



UPPSALA
UNIVERSITET

Hodgkins lymfom

Ingrid Glimelius

Docent, specialistläkare

Onkologen

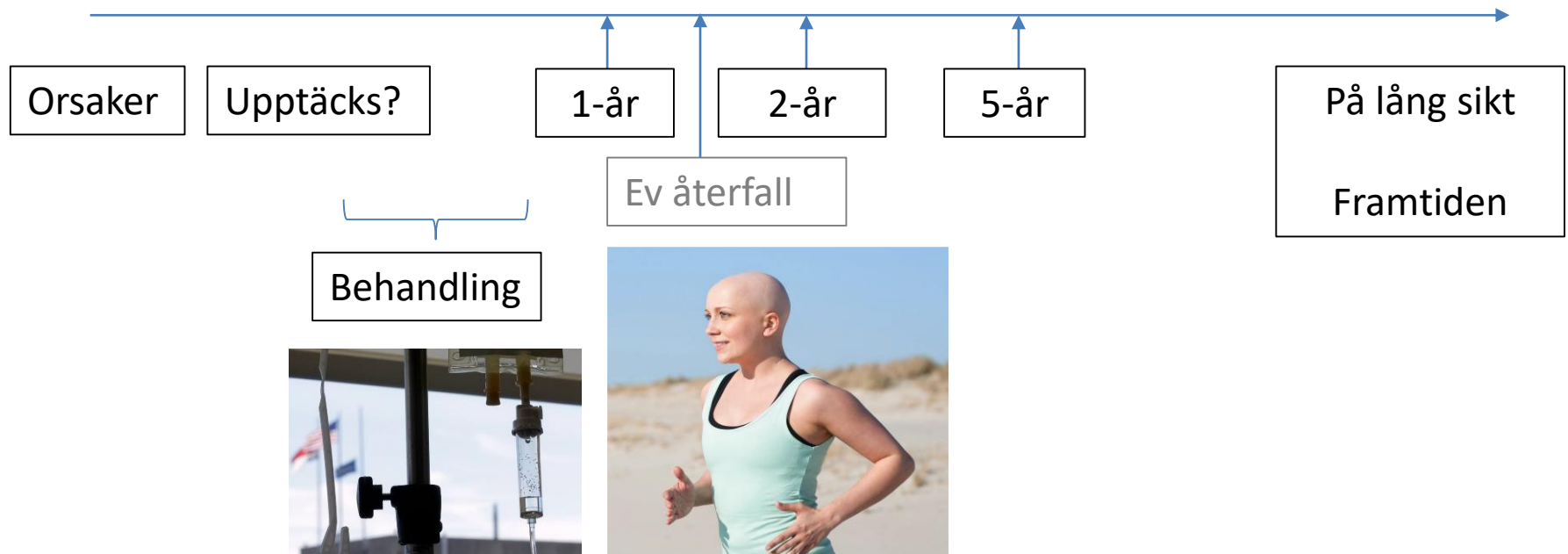
Akademiska sjukhuset i Uppsala



UPPSALA
UNIVERSITET

Hodgkin lymfom: före, under och efter

Även om det är en allvarlig sjukdom är det en sjukdom där de allra flesta botas



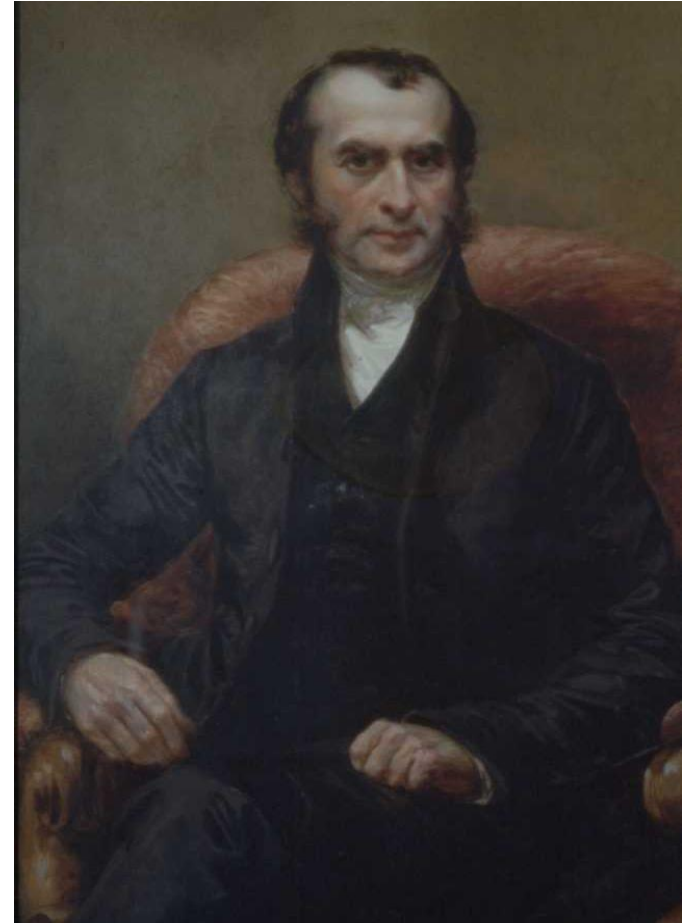


UPPSALA
UNIVERSITET

Lång historia



Dorothy Reed



Thomas Hodgkin



UPPSALA
UNIVERSITET

Bakgrund: Hodgkins lymfom

~10% av alla lymfom

- **Behandling**

Cytostatika (mer intensiv):

MOPP»ABVD»BEACOPP

Strålbehandling (lägre doser)

40Gy»30Gy»20Gy

- **Nya läkemedel!**

Antikropp med cytostatika-bomb (Adcetris®)

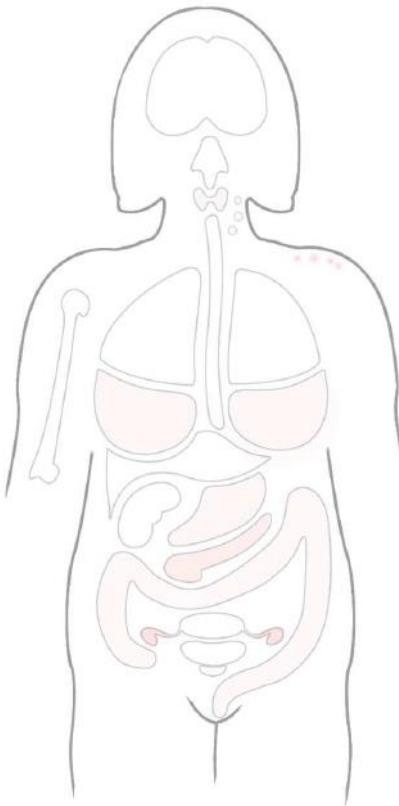
Immunterapi (Nivolumab ®, Pembrolizumab ®)



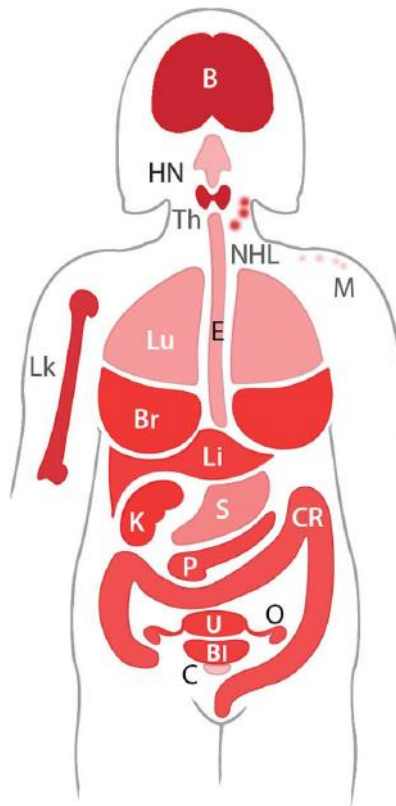
UPPSALA
UNIVERSITET

Vad orsakar Hodgkin lymfom

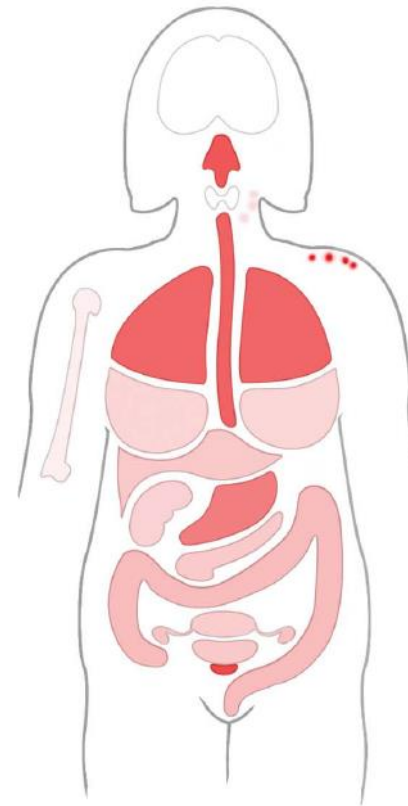
Arvet?



Slumpen ?



Omgivningen?

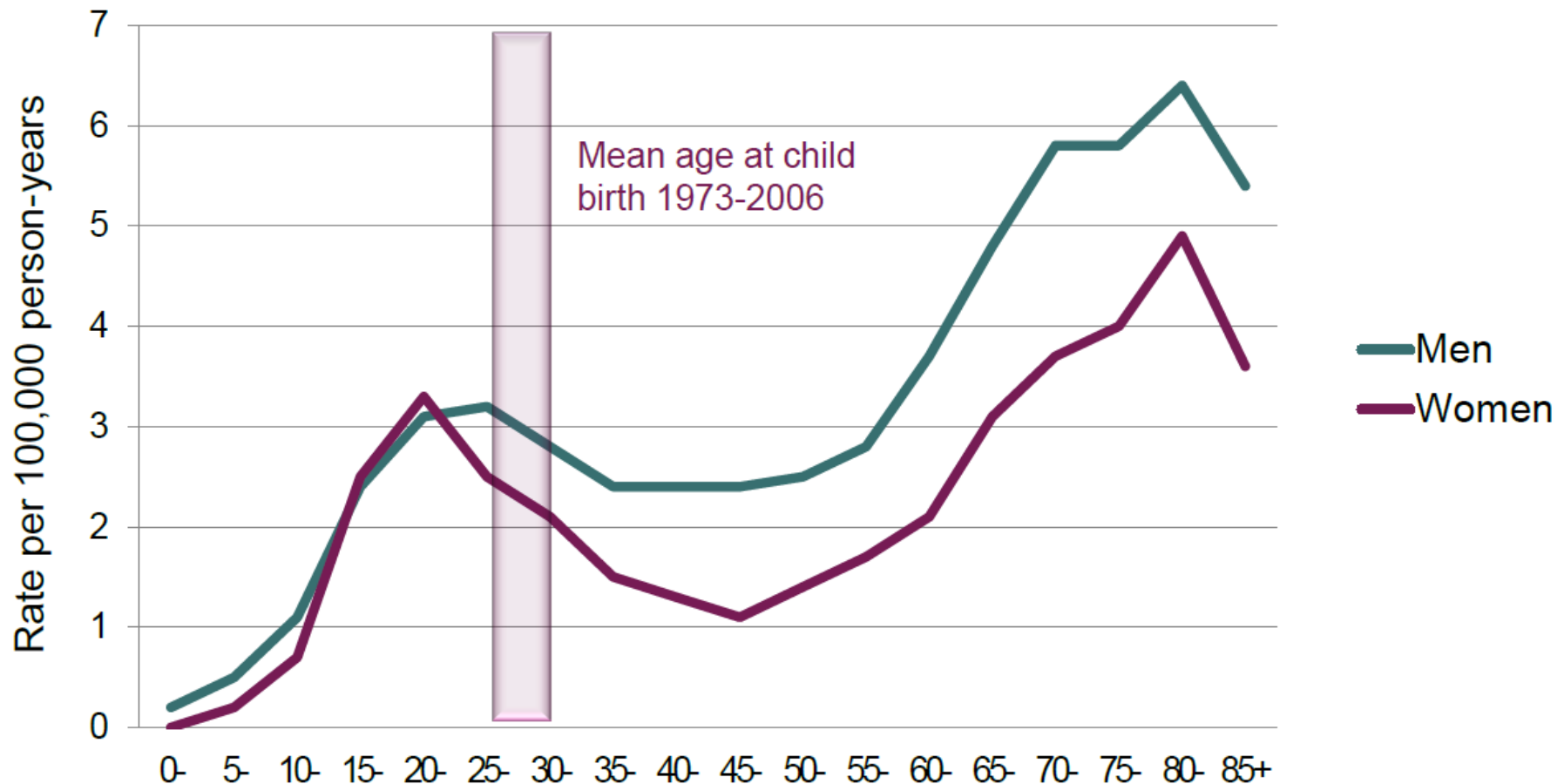




UPPSALA
UNIVERSITET

Incidensen

Sweden, years 1970-2011, data from NORDCAN



Weibull et al, JCO 2018



UPPSALA
UNIVERSITET

Orsaken är okänd – vissa spekulationer

Arvet: Har man en släkting med blodcancer föreligger en liten ökad risk men det är ändå inte en ärftlig sjukdom

Ett virus?; Epstein Barr Virus (körtelfeberviruset) hittas hos ca 15%. En liten ökad risk ses upp till 4 år efter en infektion

Miljön: En liten riskökning ses hos rökare

För de allra flesta vet man inte varför sjukdomen uppkommer



UPPSALA
UNIVERSITET

Symtom

Förstorad lymfkörtel (knöl)

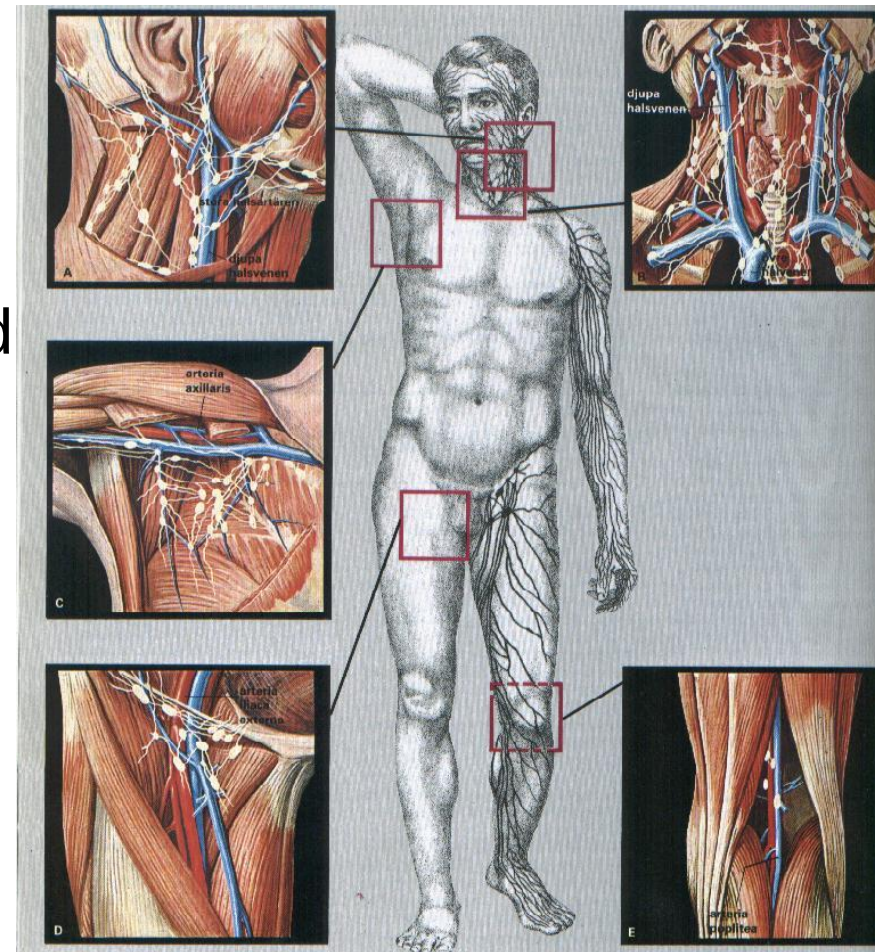
I lymfknutorna blir en
vit blodkropp canceromvandlad
- ger upphov till sjukdomen

Tillväxer den kan det ge:

Feber

Viktnedgång

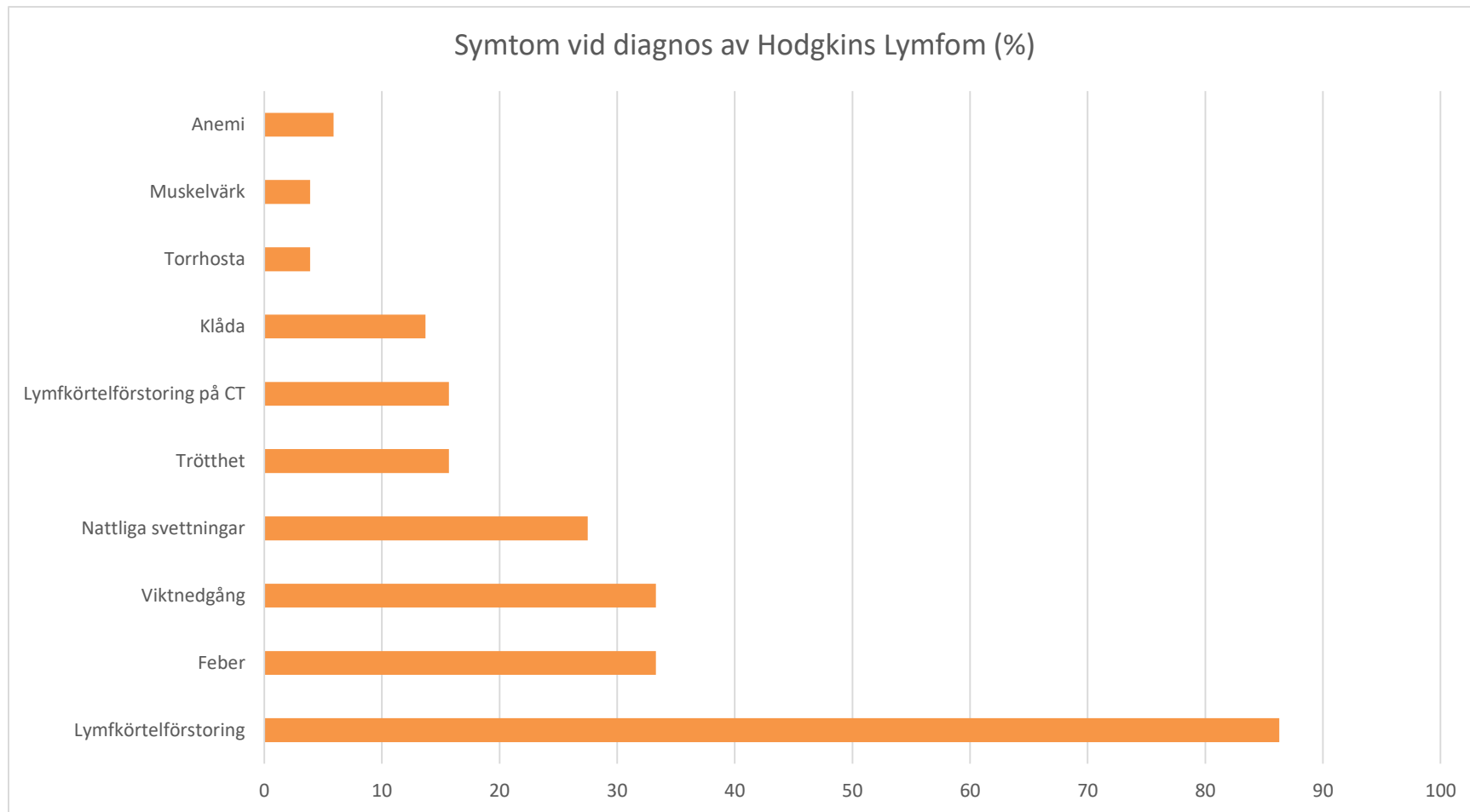
Nattsvettningar





UPPSALA
UNIVERSITET

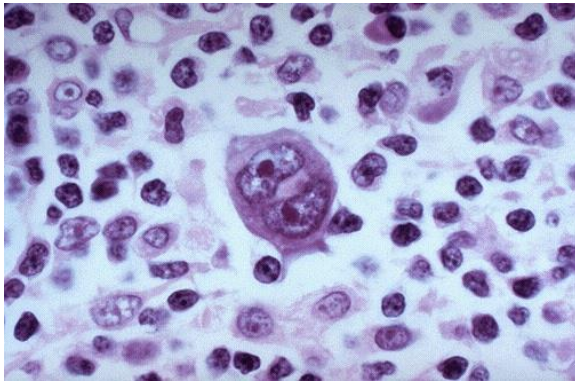
Vad söker man vård för?



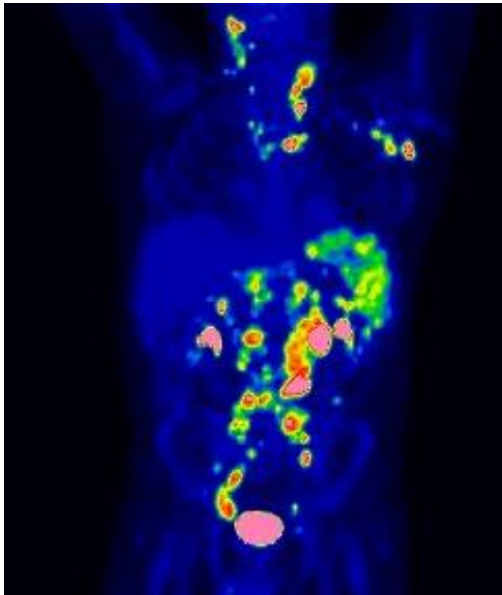


UPPSALA
UNIVERSITET

Hur utreder man



Prov från den förstörade lymfkörteln
- med en nål eller genom att ta bort
körteln



Skiktröntgen eller en PET-röntgen
görs där sockerkontrast ges och de
drabbade lymfkörtlarna "lyser"



UPPSALA
UNIVERSITET

Grunden för behandlingen är cytostatika och strålbehandling

Cytostatika



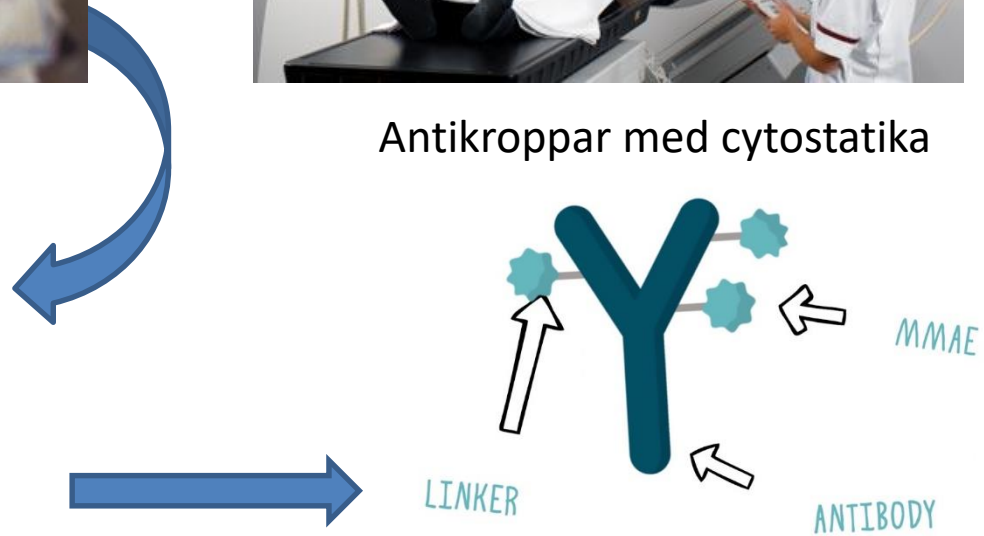
Strålbehandling



Immunterapi



Antikroppar med cytostatika





UPPSALA
UNIVERSITET

Behandling med cytostatika

Alltid en kombination av flera olika:

ABVD eller BEACOPP

Oftast 4 till 6 månader med en dags dropp var 14:e dag

Förbehandling med kortison

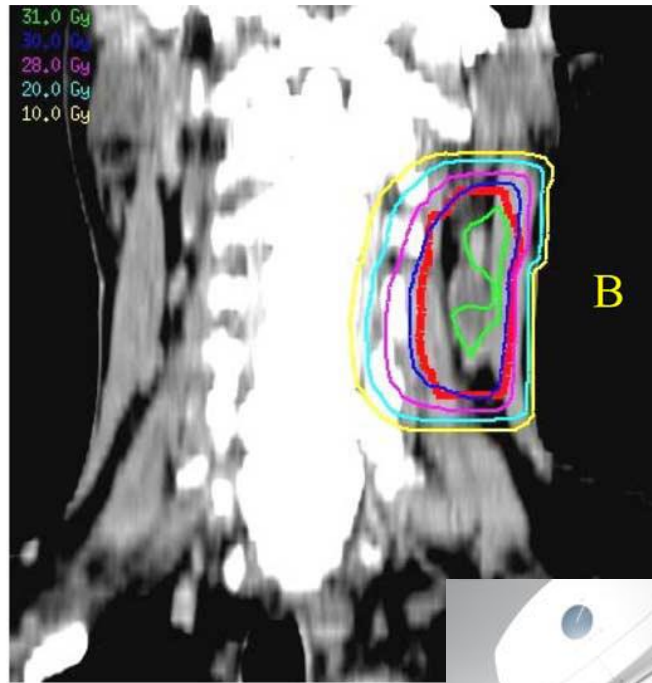
Antibiotika som skyddar mot infektioner





UPPSALA
UNIVERSITET

Målriktad strålbehandling



Traditionellt fotoner



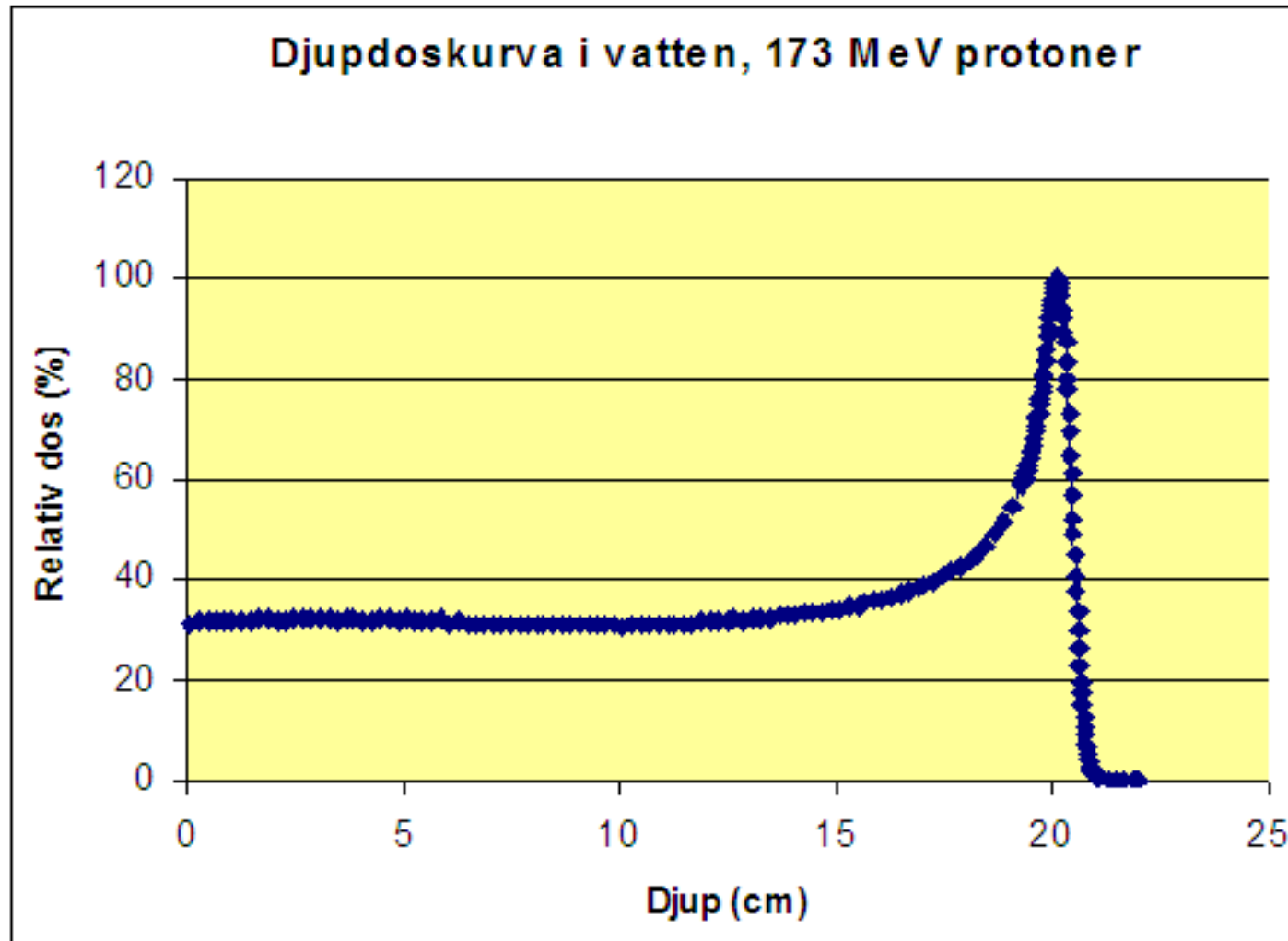


UPPSALA
UNIVERSITET

Ny strålbehandling 2019 protoner! Skandionkliniken i Uppsala



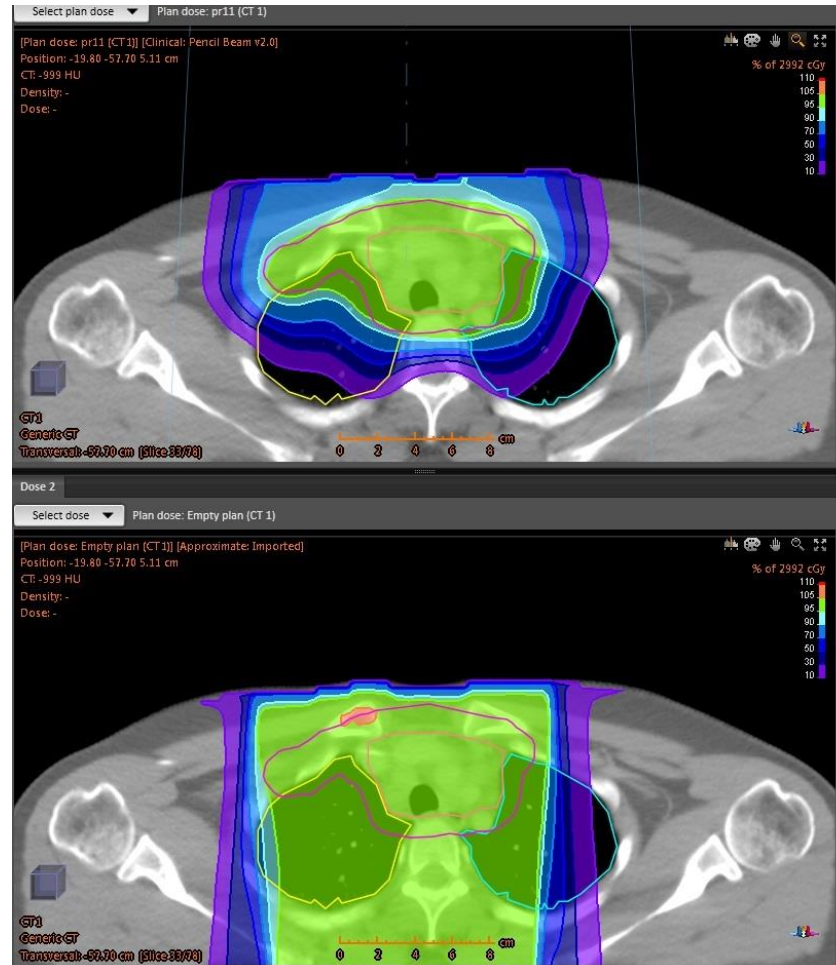
Protonstrålar kan "stoppas" och fokuseras till det område där de skadade cellerna finns





UPPSALA
UNIVERSITET

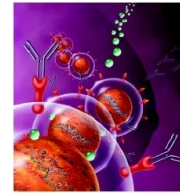
Protoner i Sverige för Hodgkins lymfom finns tillgängligt sedan i höstas



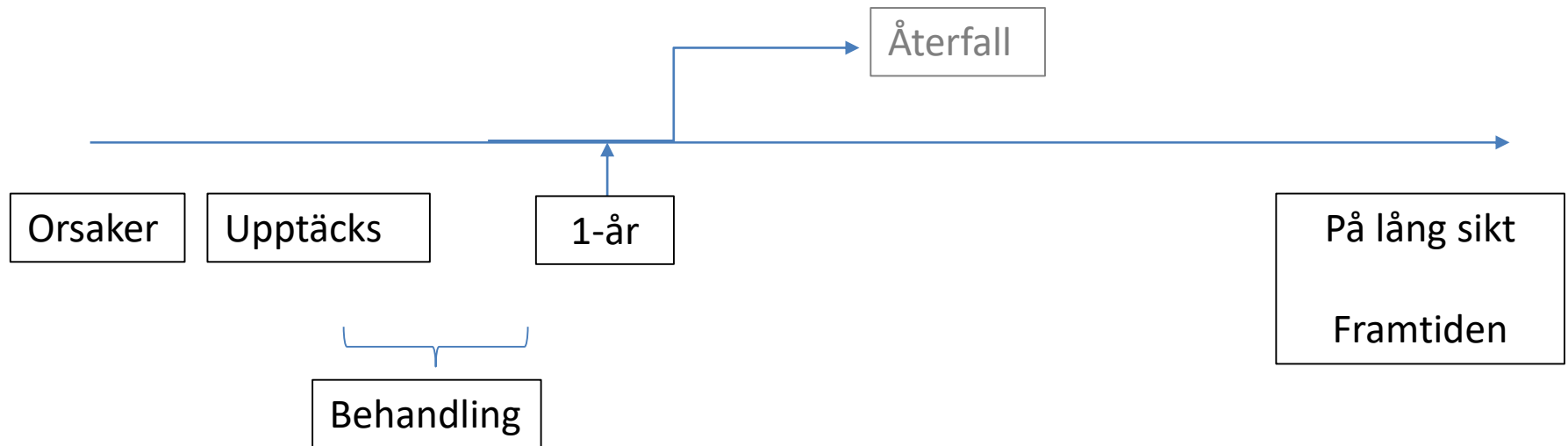


UPPSALA
UNIVERSITET

Nya behandlingar används vid återfall



Nya terapier används vid återfall! (olika antikroppar)

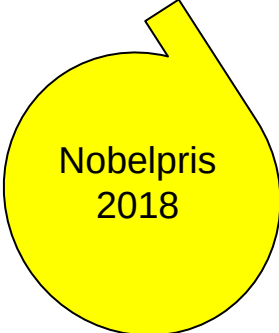




UPPSALA
UNIVERSITET

Ny behandlingar – vilka är det?

- **Brentuximab vedotin (Adcetris®)** – antikropp och cytostatika i ett
- **PD-1 hämmare (Nivolumab®, Pembrolizumab®)** – stimulera det egna immunförsvaret att bekämpa tumören

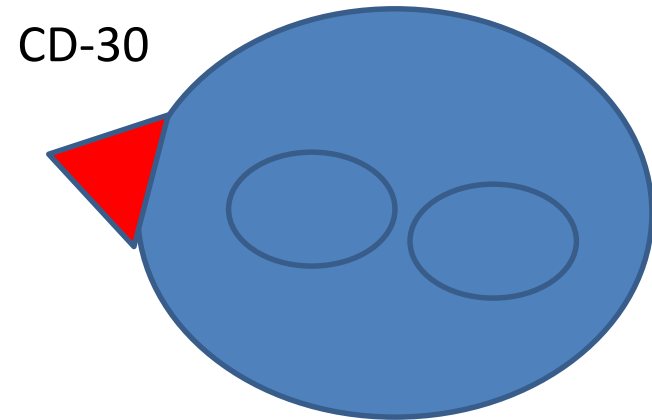
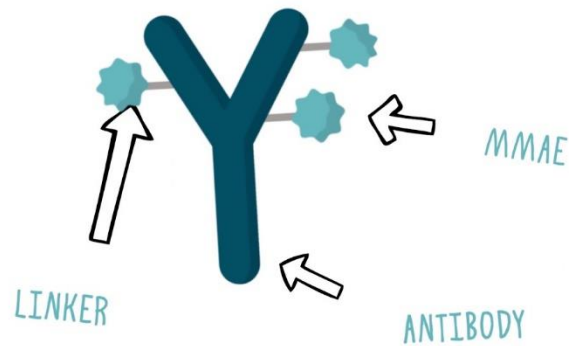
A yellow teardrop-shaped graphic pointing upwards.

Nobelpris
2018



UPPSALA
UNIVERSITET

Brentuximab vedotin, Adcetris®



En antikropp mot CD30

Används idag vid återfall och testas i studier om den är bättre än cytostatika i första behandlingsomgången



UPPSALA
UNIVERSITET

Immunterapi

Nivolumab®

Pembrolizumab®

Immun checkpoint hämmare "aktiverar kroppens eget immunförsvar mot tumören"

Används idag om sjukdomen kommer tillbaka



UPPSALA
UNIVERSITET

Tumörer är "smarta", flyr undan upptäckt av immunsystemet

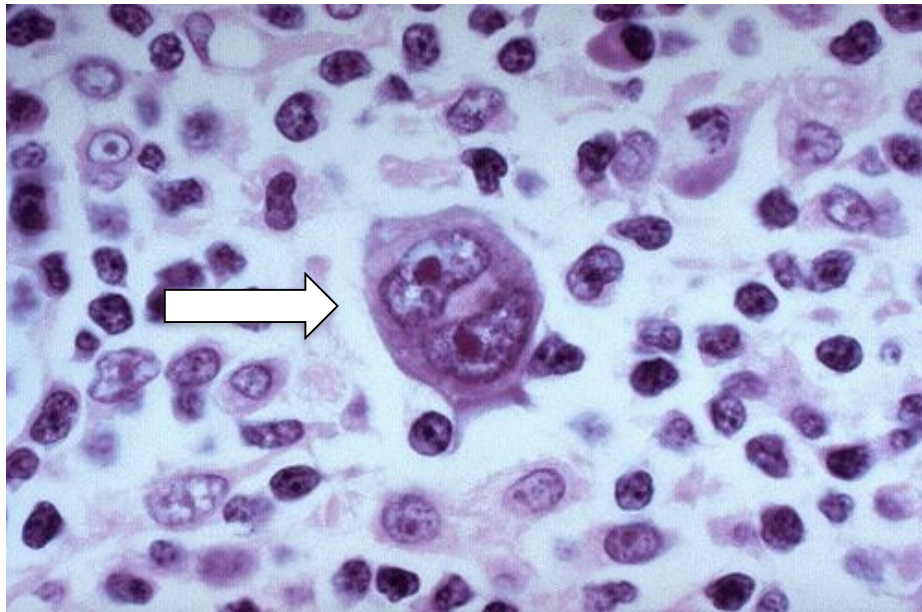


**Gör sig osynliga
("tumor escape")**

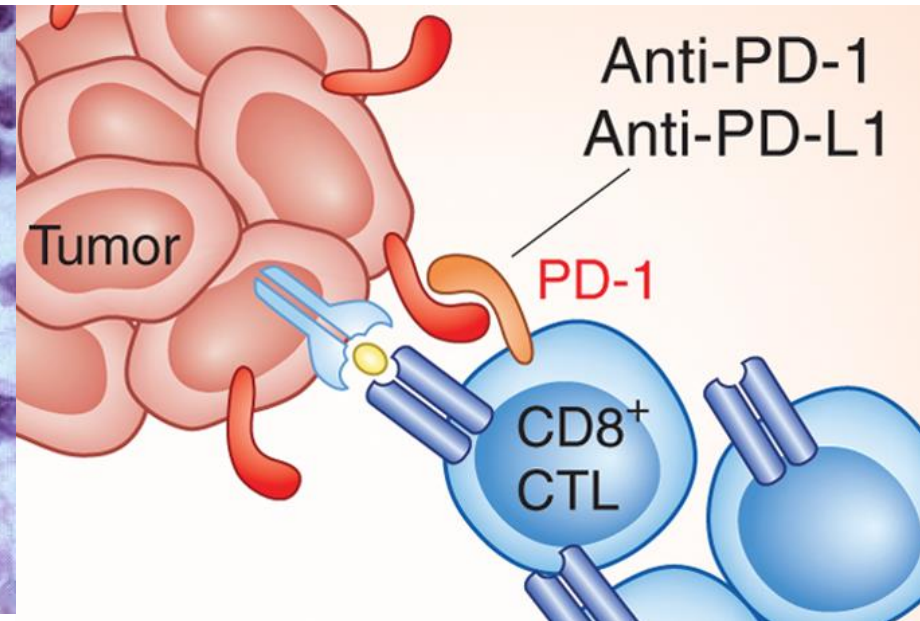


UPPSALA
UNIVERSITET

PD-1 hämmare vid Hodgkins lymfom aktiverar ånyo kroppens immunförsvar



Tumörcellen i sin mikromiljö.
Omges av många T lymfocyter.



Antikroppar mot PD-1 hindrar tumörcellen
från att kamouflera sig för immun-
försvaret.



UPPSALA
UNIVERSITET

Fantastiska möjligheter med nya behandlingar – vad leder det till?

- Nya möjligheter att bota de med återfall (möjliggöra stamcells-transplantation där detta inte är möjligt idag)
- Nya möjligheter att behandla patienter som inte svarar på någon behandling idag (palliativ behandling)
- I framtiden förbättra behandlingen vid diagnos, framför allt för att minska biverkningarna?



UPPSALA
UNIVERSITET

Problem med ny medicinsk behandling

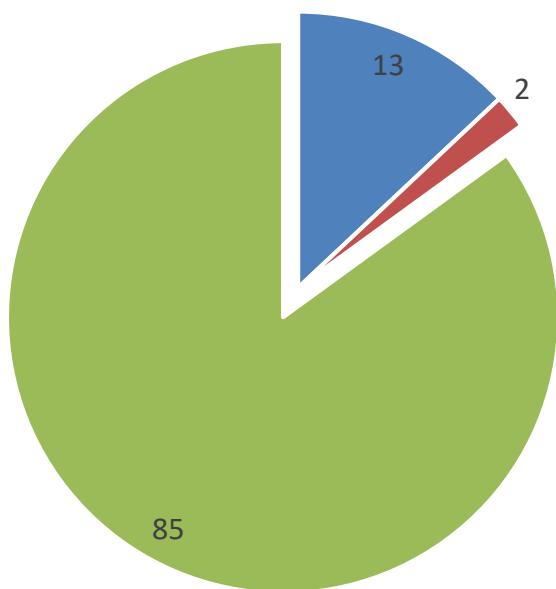
- Studier behövs för att nya mediciner ska hitta sin roll
- Behandlingsresultaten är så bra vid primärbehandling för vilka ska vi introducera de nya behandlingarna?
- Man känner inte till de sena biverkningarna de nya läkemedlen eventuellt kan leda till
- Vissa preparat är mycket dyra – kräver diskussion – politisk prioritering?



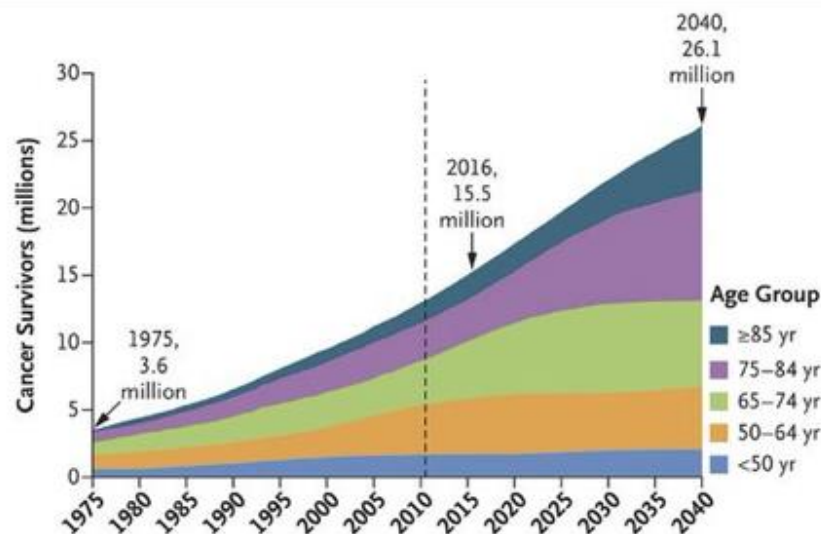
UPPSALA
UNIVERSITET

Hodgkin lymfom – de flesta vi ser blir friska efter primärbehandling

Procent



■ Recidiv ■ Primärprogressiva ■ Friska



Cancer Survivorship
www.nejm.org



UPPSALA
UNIVERSITET

Övergripande frågeställningar

1. Hur är risken för återfall vid olika tidpunkter/scenarion?

Hur ska vi följa upp?

2. Hur går det för de som återfaller?

Vad händer när den första behandlingen inte räckt till?

3. Hur är förmågan att få barn för överlevare?

Vilka behandlingsval ska vi göra för unga kvinnor?



UPPSALA
UNIVERSITET

Hodgkin lymfom patienter <50 år

N=1236



N=863



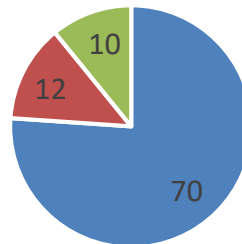
N=483



Diagnos 2000- 2015

Följdes upp till och med 2016

Behandling

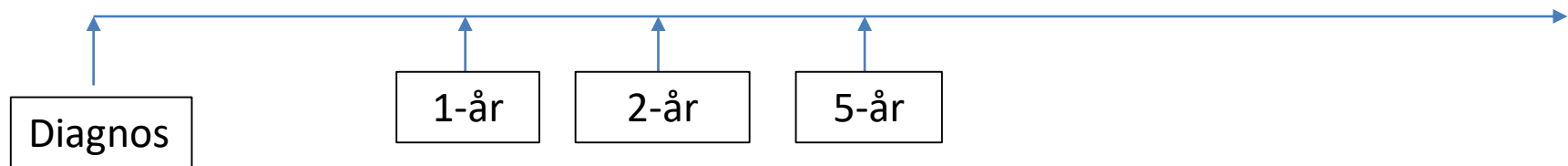


■ ABVD ■ BEACOPP ■ Cyto uns



UPPSALA
UNIVERSITET

Räkna ut risker vid olika milstolpar



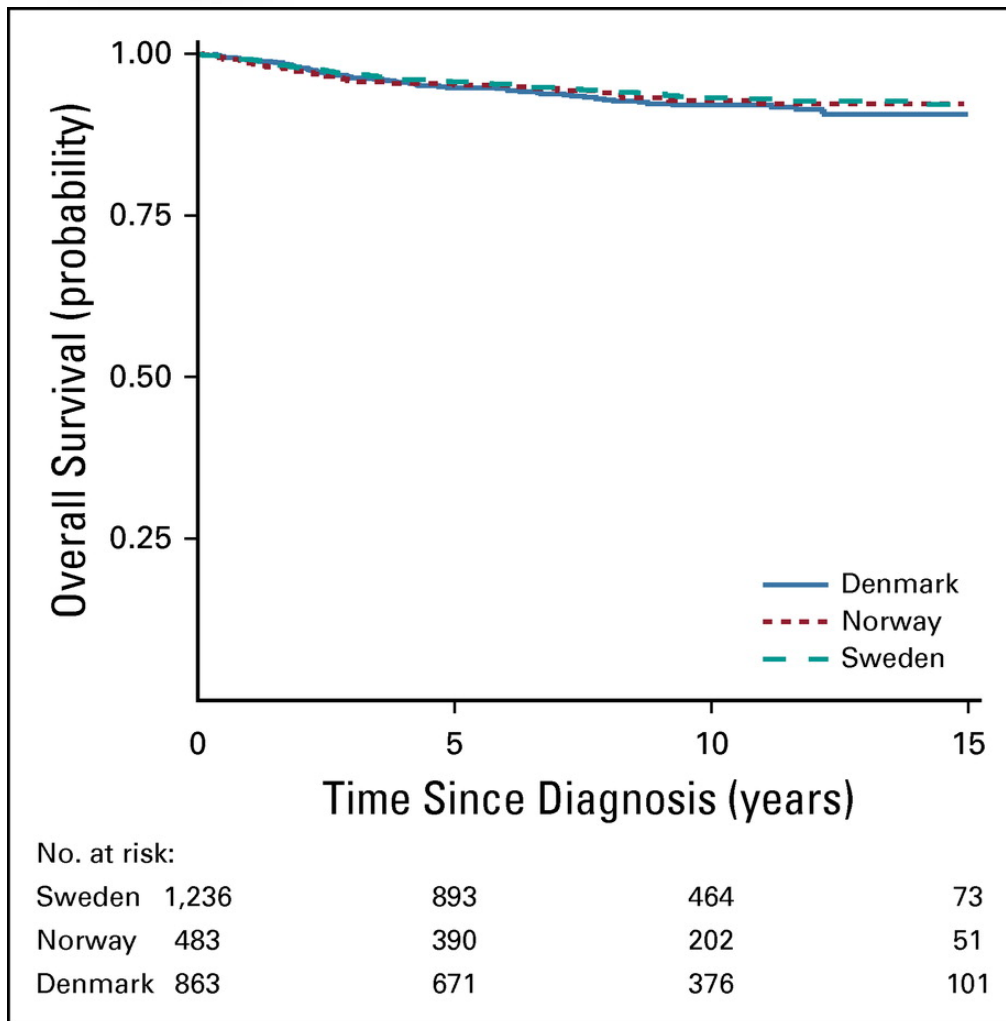
Behandling





UPPSALA
UNIVERSITET

Resultat: Överlevnad mycket god

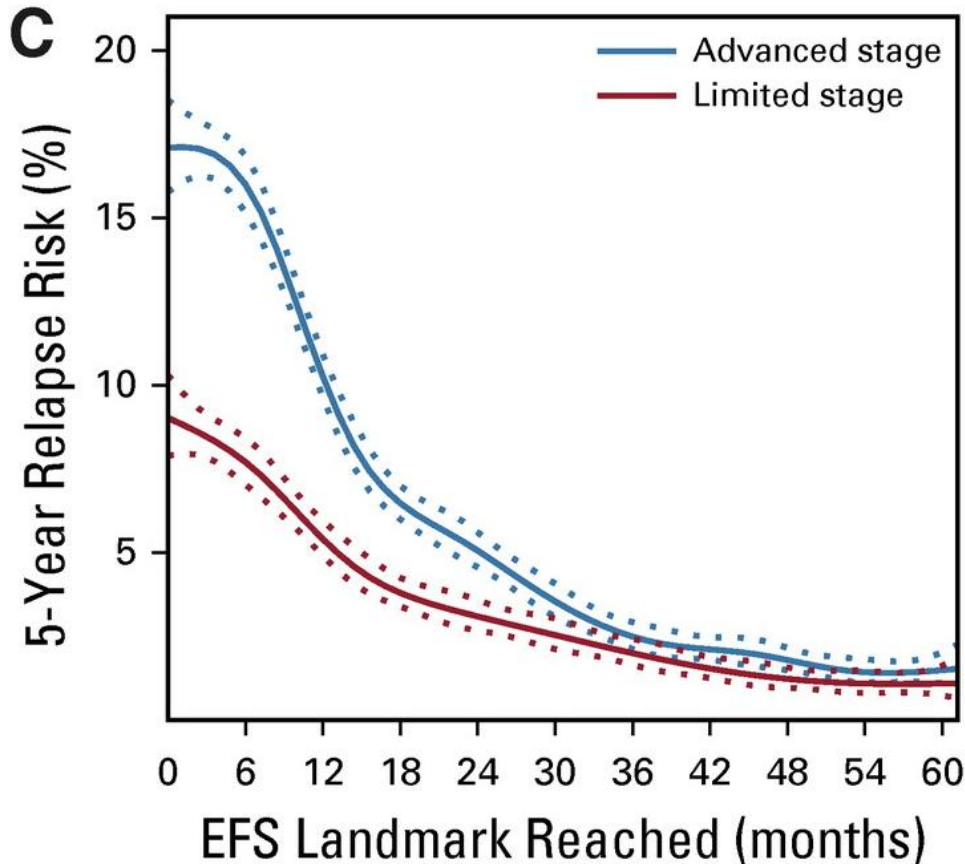


Efter 5-år lever 95%
av alla i Sverige,
Norge och Danmark



UPPSALA
UNIVERSITET

Resultat: risken för återfall är låg framförallt när två år gått



Majoriteten av alla
återfall kommer de första
2 åren

Endast en minimal risk
återstår efter 5 år



UPPSALA
UNIVERSITET

Inga förlorande levnadsår för många som drabbats

En förväntad livslängd som normalbefolkningen ses hos
majoriteten av alla drabbade nu i modern tid

Framför allt för de där sjukdomen upptäcks i ett tidigt
stadium och framförallt för kvinnor



UPPSALA
UNIVERSITET

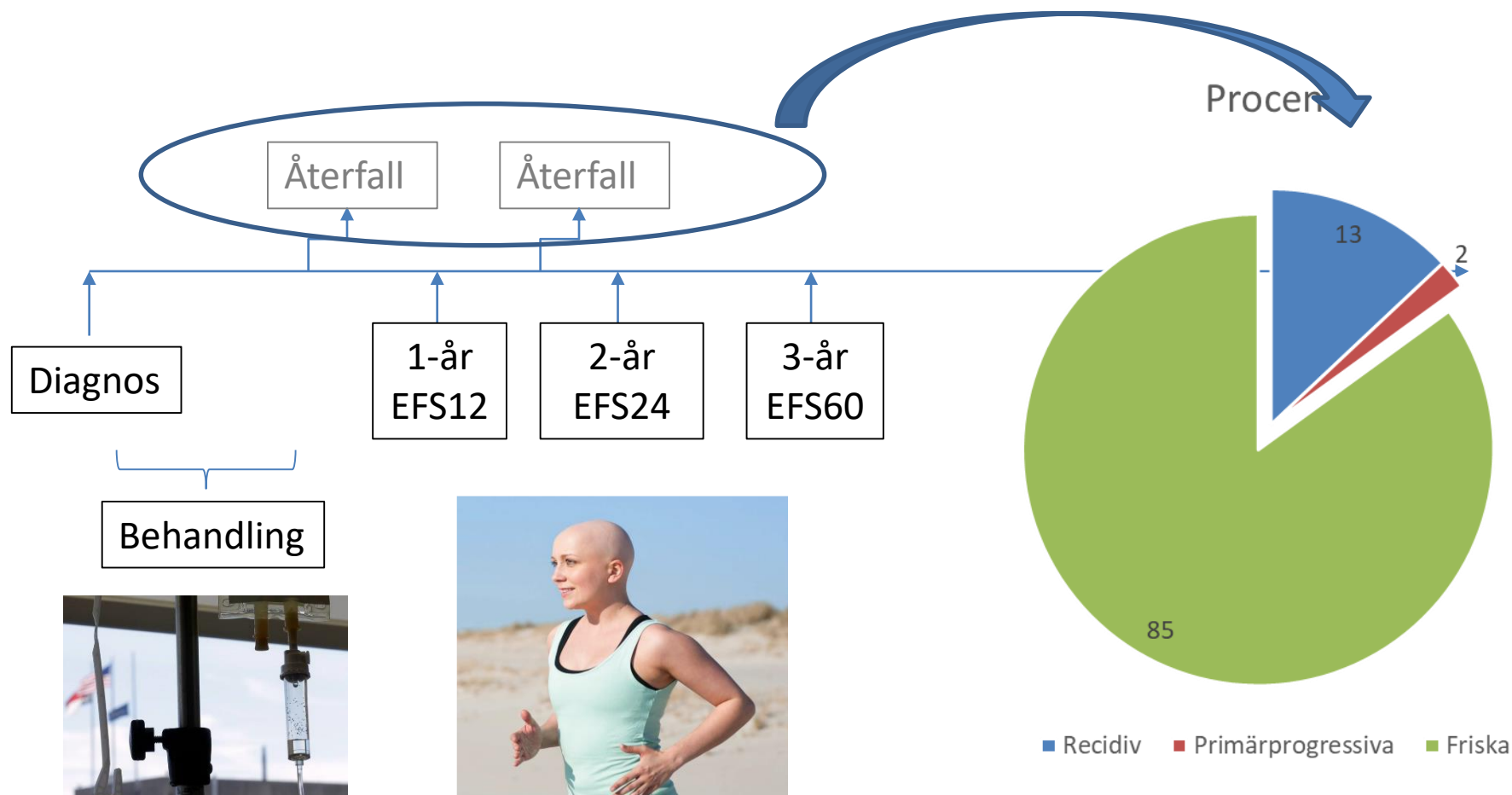
Betydelse?

- Det går mycket bra
 - När två år gått minimal risk att sjukdomen kommer åter
 - Rutinmässiga röntgen? (ingen överlevnadsvinst sågs med röntgen, Jakobsen LH Br J Haematol 2016)
- Nya vårdprogrammet: kontrollbesöken för återfall kommer att begränsas till de första 2 åren



UPPSALA
UNIVERSITET

Hur går det för de där sjukdomen återkommer?





UPPSALA
UNIVERSITET

Även här har vi stor chans att bota sjukdomen en andra gång

Vid återfall efter kort cytostatika + strålning: ge mer cytostatika

Återfall efter lång cytostatika: Instensiv cytostatika + stamcellstransplantation med egna stamceller

2:a eller 3:e återfall: Adcetris®, PD-1 hämmare.
Stamcellstransplantation från en annan person



UPPSALA
UNIVERSITET

Slutsats för patienter som får återfall

**Prognosen är allvarligare men nya möjligheter finns
Behandlingen som krävs vid ett återfall är omfattande**

Vad händer efter man blivit frisk?



UPPSALA
UNIVERSITET

Sena biverkningar av behandlingen

- Hjärtsjukdom
- Muskelsvaghet
- Andra tumörer
- Nedsatt sköldkörtelfunktion
- Nedsatt lungfunktion

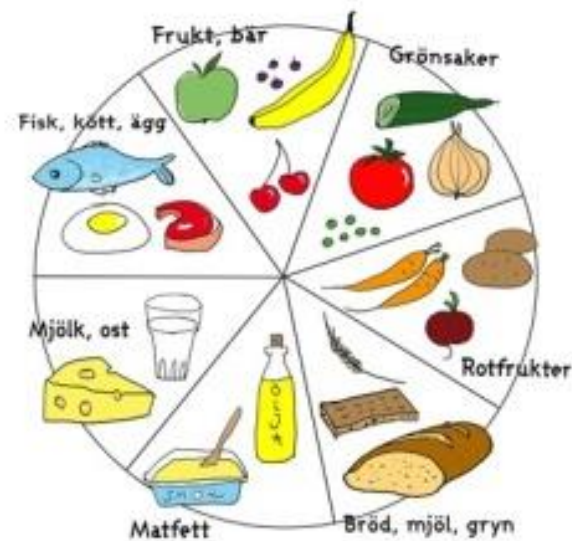
Viktigt: riskerna kan minskas av patienten själv och av sjukvården.

De som bara behövt första omgångens behandling har idag mycket färre biverkningar



UPPSALA
UNIVERSITET

Minska risken för senbiverkningar





UPPSALA
UNIVERSITET

Slutsats

Senbiverkningar är fortfarande ett problem men de allra största riskerna ses från återfalls behandling



UPPSALA
UNIVERSITET

Graviditet – hur går det

Får kvinnor som överlevt Hodgkin lymfom barn i samma utsträckning som normalbefolkningen?

[J Clin Oncol](#). 2018 Sep 10;36(26):2718-2725. doi: 10.1200/JCO.2018.78.3514. Epub 2018 Jul 25.

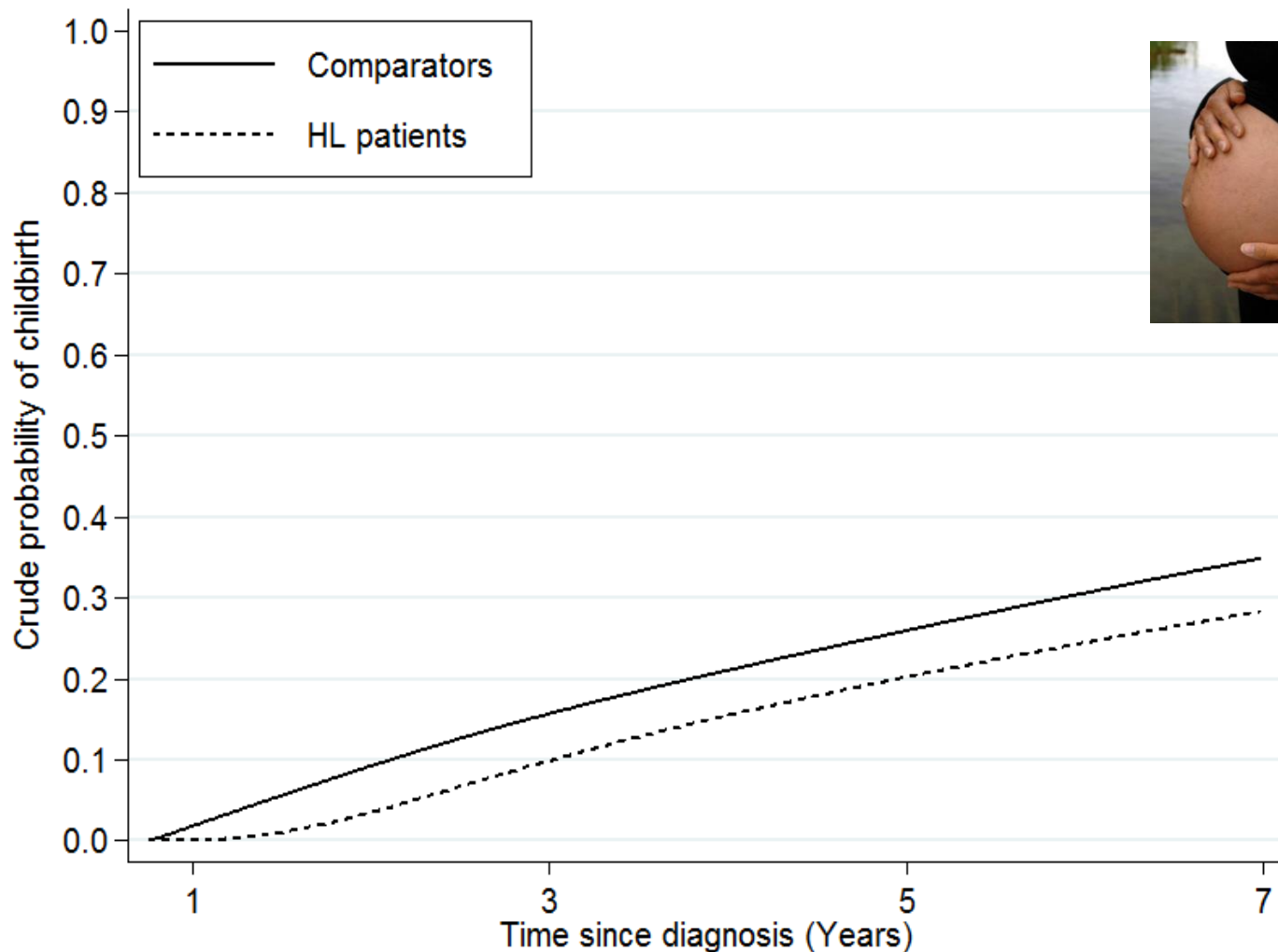
Contemporarily Treated Patients With Hodgkin Lymphoma Have Childbearing Potential in Line With Matched Comparators.

[Weibull CE](#)¹, [Johansson ALV](#)¹, [Eloranta S](#)¹, [Smedby KE](#)¹, [Björkholm M](#)¹, [Lambert PC](#)¹, [Dickman PW](#)¹, [Glimelius I](#)¹.



UPPSALA
UNIVERSITET

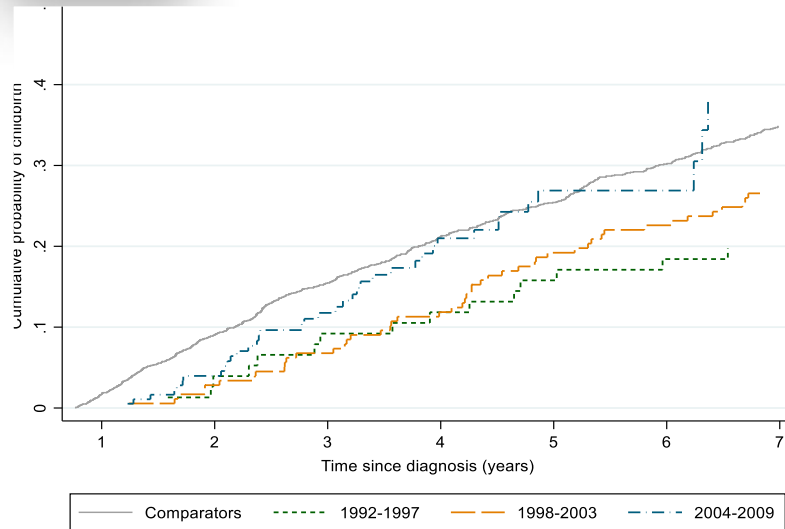
Möjlighet att få barn är god





UPPSALA
UNIVERSITET

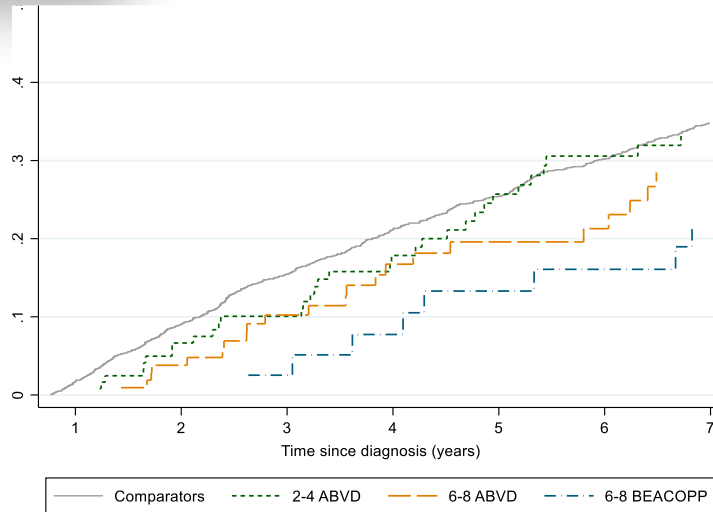
Förbättring har setts över tid





UPPSALA
UNIVERSITET

Även Beacopp behandlade får barn





UPPSALA
UNIVERSITET

Bland de kvinnor som behövt genomgå en stamcellstransplantation

Är riskerna för infertilitet fortfarande betydande

Den enskilt största risken för barnlöshet efter en Hodgkin behandling är behovet av återfallsbehandling – bota direkt!

Nya möjligheter med äggdonation, spermiedonation finns dock!



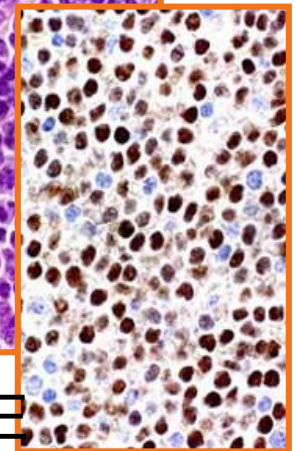
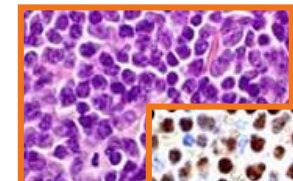
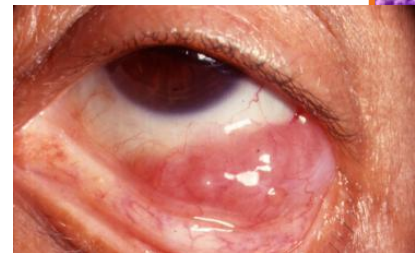
UPPSALA
UNIVERSITET

Mantelcellslymfom

Mer aggressivt lymfom

Män överrepresenterade

Kronisk sjukdom som kan uppträda
på många olika ställen



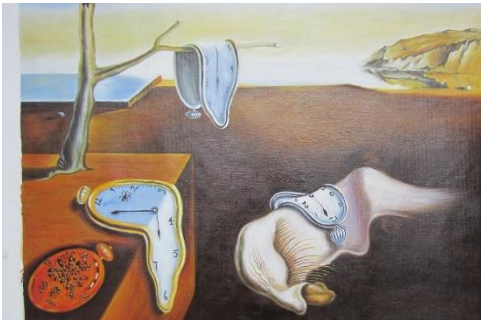
H & E

Cyklin D1

Mantelcells lymfom behandling – stor spännvid

Cytostatika + stamcells-
stransplantation

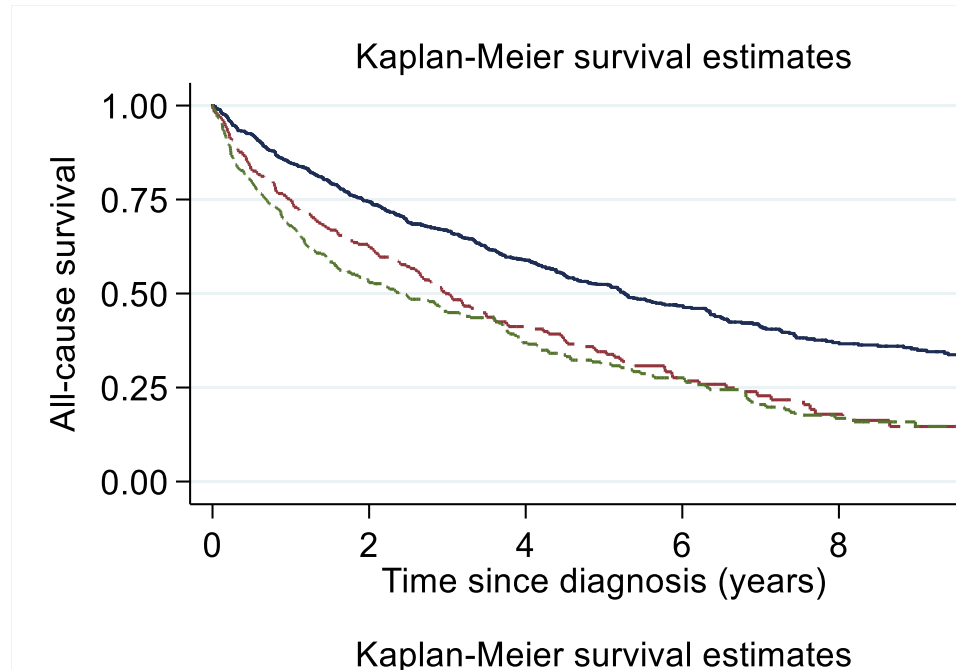
Inte möjligt för äldre >70
svårare för de med andra
sjukdomar



”vänta och se”



”cytostatika och
transplantation”

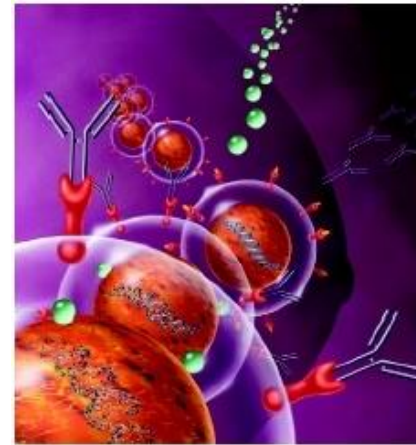
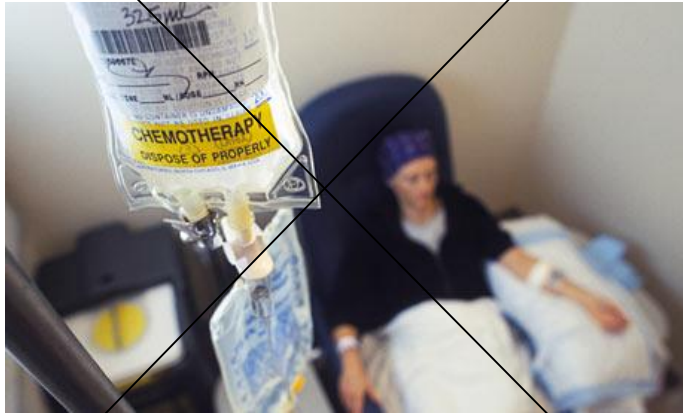


Överlevnad beror även av ålder och hur många andra
sjukdomar man har när man insjuknar. Är man
tidigare frisk är det lättare att tåla behandling
Glimelius I et al, Acceperat Br J Haematol 2019



UPPSALA
UNIVERSITET

Mantelcells lymfom – hur förbättrar vi?



Kanske kommer framtiden att gå ifrån traditionell cytostatika till nya målstyrda terapier? – de nya läkemedlen kommer säkerligen vara ett komplement till traditionell behandling med cytostatika, antikropp och stamcellstransplantation



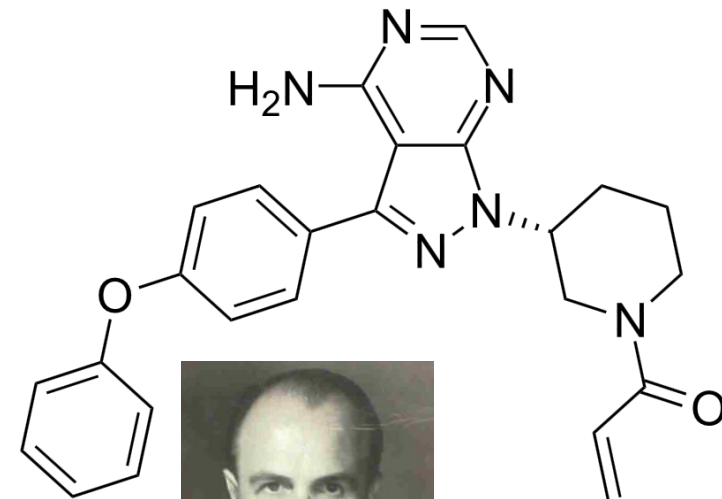
UPPSALA
UNIVERSITET

Nyheter

Imbruvica: Ibrutinib

Effekt vid återfall

Ska vi använda det vid första behovet
av behandling studeras nu?





UPPSALA
UNIVERSITET

Studier som pågår i Norden

	Younger (<65)	Elderly (≥65)
Första linjens behandling	TRIANGLE	ENRICH (NCRI, UK) Rand Phase II 1.R-CHEMO 2. R-I
Återfall	VALERIA Phase I/II	



UPPSALA
UNIVERSITET

Sammanfattning

Att bota Hodgkins lymfom vid första debut är bästa sättet att förhindra senbiverkningar

Glimelius I et al Cancer Medicine 2019

Satsa på uppföljning fokuserad på seneffekter från två år efter diagnos, fokusera på de som behövt återfallsbehandling

Glimelius I et al Cancer Medicine 2019

Fertilitetsbevarande åtgärder för kvinnor är framförallt till för att kunna bli gravid om ett återfall sker

Weibull C....Glimelius I, JCO 2018

Mantelcellslymfom en mer kronisk sjukdom där många nya läkemedel kommit in på senare år och troligtvis kommer att förändra behandlingen



UPPSALA
UNIVERSITET

Tack för inbjudan