

## *Serier av samarbeten* – så ska kunskapen öka om mantelcellslymfom och Hodgkins lymfom

För att få till stånd tillräckligt stora studier krävs ofta internationella samarbeten för forskare som söker ny kunskap kring den heterogena tumörgruppen lymfom. Här beskriver docent **Ingrid Glimelius**, Uppsala universitet, hur hon i samarbete med andra driver forskningen framåt när det gäller främst mantelcellslymfom och Hodgkins lymfom.

**E**tt lymfom, skönt att det inte var en solid cancer tänker man när PAD-svaret kommer, här kan något göras för patienten! Men, trots allt är lymfom fortfarande en diagnos med allvarliga konsekvenser. Återfallen är svåra att bota och för de äldre patienterna kan behandlingen vara svår att tolerera. Hur är det med välbefinnandet år efter avslutad behandling?

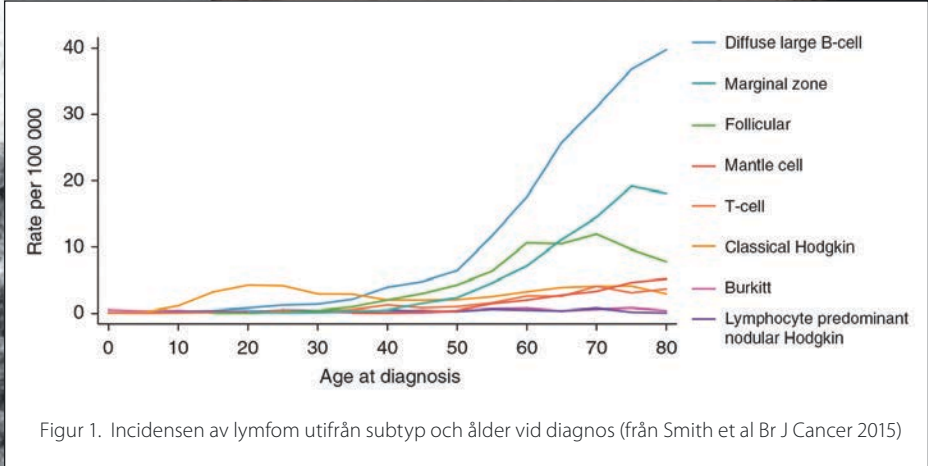
Medelåldern vid insjuknande i lymfom är strax under 70 år<sup>1</sup> och de flesta är över 50 år vid diagnosen (även om undantag finns för främst Hodgkins lymfom och Burkitt lymfom som dominerar hos dem under 40 år). Även om lymfom är en av de tio vanligaste maligniteterna i västvärlden, är det en väldigt heterogen grupp och de 80-tal olika varianterna som nu särskiljs gör att samarbeten i Sverige, Norden och även internationellt ofta är nödvändigt för att få ihop tillräckligt stora studier som kan ge tillförlitliga resultat.

I och med detta bedriver jag mycket av min forskning tillsammans med många fantastiska personer, vilket gör ar-

betet både stimulerande och spännande. Jag fokuserar främst på mantelcellslymfom och Hodgkins lymfom.

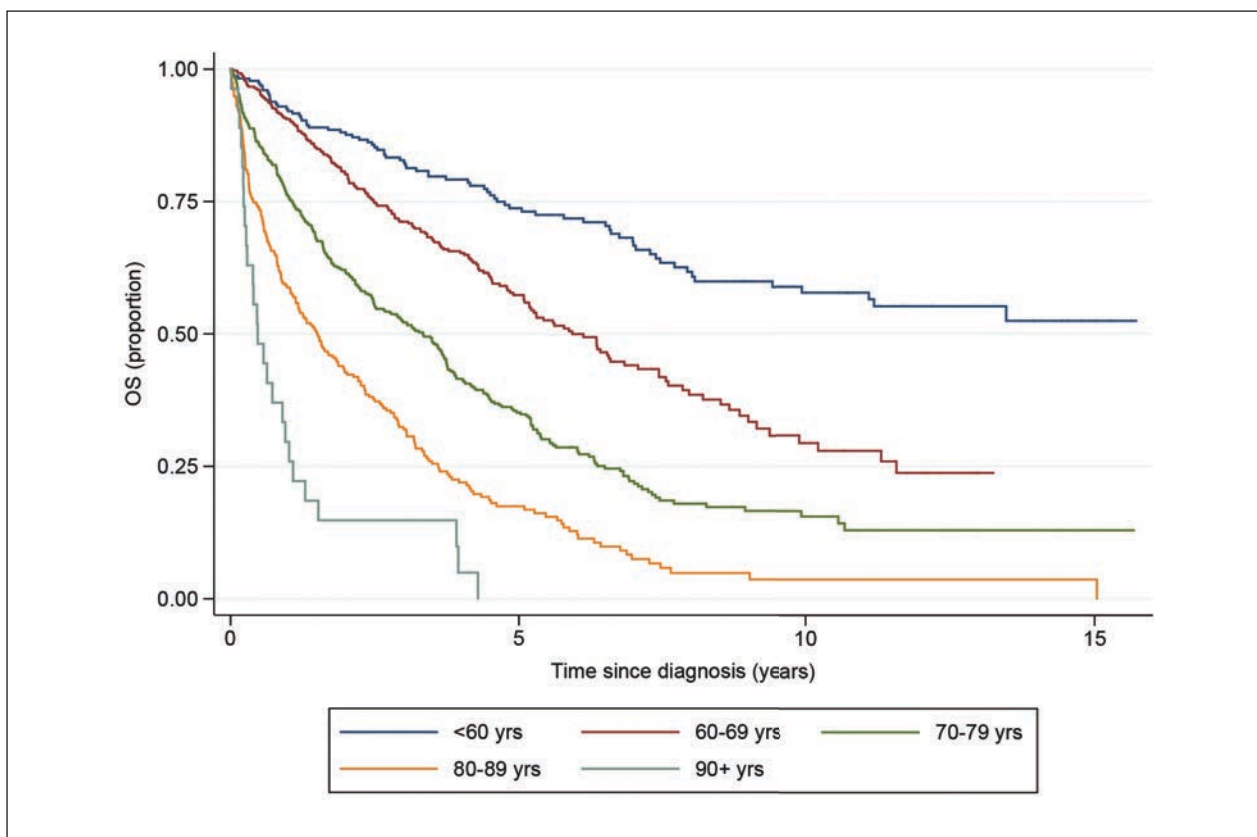
### **MANTELCELLSLYMFOM**

Mantelcellslymfom är en speciell undergrupp som drabbar cirka 140 personer/år i Sverige. På många sätt ter den sig som en snällare variant av lymfom, men förloppet är ofta mer aggressivt än man primärt borde förvänta. Vid symtom krävs väldigt intensiv behandling och att bota sjukdomen utan en allogen stamcellstransplantation är svårt, i princip omöjligt i dagsläget. Undantag med långsamväxande varianter av mantelcellslymfom finns också. Det är ofta svårt utifrån de kriterier vi känner till att förutsäga vilka som kommer att få ett aggressivt sjukdomsförlopp och vilka som har ett mer stillsamt sjukdomsförlopp. Här behövs ytterligare forskning som kartlägger sjukdomens biologi i förhållande till behandling och prognos.



Figur 1. Incidensen av lymfom utifrån subtyp och ålder vid diagnos (från Smith et al Br J Cancer 2015)

## ••• malignt melanom



Figur 2. Överlevnaden vid mantelcellslymfom utifrån ålder vid diagnos. (Glimelius I, Weibull C med data från svenska lymfomregistret, patienter diagnostiserade från 2000 och framåt).

### STANDARDBEHANDLING

I flera fall kan man initialt vid diagnosen, i frånvaro av symptom, ”vänta och se” innan man inleder terapi, för att sedan börja när symptom tillstöter. Standardbehandlingen för yngre patienter är sex kurer (rituximab (R)-CHOP alternerande med R-cytarabin) och därefter konsolidering med högdoscytostatika och autolog stamcellstransplantation. Nyligen började man också med tillägg av underhåll med rituximab. För äldre ges rituximab och cytostatika (R-CHOP) eller R-Bendamustin.

Den varierande prognosen kan bero av olika tumörbiologi, men sannolikt även av patientkaraktäristika såsom ålder, kön och associerad sjuklighet. Denna heterogenitet leder till utmaningar när man ska välja behandling, och många patienter klarar tyvärr inte den konventionella oftast intensiva cytostatika-behandlingen.

### NYA MÅLSTYRDA LÄKEMEDEL

Glädjande nog har det under senare år kommit ett antal nya målstyrda läkemedel för mantelcellslymfom, som i studier har visat god effekt. Speciellt tyrosinkinashämmaren ibrutinib, har sedan några år tillbaka funnits tillgänglig och är effektiv vid återfall av mantelcellslymfom. Nästa generations tyrosinkinashämmare, så som acalabrutinib testas också. Nyligen har även läkemedlet venetoklax, som är en Bcl-2-hämmare visat effekt i studier. Således har verktygen för behandling utökats.

På grund av svårighet att tolerera intensiva cytostatika och framförallt en stamcellstransplantation för äldre så tes-

tar vi nu inom Nordiska Mantelcellslymfomgruppen om dessa målstyrda läkemedel är effektivare och mer tolerabla än cytostatika även i primärbehandlingen. Det är viktigt att det testas inom ramen för kliniska prövningar då även de nya drogerna har en del allvarliga biverkningar, så som den ökade risken för förmaksflimmer men även andra hjärtarytmier av ibrutinib. För sena biverkningar finns det ännu ofullständig kunskap.

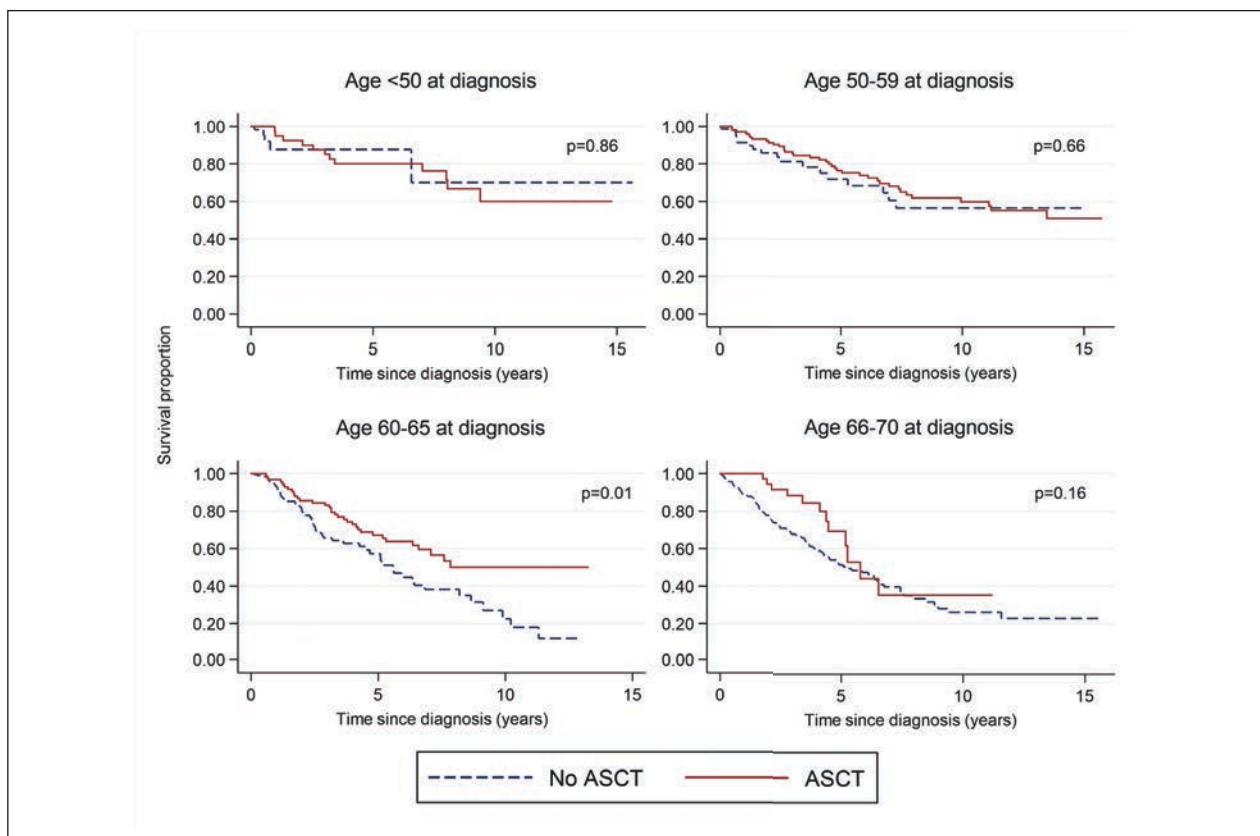
Immunterapi med till exempel checkpoint-inhibitorer har hittills inte fått något stort genomslag vid mantelcellslymfom. CAR-T-cellsterapi har dock givits med påvisade responser och testas nu i studier. Mikromiljön i tumörerna förefaller ha betydelse för tumörutveckling och prognos. Birgitta Sander på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge med kollegor har studerat biologin vid mantelcellslymfom i många år<sup>2</sup>, såsom även gruppen i Lund och Köpenhamn<sup>3</sup>, där bland annat p53-uttryck och TP53-mutationer i tumörerna är förenade med sämre prognos. Här tror jag att om man ökar kunskapen om tumörbiologin ytterligare så kan det leda till att nya terapeutiska möjligheter kan introduceras inom en snar framtid. Det handlar sannolikt både om nya kombinationsbehandlingar, eventuellt CAR-T-cellsterapi för utvalda individer, och optimering av redan existerande terapier.

### EPIDEMIOLOGISKA REGISTERSTUDIER

#### Associerad sjuklighet

Via cancerrapidemiologigruppen, vid enheten för klinisk epidemiologi vid Karolinska Institutet och i samarbete med

## ●●● malignt lymfom



Figur 3. Överlevnad för transplanterade jämfört med icke transplanterade mantelcellslymfompatienter i olika åldersgrupper, ASCT = autolog stamcellstransplantation.

Lunds universitet och Uppsala universitet gör vi populationsbaserade studier på mantelcellslymfompatienter. Vi har nyligen visat att nära hälften (44 procent) av de som diagnostiseras med mantelcellslymfom i Sverige redan har en annan sjukdom och för 28 procent av alla fanns redan allvarlig komorbiditet vid diagnosen (manus inskickat). Detta understryker det kliniska intrycket att cytostatika onekligen kan vara svårt att ge. I samma studie ser vi att majoriteten av de som insjuknade i mantelcellslymfom (76 procent) dog senare av sitt lymfom (och inte av komorbiditeten) vilket talar för att den lymfomspecifika behandlingen behöver ges (trots komorbiditet). Risken att dö av lymfom snarare än komorbiditet var mest uttalad för män. Bland kvinnor med komorbiditet såg vi att sannolikheten att dö i lymfom var lägre, vilket vid en till synes långsamt progredierande sjukdom och frånvaro av symtom eventuellt talar för att man kan vara mer frikostig med ”vänta och se”-strategi för kvinnor med komorbiditet.

### Selektion till transplantation

Vi har även undersökt kliniska och sociodemografiska karakteristika hos de individer som selekteras till en autolog stamcellstransplantation i primärbehandlingen (idag den gängse rekommenderade terapin).

Bland 670 mantelcellslymfompatienter mellan 22 och 70 års ålder var det drygt hälften som inte genomgått en transplantation och 38 procent av de som var yngre än 65 år. För yngre (<60 år) sågs ingen försämrad överlevnad för de som

inte transplanterades. Gruppen som inte transplanterades hade en mer stillsam sjukdomsbild (med lägre stadium och färre riskfaktorer). Däremot bland de som var mellan 60 och 65 år var överlevnaden sämre för de som inte transplanterades (Figur 3). Personer som var ogifta till skillnad från gifta personer hade lägre sannolikhet att bli transplanterade. Även för de med andra associerade sjukdomar sågs en lägre chans att selekteras till en transplantation (abstract inskickat till ASH 2019).

Vi vill nu vidare kartlägga gruppen mantelcellslymfompatienter diagnostiserade i Sverige och undersöka vilken primärbehandling som givits, dess effekt samt effekterna av recidivbehandling. Detta görs som en nationell genomgång och förhoppningen är att komma till insikt om till exempel i vilken ordning behandlingen är bäst att ge och vilka mekanismer som styr behandlingsval.

### KLINISKA STUDIER INOM NORDISKA MANTELCELLSLYMFOMGRUPPEN

#### ENRICH-studien, en randomiserad fas III-studie för mantelcellslymfom patienter >60 år

Parallellt med registerstudierna, är jag svensk koordinator för en internationell randomiserad fas III-studie, där effekten av tyrosininhämmaren ibrutinib i kombination med antikroppen rituximab, det vill säga ett cytostatikafritt alternativ (A), jämförs med standardbehandling (B). I Nor-

den har vi hittills inkluderat 56, varav 39 i Sverige (augusti 2019). Denna studie drivs som ett samarbete mellan England och Nordiska Mantelcellslymfomgruppen (där professor Mats Jerkeman i Lund är ordförande). Hypotesen är att den kontinuerliga behandlingen med ibrutinib och rituximab ska ge längre sjukdomsfri överlevnad. Studien som är öppen för inklusion drivs på flera orter i Sverige (Luleå, Umeå, Uppsala, Stockholm, Linköping, Göteborg, Halmstad, och Lund).

#### ENRICH-studien

(A) Behandlingsarm: ibrutinib med rituximab (IR)
(B) Kontrollarm: cytostatika med rituximab (R-Bendamustin/R-CHOP)

#### TRIANGEL-studien – primärbehandling för patienter <65 år

Inom den nordiska mantelcellsgruppen drivs även TRIANGEL-studien som är för yngre patienter, där också effekten av ibrutinib i kombination med standardbehandling testas som alternativ till dagens standardbehandling. Detta är en mycket stor europeisk samarbetsstudie där det planeras att inkludera upp till 870 patienter. Frågor man vill besvara är om det nya läkemedlet ibrutinib är så effektivt att autolog stamcellstransplantation inte behövs, om standardterapi är lika effektiv, eller om det är en kombination av standardterapi och ibrutinib som ger mest nytta.

#### VALERIA-studien – recidivbehandling alla åldrar

Inom den nordiska mantelcellsgruppen drivs även VALERIA-studien som är för patienter med återfall av sjukdomen, där kombinationer av nya målstyrda läkemedel testas. Ansvarig huvudprövare är Mats Jerkeman, Lund. Här undersöks om läkemedlet, venetoklax (en Bcl-2-hämmare) givet i kombination med revlemid (ett immunmodulerande läkemedel) i en stop-and-go-studie är effektivt. Det vill säga vi behandlar patienterna kontinuerligt fram tills vi visar att sjukdomen inte längre är mätbar i blod och benmärg och för att hitta minimal residual disease tar vi kontinuerliga prover. Då ingen sjukdom längre är mätbar görs paus med läkemedlen och patienterna följs var tredje månad för att vid behov kunna återstarta samma terapi igen om sjukdomen kommer tillbaka.

Jag ser mycket fram emot resultaten av alla dessa tre kliniska behandlingsstudier och hoppas att de olika nya målstyrda läkemedlen kan komma att förbättra prognosen.

#### Biologiska studier

Jag har i många år studerat tumörmikromiljön tillsammans med lymfomgruppen vid Uppsala universitet. Vi har sett att tumörmikromiljön kraftigt bidrar till tumörutveckling och prognos i en serie studier<sup>4</sup>. Nu vill jag även kartlägga tumörmikromiljön vid mantelcellslymfom för att utöka kunskapen om målceller för framtida terapier, inklusive immunterapi. Med bättre insikter i heterogenitet vid mantelcellslymfom förväntar jag underlättat terapival i framtiden, och kanske kan målstyrda terapier mot även mikromiljön bli verk-

lighet vid mantelcellslymfom, vilket det redan är vid Hodgkins lymfom.

#### HODGKINS LYMFOM

Även sjukdomen Hodgkins lymfom har jag studerat i många år tillsammans med lymfomgruppen i Uppsala, svenska Hodgkinlymfomgruppen och cancerteepidemiologigruppen på Karolinska Institutet. Vid Hodgkins lymfom är idag överlevnaden för en patient under 50 väldigt god, med en relativ överlevnad på över 95 procent, det vill säga avsevärt bättre än för mantelcellslymfom och majoriteten andra maligna sjukdomar. Det finns dock kvarstående utmaningar även vid Hodgkins lymfom:

**1. De äldre patienterna<sup>5</sup>** (som egentligen inte är så gamla) för redan över 50 sjunker överlevnaden, framförallt beroende på svårigheter att tolerera de intensiva cytostatika som krävs för bot.

**2. De som får återfall<sup>6</sup>** De 85 procent som aldrig återfaller har en relativ överlevnad i stort sett identiskt med normalbefolkningen, men de 15 procent som får återfall har fortfarande en kraftigt ökad risk att dö.

**3. De som drabbas av sen-effekter av behandlingen<sup>7</sup>.** Eftersom Hodgkins lymfom-patienterna ofta är unga vid diagnos, kommer de leva länge med konsekvenserna av den botande cytostatikan och strålbehandlingen som ges.

För dessa grupper har vi under många år försökt belysa var de största problemen finns för att föra kunskapen framåt. Trender i samhället kommer av och till upp där enstaka individer tycker att Hodgkins lymfom är en så stillsam sjukdom att man i och med det till och med vill undvika behandling (eftersom man är rädd för biverkningar). Detta är dock en dödlig sjukdom om den inte behandlas och detta är således fel väg att gå. Recidiven är utmaningen prognostiskt men även här har framgångar skett under senare år. Checkpoint-inhibitorer (nivolumab och pembrolizumab) och brentuximab-vedotin, det vill säga en CD30-antikropp med ett cytostatikakonjugat (MMAE) bundet till sig, har haft stort genomslag vid behandling av återfall<sup>8</sup>, och används idag i klinisk rutin.

Primärbehandlingen, med konventionella cytostatika (ABVD) eller (BEACOPP) och strålbehandling botar de flesta och även om biverkningar föreligger så är det återfallsbehandlingen som är den allvarligaste risken för att utveckla sena biverkningar enligt flera av de genomgångar vi publicerat. Hela syftet är alltså att behandla så mycket att återfall förhindras, men inte mer, för att den tidigare sjuke ska må så bra som möjligt i framtiden.

I samarbete med Danmark har vi nyligen visat att en liten andel av barn och unga vuxna som haft Hodgkins lymfom är de som driver översjukligheten många år efter terapi men för den stora majoriteten, sågs inga extra inläggningar för allvarliga komplikationer, och väldigt få läkarbesök för andra diagnoser även många år efter en Hodgkin-behandling. Även om vissa drabbas väldigt hårt av ett brett panorama av sena effekter, som inte bara utgörs av de traditionellt väl-

## ••• malignt lymfom

kända sekundära maligniteterna och hjärtsjuklighet, utan även infektioner, endokrina sjukdomar, genitourinära problem, skador etc. så förefaller det som att de allra flesta överlevarna mår bra.

### BARNAFÖDANDE OCH CANCER

I ett samarbete med Caroline Weibull och kollegor vid Karolinska Institutet har vi studerat en annan specifik situation vid Hodgkins lymfom, då Hodgkins lymfom debuterar i barnafödande ålder. Tidigare givna cytostatikakombinationer (främst MOPP) har varit besvärliga ur ett fertilitetshänseende, och kvinnor har haft svårt att bli gravida efter genomgången behandling, medan modern terapi har visat sig tolereras bättre. I en studie visade vi att barnafödandet för de kvinnor som var återfallsfria initialt var nedsatt de första tre åren efter behandlingen, men därefter återhämtade sig och barnafödandet hamnade helt i nivå med normalbefolkningen<sup>9</sup>. Vi har även visat att risken för återfall inte ökade om kvinnorna genomgick en graviditet<sup>10</sup>.

Inom fältet graviditet och cancer, bedriver jag tillsammans med Camilla Sköld och kollegor vid Uppsala universitet idag även studier som syftar till att belysa en graviditets påverkan på framtida cancer-risk för modern (till exempel har vi nyligen visat att hos kvinnor som fött barn sågs en bättre skyddande effekt för äggstockscancer ju längre graviditetslängd man hade haft vid sin/sina graviditeter, upp till fullgångna graviditeter)<sup>11</sup>.

Sammanfattningsvis är alltså möjligheterna för att få barn efter en genomgången behandling vid just Hodgkins lymfom mycket god, och en graviditet är inte av ondo för risken för återfall.

Vi befinner oss i en tid med snabb medicinsk utveckling. Det är en ynnest att få vara med och studera dessa ovanliga sjukdomar där nya behandlingar samt förfining av äldre metoder kan implementeras och studeras. Alla fantastiska forskningssamarbeten gör arbetet än mer stimulerande och jag kan inte nog tacka mina kollegor och även de patienter

### NÅGRA AV DE NYA LÄKEMEDEL SOM IDAG ANVÄNDS VID MANTELCELLSLYMFOM OCH HODGKINS LYMFOM

**Ibrutinib** – en tyrosinkinashämmare som hämmar Brutons tyrosinkinaser och som är effektiv vid återfall av mantelcellslymfom. Testas i studier i primärbehandlingen. Även godkänt för kronisk lymfatisk leukemi.

**Venetoklax** – en Bcl-2 receptor inhibitor som testas vid återfall av mantelcellslymfom. Även godkänt för kronisk lymfatisk leukemi.

**Revemid** – ett immunmodulerande läkemedel (IMiD) som känts till längre och används vid återfall av mantelcellslymfom som nu testas i kombination med andra målstyrda läkemedel.

**Nivolumab/Pembrolizumab** – PD-1-hämmare som är effektiva vid återfall av Hodgkins lymfom.

**Brentuximab vedotin** – en CD30-antikropp med en "cytostatiska bomb" (MMAE) påkopplad till sig som även den är effektiv vid återfall av Hodgkins lymfom. Även godkänt för T-cellslymfom.

som bidrar. Jag ser fram emot att under de år som Cancerfonden finansierar min lön som forskare fortsätta med dessa projekt och förhoppningsvis bidra till en bättre behandling och prognos för lymfompatienter.

### REFERENSER

1. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *British journal of cancer*. 2015;112(9):1575-84.
2. Sander B, Quintanilla-Martinez L, Ott G, Xerri L, Kuzu I, Chan JK, et al. Mantle cell lymphoma-a spectrum from indolent to aggressive disease. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2015.
3. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017;130(17):1903-10.
4. Hollander P, Amini RM, Ginman B, Molin D, Enblad G, Glimelius I. Expression of PD-1 and PD-L1 increase in consecutive biopsies in patients with classical Hodgkin lymphoma. *PloS one*. 2018;13(9):e0204870.
5. Bjorkholm M, Weibull CE, Eloranta S, Smedby KE, Glimelius I, Dickman PW. Greater attention should be paid to developing therapies for elderly patients with Hodgkin lymphoma-A population-based study from Sweden. *European journal of haematology*. 2018;101(1):106-14.
6. Glimelius I, Ekberg S, Jerkeman M, Chang ET, Bjorkholm M, Andersson TM, et al. Long-term survival in young and middle-aged Hodgkin lymphoma patients in Sweden 1992-2009-trends in cure proportions by clinical characteristics. *American journal of hematology*. 2015;90(12):1128-34.
7. Glimelius I, Englund A, Rostgaard K, Smedby KE, Eloranta S, de Nully Brown P, et al. Distribution of hospital care among pediatric and young adult Hodgkin lymphoma survivors-A population-based cohort study from Sweden and Denmark. *Cancer Med*. 2019.
8. Glimelius I, Diepstra A. Novel treatment concepts in Hodgkin lymphoma. *Journal of internal medicine*. 2017;281(3):247-60.
9. Weibull CE, Johansson ALV, Eloranta S, Smedby KE, Bjorkholm M, Lambert PC, et al. Contemporarily Treated Patients With Hodgkin Lymphoma Have Childbearing Potential in Line With Matched Comparators. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(26):2718-25.
10. Weibull CE, Eloranta S, Smedby KE, Bjorkholm M, Kristinsson SY, Johansson AL, et al. Pregnancy and the Risk of Relapse in Patients Diagnosed With Hodgkin Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015.
11. Skold C, Borge T, Ekbom A, Engeland A, Gissler M, Grotmol T, et al. Preterm delivery is associated with an increased risk of epithelial ovarian cancer among parous women. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2018;143(8):1858-67.

INGRID GLIMELIUS, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, INGRID.GLIMELIUS@IGP.UU.SE

