

**Hodgkin lymfom i Nord-Norge
- med fokus på nodulær lymfocyttrik type**

**5. årsoppgave
medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø**



Tony Bakkejord

og

Grete Bakkejord

Kull-98

Veileder: Arne Kolstad, kreftavdelingen UNN/Radiumhospitalet.

Universitetet i Tromsø, 2003.

Resymé	3
Innledning	5
Innledning	5
Hodgkin lymfom	6
NODULÆR LYMFOCYTTRIK HODGKIN LYMFOM.....	6
<i>Morfologi:</i>	7
<i>Feno- og genotyping:</i>	7
TERAPI VED HODGKIN LYMFOM	8
Metode	10
PASIENTER	10
DATABASE OG STATISTIKK	11
DIAGNOSE OG SUBKLASSIFIKASJON AV HODGKIN LYMFOM:	12
MORFOLOGI	13
<i>Nodulær lymfocyttrik Hodgkins sykdom:</i>	13
<i>Lymfocyttrik klassisk Hodgkin lymfom:</i>	13
<i>Blandet cellularitet Hodgkin lymfom:</i>	13
<i>Lymfocytfattig Hodgkin lymfom:</i>	13
<i>Nodulær sklerose:</i>	14
Resultater	15
KJØNNSFORDELING VED HODGKIN LYMFOM OG UNDERGRUPPER	15
UNDERGRUPPER, STADIUM OG ALDER VED DIAGNOSE	15
PASIENTER OVER 60 ÅR.....	16
OVERLEVELSESSTATISTIKK.....	16
NODULÆR LYMFOCYTTRIK HODGKIN LYMFOM.....	17
BEHANDLINGSREGIMER OG PROGNOSTISKE FAKTORER.....	17
Diskusjon	18
Konklusjon	22
Tabeller	23
<i>Tabell 1) Nye tilfeller av Hodgkin lymfom i Norge og Nord-Norge</i>	23
<i>Tabell 2) Inndeling i klinisk stadium</i>	24
<i>Tabell 3) Kriterier for behandlingsrespons</i>	24
<i>Tabell 4) Fordeling etter stadium og undergruppe, prosentvis</i>	25
Figurer	26
<i>Figur 1) Fordeling av undergrupper totalt, etter kjønn, og årstall. Sektor</i>	26
<i>Figur 2) Fordeling av kjønn i hver undergruppe, søyle</i>	27
<i>Figur 3) Stadiefordeling i undergruppene</i>	27
<i>Figur 4) Aldersfordeling blant undergruppene, scatterplot</i>	28
<i>Figur 5) Residiver fordelt på undergrupper</i>	28
<i>Figur 6) Total overlevelse basert på kjønn</i>	29
<i>Figur 7) Sykdomsfri overlevelse basert på kjønn</i>	29
<i>Figur 8) Total overlevelse basert på undergruppe</i>	30
<i>Figur 9) Sykdomsfri overlevelse basert på undergruppe</i>	30
<i>Figur 10) Total overlevelse basert på sykdomsstadium</i>	31
<i>Figur 11) Sykdomsfri overlevelse basert på stadium</i>	31
<i>Figur 12) Total overlevelse, alle pasienter</i>	32
<i>Figur 13) Sykdomsfri overlevelse, alle pasienter</i>	32
<i>Figur 14) Total overlevelse basert på alder</i>	33
<i>Figur 15) Sykdomsfri overlevelse basert på alder</i>	34
Referanser:	35

Resymé

Dette er en retrospektiv studie basert på data om pasienter som har fått stilt diagnosen Hodgkin lymfom ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) etter 01.01.93.

Formålet med oppgaven var å lage en database på pasienter med Hodgkin lymfom i Nord-Norge. Ut fra denne vil vi kunne følge utvikling med hensyn til insidens, effekt av behandling og studere prognostiske faktorer. Det var også et poeng at databasen skulle kunne brukes ved senere anledninger, med hensyn til pasientgrunnlag og langtidsprognoser.

Vårt hovedfokus var på nodulær lymfocyttrik Hodgkin lymfom, der vi ønsket å se om det har vært en økning i andelen av denne undergruppen, og om pasientene presenterte seg som forventet, i forhold til kjønn, alder, stadium og symptomer.

Inkludert i studien er alle pasienter som har fått diagnosen Hodgkin lymfom siden 1993. Materialet består av 82 pasienter, som fordelte seg som følger: 24 pasienter hadde blandet cellularitet, 2 lymfocytffattig, 6 lymfocyttrik, 36 nodulær sklerose og 14 nodulært lymfocyttrik type. Totalt var det 50 menn og 32 kvinner i studien.

Første registreringsdato var 12.01.1993, siste var 28.08.2003.

Studien viser som forventet en overvekt av menn med Hodgkin lymfom, med 32 (39%) kvinner og 50 menn (61%) totalt i studien. Ut fra vårt materiale finner vi ingen signifikant sammenheng mellom kjønn og residiv, sykdomsfri overlevelse eller total overlevelse.

Vi har funnet at andelen som har nodulær lymfocyttrik type av Hodgkin lymfom i Nord-Norge er mer enn doblet i forhold til Norge som helhet, 17,1% mot 7,7%, og andelen pasienter har økt drastisk de siste 5 årene slik at nodulær lymfocyttrik HL faktisk utgjør ¼ av alle Hodgkin lymfomer ved UNN denne perioden. For øvrig presenterer pasientene i denne

gruppen seg som forventet: menn, stadium I eller II, få symptomer, og en tendens til å utvikle storcellet B-cellelymfom.

Når det gjelder de klassiske undergruppene av Hodgkin lymfom finner vi omtrent den samme fordelingen på undergruppe og kjønn som i landet for øvrig. Blandet cellularitet har dårligst prognose i forhold til total og sykdomsfri overlevelse.

Pasienter over 60 år synes å ha en noe dårligere prognose enn de yngre, selv om dette ikke skyldes residiver eller dødsfall med Hodgkin lymfom som dødsårsak.

På grunn av et relativt lavt antall pasienter, kort observasjonstid må og et stort antall kombinasjoner når det gjelder valg av cytostatika- og strålebehandling, gjør vi ingen forsøk på å uttale oss om effekten av de ulike behandlingsregimer eller verdien av prognostiske faktorer i denne retrospektive studien.

Innledning

Siden slutten av 1990-årene har forståelsen av Hodgkin lymfom økt betraktelig.

Molekylæranalyser har vist at nesten samtlige tilfeller av sykdommen er klonale B-celle neoplasmer⁽³⁾. Immunofenotyping har gitt mulighet for en mer nøyaktig diagnostikk og anledning til å skille mellom undergruppene av sykdommen med større sikkerhet enn tidligere.

Hodgkin lymfom er en relativt sjelden kreftsykdom som rammer om lag 80 personer i Norge hvert år^(Kreftregisteret; tab 1). Nodulær sklerose er den vanligste formen (61,3 %), fulgt av

Hodgkins med blandet cellebilde (21,7 %). Lymfocytffattig type ses i 1,4 % av tilfellene.

Lymfocyttrik klassisk type (0,9 %) er den siste undergruppen av klassisk Hodgkin lymfom.

Nodulær lymfocyttrik type (7,7 %) skiller seg fra de klassiske undergruppene med unike B-cellemarkører som kan påvises ved immunohistokjemi. Til slutt er det i 6,9 % av tilfellene ikke vært mulig å avgjøre hvorvidt det har dreid seg om lymfocyttrik klassisk type eller nodulær lymfocyttrik type, hvor man har satt "diagnosen" lymfocytt-/histiocyttrik type UNS.

I Nord-Norge vil de fleste pasientene diagnostiseres og/eller behandles ved

Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN). Tall fra Statistisk Sentralbyrå (2000) viser at 10,4% av Norges befolkning bor i Nord-Norge, altså skulle det være ca 8 nye tilfeller av Hodgkin lymfom per år ved UNN.

Statistisk sett skulle det da også være én pasient med nodulær lymfocyttrik type annethvert år ved UNN. I de siste årene har UNN tatt i mot pasienter med denne typen Hodgkin lymfom hyppigere enn dette, og det var derfor ønskelig å undersøke hvor stor andel av Hodgkins-pasientene som hadde nodulær lymfocyttrik type, og om man kunne finne noen årsak til en eventuell økt insidens. Vi ønsket også å observere behandlingsrespons, residiver og overlevelsesdata over tid. Vårt hovedfokus vil altså være på nodulær lymfocyttrik Hodgkin lymfom.

Med det pasientgrunnlaget som var antydnet var det klart at vi ville få et tynt pasientgrunnlag, både i antall og i observasjonstid. Derfor valgte vi å også registrere pasienter med de klassiske

undergruppene av Hodgkin lymfom, noe som ville øke pasientgrunnlaget betraktelig. Av hensyn til diagnostisk metode og tilgang til journaler, tok vi utgangspunkt i pasienter som fikk sin diagnose i 1993 eller senere. Vi måtte da forvente kort observasjonstid for materialet som helhet, og en del av vår oppgave ble derfor å lage en funksjonell database med tanke på senere registreringer, og dermed muligheter for å dra konklusjoner vi kunne risikere å få for tynt grunnlag til i denne omgang.

Hodgkin lymfom

Hodgkin lymfom er en lymfoid tumor som utgjør under 1% av alle de novo neoplasmer hvert år på verdensbasis⁽²⁾. Diagnosen baserer seg på identifikasjon av flerkjernede kjempeceller (Reed-Sternberg-celler, RS-celler) i et inflammatorisk miljø. Tumorpopulasjonen inneholder også et varierende antall enkjernede elementer (Hodgkinsceller, HC) og neoplastiske cellevarianter som hver korresponderer til en spesifikk undergruppe av Hodgkin lymfom.

Nyere molekylærstudier har vist at i bort i mot alle tilfeller stammer alle disse cellene fra den samme klonpopulasjonen, perifere B-celler i 98% av tilfellene, og T-cellene i 2%⁽²⁾.

Det er holdepunkter for at det foreligger en hemming av apoptose som fører til malignitet, og at den nukleære transkripsjonsfaktoren NFκB kan være viktig⁽¹⁾. Epstein-Barr virus har vært påvist hos en høy andel av pasientene, og kan være et etiologisk agens av betydning.

Hodgkin lymfom deles inn i klassisk HL og nodulær lymfocyttrik HL. Klassisk HL deles inn i fire undergrupper: Blandet celletype, nodulær sklerose, lymfocyttrik og lymfocytffattig type. I forhold til behandling anses disse som en enhet, og deres morfologiske særtrekk beskrives senere. Den siste gruppen, nodulær lymfocyttrik HL har unike trekk og egne behandlingsregimer.

Nodulær lymfocyttrik Hodgkin lymfom

Nodulær lymfocyttrik Hodgkin lymfom (NLHL), tidligere kalt paragranulom, er en sjelden type B-cellelymfom med unike patologiske og kliniske trekk som skiller den fra andre typer av Hodgkin lymfom.

Pasienter med NLHL er ofte yngre menn (30-40 år) med asymptomatisk lymfadenopati begrenset til perifere lymfeknuter, oftest på halsen, axillene eller i lysken. Beinmarg og thymus er sjeldent involvert^(2,6,12,14).

Det er oftest stadium I-II ved diagnose, og B-symptomer er relativt sjeldne.

Immunofenotypen til de maligne cellene er i hovedsak CD20+, CD15- og CD30-, i motsetning til hva som er tilfelle ved klassisk Hodgkin lymfom, og gir grunnlag for en relativt sikker diagnose^(2,6,10,14,15).

Responser på kombinert stråling- og kjemoterapi er meget god, men man ser relativt hyppig residiver etter 10 år eller mer^(2,6,10,14,15). Også residivene responderer godt på terapi, og dette har ført til diskusjoner om hvorvidt man kan unngå senskader av terapi ved å velge et mer forsiktig behandlingsregime.

Morfologi:

Som oftest nodulær komponent, men kan i sjeldne tilfeller være diffus⁽²⁾. Den neoplastiske populasjonen består av såkalte popcornceller (tidligere kalt L&H celler, 'lymfocytisk/histiocytisk'), omgitt av små lymfocytter og noen plasmaceller og epiteloide celler. Popcorncellene er varianter av RS celler, med polylobulære nuclei, spredt chromatin og små nucleoli som ofte ligger nær kjernemembranen. Omrisset av cytoplasma er smalt og basofilt.

Det er verdt å merke seg at morfologisk vil man i noen tilfeller finne lignende neoplastisk og inflammatorisk miljø særlig ved lymfocyttrikt klassisk HL, men også ved T-cellerikt B-celle lymfom^(2,14,15). I slike tilfeller kan det være nødvendig med fenotyping for å stille en sikker diagnose.

Feno- og genotyping:

De neoplastiske cellene avviker klart fra klassiske H&RS celler. De er CD20+, CD15- og oftest CD30-, som er de markører vi har benyttet oss av for å skille mellom. Detaljerte studier

har vist at de i de fleste tilfeller er CD45+, CD19+, CD22+, CD79a+, J chain+, og EMA+, men vi vil ikke benytte oss av disse til diagnose⁽¹⁶⁾.

De karakteristiske popcorncellene uttrykker transkripsjonsfaktoren Oct2 sammen med coaktivatoren BOB.1, noe som ikke er tilfelle ved klassisk Hodgkin lymfom, og således kan benyttes i diagnostisk øyemed.

Ved hjelp av identifikasjon av markører har nyere studier kommet frem til at tumoren etter all sannsynlighet avstemmer fra kimsenter B-celler⁽¹⁴⁾. Dette har fått støtte av PCR-studier som har påvist monoklonale IgG⁽⁹⁾.

Dessuten er det verdt å merke seg at det aldri har vært påvist EBV i popcorncellene i Nodulært lymfocyttrikt Hodgkin lymfom⁽¹⁷⁾, noe som derimot er vanlig i neoplastiske komponenter av klassisk Hodgkin lymfom.

Terapi ved Hodgkin lymfom⁽¹⁾

Nodulært lymfocyttrikt Hodgkin lymfom presenterer seg vanligvis i stadium I eller IIa, og ved lokalisert sykdom uten risikofaktorer er standard behandling stråleterapi (30-35 Gy) mot affiserte områder (involved field)⁽¹⁾. Dersom det foreligger én eller flere risikofaktorer gir man 2-4 ABVD-kurer før stråling. Informasjon om de enkelte kjemoterapikurene fins i Norsk handlingsprogram for diagnostikk og behandling av maligne lymfomer⁽¹⁾.

Risikofaktorene her er

- Bulky sykdom
- 2 ikke-nabolokalisasjoner
- 3 eller flere lokalisasjoner
- SR 50 eller høyere

Ved klassisk Hodgkin lymfom følger man samme behandlingsregime for alle undergruppene.

For stadium I og IIa gjelder følgende:

Ved supradiafragmatisk sykdom uten risikofaktorer brukes 2 kurer ABVD, pluss 35 Gy (30 Gy dersom pasienten er i komplett remisjon etter kjemoterapi stråling mot affisert område.

Med risikofaktorer gir man 4 kurer ABVD i stedet for 2.

Ved infradiafragmatisk sykdom regnes også sentral/bekkenlokalisasjon og stadium IIa blant risikofaktorene, for øvrig behandling som over.

Ved utbredt sykdom, definert som stadium IIb-IV, gis kombinasjonskjemoterapi, eventuelt supplert med konsoliderende stråleterapi 30-35 Gy. Her tar man hensyn til prognostiske faktorer, samt pasienten alder.

Ugunstige prognostiske faktorer

- Alder >45 år
- Albumin ≤ 40 g/l
- Hb <10,5 g/dl
- Mann
- Stadium IIIb-IV
- Leukocytose $\geq 16 \times 10^9/l$
- Lymfopeni $< 0,6 \times 10^9/l$

Hos pasienter med mindre enn fire ugunstige prognostiske faktorer, gis 6-8 ABVD-kurer. Ved fire eller flere slike faktorer gis BEACOPP, to doseeskalerte kurer etterfulgt av 6 standardkurer.

Hos eldre (over 60 år) ble det tidligere gitt LVPP-kurer, men på grunn av hematologisk toksisitet har man gått over til ABVD. CHOP prøves også.

Hos pasienter under 18 år gis OPPA (jenter) eller OEPA (gutter), 2 kurer, eventuelt supplert med 2 COPP-kurer ved stadium IIb-IIIa, eller 4 COPP ved stadium IIIb-IV.

Dersom det ikke er sikker komplett remisjon etter kjemoterapi, vil de aller fleste også få konsoliderende stråleterapi.

Ved residiver vurderes stråleterapi, deretter ulike typer kjemoterapi avhengig av pasientens alder, tilstand og tidligere behandling. I disse tilfellene er det også aktuelt med MIME- eller IKE-kur med høydosebehandling med autolog stamcellestøtte.

Metode

Pasienter

Våre data er basert på Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) sine journaler samt journalopplysninger og epikriser fra andre sykehus. Vi gikk igjennom alle pasienter som har fått diagnosen Hodgkin lymfom siden 12.01.93, utfra registrering ved patologisk avdeling ved UNN. Av disse utelot vi de som har fått registrert Hodgkins sykdom før 1993 (der patologisvar representerte residiver eller kontroller), og de som har fått endret sin diagnose til andre sykdommer. En kvinne som opprinnelig fikk diagnosen HL ved RiT i Trondheim, men som senere flyttet til Tromsø der hun ble behandlet for andre og tredje residiv, ble utelatt. Vi sto da igjen med 82 pasienter, av disse har tre menn blitt behandlet ved andre sykehus, slik at man ikke har andre opplysninger enn diagnose ved UNN. Disse er registrert mht insidens, men er utelatt fra statistiske beregninger i forhold til overlevelse og prognostiske faktorer. Første registreringsdato var 12.01.1993, siste var 28.08.2003.

De gjenstående 82 pasientene fordelte seg som følger: 24 pasienter hadde blandet cellularitet, 2 lymfocytffattig, 6 lymfocyttrik, 36 nodulær sklerose og 14 nodulært lymfocyttrik type. Totalt var det 50 menn og 32 kvinner i studien med en noe varierende fordeling blant undergruppene, som vi skal komme tilbake til senere.

8 pasienter døde, hvorav 4 har fått angitt Hodgkins sykdom som dødsårsak. 6 av disse hadde blandet cellularitet mens to hadde nodulær sklerose. 4 av var under 40 år, og har fått oppgitt Hodgkins sykdom som dødsårsak, mens de andre 4 var over 60 år, og har oppgitt andre dødsårsaker (infeksjon, pneumoni, ukjent årsak). Vi kan selvfølgelig ikke se bort fra at redusert allmenntilstand og svekket immunforsvar på grunn av lymfom og behandling har bidratt til en dødelig utgang også i disse tilfellene.

Database og statistikk

Etter å ha lest en del artikler og bøker om Hodgkin lymfom, valgte vi i samarbeid med veiledere ut parametere vi mente kunne være interessante. Deretter bygde vi opp en database i Access. Grunnen til at vi tok oss ekstra tid med å bygge en Accessbase, var at noe av intensjonen med prosjektet var å lage en database som kunne tas i bruk senere. Vi så for oss at vi kunne risikere å få for få pasienter, og fort kort observasjonstid til at vi kunne dra noen slutninger i forhold til prognostiske faktorer og effekt av behandling. Vi registrerte følgende parametere:

Personalia: Navn, fødselsdato, kjønn.

Diagnose: Dato for diagnose, diagnose (undergruppe av HL), klinisk stadium, lokalisasjon, B-symptomer, ekstranodal affeksjon, infradiafragmatisk sykdom, evt. tilleggsdiagnoser.

Risikofaktorer: Alder, kjønn, antall affiserte lymfestasjoner, bulky sykdom, beinmargaffeksjon. Labstatus ved diagnosetidspunkt: Hb, leukocytter, SR, Albumin, LD.

Behandling: Stråling/kjemo, type, antall kurer, evt. stråledose, dato fullført kur, respons.

Residiv: Dato for fastslått residiv, klinisk stadium, lokalisasjon, B-symptomer, ekstranodal affeksjon, infradiafragmatisk sykdom, behandling av residiv (stråling/kjemo, type, antall kurer, evt. stråledose, dato fullført kur, respons.)

Status: Dato for siste kontroll, status ved siste kontroll.

Den ferdige databasen ble konvertert til Excel, og importert til statistikkprogrammet SPSS, som vi brukte til å lage statistiske analyser og figurer.

Vi undersøkte insidens av Hodgkin lymfom, med undergruppene, og fordeling på alder og kjønn. Videre ønsket vi å se på sammenhengen mellom våre registrerte parametere i forhold til behandlingsrespons, residiver og overlevelse, men grunnet få pasienter valgte vi å avstå fra dette i denne omgang.

Inndeling i klinisk stadium er gjort i samsvar med Ann Arbor-klassifikasjonen^{(1)(tab 2)}. B-symptomer, ekstranodal affeksjon, infradiafragmatisk sykdom og benmargsaffeksjon legges ikke automatisk til klassifikasjonen.

Inndelingen av Hodgkin lymfom i undergrupper er gjort i samsvar med WHO's definisjoner (2001)⁽¹⁾.

Kriterier for behandlingsrespons følger Norsk handlingsprogram for diagnostikk og behandling av maligne lymfomer (2003)^{(1)(tab 3))}.

Diagnose og subklassifikasjon av Hodgkin lymfom:

Biopsi av affiserte lymfeknuter bedømmes av minst to patologer på grunnlag av morfologi/immunhistokjemi og eventuell molekylærgenetisk undersøkelse (de enkelte undergruppers morfologi følger senere), hvorav minst en har lang erfaring med lymfomer. Patologenes vurdering veies opp mot klinikken, og der man finner samsvar og man føler seg sikker i forhold til eventuelle nærliggende differensialdiagnoser vurderes dette som tilstrekkelig.

I alle tilfellene av nodulær lymfocyttrik Hodgkins sykdom har man gjort immunhistokjemisk fenotyping på CD20, CD15 og CD30, som man regner som tilstrekkelig for å skille mellom nodulær lymfocyttrik type og lymfocyttrik klassisk type.

Morfologi⁽²⁾:

Nodulær lymfocyttrik Hodgkins sykdom:

Som oftest nodulær komponent, men kan i sjeldne tilfeller være diffus. Den neoplastiske populasjonen består av såkalte popcornceller (tidligere kalt L&H celler, 'lymfocytisk/histiocytisk'), omgitt av små lymfocytter og noen plasmaceller og epiteloide celler. Popcorncellene er varianter av RS celler, med polylobulære kjerne, spredt kromatin og små nukleoli som ofte ligger nær kjernemembranen. Omrisset av cytoplasma er smalt og basofilt. Disse er i all hovedsak CD20+, CD45+, CD15- og CD30-, til forskjell fra lymfocyttrik klassisk HL, som oftest er CD20-, CD15+ og CD30+.

Lymfocyttrik klassisk Hodgkin lymfom:

Nodulær bakgrunn, med histiocytter og fravær av neutrofile og eosinofile, og kan i mange tilfeller ligne nodulær lymfocyttrik type, særlig da en varierende andel av de neoplastiske cellene viser stor grad av likhet med popcornceller. I motsetning til nodulær lymfocyttrik type vil mange celler være klassiske H&RS.

Blandet cellularitet Hodgkin lymfom:

Diffus vekst, ofte paracorticalt. Kapselen er ofte ikke involvert, og nekrose forekommer sjelden. Cellesammensetningen består av et blandet bilde med plasmaceller, epiteloide lymfocytter, eosinofile og T-celler. Tumorcellene er klassiske H&RS celler, og forekommer i stort antall, uten innslag av lacunære eller popcornceller.

Lymfocytffattig Hodgkin lymfom:

Sparsomt med lymfocytter, RS-cellene ofte i relativt eller absolutt overtall, og det er varierende grad av fibrose. Det fins to undergrupper av lymfocytffattig type, fibrotisk og

reticulær, men vi går ikke videre inn på dette her.

Nodulær sklerose:

Kjennetegnes ved tykke kollagenbånd som har utgått fra kapselen og omkranser residualt lymfoid vev. Lacuneceller er karakteristisk. Disse er store celler med polylobulære kjerner, små eller mellomstore nucleoli, og et bredt omriss av klart eller svakt acidofilt cytoplasma.

Ved formalinfiksering vil cytoplasma trekke seg sammen mot kjernen og etterlate seg "tomrom" i cytoplasma, noe som gir cellene sitt lacunære utseende.

Uklassifisert Hodgkin lymfom:

I tilfeller med morfologiske trekk eller utilstrekkelig bioptisk materiale skal man velge denne "diagnosen", iflg WHO's retningslinjer for lymfom. Mange av disse ble tidligere klassifisert som Blandet cellularitet Hodgkin lymfom .

Resultater

Kjønnfordeling ved Hodgkin lymfom og undergrupper

Studien viser som forventet en overvekt av menn med Hodgkin lymfom, med 32 (39%) kvinner og 50 menn (61%) totalt i studien^(tab.1). Det som kan være verdt å merke seg er at samtlige 6 personer med lymfocyttrik type er menn, og 12 av 14 (86%) med nodulær lymfocyttrik type er menn. Den eneste gruppen som hadde overvekt av kvinner var nodulær sklerose, hvor 20 av 36 pasienter var kvinner (56%). Totalt har 63% av kvinnene i vår studie fått denne diagnosen^(tab.1, fig. 1, 2.).

3 av de 8 pasientene som døde var kvinner, og 5 av de 12 som har fått residiv var kvinner, så ut fra vårt materiale finner vi ingen signifikant sammenheng mellom kjønn og residiv, sykdomsfri overlevelse eller total overlevelse^(fig 6,7).

Undergrupper, stadium og alder ved diagnose

Ser vi totalt på antall nye tilfeller i Nord-Norge og på landsbasis^(tab 1), ser vi at et gjennomsnitt på 7,6 nye tilfeller i Nord-Norge, sammenfaller godt med 79,5 nye tilfeller årlig i Norge, når man tar i betraktning at 10,6% av Norges befolkning er bosatt i Nord-Norge⁽¹⁹⁾. Insidensen ser således ut til å følge landgjennomsnittet.

Fordelingen mellom de ulike undergruppene av Hodgkin lymfom er noe forskjellig i Nord-Norge i forhold til landsgjennomsnittet. Mest interessant er det at man ved UNN finner at 17,1% av pasientene har nodulær lymfocyttrik type, mot 7,7% på landbasis. Dette er et signifikant funn ($P < 0,005$).

For øvrig ser man ved UNN noen flere med blandet cellularitet (29,3% mot 21,7%) og betydelig færre med nodulær sklerose (43,9% mot 61,3%) i forhold til tallene for hele Norge. Når det gjelder klinisk stadium ved diagnosetidspunkt, ser vi at de fleste med utbredt sykdom (stadium III og IV) har diagnosen nodulær sklerose eller blandet cellularitet. Videre at nesten alle med nodulær lymfocyttrik type er i stadium I eller II, som forventet^(1, 14).

Det kan synes som om vi har får lite materiale til å trekke for store slutninger i forhold til aldersfordeling blant undergruppene, men ut fra de tall vi har, kan vi antyde at de fleste eldre har fått diagnosen blandet cellularitet, mens de fleste under 30 har nodulær sklerose^(fig 3). Fra overlevelseskurvene registrerer vi at stadium III ser ut til å ha dårligst prognose med tanke på total overlevelse, mens stadium II er dårligst på sykdomsfri overlevelse.

Pasienter over 60 år

Vi har registrert 16 pasienter over 60 år (19,5%), 9 kvinner og 7 menn. 10 av disse hadde blandet type, 3 nodulær sklerose, 2 lymfocyttrik type, og 1 nodulær lymfocyttrik type. Median observasjonstid er 2,0 år (0,5-9,5).

4 av pasientene over 60 år i studien er døde. 1 person døde av infeksjonssykdom et år etter fullført behandling (CR), 1 døde av pneumoni under strålebehandling. En pasient, som også hadde lavgradig malignt NHL, døde 21 mnd etter fullført behandling (CR), ukjent årsak, og den siste pasienten døde 11 mnd etter avsluttet behandling. I dette tilfellet er verken behandlingsrespons eller dødsårsak kjent, da man ikke har mottatt epikrise fra det lokale sykehuset.

Det utgjør en dødsrate på 25%, men det er ikke påvist at Hodgkin lymfom er dødsårsak i noen av tilfellene. Det er ikke registrert noen residiver blant pasientene over 60 år.

Ser vi på Kaplan-Meier-plotene for total og sykdomsfri overlevelse (fig 14,15), ser vi at den totale overlevelsen ligger på 0,68 mot 0,9 for pasienter under 60 år. Sykdomsfri overlevelse for pasienter over 60 år er 0,68 mot 0,77 for de under 60.

Overlevelsesstatistikk

Som nevnt finner vi ingen sammenheng mellom kjønn og sykdomsfri eller total overlevelse^(fig 6,7). Derimot ser vi at blandet cellularitet har dårligst prognose i begge tilfellene, med totaloverlevelse ned mot 65% og sykdomsfri overlevelse på 45%, i begge tilfellene flater kurven ut etter 4 år. Nodulær sklerose følger deretter med en total overlevelse på 93% og

85%, med utflatning etter ca 3 år. For øvrig er det bare blant pasientene med nodulær lymfocyttrik type man finner residiver (14%), men her var det progresjon til B-cellelymfomer.

Nodulær lymfocyttrik Hodgkin lymfom

Som nevnt fant vi at 14 av de 82 pasientene som er registrert med Hodgkin lymfom ved UNN, fikk diagnosen nodulær lymfocyttrik Hodgkin lymfom. Dette betyr at mens insidensen av Hodgkin lymfom i Nord-Norge sammenfaller med tallene for hele landet, er andelen pasienter med nodulær lymfocyttrik type mer enn doblet i forhold til landsgjennomsnittet, 17% mot 7%. Dette er signifikante forskjeller ($p < 0,005$).

For øvrig finner vi 9 pasienter i sykdomsstadium I (2 av disse hadde B-symptomer) og 5 i stadium II. Den siste pasienten var definert å være i stadium 4 ved diagnostidspunktet, men det skyldtes at det ble påvist diffust storcellet B-cellelymfom i beinmargen.

Ingen av pasientene med nodulær lymfocyttrik Hodgkin lymfom er døde, men to av pasientene har fått residiv. I begge tilfellene er det progresjon til B-cellelymfom.

Av de 14 pasientene er 12 i komplett remisjon ved siste kontroll, 1 er ubehandlet på grunn av høy alder, og 1 har nylig fått diagnosen og er således ikke vurdert etter behandling.

12 av de 14 pasientene er menn, mens gjennomsnittsalderen ligger på rundt 40 år.

Ser vi på utviklingen de siste 10 år ser vi at andelen pasienter som har fått diagnosen nodulær lymfocyttrik HL er mangedoblet de siste fem år i forhold til 1993-97, på bekostning av lymfocyttrik klassisk og lymfocytffattig type. Nodulær sklerose og blandet cellularitet holder seg stabilt. Sammenligner vi med tallene fra Kreftregisteret finner vi at fra 1993-97 var det 5 nye tilfeller med nodulær lymfocyttrik HL i gjennomsnitt pr år, mens det fra 1998-2000 var 8 nye tilfeller pr år. Vi har dessverre ikke registreringene fra etter 2000.

Behandlingsregimer og prognostiske faktorer

På grunn av et relativt lite antall pasienter (79), kort observasjonstid (<4 år) og et stort antall kombinasjoner når det gjelder valg av cytostatika- og strålebehandling, gjør vi ingen forsøk på å uttale oss om effekten av de ulike behandlingsregimer i denne retrospektive studien.

Når det gjelder prognostiske faktorer har vi foretatt korrelasjonstester på disse i forhold til prognose. Vi kunne antyde at lav hemoglobin så ut til å være den beste indikatoren for dødelig utgang, men korrelasjonsverdiene var ikke imponerende. Kombinert med pasientgrunnlag og andre mulige feilkilder velger vi å ikke gå inn på dette i denne omgang.

Diskusjon

Før vi går inn på diskusjonen av de enkelte resultatene, må vi gjenta at noen av våre resultater har fremkommet av et noe tynt grunnlag. Dette skyldes at vi har relativt få pasienter (82), en kort observasjonstid (median <4 år), og mange variabler. Særlig i forhold til nodulær lymfocyttrik type, der vi ønsket å ha hovedfokus, er dette viktig, ettersom det er en krefttype residiver oftest opptrer etter 5-10 år eller mer.

Dessuten må vi forholde oss til at våre pasienter fordeles på ulike undergrupper av Hodgkin lymfom, og har fått forskjellig behandling alt etter antall risikofaktorer, prognostiske faktorer, sykdomsutbredelse, alder og allmenntilstand. Totalt betyr dette at vi har svært mange variabler å forholde oss til, og at våre beregninger av signifikans og korrelasjoner vil ha en rekke feilkilder.

Således vil også vår egen kompetanse med statistikk være begrensende, da spesielt med hensyn til mulighetene for å kunne ekskludere ekstremtilfeller som vil kunne forkludre resultatene med det antall pasienter vi forholder oss til. Til tider har det også vært vanskelig å finne den informasjonen vi søkte i pasientjournalene. I etterkant har vi sett at det særlig har vært vanskelig å skille mellom partiell remisjon og komplett remisjon ut fra tidvis svært kortfattede journalnotater. Dessuten har mange pasienter blitt fulgt opp av andre sykehus, og det har ikke vært enkelt å spore opp noen vurdering av pasienten derfra.

Når det er sagt, skulle våre beregninger av insidens, kjønnsfordeling, stadium, residiv og overlevelse være relativt sikre. Vi har sett at insidensen av Hodgkin lymfom i Nord-Norge

ligger på samme nivå som landet for øvrig^(tab 1). Basert på 460000 innbyggere, og 7,6 nye tilfeller årlig, ligger insidensen for Hodgkin lymfom i Nord-Norge på 1,65 pr 100000 pr år. Kjønnfordelingen er også i store trekk sammenfallende med tallene fra hele landet.

Som nevnt ser man ved UNN noen flere med blandet cellularitet (29,3% mot 21,7%) og betydelig færre med nodulær sklerose (43,9% mot 61,3%) i forhold til tallene for hele Norge. Slike forskjeller bør man nok ikke henge seg for mye opp i, ettersom det er rapportert stor spredning av insidensen blant undergruppene av Hodgkin lymfom⁽²⁾. Diagnosen av nodulær sklerose er regnet som relativt sikker (PPV ~95%), mens blandet celletype har vist en PPV på 58% i et studium⁽²⁰⁾. Foruten usikkerhet med hensyn til diagnose, vil genetiske og geografiske forhold kunne gi forskjeller.

Det mest interessante var likevel at vi fant at 17,1% av Hodgkin lymfomene i ved UNN var av nodulær lymfocyttrik type, der landsgjennomsnittet er på 7,7%^(18, tab 1), og undersøkelser fra andre land har rapportert 4-6%. Det er kjent at en betydelig andel av lymfomene som klassifiseres som nodulær lymfocyttrik type, senere har blitt endret til lymfocyttrik klassisk type⁽³⁾, men det er lite sannsynlig i denne studien, da samtlige biopsier med denne diagnosen er revurdert og typet for CD15, 20 og 30. Samtidig ser vi at de siste fem år har nodulær lymfocyttrik HL utgjort omtrent ¼ av alle Hodgkin lymfomene ved UNN. Det har også vært en økt andel på landsbasis, men det er på langt nær så dramatisk som i Nord-Norge.

Det er vanskelig å finne noen grunn til denne økte andelen nodulær lymfocyttrik type. Kan hende har de mer presise diagnostiske metodene som har blitt introdusert, særlig påvisning av overflatemarkører, gjort at diagnosen stilles oftere. Men på den annen side kan dette like gjerne gjøre at diagnosen stilles sjeldnere. Det er fortsatt slik at vi bare har 14 pasienter å forholde oss til, så fremtiden vil vise om trenden fortsetter, og man kan da forhåpentligvis gjøre større undersøkelser på dette med et større pasientgrunnlag.

For øvrig viser studien at pasientene med nodulær lymfocyttrik Hodgkin lymfom følger mønsteret som er rapportert i andre studier^(1,2,14)12), nemlig at det er en klar overvekt av menn, nesten samtlige pasienter er i stadium I eller II, få har B-symptomer eller unormale blodprøver og sykdommer er sjelden dødelig. Vi har også sett at 2 av de 14 pasientene har utviklet storcellet B-cellelymfom. Det er kjent at pasienter med nodulær lymfocyttrik Hodgkin lymfom relativt ofte utvikler slik sykdom^(2,10)14). Studier antyder at storcellet B-cellelymfom og nodulær lymfocyttrik Hodgkin lymfom deler germinale precursor celler, og kan representere forskjellige stadier i den samme maligne prosessen⁽¹⁴⁾. Det kan være diagnostisk krevende å skille mellom disse typene lymfomer, men det er særdeles viktig å stille rett diagnose, da B-cellelymfomene krever mer intensiv behandling. Et lite poeng i så måte kan være at over halvparten av pasientene med storcellet B-cellelymfom har stadium III eller IV sykdom, mens nesten samtlige med nodulær lymfocyttrik Hodgkin lymfom har stadium I eller II⁽¹⁴⁾.

Foruten de to som utviklet NHL, har vi ikke sett noen residiver blant pasientene med nodulær lymfocyttrik Hodgkin lymfom. Men da tidsperspektivet på residiver i denne gruppen kan strekke seg helt opp mot 20 år^(2,10)14), er det for tidlig å trekke noen slutninger av dette. Dette er likevel et meget viktig punkt, da senskader av behandling for hyppige residiver er et problem. Det foregår for tiden prospektive studier på mildere behandlingsregimer, men det tar tid da sykdommen er meget sjelden. Inntil videre er fjerning av affiserte lymfeknuter, stråling mot affisert område og eventuelt ABVD-kur regnet som standardbehandling.

Vi har sett at pasienter over 60 år har dårligere prognose med tanke på total og sykdomsfri overlevelse, i forhold til de under 60 år. Det er ingen residiver i denne gruppen, men 4 av 16 pasienter døde. Ingen av disse har fått Hodgkin lymfom som dødsårsak, men man kan spekulere i hvorvidt senskader av behandlingen kan ha bidratt til en dødelighet på 25% i denne gruppen.

En faktor kan være at eldre i større grad enn yngre får diagnosen blandet cellularitet, som vi har sett er den av undergruppene som har dårligst prognose. Bruk av LVPP i terapi til eldre pasienter er også stilt spørsmål ved, i forhold til mulig hematologisk toksisitet. Vi kan ikke med noen grad av sikkerhet uttale oss om hvorvidt dette har virket inn på utfallet for disse pasientene, på grunn av lavt antall pasienter i denne gruppen, og relativt stor variasjon i valg av behandling.

Vi må nok også ta i betraktning at eldre generelt har dårligere prognose enn yngre, uavhengig av sykdom eller diagnoser. Alt i alt har vi for tynt grunnlag til å si noe sikkert i denne omgang.

64,6% av pasientene har stadium I eller II sykdom. Vi har ikke funnet noen sammenheng mellom sykdomsstadium og prognose. Også når det gjelder andre prognostiske faktorer har våre resultater vært inkonklusive, pasientgrunnetatt i betraktning.

En polsk studie⁽⁴⁾ har funnet at alder >45 år, stadium, IIIb-IV, lav klinisk status, systemiske symptomer, blandet cellularitet eller lymfocytffattig type, affeksjon av flere perifere lymfestasjoner, abdominal lymfadenopati og Bulky sykdom er ugunstige prognostiske faktorer i forhold til behandlingsrespons eller overlevelse. Lavere stråledose eller cytostatikadoser gav en dårligere prognose, mens rask behandlingsrespons var den beste positive prognostiske faktoren. Høy LD kunne indikere dårlig respons på primærbehandling, men hadde ingen innflytelse på overlevelse i nevnte studie.

Vi har registrert disse parametrene på alle våre pasienter, og håper at man ved en senere anledning kan bygge videre på disse og være i stand til å trekke konklusjoner vi ikke har grunnlag for å ta.

For vår egen del er vi godt fornøyd med utbyttet av oppgaven. Vi har lært mye om fremgangsmåten i et forskningsprosjekt, og har lært å beregne statistikk på et tilfredsstillende nivå. Dessverre føler vi at vi har for tynt materiale til å trekke mange konklusjoner, men vi håper at vårt materiale og database kan brukes ved en senere anledning, med et større pasientmateriale og lengre observasjonstid, slik at man kan få resultater med mer tyngde enn det vi kan presentere.

Konklusjon

Vi har funnet at andelen som har nodulær lymfocyttrik type av Hodgkin lymfom i Nord-Norge er mer enn doblet i forhold til Norge som helhet, og insidensen har økt kraftig siste 5 år.. For øvrig presenterer pasientene i denne gruppen seg som forventet: menn, stadium I eller II, få symptomer og en tendens til å utvikle storcellet B-cellelymfom.

På grunn av kort observasjonstid kan vi ikke uttale oss om langtidsprognose.

Når det gjelder de klassiske undergruppene av Hodgkin lymfom finner vi omtrent den samme fordelingen på undergruppe og kjønn som i landet for øvrig. Blandet cellularitet har dårligst prognose i forhold til total og sykdomsfri overlevelse.

Pasienter over 60 år synes å ha en noe dårligere prognose enn de yngre, selv om det ikke har vært residiver i denne gruppen. Fire av 16 over 60 år er døde. Ingen av dem har fått Hodgkin lymfom som dødsårsak, men man må spørre om senskader av sykdom og behandling kan gi disse pasientene en dårligere diagnose.

Når det gjelder prognostiske faktorer for øvrig har vi funnet at vi ikke har grunnlag for å uttale oss om disse. Det samme gjelder behandlingseffekt.

Tabeller

Tabell 1) Nye tilfeller av Hodgkin lymfom i Norge og Nord-Norge

Hodgkins sykdom i Norge, 1993-2000, totalt og inndelt i morfologiske undergrupper Til sammenligning tall fra Nord-Norge (UNN) 1993-2003 (1. sept)								
Landsbasis					Nord-Norge (UNN)			
Totalt								
	Totalt	Snitt/år	Kjønnsgfordeling	Andel HL	Totalt	Snitt/år	Kjønnsgfordeling	Andel HL
Menn	375	46,875	59,0 %	100,0 %	50	4,65	61,0 %	100,0 %
Kvinner	261	32,625	41,0 %	100,0 %	32	2,98	39,0 %	100,0 %
Totalt	636	79,5	100,0 %	100,0 %	82	7,63	100,0 %	100,0 %
HS, lymfocyt-/histiocytrik diffus type, og lymfocyt-/histiocytrik type uns								
	Totalt	Snitt/år	Kjønnsgfordeling	Andel HL	Totalt	Snitt/år	Kjønnsgfordeling	Andel HL
Menn	28	3,50	56,0 %	7,5 %	6	0,56	100,0 %	12,0 %
Kvinner	22	2,75	44,0 %	8,4 %	0	0,00	0,0 %	0,0 %
Totalt	50	6,25	100,0 %	7,9 %	6	0,56	100,0 %	7,3 %
HS, lymfocyt-/histiocytrik nodulær (knotet) type								
	Totalt	Snitt/år	Kjønnsgfordeling	Andel HL	Totalt	Snitt/år	Kjønnsgfordeling	Andel HL
Menn	43	5,38	87,8 %	11,5 %	12	1,12	85,7 %	24,0 %
Kvinner	6	0,75	12,2 %	2,3 %	2	0,19	14,3 %	6,3 %
Totalt	49	6,13	100,0 %	7,7 %	14	1,30	100,0 %	17,1 %
HS, Blandet cellebilde								
	Totalt	Snitt/år	Kjønnsgfordeling	Andel HL	Totalt	Snitt/år	Kjønnsgfordeling	Andel HL
Menn	97	12,13	70,3 %	25,9 %	15	1,40	62,5 %	30,0 %
Kvinner	41	5,13	29,7 %	15,7 %	9	0,84	37,5 %	28,1 %
Totalt	138	17,25	100,0 %	21,7 %	24	2,23	100,0 %	29,3 %
HS, lymfocytfattig								
	Totalt	Snitt/år	Kjønnsgfordeling	Andel HL	Totalt	Snitt/år	Kjønnsgfordeling	Andel HL
Menn	5	0,63	55,6 %	1,3 %	1	0,09	50,0 %	2,0 %
Kvinner	4	0,50	44,4 %	1,5 %	1	0,09	50,0 %	3,1 %
Totalt	9	1,13	100,0 %	1,4 %	2	0,19	100,0 %	2,4 %
HS, nodulær sclerose (ALLE)								
	Totalt	Snitt/år	Kjønnsgfordeling	Andel HL	Totalt	Snitt/år	Kjønnsgfordeling	Andel HL
Menn	202	25,25	51,8 %	53,9 %	16	1,49	44,4 %	32,0 %
Kvinner	188	23,50	48,2 %	72,0 %	20	1,86	55,6 %	62,5 %
Totalt	390	48,75	100,0 %	61,3 %	36	3,35	100,0 %	43,9 %

Tabell 2) Inndeling i klinisk stadium

Stadium I	Sykdom i én lymfeknuteregion.
Stadium II	Sykdom i to eller flere lymfeknuteregioner på samme side av diafragma, eller en eller flere lymfeknuteregioner på samme side av diafragma med innvekst i ekstralymfatisk vev.
Stadium III	Sykdom i lymfeknuteregioner på begge sider av diafragma, eller en eller flere lymfeknuteregioner på begge sider av diafragma med innvekst i ekstralymfatisk vev.
Stadium IV	Diffus eller disseminert sykdom i er eller flere ekstralymfatiske organ/vev, med eller uten affeksjon av lymfeknuter.
B-Symptomer A: nei, B: ja	Gjentatt kraftig nattesvette siste måned, ufrivillig vekttap 10% siste 6 måneder eller persisterende uforklarlig feber (>38°C).

Tabell 3) Kriterier for behandlingsrespons

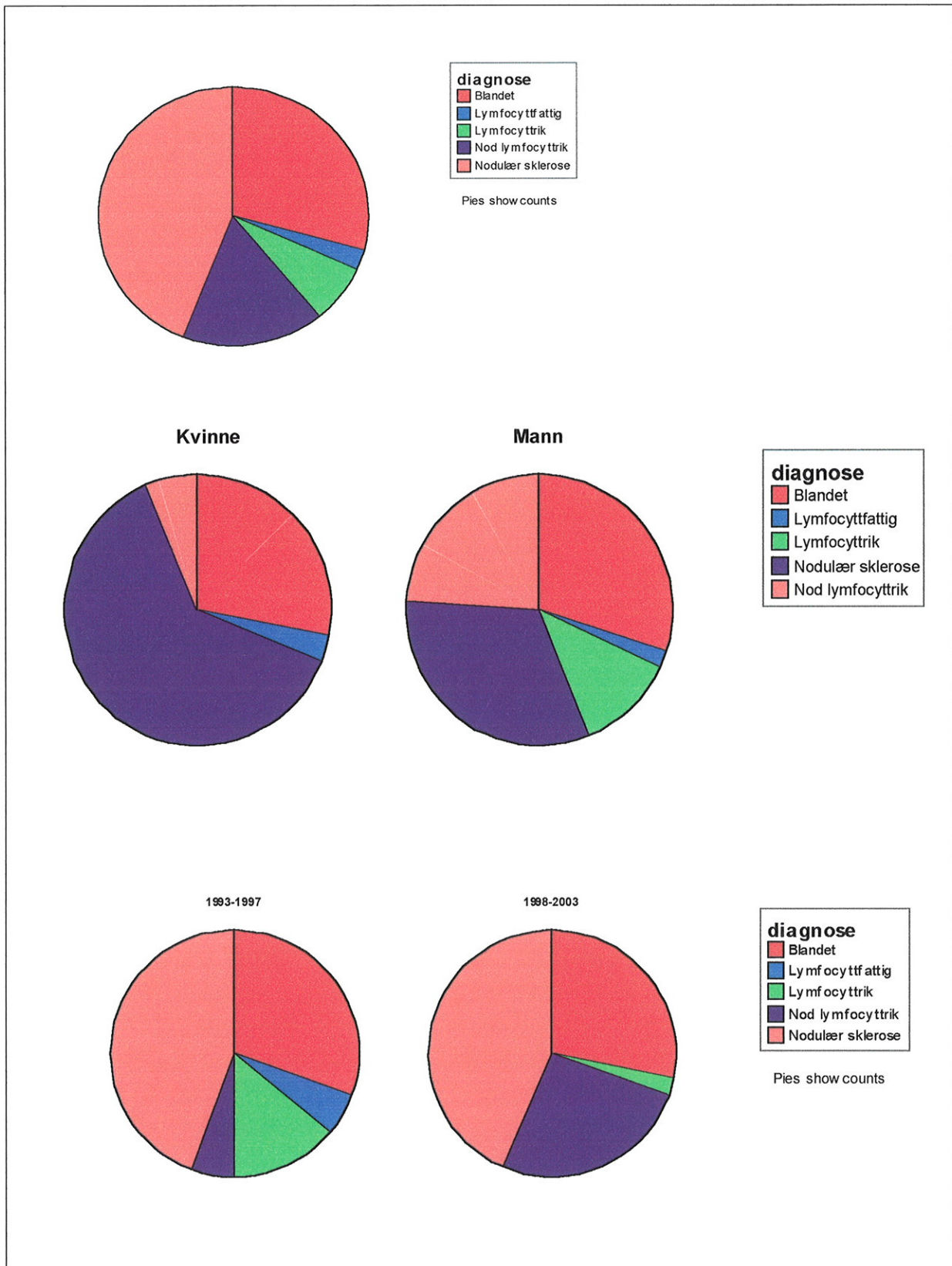
<p>Komplett remisjon (CR/KR):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fullstendig tilbakegang av alle kliniske, biokjemiske og radiologiske tegn til sykdom, og tilbakegang av all symptomer på sykdom hvis tilstede før behandling. 2. Dette innebærer at alle lymfeknuter er normalisert i størrelse (største diameter ≤ 15 mm for knuter >15 mm før behandlingsstart. Andre knuter ≤ 10 mm). 3. Milt skal ha avtatt i størrelse dersom affisert før behandling, og skal ikke være palpabel. 4. Normal beinmarg dersom affisert før behandling. <p>Ubekreftet komplett remisjon (KRu): kriteriene får KR er oppfylt, men med følgende trekk:</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Rest tumor over 15 mm, men har avtatt med mer enn 75% i produktet av dens største diametre (SPD). 6. Ikke avklart beinmargsfunn. <p><i>Vi skiller ikke mellom komplett og ubekreftet komplett remisjon i våre registreringer.</i></p> <p>Partiell remisjon (PR):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. $\geq 50\%$ tilbakegang i SPD til de seks største lymfeknutene eller tumormasser, valgt fra ulike regioner der disse var affisert før behandling. 2. Ingen størrelsesøkning av andre knuter, lever eller milt. 3. Knuter i lever og milt må ha avtatt med minst 50% i SPD. 4. Benmargsaffeksjon ansees som irrelevant da affeksjon ikke ansees som målbar. 5. Ingen nye lesjoner skal være tilkommet. <p>Progressiv sykdom (PD):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. $\geq 25\%$ økning i SPD av hvilken som helst lesjon som tidligere er identifisert, sammenlignet med før behandling. 2. Tilsynekomst av nye lesjoner under eller ved avslutning av behandling. <p>Stabil sykdom (SD):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Defineres som dårligere respons enn PR, uten å være PD.
--

Tabell 4) Fordeling etter stadium og undergruppe, prosentvis.

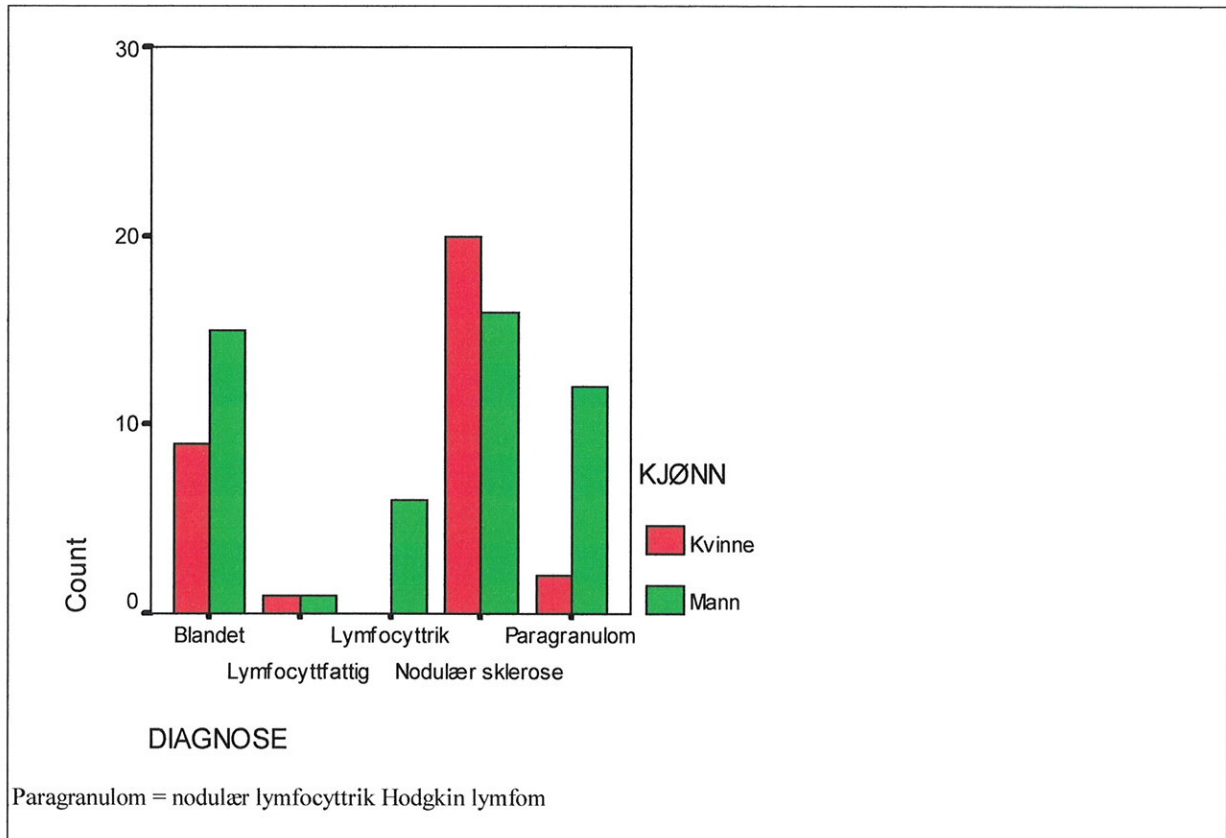
DIAGNOSE	Stadium				TOTALT
	1	2	3	4	
Blandet	3 (12,5%)	12 (50%)	6 (25%)	3 12,50 %	24 (29,3%)
Lymfocytffattig	0	0	1 (50%)	1 50,00 %	2 (2,4%)
Lymfocyttrik	5 (83,3%)	0	1 (16,7%)	0	6 (7,3%)
Nodulær sklerose	3 (8,3%)	17 (47,2%)	8 (22,2%)	8 22,20 %	36 (43,9%)
Nodulær lymfocyttrik	9 (64,3%)	4 (28,6%)	0	1 7,10 %	14 (17,1%)
TOTALT	20 (24,4%)	33 (40,2%)	16 (19,5%)	13 (15,9%)	82 (100%)

Figurer

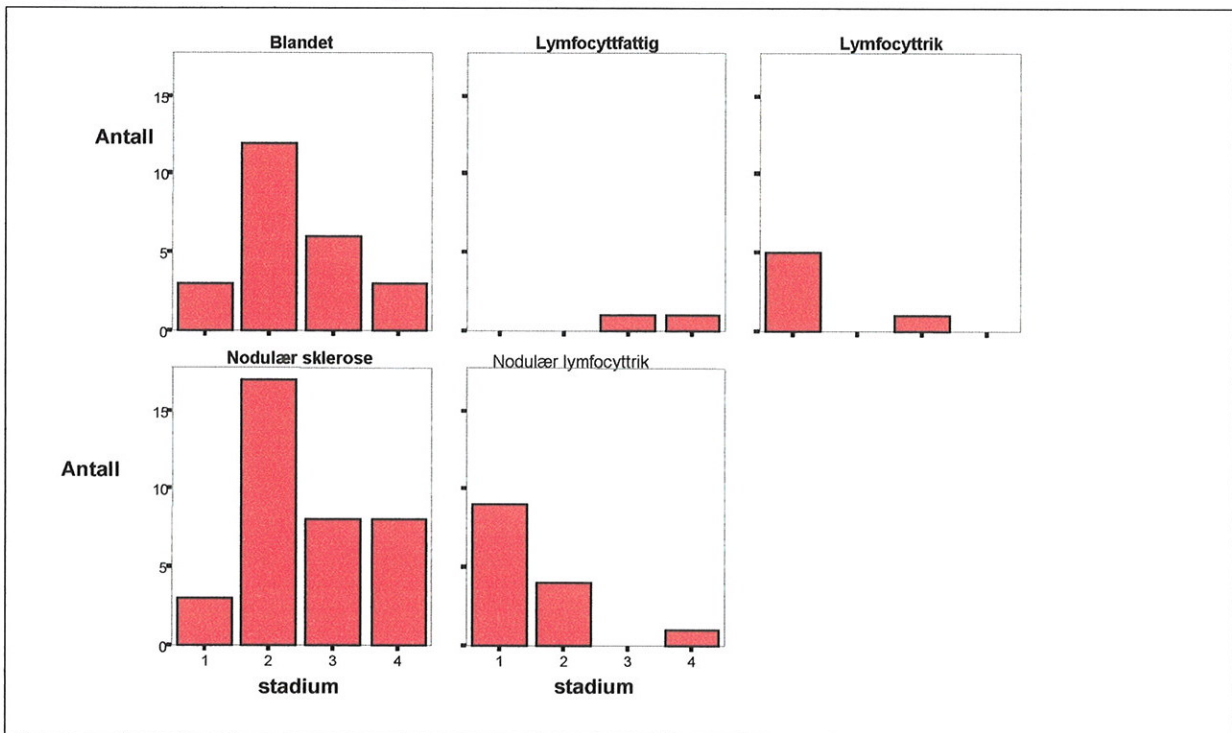
Figur 1) Fordeling av undergrupper totalt, etter kjønn, og årstall. Sektor.



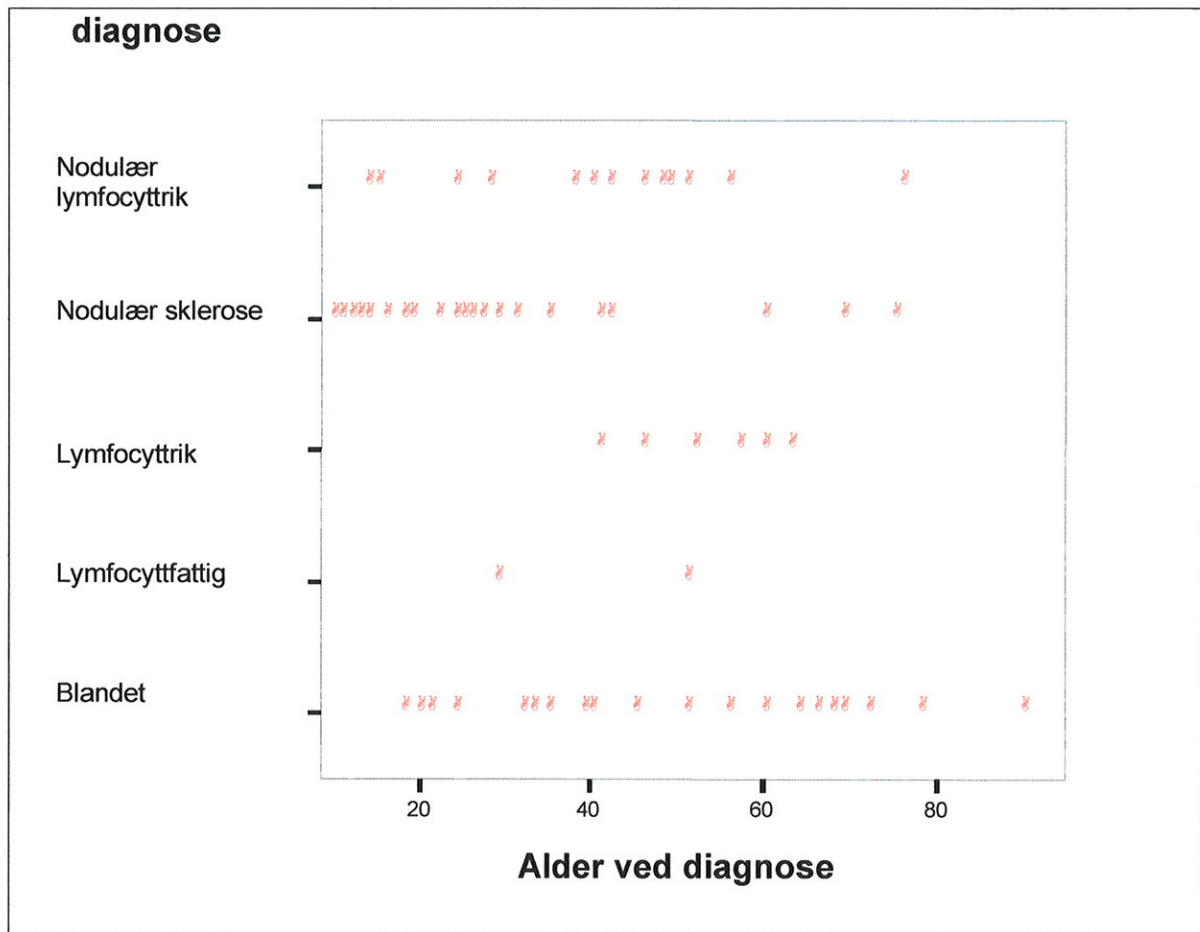
Figur 2) Fordeling av kjønn i hver undergruppe, søyle.



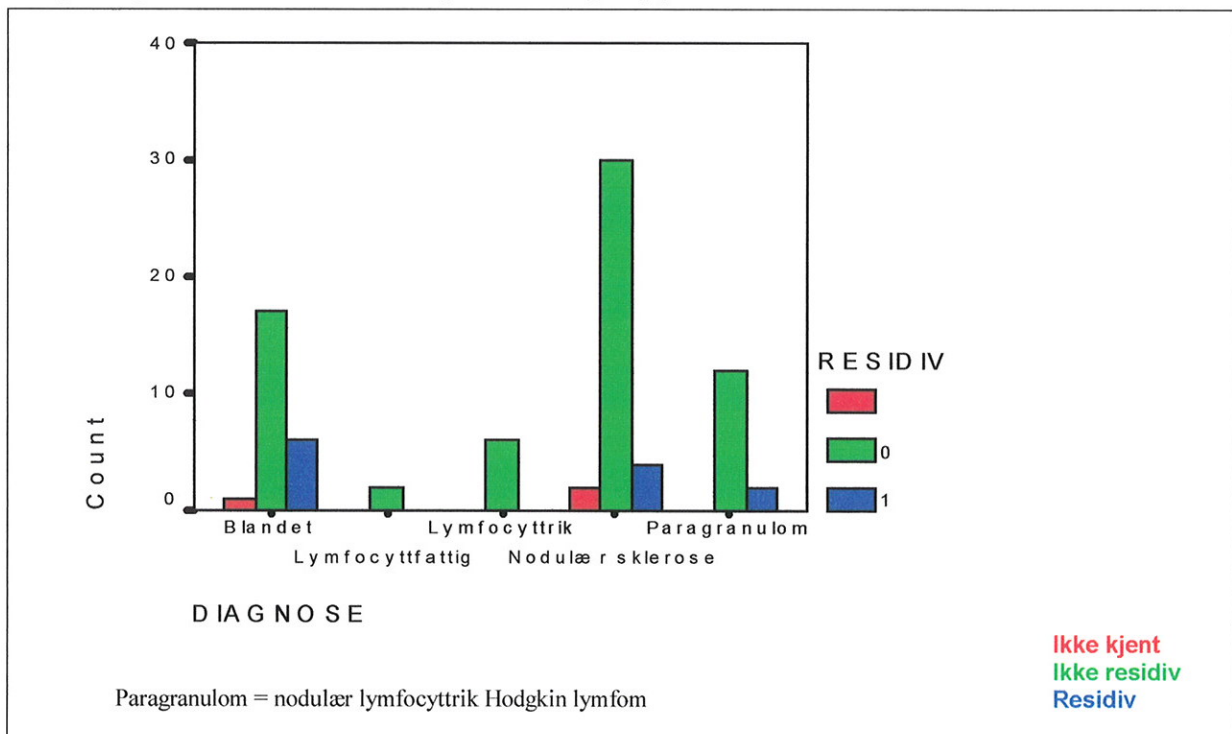
Figur 3) Stadiefordeling i undergruppene



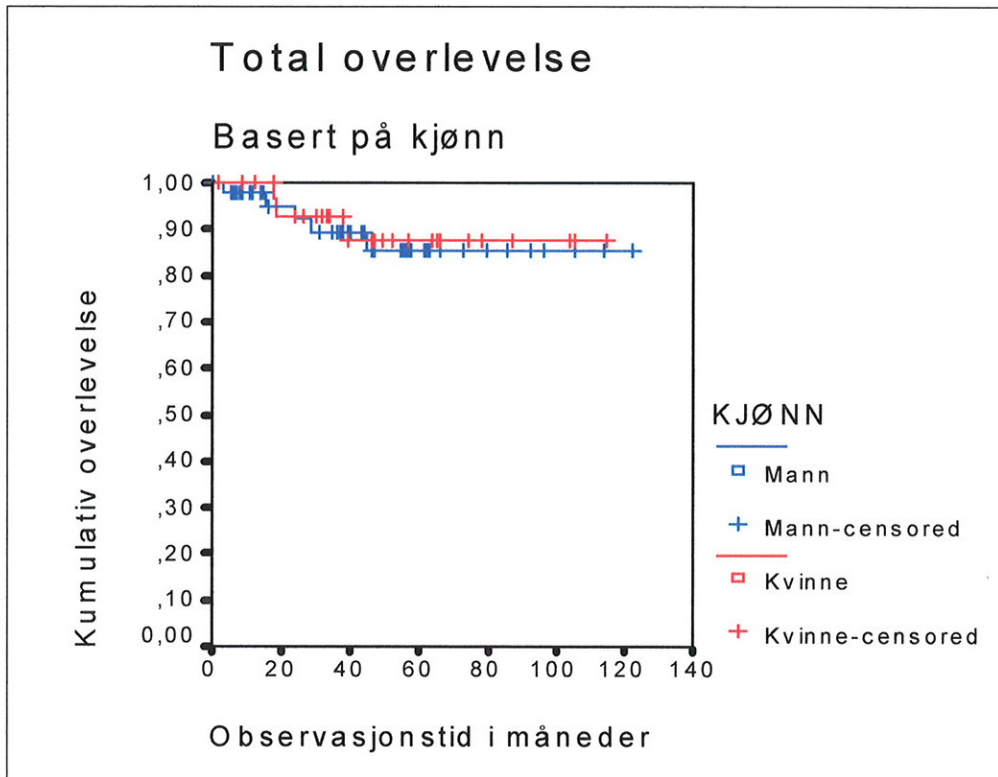
Figur 4) Aldersfordeling blant undergruppene, scatterplot.



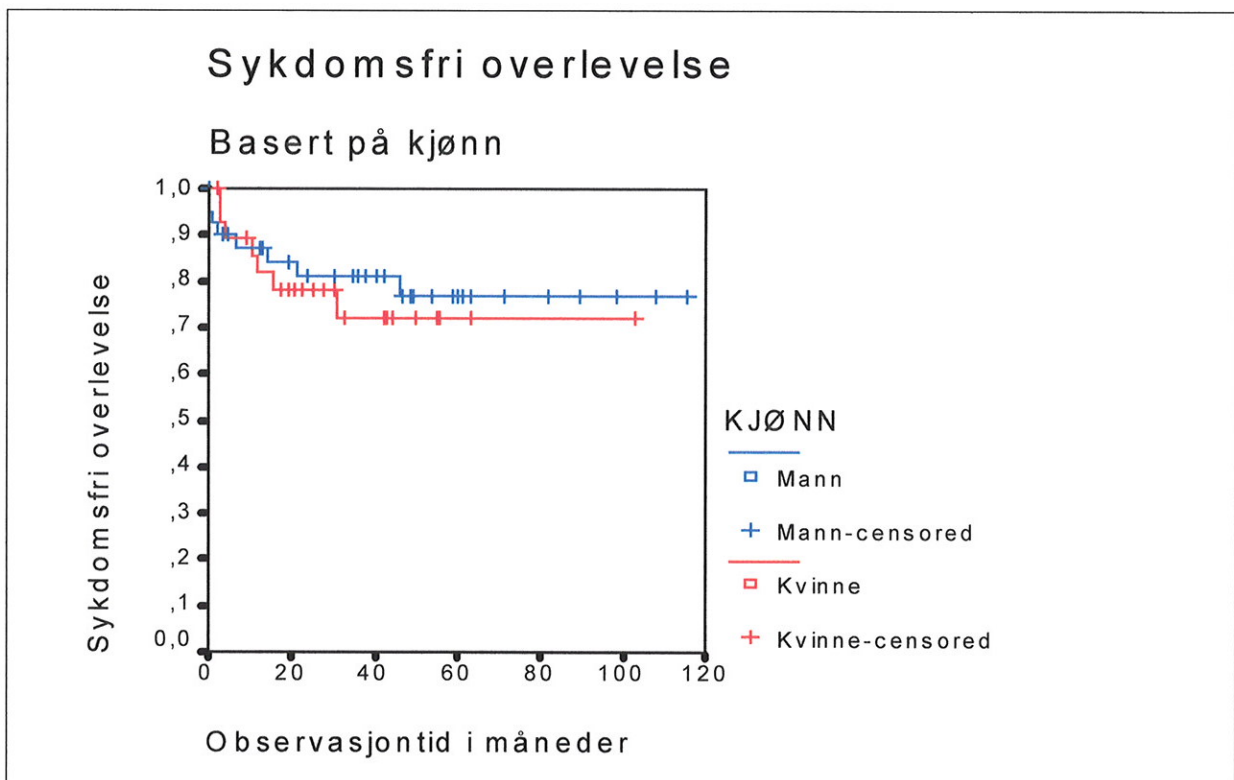
Figur 5) Residiver fordelt på undergrupper



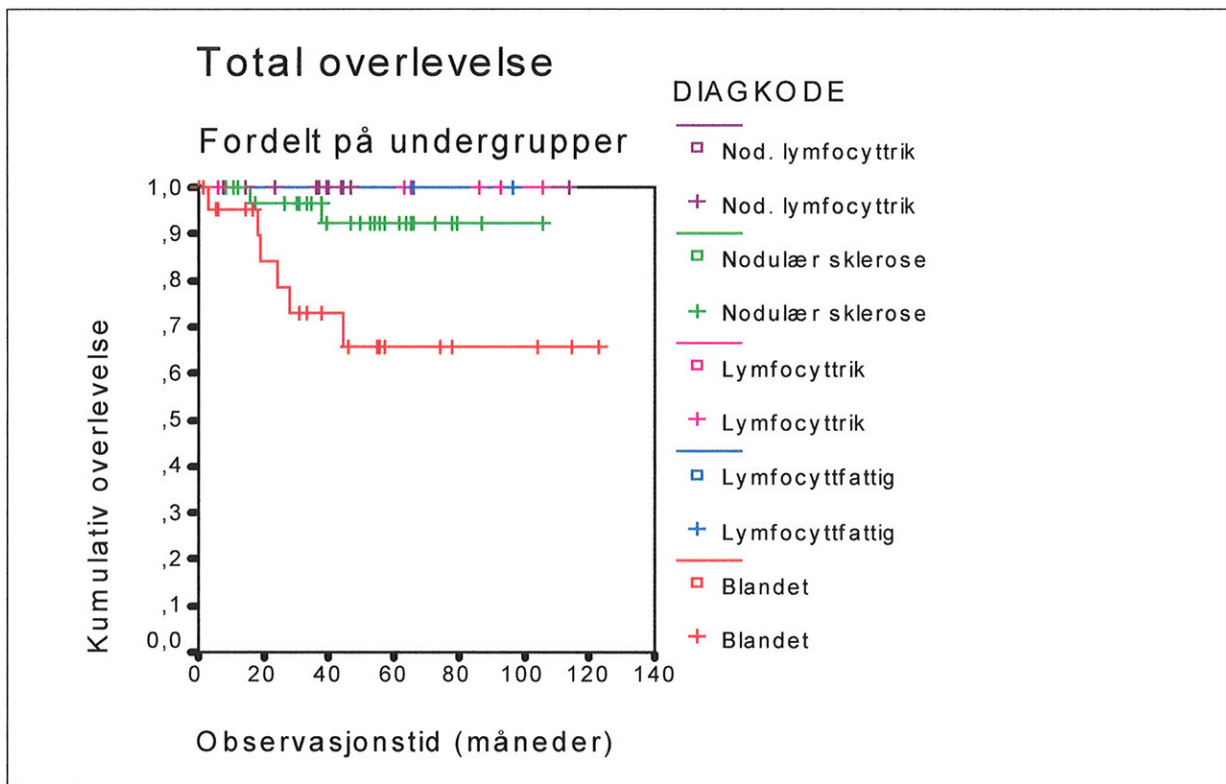
Figur 6) Total overlevelse basert på kjønn.



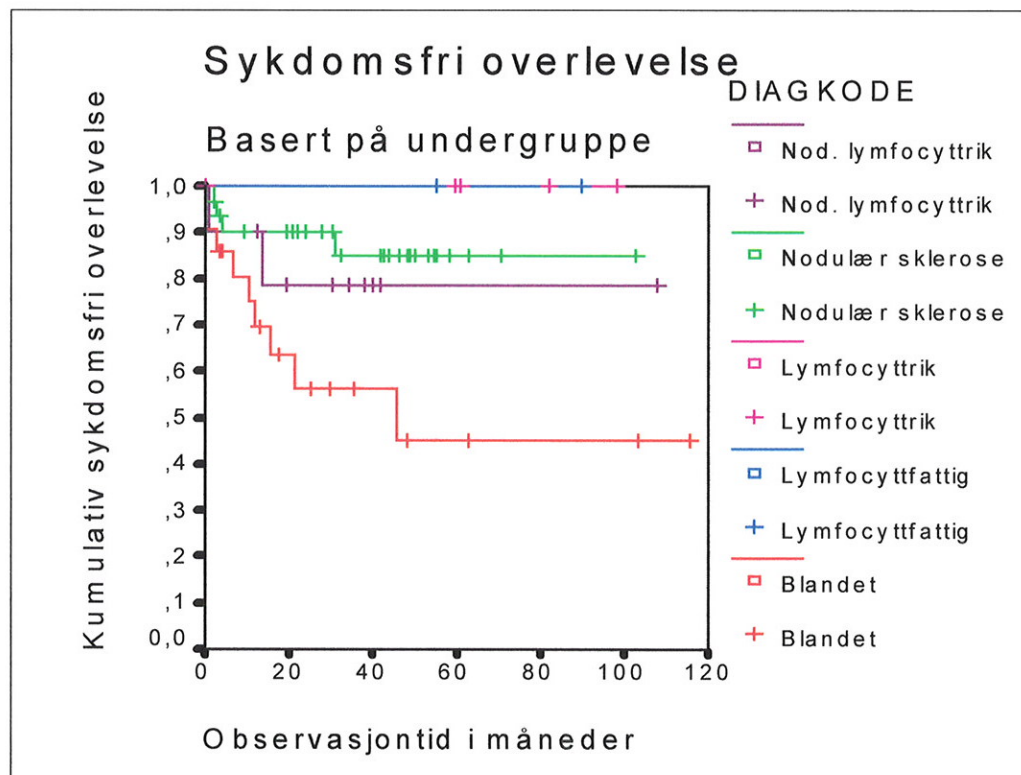
Figur 7) Sykdomsfri overlevelse basert på kjønn.



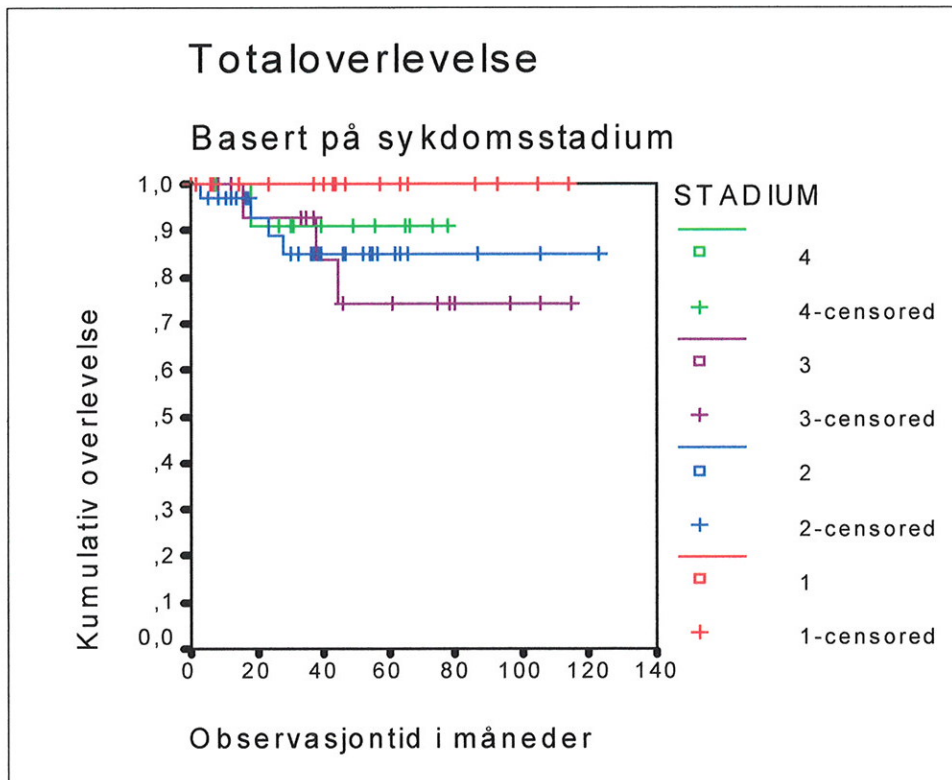
Figur 8) Total overlevelse basert på undergruppe.



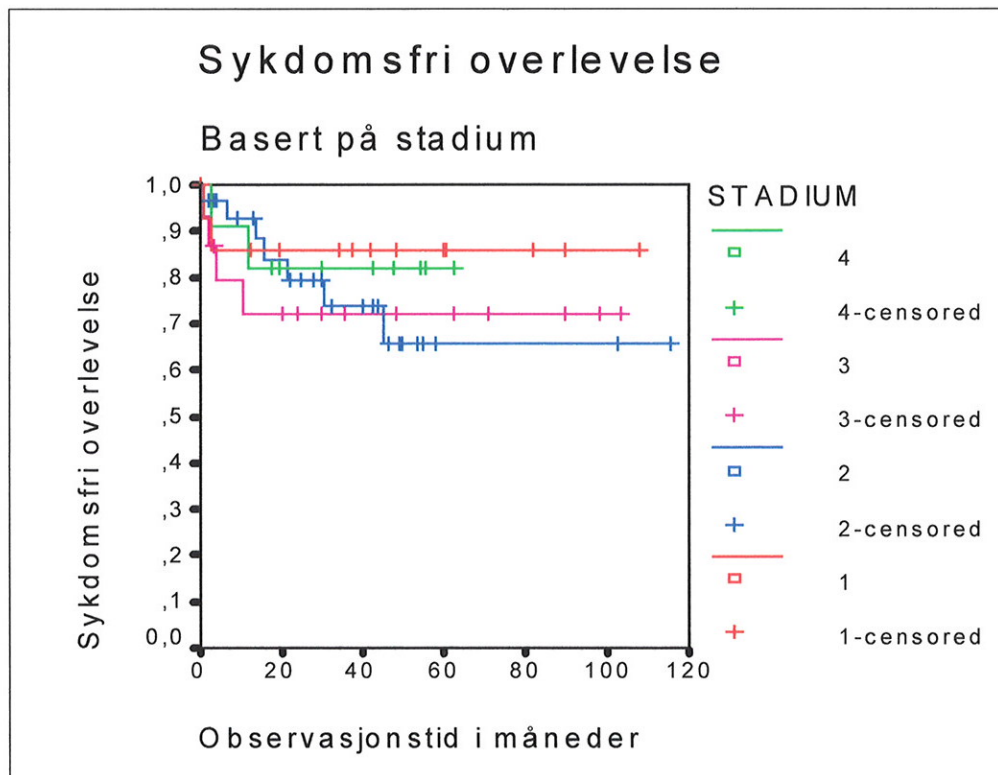
Figur 9) Sykdomsfri overlevelse basert på undergruppe.



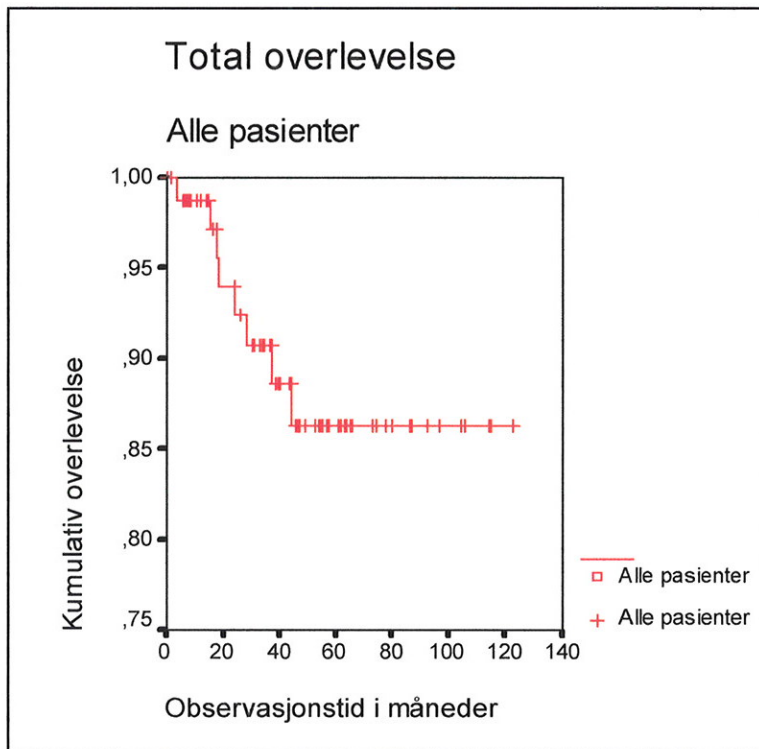
Figur 10) Total overlevelse basert på sykdomsstadium.



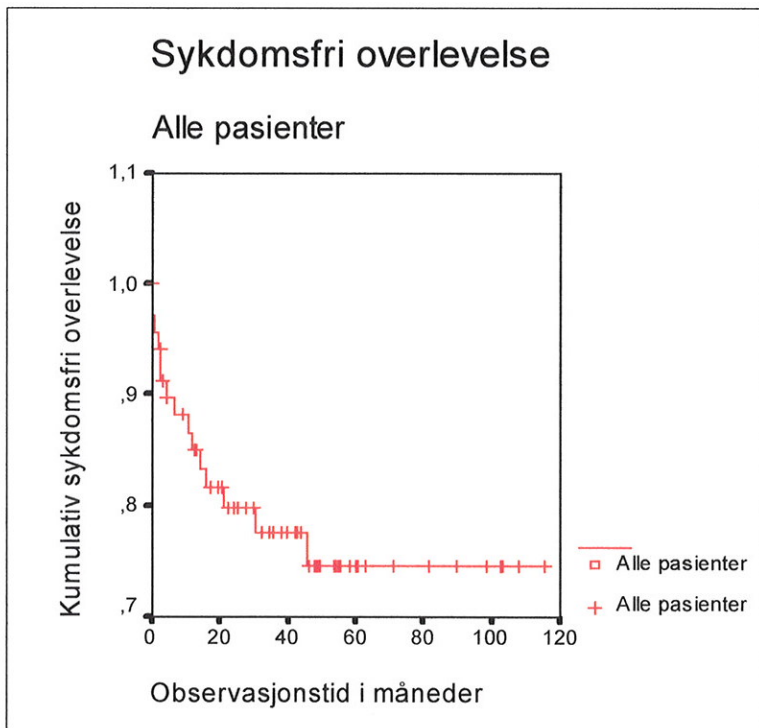
Figur 11) Sykdomsfri overlevelse basert på stadium.



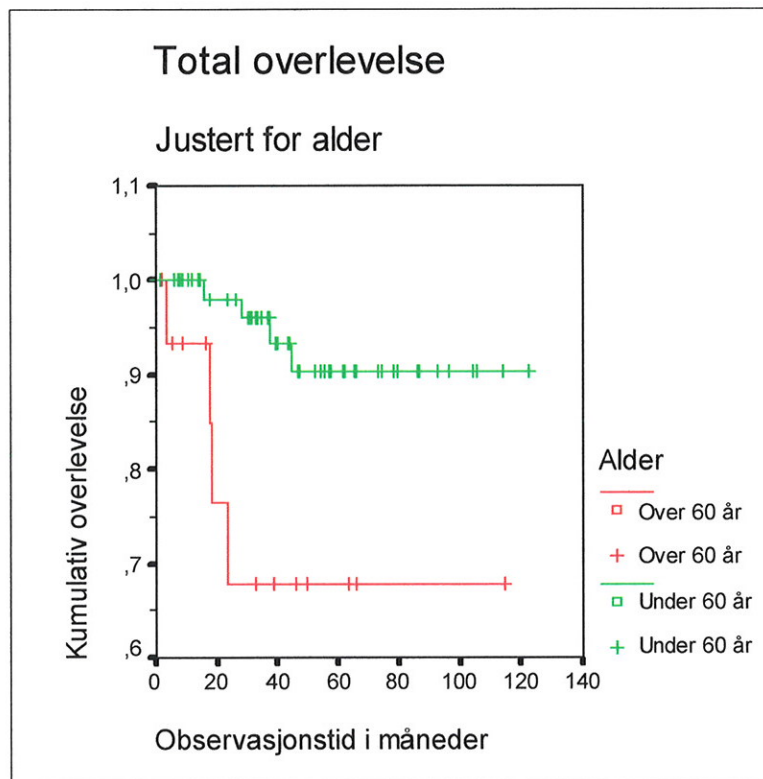
Figur 12) Total overlevelse, alle pasienter



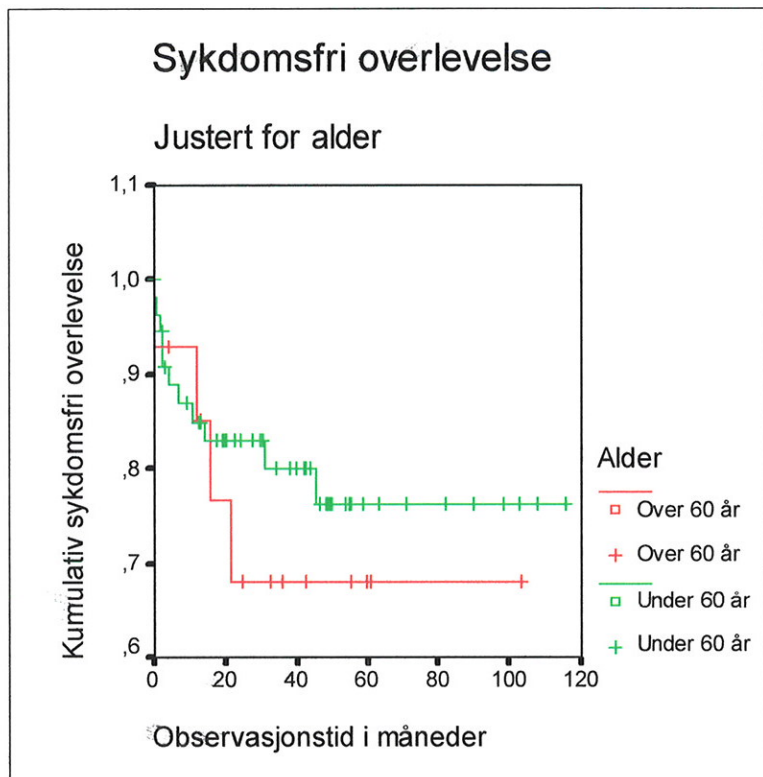
Figur 13) Sykdomsfri overlevelse, alle pasienter



Figur 14) Total overlevelse basert på alder.



Figur 15) Sykdomsfri overlevelse basert på alder



Referanser:

- 1) Holte, H., Kolstad, A.: *Norsk handlingsprogram for diagnose og behandling av maligne lymfomer*. Norsk lymfomgruppe, 2003
- 2) Pileri et al: *Hodgkin's lymphoma, the pathologists viewpoint*. Journal of Clinical Pathology, 2002;55;162-176.
- 3) Foss, Marafioti, Stein: *Hodgkin's lymphoma, classification and pathogenesis*. Der Pathologe 2000 Mar;21(2):113-23.
- 4) Smolewski et al: *Prognostic factors in Hodgkin's disease: multivariate analysis of 327 patients from a single institution*. Clin Cancer Res 2000 Mar;6(5):2120.
- 5) Axdorf et al: *Epstein-Barr virus expression in Hodgkin's disease in relationship to patient characteristics, serum factors and blood lymphocyte function*. British Journal of Cancer, 199 Dec;81(7):1182-7.
- 6) Ekstrand, BC., Horning, SJ.: *Lymphocyte predominant Hodgkin's disease*. Curr Oncol Rep 2002 Sep;4(5):424-33.
- 7) Low, E et al. *Risk adjusted prognostic models for Hodgkin's disease and grade II non-Hodgkin's lymphoma (NHL II)*. British Journal of Haematology, 2003, 120, 277-300.
- 8) Wlodarska et al: *Frequent occurrence of BCL6 rearrangements in nodular lymphocyte predominance Hodgkin's lymphoma, but not in classical Hodgkin's lymphoma*. Blood, 2002 Sep;1592.
- 9) Frage, M. et al: *T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma is a disseminated, aggressive neoplasm: differential diagnosis from Hodgkin's lymphoma*. Histopathology, 2002 Sep;41(3):269-71.
- 10) Torlakovic, E., Torlakovic, G.: *B-cell markers in lymphocyte predominance Hodgkin's disease*. Arch Pathol Lab Med-Vol 126, 2002 Jul.

- 11) Küppers, R. et al. *Biology of Hodgkin's disease*. Ann Oncol 2002;13(1):11-18.
- 12) Ha, Kavadi et al: *Hodgkin's disease with lymphocyte predominance: long-term results based on current histopathologic criteria*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 Jan 15;43(2):329-34.
- 13) Diehl et al: *Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte predominant Hodgkin's disease*. J Clin Oncol. 1999 Mar;17(3):744-6.
- 14) Bradley, Ekstrand & Horning: *Lymphocyte Predominant Hodgkin's Disease*. Current Science Reports, 2002 Sep;4(5):424-33.
- 15) Rüdiger, T. et al: *Workshop on the relationship between nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma and T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma*. Ann Onvol 2002;13(1):44.51.
- 16) Steimle-Grauber et al: *Expression patterns of transcription factors in progressively transformerd germinal centers and Hodgkin's lymphoma*. Virchows Arch 2003;442:284-293.
- 17) Bräuninger et al: *Typing the Histiogenic Origin of the Tumor Cells of Lymphocyte-rich Classical Hodgkin's Lymphoma in Relation to Tumor Cells of Classical and Lymphocyte-predominance Hodgkin's Lymphoma*. Cancer Reasearch 2003 April;63:1644-1651.
- 18) Det Norske Kreftregister, 1993-2000.
- 19) Statistisk Sentralbyrå.
- 20) Glaser et al: *Expert review of the diagnosis and classification of Hodgkin's disease in a population based cancer registry*. Cancer 2001 Jul 15;92(2):218-24.