

Unga med Hodgkins lymfom

*har låg risk
för återfall
– efter två år*

Behandlingen av Hodgkins lymfom är nu så effektiv att unga patienter som inte får återfall inom två år efter avslutad behandling har en förväntad överlevnad som liknar den i befolkningen. Det visar en ny studie som genomförts av forskare vid Karolinska Institutet i samarbete med forskare vid Aalborgs universitetssjukhus i Danmark och Radiumhospitalet i Oslo. Studien refereras här av **Karin Ekström Smedby**, specialistläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset och lektor vid Karolinska Institutet.

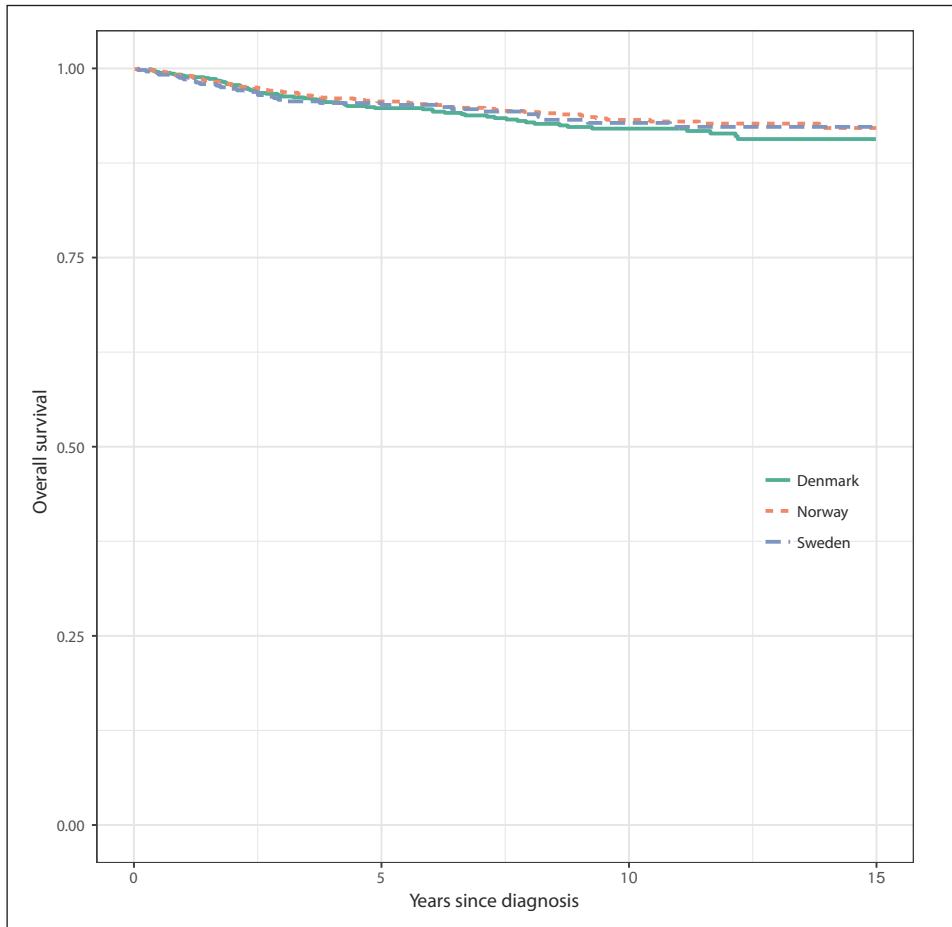


Hodgkins lymfom är en relativt ovanlig malign sjukdom som drabbar cirka 200 personer per år i Sverige. Majoriteten av patienterna (cirka 130) får dock sin diagnos före 40 års ålder vilket gör att det är en av de vanligaste maligniteterna hos unga vuxna. Utan behandling leder sjukdomen till döden, men med intensiv cytostatika- och/eller strålbehandling kan de flesta idag botas. Den relativa 5-årsöverlevnaden på 1960-talet var cirka 40 procent men med intensiv kombinationsbehandling har den gått upp till i snitt över 80 procent och hos yngre till över 90 procent på senare år¹.

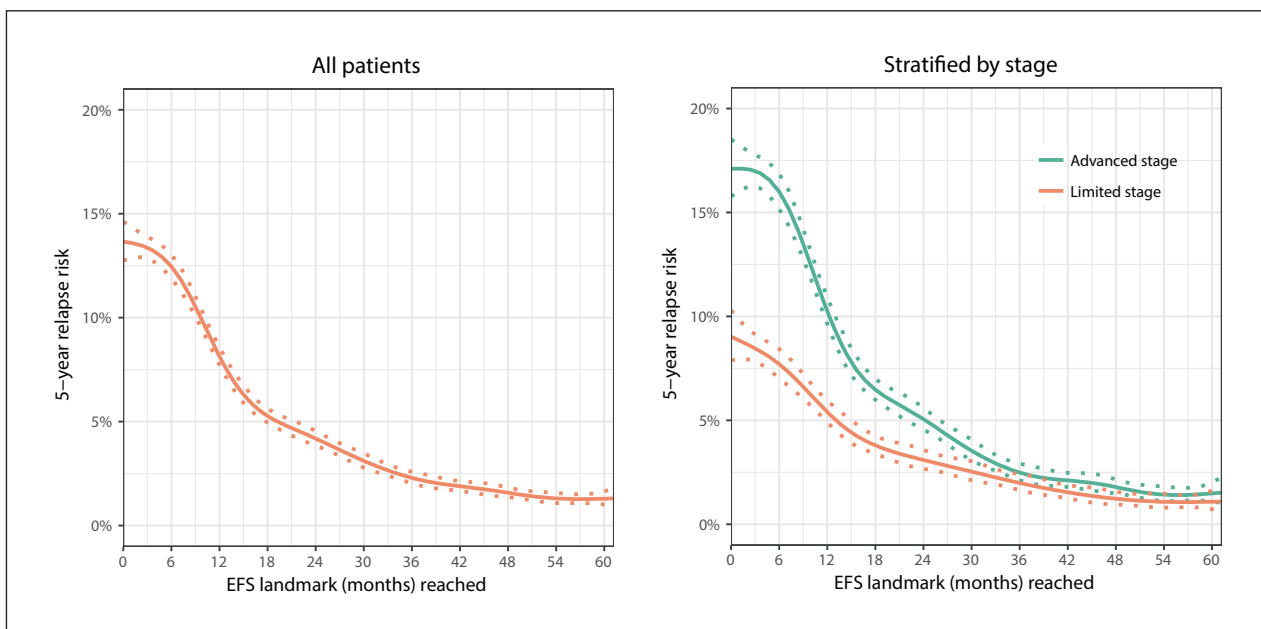
I takt med att prognosen stadigt förbättrats har det blivit viktigt att också förstå risker för allvarliga seneffekter av behandlingen (så som hjärtsjukdom och sekundär malignitet), särskilt bland yngre patienter med lång återstående livslängd, och försöka balansera behandlings-scheman för att minska sen-biverkningarna utan att äventyra effekten.

I en kanadensisk studie omfattande drygt 1 400 patienter med Hodgkins lymfom i åldrarna 18–69 år jämfördes mortaliteten bland patienterna med mortaliteten i en matchad kontrollgrupp i befolkningen. Från denna studie rapporterades en kvarstående ökad risk att dö även ett antal år efter

●●● malignt lymfom



Figur 1. Överlevnad bland unga med Hodgkins lymfom diagnostiserade 2000–2013 i Sverige, Danmark och Norge³.



Figur 2. Risk för primärprogressiv sjukdom och recidiv under de närmaste 5 åren räknat från diagnos och framåt (EFS= event-free survival) bland alla patienter och uppdelat på stadium vid diagnos³.

genomförd Hodgkin-behandling både hos patienter diagnostiserade i tidigare och sena stadier².

RETROSPEKTIV KOHORTSTUDIE

För att ta reda på hur den förväntade livslängden och risken

för återfall vid Hodgkins lymfom ser ut bland unga patienter i Norden, genomförde vi en retrospektiv observationell kohortstudie i Sverige, Danmark och Norge av patienter med klassiskt Hodgkins lymfom diagnostiserade i åldrarna 19–49 år mellan år 2000 och 2013³. Med hjälp av kvalitets-

” Sammanfattningsvis bekräftar denna ”real-world”-studie från de nordiska länderna att det överlag går mycket bra för unga patienter med klassiskt Hodgkins lymfom som behandlats under 2000-talet i klinisk rutin.

register för lymfom i de tre länderna kunde 2 582 unga patienter identifieras. Genom länkning av kvalitetsregistren mot befolkningsregister i respektive land inhämtades information om dödsfall till och med 2015 i Sverige och till och med 2016 i Danmark och Norge. Återfall identifierades via kvalitetsregistren, länkning mot nationella patientregister och med kompletterande journalgenomgång. Bland de 2 582 patienterna hade 43 procent diagnostiserats i tidigt stadium (Ann-Arbor IA-IIA) och 56 procent i avancerat stadium (IIB-IV). Något fler patienter hade avancerat stadium vid diagnos under den senare delen av studieperioden, sannolikt på grund av ökad användning av PET-CT för att kartlägga sjukdomsutbredning vid diagnos. De flesta patienter fick cytostatika-behandling med ABVD (69,5 procent, mellan 2 och 8 kurer), medan cirka 12 procent behandlades med BEACOPP (6–8 kurer). Ett mindre antal patienter fick PET-styrd behandling med först ABVD och sedan BEACOPP i enlighet med RATHL-studien (”Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma”) som genomfördes under den senare delen av studieperioden⁴. Denna grupp var för liten för att följas upp i den aktuella studien.

Fem-årsöverlevnaden var 95 procent i hela gruppen och lika hög i varje land (Figur 1). Risken för primärt behandlingsrefraktär sjukdom eller återfall i Hodgkins lymfom var 13 procent från diagnos och 5 år framåt (med likadana siffror i varje land även här).

SÅ SÅG ÅTERFALLSRISKEN UT

Majoriteten av alla återfall (medräknat behandlingsrefraktär sjukdom) inträffade under de första 2 åren från diagnos, vilket är i linje med den tidigare beskrivna kanadensiska studien². I analyser av hur återfallsrisken förändrades under uppföljningstiden såg vi att en återfallsrisk på 4 procent kvarstod bland patienter som var fortsatt sjukdomsfria 2 år efter diagnos (Figur 2). En risk för återfall på endast 1 procent återstod efter 5 års sjukdomsfrihet från diagnos. I den tidigare kanadensiska studien kvarstod en återfallsrisk på 5,6 procent efter 2 år, men patienterna var lite äldre i den studien vilket kan ha bidragit till en högre skattning.

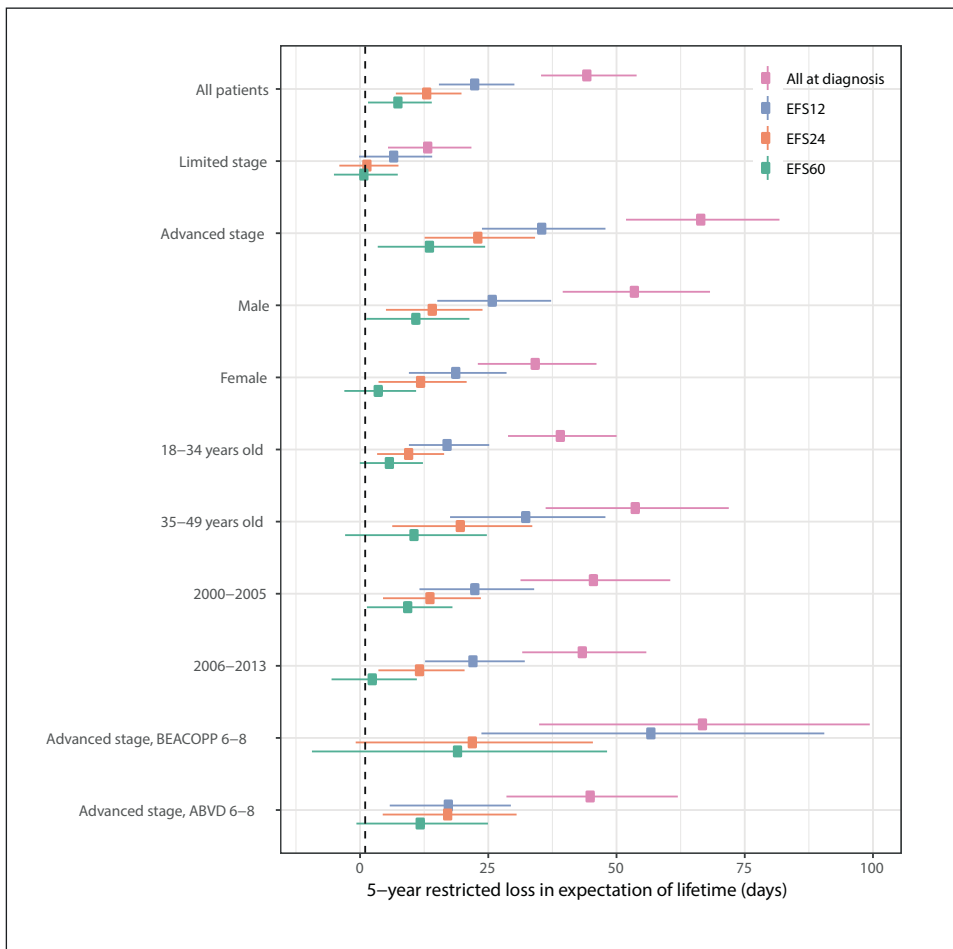
Räknat från diagnos, i vår studie, var återfallsrisken dubbelt så hög hos de patienter som diagnostiserats i avancerat stadium, som hos de med lågt stadium. Efter 2–3 års uppföljning var dock risken för återfall lika låg i båda grupperna (Figur 2). Återfallsrisken var vidare lägre under den senare delen av studieperioden (2006–2013 jämfört med 2000–2005), vilket delvis kan bero på en mer adekvat stadiindelning och behandling under den senare delen. Intressant nog var återfallsrisken för högriskpatienter selekterade till BEACOPP-behandling inte större än för de som selekterats till ABVD-behandling, trots att de som erhållit BEACOPP-behandling som förväntat hade fler riskfaktorer för återfall. I kompletterande analyser av förlust av förväntad livslängd 5 år framåt sågs inga förluster för patienter diagnostiserade i lågt stadium som var fortsatt sjukdomsfria efter 2 år, medan en viss förlust i förväntad livslängd fortfarande kunde observeras efter 2 års sjukdomsfrihet bland de som diagnostiserats i avancerat stadium (Figur 3).

” Resultaten är värdefulla för patienter, anhöriga och vårdgivare och utgör underlag för information om återfallsrisk som en funktion av uppföljningstid och för planering av kontrollbesök.

GÅR BRA FÖR UNGA PATIENTER

Sammanfattningsvis bekräftar denna ”real-world”-studie från de nordiska länderna att det överlag går mycket bra för unga patienter med klassiskt Hodgkins lymfom som behandlats under 2000-talet i klinisk rutin. Glädjande nog var risken för återfall mycket låg bland patienter som var sjukdomsfria två år efter diagnos. Från den tidpunkten och framåt var avancerat stadium inte längre förenat med en högre återfallsrisk än lågt stadium, det vill säga sjukdomsstadium vid diagnos tappade i prognostisk betydelse under uppföljningstiden. Resultaten är värdefulla för patienter, anhöriga och vårdgivare och utgör underlag för information om återfallsrisk som en funktion av uppföljningstid och för planering av kontrollbesök. I en tidigare genomgång har det även visats att de flesta återfall inte detekteras via rutinmässiga röntgenundersökningar vid kontrollåterbesök⁵. Resultaten ger stöd för att koncentrera kontrollbesök i syfte att upptäcka återfall hos patienter som uppnått komplett remission på behandling till de första 2 åren efter diagnos. Dock vet vi sedan tidigare att patienterna efter längre tid (>10 år) kan drabbas av senkomplikationer av behandlingen varför kontrollbesök i vården för att identifiera och hantera dessa bör planeras in längre fram. I det senaste reviderade svenska vårdprogrammet för Hodgkins lymfom har man nu med

●●● malignt lymfom



Figur 3. Förlust av förväntade levnadsdagar de närmaste 5 åren bland alla patienter och utifrån kliniska och demografiska karaktäristika från diagnos och bland patienter som är i remission efter 12, 24 och 60 månader (EFS=even-free-survival)³.

stöd bland annat av denna studie, föreslagit att kontrollbesöken för återfall begränsas till de första två åren (från tidigare 5 år), och att därefter på längre sikt genomföra riktade kontroller för sena biverkningar (så som till exempel mammografi för kvinnor som erhållit strålbehandling där fälten omfattar bröstvävnad).

Styrkor i den aktuella studien är det stora oselektade patientmaterialet och möjligheten att följa upp kliniskt relevanta patientgrupper baserat på sjukdomskaraktäristika och behandling. En svaghet är att enstaka återfall kan ha missats om registreringen varit ofullständig. Resultaten var dock mycket lika i de tre länderna vilket stärker tillförlitligheten. Vidare hade vi inte möjlighet att göra en fullständig värdering av hur eventuella senkomplikationer kan komma att påverka patienternas livslängd då patienter som diagnostiserats och behandlats från år 2000 och framåt hittills max kan följas i 20 år och biverkningarna kan uppträ-

da senare än så. Men de aktuella resultaten inger stort hopp om att vi är på fortsatt rätt väg.

REFERENSER:

1. Glimelius I, Ekberg S, Jerkeman M 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* 90, 1128-34, 2015.
2. Hapgood G, Zheng Y, Sehn LH et al. Evaluation of the Risk of Relapse in Classical Hodgkin Lymphoma at Event-Free Survival Time Points and Survival Comparison With the General Population in British Columbia. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 20;34(21):2493-500.
3. Biccler JL, Glimelius I, Eloranta S et al. Relapse risk and loss of lifetime after modern combined modality treatment for young Hodgkin lymphoma patients: A Nordic Lymphoma Epidemiology Group study. *J Clin Oncol*. 2019 Mar 20;37(9):703-713.
4. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al: Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 374:2419–2429, 2016
5. Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P et al. No survival benefit associated with routine surveillance imaging for Hodgkin lymphoma in first remission: a Danish-Swedish population-based observational study. *Br J Haematol*. 2016 Apr;173(2):236-44.

KARIN E SMEDBY, SPECIALISTLÄKARE, PATIENTOMRÅDE HEMATOLOGI, PATIENTFLÖDE LYMFOM, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, LEKTOR, AVD FÖR KLINISK EPIDEMIOLOGI, INST FÖR MEDICIN SOLNA, KAROLINSKA INSTITUTET, KARIN.EKSTROM.SMEDBY@KI.SE

