

HODGKIN LYMFOM

Klinik och behandling tidiga stadier



Marzia Palma, överläkare, docent
Lymfom enhet, ME Hematologi
Karolinska Universitetssjukhuset

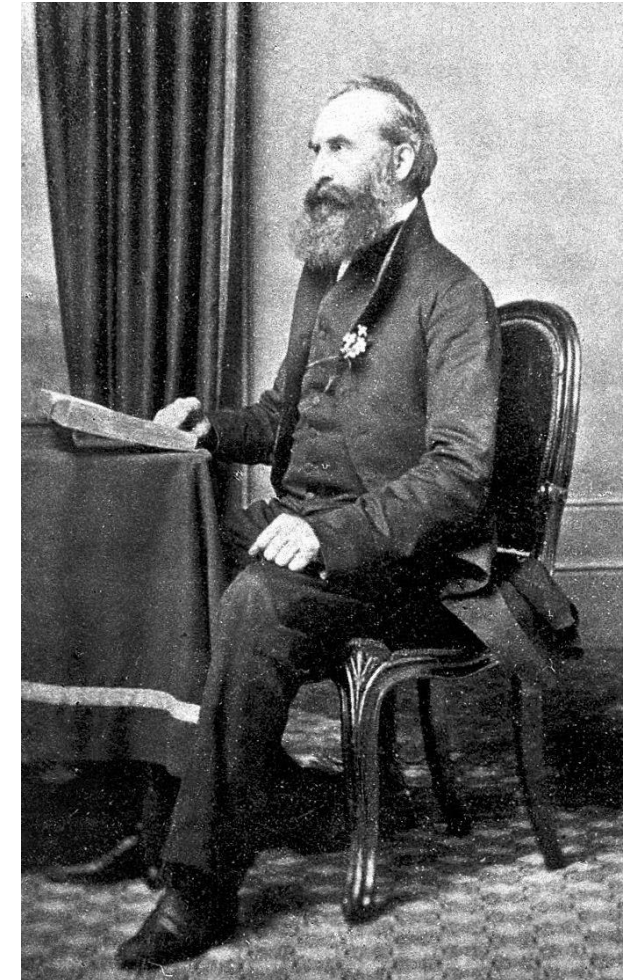
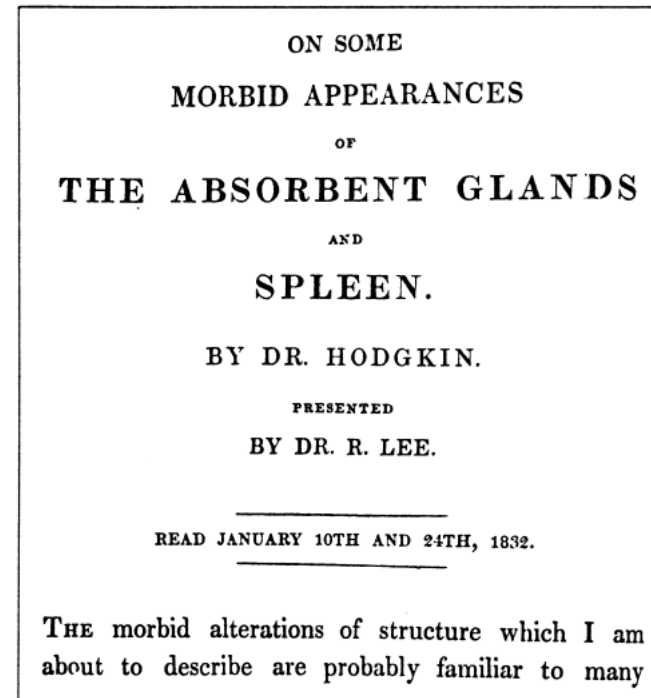


**Karolinska
Institutet**

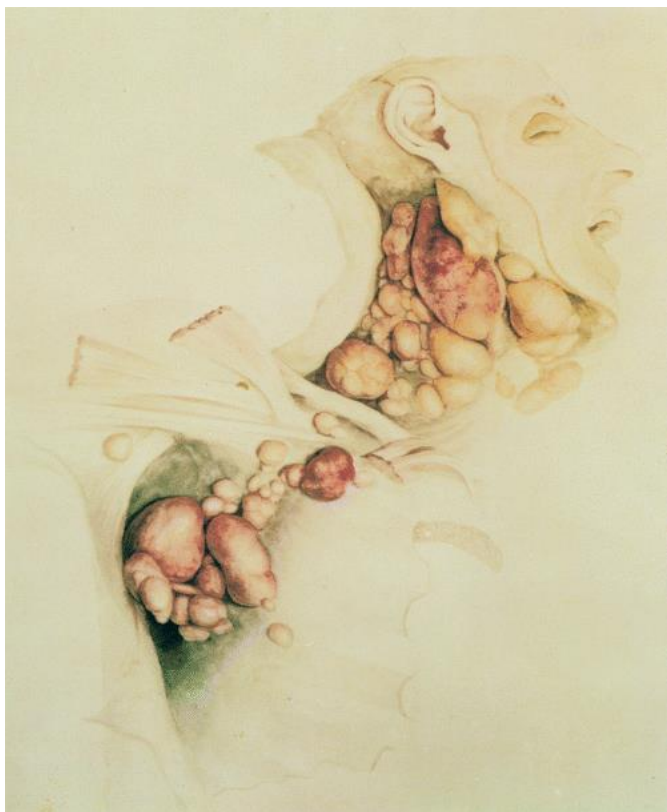
KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

Thomas Hodgkin (1798 – 1866)

- Brittisk läkare, patolog
- 1832 beskrev den sedermera efter honom uppkallade Hodgkin lymfom



“Hodgkin disease”(1865)



CASES OF

ENLARGEMENT OF THE LYMPHATIC
GLANDS AND SPLEEN,

(OR, HODGKIN'S DISEASE.)

WITH REMARKS.

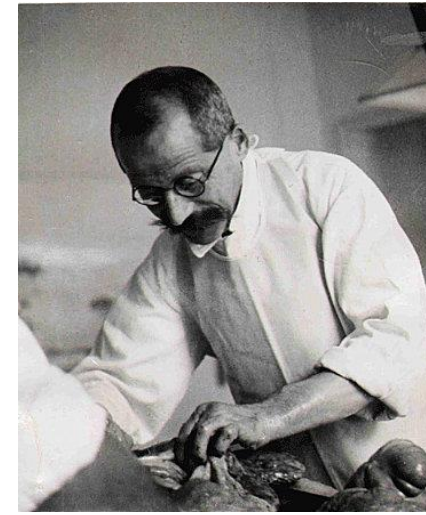
By SAMUEL WILKS, M.D.

HAVING spoken of the lardaceous affection, I must now call attention to a form of disease which in my earlier paper, before alluded to, I treated of in connection with it. I refer to a disease where the lymphatic glands are increased in size, and associated with a deposit of a morbid kind in the internal viscera, more especially in the spleen. Although my own observations were at the time original, I had been forestalled by Dr. Hodgkin, who was the first, as far as I am aware, to call attention to this peculiar form of disease. I believe that the publication of my own paper revived the subject, but in consequence of being referred to in connection with lardaceous disease, I have considered myself to have been partly the cause of the two affections being confounded. It is for this reason that I make this personal allusion to myself, and, at the same time, take the opportunity of endeavouring to remove the subject from the false position in which it has been placed. I will not say that the cases described by Hodgkin may not have certain affinities with the lardaceous disease, but there is sufficient peculiarity in them to warrant them standing alone, and without any support from another affection. A perusal of the original cases, or, what is better, an examination of his specimens on our shelves, will show that the disease is not to be confounded

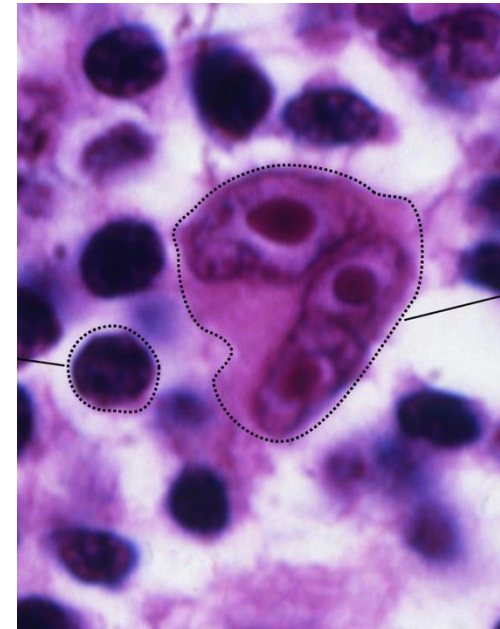
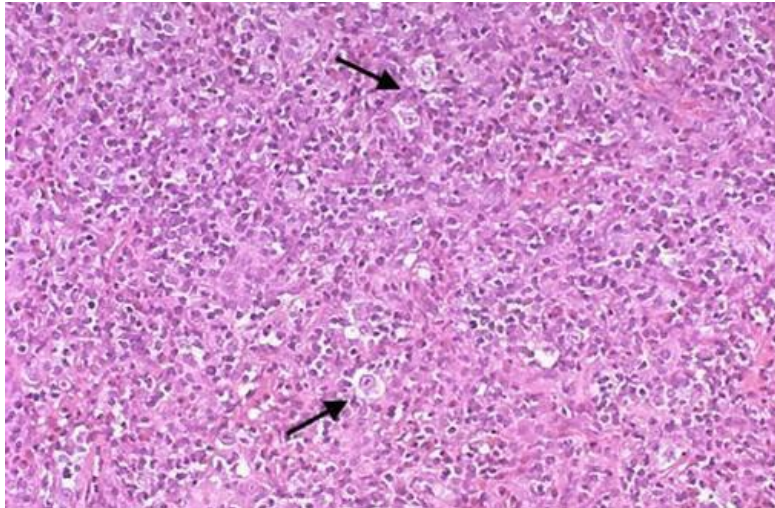


Dorothy Reed
(1898)

“The Hodgkin Cell” or Reed-Stenberg Cell



Carl Stenberg
(1902)

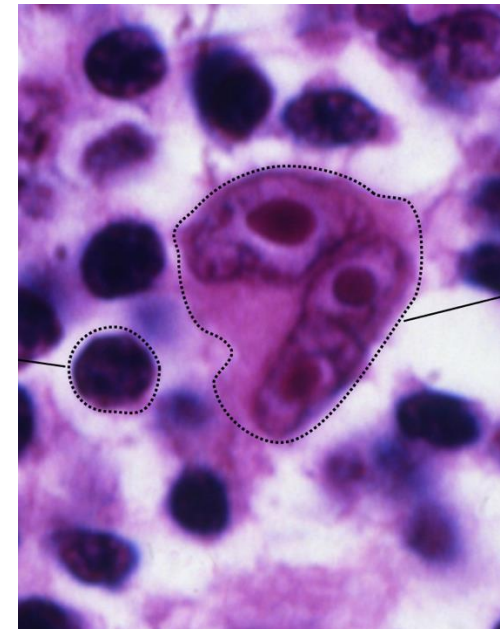


Kategorisering av tumören

HL indelas i

- Nodulär lymfocytdominerad HL (NLPHL)
- Klassiskt HL (cHL)
 - Nodulär skleros
 - Blandad celltyp
 - Lymfocytrik
 - lymfocytfattig

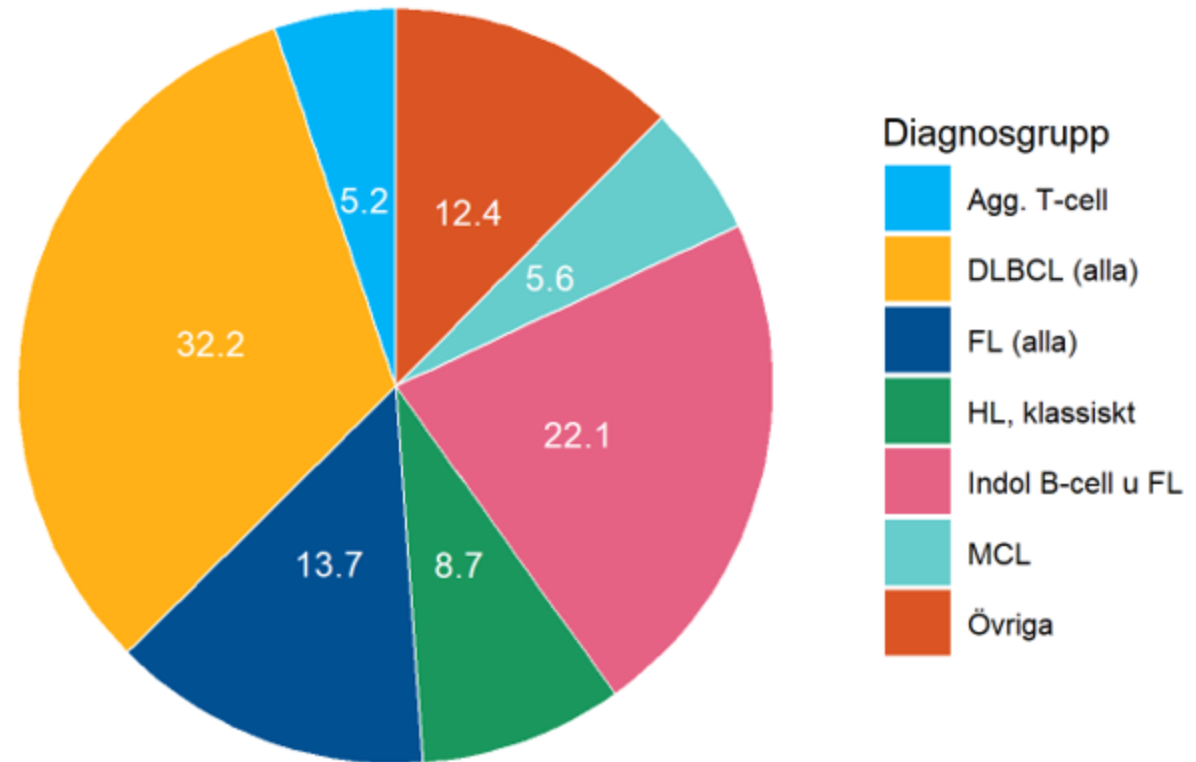
Reed-Stenberg cell
CD30+ CD15+
CD20 neg. eller svagt
EBER+ (20-30% av fall)



Incidens och etiologi

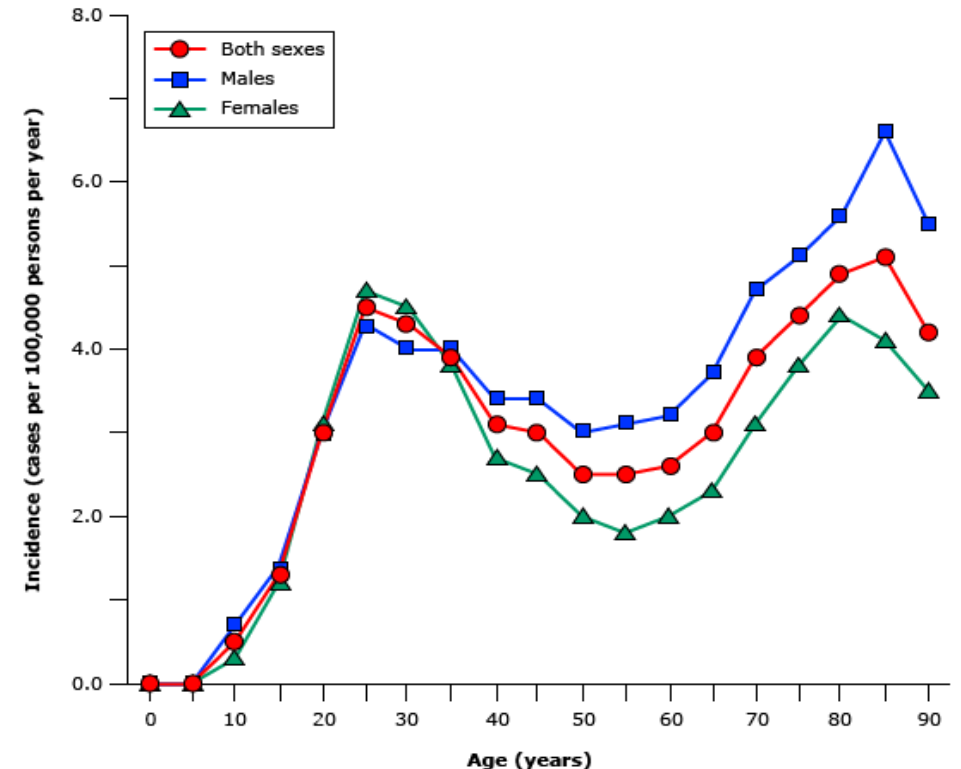
Andel (%) lymfomfall per bredare diagnosgrupp, 2000-2023 (n=47093)

- ca 200 fall / år i Sverige
- det vanligaste lymfomet unga vuxna



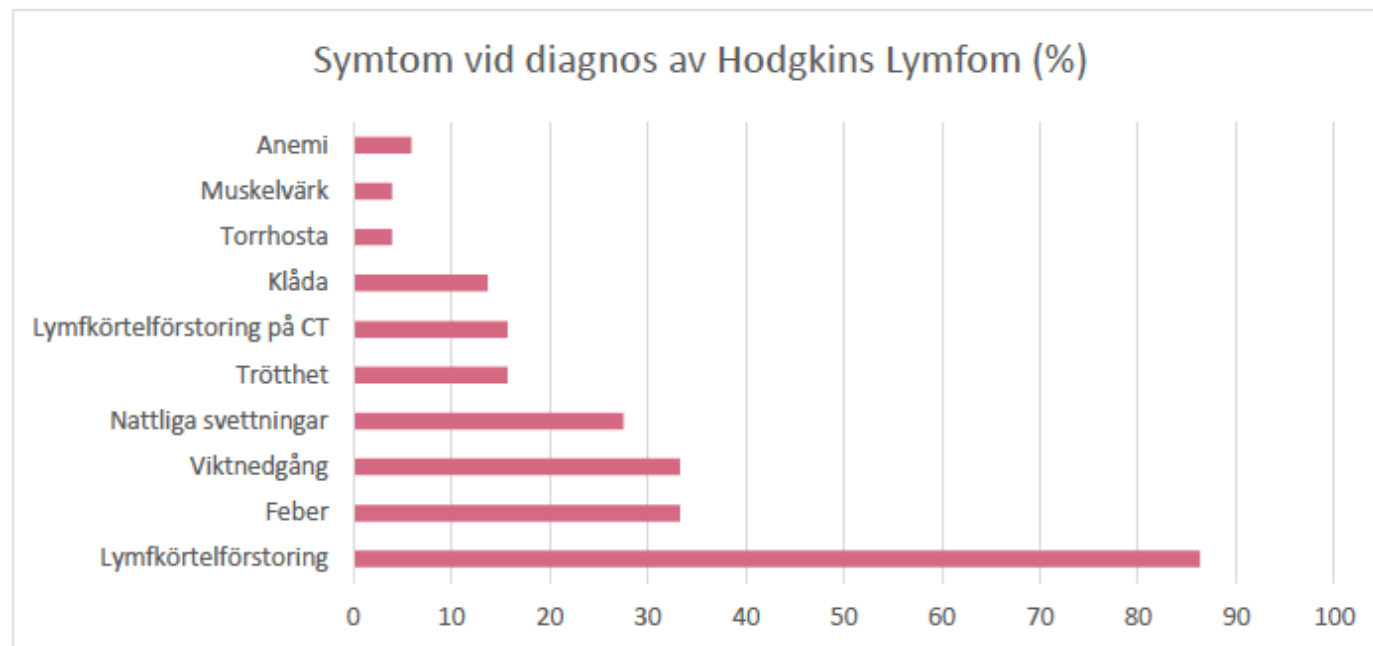
Incidens och etiologi

- Två incidenstopp: i 15–34 års ålder och äldre > 50 år
- män:kvinnor = 1.5 : 1
- cHL ca 95 % - NLPHL 5%
- Långsam-snabb växt
- 20-30% av fall är EBV-positiva



Symtom

- Förstorade lymfkörtlar på halsen debutsymtom i 60-70% av fall
- Andfåddhet och trötthet också vanliga
- Ofta inflammationssymtom
- Hög SR
- Klåda
- Smärta vid alkohol intag



Utredning

- Kan vara svårfångad diagnos
- Kirurgisk biopsi extra viktig
- Blodprover
- Alltid PET förutom om kurativt syftande beh planeras ej
- Fertilitetsbevarande åtgärder

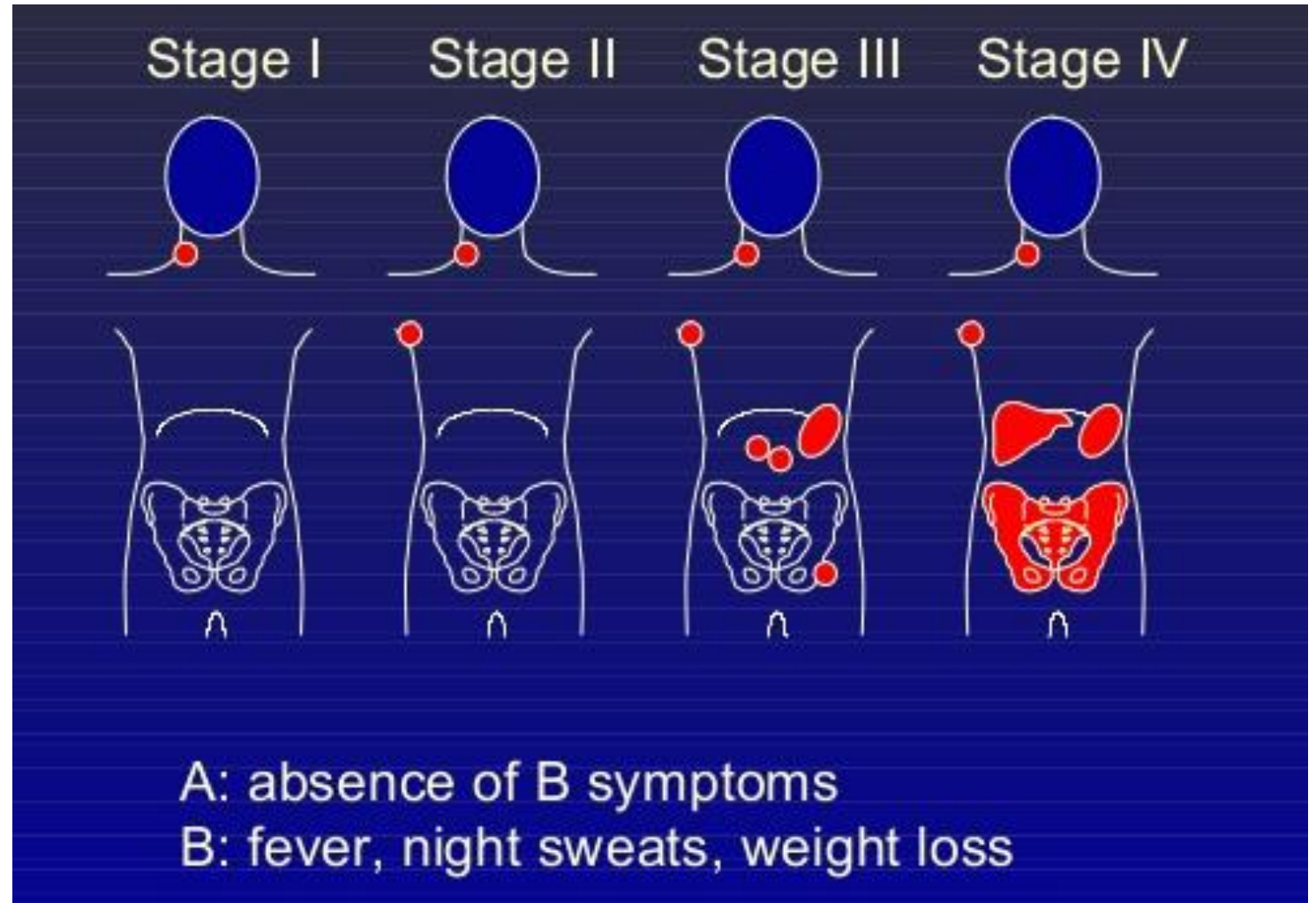
Stadieindelning

Ann Arbor staging system

OBS!

E = lokaliserad överväxt på extranodalt organ i nära anslutning till engagerad lymfkörtel där direkt överväxt per continuitatem kan förmodas.

X = bulk = enskild tumör eller enskilt konglomerat med tvärsnittsdiameter ≥ 10 cm.



Radiologisk utredning

- Alla patienter som planeras för **kurativt syftande behandling**, även äldre, bör genomgå en **FDG-PET/CT** där CT utförs med iv kontrast.
 - FDG-PET/CT ändrar stadieindelningen hos 10–30 % av patienterna, jämfört med CT enbart.
- Vid lokaliserad sjukdomsutbredning, då patienten senare kan komma att få strålbehandling, bör den primära, **diagnostiska FDG-PET undersökningen** göras med patienten **i strålbehandlingsposition**, med ett nackstöd och på en plan bordstopp. CT undersökningen görs alltid i den position som är optimal för diagnostiken.
- Rekommendationen är att undersöka **alla patienter med misstanke om lokaliserad sjukdom** på detta sätt.

hematopatolog

Radiolog,
nuklear
medicinare

onkolog,
hematolog

onkolog,
radioterapeut



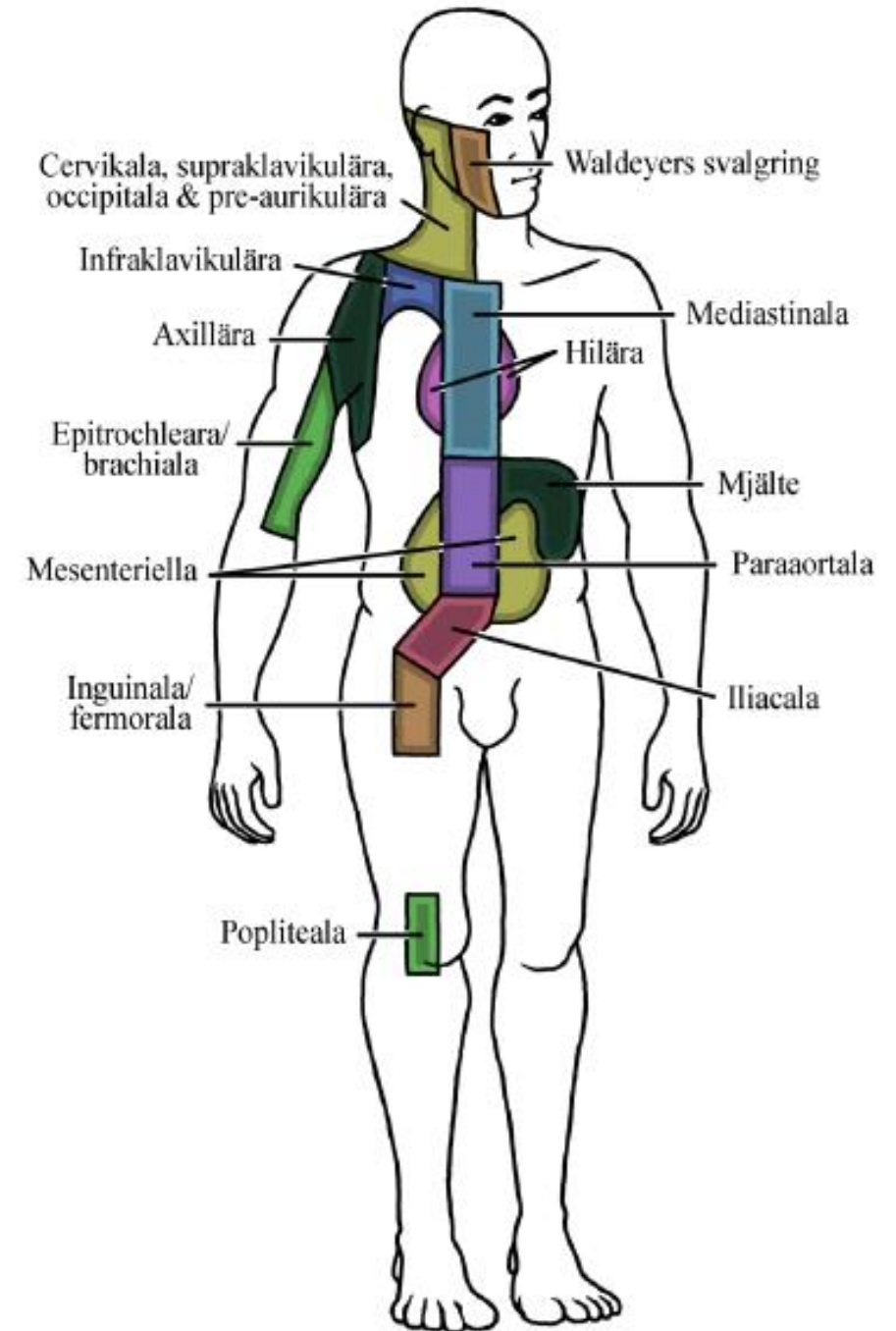
Prognosfaktorer låga stadier (IA-IIA)

Risikfaktorer för cHL, stadium IA och IIA

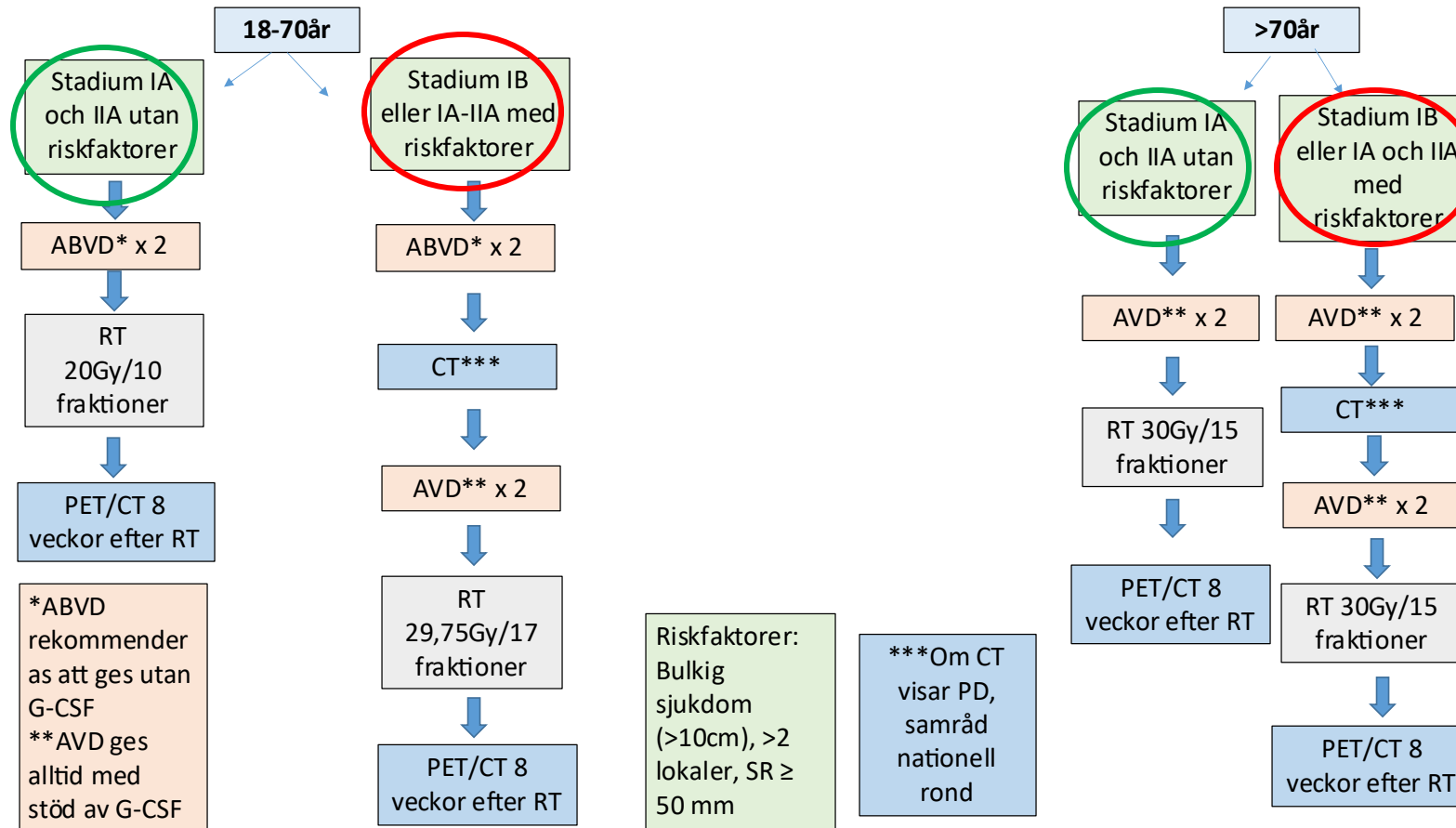
1. Bulkig sjukdom *
2. > 2 lymfkörtelregioner
3. $SR \geq 50$ mm

- Bulkig sjukdom definieras som ett sammanhängande lymfkörtelkonglomerat med en diameter av > 10 cm. Tidigare definierades bulkig sjukdom i mediastinum som en tumör utgörande $> 1/3$ av mediastinums bredd i nivå Th5/6 på slätröntgen. Vi har valt att ta bort denna definition då slätröntgen sällan utförs längre.
- De tidigare separata riskfaktorena för infradiafragmal sjukdom är borttagna i denna version av vårdprogrammet pga. avsaknad av evidens.

Definition av lymfkörtelregioner

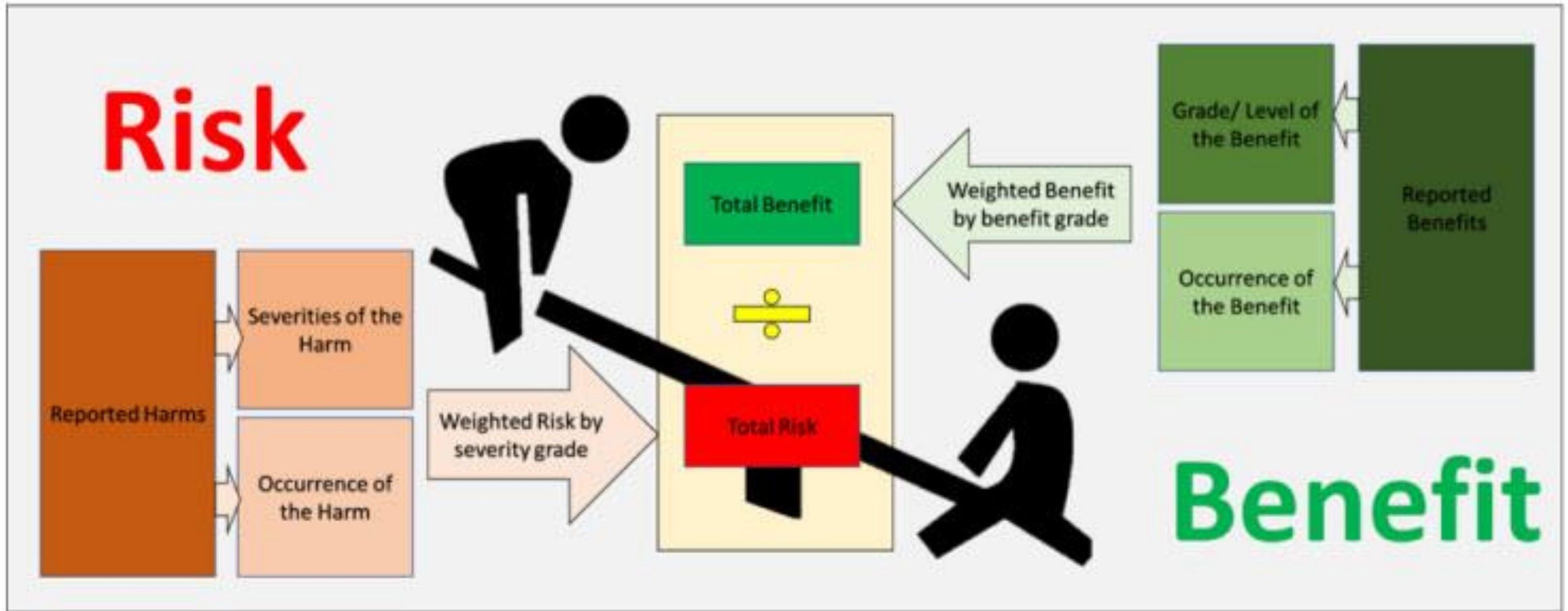


Primär behandling låga stadier (IA-IIA)



Radiotherapy
or
no radiotherapy?





Radioterapeuten ansvarar för... (I)

- se till att all information som är nödvändigt för optimal target definition är tillgänglig för strålbehandlings planering
- samla in relevant imaging av all sjukdoms engagemang före kemoterapi (och kirurgi)
- optimalt se patienten före behandling



Radioterapeuten ansvarar för.. (II)

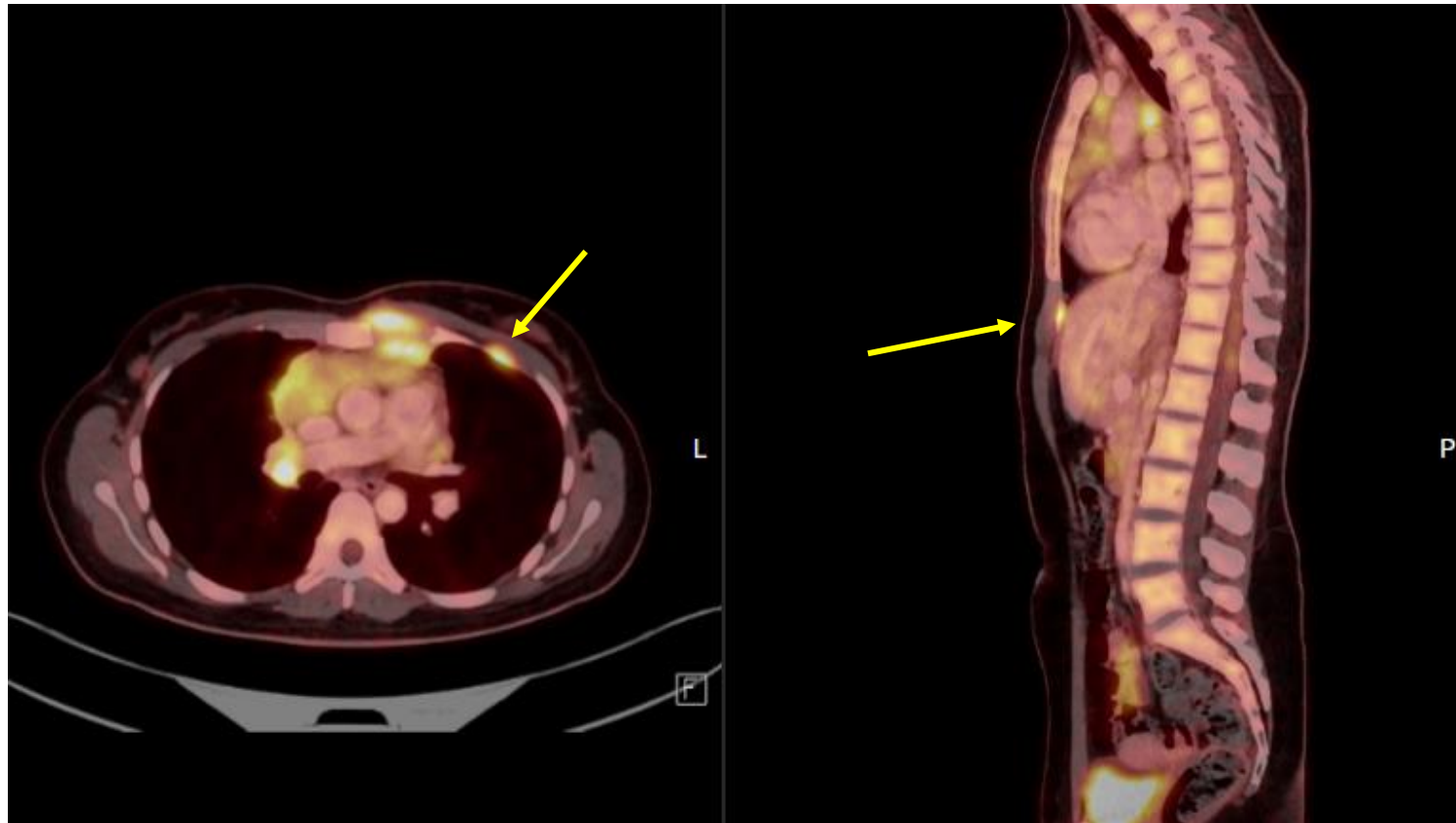
- säkerställa att de fördelar som kan erhållas med modern strålbehandling används till nytta av patienten
- optimal täckning av target med:
 - minsta möjliga targetdos för högsta chans av sjukdoms kontroll
 - lägsta möjliga risk för signifikanta biverkningar på lång sikt



Dosrestriktioner vid RT planering

Organ at risk	Limiting dose/volume
Brain stem	If whole organ irradiated, $D_{\max} < 54$ Gy to any part of the volume If partial volume irradiated, $D_{1-10 \text{ cm}^3} \leq 59$ Gy
Breast	Minimise volume inside PTV, particularly in young women ≤ 30 years. Mean dose < 2 Gy
Lung (whole)	$V_{20} \leq 30\%$, Mean lung dose (MLD) ≤ 20 Gy
Coronary artery	Minimise volume inside treatment field and keep doses as low as possible without compromising on PTV coverage
Heart	Mean dose < 26 Gy; $D_{100} < 30$ Gy $V_{30} < 46\%$; $V_{33} < 60\%$, $V_{38} < 33\%$, $V_{42} < 20\%$

Patientfall, st. IIA ej strålbart



Multidisciplinär konferens / centraliserat behandlingsbeslut



Behandlingsbeslutet bör centraliseras till en enhet med strålbehandlingskompetens och stor vana att behandla HL



I de fall där HL handläggs på en hematologisk enhet utan tillgång till strålbehandling bör tidig kontakt tas med den enhet som är ansvarig för strålbehandling.



Diskussion på nationell telekonferens (torsdagar udda veckor kl. 12.00) rekommenderas för alla patienter:

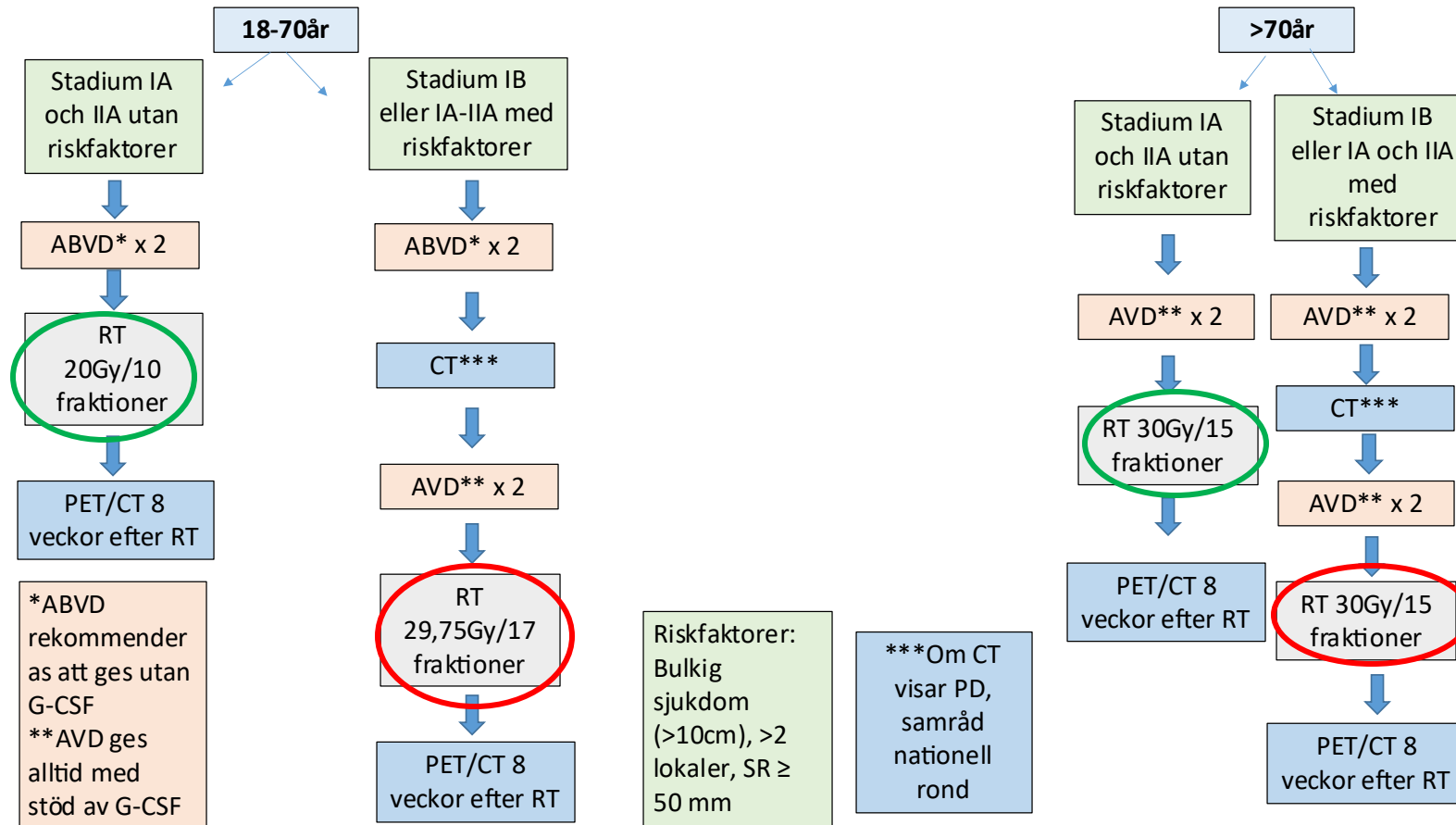
för vilka strålbehandling planeras;

för patienter i recidivsituation med kurativ behandlingsintention för alla svårare frågeställningar.



Alla strålplaner diskuteras.

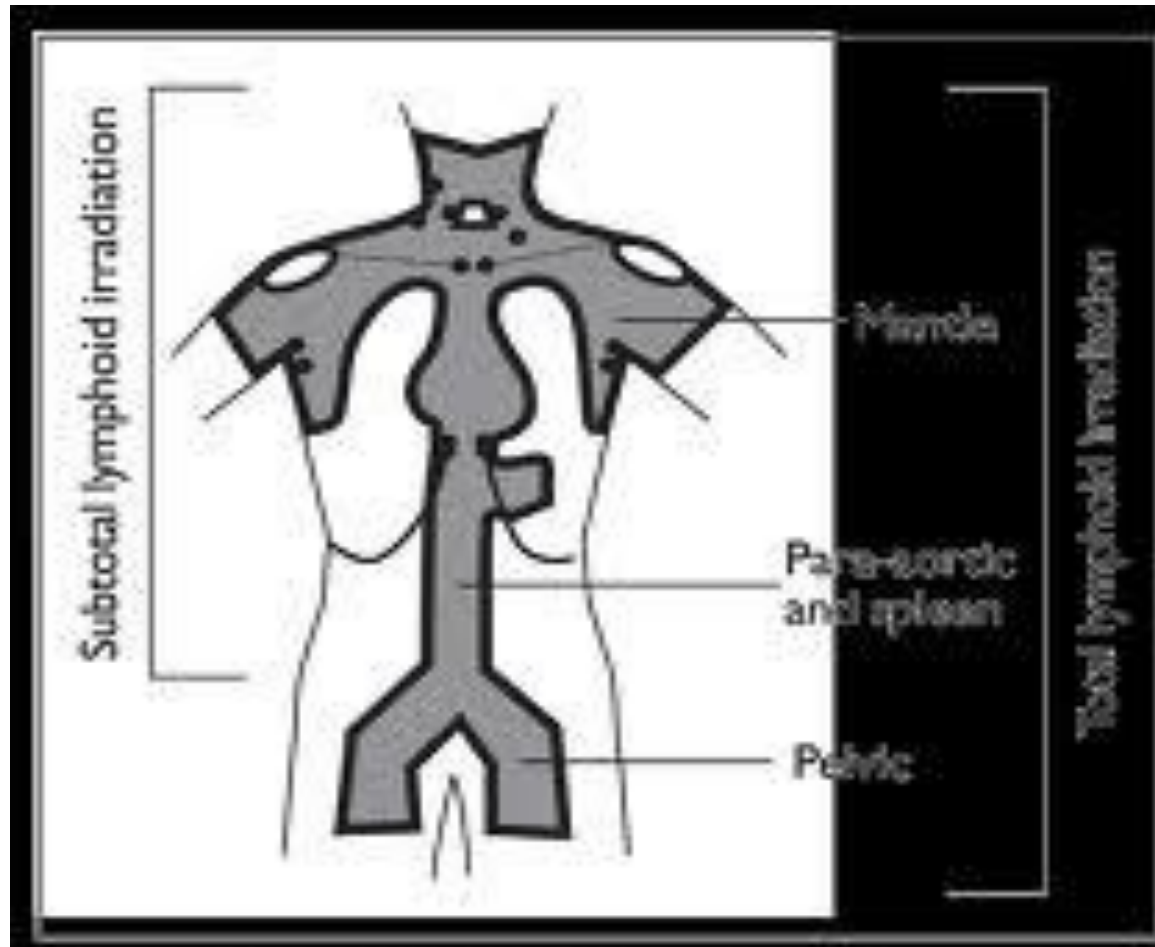
Primär behandling låga stadier (IA-IIA)



Strålbehandling låga stadier (IA-IIA)

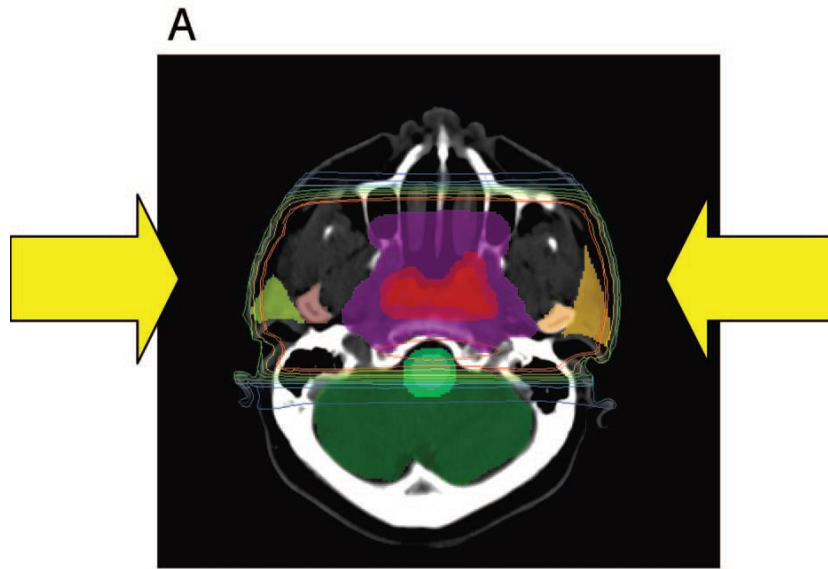
- Strålplanering görs utifrån ursprunglig tumörvolym, så undersökning med FDG-PET/CT före behandlingsstart är nödvändig för att kunna minimera fältets volym enligt involved node/involved site (INRT/ISRT)
- Pat bör alltid diskuteras nationell Hodgkinrond om dosplanen innebär doser till lungorna (V20) >30 %, och/eller medeldos till hjärta >15 Gy. Även vid lägre doser till riskorgan uppmuntras att strålplanen visas vid rond.
- Om dosplanen innebär oacceptabelt doser till frisk vävnad ges behandling i enlighet med avancerade stadier

Klassisk Hodgkin strålbehandling

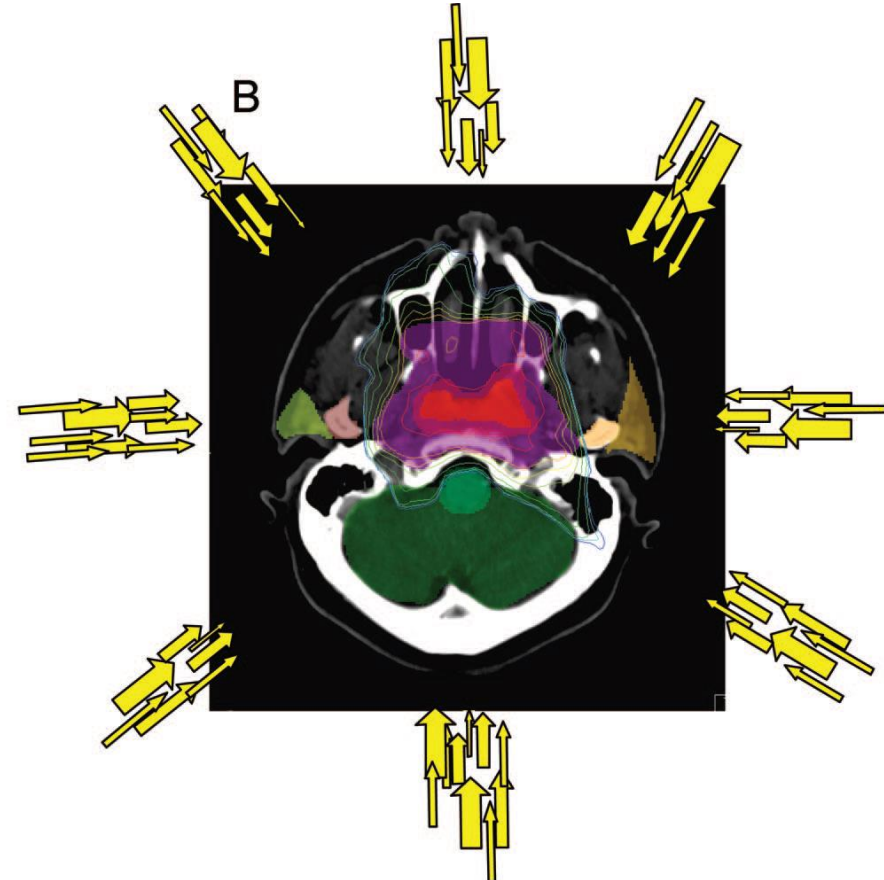


Konventionell RT vs IMRT (intensity-modulated RT)

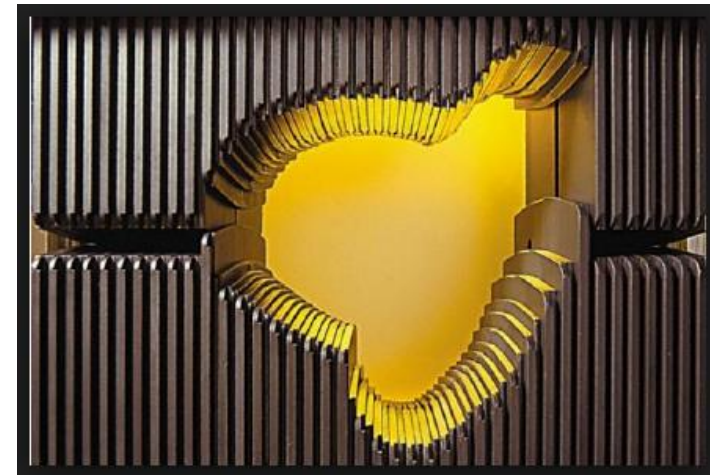
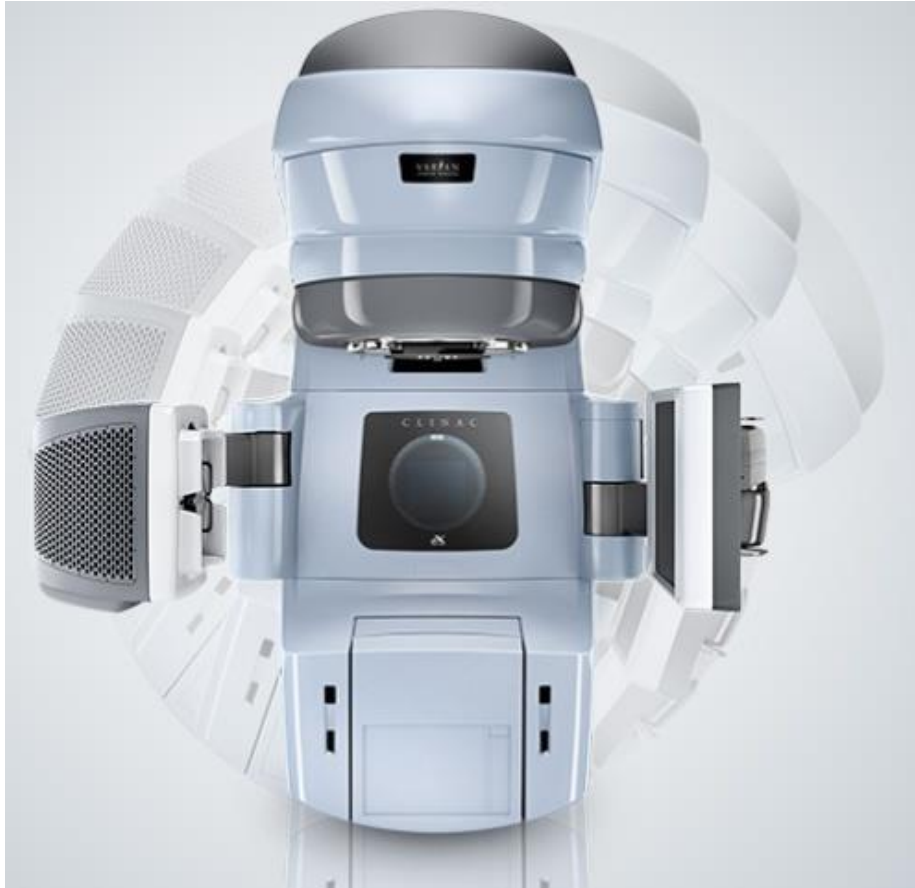
Konventionell
behandling 2 fält



IMRT med 8 intensitets-
modulerade fält

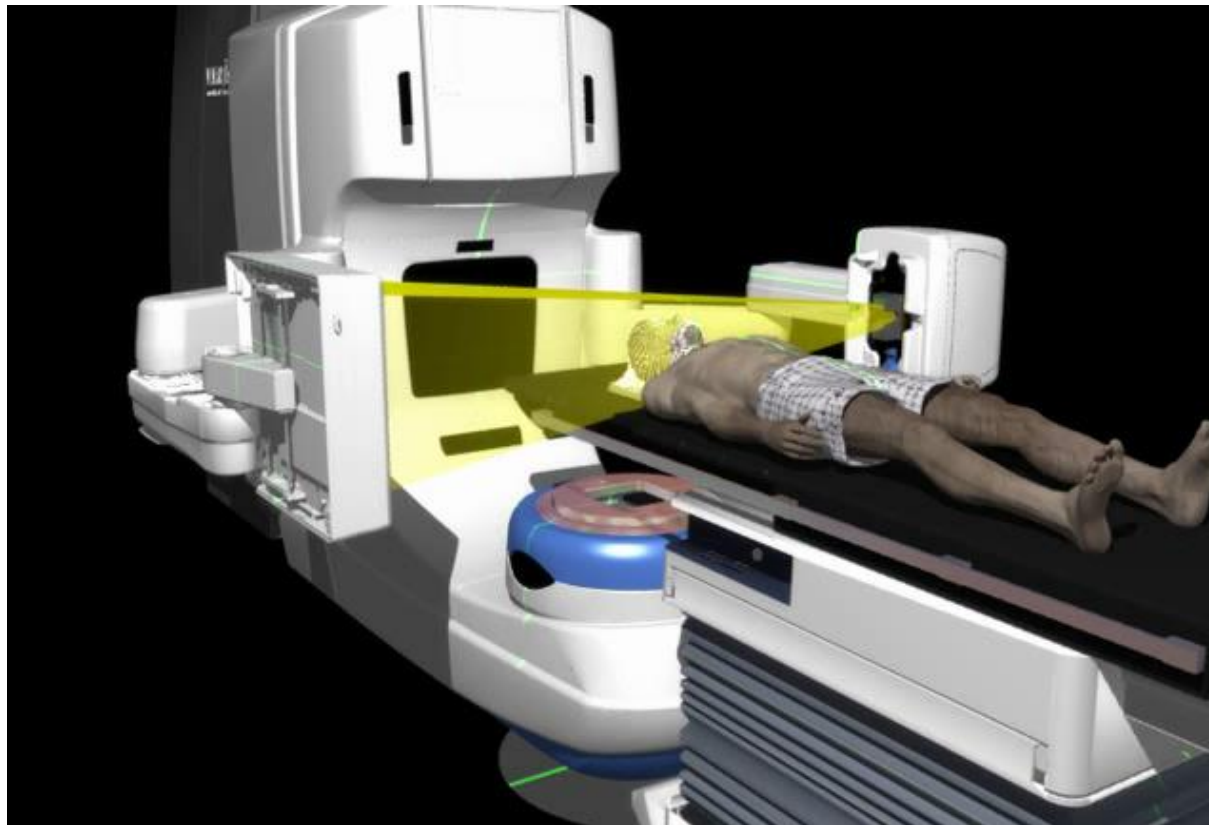


Volumetric modulated ARC therapy (VMAT)

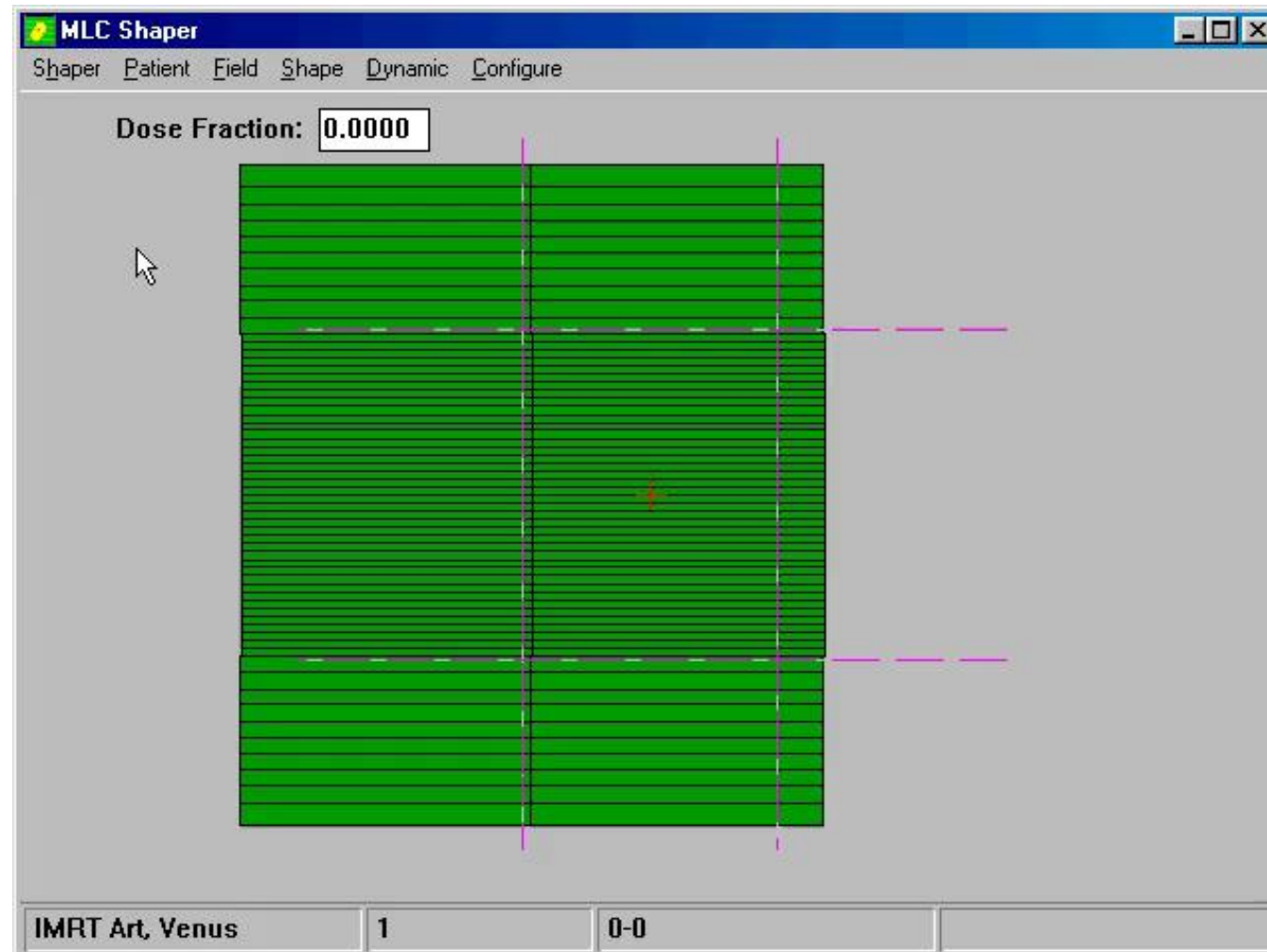


Multi-leaf collimators (MLC)

Image-guided radiotherapy



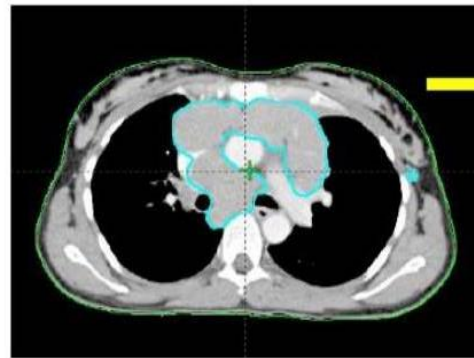
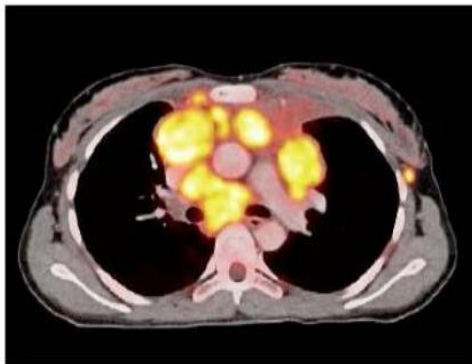
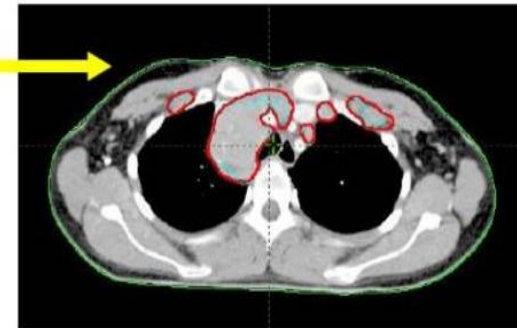
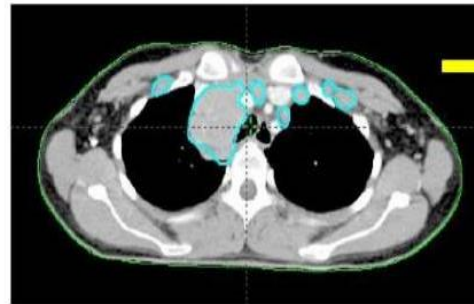
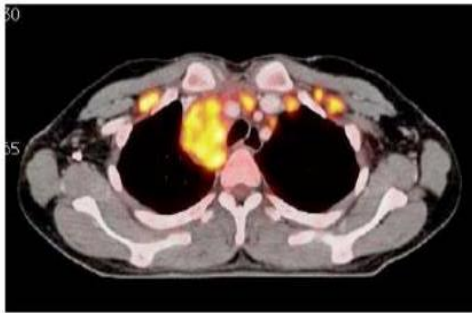
IMRT with dynamic MLC (multi-leaf collimator)



Pre-chemo PET/CT scan

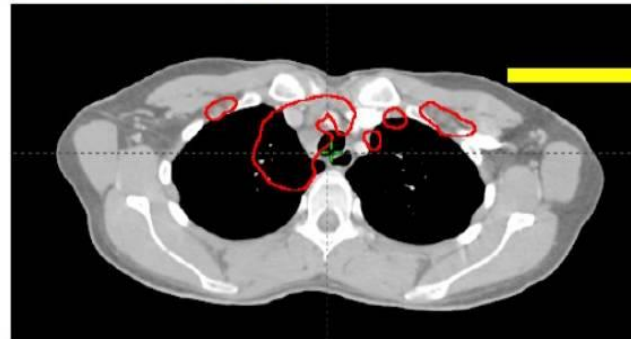
PET+ volume

Gross tumour volume GTV
(pre-chemo)

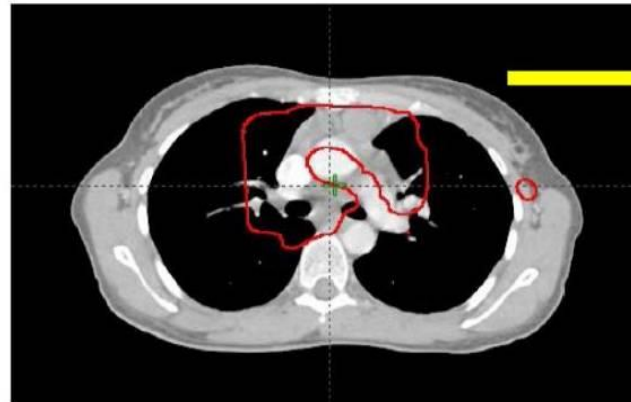
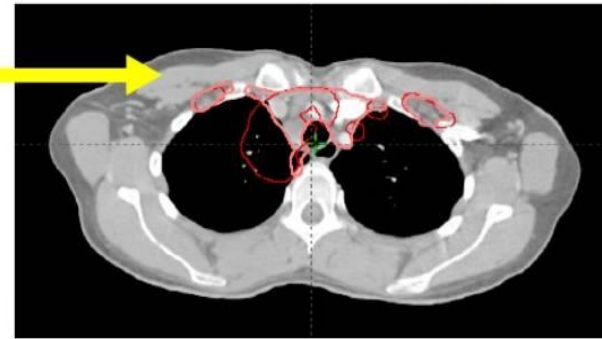


Post-chemo planning CT scan

Pre-chemo gross tumour volume

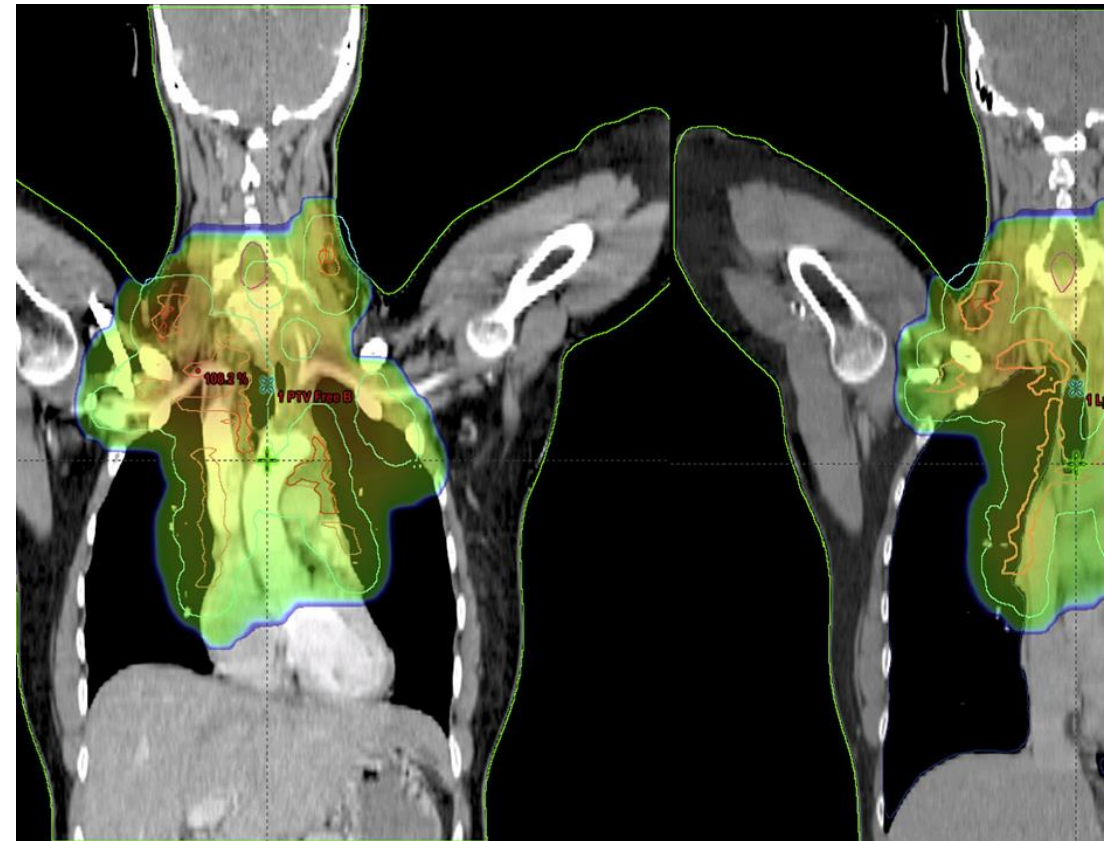


Post-chemo clinical target volume



Deep inspiration breath hold (DIBH)

- Behandling i inandning minskar dos till hjärta och lunga.
- Samt minskar rörligheten

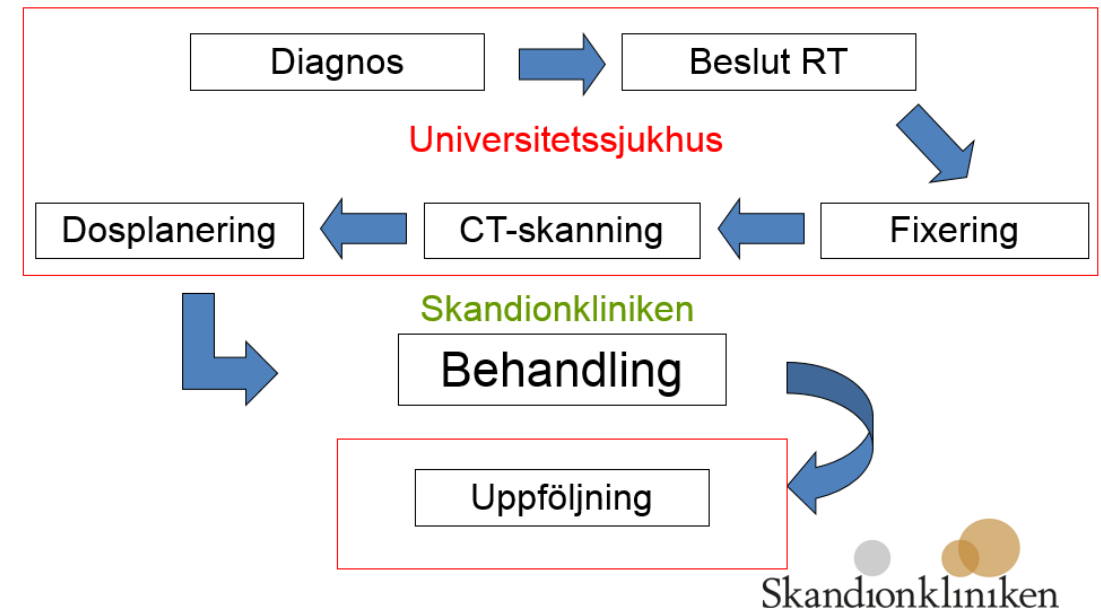


Protonstrålbehandling



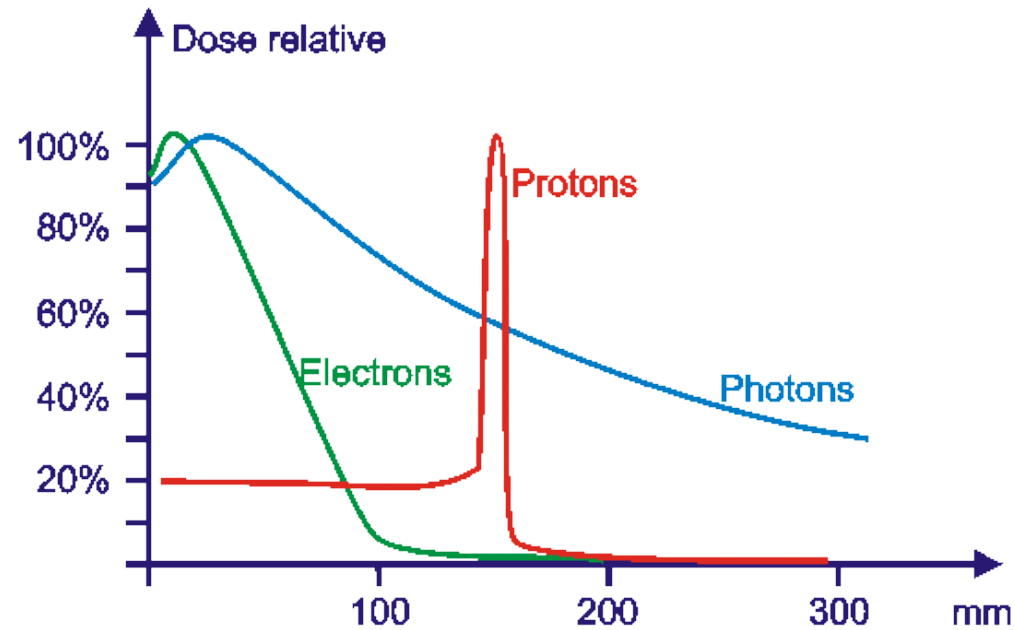


Distribuerad kompetens



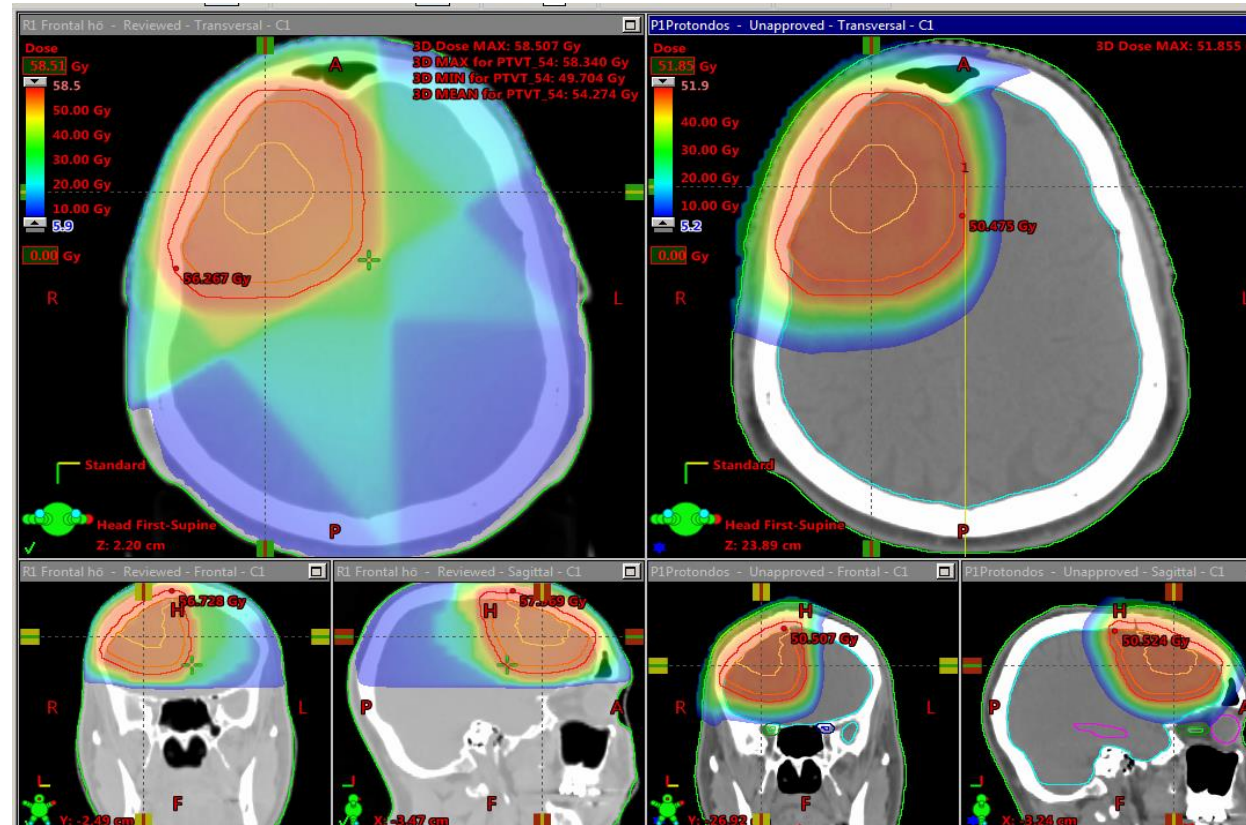
Strålslagen

- Fotoner
- Elektroner
- Protoner



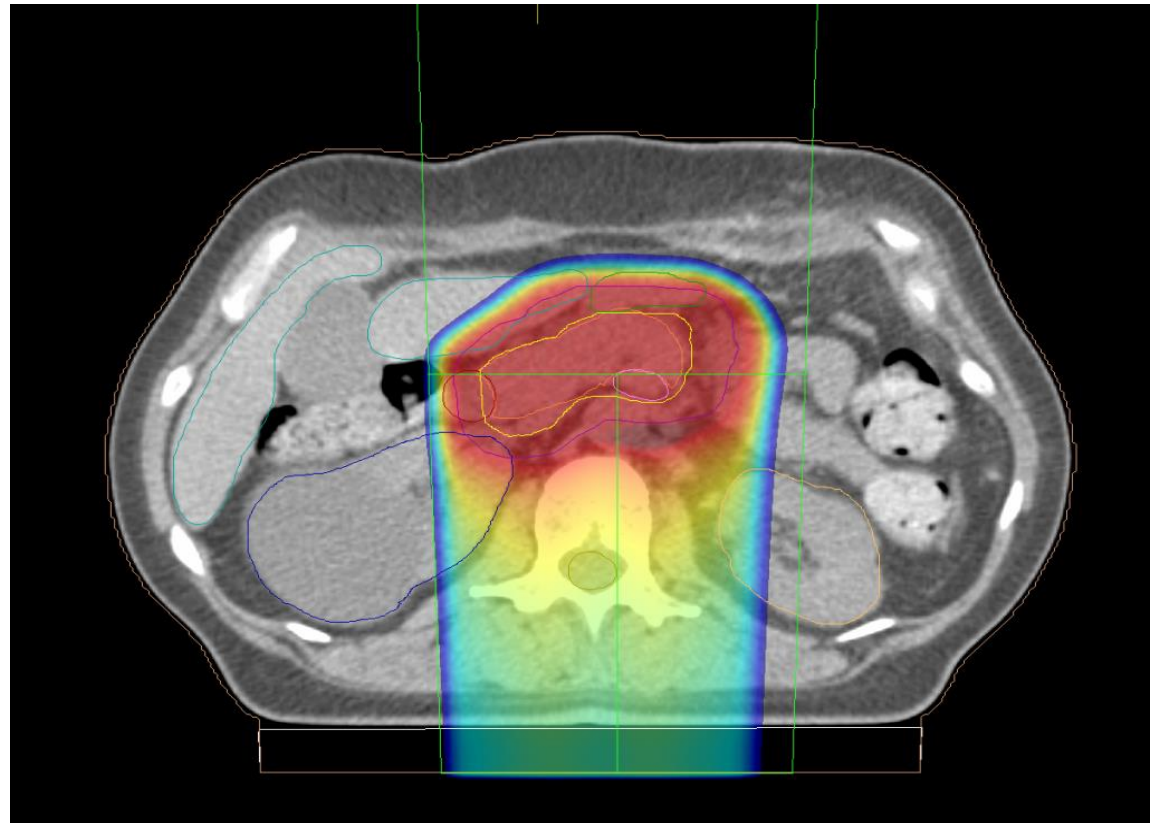
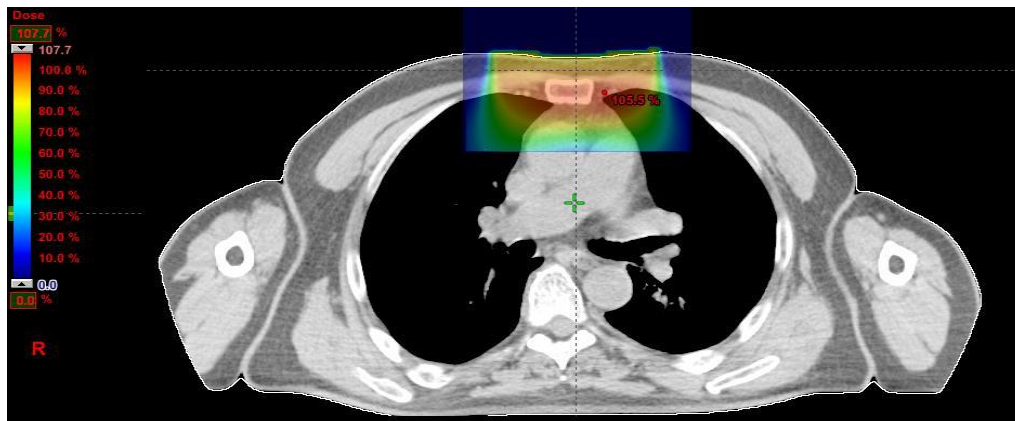
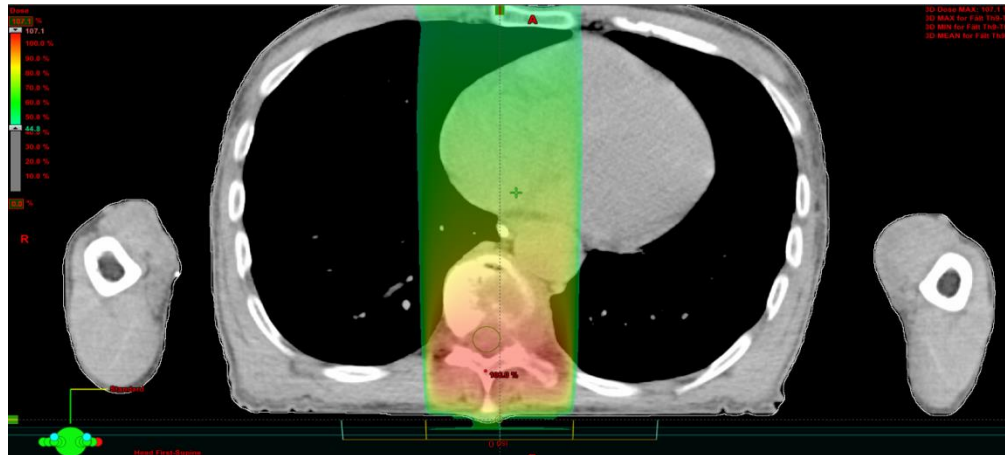
Strålslagen

Fotoner



Protoner

Strålslagen



PRO-Hodgkin, inklusionkriterier

Histological diagnosis of
classic Hodgkin Lymphoma

Ann Arbour stage I-IIA

Both patients with and
without risk factors, i.e.
bulky disease, SR>50, more
than two involved sites.

Supra diafragmal disease.

Age 18-60 years

Initial staging PET/CT

Induction chemotherapy
including 2 cycles of ABVD
for patients without risk-
factors and 4 cycles of ABVD
for patients with risk
factors.

ECOG 0 – 2

RT start not later than 6
weeks after end of
chemotherapy

Written informed consent
from patients.

Women of reproductive age
must agree to use
contraceptives.

Prognos

- Oftast botbart

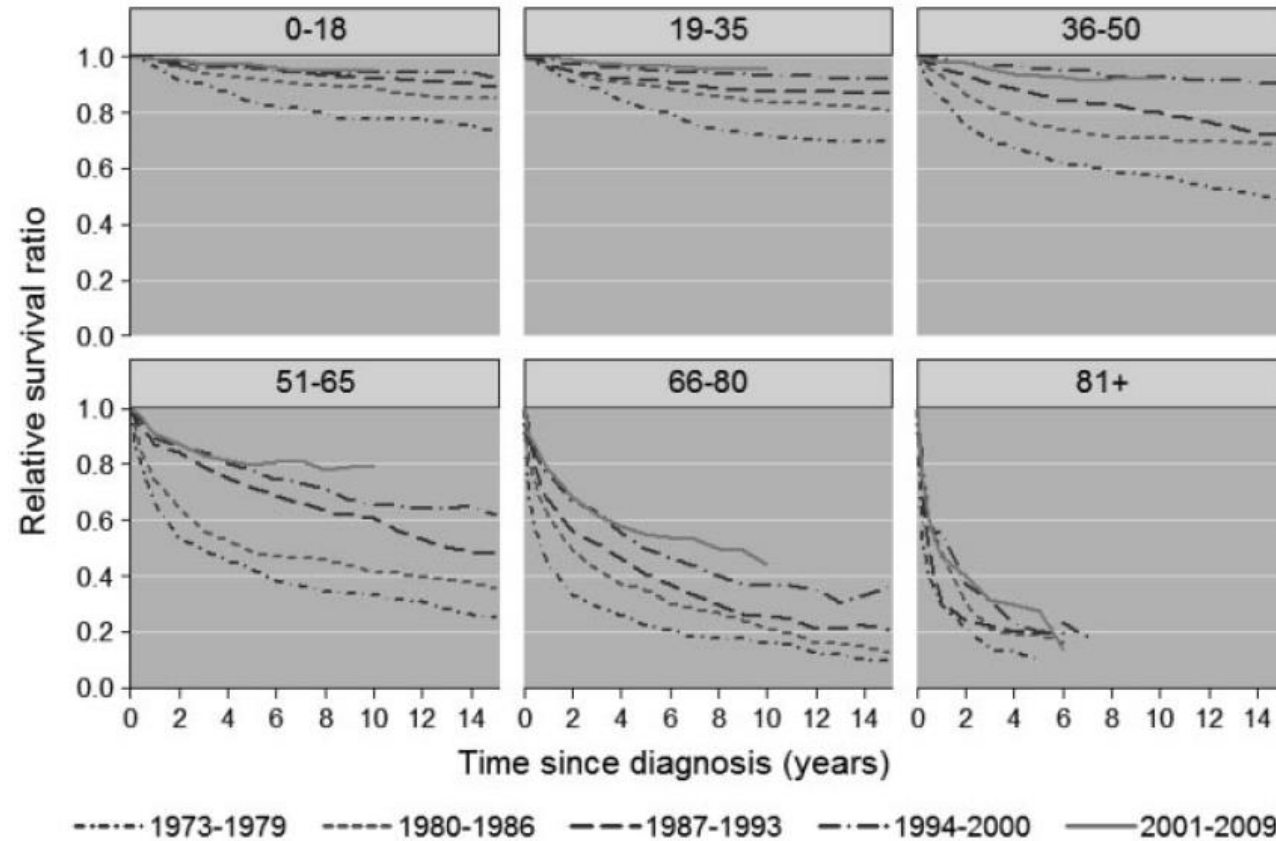


Figure 2. Cumulative relative survival among HL patients in Sweden stratified by age at diagnosis and calendar period of diagnosis.



©2008 lefthandedtoons.com



Fertilitetsbevarande åtgärder

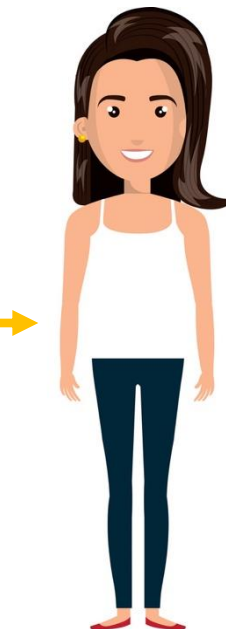
- Cytostatika, främst alkylerare (t.ex. cyklofosamid och prokarbazin) , minskar fertiliteten hos både kvinnor och män beroende på dosen.
- För BEACOPP minskade fertiliteten något de första 3 åren för att sedan närma sig jämförelsegruppen
- Under kurativt syftande cytostatikabehandling för Hodgkins lymfom får de flesta kvinnliga amenorré.
- risk för att patienterna går in i ett för tidigt klimakterium (premature ovarian failure) ökar kraftigt med stigande ålder (> 30 år).

Fertilitetsbevarande åtgärder

Spermienedfrysning ska erbjudas till manliga patienter i fertil ålder oavsett cytostastikakombination.



Kvinnliga patienter i fertil ålder som ska behandlas med >4 månader ABVD eller BEACOPP ska erbjudas rådgivning hos en reproduktionsmedicinsk specialist.



Uppföljning – kontroll av eventuella återfall

		DT hals, torax och buk eller FDG-PET-DT	Läkarbesök, blodprover blodstatus, SR	Förnyad behovsbedömning, rehabilitering	TSH (efter RT över tyreoida)	Transplantationskontroller (efter autolog och/eller allogen stamcellstransplantation)
År 1	1 månad	x*	x			Enligt lokala rutiner
	4 månader	På indikation	x	x		
	7 månader		x			
	10 månader		x	x	x	
År 2	14 månader		x			
	18 månader		x			
	22–24 månader		X**	x	x	

Uppföljning uppföljning av sena biverkningar



- risk för kardiella biverkningar efter RT mot mediastinum och efter antracyclinbehandling
- risk att utveckla hypotyreos efter RT mot halsen (störst de första 5 åren efter RT)
- ökad risk för bröstcancer efter RT mot bröstparenkym, även vid låga doser
- risk för strålpneumonit efter RT. Genomgången strålpneumonit ökar risken för senare lungfibros
- Risk för muskelatrofier
- Risk för sekundära maligniteter

Uppföljning av sena biverkningar av behandling (I)

18.3.1. Hjärta

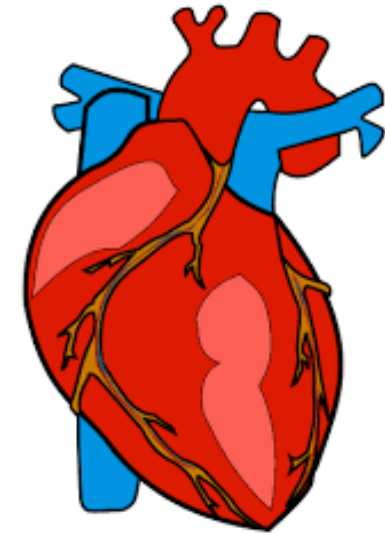
Rekommendationer

Antracyklinbehandling motsvarande upp till 6–8 ABVD och ingen strålbehandling mot hjärtat (+):

- Rutinmässig ekokardiografi rekommenderas inte.
- Hjärtbedömning för gravida kvinnor.
- Hjärtbedömning om patienten är elitidrottare.

Strålbehandling med del av hjärtat i strålfältet till ≥ 30 Gy +/- antracyklinbehandling:

- Hjärtbedömning för gravida kvinnor
- Hjärtbedömning om patienten är elitidrottare
- Hjärtauskultation, blodtrycksmätning, kontroll av blodfetter och pro-
- BNP vart 3:e år (för proBNP finns ingen evidens)
- Ekokardiografi och/eller arbetsprov vid kardiella symtom



Hjärtkontroller enligt ovan rekommenderas att starta 10 år efter avslutad Hodgkinbehandling och fortsätta vart tredje år.

Uppföljning av sena biverkningar av behandling (II)

18.3.3. Bröst

Ökad risk för bröstcancer ses efter strålbehandling mot bröstparenkym, även vid låga doser (++++)(110-113).

Mammografi rekommenderas från 8–10 år efter avslutad behandling eller tidigast vid 25 års ålder för kvinnor som fått strålbehandling, oavsett slutdos, som inkluderar bröstparenkym

(mediastinala fält och axillfält), och som var 30 år eller yngre vid behandlingen.

Mammografiremisser, med ställningstagande om tillägg med ultraljud, utfärdas för undersökning var 18:e månad tills patienten uppnår ålder för ordinarie mammografiscreening.

MRT (magnetresonanstomografi) av bröstet är ett värdefullt komplement till mammografi i denna population av yngre kvinnor med ofta tätt bröstparenkym som kan vara svårbedömt med mammografi. MRT bör göras upp till ca 40 års ålder om tekniken finns tillgänglig (114).

Observera att både MRT och mammografi bör utföras då DCIS- förändringar (mikrokalk) är svårdiagnostiserade med MRT.



Bleomycinbiverkan

- risk för bestående, hyperpigmenterade märken i huden om man river sig
- risk för pneumonitutveckling, vilken ökar med:
 - Ålder
 - antal givna kurer
 - Rökning
 - Njurinsufficiens
 - strålbehandling mot mediastinum
 - parallellt användande av G-CSF
 - underliggande lungsjukdom
 - syrgastillförsel

och kvarstår sannolikt åtminstone upp till 5 år efter avslutad behandling



Uppföljning av sena biverkningar av behandling (III)

18.3.4. Lungor

För patienter som fått bleomycin ökar risken för lungkomplikationer vid behandling eller användning av syrgas. Spirometri kan övervägas före narkos och patienten uppmanas att inte utöva djuphavsdykning inom 3–5 år efter genomgången behandling (115). Även efter 5 år kan en dykintresserad specialist behöva göra en bedömning ifall patienten har planer på dykning på stora djup. Ett särskilt "Bleo-kort" med denna information lämnas till patienten i samband med avslutad behandling.

