

MÅLINRIKTADE BEHANDLINGAR I FOKUS PÅ EHA I KÖPENHAMN

Den europeiska hematologikongressen EHA lockade i år omkring 10 000 deltagare till Köpenhamn. Det innebär att kongressen även fortsättningsvis får ses som Europas främsta forum för utbyte av forskningsresultat och kunskap inom hematologi. Många deltagare från andra delar av världen hade också sökt sig till EHA 2016 där mer än 2 000 abstracts presenterades.

En av de stora höjdpunkterna på EHA var presentationer av studier angående möjligheten att avbryta behandling mot kronisk myeloisk leukemi, KML, med bibehållen sjukdomsfrihet, så kallad *treatment free remission*, TFR.

Tyrosinkinashämmare, TKI, som imatinib, dasatinib och nilotinib, har avsevärt förbättrat överlevnaden för KML-patienter. En stor andel av patienterna uppnår djup molekylär respons motsvarande MR4 eller högre av behandlingen, vilket innebär att mängden BCR-ABL-transkript som kan mätas med PCR-teknik reducerats till 0,01 procent av en standardiserad baslinje.

Det har lett till förhoppningen att behandling med TKI inte bara förlänger överlevnaden, utan på sikt även ska kunna bota sjukdomen helt i vissa fall.

Flera studier har visat att många av patienterna med djup molekylär respons kan förbli i remission även om TKI-behandlingen avbryts, TFR. I dag deltar över 2 000 patienter i olika studier kring TFR.

Vid mötets presidentsymposium presenterade Johan Richter, överläkare vid Skånes universitetssjukhus, resultaten från den stora kliniska studien EURO-SKI (abstract S145). Elva europeiska länder har deltagit i studien, som är den största TKI-stoppstudien hittills. Målet med EURO-SKI har varit att definiera prognostiska markörer för att kunna öka andelen patienter som förblir i djup molekylär respons efter att de slutat med TKI-behandling.

Professor Johan Richter var på plats på EHA i Köpenhamn för att bland annat presentera data gällande Treatment Free Remission, TFR, från KML-studien EURO-SKI.

Ovan till höger: Bella Center och Köpenhamn stod som värd för den 21:a EHA-konferensen i juni i år.

Nedan till höger: Många deltagare använde pauser och transportsträckor till erfarenhetsutbyte med kollegor.





I analysen ingår 772 vuxna patienter med KML i kronisk fas som har behandlats med TKI i minst tre år och bibehållit MR⁴ i minst ett år. Nästan alla patienter, 94 procent, behandlades med imatinib som första linjens behandling. Resterande patienter fick dasatinib eller nilotinib.

BEHANDLINGENS LÄNGD VIKTIG

EURO-SKI utmärker sig genom att patienterna har behandlats relativt länge med TKI innan man provar att avbryta behandlingen. Mediantiden från diagnos till behandlingsstopp var 7,75 år och behandlingstiden med TKI var 7,6 år (3,0–14,2 år). Mediantiden för djup molekyllär respons (MR⁴) var 4,7 år. Återfall definierades som förlust av major , MMR (BCR-ABL1^{IS} ≤ 0,1% eller MR^{3.0}).

”Längre behandlingstid med tyrosinkinashämmare, optimalt runt sex år, bidrar till en högre sannolikhet för molekyllärt återfallsfri överlevnad efter att behandlingen har avbrutits.”

Vid tidpunkten för analys hade 331 patienter fått molekyllärt återfall och fyra hade avlidit av andra orsaker än KML. Av de 717 som det fanns molekyllära data för vid analystillfället var 381 fortfarande i djup molekyllär respons. Ett år efter avbruten TKI-behandling var molekyllärt återfallsfri överlevnad (RFS) 56 procent (52–59%, 95% CI). Inga patienter drabbades av blastkris.

Envariabelanalys visade att sannolikheten för att patienten skulle förbli i remission efter sex månader påverkades av hur länge patienten hade behandlats med TKI innan behandlingen avbröts. Den remissionsfria överlevnaden påverkades också av hur länge patienten hade haft djup molekyllär respons innan behandlingen upphörde.

– Ytterligare ett år av imatinib-behandling ökar oddsratio för att förbli i djup molekyllär respons med 16 procent, sade Johan Richter i samband med att data presenterades.

Han menar att under de förutsättningar som gäller i EURO-SKI, med mindre strikta inklusions- och återfalls-kriterier än i en del andra studier och decentraliserad men standardiserad PCR-monitorering av molekyllär remission, verkar det möjligt och säkert att avbryta TKI-behandling.

– Längre behandlingstid med tyrosinkinashämmare, optimalt runt sex år, bidrar till en högre sannolikhet för molekyllärt återfallsfri överlevnad efter att behandlingen har avbrutits.

Som svar på frågan om det är dags att sluta TKI-behandla patienter som haft långvarig, djup molekyllär respons, jämförde Johan Richter med James Bond och hans licens att döda.

– Kanske behöver vi licens att sluta.

På kongressen presenterades även re-

handling var 58 procent i behandlingsfri remission efter 48 veckor.

MER FORSKNING BEHÖVS

Susanne Saussele vid Universitätt Heidelberg i Tyskland och forskningsledare för EURO-SKI, sammanfattade lärdomarna som TKI-stoppstudierna har gett oss så här långt.

– Vi har lovande resultat från de studier som gjorts hittills och resultat från fler prövningar är på gång.

Susanne Saussele lyfte ett par punkter som hon menar är viktiga att tänka på. Det är ännu inte fastställt exakt vilken nivå av molekyllär respons som patienten bör nå innan det är säkert att avbryta TKI-behandlingen. Data från studier tyder på att minimum är MR⁴. Hon tryckte också på att endast patienter där BCR-ABL-transkriptet är känt vid diagnos kan bli aktuella, eftersom det är viktigt att uppföljningskontrollen kan göras på ett säkert sätt. I dag är det inte heller känt om interferonbehandling spelar in när det gäller hur behandlingsstopp med TKI-läkemedel lyckas. Pågående prospektiva studier kommer förhoppningsvis att ge svar på den frågan.

NK-CELLER SPELAR VIKTIG ROLL

På kongressen berättade Satu Mustojoki vid University of Helsinki i Finland om immunologiska prediktiva faktorer för framgångsrikt behandlingsstopp. I dagsläget finns endast ett fåtal studier som har tittat på immunsystemets roll, men gemensamt för dem är enligt Satu Mustojoki att NK-celler verkar spela en viktig roll.

– Man har sett markant ökade nivåer av NK-celler i benmärgen efter framgångsrikt stopp av imatinib-behandling, sade hon.

På motsatt sätt finns tecken på att mängden NK-celler är avsevärt lägre före behandlingsstopp hos patienter som sedermera får återfall. Mustojoki lyfte att det möjliga prediktiva värdet av NK-celler behöver undersökas mer i större studier och att det vore värdefullt att studera om det går att kombinera immunologiska faktorer med kliniska och biologiska data för att bättre förutsäga vilka patienter som kan avbryta sin TKI-behandling.

HÄLFTEN KVAR I REMISSION

Efter 48 veckor utan behandling var hälften (52%) av patienterna fortfarande i MMR (definierat som BCR-ABL1^{IS} ≤ 0,1%). Alla patienter som förlorade MMR och påbörjade nilotinib-behandling igen återfick MMR, och de flesta kom tillbaka till MR^{4.5}.

I ENESTop-studien (abstract LB237) har samma frågeställning undersökts hos patienter som först behandlats med imatinib och därefter bytt till nilotinib. Under sin behandling med nilotinib, som pågått minst två år, har patienterna uppnått MR^{4.5}. Av de 126 patienterna som i studien avslutade nilotinib-be-



Marie Lindgren och Björn Andréasson presenterade data för över 3 000 nydiagnostiserade MPN-patienter som registrerats i det svenska MPN-registret mellan 2008 och 2014.

ÖKAD CHANS FÖR FULLGÅNGEN GRAVIDITET VID PV

För kvinnor med polycytemia vera (PV) är det riskfyllt att genomgå en graviditet, på grund av den stora risken för blödningar och blodproppar. Men nya rön om hur det går vid graviditeter hos kvinnor med polycytemia vera visar betydelsen av att sjukdomen behandlas. Nästan åtta av tio graviditeter som inträffade efter att kvinnan fått sin diagnos ledde till att barnet föddes levande.

Tillgången till data om utfallet vid sådana graviditeter är begränsad, då färre än 40 graviditeter finns beskrivna i den vetenskapliga litteraturen. På EHA presenterades den hittills största dataseten av graviditeter vid PV, där uppgifter om 121 graviditeter har samlats in (abstract S110). Totalt 48 kvinnor i sex europeiska länder ingår i studien.

Graviditeterna delades in i två grupper baserat på om de ägde rum före eller efter att kvinnan diagnostiserats med PV.

– Graviditeten går bra för en större andel av kvinnorna i den grupp som fått

"Graviditeten går bra för en större andel av kvinnorna i den grupp som fått en PV-diagnos och behandlas för den."

en PV-diagnos och behandlas för den. Sjuttiosju procent av graviditeterna som skedde efter att kvinnan fått sin diagnos ledde till att barnet föddes levande, medan motsvarande andel bland graviditeterna före diagnosen bara var 49 procent, sade Martin Griesshammer vid Johannes Wesling Academic Medical Center i Minden i Tyskland, som presenterade studien.

Trettionio av de totalt 121 graviditeterna ägde rum innan kvinnorna hade

diagnostiserats med PV (grupp 1). Av dessa slutade nio med missfall (23 procent), åtta med ett dödfött barn (21 procent) och tre med att fostret dog i livmodern sent under graviditeten (8 procent). I resterande 49 procent av fallen föddes barnet alltså levande.

– Tidsintervallet från graviditet till dess att kvinnan diagnostiserades med PV var upp till tio år. Men det var ingen skillnad i tid till diagnos mellan de graviditeter som gick bra och de som slutade med missfall. Det är mycket troligt att graviditeterna redan påverkades av förändringar kopplade till PV, som vi vet kommer många år innan diagnosen ställs, sade Martin Griesshammer.

När det gäller komplikationer för modern var andelen svåra tromboemboliska händelser lika mellan de båda grupperna (cirka tre procent). Ingen av kvinnorna i studien dog i samband med graviditeten.

– När det gäller behandling av PV-patienter under graviditet är det ett dåligt alternativ att inte behandla alls. Vi har goda erfarenheter av behandling



En grupp japanska forskare ledda av Marito Araki rapporterar att de har hittat en mekanism som kan förklara hur mutationer i kalretikulin-genen bidrar till dess onkogen egenskaper.

med lågmolekylärt heparin och aspirin. Pegylerat interferon är ett bra alternativ vid graviditeter hos kvinnor med högrisks-PV, sade Martin Griesshammer.

Det är nätverket European LeukemiaNet som har samlat ihop uppgifterna och kvinnorna som ingår i studien kommer från Frankrike, Italien, Serbien, Rumänien, Schweiz och Tyskland.

SVENSKA MPN-REGISTRET GER TYDLIGARE BILD AV NYA FALL

Sedan år 2008 ska nydiagnostiserade fall av myeloproliferativa neoplasmer rapporteras till det svenska MPN-registret. På EHA presenterades data om de 3 167 patienter som registrerades under åren 2008-2014. Registret omfattar PV, essentiell trombocytemi (ET), myelofibros (MF), kronisk eosinofil leukemi (KEL) och ospecificerad MPN (MPN UNS) (abstract P670).

– Genom registret kan vi se hur sjukdomen presenterar sig vid tidpunkten för

diagnos, fördelningen av mutationer och hur klinikerna planerar behandlingen av patienterna. Eftersom registret ska innehålla alla nydiagnostiserade fall får vi en bra bild av hur det verkligen ser ut för de här patienterna, sade Marie Lindgren vid Kalmar sjukhus.

Den rapporterade årliga incidensen av MPN var 4,8 fall per 100 000. De största diagnosgrupperna var ET (40 procent) och PV (35 procent).

Genen som kodar för kalretikulin (CALR) är muterad i ungefär 40 procent av alla patienter med myeloproliferativa neoplasmer, men det är ännu inte känt vilken roll dessa mutationer har i sjukdomsutvecklingen. Nu rapporterar en grupp japanska forskare att de har hittat en mekanism som kan förklara hur mutationer i kalretikulin-genen bidrar till dess onkogen egenskaper (abstract S456).

– Vår slutsats är att muterat CALR inducerar trombopoietinberoende tillväxt genom att aktivera JAK2-signalvägen via c-MPL. På så sätt bidrar CALR-mutation till utvecklingen av myeloproliferativa neoplasmer, sade Marito Araki från Department of Transfusion Medicine and Stem Cell Regulation vid Juntendo University Graduate School of Medicine i Tokyo.

”Vår slutsats är att muterat CALR inducerar trombopoietinberoende tillväxt genom att aktivera JAK2-signalvägen via c-MPL.”

EFFEKTIV TERAPI VID SVÄRBEHANDLAT MYELOM

Daratumumab, en monoklonal antikropp som är riktad mot proteinet CD38 på cancercellerna, har i flera studier visat god effekt hos patienter med recidiverande och/eller refraktärt myelom. Färska resultat från den kliniska studien POLLUX presenterades under

presidentsymposiet på årets EHA. Daratumumab har både direkt och indirekt tumörcellsödande aktivitet. Till exempel påverkar läkemedlet tumörens mikromiljö, främjar expansion och aktivering av T-celler och reducerar antalet CD38-positiva, immunsuppressiva regulatoriska T-celler.

– De immunreglerande effekterna kan förklara det djupa och varaktiga behandlingssvaret som ses med daratumumab, sade Meletios Dimopoulos vid National and Kapodistrian University of Athens i Grekland.

POLLUX är en fas III-studie där daratumumab ges som tillägg till behandling med lenalidomid och dexametason (abstract LB2238).

Tillägg med daratumumab gav en signifikant förlängd progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med enbart lenalidomid och dexametason (63 procent minskad risk för progression eller död, medianuppföljningstid 13,5 månader).

– Vi ser en oöverträffad skillnad mellan behandlingsarmarna till daratumumabs fördel. Median-PFS är 18 månader för kontrollarmen, medan den ännu inte har nåtts för daratumumab-armen, sade Meletios Dimopoulos.

Daratumumab i kombination med lenalidomid och dexametason gav djup och varaktigt respons.

– Nitiotre procent av patienterna fick minst partiell respons, men hela 43 procent uppnådde komplett respons eller bättre. Mediantid till respons var kort. Patienterna svarade på behandlingen inom en månad. Med kontinuerlig behandling fortsatte responsen att förbättras, sade Meletios Dimopoulos.

UPPMUNTRANDE RESULTAT VID AML OCH MDS

Flera studier kring användningen av eltrombopag, som stimulerar produktionen av trombocyter genom att binda till och aktivera trombopoietinreceptorn, presenterades på kongressen. Läkemedlet är godkänt för behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (c-ITP), hepatit C-relaterad trombocytopeni och svår aplastisk anemi.

ASPIRE är en randomiserad fas II-studie där behandling med eltrombopag (EPAG) hos patienter med avancerat myelodysplastiskt syndrom (MDS) eller akut myeloisk leukemi (AML) jämförs



med placebo (abstract S130). Resultaten visar att patienterna som behandlades med eltrombopag fick färre kliniskt relevanta händelser orsakade av trombocytopeni (CRTE), 54 procent jämfört med 69 procent i kontrollgruppen. Det var ingen skillnad i hur sjukdomen fortskred i de båda grupperna och överlevnaden (OS) var jämförbar. Andelen svåra blödningar var lägre i den EPAG-behandlade gruppen.

– Vi anser att resultaten är uppmuntrande och menar att eltrombopag förtjänar att studeras ytterligare i avancerad MDS och AML, sade Moshe Mittelman vid Tel Aviv Sourasky Medical Center i Israel, som presenterade studien.

Omkring 10 000 delegater deltog vid årets EHA-kongress. Många kom från länder som ligger långt från Europa, ett bevis på EHA:s viktiga roll som internationellt forum för kunskapsutbyte på det hematologiska området.

LÅNGTIDSBEHANDLING MED ROMIPILOSTIM OCH ELTROMBOPAG

Vid EHA presenterades också slutresultat kring säkerhet och effektivitet av EPAG-behandling av vuxna med c-ITP. Trehundra patienter, som tidigare deltagit i fyra olika EPAG-studier, har fortsatt med behandlingen i EXTEND-studien (abstract S517). Behandlingstiden är upp till åtta år, med en median på 2,4 år. Medeldygnsdosen var 50,2 mg/dag (1–75 mg/dag). Under behandlingen fick 14 procent av patienterna biverkningar som ledde till att behandlingen avslutades.

På kongressen presenterades också data från studier på patienter med c-ITP som behandlats med eltrombopag respektive fusionsproteinet romiplostim. Patienterna fick långvarig ökning av trombocytnivåerna och minskade blödningssymptom.

En liknande, mindre fas III-studie har gjorts för att utvärdera effekt och säkerhet vid långtidsbehandling med romiplostim hos 65 barn med kronisk ITP (abstract E1416). Romiplostim är ett fu-

sionsprotein som fungerar som agonist till trombopoietinreceptorn och stimulerar produktionen av trombocyter.

Forskarna konstaterar att romiplostimbehandling i upp till 5,2 år hos barn med c-ITP upprätthåller trombocytvärdet och att säkerhetsprofilen är i linje med det som setts i tidigare studier.

IMMUNTERAPI MED MODIFIERADE T-CELLER EFFEKTIVT VID SVÅR ALL

Principen bakom immunterapi är att stärka immunförsvarets egen förmåga att känna igen och döda cancerceller. Genom att utnyttja kroppens egna försvarsmekanismer är förhoppningen att behandlingen ska ge specifik och långvarig effekt.

I två studier som presenterades på EHA användes genetiskt modifierade T-celler för att angripa B-cells cancer. Tekniken bygger på att patientens egna T-celler tas ut ur kroppen och sammanförs med ett genmodifierat virus som bär på en konstruerad gen som kodar för en

Significant prolonged Overall Survival for Metastatic Colorectal Cancer patients^{1, 2, 3} and for Head and Neck Cancer patients^{4, 5}

(with RAS wild-type tumours / with Local Advanced and recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma)



Erbix® (cetuximab) (L01XC06) Rx, EF. Erbix är en monoklonal antikropp mot EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). **Indikationer:** Erbix är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktor (EGFR)-uttryckande, RAS vildtyp metastaserande kolorektalcancer i kombination med irinotekanbaserad kemoterapi, vid första linjens behandling i kombination med FOLFOX, som monoterapi till patienter som inte svarat på oxaliplatin- och irinotekanbaserad terapi och som är intoleranta mot irinotekan. Erbix är indicerat för behandling av patienter med skivepitelcancer i huvud och hals i kombination med strålbehandling för lokalt avancerad sjukdom, i kombination med platinabaserad kemoterapi för reciderande och/eller metastaserande sjukdom. **Beredningsform och förpackningar:**

Erbix 5 mg/ml infusionsvätska, lösning. En ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg cetuximab. En injektionsflaska innehåller 20 ml (100 mg) eller 100 ml (500 mg) cetuximab. **Dosering:** Erbix ges en gång per vecka vid alla indikationer. Den första dosen är 400 mg cetuximab per m² kroppsyta. Samtliga påföljande veckodoser är 250 mg/m². **Varningar och försiktighet:** De vanligaste biverkningarna är hudreaktioner, som kan vara allvarliga, speciellt i kombination med kemoterapi. Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner, kan vara vanliga, i vissa fall dödliga. Före den första infusionen måste patienten premedicineras med ett antihistamin och en kortikosteroid minst en timme före administrering av cetuximab. Denna premedicinering rekommenderas

före alla påföljande infusioner. **Merck AB**, Box 3033, 169 03 Solna, Sverige, Telefon 08-562 445 00, www.merck.se, www.erbitux.com. För ytterligare information: www.fass.se. Erbix produktresumé Juni 2014.

¹ Van Cutsem et al. J Clin Oncol, 2015;33:692-700

² Heinemann et al. Lancet Oncology, 2014;15:1065-75

³ Karapetis et al. NEJM, 2008;359:1757-65

⁴ J.A Bonner et al. NEJM, 2006;354:567-78

⁵ J.B Vermorken et al. NEJM, 2008;359:1116-27

ERBITUX
CETUXIMAB
Blocks EGFR – opens new options



MERCK

”Vi kan detektera CAR-T-celler hos majoriteten av patienterna 18 månader efter infusionen. Efter ett år var den återfallsfria överlevnaden 60 procent och efter 2 år hade 53 procent av patienterna fortfarande komplett respons.”

chimär antigenreceptor (CAR). CAR-receptorn är en blandning mellan en T-cellsreceptor och en antikropp riktad mot CD19 på B-celler. T-cellerna amplifieras och förs sedan tillbaka till patienten, där de binder till CD19-positiva celler med CAR-receptorn och dödar dem.

I den första av studierna har 46 vuxna med reciderande/refraktär B-ALL behandlats med CAR T-celler och forskarna har nu undersökt vilken roll sjukdomsördan har på behandlingsutfallet (abstract S498). Av de 46 patienterna hade 21 minimal kvarvarande sjukdom, medan 25 patienter hade morfologiskt detekterbar sjukdom i benmärgen.

Eftersom det visat sig att patienter med högre sjukdomsörda kan få svårare biverkningar har mängden T-celler som getts ändrats under studiens gång, så att patienter med minimal kvarvarande sjukdom fått 3×10^6 celler och de med morfologiskt detekterbar sjukdom bara fått 1×10^6 celler. Komplet respons uppnåddes hos 91 procent av patienterna med minimal kvarvarande sjukdom och 75 procent i den andra gruppen, men skillnaden var inte statistiskt signifikant.

En vanlig biverkning vid immunterapi är cytokinfrisättningssyndrom (CRS) som en följd av att en stor mängd leukemiceller sönderfaller. I studien fick 44 procent av patienterna med morfologiskt detekterbar sjukdom svår CRS, medan ingen av patienterna med minimal kvarvarande sjukdom fick det. Neurotoxicitet av grad tre och fyra drabbade 40 procent av patienterna i den första gruppen och 14 procent i den andra.

– Det här är den största serien med CAR-T-cellsbehandlade vuxna patienter med r/r B-ALL. Patienter med minimal kvarvarande sjukdom vid tidpunkten för T-cellsbehandling tycks svara bättre på

behandlingen i termer av toxicitetsprofil och långtidsöverlevnad, sade Jae-Hoo Park vid Memorial Sloan-Kettering Cancer Center i USA, som presenterade resultaten.

HÄLFTEN FORTFARANDE I REMISSION EFTER TVÅ ÅR

Liknande CAR-T-celler, men riktade mot en annan epitop på CD19, har använts för behandling av barn med r/r ALL. På kongressen presenterades uppdaterade resultat från en fas I/IIa-studie i vilken 59 barn och unga vuxna behandlats med så kallade CTL019-celler (abstract S497).

Patienternas medianålder var elva år (20 månader – 24 år). Av de 59 patienterna hade tre av fyra detekterbar sjukdom före behandlingen. Drygt en fjärdedel av patienterna hade haft sjukdom i CNS det senaste året före behandling. Hälften av patienterna hade mer än fem procent blaster i benmärgen. En månad efter infusion av T-cellerna hade 93 procent av patienterna uppnått komplett remission och samtliga hade remission i CNS. Fyra (motsvarande sju procent) svarade inte alls på behandlingen. Alla dessa hade mer än 50 procent blaster i benmärgen.

De allra flesta patienter, 88 procent, fick cytokinfrisättningssyndrom, vilket kunde hävas med anti-IL-6-behandling (tocilizumab). Genom att mäta markörerna IFN-gamma, sgp130 och IL1-RA under de första 72 timmarna kunde forskarna förutsäga vilka patienter som löpte störst risk att utveckla allvarlig CRS.

Förhoppningen är att de genetiskt modifierade T-cellerna ska finnas kvar i benmärgen långt efter infusionen, eftersom det skulle öka möjligheterna för bestående sjukdomskontroll.

– Vi kan detektera CAR-T-celler hos majoriteten av patienterna 18 månader

efter infusionen. Efter ett år var den återfallsfria överlevnaden 60 procent och efter 2 år hade 53 procent av patienterna fortfarande komplett respons, sade Shannon Maude vid The Children's Hospital of Philadelphia i USA.

NY EPIGENETISK MEKANISM UPPTÄCKT

Behandlingsresistens är relativt vanligt hos patienter med AML och bidrar till sjukdomens höga dödlighet. På senare år har forskning visat att epigenetiska mekanismer, det vill säga sådana som påverkar geners uttryck utan att påverka själva den genetiska koden, kan påverka hur tumörer svarar på behandling. Nu har forskare kunnat visa en ny mekanism där förlust av histonmetyltransferas EZH2 leder till resistens mot standardkemoterapi (abstract S460). Till forskarnas förvåning gav förlusten korsresistens mot både cytarabin och daunorubicin. När forskarna studerade proteinuttrycket av EZH2 i tumörceller från AML-patienter fann de att minskat uttryck var signifikant associerat med försämrad total överlevnad och återfallsfri överlevnad. När de undersökte mekanismerna vidare upptäckte de att förlust av EZH2 berodde på posttranslationella mekanismer där cyklin-beroende kinas 1 (CDK1) bidrar till ökad nedbrytning av EZH2 i proteasomen. Detta i sin tur ledde till uppreglering av HOX-gener och transportproteinet MRP1, multidrug resistance-associated protein-1. Genom att hämma CDK1 på farmakologisk väg, respektive behandla med proteasomhämmaren bortezomib, kunde forskarna öka EZH2-nivåerna och delvis återställa cellernas känslighet för cytostatika. Forskarna bakom studien menar att det kan vara möjligt att återställa läkemedelskänslighet hos AML-patienter genom att återställa EZH2-proteinuttryck med proteasomhämmare och kombinera med konventionell behandling. Stephanie Göllner vid University Hospital, Halle i Tyskland, beskrev ett patientfall där alla tillgängliga behandlingsalternativ hade prövats:

– Vi behandlade patienten med bortezomib och sedan cytarabin vilket ledde till komplett remission. Patienten kunde genomgå transplantation och är fortfarande i remission.

REFERENSER

S145 Johan Richter, Francois-Xavier Mahon, Joelle Guilhot et al: Stopping tyrosine kinase inhibitors in a very large cohort of European chronic myeloid leukemia patients: results of the EURO-SKI trial.

LB618 Giuseppe Saglio, Tamas Masszi, María Teresa Gómez Casares et al. Results from enestfreedom: treatment-free remission (TFR) following frontline nilotinib (nil) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP).

LB237 Timothy P Hughes, Carla Boquimpani, Naoto Takahashi et al: Results from enestop: treatment-free remission (TFR) following switch to nilotinib (nil) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP).

S110 Martin Griesshammer, Annalisa Andreoli, Stefanie Schauer et al: Outcomes of 121 pregnancies in patients with polycythemia vera (PV).

P670 Björn Andréasson, Marie Lindgren, Erik Ahlstrand et al: 3167 newly diagnosed MPN patients, a report from the Swedish MPN registry.

S456 Marito Araki, Yinjie Yang, Nami Masubuchi, et al: Activation of the thrombopoietin receptor by mutant calreticulin in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms

LB2238 Meletios A Dimopoulos, Albert Oriol, Hareth Nahi et al: An open-label, randomised phase 3 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRD) versus lenalidomide and dexamethasone (RD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): POLLUX.

E1416 Michael Tarantino, James Bussel, Victor Blanchette et al: Safety and efficacy of long-term open-label dosing of subcutaneous (SC) romiplostim in children with immune thrombocytopenia (ITP).

S130 Moshe Mittelman, Uwe Platzbecker, Boris Afanasyev et al: Thrombopoietin receptor agonist eltrombopag for advanced mds or aml and severe thrombocytopenia: 12-week, randomized, placebo-controlled, phase II ASPIRE study.

S517 James Bussel, Mansoor N Saleh. Final safety and efficacy results from the extend study: treatment with eltrombopag (EPAG) in adults with chronic immune thrombocytopenia (CITP).

E1415 Guillaume Moulis, Sophie Guénin, Nicolas Limal et al: Seasonal variations of primary immune thrombocytopenia incidence in adults.

LB237 Timothy P Hughes, Carla Boquimpani, Naoto Takahashi et al: Results from ENE-Stop: treatment-free remission (TFR) following switch to nilotinib (nil) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP).

S498 Jae Park, Isabelle Riviere, Xiuyan Wang et al: Impact of disease burden on long-term outcome of CD19-targeted car modified T cells in adult patients with relapsed B-ALL.

S497 Shannon Maude, David Teachey, Susan Rheingold et al. Durable remissions after monotherapy with CD19-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in children and young adults with relapsed/refractory ALL.

S460 Stefanie Göllner, Shuchi Agrawal-Singh, Thomas Oellerich et al: A novel epigenetic resistance mechanism to the FLT3 inhibitor PKC412 induces cross-resistance to standard chemotherapy in acute myeloid leukemia (AML).

KARIN SÖDERLUND LEIFLER,
MED DR OCH FRILANSSKRIBENT



Nu även som APP

Nu finns medicininstruktioner.se även som APP!

- Du som arbetar inom sjukvården får tillgång till samtliga instruktionsfilmer och du får pushnotiser när nya filmer publiceras.

**Laddas ner gratis på App Store
eller Google Play**

