

# Langtidseffekter etter kappefeltsbehandling for Hodgkins lymfom

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Tidligere kreftbehandling kan medføre en økt livstidsrisiko for helseproblemer.

**Materiale og metode.** En etterundersøkelse ble gjennomført med henblikk på brystkreft og generelle helseproblemer blant kvinner som  $\geq 10$  år tidligere hadde fått kappefeltsbehandling for Hodgkins lymfom, før de fylte 40 år. Kontrollgruppen ble dannet fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT-2).

**Resultater.** Hos to pasienter ble det funnet cancer mammae, og 44 % rapporterte nedsatt helsetilstand mot 26 % i kontrollgruppen.

**Fortolkning.** Seneffekter etter kreftbehandling kan resultere i helseproblemer mange år etterpå, blant annet i utvikling av kreft. I samsvar med litteraturen anbefales det at kvinner som før 30-årsalderen har fått kappefeltsbehandling, undersøkes med mammografi årlig, første gang ti år etter strålebehandlingens avslutning. Helsepersonellet bør bli mer oppmerksom på økt risiko for helseproblemer blant overlevende etter kreft.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Sophie D. Fosså

s.d.fossa@klinmed.uio.no  
Fagområdet klinisk kreftforskning

### Harald Holte

Fagområdet medikamentell kreftbehandling

### Marit Muri Holmen

Fagområdet for bildediagnostikk

### Trine Bjørø

Fagområdet sentrallaboratoriet

### Frøydis Langmark

Kreftregisteret

### Siri Lothe Hess

Fagområdet klinisk kreftforskning

### Stein Kvaløy

Fagområdet for stråleterapi  
Det norske radiumhospital HF  
Montebello  
0310 Oslo

Femårsoverlevelsen blant norske kreftpasienter er i dag 58 % for kvinner og 50 % for menn (1). Disse oppløftende resultatene medfører at legene og pasientene i økende grad er blitt oppmerksomme på senfølger etter kreftsykdommen som ofte kan relateres til behandlingen. De hyppigste senbivirkninger etter kirurgiske inngrep har vært kjent for legene i mange år. Kunnskapen om langtidseffekter etter kjemoterapi og strålebehandling er derimot sparsom.

Kjemoterapi og strålebehandling medfører DNA-skader i kroppens normalvev og celledød. Dersom tilstrekkelig mange stamceller forblir uskadd, kan organene gjenoppta sin funksjon en tid etter strålebehandlingen eller kjemoterapien. Permanent celledød etter strålebehandling erstattes som regel med bindevevsproliferasjon og fibrotiske forandringer ledsaget av nedsatt blodsirkulasjon i strålefeltet og redusert organfunksjon. Hos de yngste pasientene registreres veksthemning i strålebehandlet område. Mindre genetiske forandringer kan videreføres til datterceller og kan gi opphav til en ny kreftsvulst mange år etter en helbredende kreftbehandling. Kunnskap om de kroniske bivirkningene etter kreftbehandling er spesielt viktig for krefttyper hos unge pasienter (barnekreft, testikkelkreft og Hodgkins lymfom).

I Norge har man de siste ti årene tatt opp forskningen om langtidseffekter etter behandling av kreft, spesielt Hodgkins lymfom (2–8). Ca. 50 % av pasientene med slikt lymfom er yngre enn 40 år. Avhengig av syk-

dommens utbredelse har behandlingen lenge bestått av strålebehandling, kjemoterapi eller en kombinasjon av begge behandlingsmodaliteter. Femårsoverlevelse for alle pasienter er 70 %, og 90 % for pasienter som var under 40 år da diagnosen ble fastsatt. Frem til ca. 1995 var det vanlig å gi store strålefelt som inkluderte alle lymfestasjoner ovenfor eller nedenfor diafragma. Det ble anvendt stråledoser på ca. 40 Gy, gitt over 4–4 1/2 uke.

De siste 15 år er det blitt klart at såkalt kappefeltsbehandling ved Hodgkins lymfom (fig 1) kan føre til nedsatt funksjon av skjoldkirtelen (9), kardiale problemer (3) pulmonale problemer (2) og ny kreft (7). Hos kvinner inkluderes også relativt store deler av brystkjertelvevet, og det er påvist forhøyet livstidsrisiko for brystkreft blant kvinner som i ung alder har fått kappefeltsstrålebehandling (10).

I 2001 inviterte Radiumhospitalet kvinner til en screeningundersøkelse med henblikk på brystkreft hvis de hadde fått kappefeltsbehandling ved hospitalet i ung alder. En sekundær målsetting ved prosjektet var å evaluere pasientenes generelle helsetilstand.

## Materiale og metode

For å inngå i studien måtte kvinnene oppfylle følgende kriterier:

- Kappefeltsstrålebehandling i 1975–91, mens pasienten var 40 år eller yngre
- Ingen annen invasiv kreftsykdom før eller etter fastsetting av diagnosen Hodgkins lymfom, med unntak av basalcellekarsinom i hud.
- I live i mars 2001 og uten sykdomsaktivitet mht. Hodgkins lymfom.

Behandlingsrelaterte variabler ble ekstrahert fra Radiumhospitalets pasientregister. Den polikliniske konsultasjonen omfattet klinisk undersøkelse og mammografi, eventuelt sup-

## ! Hovedbudskap

- Kappefeltsstrålebehandling for Hodgkins lymfom i ung alder medfører økt risiko for brystkreft
- Tidligere kreftbehandling kan redusere den generelle helsetilstanden senere i livet
- Helsepersonell bør bli bedre kjent med de vanligste langtidspolmer etter kreftbehandling



**Figur 1** Kappefeltstrålebehandling hos en voksen kvinne med lungeblokker. Store deler av de øvre kvadranter av begge mammae ligger i strålefeltet

**Tabell 1** Demografiske parametere og sykdomsvariabler blant 78 kvinner som har fått kappefeltstrålebehandling for Hodgkins lymfom i en alder av 40 år eller mindre. (Kvinnene gjennomgikk en klinisk undersøkelse ti år eller mer etter behandlingen)

Variabel	
Antall pasienter	78
Alder ved kappefeltstrålebehandling (år)	27 (9–40) <sup>1</sup>
≤ 20	17
21–30	43
31–40	18
Sykdommens utbredelse	
Begrenset	65
Utbredt	13
Behandling	
Strålebehandling alene	34
Strålebehandling + kjemoterapi <sup>2</sup>	44
Observasjonstid (år) <sup>3</sup>	19 (10–26) <sup>1</sup>
Alder ved poliklinisk undersøkelse (år)	45 (25–62) <sup>1</sup>
≤ 30	3
31–40	20
41–50	35
> 50	20
Gonadefunksjon/reproduktiv historie <sup>4</sup>	
Menopause før 40-årsalderen	15
Nåværende eller tidligere bruk av systemiske østrogener/p-piller	27
Regelmessig uterin blødning i 2001/2002	40
Antall kvinner med barn etter behandling for Hodgkins sykdom <sup>5</sup>	35
1 barn	12
2 barn	15
≥ 3 barn	8

<sup>1</sup> Median (spredning)

<sup>2</sup> Inkluderer 5 pasienter med kjemoterapi pga. residiv

<sup>3</sup> Intervall mellom initialdiagnose og poliklinisk undersøkelse

<sup>4</sup> 6 pasienter ikke svart

<sup>5</sup> 7 pasienter ikke svart

plert med ultralydundersøkelse og cytologisk/histologisk prøvetaking. Før konsultasjonen svarte kvinnene på et spørreskjema for å kartlegge helsetilstand, bruk av medikamenter, hyppighet av kontakt med helsevesenet og forhold omkring fødsler. Spørsmålene hadde samme ordlyd som i spørreskjemaet i Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT-2) (11).

Pasientenes svar på spørreskjemaet ble sammenliknet med tilsvarende informasjon gitt av kvinner i samme alder uten tidligere kreftdiagnose i HUNT-2. Forholdet mellom pasientene og HUNT-2 kohorten var 1:3.

### Statistikk

Deskriptive metoder ble benyttet (median, spredning) og khikvadrattest og Wilcoxonstest. Statistisk signifikans forutsatte en p-verdi < 0,01. Klinisk relevante forskjeller krevde en p-verdi ≤ 0,01 og en tallmessig differanse mellom sammenlikningsgruppene på minst 10%.

### Resultater

#### Pasienter

78 av 104 inviterte kvinner svarte på spørreskjemaet og møtte til undersøkelsen, mens 12 pasienter bare svarte på spørreskjemaet. 14 pasienter svarte ikke i det hele tatt på invitasjonen. Det var ingen statistisk forskjell mellom de 26 kvinnene uten poliklinisk undersøkelse og de undersøkte 78 kvinner med henblikk på alder, initialt sykdomsstadium eller behandling.

Ved strålebehandlingen hadde 60 av de 78 kvinnene vært yngre enn 30 år (tab 1). 34 pasienter hadde fått strålebehandling alene, mens 44 hadde i tillegg fått kjemoterapi, 35 kvinner hadde fått minst ett barn etter sin kreftbehandling.

Ingen av pasientene var på forhånd klar over sin økte livstidsrisiko for brystkreft. Ved palpasjon av mammae var det ikke hos noen av pasientene mistanke om ondartet tumor. Hos to pasienter ble det ved mamмоgrafi og biopsi påvist brystkreft med diameter på 20 og 6 mm. Begge kvinner hadde fått kappefeltstrålebehandling henholdsvis 20 og 16 år tidligere, mens de var 21 og 32 år gamle. Begge pasienter gjennomgikk ablatio mammae.

#### Generell helsetilstand

Flere pasienter hadde tidligere fått påvist lavt stoffskifte, og brukte tyroksin (tab 2). 8% av pasientene hadde gjennomgått en operasjon i skjoldkjertelen (1% i kontrollgruppen). Selv om forskjellen ikke er signifikant, tyder resultatene på at flere pasienter enn kontrollgruppen opplevde problemer med hjertebank og åndenød. Ca. halvparten av pasientene klaget over vedvarende smerter i nakke, skuldrer og øvre rygg, gjenspeilt ved regelmessig bruk av smertestillende medikamenter, med klinisk signifikante forskjeller til kontrollgruppen (tab 3). Hypoplasi av skulder- og nakkemuskulatur var et

vanlig funn. Klinisk relevante forskjeller forelå også med henblikk på regelmessig bruk av hjertemedisiner og blodtryksmedisiner. Flere pasienter enn kontrollpersoner hadde vært i kontakt med annen- og tredje-linjjetjenesten i helsevesenet det siste året.

Antall kvinner med uføretrygd var mer enn fordoblet sammenliknet med personene i HUNT-2 (tab 4). Bare 56 % av pasientene beskrev sin generelle helse som god eller svært god. Det tilsvarende tall fra HUNT-2 er 74 %.

## Diskusjon

Man har lenge visst at tidligere kreftpasienter har en livslang økt risiko for ny kreftsykdom (7, 10), delvis relatert til selve kreftbehandlingen. I de siste fem år er det påvist økt risiko for brystkreft hos kvinner som i ung alder har fått kappefeltsstrålebehandling (10). Den økte risikoen blir tydelig ti år etter strålebehandling. Etter kappefeltsbehandling før 30-årsalderen øker den relative risikoen for brystkreft med en faktor på 3,2, og er enda høyere hvis strålebehandlingen er gitt før 17-årsalderen (10). Ved behandling etter 30-årsalderen avtar risikoen og anses å være omtrent lik den i normalbefolkningen ved kappefeltsbehandling i 40-årsalderen eller senere. Denne aldersrelaterte reduksjon er knyttet til de fysiologiske forandringer i brystkjertelvevet som oppstår ved hver menstruasjonsyklus og under graviditet. Hvis pasienten i tillegg til kappefeltsbehandlingen har fått kjemoterapi med etterfølgende ovarialsvikt, reduseres risikoen (relativ risiko 1,4). Vi diagnostiserte brystkreft hos to av 78 kvinner etter tidligere kappefeltsbehandling, mens man ville forvente 0,89 tilfeller i den alderskontrollerte normalbefolkningen (Kreftregisteret, personlig meddelelse). Denne forskjellen er i overensstemmelse med litteraturen (10) selv om den ikke er signifikant i vårt materiale.

I USA anbefales i dag årlig mammografi hos kvinner med kappefeltsbehandling før 30-årsalderen, med start av screeningopplegget ti år etter strålebehandling. Ultralydundersøkelse og bruk av MT anbefales på samme måte som hos pasienter med arvelig brystkreft. Man bør avstå fra brystkonserverende kirurgi siden det ikke kan gis tilfredsstillende postoperativ strålebehandling. Slike retningslinjer bør gjøres gjeldende for tilsvarende norske pasienter. Landets regionale onkologiske avdelinger er derfor blitt informert om anbefalingene.

## Helseproblemer

Vår studie bekrefter tidligere norske resultater med henblikk på nedsatt helsetilstand blant disse pasientene (2–6, 8), med klinisk signifikante forskjeller fra normalbefolkningen. Kardiale problemer og nedsatt stoffskifte ses omtrent ti ganger hyppigere etter kappefeltsbehandling enn i kontrollgruppen. Disse problemer danner bakgrunnen for at våre pasienter rapporterer behov for økt kon-

**Tabell 2** Selvrapporterte helseproblemer blant 90 kvinner med helbredet Hodgkins lymfom og en kontrollgruppe av 270 kvinner fra normalbefolkningen. (Alle kvinner svarte på et spørreskjema i forbindelse med en etterundersøkelse)

Problem	Hodgkins lymfom (90 pasienter)		HUNT-2 (270 kvinner)		P-verdi
	Antall	(%)	Antall	(%)	
<i>Lunge – hjerte</i>					
Mye plaget av					
Hjertebank	5/84	(6) <sup>1</sup>	6/244	(3)	Ikke signifikant <sup>2</sup>
Åndenød	5/86	(6)	4/239	(2)	Ikke signifikant
<i>Stoffskifte</i>					
Påvist lavt stoffskifte	53/86	(61)	10/270	(4)	< 0,001
Bruk av tyroksin	58/88	(66)	8/268	(3)	< 0,001
Struma	4/66	(6)	6/267	(2)	Ikke signifikant
Operert i skjoldkjertelen	7/88	(8)	3/264	(1)	0,003
<i>Muskel – skjelett</i>					
Smarter/stivhet i muskler/skjelett					
Av ≥ 3 måneders varighet det siste året					
Totalt	48/88	(56)	157/276	(58)	Ikke signifikant
Nakken	44/48	(92)	71/157	(45)	< 0,001
Skuldrer	46/48	(96)	72/157	(46)	< 0,001
Albuer	6/48	(13)	30/157	(19)	Ikke signifikant
Hender/håndledd	17/48	(35)	46/157	(29)	Ikke signifikant
Øvre del av rygg	25/48	(52)	35/157	(22)	< 0,001
Redusert arbeidsevne i det siste året pga. muskel- og skjelettplager					
I betydelig grad	15/48	(31)	34/157	(22)	Ikke signifikant
<i>Generell helse<sup>3</sup></i>					
Svært god	20		44	74	
God	36	56	156		0,002
Ikke helt god	28		65	26	
Dårlig	6	44	4		

<sup>1</sup> Antall svar «ja»/antall svar

<sup>2</sup> For hvert helseproblem ble sammenlikningen i tabellene 2–4 gjort mellom pasienter og HUNT-2 personer

<sup>3</sup> Bare 269 svar i HUNT-2

**Tabell 3** Selvrapportert regelmessig bruk av medisiner og kontakt med helsevesenet blant 90 kvinner med helbredet Hodgkins lymfom og en kontrollgruppe av 270 kvinner fra normalbefolkningen. For sammenlikning, se fotnote 2 under tabell 2

	Hodgkins lymfom	HUNT-2	P-verdi
<i>Medisinbruk</i>			
Smertestillende midler	67/88 (76 %) <sup>1</sup>	94/227 (41 %) <sup>1</sup>	< 0,001
Sovemedisin	7/43 (16 %)	6/93 (6 %)	Ikke signifikant
Beroligende midler	5/39 (13 %)	14/93 (15 %)	Ikke signifikant
Antidepressiver	5/42 (12 %)	4/93 (4 %)	Ikke signifikant
Hjertemedisiner	11/44 (25 %)	3/89 (3 %)	< 0,001
Antihypertensiver	8/41 (20 %)	13/268 (5 %)	0,002
<i>Kontakt med helsevesenet i de siste 12 måneder</i>			
Allmennpraktiserende lege	78/90 (89 %)	182/228 (80 %)	Ikke signifikant
Bedriftslege	10/65 (15 %)	18/173 (10 %)	Ikke signifikant
Lege ved sykehus (uten innleggelse)	33/71 (47 %)	49/188 (26 %)	0,002
Annen lege <sup>2</sup>	21/67 (31 %)	15/175 (9 %)	< 0,001
Fysioterapeut	18/64 (20 %)	41/186 (22 %)	Ikke signifikant
Kiropraktor	10/65 (15 %)	4/176 (2 %)	< 0,001
Homøopat	6/62 (10 %)	12/178 (7 %)	Ikke signifikant

<sup>1</sup> Personer uten entydig svar (ja/nei) ble ekskludert

<sup>2</sup> Fortrinnsvis privatpraktiserende spesialist

**Tabell 4** Arbeidssituasjonen og offentlige ytelser (trygde- og sosialetater, arbeidsmarked) blant 90 kvinner med helbredet Hodgkins lymfom og en kontrollgruppe av 270 kvinner fra normalbefolkningen. For sammenlikning, se fotnote 2 under tabell 2

	Hodgkins lymfom		HUNT-2		P-verdi
	Antall	(%)	Antall	(%)	
<i>Arbeidssituasjon</i>					
Arbeidsledig/permittert	0	(0)	13	(5)	Ikke signifikant
Ikke i arbeid utenfor hjemmet	25	(28)	46	(17)	0,004
<i>Bruk av trygderettigheter</i>					
Sykepenger	3/60	(5)	8/183	(4)	Ikke signifikant
Attføringspenger	2/53	(4)	4/183	(2)	Ikke signifikant
Uførepensjon	26/75	(29)	23/198	(12)	< 0,0001
Arbeidsledighetstrygd	0/51		17/187	(9)	Ikke signifikant

takt med spesialistene i helsevesenet og har et økt bruk av hjertemedisiner og tyroksin. Ifølge tidligere studier er de kardiopulmonale problemer en vesentlig årsak til den høye prosenten av uføretrygd blant pasientene (6).

Ca. halvparten av våre pasienter klaget over muskelrelaterte smerter i skulderbuen (12). Jo yngre pasientene er når strålebehandling gis, desto større er faren for denne irreversible langtidsbivirkningen. For å motvirke og behandle plagene fra muskulatur og skjelett anbefales fysioterapi. I samtalen gav mange pasienter uttrykk for at det hadde tatt mange år før deres plager, ikke minst muskelsmertene, og nedsatte helsetilstand, ble tatt alvorlig av første- og annenlinjetjenesten i helsevesenet. Forklaringen ligger muligens i at kunnskap om kreftpasientenes langtids-effekter har vært begrenset blant fastleger og til og med blant spesialister.

Vi har bare vurdert et utvalg av mulige helseproblemer, som er selvrapportert. Men-

tal helse, gonadedysfunksjon eller problemer med tannstatus på grunn av stråleindusert tørrhet i munnslimhinnen er ikke evaluert. Noen av disse seneffekter er hos norske pasienter blitt analysert tidligere eller vil bli beskrevet i fremtidige rapporter. Bruk av strålebehandling ved Hodgkins lymfom er blitt modifisert fra 1995 som en følge av langtidsstudiene. Det benyttes i dag mindre felt og gis lavere stråledose.

### Konklusjon

Fastleger og spesialister bør bli mer oppmerksom på at helbredende kreftbehandling kan medføre livslang økt risiko for helseproblemer. Utvikling av ny kreft er den mest alvorlige seneffekten. Litteraturen anbefaler således årlig mammografi hos kvinner som har fått kappfeltsbehandling før 30-årsalderen. Dette bør også gjøres gjeldende for norske pasienter. Behandling av kreft øker også risikoen for flere ikke-maligne sykkelige tilstander, generelt redusert helsetilstand og

økt uførhet. Spesielt primærleger bør være oppmerksom på denne risikoen slik at tidligere kreftpasienter føler seg forstått og får adekvat behandling.

### Litteratur

1. Anonymous Cancer in Norway 2000. Det Norske Krefregisteret, 2002.
2. Lund MB, Kongerud J, Nome O et al. Lung function impairment in long-term survivors of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1995; 6: 495-501.
3. Lund MB, Ihlen H, Voss BM et al. Increased risk of heart valve regurgitation after mediastinal radiation for Hodgkin's disease: an echocardiographic study. *Heart* 1996; 75: 591-5.
4. Foss-Abrahamsen A, Egeland T, Hansen S et al. Hodgkin's disease in a national and hospital population: trends over 20 years. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2380-3.
5. Abrahamsen AF, Loge JH, Hannisdal E et al. Late medical sequelae after therapy for supradiaphragmatic Hodgkin's disease. *Acta Oncol* 1999; 38: 511-5.
6. Abrahamsen AF, Loge JH, Hannisdal E et al. Socio-medical situation for long-term survivors of Hodgkin's disease: a survey of 459 patients treated at one institution. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1865-70.
7. Foss-Abrahamsen A, Andersen A, Nome O et al. Long-term risk of second malignancy after treatment of Hodgkin's disease: the influence of treatment, age and follow-up time. *Ann Oncol* 2002; 13: 1786-91.
8. Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg O et al. Hodgkin's disease survivors more fatigued than the general population. *J Clin Oncol* 1999; 17: 253-61.
9. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2001; 325: 599-605.
10. Travis LB, Hill DA, Dores GM et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003; 290: 465-75.
11. Holmen J, Midtjell K, Krüger Ø et al. The Nord-Trøndelag Health Study 1995-97 (HUNT 2): Objectives, contents, methods and participation. *Norsk Epidemiologi* 2003; 13: 19-32.
12. Johansson AS, Erlanson M, Lenner P et al. Ofta sena bivirkninger av Hodgkinbehandling. Muskelatrofi forårsaket av radioterapi. *Läkartidningen* 1998; 95: 44-7.