

UTBILDNINGSDAGEN PHO ÖREBRO 2008-04-14

C:a 32 deltagare

β -thalassemia minor (Ulf Tedgård)

Screening i Norden och uppföljningsrutiner. Se handouts

Stamceller (Anders Castor)

Vad menas med stamcell? Olika indelningar...

-Var kommer de ifrån? Embryonala eller adulta SC. Började med embryonala carcinomceller som kan differentieras i alla riktningar. EC celler kan odlas och inplanteras i en blastocyst och märkas → 1% av fullvuxna musen består av EC celler, som finns i alla organ utan att några tumörer bildas. Dvs att EC differentieras rätt i rätt miljö. Ett EC tillkommer pga "fel miljö" inte pga omfattande genetiska störningar.

Embryonala celler är kraftigt proliferativa och kan vara migrerande och invasiva, detta kanske beror på att inhibitoriska signaler saknas (jfr neuroblastom).

Embryonala stamceller: Finns i blastocystens inre cellmassa. Dessa kan odlas och kan bilda all vävnad, men kan ej bilda placenta och fosterhinnor dvs ett differentieringssteg har redan skett.

Adulta stamceller: SC som finns i färdigbildade organ och upprätthåller cellbalansen i organ. Finns redan vid födelsen naturligtvis. Kan inte bilda vilken celltyp som helst. Etiskt okontroversiellt att använda.

Hur potenta?

- Toti (Embr SC)
- Pluri
- Multi (ex blod)
- Uni (ex könsceller)

Kärnöverföring: Äggcellens cytoplasma kan "nollställa" genomet så att en embryonal SC uppkommer (kloning, så skapades fåret Dolly). Vilka transkriptionsfaktorer svarar för denna omvandling.

CancerSC:

- Def. Alla celltyper i det organ den finns skall kunna bildas (passar in på blod SC)
- Self-regeneration
 - o HSC är sällsynt, hos mus är den 1/50 000. Från HSC till mogna blodceller är det 19-20 celldivisioner. 95% av lymfocyterna avlider på vägen ut i cirk. SC måste skapa en kopia av sig själv = asymmetrisk celldivision.

- En enda mus-HSC har förmåga att upprätthålla hematopoesen i 4-5 generationer mus.
- Sällsynta
- Låg cykling ("quiescent"). Detta är intressant ur cytotatika-synvinkel. Man kan anrika HSC genom att tillsätta S-fasspec cytotatika i provröret!
- HSC måste vara hårt styrda för att inte bli malign transformerade

Leukemi:

- Cirkulerande leukemiceller (LC) har sannolikt förändrats ytterligare för att klara sig utan BM-stroma. ??
- Kan en enda malign cell återskapa en leukemi? **Nej** en AML-cell kan inte återskapa AML, utan då behövs ett mycket större antal celler för att återskapa kolonier.
- De leukemiska SC kan återskapa tumören och endast dessa kan upprätthålla leukemin. Detta har visats för AML genom ett xperiment där man med FACS märkte CD34 och CD 38 (uttrycks när en cell vill bli något). På detta sätt anrikades SC, både normala och LSC. CD34+38+ (ej SC) och CD34+38- (AML och normala SC). Dessa populationer inj i NODSCID-möss och endast CD34+38- återskapade AML.
- Vilken celltyp är transformerad? HSC är redan självförnyande, är långlivad och hinner få multipla hits, men committed progenitors kan skapa leukemier hos möss.
- Cytostatika rensar bort alla LC, men lämnar SC. Hellre "SC-specifika cytotatika"! Problem att de cyklar sällan, mer p-glycoprotein på cellytan
- CML och MDS startar i normal HSC ... men ALL då?
- Sorterade ut CD34+38-19+ för att hitta ALL SC. Dessa sorterades ut och FISH t12:21 gjordes och man såg att många celler var FISH+ SC. De myeloida SC var FISH-
- Man kunde inte reproducera leukemin vid ALL genom att separera SC med CD34+, CD38 eller CD90+??? ALL är kanske inte en SC sjukdom
- Hypotes: HSC → CLP → pro B (PAX5 startar) → pre B (IgH rearr och då står cellcykeln still. Därefter cyklar cellen och prolif IgL rearr och står still. De flesta ALL uppstår just i IgH stadiet. Pre B cellsreceptorn fungerar som en survival signal och troligen stänger denna av proliferationen.
- *NFκB är nödvändig för AML SC, men inte för normala SC*

ALL 2008 (Anders Castor)

www.nopho.org

sena relapse gäller fra t(12:21)

3 riskgrupper

riskgrupperingen: flyttar mellan grupperna beroende på terapisvar

extra delayed intens för SR/IR

HR ALL får blockbehandling, liknar mera relapsbeh

No CXRT

Terapitid 2,5 år för alla

Gamla riskfaktorer faller bort:

- Ålder
- LPK<100
- Testis, mediastinum. TALL mediast+ har låga LPK och bättre prognos
- CNS 2/3 (kan dock ej bli SR)

Riskstratifierande faktorer i 2008

- BALL LPK \leq 100
- TALL
- CNS+
- Cytogenetik
- Terapirespons/MRD

nonHR: BALL och LPK<100

HR: TALL eller LPK>100

Cytogenetik

- t(12:21)
- hyperdipl ej strat

- dic (9:20)
- t (1:19)
- ic21amp IR

- MLL-rearr
- Hypodipl <45 HR

Hittills går t(12:21) klart bättre i 2000 än i 1992-protokollet, men sena recidiv kan väntas

3 rand:

1. konsolideringen för SR+IR, P-N uppdoseringen och PEGASP
2. PEGASP varannan vecka eller var 6:e vecka (exp armen är var 6:e) i allmänhet räknar man med effekt i 2 veckor efter en PEGASP dos
3. TIT vs Depocyte/pred/mtx i HR. Fr a utvärdera toxiciteten pga få patienter

CNS-leukemi:

- Traumatisk LP def >10 ery/ μ L och blaster i cirkulationen. Anvisn i protokollet (TPK>50, St Jude>100)
- LP + it beh samtidigt
- CNS3 är >5, kranialervspares eller leukemi i ögon/CNS

I UH kommer man att sänka gränsen för LPK till 3,0
Endast 5 g HMTX

SCT-indikationer avgörs endast av terapirespons! Inga andra kriterier
Down: Ej dexa i ind, ej anthracycliner, starta med 2 g HMTX, ej SR, SCT-ind
tveksamma

BENMÄRGSTRANSPLANTATION (Jacek Toporski)

Hematopoetisk SCT

- *autolog* eller (ex Maligna lymfom, myelom, vissa tumörer, på barnsidan endast NB, Ewing, CNS och vissa autoimmuna sjukdomar)
- *allogen* (maligna blodsjd, SAA, hemoglobinopati, immundefekter, metabola sjd)
 - o MSD
 - obesläktade
 - o MUD
 - o MMUD (ickeid obesläktad)
 - o PMRD (icke id släkt)
- BM, PB efter beh med tillväxtfaktor, CB
- Frusna eller färska

Benmärgsskörd kan man skörda 20 mL/kg. Varje asp är 2-5 mL

Konditionering vid haplo i Lund: MIBG, rituximab, anti-OKT3, bu-mel och tidig MMF

Problem efter utskrivning:

- Infektion, >38,5
- Krampanfall eller neurol symtom oftast CyA
- Blödning

Quadramet (Samarium-beh) + haplo skall kunna användas vid bentumörer