk lymfatisk leukemi, men de kan inte ersätta utan bör snarare kombineras med kemoimmunoterapi.





Magnus Björkholm och Ola Landgren i samtal under en lunch på hematologiseminarium på Rånäs slott.

starkt samband mellan MRD-status och överlevnad, såväl PFS som OS.

Fludarabin/cyklofosfamid/rituximab (FCR) är en vanlig terapikombination vid behandlingskrävande KLL. Emili Montserrat varnade dock för alltför frekvent användning av FCR. Den behandlingsrelaterade mortaliteten är cirka två procent, och risken för sekundära maligniteter som MDS/AML är mellan en och två procent (något som även kan ha samband med tidigare behandling och naturlöslöppet vid KLL). Fördelarna med FCR har framför allt observerats bland yngre patienter (under 60–70 år) med M-KLL (som har mutationer i IGVH men inga TP53-avvikelse) och som har god kondition och låg komorbiditet.

Enligt Emili Montserrat är de flesta KLL-patienter av dessa skäl (exempelvis hög ålder och samtidiga sjukdomar) inte lämpliga för FCR, och en tredjedel av de som får behandlingen behöver dosreduktion. Han nämnde att en studie¹³ visat att endast 36 procent av de KLL-patienter som får vård vid akademiska institutioner uppfyller kliniska prövningskriterier för att få FCR-terapi.

NYA SELEKTIVA KLL-LÄKEMEDEL

På senare år har det utvecklats en rad nya, selektiva läkemedel mot KLL. Ett av de första var ibrutinib, som hämmar enzymet Brutons tyrosinkinasa (BTK). Ibrutinib är numera godkänt både som monoterapi vid tidigare obehandlad KLL och som monoterapi eller i kombination med bende-

mustin och rituximab till patienter som har fått minst en tidigare behandling.

Emili Montserrat refererade uppdaterade resultat från en femårsuppföljning¹⁴ där ibrutinib använts som monoterapi både till 31 tidigare obehandlade patienter och till 101 patienter med recidiverande/refraktär KLL. Den progressionsfria överlevnaden efter fem år var 92 procent för de tidigare obehandlade patienterna och 44 procent i gruppen med r/r-KLL. Bland r/r-patienterna var median-PFS för de med del(11q) 51 månader, för de med del(17p) 26 månader och för de med U-KLL (icke muterad IGHV) 43 månader.

Forskarnas slutsats var att ibrutinib har god och långvarig effekt även vid vissa högriskformer av KLL, men att överlevnaden var sämre för r/r-patienter med del(17p) och för dem som tidigare hade fått flera terapier. Biverkningarna ansågs acceptabla; exempelvis var behandlingsbegränsande biverkningar som neutropeni och trombocytopeni av grad 3–4 mest frekventa under det första året och minskade efterhand.

Emili Montserrat nämnde dock att behandling med ibrutinib även innebär flera begränsningar. Terapien måste avbrytas hos ungefär 30 procent av patienterna på grund av toxicitet, sjukdomsprogress eller transformation till Richters syndrom (framför allt hos patienter som tidigare fått andra behandlingar). Ibrutinib-behandlingen måste ges kontinuerligt, och en förhållandevis liten andel av patienter



David Linch sade att nya cytotoxiska antikroppar, checkpoint-inhibitorer och behandling med CAR-T-celler är exempel på olika former av immunterapi som kan komma att förbättra behandlingen av diffust storcelligt B-cellslymfom.

terna uppnår komplett respons och MRD-negativitet. Läkemedlet är dessutom dyrt, något som tyvärr gäller många nya läkemedel och som är ett växande problem – Emili Montserrat använde uttrycket ”finansiell toxicitet”.

NYA TERAPIKOMBINATIONER

Ett sätt att försöka undvika ibrutinib-terapins begränsningar är bättre selektion av de patienter som är mest lämpade för ibrutinib-behandling. Emili Montserrat efterlyste också sätt att förutsäga resistens mot läkemedlet, exempelvis genom att analysera subklonala BTK- eller PLCY2-mutationer. För att uppnå högre andel komplett respons och MRD-negativitet kan man pröva kombinationer med (eller sekventiell behandling med) ibrutinib, kemoimmunoterapi (CIT) och läkemedel som PI3Kdelta-hämmaren idelalisib eller BCL2-hämmaren venetoklax.

Emili Montserrat summerade att de nya selektiva läkemedlen har inneburit ett genombrott i KLL-behandlingen, men han ansåg att de inte kan ersätta utan snarare bör kombineras med CIT. För unga patienter (under 60 år) och de som är i god form och inte har del(17p) är fortfarande FCR standardbehandling, medan ibrutinib är standardterapi för patienter med del(17p).

Men utvecklingen går snabbt, och Emili Montserrat förutspådde att kombinationsbehandling där ibrutinib ges i kombination med andra selektiva läkemedel och/eller monoklonala antikroppar kommer att bli allt vanligare. Han

förordade också MRD-styrd behandling. För de allra svåraste KLL-fallen, som är refraktära mot all standardbehandling, kommer allogen stamcellstransplantation och behandling med CAR-T-celler att vara en möjlighet.

DIFFUST STORCELLIGT B-CELLSLYMFOM

Professor David Linch, University College London, talade om behandlingen av diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), som utgör cirka en tredjedel av alla non-Hodgkin-lymfom (NHL). Liksom NHL-gruppen som helhet har incidensen av DLBCL ökat under de senaste årtiondena, framför allt hos personer över 70 år. Klassificeringen av DLBCL är komplicerad och har reviderats många gånger sedan 1950-talet; den senaste WHO-klassifikationen kom 2017. Molekylär profilering, analys av genuttryck och immunohistokemiska metoder får allt större betydelse för klassificeringen av lymfomen.

David Linch påpekade att DLBCL kan delas upp i två stora molekylära subgrupper beroende på hur B-cells-receptorn (BCR) aktiveras, vilket har betydelse för prognosen och svaret på behandlingen. Aktiverade B-cellslymfom (ABC-DLBCL) karaktäriseras av kronisk BCR-aktivering, medan vid germinal-center B-cellslymfom (GCB-DLBCL) är BCR-aktiveringen tonisk eller saknas helt.

I en studie¹⁵ av 604 DLBCL-patienter över 59 år som behandlades med R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison) konstaterades att

faktorer som var starkast kopplade till en försämrad överlevnad var hög ålder, höga nivåer av beta-2-mikroglobulin (B2M), överuttryck av genen Myc samt förekomst av "double hit lymphomas" (det vill säga förändringar i både Myc och antingen BCL2- eller BCL6-genen). Mutationer i Myc, BCL2 och EZH2 är vanligare vid GCB-DLBCL än vid ABC-DLBCL, medan det motsatta gäller för mutationer i CD79B, PIM1, MYD88 och TNFA1P3. Förändringar i generna Card11, MLL2 och CREBP förekommer ungefär lika ofta i de båda huvudtyperna.

David Linch refererade en ny undersökning¹⁶ där forskarna genom prover från 304 DLBCL-patienter kunde identifiera 98 kandidat-cancergener (därav 40 nya) och sammanlagt 158 "cancerdrivande" faktorer. Varje patient hade i genomsnitt 17 olika genetiska abnormaliteter, och fem "robusta" molekyllära subtyper av DLBCL kunde identifieras.

MODERN BEHANDLING AV DLBCL

De framsteg som skett i behandlingen av DLBCL sedan 1970-talet beror enligt David Linch främst på förbättrad medicinsk kompetens och understödande vård samt på introduktionen av den monoklonala antikroppen rituximab och "räddande" högdos-terapi i kombination med stamcellstransplantation. Den konventionella cytostatikaterapi i sig har inte nämnvärt utvecklats, och det finns inte heller några klara bevis för att undersökningar med positronemissions-tomografi (PET) har bidragit till förbättrad överlevnad.

Tidigare behandlades DLBCL i stadium IA med enbart lokal radioterapi (RT), men numera ges i stället R-CHOP följt av RT. Eftersom man numera har tillgång till PET ansåg David Linch att det är möjligt att hoppa över RT för de patienter som uppnår komplett metabol respons. Han menade att även RT eller kirurgi med eller utan rituximab kan övervägas.

För DLBCL i stadium II–IV är fortfarande R-CHOP standardbehandling. För yngre patienter kan dock mer intensiv cytostatikaterapi vara motiverad. David Linch refererade en fas III-studie¹⁷ med 379 tidigare obehandlade patienter mellan 18 och 59 år och vars sjukdom klassades som låg- till intermediär-risk-DLBCL. Standardterapi med R-CHOP jämfördes med R-ACVBP, det vill säga dos-intensifierad terapi med rituximab, doxorubicin, cyklofosfamid, vindesin, bleomycin och prednison.

Uppföljningen efter tre år visade klara överlevnadsfördelar för de patienter som fått R-ACVBP jämfört med de som fått R-CHOP. Den händelsefria överlevnaden (EFS) var 81 procent jämfört med 67 procent, den progressionsfria överlevnaden 87 procent respektive 73 procent och den totala överlevnaden var 92 procent jämfört med 84 procent. Men svåra biverkningar var också vanligare i R-ACVBP-gruppen (42 procent) än i R-CHOP-gruppen (15 procent).

David Linch uttryckte förvåning över att ovan nämnda studie inte fått större genomslag. Han menade att det av någon anledning finns en tendens att ignorera studier som visar att andra behandlingskombinationer kan vara överlägsna den väletablerade och inarbetade R-CHOP.

FRAMTIDA BEHANDLING AV DLBCL

Vilka förbättringar kan förväntas i framtiden? David Linch nämnde mer selektiva läkemedel som inhibitorer av BTK, PI3K, HDAC (histondeacetylas) och BCL2. Flera sådana läkemedel som visat sig effektiva mot vissa andra leukemi- och lymfomformer, exempelvis ibrutinib, idelalisib, panobinostat och venetoklax, har dock inte visat sig särskilt verkningsfulla mot DLBCL. I flera studier provas nu kombinationer av icke-kemoterapeutiska läkemedel, men flera av dessa har stoppats på grund av livshotande biverkningar. Utveckling av läkemedel mot flera mål molekyler behövs, och David Linch efterlyste bland annat hämmare av "super-onkogener" som c-myc.

Nya monoklonala antikroppar mot CD20 (exempelvis obinutuzumab och ofatumumab) har prövats mot olika former av DLBCL, men enligt David Linch har ännu ingen visat sig vara klart bättre än rituximab. Behandling med antikroppen blinatumomab, som varit framgångsrik mot B-cells-ALL, har inte haft särskilt god effekt mot DLBCL. Det pågår också fas II-prövningar med tilläggsbehandling med antikropps-konjugat som inotuzumab-ozogamicin, polatuzumab-vedotin och coltuximab-ravtansin. Vissa lovande resultat har rapporterats, men ännu saknas data om effekter på lång sikt.

Nya generationer av cytotoxiska antikroppar testas för närvarande i kliniska prövningar. Detsamma gäller checkpoint-blockad med PD1-hämmarna nivolumab och pembrolizumab, både som monoterapi och i kombination med andra checkpoint-inhibitorer och tillsammans med andra terapi. Det pågår också flera studier med olika former av CAR-T-cells-behandling mot de mest aggressiva formerna av DLBCL. Enligt David Linch finns skäl till optimism, även om resultaten hittills inte varit lika goda som exempelvis CAR-T-cells-terapi till barn med r/r ALL.

Ett annat angeläget område är förbättrad behandling av graft versus host disease (GVHD, transplanterat-mot-värdsjukdom). Målet är att uppnå detta utan att försämra transplantatets attack mot sjukdomen (GVL, graft-versus-leukemia). I augusti 2017 godkände den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA ibrutinib för behandling av kronisk GVHD efter att en eller flera linjer av systemisk terapi misslyckats. Det pågår även försök med JAK-hämmare, AuroA-inhibitorer, Notch-blockad och antikroppar mot interleukiner för att minska GVHD.

NYA LÄKEMEDEL MOT AML

Professor Hartmut Döhner, Universitetet i Ulm, Tyskland, gav en uppdatering om akut myeloisk leukemi (AML). Det genomiska landskapet vid AML är (liksom vid flera andra hematologiska maligniteter) mycket komplext. Hartmut Döhner hänvisade till två omfattande undersökningar^{18,19} där moderna genetiska analyser använts för att molekyllärt klassificera AML och försöka använda olika genetiska förändringar som prognostiska markörer.

Under många årtionden var behandlingen mot AML så gott som oförändrad, men under senare år har det skett en mycket snabb utveckling av nya läkemedel. Hartmut Döhner visade en tabell²⁰ med ett 50-tal substanser mot AML

som håller på att testas, och sedan förra året har fem nya läkemedel godkänts av FDA i USA. Tyvärr har dock flera studier inneburit en del besvikelser, exempelvis har vissa substanser visat sig öka den tidiga mortaliteten.

Ungefär en tredjedel av AML-patienterna har mutationer i receptorn FLT3, som är en typ av tyrosinkinasreceptor. De flesta av dessa mutationer är så kallade internal tandem duplications, FLT3-ITD, som är förenade med sämre prognos. Läkemedlet midostaurin, som är en multikinashämmare, godkändes av EMA i september 2017 som tilläggsbehandling till AML-patienter med FLT3-mutationer. Midostaurin hämmar bland annat FLT3- och KIT-kinas samt PDGFR (platelet-derived growth factor-receptor) och VEGFR2 (vascular endothelial growth factor-receptor 2). Midostaurin är indicerat i kombination med standard daunorubicin- och cytarabininduktion och konsolidering med högdos cytarabin samt som monoterapi vid efterföljande underhållsbehandling.

Hartmut Döhner refererade studier²¹ som visat att midostaurin som tilläggsbehandling förbättrar överlevnaden hos nydiagnostiserade patienter med FLT3-mutation och även hos sådana patienter som genomgått allogen stamcells transplantation i sin första kompletta remission. Vissa positiva resultat har också rapporterats med de nyare FLT3-hämmarna quizartinib och gilteritinib. Det har påbörjats en jämförande studie där multikinashämmaren midostaurin eller den mer selektiva hämmaren gilteritinib ges som tillägg till kemoterapi till AML-patienter med FLT3-mutation. Sammanlagt 768 patienter ingår i studien, däribland några från Stockholm, Uppsala och Lund.

Mutationer i generna som ger upphov till enzymerna isocitratdehydrogenas 1 och 2, IDH1 och IDH2, är andra mål för läkemedelsutvecklingen. Sådana mutationer anses aktivera onkometaboliten 2-hydroxyglutarat (2-HG) som driver på cancerutveckling. I juli 2018 godkände FDA i USA läkemedlet ivosidenib för behandling av vuxna patienter med r/r AML med konstaterad IDH1-mutation, och i augusti godkände FDA substansen enasidenib för behandling av r/r AML-patienter med IDH2-mutation. Dessa läkemedel testas nu ytterligare i flera kliniska fas III-studier.

CYTARABIN OCH DAUNORUBICIN I LIPOSOMER

I början av 1970-talet utvecklades 7 + 3-protokollet för cytarabin och antracyklin-substansen daunorubicin, som fortfarande är standard-induktionsbehandling vid AML. Det har nu kommit en ny beredningsform för cytarabin och daunorubicin, CPX-351 (Vyxeos), som alltså innehåller samma substanser som den traditionella 7 + 3-regimen. Men till skillnad från denna levereras läkemedlen inte separat utan tillsammans i speciella enheter uppbyggda av små liposomer (100 nanometer i diameter!) som likt ett cellmembran avgränsar innehållet.

Hartmut Döhner framhöll att jämfört med standardterapi så har behandling med den nya beredningsformen för cytarabin och daunorubicin (CPX-351) visat sig förlänga överlevnaden hos patienter med akut myeloid leukemi.



Dessa liposombehållare kan samtidigt avge cytarabin och daunorubicin i ett optimalt molarförhållande, 5:1, vilket anses ge synergieffekter, längre exponering för läkemedlen och även vara skonsammare. CPX-351 godkändes av FDA år 2017 och av EMA i augusti 2018 för behandling av vuxna med nydiagnostiserad terapiorelaterad akut myeloisk leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasi-relaterade förändringar (AML-MRC).

Hartmut Döhner refererade resultaten från en fas III-studie²² där CPX-351 jämfördes med den traditionella 7 + 3-regimen hos 309 patienter (60–75 år) med nydiagnostiserad högrisk sekundär AML. Den totala remissionsfrekvensen var 47,7 procent respektive 33,3 procent. Medianöverlevnaden var 9,5 månader för CPX-351-gruppen jämfört med 6 månader i 7 + 3-gruppen. Även den tidiga mortaliteten var lägre för CPX-351-patienterna, 5,9 procent inom 30 dagar och 13,7 procent efter 60 dagar, jämfört med 10,6 procent och 21,2 procent för de som fick 7 + 3. Biverkningar var likartade mellan grupperna.

Forskarnas slutsats var att behandling med CPX-351 är förenad med signifikant längre överlevnad jämfört med konventionell 7 + 3-terapi hos äldre patienter med nydiagnostiserad sekundär AML. Det pågår nu också liknande jämförande studier av dessa behandlingsregimer till patienter mellan 18 och 60 år och som har andra former av AML.

KOMBINATIONER MED AZACITIDIN

Hartmut Döhner konstaterade att lågdos-cytarabin (LDAC) och det hypometylerande läkemedlet azacitidin är en möjlighet för äldre och sköra AML-patienter som inte tål den intensiva induktionsterapi. Han refererade en färsk undersökning²³ som visat att azacitidin, jämfört med standardbehandling (CCR, conventional care regimens) förlängde överlevnaden hos AML-patienter som hade mutationer i TP53. Patienterna i AZA-gruppen hade en medianöverlevnad på 7,2 månader jämfört med 2,4 månader i CCR-gruppen.

För patienter som inte kan komma i fråga för intensiv kemoterapi testas nu också hypometylerande substanser som azacitidin och decitabin i kombination med flera andra typer av läkemedel, exempelvis topoisomeras II-hämmaren vamoroxin och BCL2-hämmaren venetoklas.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT
FOTO: JAN TORBJÖRNSSON



REFERENSER:

1. Landgren O et al. *Semin Hematol* 2018; 55(1): 44-50
2. Raje N et al. *ASCO* 2018
3. Landgren O et al. *Bone Marrow Transplantation* 2016; 51, 1565-8
4. Munshi N et al. *JAMA Oncology* 2017
5. Avet-Loissau H et al. *ASH* 2017, abstract 435, *Blood* 2017; 130: 435
6. Levy MY et al. *ASH* 2015, abstract 1588.
7. Campiotti L et al. *Eur J Cancer* 2017; 77: 48-56
8. Cortes JE et al. *J Clin Oncol* 2016; 34(20): 2333-40
9. Tantravahi SK et al. *Curr Hematol Malig Rep* 2017; 12(5): 495-505
10. Hamblin TJ et al. *Blood* 1999; 94: 1848-54
11. Bötcher S et al. *J Clin Oncol* 2012; 30: 980-8
12. Strati P et al. *Blood* 2014; 123(24): 3727-32
13. Sharman JF et al. *ASH Blod* 2014, 124: 338
14. O'Brien S et al. *Blood* 2018; blood-2017-10-810044
15. Kuhn D et al. *Annals Oncol* 2017; 28: 1540-6
16. Chapuy B et al. *Nature Medicine* 2018; 24: 679-90
17. Récher C et al. *Lancet* 2011; 378 (9806): 1858-67
18. Papaemmanuil E et al. *N Engl J Med* 2016; 374(23): 2209-21
19. Döhner H et al. *Blood* 2017; 129(4): 424-47
20. Döhner H et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 1136-52
21. Stone R et al. *N Engl J Med* 2017; 377(5): 454-64
22. Lancet JE et al. *J Clin Oncol* 2018 Sep 10; 36(26): 2684-92
23. Döhner H et al. *Leukemia* (accepted for publication)
24. Sudbøe J et al. *Lancet* 2005; 366: 1359-66
25. *Lancet* 2013 Aug 31; 382(9894): 744

Fotnot: Det vetenskapliga programmet för Karolinska Hematology Seminar XVI utformades av professor Magnus Björholm, och symposiet genomfördes med ekonomiskt stöd av Roche och AbbVie.