





**Karolinska
Institutet**

Karolinska Hematology Seminar XVIII:

CAR T, allogene SCT, checkpointblockad, KLL, DLBCL och covid-19 i fokus 2020

På grund av den pågående covid-19-pandemin hölls den artonde upplagan av Karolinska Hematology Seminar i form av ett webinarium den 3–4 september 2020, som vanligt under ledning av Magnus Björkholm, professor vid Karolinska Institutet. Detta år bjöds deltagarna på föreläsningar om kronisk lymfatisk leukemi och diffust storcelligt B-cellslymfom, behandling med CAR T-celler, allogene stamcellstransplantation och checkpointblockad samt en aktuell översikt av hur covid-19 påverkar hematologiska patienter.

Dr Claire Roddie, Department of Haematology, UCL Cancer Institute i London redogjorde för utvecklingen av den immunologiska behandlingen med CAR T-celler och vilka förbättringar som kan förväntas i framtiden. Denna terapi bygger på att autologa T-celler från varje enskild patient modifieras så att de, när de återförs till patienten, blir ”superaggressiva” och går till attack mot de maligna cellerna. Metoden är för närvarande mycket arbetsintensiv, tidskrävande och kostsam, och stora ansträngningar görs därför för att förenkla tillverkningen och infrastrukturen för att minska komplexiteten och kostnaderna.



Claire Roddie berättade bland annat om försök med allogen CAR T-cellsbehandling, så kallad universal CAR T.

Claire Roddie berättade bland annat att man försöker få fram tekniker för allogen CAR T-cellsbehandling, så kallad universal CAR. Sådana CAR T-celler skulle kunna tillverkas från såväl T-celler från friska vuxna donatorer, celler från navelsträngsblod, inducerade pluripotenta stamceller (iPSCs) som embryonala stamceller (ES). Det finns dock många barriärer och svårigheter som måste övervinnas för att detta ska bli verklighet, bland annat måste riskerna för GVHD (graft versus host disease) minimeras.

BEHANDLINGFÖRSÖK MED ALLOGEN CAR-TERAPI

Det pågår också behandlingsförsök med modifierade naturliga mördarceller (NK-celler). I en nyligen publicerad studie¹ användes sådana celler (anti-CD19 CAR NK-celler) från navelsträngsblod för att behandla 11 patienter med recidiverande eller refraktär (r/r) CD19-positiv non-Hodgkins lymfom eller kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Dessa celler var alltså inte HLA-matchade, men behandlingen gav inte upphov till ”cytokinstorm” (cytokin release syndrome, CRS), neurotoxicitet eller GVHD. Åtta av patienterna, 73 procent, svarade på behandlingen inom 30 dagar efter infusionen och CAR NK-cellerna explanderade och fanns kvar i åtminstone tolv månader.

I en annan studie² användes T-celler från friska donatorer för att framställa genetiskt modifierade CAR T-celler, produkten UCART19 där U står för universal. Såväl pediatrika som vuxna patienter med högrisk r/r B-cells ALL (akut lymfatisk leukemi) som tidigare fått mycket intensiva behandlingar utan önskvärt resultat ingick i studien. Mer än 80 procent av de 20 patienterna uppnådde remission (CR eller CRi) och de allra flesta av dessa även MRD-negativitet. Hos samtliga av de sistnämnda noterades också expansion av UCART19-celler. Svår CRS förekom hos 15 procent av patienterna men bara två patienter drabbades av GVHD (i form av låggradiga hudsymtom) och man såg inga tecken på neurotoxicitet.

Claire Roddie betonade dock att det behövs betydligt större studier innan man kan uttala sig om effekterna av

dessa koncept. Det återstår att se om allogen (universal) CAR-behandling kan göras billigare och enklare, om GVHD och avstötning kan förhindras och vilka långsiktiga effekter och biverkningar som terapin ger. Det pågår en mängd forskningsprojekt och kliniska försök inom detta område, och i många av dessa används den nyligen Nobelprisbelönade gensax-tekniken (CRISPR/Cas9) för den genetiska modifieringen av cellerna.

CAR T-CELLER MOT ADULT B-ALL

Behandling med CAR T-celler riktade mot ytantigenet CD19 har varit framgångsrik vid bland annat recidiverande/refraktär B-cells ALL hos barn. Men för vuxna med r/r B-ALL har ännu ingen CAR T-cellsbehandling godkänts. Enligt Claire Roddie tyder de försök som hittills gjorts på att terapin är aktiv och leder till hög responsfrekvens, men det är osäkert hur länge effekten håller i sig hos de patienter som inte genomgår en efterföljande allogen stamcellstransplantation. Toxiska biverkningar av behandlingen tycks också vara särskilt vanliga hos vuxna patienter med r/r B-ALL.

Vid UCL, där Claire Roddie är verksam inom dess CAR T-cell-program, har man utvecklat en modifierad CD-19CAR-produkt (AUTO1 eller CAT-41BBz CAR), som man hoppas ska ge mer långvarig effekt och samtidigt orsaka mindre biverkningar. På EHA 2020 presenterades en fas 1-studie³ där denna metod användes för behandling av 19 patienter med r/r B-ALL. Patienterna var mellan 18 och 58 år, och majoriteten hade tidigare genomgått allogen stamcellstransplantation och även behandlats med blinatumomab eller inotuzumabozogamicin.

Resultaten visade att 87 procent av patienterna uppnådde MRD-negativ CR. Efter en medianuppföljningstid på drygt 12 månader (0,6–24,4 månader) var 11 av 19 patienter (58 procent) fortfarande fria från sjukdom. Under studien avled sex av patienterna, två på grund av progressiv B-ALL, en av komplikationer efter allogen stamcellstransplantation och tre av sepsis (orsakad av svår svamp- respektive pseudomonasinfektion).

Sju av patienterna drabbades av måttlig CRS (grad 2), varav sex behandlades med tocilizumab. Ingen patient hade CRS av grad 3 eller högre. Neurotoxicitet grad 3 förekom hos tre patienter och en hade grad 2. Forskarnas slutsats var att den nya CAR T-cellsbehandlingen AUTO1 har en acceptabel säkerhetsprofil och ger hög responsfrekvens vid r/r B-ALL hos vuxna. Den har också potential att ge långvarig effekt; en av de 11 CR-patienterna har varit sjukdomsfri i 24,4 månader.

ALLOGENA STAMCELLSTRANSPLANTATIONER

Dr Anna Sureda, Catalan Institute of Oncology i Barcelona, gav en översiktlig uppdatering av vilken betydelse som allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) har vid olika hematologiska maligniteter. Antalet stamcellstransplantationer har under de senaste årtiondena ökat i hela världen, och även andelen patienter över 60 år som genomgår SCT har blivit större.

Under år 2018 gjordes i Europa cirka 25 000 allo-SCT och 18 000 autologa stamcellstransplantationer (auto-SCT).

Tjugo år tidigare, 1998, var motsvarande siffror ungefär 13 000 respektive 5000. Den vanligaste indikationen för allo-SCT i Europa är akut myeloisk leukemi (AML) som står för 38 procent, därefter kommer akut lymfatisk leukemi (ALL) med 16 procent och myelodysplastiskt syndrom (MSD) på 13 procent.



Enligt Anna Sureda kan profylaktisk behandling med letermovir kraftigt minska risken för kliniskt signifikant CMV-infektion efter stamcellstransplantation.

Antalet allo-SCT med haploidentiska donatorer (oftast ett syskon, barn eller en förälder) har ökat kraftigt under senare år, bland annat som en följd av förbättrad immunosuppressiv behandling efter transplantationen. I en stor retrospektiv multicenterstudie⁴ analyserades behandlingsresultaten för 106 188 vuxna patienter med olika hematologiska maligniteter som genomgick sin första allo-SCT mellan 3 januari 2001 och 31 december 2015. Medianuppföljningstiden var 4,1 år (1,7–7,7 år).

Patienterna hade fått sina allogena stamceller från fem kategorier av donatorer: HLA-matchade syskon, HLA-matchade icke-besläktad, ej HLA-matchade icke-besläktad, haploidentisk givare samt donerat navelsträngsblod. Forskarna utvärderade bland annat total överlevnad (OS), progressionsfri överlevnad (PFS) samt akut och kronisk GVHD. Patienterna delades in i tre tidsepoker efter vilket år de hade transplanterats: år 2001–05, år 2006–10 respektive år 2011–2015.

Resultaten visade bland annat att den totala överlevnaden ökade under dessa tidsepoker för alla typer av transplantationer, alltså oavsett varifrån de donerade stamcellerna kom ifrån. Den största förbättringen mellan de tre tidsepokerna noterades för haploidentiska transplantationer. Men den bästa överlevnaden hade fortfarande de patienter som fått stamcellerna från HLA-matchade syskon. Det gällde dock inte högrisk-patienterna; där var det ingen skillnad i OS mellan de som hade ett HLA-matchat syskon som donator och de som fått stamcellerna från en HLA-matchad icke-besläktad donator.

Forskarna konkluderade att trots att överlevnaden kraftigt förbättrats vid haploidentiska och navelsträngsblods-allo-SCT så gäller fortfarande samma prioriteringsordning vid val av donatorer. I första hand önskas alltså HLA-matchade syskon, därefter HLA-matchade icke-besläktad givare och först när inte detta är möjligt kommer andra donatorer i fråga.

FÖRBÄTTRAD CMV-PROFYLAX

Infektion med och reaktivering av cytomegalovirus (CMV) är ett stort problem vid allo-SCT, inte bara på grund av den höga mortaliteten utan också beroende på att flera av de läkemedel som tidigare använts mot CMV har hög toxicitet. Enligt Anna Sureda representerar profylax med det antivirala läkemedlet letermovir en stor förbättring för dessa patienter. Hon hänvisade till en dubbelblind fas 3-studie⁵ som omfattade 565 patienter som genomgick allo-SCT åren 2014–2016. Nio dagar efter transplantationen och under de 14 följande veckorna fick två tredjedelar av patienterna letermovir oralt eller intravenöst (480 mg per dag eller 240 mg per dag för de patienter som behandlades med cyklosporin). Den återstående tredjedelen av patienterna fick istället placebo.

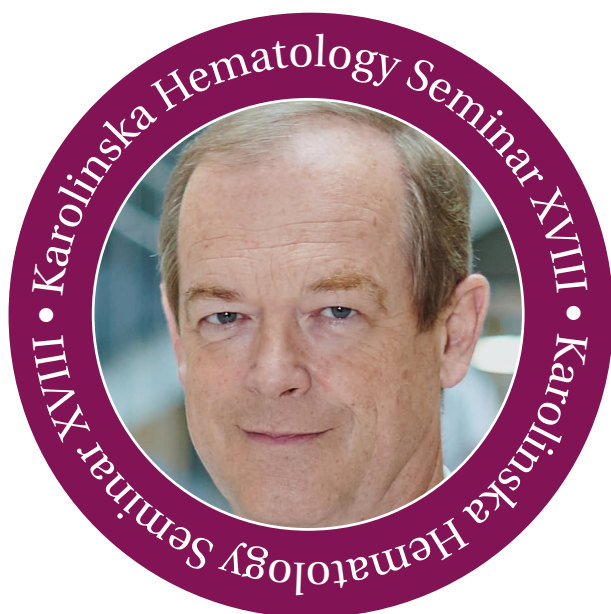
Uppföljningen gjordes 24 veckor efter transplantationen, då man mätte hur många patienter som hade utvecklat en kliniskt signifikant CMV-infektion av de som före randomiseringen var CMV-fria (inget detekterbart CMV-DNA). Patienter som hade avbrutit behandlingen eller där data saknades vid vecka 24 bedömdes ha haft en "primär händelse" (primary end-point event), till exempel svåra biverkningar, och räknades samman med den grupp som drabbats av kliniskt signifikant CMV-infektion.

Resultaten visade att 37,5 procent i behandlingsgruppen vid vecka 24 hade kliniskt signifikant CMV-infektion eller hade drabbats av en primär händelse. I placebogruppen var denna andel nästan dubbelt så stor, 60,6 procent. Frekvensen och svårigheten av biverkningar var ungefär densamma bland de patienter som fick letermovir som hos de som fick placebo. Mortaliteten (alla orsaker) vid vecka 48 efter transplantationen var 20,9 procent i letermovirgruppen och 25,5 procent i placebogruppen. Forskarnas slutsats var att profylaktisk behandling med letermovir resulterar i en betydligt lägre risk för kliniskt signifikant CMV-infektion och mortalitet än placebo.

KRONISK LYMFATISK LEUKEMI

Professor Michael Hallek, Universitetssjukhuset i Köln, Tyskland, berättade om nuvarande och möjliga framtida behandlingsmetoder mot kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Ungefär 60 procent av KLL-patienterna har specifika mutationer i B-cellsreceptorn, och denna form förkortas IGHV-M CLL (där M står för mutated). Prognosen för dessa är betydligt bättre än för de som inte har motsvarande mutationer i B-cellsreceptorn, IGHV-UM CLL (där UM står för unmutated).

Överaktivering av olika signalvägar i B-cellen har betydelse för uppkomst och progress vid KLL, bland annat genom att den programmerade celldöden sätts ur spel. De nya specifika läkemedel som sedan ett antal år tillbaka används mot KLL hämmar sådana signalvägar. Några exempel är BTK-hämmaren ibrutinib, PI3K-hämmaren idelalisib och BCL-2-hämmaren venetoklas. Michael Hallek betonade att KLL-cellerna är mycket beroende av den omgivande mikromiljön. En del av dessa läkemedelseffekter beror därför på att de även påverkar motsvarande signalvägar i de celler som tumörcellerna samspelar med.



Kombinationer där nya selektiva orala läkemedel ingår har enligt Michael Hallek gett lovande resultat vid högrisk-KLL.

Även kromosomförändringar har stor betydelse för överlevnaden. Patienter med 13q-deletion lever något längre än den genomsnittlige KLL-patienten, de med 11q-deletion däremot något kortare tid och de med 17p-deletion har den genomsnittligt sämsta överlevnaden.

Michael Hallek hänvisade till en översiktsartikel⁶ där forskarna hos 538 KLL-patienter identifierade 44 återkommande sjukdomsdrivande mutationer som ansågs ha betydelse för progress och återfall vid KLL. Dessa mutationer påverkade, förutom B-cellsreceptorsignalering och differentiering, även exempelvis Notch- och Wint-signalering, inflammatoriska mekanismer, DNA-reparation, cellcykelkontroll, modifiering av kromatin samt produktionen av RNA och ribosomer.

NYA KOMBINATIONER MOT KLL

Michael Hallek summerade de terapeutiska framsteg som gjorts under de senaste årtiondena när det gäller behandlingskrävande KLL. Introduktionen av de monoklonala antikropparna riktade mot CD20, rituximab och senare obinutuzumab, innebar klart förbättrad överlevnad för KLL-patienter. Det senaste decenniet har det dessutom tillkommit selektiva orala läkemedel, framför allt BTK-hämmaren ibrutinib och BCL-2-hämmaren venetoklax. Det har nyligen presenterats resultat från en rad studier av kombinationsbehandlingar vid högrisk-KLL, och Michael Hallek refererade några av dessa.

I fas 2-studien CAPTIVATE⁷ kombinerades de både orala läkemedlen ibrutinib och venetoklax som första linjens behandling till 164 patienter under 70 år med högrisk-KLL, medianålder 58 år. Drygt hälften hade icke-muterad prognostiskt ogynnsam KLL (IGHV-UM CLL) och cirka en tredjedel hade lymfkörtlar som var fem cm eller större. En femtedel hade TP53-mutation, 16 procent 17p-deletion, 16 procent 11p-deletion och 19 procent komplex karyotyp.

Patienterna fick först tre cykler med ibrutinib som följdes

av tolv cykler med ibrutinib 420 mg/dag plus venetoklax upp till 400 mg/dag. En stor andel av patienterna uppnådde MRD-negativitet (mindre än 10^{-4}) i perifert blod (75 procent) och i benmärgen (68 procent). Det goda behandlings-svaret var likartad i alla subgrupper. Medianuppföljningstiden var 14,8 månader, och då var den totala responsfrekvensen (ORR) 97 procent, varav komplett respons 51 procent. Den progressionsfria överlevnaden var då 98 procent, och ingen av patienterna hade avlidit.

Vanligaste grad 3–4-biverkning var neutropeni, och fem procent av patienterna måste avbryta behandlingen. Ingen patient utvecklade tumörlyssyndrom (TLS) och ingen avled på grund av biverkningar. Forskarnas slutsats var att kombinationen ibrutinib och venetoklax är en helt oral och kemoterapifri behandlingsregim som vid högrisk-KLL leder till hög MRD-negativitet i både perifert blod och benmärg och som har en fördelaktig säkerhetsprofil.

I en annan fas 2-studie, CLL2-GIVE⁸, gavs under ett halvår trippelbehandling med obinutuzumab, ibrutinib och venetoklax till 41 tidigare obehandlade patienter med högrisk-KLL, medianålder 62 år (35–85 år). Hos 26 av dessa fanns 17p-deletion, hos 39 TP53-mutation och 32 var IGHV-UM CLL (det vill säga de hade inte IGHV-mutationer). Mer än tre fjärdedelar av patienterna var i Binet-stadium B eller C, och 39 av patienterna hade så hög tumörbörda att de hade ökad risk för TLS.

Medianuppföljningstiden var 18,6 månader. Kompletta behandlingsvar uppnåddes hos 58,5 procent av patienterna och partiell respons hos 34,1 procent. MRD-negativitet (under 10^{-4}) i perifert blod noterades hos 80,5 procent. Vanligaste allvarliga biverkningar var infektioner, neutropeni och trombocytopeni. Forskarnas bedömning var att trippelbehandling med obinutuzumab, ibrutinib och venetoklax är en lovande behandlingsmetod för tidigare obehandlade patienter med högrisk-KLL.

HUR PÅVERKAR COVID-19 HEMATOLOGISKA PATIENTER?

Dr Catherine Cordonnier, Henri Mondor Hospital, Créteil, Frankrike, talade om ett mycket aktuellt ämne, nämligen om hur covid-19-pandemin påverkar hematologiska patienter. Hon konstaterade att det sedan februari 2020 har publicerats en enorm mängd artiklar om covid-19 i vetenskapliga tidskrifter. Enligt Catherine Cordonnier bedömdes det så angeläget att snabbt få ut information att många redaktioner tyvärr accepterade artiklar av lägre kvalitet och som inte hade genomgått sedvanlig granskning. Hon citerade en artikel i tidskriften Science där författarna betonade att kriser inte får användas som ursäkt för att sänka kraven på vetenskapliga publikationer.

Covid-19-pandemin kan ha både direkta och indirekta effekter på hematologiska patienter. Enligt Catherine Cordonnier finns ännu inga tillförlitliga data om denna grupp har särskilt hög risk att få covid-19. Hon påpekade att de som har immunhämmande behandling efter exempelvis en stamcellstransplantation redan är så medvetna om risken för olika infektioner, och de förebyggande åtgärder de vidtar skyddar ju också mot covid-19. De flesta hematologiska patienter som ändå drabbas av sjukdomen har ungefär sam-

ma symtombild som andra människor. Möjligen har de en ökad tendens att också få andra infektioner, och viruset tycks också finnas kvar i kroppen längre än normalt.

I flera studier har forskare också visat att risken att dö i covid-19 är särskilt hög för hematologiska patienter. Catherine Cordonnier refererade bland annat en amerikansk undersökning⁹ av 218 patienter med olika maligniteter som vårdades på sjukhus i New York på grund av covid-19 under mars och april 2020. Resultaten visade att dödligheten för hematologiska patienter var 37 procent jämfört med 25 procent för patienter med solida tumörer.

Enligt en prospektiv engelsk studie¹⁰ av 1 044 patienter med olika maligniteter som sjukhusvårdades mars-maj 2020 var dödligheten i covid-19 som helhet 30,6 procent. Men patienter med leukemi, lymfom och myelom hade svårare sjukdom och även högre dödlighet i covid-19 än patienter med solida tumörer. I båda dessa studier var hög ålder en stark riskfaktor för att avlida i covid-19, så i det avseendet skiljer sig inte patienter med maligniteter från övriga som drabbas av coronaviruset.

ÄR BTK-HÄMMARE SKYDDANDE?

Catherine Cordonnier hänvisade också till en retrospektiv undersökning¹¹ av 190 patienter med kronisk lymfatisk leukemi som fick covid-19-diagnosen i mars-maj 2020. Dödligheten som helhet var 29 procent, men studien visade att de patienter som behandlades med BTK-hämmaren ibrutinib hade lägre risk för svår covid-19-sjukdom än de KLL-patienter som hade annan behandling eller ingen terapi alls. Enligt Catherine Cordonnier tycks det som om BTK-hämmarnas anti-inflammatoriska egenskaper kan ha en skyddande effekt mot covid-19 för dessa patienter, och troligen är det klokt att inte sätta ut sådan behandling hos en KLL-patient som drabbas av coronaviruset.



Catherine Cordonnier refererade studier som visat att dödligheten i covid-19 är högre för patienter med hematologiska maligniteter än för patienter med solida tumörer.

Covid-19-pandemin har också haft en rad indirekta effekter som påverkat hematologiska patienter. Catherine Cordonnier påpekade att den sociala isoleringen och rädslan för att uppsöka sjukvården har lett till att diagnosen hos många patienter har fördröjts så att de haft mer avancerad sjukdom när behandlingen påbörjats. För en del patienter har också kemoterapi uppskjutits på grund av att de drabbats av covid-19, och färre stamcellstransplantationer än normalt har kunnat genomföras. Till detta kommer en rad negativa psykologiska och känslomässiga faktorer som pandemin orsakat hos såväl vårdgivare som patienter och deras anhöriga.

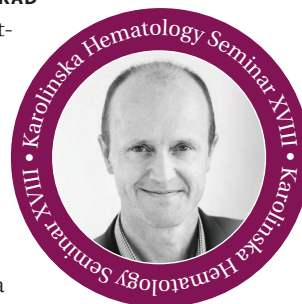
Catherine Cordonnier uppmanade alla som arbetar inom hematologin att inte slappna av och att man ständigt måste informera patienter och anhöriga om riskerna med det nya coronaviruset. Man måste också ha som rutin att screena för covid-19 innan man påbörjar kemoterapi. Hon ansåg även att man bör försöka bevara den hematologiska avdelningen som en "fristad" och "tillflyktsort" så länge som möjligt för de mest sårbara patienterna.

IMMUNOLOGISK CHECKPOINTBLOCKAD

Professor Karl Peggs, Department of Haematology, UCL Cancer Institute i London, gav en översikt över behandling med immunologisk checkpointblockad, en behandlingsprincip som år 2018 belönades med Nobelpriset i fysiologi eller medicin. Numera används framför allt läkemedel som hämmar CTLA-4 respektive PD1 och PD-L1 för att förstärka T-cellsvaret mot cancer-celler. Karl Peggs påpekade att det finns en hel familj av molekyler som reglerar de immunologiska signalvägar som bestämmer hur stark T-cellernas attack mot ett antigen blir, så det finns många potentiella möjligheter att med olika substanser förstärka såväl aktiverande som inhiberande signaler.

Vid olika cancerformer förekommer också en mängd mutationer som påverkar immunsvaret och som därför är tänkbara mål för läkemedelsutveckling. Det gäller exempelvis muterade proteiner på cellytan som kallas neoantigen, det vill säga de har uppkommit under sjukdomens utveckling och finns inte i den normala vävnaden. Ju större mutationsbörda och ju mer immunsystemet reagerar, desto större sannolikhet är det att behandling med checkpointhämmare ska vara effektiv.

Karl Peggs hänvisade till en studie¹² där man analyserat prover från 18 olika former av cancertumörer. Forskarna fann starka samband mellan mängden neoantigen och cytolytisk immunaktivitet och även mellan mutationsbördan och den lokala immuniteten. Resultaten av behandling med CTLA-4-hämmare vid malignt melanom¹³ har också visat sig ha betydligt bättre effekt hos patienter med stor neoantigenbörda än hos de med färre mutationer. Dessutom ökar



Behandling med immunologisk checkpointblockad ger enligt Karl Peggs bäst resultat hos patienter som har många neoantigen och stor mutationsbörda.

de neoantigen-reaktiva T-cellerna hos de patienter som svarar bra på behandlingen.

GODA RESULTAT VID HODGKINS LYMFOM

Hodgkins lymfom tillhör de hematologiska maligniteter som har väsentligt överuttryck av PD-L1, vilket leder till inhibering av T-cellernas attack mot de maligna cellerna. PD1-hämmarna nivolumab och pembrolizumab har visat sig mycket effektiva mot svåra former av Hodgkins lymfom. Karl Peggs hänvisade till en fas 1/2-studie¹⁴ som visat att kombinationen nivolumab och brentuximab vedotin var effektiv som "räddande" (salvage) terapi för patienter med recidiverande/refraktärt Hodgkins lymfom, och att biverkningarna av denna behandling var acceptabla.

Det pågår en rad studier av PD1- och PD-L1-hämmare mot Hodgkins lymfom, såväl som monoterapi som i olika kombinationer, och Karl Peggs nämnde två exempel. I den randomiserade fas 3-studien KEYNOTE 204 ges behandling med pembrolizumab eller brentuximab vedotin som monoterapi till patienter med r/r Hodgkins lymfom. Enligt Karl Peggs tyder preliminära data på att pembrolizumab ger bättre progressionsfri överlevnad än brentuximab. I en annan studie ges nivolumab plus brentuximab vedotin till äldre patienter som första linjens räddande behandling. Resultaten har hittills varit uppmuntrande med en komplett responsfrekvens på 70 procent.

DIFFUST STORCELLIGT B-CELLSLYMFOM

Professor Andrew Davies, Faculty of Medicine, University of Southampton, England, gav en översikt över behandlingen av diffust storcelligt B-cellslymfom, DLBCL. Han konstaterade att de terapeutiska framstegen för denna heterogena grupp av patienter under senare år tyvärr inte har varit särskilt stora. Det finns en stor förbättringspotential; för närvarande är den relativa femårsöverlevnaden för DLBCL-patienterna som helhet cirka 60 procent.



Andrew Davies konstaterade att R-CHOP fortfarande är standardbehandling vid diffust storcelligt B-cellslymfom.

Andrew Davies refererade en rad fas 3-studier under det senaste årtiondet där man jämfört olika behandlingsregimer med R-CHOP (den monoklonala CD20-antikroppen rituximab plus cytostatikakombinationen cyklofosfamid/doxorubicin/vinkristin/prednison), vars goda effekt dock har visat sig svår att överträffa. Han konstaterade därför att R-CHOP fortfarande, år 2020, behåller sin ställning som standardbehandling.

I en randomiserad fas 3-studie¹⁵ jämfördes kombinationen R-CHOP plus BTK-hämmaren ibrutinib med R-CHOP plus placebo till 838 tidigare obehandlade DLBCL-patienter (medianålder 62 år). Hälften fick tillägg med ibrutinib, hälften med placebo. Resultaten efter en uppföljningstid på

fyra år visade inga skillnader för grupperna som helhet i händelsefri överlevnad (EFS) och total överlevnad (OS). Det visade sig dock att patienterna under 60 års ålder som fått ibrutinib hade såväl bättre EFS som OS än de under 60 år som fått tillägg med placebo.

För de patienter som var 60 år och äldre blev dock resultatet det motsatta, där var EFS och OS bättre för den grupp som fått placebo. Forskarna förklarar detta med att tillägget med ibrutinib orsakade mer toxicitet hos de äldre patienterna, vilket gjorde att man inte kunde ge full dos av R-CHOP, och därmed försämrades behandlingsresultatet.

Andrew Davies hoppades att den andra generationens BTK-hämmare, som har mindre biverkningar än ibrutinib, ska kunna kombineras med R-CHOP och förbättra överlevnaden för såväl yngre som äldre DLBCL-patienter. Hans forskargrupp har gjort en sådan fas 1/2-studie där preliminära resultat visar på god effekt och låg toxicitet, och man påbörjar nu därför en fas 3-studie.

ANDRA LINJENS BEHANDLING

Andrew Davies konstaterade att det numera finns många selektiva läkemedel som påverkar signalvägar och andra cellulära mekanismer som kan vara väsentliga och sjukdomsdrivande vid DLBCL. Han nämnde en rad typer av läkemedel som teoretiskt skulle kunna bli aktuella att testa mot DLBCL, exempelvis nya monoklonala antikroppar mot ytantigenen CD19, CD20 och CD22 samt hämmare av mTOR, PI3K, BTK, HSP 90, BCL-2, HDAC och PKC. Men eftersom DLBCL är en så heterogen grupp av lymfom är det en stor utmaning att identifiera vilka substanser som är de potentiellt bästa läkemedelskandidaterna för behandling av respektive subgrupp.

För att kunna optimera behandlingen krävs enligt Andrew Davies bland annat bättre kartläggning av den genetiska komplexiteten vid DLBCL, en mer differentierad klassifikation, nya modeller för preklinisk testning, identifiering av ovanliga subgrupper som skulle kunna svara på en specifik terapi samt validerade prognostiska modeller.

Ungefär en tredjedel av patienterna med DLBCL kommer att få återfall och behöva andra linjens behandling, och för de som inte kan genomgå stamcellstransplantation är terapimöjligheterna begränsade. Andrew Davies refererade bland annat en studie¹⁷ där den monoklonala CD79b-antikroppen polatuzumab vedotin gavs som tillägg till bendamustin och rituximab till patienter med recidiverande/refraktär DLBCL. Resultaten visade att CR-frekvensen hos dessa var 40 procent jämfört med 18 procent hos dem som enbart fått bendamustin och rituximab. Median-PFS var 9,5 respektive 3,7 månader, och även OS var bättre för de som fått polatuzumab vedotin, 12,4 månader jämfört med 4,7 månader.

Andrew Davies nämnde även CAR-T-celler som en möjlighet för de svårast sjuka patienterna med r/r DLBCL som inte kan transplanteras. I England görs det numera varje år mellan 200 och 300 infusioner med CAR-T-celler. Enligt en studie¹⁶ av 250 patienter med högmaligna lymfom som fått CAR-T-cellsbehandling i England var den händelsefria överlevnaden ett halvår efter infusionen cirka 40 procent.

Andrew Davies sade att det är en imponerande siffra med tanke på att denna behandling endast ges till patienter där all annan behandling har sviktat. Men samtidigt är det cirka 60 procent som får återfall efter CAR-T-infusionen, så det är angeläget att förbättra även denna mycket kostsamma behandlingsmetod.

REFERENSER:

1. Liu E et al. N Engl J Med 2020; 382: 545-553
2. Benjamin R et al. Blood 2018; 132 (suppl 1): 896 (ASH 2018 abstr 612)
3. Roddie C et al. EHA 2020, abstr S119
4. Shouval R et al. Lancet Haematol 2019 Nov; 6(11): e573-e584
5. Marty FM et al. N Engl J Med 2017; 377: 2433-2444
6. Landau DA et al. Nature 2015; 526: 525-530
7. Siddiqi T et al. EHA 2020, abstr S158
8. Huber H et al. EHA 2020, abstr S157
9. Mehta V et al. Cancer Discov 2020, July
10. Lee LYW et al. Lancet Oncol 2020, August 24

11. Scarfo L et al. Leukemia 2020; 34: 2354-63
12. Rooney MS et al. Cell 2015; 160: 48-61
13. Snyder A et al. N Engl J Med 2014; 371: 2189-
14. Herrera AF et al. Blood 2016; 128(22): 1105
15. Younes A et al. Journal of Clinical Oncology 2019; 37, no 15
16. Kuhn A et al. EHA 2020, abstr S243
17. Sehn LH et al. Journal of Clinical Oncology 2020; 38, no 2

Fotnot: Det vetenskapliga programmet för Karolinska Hematology Seminar XVIII utformades av professor **Magnus Björkholm**, och symposiet genomfördes med ekonomiskt stöd av Roche och Bristol Myers Squibb.



Magnus Björkholm var som tidigare år ansvarig för programmet och moderator för Karolinska Hematology Seminar XVIII.
Foto: JAN TORBJÖRNSSON

ANDERS NYSTRAND,
LEG LÄKARE OCH FRILANSSKRIBENT



Dags för FORTBILDNING?

På Onkologiisverige.se hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är hematolog, onkolog eller innehar någon annan specialitet som behandlar cancer. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar. Mejla till:

info@onkologiisverige.se

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.

Onkologi i sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, www.onkologiisverige.se