

För 22:a året i rad anordnades i början av september Karolinska Hematology Seminar. Som vanligt bestod dagen av högkvalitativa föreläsningar med internationell expertis inom ett urval hematologiska tillstånd, kreerat av professor Magnus Björkholm vid Karolinska Institutet. Tack vare att seminariet de senaste åren hållits som ett webinar var årets talare spridda över världen – i år så långt bort som Houston i USA. På schemat i år stod uppdateringar av Hodgkin lymfom (HL), diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), klonal hematopoes, myelodysplastiskt syndrom (MDS) samt kronisk myeloisk leukemi (KML). Varje föreläsning följdes av en diskussion, modererad av en kliniker med expertis inom aktuellt område.

# Hematologi i internationell toppklass

## Hodgkin lymfom

Dagen inleddes med en uppdatering om Hodgkin lymfom (HL) av Graham Collins, professor och hematolog vid Oxford University Hospital i England. Professor Collins föredrag utgick från fem aktuella frågeställningar vid HL. Den första punkten var: Förbättra och skynda på diagnostiken vid HL. Ett påstående som möjligen kan



Dagen inleddes med en uppdatering om Hodgkin lymfom av Graham Collins, professor och hematolog vid Oxford University Hospital i England. Professor Collins föredrag utgick från fem aktuella frågeställningar vid Hodgkin lymfom.

uppfattas som något förvånande och kontroversiellt vid HL, en diagnos där den stora majoriteten av patienter idag botas. Detta gör att forskningsfältet vid HL idag till stor del fokuserar på att minimera behandlingsbiverkningar med bibehållen terapeutisk effekt. Professor Collins visade dock data på att ökad medvetenhet om HL inom sjukvården och kortare tid till diagnos är en av de viktigaste forskningsfrågorna för patienter med HL, varför professor Collins ville lyfta denna punkt. Glädjande nog finns faktiskt en potentiellt användbar biomarkör för HL, TARC, som eventuellt kan användas för att tidigt stärka misstanke om HL. TARC är en cytokin (CCL-17) som produceras av Hodgkin Reed-Sternberg-cellerna i >90% av alla HL. TARC har studerats som en potentiell biomarkör vid HL under ett antal år. Nyligen kom en av de första studierna som prospektivt utvärderat TARC som ett diagnostiskt hjälpmedel. Studien bestod av 103 patienter med HL som alla hade blodprov sparade i USAs militära databas som var tagna innan deras HL diagnos, samt 204 kontroller från samma databas utan senare insjuknande i HL. Författarna fann att majoriteten (79/103) av patienter med HL hade mätbart TARC i minst ett prov innan diagnos, ibland flera år tidigare. Fram för allt var det negativa prediktiva värdet högt, då samtliga kontroller var negativa för TARC.

Med tanke på att HL är en så ovanlig diagnos är det knappast aktuellt med screeningprogram. Däremot kan TARC eventuellt fungera som ett diagnostiskt hjälpmedel vid diffusa symptom med klinisk misstanke om HL. Likaså lyfte professor Collins att en biomarkör som TARC kan bli potentiellt värdefull för att utvärdera behandlingseffekt, samt hjälpa kliniker att exempelvis



Vid det årliga mötet Karolinska Hematology Seminar 2024 modererade Martin Jädersten och Tove Wästerlid från Karolinska Universitetssjukhuset en diskussion efterföljande professor Hutchings föredrag på det lymfoida spåret av konferensen.

Foto: BOSSE JOHANSSON

värdera signifikansen av kvarvarande upptag på uppföljande PET-röntgen.

### **Molekylär revolution?**

Biomarkörspåret fortsatte även under professor Collins nästa punkt: Pågår en molekylär revolution vid HL? Cell-fritt tumör DNA (ctDNA), DNA som utsöndrats från tumörceller till blodet, har visat sig vara av stort värde vid HL. Genetiska analyser på tumörvävnad vid HL försvåras nämligen av att bara cirka 1% av tumören består av Hodgkin Reed-Sternberg (HRS) celler och att mikrodissektion av dessa krävs inför DNA-extraktion. Tack vare HRS-cellernas höga apoptosgrad läcker de dock stora mängder ctDNA till blodet. ctDNA har således kunnat användas för att kartlägga HL genomiskt. Hittills har två huvudsakliga grupper identifierats: H1 och H2. Att HL har en bimodal åldersfördelning är välkänt. Intressant nog verkar H1 och H2 till stor del fördela

sig likadant. H2 var i studien mer än dubbelt så vanlig bland patienter över 60 år. H2-profil var associerad med sämre prognos, vilket dock förstås kan förklaras av den högre medelåldern i denna grupp. Intressant nog fann studien att H2-gruppen hade fler T-cellskloner och högre andel CD8+ T-celler i mikromiljön. Professor Collins förklarade att detta kan tala för att H2-subtypen är mer immunologiskt beroende och att det i sin tur kan förklara varför PD1-hämmare såsom nivolumab (Opdivo) verkar mer effektiv för äldre patienter med HL. Vidare nämnde professor Collins att ctDNA, liksom TARC, också har potential att fungera som en biomarkör för att utvärdera behandlingsvar och detektera återfall.

### **Behandlingsbiverkningar vid HL**

Nästa ämne professor Collins tog upp var behovet av att minska biverkningar vid behandling av HL, inte minst de sena med tanke på att patienter med HL ofta är



Det finns anledning att ta professor Martin Hutchings på orden då han är en av de internationellt sett största experterna på bispecifika antikroppar. Hutchings har deltagit i ett stort antal studier med olika preparat vid fas I-enheten på Rigshospitalet i Köpenhamn.

Foto: BOSSE JOHANSSON

unga. Trots att mindre strålfält använts har bland annat svenska data nyligen visat att lungfunktionen efter HL-behandling kan vara påverkad lång tid efter behandlingsavslut. Professor Collins funderade på om detta beror på bleomycin, som ingår i flertalet cytostatikaregimer vid HL är potentiellt lungtoxiskt. Vidare visade professor Collins att risken för sekundära maligniteter i ECHELON-1 studien, som jämförde standardbehandling med ABVD mot A-AVD (bleomycin utbytt mot brentuximab vedotin (BV, Adcetris)) hos patienter med avancerade stadium av HL, var högre bland patienter som behandlades med bleomycin. Huruvida detta beror på bleomycinet eller slumpmässiga faktorer är förstås svårt att säga.

### Studie visar total överlevnad

Nästa punkt på föredraget rörde frågan huruvida bleomycin har sett sina sista dagar vid HL terapi. Talande för detta visade professor Collins bland annat resultat från just ECHELON-1-studien. Här såg man både förbättrad progressionsfri och total överlevnad efter sex år, bland patienter som behandlas med A-AVD i stället för ABVD. I Sverige har denna studie inte fått stort genomslag då vår standardbehandling för avancerade stadier av HL inte är ABVD, utan sedan många år eskalerad BEACOPP. Även här har dock mycket lovande, bleomycinfria alternativ dykt upp. Professor Collins redogjorde för HD21-studien vari patienter randomiserades till antingen escBEACOPP eller BreCADD. I BreCADD är bleomycin och vinkristin ersatta med

brentuximab vedotin (Adcetris). Likaså är prokarbazin utbytt mot dakarbazin och i stället för den långa prednisolonkuren ges fyra dagar högdos dexametason.

Totalt 1500 patienter inkluderades i studien och vid fyra års uppföljning var den händelsefria överlevnaden i BreCADD-gruppen hela 94,3% - väldigt bra siffror med tanke på att det rör sig om patienter med högrisksjukdom. BreCADD var även signifikant bättre än jämförelsearmen, trots att studien planerats som en non-inferiority studie.

Vidare lyckades studien med sitt ursprungliga syfte; att minska behandlingstoxiciteten, även om det enligt professor Collins inte var så mycket färre biverkningar som man initialt förväntat sig. Att BreCADD kommer ersätta escBEACOPP som standardbehandling vid avancerade stadier av HL i Sverige är således troligt. För äldre patienter, som inte tål behandling med escBEACOPP, finns det också hopp. Professor Collins redovisade data från SWOG S1826-studien där patienter med avancerade stadium av HL randomiserades mellan nivolumab (N)-AVD och BV-AVD.

N-AVD visade sig fram för allt ha bättre effekt än jämförelsearmen för patienter 60 år eller äldre. I den gruppen var den händelsefria överlevnaden vid ett år 93% med N-AVD, jämfört med 57% med BV-AVD. Att äldre patienter verkade ha större nytta av nivolumab trodde professor Collins kan ha att göra med att äldre patienter med HL oftare har H2-subtyp samt att brentuximab vedotin gav mer biverkningar hos äldre i studien, vilket ledde till fler behandlingsavbrott.

### **Cytostatikafri behandling vid HL**

Den sista delen av professor Collins föreläsning handlade om huruvida vi är på väg mot en cytostatikafri behandling vid HL. Collins betonade att vi ännu har en bit kvar till dess men nämner ett antal nya preparat som utvärderas i kliniska studier. Bland annat nämner han nya PD1-hämmare, såsom tislelizumab, som förhoppningsvis visar sig vara ännu mer effektiva än de vi har tillgång till idag. I efterföljande diskussion, som modererades av docent och överläkare Marzia Palma vid Karolinska Universitetssjukhuset, diskuterades tillgång och användande av nya preparat. Både Dr Palma och professor Collins var överens om att de skulle vilja använda sig av PD1-hämmare i tidigare behandlingslinjer, men att godkända indikationer och tillgång gör att detta ännu inte är möjligt. Bägge lyfte dock att strålbehandling och dylika modaliteter inte ska glömmas bort – exempelvis för äldre patienter med begränsad sjukdomsutbredning.

### **Lymfom i fokus**

Förmiddagen fortsatte härefter på det lymfoida spåret med en uppdatering om det senaste inom den vanligaste lymfomtypen: diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) med professor Martin Hutchings vid Rigshospitalet i Köpenhamn.

Professor Hutchings började med en snabb överblick över de otal studier som har försökt addera olika preparat till nuvarande standardbehandling med R-CHOP utan att visa bättre resultat än med R-CHOP ensamt, varför denna regim fortsatt kvarstår som standardbehandling i första linjen. Det enda undantaget är resultaten från POLARIX-studien där tillägg av CD79b-antikroppen polatuzumab vedotin (Polarix) i utbyte mot vinkristin (PV-CHP) jämfördes med R-CHOP. Studien visade bättre progressionsfri överlevnad med den experimentella armen och är därför en av få positiva studier i första linjen vid DLBCL. Med tanke på att ingen skillnad sågs i total överlevnad har dock regimen inte tagit plats som första linjens behandling i de flesta länder. Professor Hutchings nämnde också att flera fas III studier med tillägg av bispecifika antikroppar till R-CHOP pågår. Här väntar vi ännu på resultat men professor Hutchings nämnde redan nu att han inte tror att bispecifika antikroppar, som ju är beroende av immunsystemet för sin effekt, bäst kombineras med konventionell cytostatikabehandling.

Det finns anledning att ta professor Hutchings på orden då han är en av de internationellt sett största experterna på bispecifika antikroppar. Han har deltagit i ett stort antal studier med olika preparat vid fas I-enheten på Rigshospitalet. Således gick han raskt vidare till andra och senare linjers behandling vid DLBCL i sitt föredrag, ett område där utvecklingen går fort och vi, till skillnad från vid 1: a linjens behandling, har tillgång till en rad nya behandlingsalternativ.

### **CAR-T-cellsbehandling godkänt i Sverige**

Professor Hutchings började dock med att gå igenom de andra preparat, utöver bispecifika antikroppar, som utvärderas och/eller redan finns tillgängliga för behandling av återfall av DLBCL. Den behandling som fått

tydligt mest uppmärksamhet utöver de bispecifika antikropparna är CAR-T-cellsbehandling. CAR-T-cellsbehandling är nu godkänt i Sverige på indikation refraktär sjukdom eller tidigt återfall av DLBCL inom 12 månader, det vill säga patienter som oftast är cytostatika-refraktära. Detta är baserat på tre olika studier som jämförde CAR-T-celler med standardbehandling (cytostatika följt av autolog stamcellstransplantation (ASCT)) för patienter med DLBCL med refraktär sjukdom eller tidigt återfall inom 12 månader. De tre studierna var ZUMA-7 (axi-cel, Yescarta), TRANSFORM (liso-cel, Breyanzi) och JULIET (tisa-cel, Kymriah) där de två förstnämnda visade bättre effekt av CAR-T-celler medan den sistnämnda inte visade någon vinst, vilket enligt professor Hutchings eventuellt berodde på hur de definierade händelsefri överlevnad. Glädjande nog börjar vi nu få långtidsuppföljning från dessa studier och professor Hutchings lyfte att både ZUMA-7 och TRANSFORM nu även visat överlevnadsvinst jämfört med standardbehandling. Likaså kan en plåt på överlevnadskurvorna anas, vilket talar för att vi med hjälp av CAR-T-celler botar en andel av dessa svårbehandlade patienter.

De CAR-T-cellsterapier som finns tillgängliga för närvarande är alla riktade mot ytantigenet CD19. På CD19-fronten händer dock mycket nytt och det finns ytterligare två CD19-riktade behandlingar som troligen kommer behöva slåss för att få en plats i behandlingsarsenalen. Det ena är loncastuximab tesirine (Zynlonta) som är en CD19-antikropp kopplat till ett cytotoxiskt läkemedelskonjugat på ett liknande vis som polatuzumab vedotin (Polarix). Professor Hutchings redovisade resultaten från den fas II studie som utvärderat loncastuximab tesirine som singelbehandling. I studien ingick 145 patienter med DLBCL som fått minst två tidigare behandlingslinjer. Totalt 48% av patienterna svarade på behandlingen, varav hälften med komplett remission, vilket professor Hutchings menade är relativt lovande. Det andra nya CD19-riktade preparatet är antikroppen tafasitamab (Monjuvi) som bland annat utvärderats tillsammans med lenalidomid (Revlimid) i fas II studien L-MIND. Här inkluderades patienter med återfall av DLBCL som fått 1–3 tidigare behandlingslinjer och inte var kandidater för ASCT. Studien visade att drygt 40% av patienterna gick i komplett remission med kombinationen men professor Hutchings betonade att majoriteten av patienterna hade lågrisk sjukdom. Han trodde därför att tafasitamab fram för allt kommer bli ett behandlingsalternativ för äldre och mer sköra patienter.

### **Bispecifika antikroppar**

Professor Hutchings fortsatte sedan med att uppdatera åhörarna om det han själv ägnat mycket tid åt; de bispecifika antikropparna. De bispecifika antikroppar som fram för allt utvärderats hittills är riktade mot CD3/CD20 och består av mosunetuzumab (Lunzumio), odronextamab (Ordspono), epcoritamab (Epkinly) och glofitamab (Columvi). Det som skiljer dem åt är skillnader i konstruktion och antal bindningspunkter. Likaså är upptrappningsscheman och behandlingstid olika. Hutchings började med att gå igenom de fas I-studier som gjorts på patienter med återfall av DLBCL. Baserat på dessa verkar epcoritamab och glofitamab mest

## Unga patienter med stor sjukdomsburda som inte svarat på någon tidigare behandling som med hjälp av bispecifika antikroppar nått komplett remission och är sjukdomsfria än idag.

lovande vid snabbväxande lymfom som DLBCL. Drygt 40% av tidigare tungt behandlade patienter gick i komplett remission med vardera preparatet som singelbehandling i fas I-studierna. För att ytterligare belysa hur dramatisk effekt bispecifika antikroppar kan ha hos patienter med svårbehandlad sjukdom visade professor Hutchings ett antal patientfall. Unga patienter med stor sjukdomsburda som inte svarat på någon tidigare behandling som med hjälp av bispecifika antikroppar nått komplett remission och är sjukdomsfria än idag. Mycket upplyftande och lovande, med andra ord. Hutchings betonade dock att vi fortfarande behöver längre uppföljningstid för att kunna uttala oss om huruvida bispecifika antikroppar har potential att bota våra patienter, även om mycket talar för att så är fallet. Professor Hutchings tror dock att den allra största potentialen för bispecifika antikroppar är som kombinationsbehandling. Fram för allt i kombination med annat än cytostatika. Ett av de preparat han tror mest på är polatuzumab vedotin (Polarix). Professor Hutchings har bland annat själv lett en studie som kombinerade polatuzumab vedotin med glofitamab. I studien inkluderades patienter med återfall av DLBCL som fått minst två tidigare linjers behandling, inklusive CAR-T-celler, varav 60% gick i komplett remission med hjälp av kombinationen.

Den biverkan som initialt fått mest uppmärksamhet vid behandling med bispecifika antikroppar är cytokin-utsöndrings-syndrom (CRS). Med hjälp av upp-trappningsscheman och kortison i samband med de första doserna är denna biverkan dock hanterbar enligt professor Hutchings. En annan, senare biverkan har i stället visat sig vara mer besvärlig, nämligen sänkta immunoglobulinnivåer och svåra infektioner. En biverkan som också ses ofta hos patienter som behandlats med CAR-T-cellsbehandling. För att hantera detta uppgav Hutchings att vi troligen bör substituera med immunoglobuliner tidigare och på fler patienter.

### Nya preparat, när och hur?

I diskussionen, som modererades av undertecknad, passade jag på att fråga vad professor Hutchings tror om behandlingens längden vid bispecifika antikroppar. För närvarande är glofitamab tidsbegränsad medan epcoritamab i alla fall som singelbehandling ska fortsätta till progress. Med tanke på den finansiella toxiciteten och ökade risken för allvarlig immunsuppression med längre behandling vore det bra för alla om behandlingen kunde kortas. Professor Hutchings betonade att vi förstår inte vet detta än men att han tycker sig se många patienter som svarar snabbt på behandling (ibland med remission så tidigt som efter två cykler) och att många patienter bibehåller sitt behandlingssvar även vid kort

behandlingstid. En annan brännande fråga jag ville ställa var; hur och i vilken ordning ska vi ge alla dessa nya preparat? Här spelar det förstås in hur snabbt en patient behöver behandling då det tar längre tid att få fram CAR-T-celler, som ju tillverkas individuellt till varje patient, medan bispecifika antikroppar finns direkt tillgängliga. Utöver detta finns inte heller några direkt jämförande studier mellan preparaten men mycket talar för att både CAR-T-celler och bispecifika antikroppar fortsatt fungerar även om de ges efter varandra enligt professor Hutchings. En randomiserad studie mellan en bispecifik antikropp och CAR-T-celler i andra linjen vore förstås mycket spännande, men med tanke på att läkemedelsföretagen verkar ha sikte på första linjens behandling trodde Hutchings att chansen att en sådan studie blir av tyvärr är liten. Han betonade också att nuvarande behandling med cytostatika i första linjen ju faktiskt är botande för en stor andel av patienterna. Han hoppades därför att vi framöver ska kunna identifiera patienter där konventionell behandling är tillräcklig och att vi ska kunna spara de nya vapnen i arsenalen till när de verkligen behövs. Vad gäller användning av loncastuximab och tafasitamab trodde professor Hutchings att de kanske fram för allt kommer användas för patienter som inte bedöms tåla bispecifika antikroppar eller CAR-T-celler, alternativt i kombination med andra preparat för att öka deras effektivitet.

På senare tid har multipla nya genomiska klassifikationer av DLBCL dykt upp. De har ofta visst, men inte fullt, överlapp med varandra och jag undrade således vilken roll professor Hutchings tror att molekylär klassifikation vid DLBCL kommer få? Något kontroversiellt svarade han att vi tyvärr troligen ännu vet för lite för att kunna använda dessa för att välja behandling på individnivå till våra patienter. Däremot är han säker på att användande av genetik för att mäta MRD (minimal residual disease) kommer bli en viktig del av behandlingen vid DLBCL, för att bedöma behandlingssvar och snabbare detektera återfall. Mer forskning på denna spännande, men heterogena, sjukdom behövs således.

### Klonal hematopoes

På sessionen innan lunch skiftade fokus till ett alltmer känt och omdiskuterat ämne: klonal hematopoes. Professor George Vassiliou vid Cambridge University Hospital i England gav oss en grundlig genomgång av detta tillstånd, som i takt med att det blivit mer väl karakteriserat visat sig ha betydelse vid allt fler tillstånd. Professor Vassiliou började sitt anförande med att definiera klonal hematopoes samt med att gå igenom nomenklaturen, som även den utökats i takt med ökad kunskap. Klonal hematopoes är en subpopulation av

hematopoetiska stamceller som bär på en specifik genetisk avvikelse och huvudfokus för den aktuella föreläsningen var CHIP – klonal hematopoes med okänd potential. Andra kategorier inkluderar lymfoid klonal hematopoes (L-CHIP), klonal cytopeni av okänd signifikans (CCUS) med flera.

Professor Vassiliou berättade att man i tvillingstudier visat att CHIP-subkloner kan uppstå så tidigt som i livmodern. Han betonade dock att det fram för allt är ett åldersrelaterat fenomen med ökad frekvens i takt med stigande ålder. Stora populationsbaserade studier har visat att CHIP är vanligare än tidigare trott och att cirka 15–20% av alla 60 år eller äldre bär på någon typ av klonal hematopoes. Några av de vanligaste mutationerna vid klonal hematopoes är DNMT3A, TET2, ASXL1, JAK2, SF3B1 och SRSF2, vilka samtliga är mutationer som är vanligt förekommande vid myeloida maligniteter. Intressant nog verkar kloner med specifika genetiska avvikelser dyka upp vid olika åldrar. Exempelvis är klonal hematopoes med DNMT3A absolut vanligast i yngre populationer medan TET2 dyker upp vid högre ålder men i gengäld ofta ökar i klonstorlek snabbare. CHIP är fram för allt känt för att vara kopplat till risk att utveckla en myeloid malignitet men professor Vassiliou betonade att endast 1–2% av alla CHIP utvecklas till en sådan. Mycket forskning vid klonal hematopoes har fokuserat på att undersöka vad det är som avgör om den klonala hematopoesen utvecklas till en malignitet. Enligt professor Vassiliou vet vi ännu inte säkert men studier har visat att exempelvis cytotostatikabehandling, autoimmunitet samt att åldrande i sig alla är faktorer som riskerar att få den klonala hematopoesen att utvecklas ytterligare genom ökad klonstorlek och tillkomst av ytterligare mutationer.

Kan vi då förutspå vilka med CHIP som kommer utveckla allvarlig hematologisk malignitet, såsom akut



Professor och överläkare Luca Malcovati vid hematologiska kliniken i San Matteo, Pavia i Italien, berättade om den klassificerare som internationella MDS-föreningen tagit fram för att underlätta för kliniker och få fram hur patienten klassificeras.

myeloisk leukemi (AML)? Professor Vassiliou uppgav att vi i alla fall kommit en bit på väg. I en stor studie som använt data på >500 000 individer i Europa med 15 års uppföljningstid såg man att risken att utveckla AML var större vid stor klon, fler mutationer och fram för allt vid förekomst av vissa högriskmutationer, såsom TP53. En annan stor databas som använts för att undersöka klonal hematopoes är UK biobank, till vilken 500 000 briter har lämnat blodprov. Här har >200 000 exom sekvenserats vari man har påvisat 10 900 individer med CHIP. Med hjälp av denna biobank har man försökt kartlägga kopplingar mellan CHIP och andra sjukdomar. Flera tidigare studier har visat att det finns en koppling mellan CHIP och kardiovaskulär sjukdom. Intressant nog såg man inte en lika stark koppling i denna studie enligt professor Vassiliou men däremot att CHIP ökar risk för både lungcancer och cancer i huvud-halsområdet, vilket varit mindre känt. Associationen med hematologisk malignitet var som väntat mycket hög. Totalt sett utvecklade 1808 av individerna i UK biobank en myeloid malignitet och professor Vassiliou och hans forskargrupp har nu utvecklat en riskprediktor för utveckling av myeloida neoplasmer med hjälp av data från UK biobank. Prediktorn visade sig kunna förutspå exempelvis myelodysplastiskt syndrom (MDS) flera år i förväg. Det var dock svårare att förutspå risken för AML, som kunde prediceras tidigast ett år innan diagnos. Frågan är hur denna och dylika riskfaktorer ska användas. Kommer vetskap om att man är CHIP-bärare endast leda till onödig oro eller kan vi minska risken för sjukdomsutveckling genom att till exempel behandla CHIP? Här behövs mer forskning enligt professor Vassiliou. Han betonade även noga att vi generellt ska vara försiktiga med att påstå att en sjukdom orsakas/är kopplad till förekomst av CHIP då det i dessa studier inte går att uttala sig om kausalitet. Likaså kvarstår frågan om vad som är hönan och ägget – kan det vara så att CHIP också uppstår till följd av vissa tillstånd?

### Behandling av CHIP

I den efterföljande diskussionen, som modererades av överläkare Martin Jädersten vid Karolinska Universitetssjukhuset, lyftes också frågan om behandling av CHIP. Nyligen visade exempelvis en randomiserad fas III-studie där patienter med CHIP fick vitamin C eller placebo att vitamin C-armen förvånande nog hade bättre överlevnad än placebogrupperna. Huruvida detta beror på att vitamin C på något sätt minskar klonstorleken och därmed dess risk att utvecklas till allvarligare sjukdom, eller om vitamin C helt enkelt är allmänt bra för oss återstår att se. Dr Jädersten och professor Vassiliou diskuterade vidare den potentiella nyttan med så kallade CHIP-kliniker. Troligen kommer de bli allt fler och viktigare i takt med att vi lär oss mer om CHIP och vad det kan ha för konsekvenser samt hur det eventuellt kan behandlas.

### Internationell klassificering av MDS

Eftermiddagen började med en uppdatering om MDS, med professor och överläkare Luca Malcovati vid hematologiska kliniken i San Matteo, Pavia i Italien. Professor Malcovati började med en genomgång av

hur vi idag diagnostiserar och klassificerar MDS. MDS är en sjukdom som uppstår och drivs av att en klon av hematopoetiska stamceller ådragit sig genetiska avvikelser (det vill säga en CHIP som blivit tillräckligt stor), vilket leder till dysplasi i myeloida celler och sedermera cytopenier. I takt med ökad kunskap kring underliggande, sjukdomsdrivande genetiska avvikelser vid MDS har subgruppsklassifikationen blivit alltmer driven av underliggande genetik. Professor Malcovati betonade dock att diagnosen fortfarande är avhängig av fynd i benmärgsundersökning. Han tror dock att vi i framtiden eventuellt kommer göra genetiska analys direkt på patienter som utreds för cytopeni och utifrån de genetiska resultaten avgöra om en benmärgsundersökning behövs eller inte. Hos de flesta patienter med MDS hittas minst 2–3 typiska genavvikelser. Det finns dock en andel patienter vars sjukdom drivs av endast en avvikelse, exempelvis mutation i SF3B1 eller deletion av kromosom 5q (del(5q)). Bägges dessa avvikelser bedöms dessutom vara patognomona för MDS. Om de identifieras bör misstanken om MDS vara hög, oavsett hur benmärgen ser ut. Han konstaterade vidare att ökad genetisk kunskap har visat att MDS är en ännu mer heterogen sjukdom än man tidigare trott. Att klassifikationen blivit alltmer komplex exemplifieras av att klassifikationen i WHO:s och ICC:s senaste riktlinjer skiljer sig åt. För att underlätta för kliniker berättade Professor Malcovati om en klassificerare som internationella MDS-föreningen tagit fram. Här kan man mata in genetisk och patientrelaterad information och få fram hur patienten klassificeras enligt både tidigare och bägge nuvarande klassifikationer.

Förutom att vara diagnostisk har genetikerna också blivit allt viktigare för att prognostisera patienter med MDS. Patient- och sjukdomsrelaterade faktorer spelar förstås fortfarande roll men förekomst av specifika genetiska avvikelser har tagit allt större plats i den senaste prognostiska riskklassifikationen vid MDS, IPPS-M. Även här har komplexiteten ökat. Förekomst av exempelvis SF3B1 ensamt är kopplat till bättre prognos, liksom del(5q) ensamt, men när de förekommer tillsammans blir prognosen sämre. Den allra sämsta prognosen, utifrån nuvarande kunskapsläge, har dock patienter med biallelisk TP53-mutation. Kan underliggande genetik hjälpa oss att ge optimerad, individanpassad behandling? Professor Malcovati uppgav att vi åtminstone börjar närma oss det. Förekomst av DDX41 är exempelvis kopplat till bättre svar på hypometylerande behandling såsom azacytidin (Vidaza). Likaså har en patient med multi-hit TP53-mutation sämre chans att få ett bra behandlingssvar med både hypometylerande behandling och allogen stamcellstransplantation.

### Behandlingsrekommendationer vid MDS

Professor Malcovati fortsatte sedan sitt föredrag med att gå igenom aktuella behandlingsrekommendationer vid MDS. De skiljer sig förstås fortsatt åt beroende på om patienten klassas som låg- eller högrisk. För lågriskpatienter är symptomlindrande behandling med till exempel erythropoetin (EPO)-stimulerare fortfarande standard. De senaste åren har dock luspaterecept (Reblozyl) dykt upp som ett potentiellt behandlingsal-

ternativ vid otillräcklig effekt av EPO, fram för allt hos undergruppen patienter med MDS med ringsideroblaster. För patienter med högrisk MDS har tillkomsten av azacytidin (Vidaza) det senaste decenniet ändrat behandlingspanoramats. Azacytidin som singelbehandling leder till stabil sjukdom hos cirka 1/3 av patienterna och remission hos ytterligare en tredjedel medan resterande patienter inte har ett tillräckligt bra svar. Multipla kombinationsstudier för att förbättra effekten har således genomförts utan att någon bättring kunnat påvisas. Professor Malcovati betonade dock att vi fortfarande inväntar resultat från studier som undersöker azacytidin i kombination med venetoclax (Venclyxto), vilket ju har visat sig vara en effektiv kombination vid AML. Oro finns dock för att denna kombination kommer vara för toxisk.

Fortsatt är det bara allogen stamcellstransplantation som är potentiellt botande behandling vid MDS. Med tanke på riskerna med en sådan är det dock bara aktuellt för patienter med högrisk MDS i gott fysiskt skick med tillgång till en bra donator. Professor Malcovati konstaterade att det kanske låter lätt i teorin men i praktiken är det en svår avvägning att avgöra optimal timing för en allogen stamcellstransplantation. Det är inget som bör göras i oträngt mål men bör inte heller fördröjas så pass att en patient riskerar rejäl sjukdomsprogress eller hinner ådra sig komorbiditet som omöjliggör en transplantation. En annan återkommande fråga rör huruvida annan behandling inför en allogen stamcellstransplantation bör ges eller inte. Professor Malcovati uppgav att det inte finns någon evidens för att behandling inför transplantation förbättrar överlevnaden, men uppgav samtidigt att det förstås finns fall med snabb sjukdomsprogress där behandling kan vara nödvändig i väntan på donatorceller. Vidare menade Professor Malcovati att behandlingsstrategier efter transplantation troligen kommer bli allt viktigare. Han lyfte både monitorering av MRD samt förhoppningsvis individanpassad, genetikbaserad, underhållsbehandling.

Dr Jädersten modererade även detta föredrag och diskussionen berörde igen behandling inför allogen stamcellstransplantation. Professor Malcovati uppgav att de vid hans sjukhus har som mål att då direkt till transplantation om indikation för sådan finns men att de vid behov ger azacytidin i väntan på donator. De var bägge överens om att man inte bör vänta med transplantation till progress på behandling utan gå vidare till transplantation så fort en bra donator finns. Dr Jädersten lyfte också en ibland bortglömd men viktig behandlingsmodalitet vid MDS: järnkatering. Många patienter med MDS erhåller många blodtransfusioner och järninlagring har visat sig öka oxidativ stress, vilket i sin tur möjligen kan skynda på klonal progression och därmed progress av sjukdomen. Både dr Jädersten och professor Malcovati var således överens om att vi troligen bör katera tidigare och mer.

### Världsledande forskare diskuterar kronisk myeloisk leukemi

Seminariets avslutande föredrag hölls av en av de största profilerna inom leukemiforskning de senaste decen-



”Självklart finns det en återfallsrisk men en patient som varit i behandlingsfri remission av KML i fem år skulle jag idag bedöma som botad,” menar professor Hagop Kantarjian vid MD Anderson Cancer Center i Texas, USA. En av Sveriges just nu mest erfarna KML-läkare, professor Leif Stenke vid Karolinska Universitetssjukhuset, modererade samtalet med Kantarjian.

Foto: BOSSE JOHANSSON

nierna: Professor Hagop Kantarjian vid MD Anderson Cancer Center i Texas, USA. Med ett imponerande antal artiklar på pubmed (>2000) har han helt klart varit mycket aktiv inom fältet. Hans största intresse har varit kronisk myeloisk leukemi (KML), vilket också var ämnet för dagens föreläsning. Passande nog modererades samtalet av en av Sveriges just nu mest erfarna KML-läkare, professor Leif Stenke vid Karolinska Universitetssjukhuset.

Professor Kantarjian började med att konstatera att tyrosinkinashämmaren (TKI) imatinib (Glivec), som är riktad mot BCR-ABL-translokationen vid KML, revolutionerade behandling och överlevnad vid KML på ett sätt som få andra läkemedel gjort vid någon sjukdom. Från att ha varit en sjukdom med endast 10% överlevnad vid 10 år är det nu en sjukdom där patienter har nästan lika bra överlevnad som bakgrundsbefolkningen, åtminstone i länder med fri tillgång till läkemedel. Professor Kantarjian ägnade sedan föredraget åt att gå

igenom ett antal ”sanningar” vid KML som han menade bör ifrågasättas och omvärderas.

Det första påståendet han ville bemöta var dosering av TKI. Han menade att de rekommenderade doserna är för höga och att bra behandlingssvar, med färre och mindre biverkningar, kan uppnås med lägre doser. Exempelvis har hans forskargrupp utvärderat dasatinib (Sprycel) i halverad dos om 50 mg och inte påvisat någon skillnad i effekt jämfört med full dos. Kantarjian menade därför att vi nästan alltid bör börja med en lägre dos.

En annan av de dogmer professor Kantarjian ville ifrågasätta var att det blivit vanligt att direkt byta TKI vid biverkningar. Professor Kantarjian menade att vi inte bör göra det utan alltid prova att först minska dosen. Rädslan har varit att behandlingseffekt ska förloras vid dosminskning men detta har inte kunnat visas, enligt professor Kantarjian. Detta gäller förutsatt att det inte är en allvarigare biverkan, såsom recidiverande pleuravätska med dasatinib, vasookklusiva



## Ytterligare en ”sanning” som professor Kantarjian ifrågasatte var utfallsmåttet MMR-12 – major molecular remission vid 12 månader, vilket är ett vanligt utfallsmått i kliniska studier vid KML.

händelser eller ”iter” såsom pankreatit, perikardit och nefrit – då preparatbyte bör ske. Han nämnde även ett antal mer ovanliga men allvarliga biverkningar som han tycker kliniker borde vara mer uppmärksamma på. Hit hör till exempel neurologiska problem såsom demens eller parkinsonism. På samma tema menade professor Kantarjian även att TKI-resistens ofta överskattas i studier. Han uppgav att endast 10% av patienter utvecklar resistens mot sin TKI under en 10-årsperiod och att de siffror om ca 40% som ofta anges drivs av att patienter för lättvindigt har fått byta TKI-preparat på grund av biverkningar.

Ytterligare en ”sanning” som professor Kantarjian ifrågasatte var utfallsmåttet MMR-12 – major molecular remission vid 12 månader, vilket är ett vanligt utfallsmått i kliniska studier vid KML. Professor Kantarjian uppgav att detta gör att behandling ibland byts för tidigt då vissa TKI är lika effektiva på sikt, men att de tar längre tid än 12 månader att ge samma djupa remission. Professor Kantarjian menade att så länge patienten har ett pågående svar är det bättre att ha is i magen och se hur djupt behandlingssvaret kan bli med lite mer tid.

På samma tema nämnde Professor Kantarjian de tidspecificerade målvärdena för PCR-nivå av BCR-ABL i nuvarande riktlinjer. Här uppgav professor Kantarjian att han inte byter TKI om BCR-ABL-transkripten ligger på 0,1–1% efter tre månader, vilket nuvarande riktlinjer rekommenderar. Studier med längre uppföljningstid har nämligen visat att dessa tidspecificerade målvärden inte bibehåller sin prognostiska relevans med längre uppföljning, vilket professor Kantarjian menade beror på att det finns stor chans att behandlingssvaret förbättras med längre behandlingstid. För äldre patienter tyckte professor Kantarjian att vi bör vara ännu mer försiktiga med att lättvindigt byta terapi då de ofta har god livskvalitet och i stort bibehållen kvarvarande livslängd även vid BCR-ABL PCR-nivåer upp mot 10%. Fokus här bör i stället vara att minimera behandlingsbiverkningar.

### Stamcellstransplantation underutnyttjat

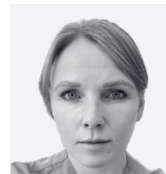
Avslutningsvis pläderade professor Kantarjian för att allogen stamcellstransplantation är underutnyttjat idag. För patienter med sjukdomsprogress på samtliga tillgängliga TKI, inklusive det allra nyaste preparatet asciminib (Scemblix) överväger nog många kliniker allogen stamcellstransplantation. Professor Kantarjian menade dock att vi oftare borde överväga det även vid resistens (inte toxicitet) mot andra generationens TKI, utan någon vägledande mutation. Detta kan nog upplevas som något kontroversiellt med tanke på att tredje generationens TKI nu finns tillgängliga. Professor Kantarjian motiverade dock detta ställningstagande

med att tredje generationens TKI är dyra och toxiska, och att allogen stamcellstransplantation är en potentiellt botande engångsbehandling. Patienter med påvisad T315I-mutation bör dock få behandling med en av 3:e generationens TKI, ponatinib (Iclusig) och då i lite högre dos. När dessa patienter går i remission förespråkar han konsolidering med allogen stamcellstransplantation. Vad gäller asciminib (Scemblix), uppgav professor Kantarjian att preparatet har lovande effekt men betonade att överlevnaden i registreringsstudien, där preparatet jämfördes med bosutinib (Bosulif) inte skiljde sig nämnvärt mot standardarmen. Det gjorde däremot andelen med djupt molekylärt svar. Enligt professor Kantarjian berodde det dock på att ovanligt många avslutade bosutinib på grund av toxicitet och att bosutinib i andra studier har haft ett likvärdigt molekylärt svar som asciminib i den aktuella studien.

### Kliniker borde vara modigare

I efterföljande diskussion frågade professor Stenke om vi riskerar att ge för låga doser TKI till vissa patienter om vi alltid börjar med en lägre dos, särskilt med tanke på interindividuell skillnader i läkemedelsupptag samt interaktion med andra läkemedel såsom protonpumpshämmare. Professor Kantarjian instämde i detta men förespråkade att vi bör justera utifrån BCR-ABL PCR-nivå snarare än serumkoncentrationer av läkemedel. Professor Stenke frågade även om professor Kantarjians syn på bot vid KML idag. Här menade professor Kantarjian att kliniker borde vara modigare. Enligt honom är KML en botbar sjukdom idag. Självklart finns det, liksom vid de flesta cancertyper, en återfallsrisk men en patient som varit i behandlingsfri remission av KML i fem år skulle professor Kantarjian idag bedöma som botad.

Lovande och uppmuntrande slutord således. Även om det inte är troligt att vi i närtid kommer se samma succéeffekt med ett enskilt preparat såsom imatinib vid KML vid andra hematologiska sjukdomar, kommer troligen stora framsteg ske i både diagnostik och behandling vid många hematologiska tillstånd. Jag och många med mig ser fram emot nästa års upplaga av Karolinska Hematology Seminar för fler hematologiska uppdateringar av internationell toppklass.



#### Text TOVE WÄSTERLID

Specialistläkare, Hematologkliniken vid Karolinska Universitetssjukhuset och post-doc på Enheten för klinisk epidemiologi vid Karolinska Institutet  
tove.wasterlid@ki.se