

Ofta sena biverkningar av Hodgkinbehandling

Muskelatrofi förbisedd risk efter radioterapi

Behandlingen av Hodgkins sjukdom är framgångsrik, särskilt hos yngre patienter. Många upplever dock biverkningar, som kan kvarstå många år senare. Detta visar en kombinerad retrospektiv journalgenomgång och enkätstudie. De flesta biverkning-

ar som rapporteras är kända sedan tidigare, men muskelatrofi efter strålbehandling är en biverkan som det hittills talats mycket litet om, kanske för att den inte börjar märkas förrän långt senare och då ofta inte sätts i samband med strålbehandlingen.

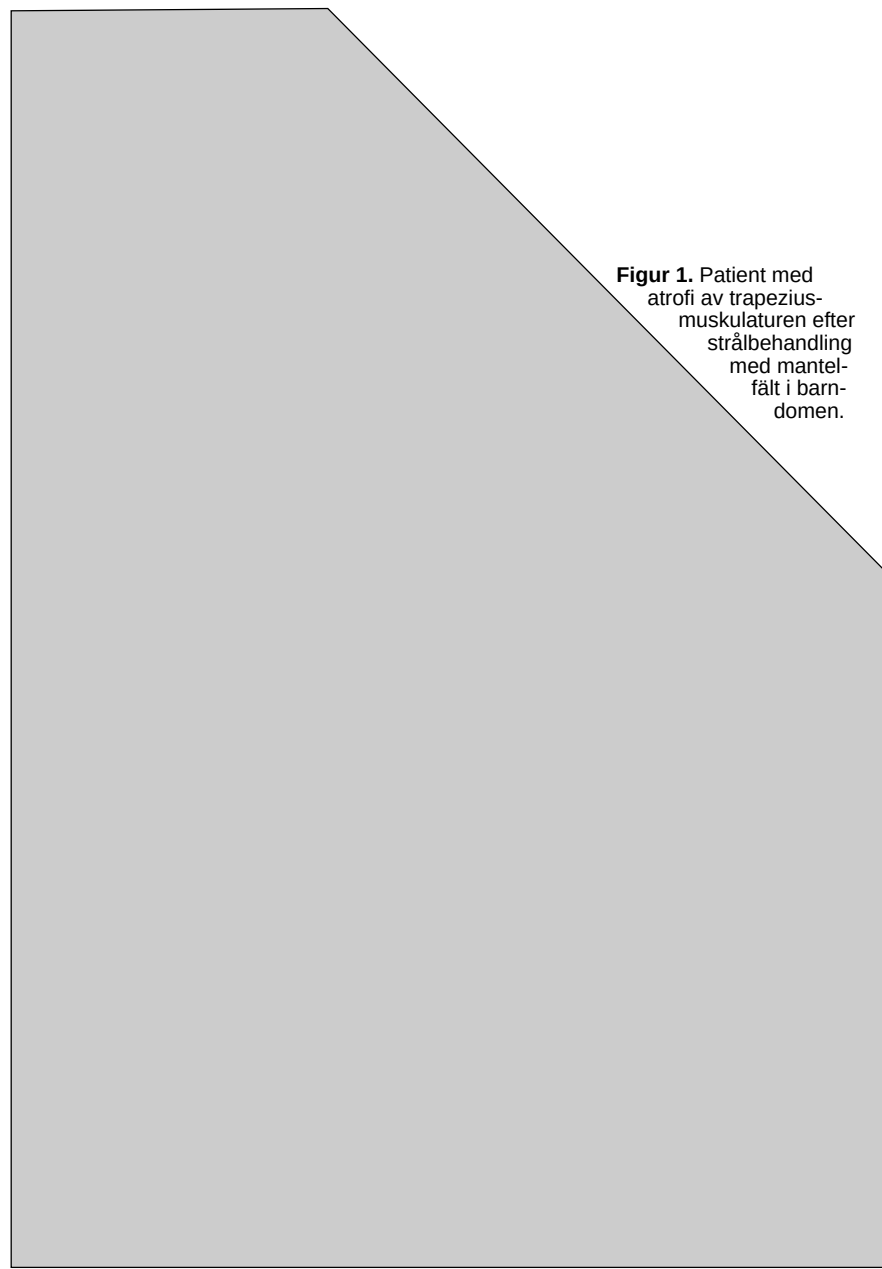
Behandling av Mb Hodgkin, speciellt hos yngre patienter, har de senaste decennierna haft som mål inte bara ett så positivt behandlingsutfall som möjligt, utan även att minimera risken för biverkningar av behandlingen på både kort och lång sikt. Detta är särskilt viktigt i en patientgrupp som uppvisar långtids överlevnad och för vilka återgång i fullt förvärvsarbete efter behandling snarare är regel än undantag.

Muntorrhet, hypotyreoos, hjärt-/lungproblem, sekundära maligniteter och fertilitetsproblem är tidigare väl rapporterade biverkningar av radio- och/eller kemoterapi [1-8]. Vi har kliniskt iakttagit problem från nack- och skuldermuskulaturen efter radioterapi given i så kallat mantelfält mot hals, skuldror och mediastinum (Figur 1). Detta har tidigare endast sporadiskt rapporterats i litteraturen [9-11].

I syfte att studera långtidseffekter av Hodgkinbehandling har vi genomfört en retrospektiv genomgång av journalmaterial i kombination med en enkätstudie. I denna artikel redovisas dessa resultat.

PATIENTMATERIAL OCH METOD

Norrlands Universitetssjukhus i Umeå är centrum för onkologisk behandling i norra regionen och är det enda sjukhuset i denna region med fullt utbyggd strålbehandlingsavdelning. Här har sedan 1960-talet patienter med



Figur 1. Patient med atrofi av trapeziusmuskulaturen efter strålbehandling med mantelfält i barn- och ungdomsåren.

Författare

ANN-SOFIE JOHANSSON
ST-läkare

MARTIN ERLANSON
biträdande överläkare

PER LENNER
docent, överläkare

JACK LINDH
docent, överläkare

BIRGITTA OSTERMAN
överläkare, samtliga vid onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

Mb Hodgkin behandlats och följts upp.

Under perioden 1975–1990 diagnostiserades Mb Hodgkin hos totalt 439 patienter i norra sjukvårdsregionen. Av dessa var 148 mellan 15 och 50 år vid diagnostillfället, och de 134 patienter som behandlades vid vårt sjukhus inkluderades i studien. Åldersintervallet bestämdes så, att patienten under uppföljningstiden efter avslutad behandling skulle vara i förvärvsarbetande ålder.

Diagnosen grundas på histologiskt material i de allra flesta fall, i något enstaka fall enbart på cytologiskt material. En histopatologisk reevaluering av fall diagnostiserade 1971–1981 gjordes vid kliniken 1989 [12], vilket tillsammans med moderna immunologiska metoder torde garantera diagnosen Mb Hodgkin i den studerade gruppen så långt det är möjligt.

Patientjournalerna studerades och data gällande ålder, kön, stadium, primärbehandling, resultat av primärbehandling, eventuella recidiv och deras behandling samt patientens nuvarande tillstånd registrerades. Ett frågeformulär sändes till de 110 levande patienterna och svar erhöles av 99 (90 procent). Frågeformuläret gällde upplevda besvär som skulle kunna vara biverkningar av Hodgkinbehandlingen och inkluderade frågor om muntorrhet, tandbesvär, smaksinne, infektionsbenägenhet, hosta, andfåddhet, ämnesomsättningsrubbing, hjärtbesvär, magbesvär, muskelbesvär, nervpåverkan, fertilitet och arbetssituation. Slutligen fick patienten själv ange besvär som han/hon trodde kunde bero på den genomgångna behandlingen och som inte framkommit i de mer riktade frågorna. Uppgift om eventuella sekundära maligniteter erhöles från nationella cancerregistret. Statistisk bearbetning har utförts med Pearsons χ^2 -test.

Sjukdomsbild och behandling

Av de 134 patienterna var 82 män (61 procent) och 52 kvinnor (39 procent), med en medianålder på 32 år. Samtliga patienter har följts upp, i medeltal 125 månader (55–231 månader). Uppföljningstid har beräknats från diagnosdatum till senaste läkarkontroll, i Umeå eller på hemortssjukhus.

Fördelningen på histologisk diagnos var: nodulär skleros 45 procent, blandtyp 35 procent, lymfocytrik typ 11 procent och lymfocytfattig typ 5 procent. Fyra procent kunde inte subklassificeras. B-symtom uppvisades av 37 procent av patienterna.

Enbart strålbehandling gavs till 60 av patienterna (45 procent), enbart cytostatikabehandling till 43 (32 procent),

Tabell I. Patienter (N=12) med sekundär malignitet och given Hodgkinbehandling. RT=radioterapi.

Sekundära maligniteter	Hodgkinbehandling		
	RT mantel	RT buk	Cytostatika
Non-Hodkin-lymfom	X	X	X
Non-Hodgkin-lymfom	X		X
Akut myeloisk leukemi			X
Myelom	X		
Cancer ventriculi	X	X	X
Cancer coli			X
Cancer coli			X
Cancer pancreatis ¹			X
Cancer vesicae urinariae	X		
Cancer mammae	X	X	X
Cancer pulmonis	X		X
Cancer cervicis uteri	X	X	X
Cancer thyreoideae	X	X	

¹ Denna patient hade tidigare också fått radioterapi mot buken på grund av ett non-Hodgkin-lymfom.

och 31 (23 procent) fick en kombination av dessa behandlingar. Ett antal av patienterna deltog i en studie där kombinerad strål- och cytostatikabehandling jämfördes med enbart cytostatikabehandling och som pågick på kliniken under slutet av 1970- och början av 80-talet [opubl data].

Mantelfältsbestrålning gavs till 72 patienter, i 56 fall som enda behandling (till ca 40 Gy) och i 16 fall i kombination med kemoterapi (då till ca 25 Gy). En mer begränsad bestrålning, så kallad halsmantel, gavs till fem patienter. Ytterligare fem patienter fick radioterapi mot engagerade körtellokal i skulderregionen.

I gruppen cytostatikabehandlade (enbart eller i kombination med radioterapi) fick 33 patienter cytostatikakombinationerna MOPP eller MVPP, 33 MOPP- alternerande med ABVD-behandling, 2 enbart ABVD och 6 annan cytostatikabehandling. Hos 51 av de 74 (69 procent) cytostatikabehandlade patienterna reducerades doserna av olika anledningar, t ex infektion, låga blodvärden eller polyneuropati.

RESULTAT Journalstudien

Komplett remission erhöles hos 122 av patienterna (91 procent) efter den primära behandlingen, 3 (2 procent) uppnådde partiell remission, hos 6 (4 procent) sågs progressiv sjukdom trots intensiv behandling och hos 3 patienter var det svårbedömt om de haft remission och snabb relaps, eller progressiv sjukdom.

Hos 33 patienter (25 procent) reciderade sjukdomen 1 till 94 månader (median 22 månader) efter första remissionsbedömningen efter avslutad behandling. Cytostatika gavs som recidiv-

behandling till 24 patienter (73 procent). Övriga fick antingen enbart strålbehandling (15 procent) eller en kombination av strålbehandling och cytostatikabehandling (12 procent). Förnyad komplett remission uppnåddes hos 25 av 33 patienter (76 procent), varav 13 drabbades av ett andra recidiv, som behandlades. Av materialets 134 patienter lever 81 procent utan Hodgkins sjukdom efter minst 4 1/2 års uppföljningstid.

Sekundära maligniteter. Tretton maligniteter noterades hos 12 av de 134 patienterna sedan Hodgkindiagnosen ställts. Diagnoser och typ av behandling redovisas i Tabell I. Den andra maligniteten diagnostiserades i medeltal 8 år efter Hodgkindiagnosen (2–15 år). Fem av patienterna har avlidit av sin andra malignitet, eller av kvarvarande Mb Hodgkin i kombination med en andra malignitet.

Enkäten

I frågeformuläret fick patienten ange med kryss om han/hon besvärades eller hade besvärats av ett visst symtom eller ej. Om svaret på frågan var ja ombads patienten att komplettera med uppgifter om besvärens debut och duration, om besvären kvarstod och om de var av sådan svårighetsgrad att läkare kontaktats. I denna genomgång av materialet har vi endast redovisat om frågorna besvarats med ja eller nej och utelämnat kompletterande information om debut etc. Svaren har ställts i relation till vilken behandling patienten fått och beräkningar har gjorts av huruvida ett visst symtom uppträder i signifikant ökad frekvens efter en viss behandling.

Muntorrhet, hypotyreos, muskelbesvär, domningar. Tabell II visar hur

Tabell II. Uppgivna besvär i relation till behandling. Inom parentes anges den procentuella andelen i varje behandlingsgrupp.

Upplevda besvär	Strålbehandlade N = 49	Cytostatika- behandlade N = 30	Kombinations- behandlade N = 20
Muntorrhet	41 (84)	12 (40)	12 (60)
Tandproblem	25 (51)	13 (43)	8 (40)
Smakförsämring	9 (18)	1 (3)	2 (50)
Ökad infektionsfrekvens	18 (37)	11 (37)	10 (50)
Hosta	15 (31)	4 (13)	7 (35)
Levaxinsubstituerad hypotyreos	10 (20)	0 (0)	3 (15)
Angina pectoris	1 (2)	2 (7)	1 (5)
Anginaintervention	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Andra hjärtproblem	7 (14)	6 (20)	2 (10)
Andfåddhet vid ansträngning	31 (63)	19 (63)	10 (50)
Nedsatt kondition	28 (57)	19 (63)	13 (65)
Sura uppstötningar/halsbränna	22 (45)	14 (47)	10 (50)
Magkatarr/magsår	16 (33)	8 (27)	7 (35)
Diarré	6 (12)	8 (27)	4 (20)
Förstoppning	9 (18)	7 (23)	6 (30)
Domningar i händer/fötter	20 (41)	16 (53)	7 (35)
Värk (generellt)	22 (45)	14 (47)	8 (40)
Muskelsvaghet	19 (39)	14 (47)	7 (35)
Värk i nacke/axlar	13 (26)	2 (7)	5 (25)

upplevda besvär fördelade sig på behandlingsgrupp. Muntorrhet och Levaxinsubstituerad hypotyreos förekom i signifikant ökad utsträckning i den enbart strålbehandlade gruppen ($P=0,0003$ respektive $P=0,03$).

Vad gäller muskelbesvär frågades mycket allmänt efter upplevelse av värk, och patienten ombads sedan att i en kommentar ange lokaliseringen av besvären. Totalt 44 (44 procent) uppgav värkproblem, 45 procent av de strålbehandlade, 47 procent av de cytostatikabehandlade och 40 procent bland dem som fått både strålbehandling och cytostatika. Av de 20 patienter som angett värkproblem från nacke och/eller axlar hade 18 fått strålbehandling mot området i form av mantel- eller halsmantelbehandling. Cytostatikabehandlade patienter uppgav värk av mer diffus karaktär.

Upplevelse av domningar i händer och/eller fötter uppgavs av 43 patienter (43 procent) med viss överrepresentation i gruppen cytostatikabehandlade. Övriga upplevda besvär förekommer i ungefär lika stor utsträckning i alla tre behandlingsgrupperna.

Fertilitetspåverkan. Av de 99 som svarade på enkäten uppgav 25 att de fått egna barn efter behandlingen, 56 hade inte haft för avsikt att skaffa barn och 18 var ofrivilligt barnlösa. Av de 25 som fått barn hörde 13 till gruppen som enbart fått strålbehandling. Tio av de 18 ofrivilligt barnlösa hade fått enbart cytostatikabehandling och 2 hade fått kombinationsterapi. Av de 12 cytostatikabehandlade och samtidigt barnlösa

hade 6 fått MOPP eller MVPP och 6 MOPP alternerande med ABVD. Några signifikanta skillnader mellan män och kvinnor vad gäller fertilitet går inte att utläsa ur detta material på grund av dess litenhet, men tidigare kunskap att den manliga fertiliteten är mer känslig för påverkan av cytostatika emotsägs inte.

Återgång i arbete. Av de 99 har 61 (62 procent) återgått till sitt tidigare arbete efter avslutad behandling, 13 procent uppger att de har bytt arbete eller arbetsuppgifter på grund av sjukdom och 15 procent uppger att de gått sjukskrivna mer efter än före behandlingen. Femtioåtta procent instämmer i påståendet »Jag upplever mig fullt arbetsför» och 17 procent instämmer i påståendet »Jag upplever nedsatt arbetsförmåga efter behandlingen». Här kan skillnader mellan män och kvinnor ses i det att kvinnor i större utsträckning bytt arbete/arbetsuppgifter, har gått sjukskrivna mer och minskat sin arbetstid efter behandling. Femtiofyra procent av kvinnorna instämmer i påståendet »Jag upplever mig fullt arbetsför» jämfört med männens 62 procent.

Övriga besvär. Den avslutande öppna frågan om övriga besvär som patienten själv tror beror på behandlingen medförde kommentarer från de flesta med stor variation i symtombilden. Några exempel: depression, muskelatrofi, irit, sväljningsbesvär, tappad sexlust, tidigt klimakterium, svullen arm, röstproblem, »ont i lungorna», re-

cidiverande bältros, ångest, eksem i öronen, humörrubbningar.

DISKUSSION

I denna grupp av yngre patienter som behandlats för Mb Hodgkin ses ett gott behandlingsresultat med hög frekvens kompletta remissioner och god långtidsöverlevnad. Detta är förenligt med vad som tidigare publicerats för motsvarande patientgrupper [13-16]. Dessa patienter återgår också i stor utsträckning till förvärvsarbete, ett normalt socialt liv och bibehållen fertilitet. Att de inte skulle behöva uppleva negativa effekter av den givna behandlingen vore naturligtvis den ideala situationen, men det är känt att både strålbehandling och cytostatikabehandling medför risker för långsiktiga biverkningar [2].

Mun- och tandbesvär, som ses hos strålbehandlade (i mantelfältet ingår spottkörtlarna), kräver god och långvarig kontakt med tandläkare. I samma patientgrupp måste man också beakta hypotyreosrisken och följa patienterna med regelbundna tyreoidaefunktionsprov under lång tid eftersom hypotyreos kan utvecklas flera år efter avslutad behandling. Man har även iakttagit att radioterapi mot hjärtat och/eller cytostatikabehandling med antracyclinpreparat kan ge ökad risk för sen hjärtsjukdom. Den ökade risken för sekundära maligniteter är känd sedan lång tid tillbaka, speciellt risken för leukemi efter behandling med alkylerande medel i kombination med andra cytostatika. Upprepad behandling med alkylerande medel ger även nedsatt fertilitet.

I vår studie framkommer att sena biverkningar av behandlingen är relativt vanligt förekommande (Tabell II). I vissa fall påverkar dessa symtom patienten i så stor utsträckning att möjligheten till fullt förvärvsarbete och fritidsaktiviteter minskas. Vi bör noga beakta eventuell biverkningsrisk vid valet av behandling.

Muskelpåverkan vanligast bland strålbehandlade

Vad vi bland annat avsåg att belysa med denna studie var strålbehandlingens eventuella biverkningar på muskelfunktionen. Påfallande är att nästan alla av de patienter som uppger besvär från nack-/skulderregionen i form av värk och/eller svaghetskänsla har fått strålbehandling mot samma område. Kliniskt har också noterats patienter med tydliga muskelatrofier i trapeziusmuskulaturen efter strålbehandling given i mantelfält. Dessa patienter har en uttalad funktionsnedsättning med oförmåga att arbeta med armarna i högläge på grund av nedsatt muskelstyrka. Atrofi av skuldermuskulatur har beskrivits hos

barn efter strålbehandling, med större risk ju yngre barnen är vid bestrålningstillfället [9, 10]. I litteraturen har även beskrivits muskelatrofier efter strålbehandling av sarkom med doser över 50 Gy [11].

Mindre dos och volym av strålning i framtiden?

Kliniska iakttagelser tyder på att dessa besvär mycket långsamt progredierar och börjar bli symtomgivande först många år efter behandlingen. Eventuellt samband mellan muskelatrofi och tidigare strålbehandling kan därför lätt förbises men kan ha större chans till upptäckt om patienten kontrolleras av en läkare som ser många patienter med Hodgkindiagnos. Idag diskuteras om mindre stråldoser eller mindre strålvolum kan leda till lika goda behandlingsresultat. Då kan förhoppningsvis dessa problem minskas.

Arbetsförmågans påverkan behöver studeras mer

Med enkäten ville vi också belysa arbetssituationen för de Hodgkinbehandlade. För att kunna ge ett säkert svar på frågan om behandling för Mb Hodgkin långsiktigt påverkar arbetsförmågan krävs naturligtvis jämförelser med ett matchat kontrollmaterial, vilket inte ingår i denna studie. Som framgick i resultatdelen uppgår 62 procent att de återgått till sitt tidigare arbete efter sjukdoms- och behandlingstiden. Detta kan tyckas vara få, men här får beaktas att många studerade vid tiden för insjuknandet och kan tänkas ha svarat nej på frågan eftersom de nu arbetar. Bland de 25 procent som varken upplever sig fullt arbetsföra eller upplever nedsatt arbetsförmåga efter behandlingen döljs sannolikt ett antal personer som upplevde nedsatt arbetsförmåga redan före sjukdoms- och behandlingstiden eller som senare drabbats av annan sjuklighet som inte framgår av vår enkät.

Det vore emellertid intressant att närmare studera vad som gör att så många i denna unga grupp inte känner sig fullt arbetsföra. Rör det sig om fysiska behandlingsrelaterade problem som är möjliga att komma åt eller om andra besvär som kan relateras till det faktum att man genomgått en potentiellt livshotande sjukdom och en lång och psykiskt krävande behandlingstid?

*

Detta arbete har finansierats av Lions cancerforskningsfond vid Umeå universitet.

Referenser

1. Kinsella TJ, Fraass BA, Glatstein E. Late effects of radiation therapy in the treatment

- of Hodgkin's disease. *Cancer Treatment Reports* 1982; 66(4): 991-1001.
2. Hohl RJ, Schilsky RL. Nonmalignant complications of therapy for Hodgkin's disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1989; 3(2): 331-43.
3. Young RC, Bookman MA, Longo DL. Late complications of Hodgkin's disease management. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1990; 10: 55-60.
4. Cook KL, Adler DD, Lichter AS, Ikeda DM, Helvie MA. Breast carcinoma in young women previously treated for Hodgkin disease. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 155: 39-42.
5. Scholz KH, Herrmann C, Tebbe U, Chemnitz JM, Helmchen U, Kreuzer H. Myocardial infarction in young patients with Hodgkin's disease – potential pathogenic role of radiotherapy, chemotherapy and splenectomy. *The Clinical Investigator* 1993; 71: 57-64.
6. Gustavsson A, Eskilsson J, Landberg T, Svahn-Tapper G, White T, Wollmer P et al. Late cardiac effects after mantle radiotherapy in patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1990; 1: 355-63.
7. Gustavsson A, Eskilsson J, Landberg T, Larusdottir H, Svahn-Tapper G, White T et al. Long-term effects on pulmonary function of mantle radiotherapy in patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1992; 3: 455-61.
8. Eskilsson J, Gustavsson A. Strålbehandling mot mediastinum – en riskfaktor för hjärtsjukdom. *Läkartidningen* 1991; 88: 47-8.
9. Fölling Elgjo R. Bivirkninger etter strålebehandling. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1987; 107: 1869-70.
10. Grulich M, Schöntube M, Dörffel W. Bestrahlungsfolgen bei Kindern mit Lymphogranulomatose. *Pädiatrie und Grenzgebiete* 1990; 29(2): 115-7.
11. Gillette EL, Mahler PA, Bowers BE, Gillette SM, Vujaskovic Z. Late radiation injury to muscle and peripheral nerves. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5): 1309-18.
12. Dige U, Johansson H, Lenner P, Norberg B, Roos G. Hodgkin's disease in Northern Sweden 1971–1981, part I. A histopathological reevaluation of 223 cases. *Acta Oncol* 1991; 30: 593-6.
13. Glimelius B, Kälkner M, Enblad G, Gustavsson A, Jakobsson M, Branehög I et al. Treatment of early and intermediate stage of supradiaphragmatic Hodgkin's disease: The Swedish National Care Programme Experience. *Ann Oncol* 1994; 5: 809-16.
14. Foss Abrahamsen A, Hannisdal E, Nome O, Holte H, Hager B, Langholm R et al. Clinical stage I and II Hodgkin's disease: Long-term results of therapy without laparotomy. *Ann Oncol* 1996; 7: 145-50.

Summary

Late side-effects common after treatment for Hodgkin's disease; muscular atrophy following radiotherapy a neglected risk

Ann-Sofie Johansson, Martin Erlanson, Per Lenner, Jack Lindh, Birgitta Osterman

Läkartidningen 1997; 94: 44-7.

As Hodgkin's disease (HD) is amenable to treatment, especially in the young, the majority of patients are long-term survivors and late treatment-related side-effects can become a clinical problem. After a retrospective review of the records of 134 patients treated for HD at Umeå during the period, 1975–90, and 15–50 years of age at diagnosis, a questionnaire on late side-effects of treatment was sent to the 110 survivors, of whom 90 per cent responded. Many

patients reported late side-effects such as hypothyroidism, dryness of the mouth, cardiac and pulmonary problems, and fertility disorders. Of the 20 patients who reported pain and weakness of the neck and shoulders, 18 had undergone mantle field irradiation (i.e., of the lymph nodes of the neck, axillae and mediastinum). If shown to be equally effective, lower irradiation doses might be given in future, thus perhaps minimising long-term side-effects.

Correspondence: Dr Ann-Sofie Johansson, Dept of Oncology, Norrlands Universitetssjukhus, S-901 85 Umeå.