



Karolinska Hematology Seminar

Webb-baserat arrangemang som

För andra året i rad förhindrades Karolinska Hematology Seminar att hållas i fysiskt format på grund av covid-19-pandemin. Den nittonde upplagan arrangerades istället som ett webb-baserat seminarium. I likhet med tidigare år var programmet fyllt av högklassiga föreläsningar av internationella experter inom hematologi. Under moderering av Magnus Björkholm, senior professor vid Karolinska Institutet, bjöds åhörarna på state-of-the-art-uppdateringar om Mb Waldenström, myelom, Hodgkins lymfom (HL), myelodysplastiskt syndrom (MDS) samt både akut och kronisk myeloisk leukemi (AML, KML). Passade nog var temat för årets "special topic"-föreläsning pandemier genom tiderna.



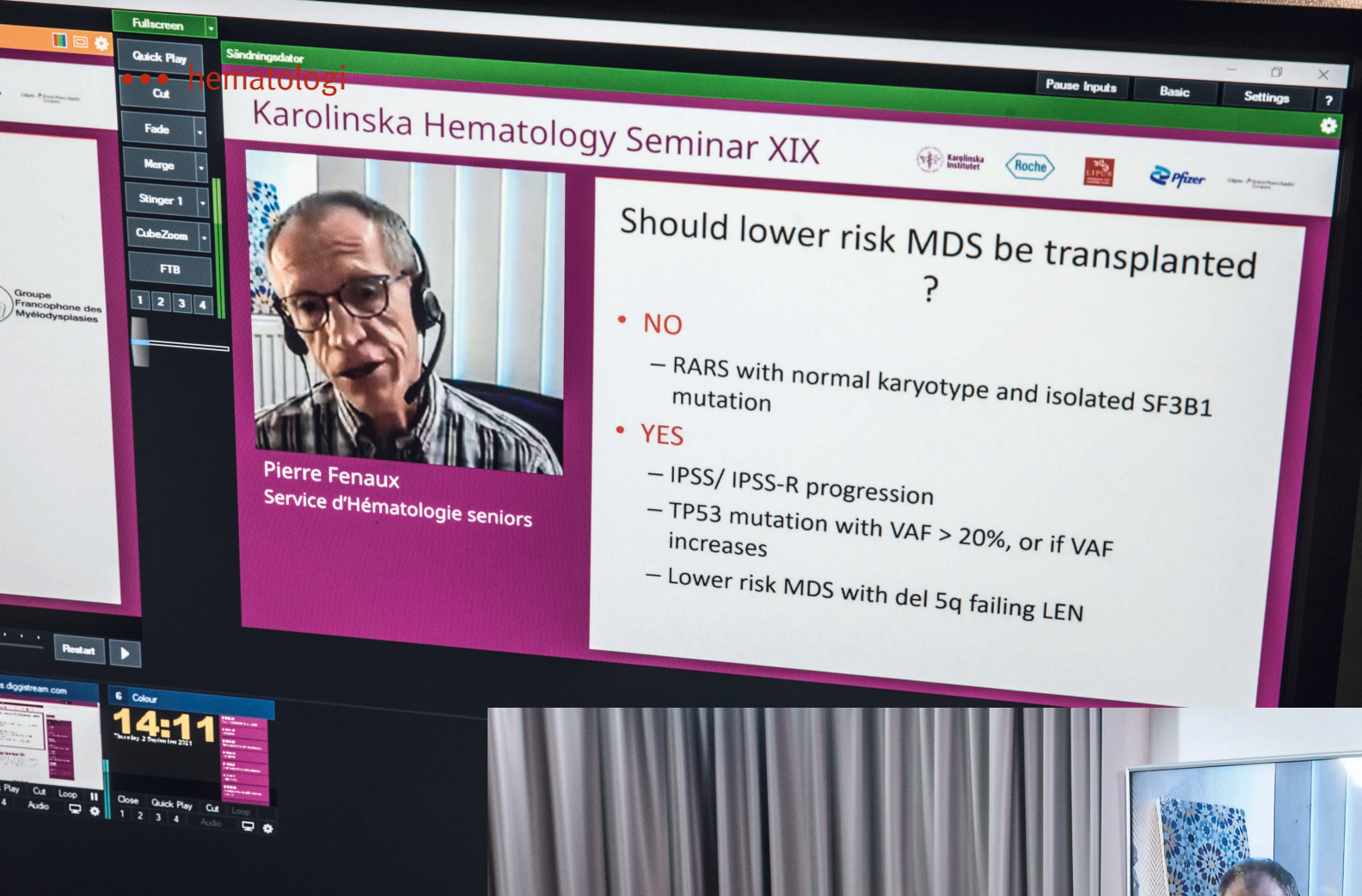
Den tekniska expertisen på plats i Stockholm garanterade att Karolinska Hematology Seminar även i år kunde genomföras som ett webb-baserat arrangemang.

bjöd på högklassiga föreläsningar

Professor Hervé Dombret, verksam vid Hôpital Saint-Louis i Paris och ordförande i Frankrikes förening för akut leukemi, var förste talare ut med en uppdatering om det senaste inom AML. Liksom vid många andra hematologiska sjukdomar har ökad kunskap kring genetiska förändringar vid AML lett till utveckling av nya målinriktade terapier. Ett av dessa är kinashämmaren midostaurin (Rydapt), som hämmar FLT3-receptorsignalle-

ring. Mutation i FLT3 är en av de vanligast förekommande genetiska avvikelserna vid AML och påvisas hos cirka 25–30 procent av vuxna patienter med AML. Mutationen är associerad med sämre prognos. Glädjande nog medförde tillägg av midostaurin dag 8–21 till standardinduktionsbehandling med daunorubicin och cytarabin förlängd överlevnad för patienter med AML med FLT3-mutation i fas 3-studien RATIFY.¹ Fyra-årsöverlevnaden

för patienter som erhöll midostaurin var 51.4 procent, jämfört med 44.3 procent för de som fick placebo. Studien ledde till godkännande av midostaurin som nu ingår i standardbehandlingen för patienter upp till cirka 70 år med FLT3-muterad AML. Ett annat tillskott till standardbehandlingen är Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg), ett immunkonjugat mellan en CD33-antikropp och ett cytostatikum, calicheamicin. När gemtuzumab ozogami-



cin först introducerades avbröts studier på grund av toxicitet, men i lägre och fraktionerad dosering har det visat sig vara tolerabelt och förbättra både händelsefri och total överlevnad.^{2,3} Nyttan har dock fram för allt setts för patienter med lågrisk cytogenetik, varför det är för denna patientgrupp gemtuzumab ozogamicin idag är godkänt som tillägg till standardbehandling.^{2,3}

ÄLDRE OCH SKÖRA – UTMANING VID AML

En utmaning vid AML är behandling av sköra äldre patienter, där standardbehandling riskerar att vara intolerabelt toxiskt. Även för denna patientgrupp kommer behandlingsalternativen förhoppningsvis bli fler, effektivare och mer tolerabla framöver. Professor Hervé lyfte bland annat liposomalt daunorubicin och cytarabin (Vyxeos) som ett potentiellt mindre toxiskt alternativ för äldre.⁴ Preparatet används dock inte i Sverige, delvis på grund av att behandlingsresultat för motsvarande äldre patientgrupp i svenska AML-registret redan har bättre överlevnad än i studien som utvärderade Vyxeos. Hedgehoginhibitor Glasdegib (Daurismo) i



kombination med lågdos cytarabin har också nyligen blivit godkänt i Europa för patienter med AML som inte bedöms tåla standardbehandling. Godkännandet baseras på BRIGHT-1003-studien där AML-patienter som var 75 år eller äldre, svårt hjärtsjuka eller med nedsatt performance score eller njurfunktion randomiserades till antingen lågdos cytarabin+glasdegib eller lågdoscytarabin ensamt. Även om

Professor Magnus Björkholm ger ordet till professor Pierre Fenaux, verksam vid Hospital Saint-Louis i Paris och expert på MDS. Hans föredrag behandlade bland annat genetiska förändringar då förekomsten av specifika mutationer spelar stor roll för både prognostisering och diagnostisering vid MDS.

medianöverlevnaden som väntat var låg (8.8 månader) i denna sköra patientgrupp var den nästan dubbelt så hög i den experimentella armen.⁵ Inte heller glasdegib används dock rutinmässigt i Sverige än då läkemedlet ännu inte utvärderats av TLV/NT-rådet. BCL2-hämmaren venetoclax (Venclyxto) i kombination med det hypometylerande läkemedlet azacytidin (Vidaza) är dock godkänt på indikation AML i Europa på basen av att kombinationen har visats ge både längre överlevnad och större andel remissioner jämfört med azacytidin ensamt, bland AML-patienter som inte bedömts lämpliga för intensiv kemoterapi.⁶ Även för patienter

I takt med att det genetiska landskapet vid AML och dess inverkan på prognos och behandlingssvar kartläggs allt mer har genetiska avvikelser också fått allt större diagnostiska implikationer. Professor Hervé lyfte bland annat att definitionen av sekundär AML kan komma att inkludera förekomst av specifika genetiska förändringar (till exempel SRSF2, SF3B1, ASXL1, EZH2).⁸ Vidare har tillägg av mutationsstatus förbättrat algoritmer för att avgöra nytta av allogen stamcellstransplantation.⁹ Sist men inte minst avslutar Hervé Dombret föreläsningen med att lista en lång rad nya potentiella terapier vid AML. Här inkluderades bland annat P53-reaktiveraren APR-246 (eprenetapopt), oralt azacytidin (Onureg) samt flera olika bispecifika monoklonala antikroppar och CAR-T-cellsterapier. Vi skådar således en förhoppningsvis både ljus och spännande framtid inom AML-fältet.

GENETISKA FÖRÄNDRINGAR

Dagen fortsatte på det myeloida spåret med en föreläsning om MDS av professor Pierre Fenaux, också han verksam vid Hospital Saint-Louis i Paris. Även här låg stort fokus på genetiska förändringar. Förekomst av specifika mutationer spelar nämligen stor roll för både prognostisering och diagnostisering vid MDS.¹⁰ Vidare talar förekomst av mutationer i DDX41, GATA2, RUNX1, TERC eller TERT för hereditär MDS. MDS är känt för att kunna ge systeminflammatoriska symtom och kopplingen mellan MDS och reumatologiska systemsjukdomar är allt mer erkänd. Studier har exempelvis visat förekomst av MDS-associerade mutationer vid vissa inflammatoriska systemsjukdomar. Ännu är det ovisst om det är MDS och dess underliggande mutationer som ger ökad risk för inflammatorisk systemsjukdom eller om det är systemsjukdomen i sig som inducerar MDS. Spännande och användbart är dock att azacytidin verkar hjälpa både mot de inflammatoriska symtomen och MDS-sjukdomen, oavsett vad som är hönan och vad som är ägget.¹¹

FÖRSKJUTA SJUKDOMSPROGRESS

Pierre Fenaux gav vidare åhörarna en uppdatering om aktuella behandlings-

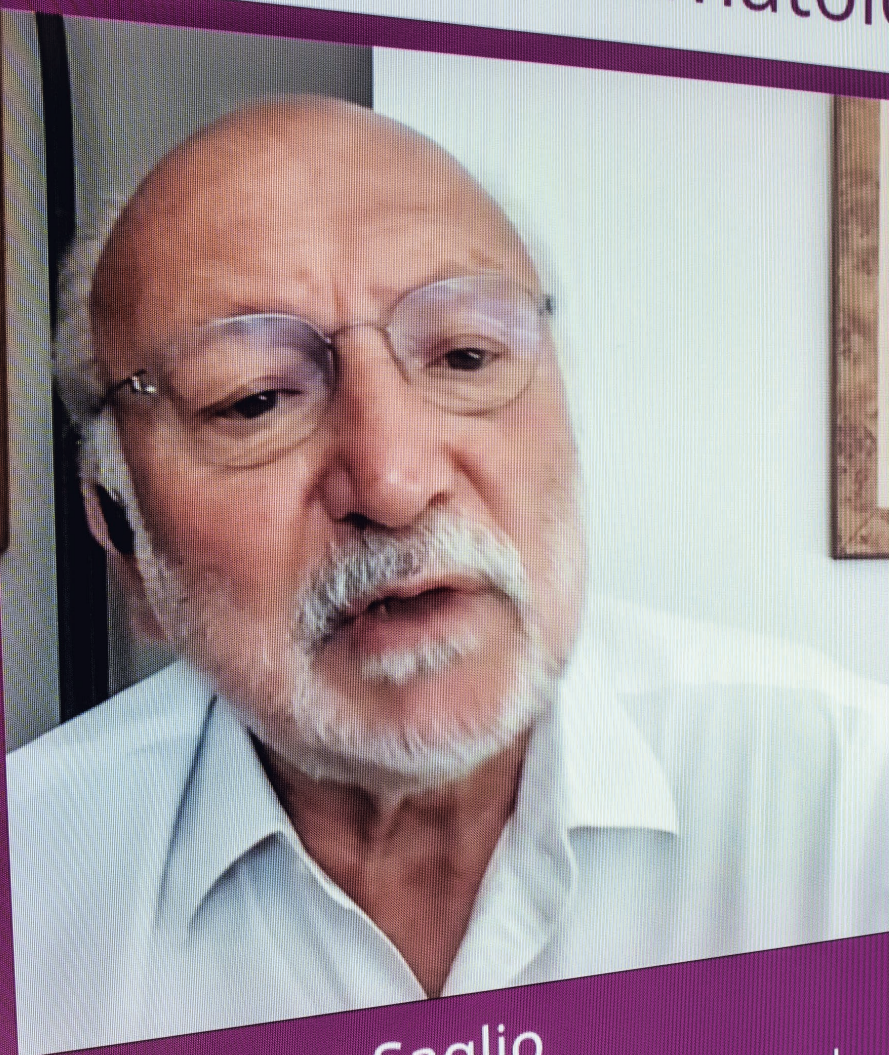
rekommendationer vid MDS. Behandling vid MDS varierar beroende på symtom samt om patienten har hög- eller lågrisksjukdom, vilket avgörs av antalet cytopenier, blastandel i benmärgen samt karyotyp. Enda möjligheten till bot vid MDS är fortsatt allogen stamcellstransplantation varför målet med behandling vid högrisk MDS fram för allt handlar om att förskjuta sjukdomsprogress och förlänga överlevnad. Selektion till stamcellstransplantation utgör fortfarande en stor utmaning. Trots förbättrade resultat med både syskon- och haploidentiska donatorer är den behandlingsrelaterade mortaliteten hög varför bara de som har högst risk, men förstås en potentiell nytta, bör bli aktuella för allogen stamcellstransplantation.

Hypometylerande läkemedel såsom azacytidin och decitabine (Dacogen) har visat sig vara både mer effektiva och tolerabla än konventionell cytostatikabehandling vid MDS och utgör nu standardbehandling för patienter med högrisk MDS som inte är kandidater för allogen stamcellstransplantation. Nyttan med hypometylerande läkemedel ligger fram för allt i förbättring av cytopenier och välmående snarare än komplett remission av MDS. Behandlingssvaret kan dock dröja varför effekten inte bör utvärderas förrän efter minst sex cykler, förutsatt att patienten inte har uppenbar sjukdomsprogress. Till följd av succén med azacytidin utgör nya sorters hypometylerande läkemedel samt orala istället för subkutana former en stor del av nya lovande läkemedel för patienter med MDS. Även hypometylerande preparat i kombination med andra läkemedel har utforskats men dessvärre inte hittills visat sig medföra bättre behandlingssvar eller överlevnad.¹² Till dessa hör bland annat P53-reaktiveraren APR-246 (eprenetapopt) som inte adderade något till azacytidin jämfört med azacytidin ensamt i en nyligen klar fas 3-studie, trots att fas 2-studien visat lovande resultat.¹³ Detsamma gäller NEDD8-inhibitorn pevonedistat där professor Fenaux uppger att en ännu opublicerad, nyligen avslutad, fas 3-studie inte visat någon additiv effekt i kombination med azacytidin trots effekt i fas 2-studien.¹⁴ Mer lovande verkar dock IDH1/2-

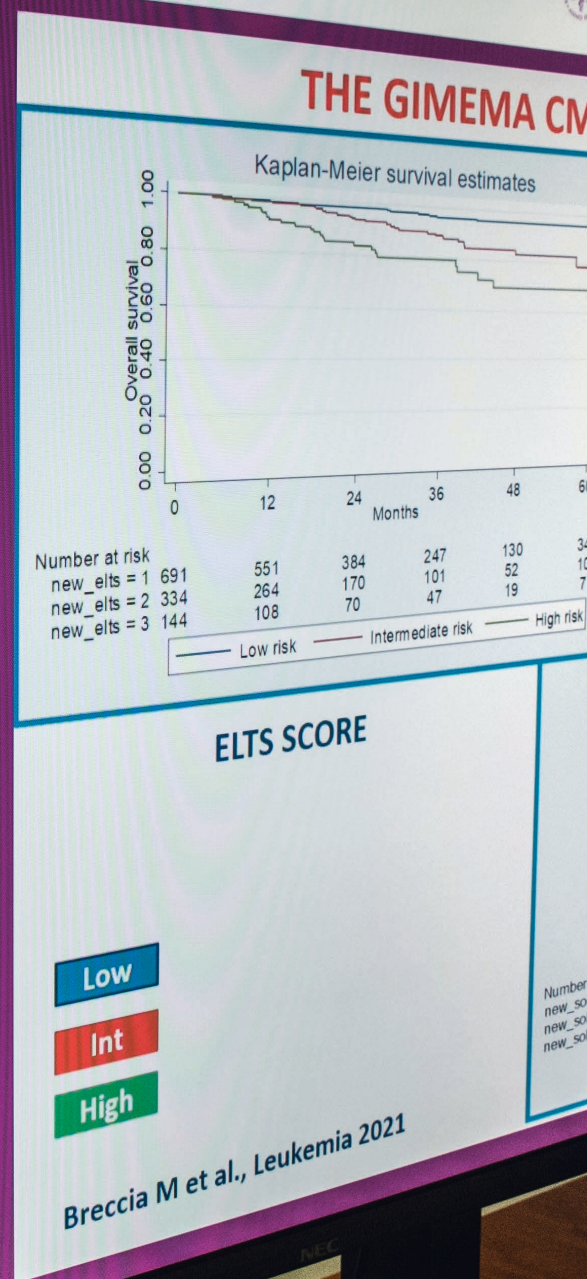
som har refraktär sjukdom eller drabbas av återfall av sin AML finns nya behandlingsalternativ. Tillägg av den nya, mer specifika och potenta, FLT3-hämmaren Gilterinib (Xospata) förlängde exempelvis ettårs-överlevnaden från 16.7 procent med endast standardbehandling till 37.1 procent hos patienter med återfall av eller refraktär FLT3-positiv AML.⁷



Karolinska Hematology Seminar XIX



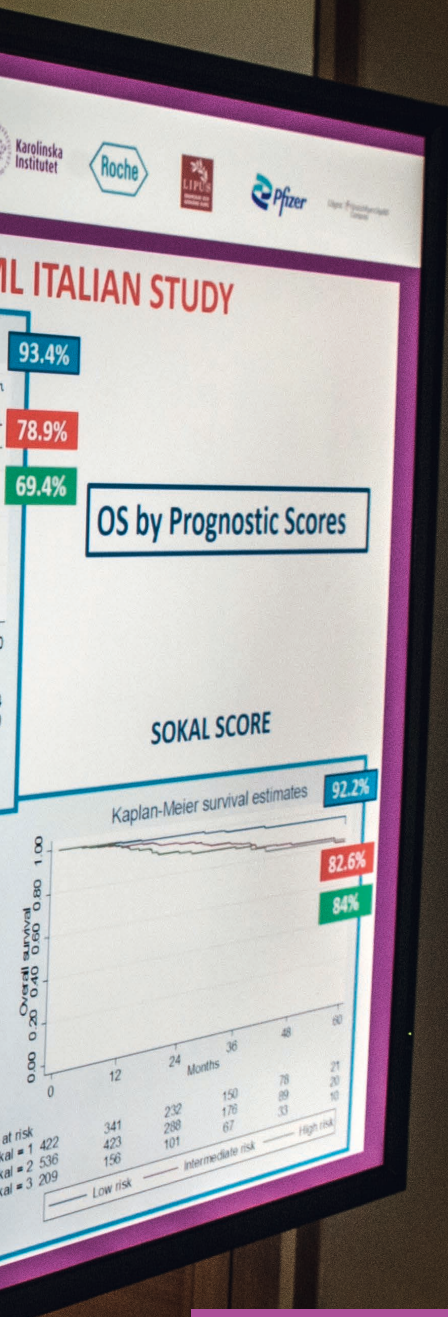
Giuseppe Saglio
Department of Clinical and Biological Sciences



hämmarna enasidenib (Idhifa) och ivosidenib (Tibsovo) vara, där resultat ska presenteras på kommande American Society of Hematology-möte i december. Sammantaget uppger Pierre Fenaux att han tror att behandlingen av högrisk MDS kommer börja likna strategin vid myelom, det vill säga att ett flertal läkemedel används i kombination i syfte att nå så bra remission, så länge som möjligt.

För patienter med lågrisk MDS är målet med behandling primärt att förbättra livskvalitet genom att exempelvis optimera patientens blodvärde. För att stimulera erytropoesen har erythropoetin-preparat använts länge. Nya resultat indikerar att tidig introduktion av erythropoetin, inom sex månader från diagnos, fördröjer transfusionsbehov fram för allt hos patienter med färre än två MDS-associerade mutationer. Sam-

ma mönster ses även för lenalidomid (Revlimid), som använts hos patienter med lågrisk MDS som har isolerad 5q-deletion, varför det kan komma att finnas skäl att starta erytropoesstimulerande behandling vid högre Hb-nivåer än vad som hittills rekommenderats. Även för optimering av blodvärde finns vid lågrisk MDS nya behandlingsalternativ. Exempelvis binder preparatet luspatercept (Reblozyl) trans-



Giuseppe Saglio, professor vid Universitetet i Turin, framhåller att utsikterna för patienter med KML förbättrats dramatiskt de senaste årtiondena tack vare introduktion av tyrosinkinashämmare. Fortsatt finns dock patienter som dör av sin KML och därför är det av stor vikt att identifiera riskfaktorer och tecken till utveckling av blastkris.

formerande tillväxtfaktor- β (TGF β)-ligander, vilket leder till ökad erytroid utmognad. I en randomiserad fas 3-studie där transfusionskrävande patienter med låg- till intermedärisk MDS med ringsideroblaster inkluderades var 38 procent av patienterna i lus-paterceptarmen transfusionsfria efter åtta veckor, jämfört med 13 procent i placeboarmen.¹⁵

Giuseppe Saglio, professor vid Universitetet i Turin, gav åhörarna en uppdatering om det senaste inom KML. Utsikterna för patienter med KML har förbättrats dramatiskt de senaste årtiondena tack vare introduktion av tyrosinkinashämmare (TKI) riktade mot BCR-ABL-translokationen (Philadelphia-kromosomen), som alltid förekommer vid KML. Tack vare denna läkemedelsgrupp är överlevnaden för patienter med KML idag nästan i nivå med den i bakgrundsbefolkningen. Fortsatt finns dock patienter som dör av sin KML. Giuseppe Saglio började med att redogöra för hur vi bäst identifierar dessa patienter.

KML har tre sjukdomsstadier: kronisk, accelererad och blastkris. KML i blastkris ter sig som en AML och det är denna fas som står för majoriteten av dödsfall vid KML. Att identifiera riskfaktorer och tecken till utveckling av blastkris är således av stor vikt. Nya studier vid KML visar att faktorer som bidrar till utveckling av blastkris är ackumulering av nya genetiska förändringar som bidrar till resistensutveckling mot TKI, exempelvis RUNX1, ABL1 och TP53.

Ofta föreligger så kallad klonal evolution, det vill säga att dessa mutationer förekom i liten mängd redan vid diagnos och sedan har tillväxt under sjukdomens gång. Professor Saglio belyser vikten av att snabbt identifiera sjukdomsprogress och eventuell resistens mot pågående TKI-behandling för att möjliggöra terapibyte innan blastkris uppkommer.

Det molekyllära svaret, det vill säga hur låg BCR-ABL-nivå blir av given TKI-behandling, är en av de viktigaste prediktorerna för överlevnad vid KML och bör monitoreras regelbundet. Ny genanalys samt analys för resistensskapande TKI-mutationer ska beställas vid misstanke om progress eller otill-

räckligt svar på pågående TKI-behandling. I Europeiska nätverket för leukemis riktlinjer för behandling vid KML finns en tabell där önskvärd nivå av BCR-ABL efter tre, sex respektive tolv månaders TKI-behandling anges. De olika nivåerna klassas som optimalt svar, varning eller svikt på behandling. Utifrån detta anges när man ska överväga att byta, och när man obligat måste byta behandling.¹⁶

DJUPT BEHANDLINGSSVAR AVGÖR

Kommer patienter med KML att kunna bli behandlingsfria framöver? Att uppnå så kallad "behandlingsfri remission" är idag en av de hetaste frågorna inom KML-fältet. Försök att besvara den frågan har gjorts i bland annat ENEST-freedom-studien.¹⁷ Studien visade att den viktigaste prediktorn för att kunna sätta ut pågående behandling är djupet på behandlingssvar, mätt genom att kvantifiera BCR-ABL-nivån med hjälp av PCR.

Nuvarande rekommendationer vid försök att avsluta TKI-behandling är att patienten ska ha haft det näst djupaste behandlingssvaret (molekyllär remission 4, MR4) under minst tre år, eller minst två år med ännu djupare remission (MR4-5). Nyare varianter av TKI har visats ge lägre BCR-ABL-nivåer snabbare varför exempelvis andra generationens TKI såsom nilotinib (Tasigna) kan komma att väljas före imatinib (Glivec) för patienter där behandlingsfrihet är målet. Den ökade risken för kardiella biverkningar med nilotinib behöver då särskilt övervakas.

Ytterligare en studie som undersökte möjligheten att sätta ut behandling fann att 55 procent av patienterna fortsatt klarade sig utan behandling 12 månader efter behandlingsavslut.¹⁸ Gemensamt för dessa patienter var att de alla haft en kort halveringstid av BCR-ABL-nivån vid insatt TKI-behandling, talande för att hastighet på behandlingssvar också kan vara en prediktor för möjlighet till behandlingsutsättning.

Hur ska då patienter som progredierar i sin sjukdom behandlas? Idag finns ett antal olika TKI och i vilken ordning de ska användas avgörs från patient till patient utifrån riskgrupp samt biverkningsprofil. Giuseppe Saglio uppger dock att ordningen kan ha be-

tydelse och att vissa preparat ska väljas, alternativt undvikas, vid vissa situationer. Patienter med den TKI-resistensskapande mutationen T315I-mutation bör exempelvis erhålla ponatinib (Iclusig) direkt. Likaså bör dasatinib (Sprycel) undvikas för patienter med pleuravätska eller annan respiratorisk insufficiens, och nilotinib undvikas för patienter med kardiell komorbiditet.¹⁶ Ponatinib i sin tur har ökad risk för arteriella vaskulära komplikationer. För patienter som är inne på sin tredje eller fjärde linjes behandling påminner Giuseppe Saglio om att allogen stamcells-transplantation fortfarande kan vara ett bra alternativ.

NYA KML-LÄKEMEDEL PÅ VÄG

Även vid KML är en rad nya läkemedel på väg in i behandlingsarsenalerna. Asciminib är en ny potent BCR-ABL-hämmare (en så kallad STAMP-inhibitor) som binder till en annan del av proteinet än övriga TKI, vilket ger ökad specificitet och effekt även vid förekomst av mutationer som skapat resistens mot övriga TKI-preparat. I den nyligen publicerade randomiserade ASCEMB-studien, som jämfört asciminib med bosutinib (Bosulif) hos KML-patienter i kronisk fas som tidigare behandlats med minst två TKI-preparat, gav asciminib både bättre behandlings-svar och mindre kardiella biverkningar.¹⁹ På basen av denna studie kommer preparatet troligen att godkännas, enligt professor Saglio. En annan studie som presenterades på American Society of Hematology's senaste konferens undersökte effekten av asciminib hos tungt behandlade KML-patienter med T315I-mutation och fann att preparatet i något högre dosering verkar ha god effekt även här. Förhoppningsvis kommer asciminib således att kunna bli ett värdefullt läkemedel även för de mest svårbehandlade KML-patienterna. Med tanke på det stora antalet verk-ningsfulla läkemedel som diskuterades under föreläsningen var en av följdfrågorna från auditoriet kanske inte helt oväntad, kommer KML bli en botbar sjukdom? Där är vi inte än, men "statistik bot", det vill säga att överlevnaden matchar bakgrundbefolkningen, kommer förhoppningsvis att kunna uppnås, enligt professor Saglio.

Pandemier genom tiderna var temat för årets "special topic"-föreläsning. Den hölls av Anders Sönnernborg, professor i infektionsmedicin och klinisk mikrobiologi vid Karolinska Institutet. Som väntat är det virus som dominerar bland pandemiskapande agens. En bakterie fick dock förstås vara med på listan, *Yersinia pestis*. Pesten är den pandemi som orsakat störst antal dödsfall genom tiderna med 75–200 miljoner döda. Här ligger den pågående covid-19-pandemin alltså i lä på en niondeplats med nio miljoner dödsfall hittills, även om den siffran tyvärr kommer stiga. Intressant nog påvisades det hittills äldsta kända *Yersinia pestis*-speciet från ett skelett i en 9 900 år gammal gravhöj i Gökhem, Västergötland.

Det är tydligt att människans ändrade levnadsförhållanden genom tiderna bidragit starkt till uppkomst av pandemier. Alla nya infektioner uppkommer via zoonos. Tätt kontakt mellan djur och människa via exempelvis djurmarknader är alltså en förutsättning för uppkomst av nya potentiellt pandemi-inducerande patogener. Även människans ändrade rörelsemönster och skiftet från jakt- till bondesamhälle och utvecklingen av dagens stora städer har varit viktiga faktorer för uppkomst av pandemier. Skillnader i levnadsvillkor förklarar även varför patogener såsom polio, som cirkulerat i 1000-tals år, först de senaste århundradena givit upphov till pandemier. Övriga patogener som orsakat pandemier genom tiderna inkluderar influensa (där spanska sjukan varit värst hittills), HIV, virala hemorragiska febrar samt förstas smittkoppor. Anders Sönnernborg avslutar med att konstatera att det inte är en fråga om, utan när, nästa pandemi dyker upp. Viktiga komponenter för att försöka förhindra uppkomst av nya pandemier inkluderar ökad kapacitet för övervakning av både vilda och tama djur, fram för allt på djurmarknader, samt att förbättra labbkapacitet för att snabbt kunna identifiera och karakterisera nya patogener. Förhoppningsvis kan en positiv bieffekt av den pågående covid-19-pandemin bli att dylik kapacitet byggs ut och förbättras.

RESPONS-ANPASSAD TERAPI

Behandlingsuppdateringar vid Hodg-

kins lymfom (HL) var ämnet för professor Andreas Engerts, från Universitetssjukhuset i Köln, föreläsning. Det var nio år sedan Andreas Engert senast föreläste på Karolinska Hematology Seminar och mycket har hänt i vården av patienter med HL sedan dess. För patienter med HL stadium I-II utan riskfaktorer (bulkig sjukdom, mer än två lokaler, SR>50) är prognosen mycket god med över 95 procents långtidsöverlevnad med nuvarande behandlingsregim, cytostatikakombinationen ABVD (Bleomycin-Dakarbazin-Doxorubicin-Vinblastin), följt av involved-field strålbehandling. I syfte att minska behandlingstoxiciteten har den tyska Hodgkingruppen därför genomfört studier där de tagit bort bleomycin respektive bleomycin och vinblastin ur ABVD-kuren. Den deintensifierade behandlingen gav dock kortare händelsefri överlevnad, varför full ABVD-kur följt av strålbehandling fortsatt rekommenderas.²⁰ Behandlingsval styrt av svar på PET-röntgen efter två givna kurer har fått stort genomslag vid HL, så kallad responsanpassad terapi. En studie utvärderade exempelvis möjligheten att utesluta konsoliderande strålbehandling för patienter med normaliserad PET-röntgen (PET-negativ) efter två cytostatikakurer. Även om överlevnadsandelen var hög även bland de som inte fick avslutande strålbehandling var dock behandlingsarmen utan strålbehandling inte helt likvärdig strålbehandlingsarmen varför inte heller denna studie har ändrat praxis.²¹

För patienter med HL stadium I-II men med riskfaktorer är tuffare behandling nödvändig. Här visade den tyska HD14-studien att två ABVD-kurer följt av två omgångar av det än mer intensiva eskalerade BEACOPP-protokollet gav bättre resultat än ABVDx4, med avslutande strålbehandling för alla patienter.²² Huruvida avslutande strålbehandling är nödvändig för patienter som var negativa på PET-röntgen efter två kurer undersöktes vidare av den tyska Hodgkingruppen i HD17-studien. PET-negativa patienter randomiserades här till strålbehandling eller ej. Studien visade likvärdigt god progressionsfri överlevnad i bägge armar. Konsoliderande strålbehandling anses

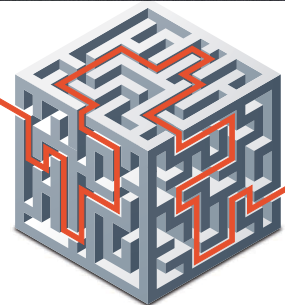


Magnus Björkholms samtal med Giuseppe Saglio, professor vid Universitetet i Turin, handlade bland annat om hur patienter som progredierar i sin KML ska behandlas. Idag finns ett antal olika TKI och i vilken ordning de ska användas avgörs från patient till patient utifrån riskgrupp och biverkningsprofil. Giuseppe Saglio påpekar också att ordningen kan ha betydelse och att vissa preparat ska väljas, alternativt undvikas, vid vissa situationer.



FoundationOne® Liquid CDx

En chans för patienter med avancerad tumörsjukdom att få genomisk DNA-sekvensering när vävnadsbiopsi inte är möjlig eller lämplig att utföra.



- FoundationOne® Liquid CDx är en blodprovsbaserad DNA-sekvensering för cancerpatienter.
- Provet analyserar mer än 300 cancerrelaterade gener och flera genomiska signaturer och kan användas som beslutstöd vid behandling av cancertumörer.
- Denna nya avancerade diagnostikmetod möjliggör precisionsmedicin för patienter med cancer vilket innebär; rätt behandling till rätt patient i rätt tid.
- Med hjälp av detta enkla blodprov, taget i hemmet eller på sjukhus, kan nu svenska cancerpatienter få en omfattande genomisk DNA-sekvensering.

För mer information se www.foundationmedicine.se eller kontakta oss direkt på stockholm.foundationmedicine@roche.com



Roche AB | Arvid Tydén's Allé 7 | Box 1228 | 171 23 Solna | 08-726 12 00

därmed inte längre nödvändigt för HL-patienter som behandlats med mer intensiv cytostatika och har en negativ PET-röntgen efter två kurer.²³

NYA BEHANDLINGSSTUDIER

För patienter med HL med avancerad sjukdom (stadium III-IV samt II med B-symtom) har också en rad nya behandlingsstudier genomförts de senaste åren. Omtalad är exempelvis ECHELON-1-studien som randomiserade patienter med avancerat HL till antingen ABVD eller den nya mononklonala antikroppen mot CD30, brentuximab vedotin (Adcetris) + AVD.²⁴ Studien har dock fått en del kritik då jämförelsearmen (ABVD) är mindre effektiv än eskalerad BEACOPP, som för närvarande utgör standardbehandling för denna patientgrupp. Vidare innebär brentuximab vedotin en påtagligt högre kostnad. Mycket riktigt har också den allra bästa sjukdomsfria överlevnaden för HL-patienter med avancerad sjukdom rapporterats i den tyska HD18-studien som undersökte responsanpassad, PET-guidad eskalerad BEACOPP, där den progressionsfria överlevnaden efter i genomsnitt sex år var cirka 90 procent för samtliga patienter.²⁵ I studien randomiserades patienter som var PET-negativa vid interimsbedömning efter två kurer eskalerad BEACOPP till antingen ytterligare 4-6 kurer eller endast två ytterligare kurer. Man fann ingen skillnad i progressionsfri överlevnad mellan grupperna varför förkortad behandling med totalt fyra kurer eskalerad BEACOPP nu är standardbehandling för patienter med avancerad HL som är PET-negativa efter två kurer. Uppmuntrande är också 5-årsöverlevnaden på 98 procent för denna patientgrupp.

Det går således glädjande nog bra för majoriteten av patienter som drabbas av HL. Fortsatt finns dock patienter som inte svarar på behandling eller drabbas av återfall. Professor Engert avslutar med att kort redogöra för några av de alternativ som finns tillgängliga för denna patientgrupp. HL uttrycker ofta PD-L1, som kan hämmas med de nobelprisvinnande PD1-hämmarna. Mycket riktigt har dessa preparat visat sig ha god effekt vid återfall och för patienter med refraktärt HL.

PD-1-hämmare är nu godkända som behandling för vuxna patienter med återfall av HL eller refraktärt HL efter behandling med brentuximab vedotin.²⁶ En nylig studie visade även att brentuximab vedotin och PD-1-hämmaren nivolumab (Opdivo) utgör en potent behandlingskombination vid refraktärt HL eller återfall av HL. Patienter i den aktuella studien som sedermera genomgick en konsoliderande autolog stamcellstransplantation (ASCT) hade en lovande progressionsfri överlevnad efter tre år på 91 procent.²⁷

STORA FRAMSTEG GLÄDJANDE

Andra dagen fortsatte i lymfoid anda med en uppdatering om Morbus Waldenström av Christian Buske, professor vid Universitetet i Ulm. Mb Waldenström är en ovanlig sjukdom som endast drabbar 1–2 på miljonen. Stora framsteg har skett både inom diagnostik och behandling de senaste åren. Även här har genetiska avvikelser fått allt större betydelse. Exempelvis förekommer MYD88-mutation i cirka 94 procent av alla fall av Mb Waldenström och är således användbar som diagnostisk markör.²⁸ Förekomst av MYD88 kan till exempel skilja Mb Waldenström från IgM-myelom, där MYD88-mutation aldrig förekommer. Även CXCR4-genen är ofta muterad, hos cirka 40 procent av patienter med Mb Waldenström. Ovanstående genetiska avvikelser gör även att Mb Waldenström har potential att bli en av de första lymfomtyperna där behandlingsval baseras utifrån genotyp. Studier talar nämligen för att patienter utan MYD88-mutation inte har något svar på singelbehandling med Brutons Tyrosinkinas (BTK)-hämmaren ibrutinib (Imbruvica), medan patienter med MYD88-mutation men avsaknad av CXCR4-mutation har bäst effekt.²⁹

Fortsatt är standardbehandling för symptomatiska patienter med Mb Waldenström dock inte BTK-hämmare utan kombinationscytostatika med antingen BR (bendamustin + rituximab) eller DRC (dexametason, rituximab, cyklofosamid). I en nyligen genomförd studie som undersökte tillägg av proteasominhibitorn bortezomib (Velcade) till DRC fann man ingen förbättring av bortezomibtillägg.³⁰ Studien vi-

sar dock tydligt att cytostatika fortsatt är ett bra behandlingsalternativ för patienter med Mb Waldenström med en två-årsöverlevnad på 94 procent för patienter som behandlades med DRC i den aktuella studien.

Trots ovanstående närmar sig BTK-hämmarna första linjens behandling. I fas 3-studien INNOVATE randomiserades nydiagnostiserade och patienter med återfall av Mb Waldenström till antingen ibrutinib + rituximab eller placebo + rituximab. Här sågs 75 procents högre chans till progressionsfri överlevnad med tillägg av ibrutinib till rituximab. Glädjande nog sågs här god effekt av ibrutinib i kombination med rituximab även för patienter utan MYD88-mutation, varför detta utgör ett behandlingsalternativ även för de patienter som inte svarat på behandling med singel-ibrutinib i tidigare studier (Buske et al 2021 JCO, in press). CNS-engagemang av Mb Waldenström kallas för Bing Neels-syndrom och är ett ovanligt tillstånd. Här rekommenderar Christian Buske ibrutinib som första linjens behandling, baserat på ett antal fallrapporter som visar en dramatiskt bättre effekt med ibrutinib än sedvanlig behandling.³¹

Christian Buske avslutar med att lista en rad potentiella framtida läkemedel vid Mb Waldenström. Bland annat utvärderas tillägg av proteasomhämmaren carfilzomib (Kyprolis) till ibrutinib i en nystartad studie. Vidare är flera nya, andra generationens BTK-inhibitorer med högre specificitet och annorlunda biverkningsprofil, på väg in i behandlingsarsenalen. Exempelvis är zanubrutinib (BGB-3111) redan godkänt i USA baserat på en studie som visar att preparat har minst lika bra effekt som ibrutinib och har effekt även som singelbehandling för patienter utan MYD88-mutation.³² Även vid Mb Waldenström provas BCL2-hämmaren venetoclax (Venclyxto) och snart startar en studie som ska utvärdera effekt av tidbestämd venetoclax-behandling vid Mb Waldenström.

MYELOM – GEDIGEN UPPDATERING

Siste talare ut på årets seminarium var professor Philippe Moreau, verksam vid Universitetssjukhuset i Nantes. Philippe Moreau gav en gedigen upp-



Under professionell moderering av professor Magnus Björkholm bjöds åhörarna vid Karolinska Hematology Seminar på högklassiga state-of-the-art-uppdateringar om Mb Waldenström, myelom, Hodgkins lymfom, myelodysplastiskt syndrom samt både akut och kronisk myeloid leukemi.

datering om det senaste inom multipelt myelom. Myelom är en av de hematologiska sjukdomar med störst förbättring i överlevnad de senaste åren, tack vare en rad nya läkemedel och behandlingskombinationer. Att alternativen är så många, och att de kombinationer som oftast används i kliniken sällan har jämförts mot varandra i kliniska studier, försvårar författandet av behandlingsriktlinjer. Helt klart är dock att flera av de senaste decenniets nya tillskott tagit plats i första linjens behandling, och att det finns mycket att välja på. I nuvarande europeiska riktlinjer rekommenderas lenalidomid (Revlimid) i kombination med dexametason plus antingen bortezomib (Velcade) eller daratumumab (Darzalex).³³ Tillägg av bortezomib till lenalidomid+ dexametason (VRD) förbättrade progressionsfri överlevnad i den randomiserade SWOG-0777-studien, och har se-

dan dess varit en av de mest använda terapikombinationerna.³⁴

Den monoklonala antikroppen mot CD38 daratumumab har också tagit myelomvärlden med storm och var en delkomponent i flera av de studier Philippe Moreau gick igenom. Exempelvis gav tillägg av daratumumab till lenalidomid och dexametason (D-RD) en mycket lovande progressionsfri överlevnad efter fem år på 52.5 procent för myelompatienter som inte bedömts vara kandidater för ASCT, jämfört med 28.7 procent för dem som endast erhöll lenalidomid + dexametason.³⁵ Philippe Moreau poängterar att den progressionsfria överlevnaden på 52.5 procent i denna studie är bland de bästa som rapporterats för patienter 65 år och äldre, i paritet med tidigare studier hos yngre som genomgått konsoliderande ASCT. För yngre patienter med myelom som bedömts vara kandidater för

ASCT visade CASSIOPEIA-studien att tillägg av daratumumab till bortezomib, thalidomid och dexametason (D-VTD) både gav bättre progressionsfri överlevnad och högre grad av minimal residual disease (MRD)-negativitet jämfört med bara VTD.³⁶ Att nå MRD-negativitet inför ASCT är en av de viktigaste prognostiska faktorerna för överlevnad varför Philippe Moreau betonar att detta är något som alltid bör strävas efter för patienter med myelom som planeras genomgå ASCT.

Underhållsbehandling har den senaste tiden blivit en allt viktigare komponent i behandlingsarsenalen vid myelom. Lenalidomid har givit förlängd

progressionsfri överlevnad efter ASCT i flera studier och rekommenderas idag för patienter med normalrisk cytogenetik.³⁷ En fortsättning av CASSIO-PEIA-studien visade att daratumumab-underhåll också hade samma effekt. Även proteasomihämmaren ixazomib (Ninlaro) har som underhållsbehandling givit längre progressionsfri överlevnad.³⁸ Med tanke på att uppnådd MRD-negativitet visat sig vara så viktigt för prognos, menar professor Moreau att underhållsbehandling med två olika läkemedel kan komma att bli aktuellt i framtiden. Den höga kostnaden för många av de nya preparaten är dock något som kommer behöva tas i beaktande.

För myelompatienter som progredierar i sin sjukdom efter första linjens behandling är alternativen idag många. Valet avgörs av vad patienten behandlats med tidigare, samt om det föreligger behandlingsresistens. Om patienten är refraktär mot lenalidomid anser Philippe Moreau att daratumumab, pomalidomid (Imnovid) eller ixazomib (Ninlaro) bör ingå. Vid andra eller ännu senare återfall rekommenderas antingen klinisk studie och absolut någon CD38-antikropp, antingen daratumumab eller en nyare variant, såsom isatuximab (Sarclisa).³⁹ För patienter med myelomåterfall som är resistent mot proteasomihämmare, immunmodulerande preparat samt CD38-antikroppar finns ett stort behov av ytterligare nya terapier. Förhoppningsvis kommer alternativ snart att finnas tillgängligt även för denna svårbehandlade patientgrupp då både CAR-T-terapi och bispecifika antikroppar (BiTEs) utvecklas och testas i rask takt vid myelom. De flesta CAR-T behandlingarna och BiTEs som utvecklas mot myelom riktar sig mot den myelomcellspecifika epitopen B-cell maturing antigen (BCMA). Många studier visar lovande resultat och nyligen godkändes exempelvis CAR-T-preparatet idecabtagene vicleucel (Abecma) för patienter med myelom som behandlats med minst fyra föregående behandlingar.⁴⁰ Philippe Moreau tror dock att BiTEs kan komma att få än större betydelse i framtida myelomvård, då de inte kräver lika lång förberedelsestid som CAR-T-behandling. Oomtvistat är dock att ut-

vecklingen inom myelomfältet kommer fortsätta i rask takt med förhoppningsvis än bättre överlevnad för patienter med myelom framöver.

Gemensamt för föreläsningarna på årets Karolinska Hematology Seminar var fokus på de många nya och lovande riktade behandlingar som är under utveckling. Det blir spännande att se hur mycket mer vi vet redan vid nästa års seminarium, som förhoppningsvis kommer att kunna hållas i fysiskt form och ha en jämnare könsfördelning bland föreläsarna.

Fotnot: Det vetenskapliga programmet för Karolinska Hematology Seminar 2021 utformades av professor Magnus Björkholm, och symposiet genomfördes med ekonomiskt stöd av Celgene/Bristol Myers Squibb, Pfizer och Roche.

REFERENSER:

1. Stone RM, Mandrekars SJ, Sanford BL et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377 (5): 454-464.
2. Lambert J, Pautas C, Terré C et al. Gemtuzumab ozogamicin for. *Haematologica* 2019; 104 (1): 113-119.
3. Castaigne S, Pautas C, Terré C et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012; 379 (9825): 1508-1516.
4. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2018; 36 (26): 2684-2692.
5. Cortes JE, Heidel FH, Fiedler W et al. Survival outcomes and clinical benefit in patients with acute myeloid leukemia treated with glasdegib and low-dose cytarabine according to response to therapy. *J Hematol Oncol* 2020; 13 (1): 92.
6. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2020; 383 (7): 617-629.

7. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory. *N Engl J Med* 2019; 381 (18): 1728-1740.
8. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol* 2017; 35 (9): 934-946.
9. Fenwarth L, Thomas X, de Botton S et al. A personalized approach to guide allogeneic stem cell transplantation in younger adults with acute myeloid leukemia. *Blood* 2021; 137 (4): 524-532.
10. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013; 122 (22): 3616-3627; quiz 3699.
11. Zhao LP, Boy M, Azoulay C et al. Genomic landscape of MDS/CMML associated with systemic inflammatory and autoimmune disease. *Leukemia* 2021; 35 (9): 2720-2724.
12. Sekeres MA, Othus M, List AF et al. Randomized Phase II Study of Azacitidine Alone or in Combination With Lenalidomide or With Vorinostat in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia: North American Intergroup Study SWOG S1117. *J Clin Oncol* 2017; 35 (24): 2745-2753.
13. Sallman DA, DeZern AE, Garcia-Manero G et al. Eprentapopt (APR-246) and Azacitidine in. *J Clin Oncol* 2021; 39 (14): 1584-1594.
14. Sekeres MA, Watts J, Radinoff A et al. Randomized phase 2 trial of pevonedistat plus azacitidine versus azacitidine for higher-risk MDS/CMML or low-blast AML. *Leukemia* 2021; 35 (7): 2119-2124.
15. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med* 2020; 382 (2): 140-151.
16. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34 (4): 966-984.

17. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia* 2017; 31 (7): 1525-1531.
18. Shanmuganathan N, Pagani IS, Ross DM et al. Early BCR-ABL1 kinetics are predictive of subsequent achievement of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2021; 137 (9): 1196-1207.
19. Rea D, Mauro MJ, Boquimpani C et al. A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Asciminib, a STAMP Inhibitor, vs Bosutinib in CML After ≥ 2 Prior TKIs. *Blood* 2021.
20. Behringer K, Goergen H, Hitz F et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 385 (9976): 1418-1427.
21. Fuchs M, Goergen H, Kobe C et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2019; 37 (31): 2835-2845.
22. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 (9): 907-913.
23. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22 (2): 223-234.
24. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 378 (4): 331-344.
25. Kreissl S, Goergen H, Buehnen I et al. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2021; 8 (6): e398-e409.
26. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35 (19): 2125-2132.
27. Advani RH, Moskowitz AJ, Bartlett NL et al. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. *Blood* 2021; 138 (6): 427-438.
28. Treon SP, Xu L, Yang G et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012; 367 (9): 826-833.
29. Treon SP, Meid K, Gustine J et al. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenström Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2021; 39 (6): 565-575.
30. Buske C, Dimopoulos MA, Grunenberg A et al. Bortezomib in Combination with Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (B-DRC) As First-Line Treatment of Waldenström's Macroglobulinemia: Results of a Prospectively Randomized Multicenter European Phase II Trial. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1): 26-26.
31. Castillo JJ, Itchaki G, Paludo J et al. Ibrutinib for the treatment of Bing-Neel syndrome: a multicenter study. *Blood* 2019; 133 (4): 299-305.
32. Tam CS, Opat S, D'Sa S et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood* 2020; 136 (18): 2038-2050.
33. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32 (3): 309-322.
34. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389 (10068): 519-527.
35. Facon T, Kumar S, Plesner T et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2019; 380 (22): 2104-2115.
36. Moreau P, Attal M, Hulin C et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CAS-SIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394 (10192): 29-38.
37. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35 (29): 3279-3289.
38. Dimopoulos MA, Laubach JP, Echeveste Gutierrez MA et al. Ixazomib maintenance therapy in newly diagnosed multiple myeloma: An integrated analysis of four phase I/II studies. *Eur J Haematol* 2019; 102 (6): 494-503.
39. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397 (10292): 2361-2371.
40. Munshi NC, Anderson LD, Shah N et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2021; 384 (8): 705-716.

TOVE WÄSTERLID, ST-LÄKARE I HEMATOLOGI, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, POST-DOC VID ENHETEN FÖR KLINISK EPIDEMIOLOGI, KAROLINSKA INSTITUTET, TOVE.WASTERLID@KI.SE

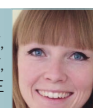


FOTO: BOSSE JOHANSSON