

Reserapport från 2016 års möte för American Society of Hematology i San Diego, Kalifornien

Överläkare Thomas Relander,
VO hematologi, onkologi och strålningsfysik,
SUS Lund

Årets största möte inom hematologi, det årliga ASH-mötet hölls i år i San Diego i Kalifornien, med behagligt uteklimat men en lång resa från Sverige. Mötet var om möjligt större än tidigare med en bra bit över 20 000 tillresta deltagare från sjukvård, forskning, intresseorganisationer och industri. Programmet höll även detta år hög klass och man kan imponeras av organisationen bakom ett sådant jättearrangemang, även om det ibland blev trångt och även fullt på vissa sessioner.

Som vanligt bjöds på en blandning av utbildningssessioner där olika världsauktoriteter presenterade kunskapsläget inom olika områden och vetenskapliga sessioner där nyheter rapporterades. Vidare fanns tre stora postersessioner. Jag är mycket tacksam för resestipendiet som jag fick av Blodcancerförbundet för att kunna delta i ASH-mötet i år. Jag har enbart bevakat området maligna lymfom och lämnar här några intryck.

Immunologisk behandling

De senaste årens största genombrott i cancerbehandling i allmänhet ligger inom området immunologi. Man har länge känt till att cancerpatienter, och då i synnerhet de med Hodgkinlymfom (HL) har ett nedsatt immunförsvar och att tumörerna på något vis undviker det immunsvar som borde uppstå hos patienterna. Man har nu funnit att flera tumörtyper uttrycker ett protein, PD-1 ligand (eller PD-2L) på cellytan (programmed cell death; programmerad celldöd). PD-1L binder till PD-1-molekylen på T-lymfocyternas cellyta. Detta leder till en signalering i T-cellerna som ger en dämpning av immunförsvaret lokalt, och därmed kan tumören kvarstå.

Man har funnit att blockering av bindningen mellan PD-1 och PD-1 ligand med monoklonala antikroppar mot någon av molekylerna upphäver deras samverkan, vilket leder till att bromsen på immunförsvaret hävs. Denna mekanism brukar kallas ”immune checkpoint inhibition”. Det visar sig att denna mekanism kan utnyttjas inom flera tumörformer, och antikroppar mot PD-1 är nu registrerade för behandling av malignt melanom, njurcancer, lungcancer, blåscancer och Hodgkinlymfom.

Vid årets möte handlade flera sessioner om checkpoint inhibition vid Hodgkinlymfom. Dr Armand från Boston uppdaterade resultat från Keynote 013-studien, där patienter med HL, som recidiverat efter flera behandlingar fick prova anti-PD-1 antikroppen pembrolizumab. Trots att patienterna var ytterst tungt behandlade sågs ett behandlingssvar. 75 % av

patienterna hade återfall efter högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation (ASCT) och alla hade återfall efter behandling med brentuximab vedotin, ett annat stort behandlingsgenombrott de senaste åren. Man fann att 56- 75 % av patienterna hade ett svar på behandlingen, i många fall under lång tid. Craig Moskowitz från New York rapporterade liknande uppmuntrande resultat vid behandling av patienter med HL med pembrolizumab i Keynote 087-studien, där även svenska sjukhus deltagit, och konstaterade att det var anmärkningsvärt att både patienter som hade en sjukdom som var helt okänslig för cytostatikabehandling och de med återfall svarade i lika hög grad på behandling (abstract 1107).

Behandlingssvar sågs hos närmare 70 % av dessa mycket tungt behandlade patienter och 75 % av dem hade ett svar som kvarstod minst 6 månader. Som biverkan sågs främst autoimmuna problem, som följd av en alltför kraftig immunaktivering. Sådana var t.ex. inflammatoriska reaktioner i tarm med diarré, i lever, i hormoproducerande organ och i lungor, ibland med livshotande förlopp. En annan anti-PD-1 antikropp, nivolumab, har också använts vid Hodgkinlymfom med liknande effekter på sjukdomen och likartade biverkningar. Dr Timmerman redovisade resultat med minst ett års uppföljning, där man såg behandlingssvar hos 68 % av patienterna och vid 13 månader var hälften fria från återfall (1110). Nivolumab provades även vid de återfall av de svårbehandlade lymfomen som uppstår i hjärna eller i testiklarna, med anmärkningsvärt bra resultat och vid andra lymfomtyper, såsom primärt mediastinalt B-cellslymfom rapporterades gynnsamma resultat efter behandling med pembrolizumab.

Diskussionerna efter föredragen handlade bland annat om hur man skall göra med patienter som svarat väl på behandlingen. Skall man gå vidare till allogen stamcellstransplantation, dvs. transplantation med blodstamceller från någon annan, med de risker det medför? I så fall, ökar immunreaktiviteten risken för avstötningproblem? Vågar man upphöra med antikroppsbehandlingen när all tumör är borta? Någon tog också upp problemet med läkemedelskostnader, eftersom alla nya läkemedel är förenade med höga kostnader och behandlingstiderna kan bli långa. Checkpoint-inhibition är redan till viss del klinisk rutin utanför hematologin och kunskaperna om hur behandlingen skall hanteras ökar.

Nya antikroppar

Vid B-cellslymfom, som utgör ca 90 % av alla maligna lymfom, är den monoklonala antikroppen rituximab, som riktar sig mot ytproteinet CD20 på B-lymfocyterna, en viktig del av behandlingen. Det finns nu nyare anti-CD20 antikroppar med bättre effekt, i alla fall i laboratoriesammanhang, t.ex. obinutuzumab (O). På mötet rapporterades en randomiserad studie, GOYA, där patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), vår vanligaste lymfomtyp, behandlades med antingen rituximab + cytostatikakombinationen CHOP eller med den nyare och effektivare antikroppen obinutuzumab + CHOP. Professor Vitolo från Italien presenterade resultaten från denna stora studie (1400 patienter), vilken tyvärr var en

besvikelse. Trots att obinutuzumab kunde förväntas vara effektivare baserat på tidigare undersökningar var behandlingarna väsentligen likvärdiga.

Samma antikropp hade också testats vid follikulära lymfom. Professor Marcus från Oxford rapporterade en stor randomiserade studie, GALLIUM, där patienterna behandlats med antingen rituximab eller obinutuzumab tillsammans med cytostatika. Efter 6 cykler övergick man till underhållsbehandling med enbart antikropp varannan månad i tre år. Resultaten väckte ganska mycket debatt och man var inte säker på hur man skulle förhålla sig till dem. Man fann en viss ökning av tiden till sjukdomsåterfall hos patienterna som fått obinutuzumab: vid tre år var 80 % återfallsfria i O-gruppen jämfört med 73 % i R-gruppen, medan mer biverkningar sågs vid O jämfört med R. Det diskuterades hur mycket denna skillnad betydde och man såg ingen skillnad i överlevnad, vilket inte förvånar, eftersom det finns många behandlingsalternativ vid FL även efter återfall. Exakt hur resultaten kommer att påverka behandlingen i Sverige är inte självklart.

Vid T-cellslymfom och Hodgkinlymfom finns en mycket effektiv behandling i form av en antikropp kopplad till ett cytostatikum (brentuximab vedotin). Vid de vanligare B-cellslymfomen finns det inte någon godkänd behandling med motsvarande verkningsmekanism. Dr rapporterade tidiga resultat från behandling av återfall av FL eller DLBCL med en ny antikropp mot B-cellsantigenet CD79b kopplad till ett cytostatikum. Detta konjugat, polatuzumab vedotin gavs i kombination med obinutuzumab med lovande resultat. Biverkningarna var någorlunda acceptabla och majoriteten av patienterna svarade på behandlingen. Polatuzumab vedotin rapporterades även i andra kombinationer och det återstår att se om medlet klarar sig ända till kliniskt bruk, där en någorlunda ofarlig substans för återfallsbehandling skulle vara önskad.

T-cellslymfom

Brentuximab vedotin är ett konjugat av en monoklonal antikropp mot CD30, som finns på ytan hos en del T-lymfocyter och på Hodgkinceller, kombinerad med ett cytostatikum. BV är mycket effektivt vid behandling av Hodgkinlymfom och vissa T-cellslymfom med högt uttryck av CD30. I en randomiserad studie vid T-cellslymfom i huden, vilka kan vara väldigt svårbehandlade och inte så ofta uttrycker CD30, studerades effekten av BV jämfört med antingen bexaroten eller metotrexat. Professor Youn Kim från Stanford presenterade de mycket övertygande resultaten av Alcanza-studien (182), som omfattade patienter med återfall av hudlymfom efter minst en systemisk behandling (och många lokala). Det primära effektmåttet var ORR4, dvs tumörsvar som varar åtminstone 4 månader. ORR4 med BV sågs hos 56 % av patienterna, medan kontrollarmen (metotrexat eller bexaroten) endast hade 13 % responderande patienter. Tid till försämring av sjukdomen var drygt 16 månader för BV mot 4 månader för standardbehandlingen. Företaget bakom BV kommer att ansöka om registrering av preparatet även för behandling av återfall av hudlymfom.

Mantelcellslymfom

Det var glädjande att se den Nordiska lymfomgruppens arbeten inom området mantelcellslymfom, där flera föreläsare refererade till deras resultat och där man också hade flera föredrag inom området. Arne Kolstad (146) från Oslo presenterade resultaten av molekylär monitorering i tidigare studier vid mantelcellslymfom. Hos många patienter kunde man med hjälp av molekylära metoder, PCR, påvisa sjukdom i benmärgen vid diagnos. Detta utnyttjades efter behandling, så att patienter som blivit sjukdomsfria, men fått återfall endast mätt med den mycket känsliga PCR-metoden kunde behandlas ”förebyggande”, alltså långt innan symptom uppträtt, med antikroppen rituximab. Detta verkade vara ett framgångsrikt upplägg, och behandlingen kunde upprepas. Dessutom fick man intressant information om återfallsmönstret. Prover från samma nordiska studier hade även analyserats med moderna molekylärgenetiska metoder, sekvensering av DNA för påvisande av genetiska mutationer i mantelcellslymfomen.

Resultaten, som presenterades av dr Eskelund från Köpenhamn, visade en mycket stor betydelse av förekomst av mutation i p53 genen. Vid p53-mutation sågs dramatiskt sämre resultat med dagens standardbehandling jämfört med patienter med intakt p53-gen, och nya behandlingar bör nog prövas redan från första början hos denna grupp. Man kan anse att undersökning för p53-mutation bör ingå i utredning av MCL, liksom vid kronisk lymfatisk leukemi. Mats Jerkeman från Lund presenterade också tidiga data från en innovativ NLG-studie, PHILEMON, där patienter med återfall av MCL behandlades med ibrutinib, en hämmare av BTK, antikroppen rituximab och lenalidomid, som har immunmodulerande effekter (148). Alla substanserna har effekt vid MCL. Intressant nog hade man hunnit få fram gensekvenseringsdata från tumörerna, och man fann lika god respons vid p53-mutation som hos patienter som saknade avvikelsen. Denna behandlingsvariant kan alltså vara en att överväga vid sjukdom med mutation i p53.

Återigen kan man konstatera att ASH-mötena klarar att hålla en mycket hög klass, både vad gäller utbildningsdelen och den vetenskapliga delen. De flesta stora nyheter inom hematologi presenteras just på detta möte, vilket mer än väl motiverar den ibland långa resan.

