

Forskningsprojekt som ansökan avser (projektets titel) och finnes: Projektets kontobeteckning.

Effekter och bieffekter av antracykliner: kardiotoxicitet och synergism med hypertermi.

Sammanfattning av forskningsprojekt, maximalt 2 sidor.

Antracycliner är bland de mest använda läkemedlen mot cancer och används för behandling av många olika solida tumörer och hematologiska maligniteter. Det största problemet med antracykliner är biverkningar/toxicitet, framför allt kardiotoxicitet, som ofta är icke-reversibel och kan leda till klinisk hjärtsvikt. Akut leukemi är en allvarlig och snabbt progredierande blodmalignitet som behandlas med kombination av cytostatika, som innehåller antracykliner.

Delarbete 1: Betydelse av feber i samband med induktionsbehandling av patienter med akut myeloisk leukemi; effekt på överlevnad och behandlingsresultat.

Feber är vanligt förekommande hos patienter med nyupptäckt akut leukemi. Orsaken är oftast infektion såsom sepsis (blodförgiftning) eller lunginflammation, men även leukemin i sig kan ge feber. Infektionerna är livshotande hos dessa patienter, som också måste få behandling med cytostatika (cellgifter) i mycket höga doser för att överleva. Äldre studier visar också sämre överlevnad för leukemipatienter med feber, men möjligheterna att ge effektiv infektionsbehandling har förbättrats under senare år, och fler patienter med infektion överlever under det senaste decenniet.

Under 1980-talet fann man, att den cell-dödande effekten av antracykliner, en typ av cellgifter som används i behandlingen av akut leukemi, förstärks avsevärt vid högre temperatur. Denna iakttagelse har utnyttjats kliniskt i behandlingen av tumörer i buken, genom att man har värmt upp cytostatika vid användning som buksköljning, men det finns inga rapporter om effekten av feber i samband med antracyklinbehandling för akut leukemi.

Studiens viktigaste syfte är att utvärdera betydelsen av feber under pågående induktionsbehandling med antracyklin av akut myeloisk leukemi. Vi planerar att genomföra en retrospektiv genomgång av cirka 400 patientjournaler (alla patienter med akut myeloisk leukemi som fick remissionssyftande induktionsbehandling vid Hematologen, Cancrcentrum, NUS from 1980 till 2015).

Cirka 80 % av patienterna har fått antracyklinbehandling, övriga en alternativ kombination som inte innehåller antracyklin. Omkring hälften av patienterna har feber under behandlingen. Resultat av behandlingen i form av uppnådd

remission (sjukdomsfrihet) efter behandlingen och överlevnad jämförs dels med avseende på feber, dels med avseende på vilken behandling patienterna har fått. Med statistisk analys kan man fastställa vilken betydelse feber respektive behandlingsval har. Om hypotesen bekräftas, att feber under pågående behandling ökar möjligheten att uppnå remission, kan man i en förlängning tänka sig att utnyttja denna synergi genom att höja temperaturen i samband med behandling, och eventuellt förbättra behandlingsresultaten och leda till reducerad dosering av cytostatika, och bättre prognos med reducerad biverkningsprofil.

Delarbete 2: Monitorering av hjärttoxicitet under behandling av akut leukemi och stamcellstransplantation.

5-23% av patienter utvecklar hjärtsvikt sekundärt till antracyklinbehandlingen, vilket begränsar behandlingens potential. Hjärttoxicitet noteras också som en komplikation vid högdosbehandling (HD) inför stamcellstransplantation. Huvudsyftet med denna studie är att prospektivt undersöka hur nivåerna av hjärtprover (troponin-T som används för diagnos av hjärtinfarkt och pro-BNP som används för diagnos och uppföljning av hjärtsvikt) påverkas av antracyklinnehållande cytostatikabehandling eller högdosbehandling i samband med stamcells transplantation. Parallellt sker uppföljning med ekokardiografi (hjärtultraljud) och EKG. Målet är att inkludera och följa upp 50 patienter med diagnos akut leukemi och 10 patienter som genomgår stamcells transplantation. Frågeställningen är om monitorering av dessa prover/markörer kan användas för att prediktera hjärtmuskelskada (innan man får en permanent hjärtskada som syns på hjärtultraljud) och urskilja en patientgrupp som löper större risk för att drabbas av kardiotoxiska bieffekter. Dem patienterna kan i framtiden skyddas med att modifiera onkologisk behandling (dosering eller regim) eller ge förebyggande behandling mot utveckling av hjärtsvikt.

Ioannis Katsoularis