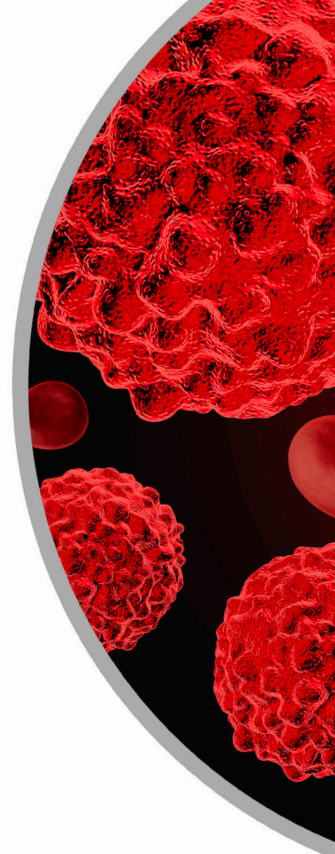


Nya studier och framgångsrika behandlingar av

Hodgkins lymfom



Framgångarna i behandling av Hodgkins lymfom (HL) fortsätter. Överlevnaden förbättras och allvarliga biverkningarna minskar. Några intressanta studier, nyligen publicerade, diskuteras i denna artikel författad av Hans Hagberg docent, överläkare, Onkologkliniken, Akademiska sjukhuset Uppsala, som är en följd av Hagbergs engagemang som opponent för Siri Eikeland.

Siri Eikeland från Norge disputerade under våren 2024 med avhandlingen ”Late-effects in Hodgkin’s lymphoma survivors after contemporary risk-adapted treatment”.

Siri studerade självrapporterade biverkningar med hjälp av ambitiösa frågeformulär hos överlevande personer med HL som behandlats under åren 1996 – 2004. Majoriteten hade fått begränsad strålbehandling (20–30 Gy) tillsammans med begränsade cytostatika (2–4 ABVD). Ett mindre antal hade fått mer intensiva cytostatika (BEACOPP) och enstaka patienter hade behandlats för återfall där autolog benmärgstransplantation kunde ingå. Resultatet visade hög rapportering av fatigue, 42% jämfört med historiska kontroller på drygt 10%. Riskfaktorerna var förvånansvärt inte associerat med sjukdomsutbredning eller given behandling utan kvinnligt kön, övervikt, låg utbildningsnivå och andra sjukdomar. Siri undersökte också primärvårdens uppfattning om läkarbesök långt efter given behandling. Att upptäcka återfall rapporterades som viktigaste uppgiften.

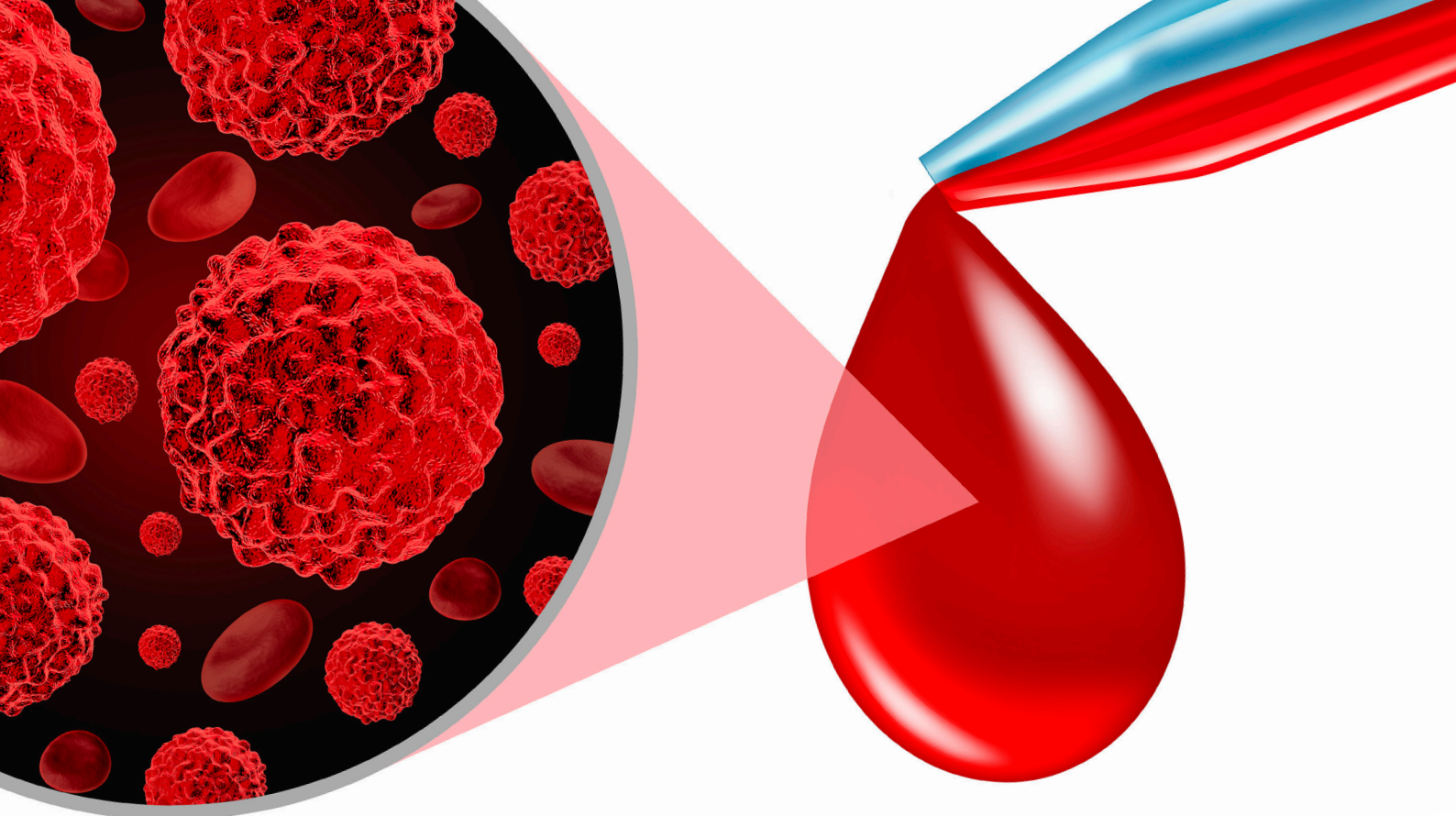
Ingemar Lagerlöf disputerade hösten 2023 med avhandlingen ”Survival and treatment related toxicity in classical Hodgkin’s lymphoma”.

Ingemar studerade HL-patienter behandlade under åren 1999–2015. De med begränsad sjukdom (stadium I-II), som är vanligast, hade nästan samma överlevnad som normalbefolkningen med förlorad överlevnad på endast 0,36 år/patient. Behandlingen bestod av ABVD x 2–4 och 20–30 Gy begränsad strålbehandling s.k.

”limited field”. Risken för biverkningar undersöktes med samkörning med nationella hälsoregister. Resultatet visade ingen ökning av tumörsjukdomar, en blygsam ökning av hjärt-kärlsjukdomar (30% ökning fr.a. trombosor) och en tydlig ökning av lungsjukdomar (80% ökning fr.a. astma). Ingemar menar att biverkningar har en tendens att bli överrapporterad i denna typ av studier eftersom HL-patienter hade haft mer kontakt med sjukvården. Ökningen av lungsjukdomar (fr.a. astma) skulle kunna bero på bleomycin som kan vara lungtoxiskt även i låga doser.

Daniel Molin med flera publicerade i Lancet i juli 2024, studien HD21 där escBEACOPP jämfördes mot BrECADD hos patienter med avancerad Hodgkins lymfom

I denna studie ingick >1000 patienter med avancerad sjukdom (stadium III-IV). Experiment-armen BrECADD (brentuximab-vedotin, etoposid, cyklofosamid, dakarbazin, dexamethason) randomiserades mot standard-armen escBEACOPP. Skillnaden mellan kurerna är att prokarbazin, vinkristin och bleomycin avlägsnats och ersatts av brentuximab-vedotin och dakarbazin. PET/CT efter två kurer avgjorde om totalt fyra eller sex kurer skulle ges. Studien visade att BrECADD hade signifikant bättre progressionsfri överlevnad och minskade återfall med 30 %. Dessutom kunde färre kurer ges i BrECADD-gruppen eftersom fler patienter hade normaliserat PET/CT efter 2 kurer jämfört med escBEACOPP. Toxiciteten var mindre för de som fick BrECADD



med färre dödsfall i biverkningar och bättre livskvalitet. Fertiliteten hos kvinnor studerades med hjälp av S-FSH. De som randomiserades till BrECADD hade betydligt bättre återhämtning av FSH, speciellt kvinnor >35 år med normalisering av FSH hos 83 % jämfört med 23 % för BEACOPP. Det målsökande läkemedlet brentuximab-vedotin (Adcetris), en antikropp mot CD30 med den inbyggda tubulihämmaren vedotin, är nyckeln till behandlingsframgången. Tidigare har brentuximab-vedotin använts vid återfall men har nu således flyttats fram till primärbehandling. Att få bort prokarbazin är nyckeln till att förbättra fertiliteten. Det är inte så ofta som kliniska randomiserade läkemedelsstudier både visar bättre effekt och mindre biverkningar.

Lancet har gått om New England Journal Medicine som den högst rankade kliniskt medicinska tidskrift i världen med "impact factor" på drygt 99.

Har dessa fynd praktisk betydelse?

Övergång till BrECADD för avancerad HL kan genomföras omedelbart i och med att det nyligen publicerade Nationella vårdprogrammet för HL har öppnat för detta med rådet: "BrECADD rekommenderas för patienter med svårigheter att tolerera BEACOPDac utifrån studien HD21". BEACOPDac är en variant av BEACOPP.

Hur skall man följa upp patienter nu när allvarliga biverkningar och återfall nästan helt försvunnit men där många patienter fortfarande inte mår bra och där studier har visat att regelbundna kliniska/radiologiska kontroller inte upptäcker återfall (Oreiro et al). Man kan till och med fråga sig om för mycket onkologiska kontrollerna koncentrerade på att hitta återfall befäster oro och därmed risk för fatigue. Studier pågår med målsättning att öka fysiska aktiviteten och därmed öka livskvaliteten.

Nationella vårdprogrammet för HL som nyligen uppdaterades har tagit hänsyn till dessa fynd. Vårdprogrammet rekommenderar nu att kliniska kontroller

på hematolog/onkolog-klinik för att hitta återfall bör begränsas till de första 2 åren. "Längre uppföljning kan behövas för ett fåtal patienter med hög risk för återfall och behandlingsbiverkningar" anges.

Framtid

Om man ser framåt så kommer troligen biverkningar fortsätta minska eftersom strålvolymer ytterligare minskat bland annat med hjälp av protoner. Brentuximab-vedotin kan införas även för begränsad sjukdom vilket innebär att de mer toxiska drogerna bleomycin och vinblastin kan utgå. Immunbehandling med PD-1 hämmare, som är effektiva vid recidiv, kan troligen vara en vinst även i primärbehandling och kan innebära minskad användning av cytostatika.



Text HANS HAGBERG

Docent, överläkare, Onkologkliniken,
Akademiska sjukhuset, Uppsala
hans.hagberg@akademiska.se

Förkortningar

ABVD = doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin

escBEACOPP = bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednisolon. BEACOPDac är en variant av escBEACOPP där prokarbazin är utbytt mot dakarbazin; BrECADD = brentuximab-vedotin, cyklofosfamid, doxorubicin, dakarbazin, dexametason.

Referenser

P Borchmann, Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomized, multicentre, parallel, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2024, 404:341-52.

I Lagerlöf, Limited but not eliminated, excess long-term morbidity in stage I-IIA Hodgkin lymphoma treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and limited-field radiotherapy. *J Clin Oncol* 2022; 40:1487-96

I Lagerlöf, No excess long-term mortality in stage I-IIA Hodgkin lymphoma patients treated with ABVD and limited field radiotherapy. *Br J Haematol*, 188:685-91

M.B Oreiro, SEGHI study: Defining the best surveillance strategy in Hodgkin lymphoma after first-line treatment. *Cancers* 2021 May 17;13(10):2412. doi 10.3390/cancers13102412

S Eikeland, Chronic fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma after contemporary risk-adapted treatment. *Acta Onc* 2023, VOL.62,NO.1,80-88 <https://doi.org/10.1080/0284186X.2023.2168215>