

HODGKININ LYMFOOMAN KANSALLINEN LAATUREKISTERI:

Klassisen Hodgkinin lymfooman hoitotulokset Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin alueella

Tapper, Heidi
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
Elokuu 2020
Ohjaajat: Sirpa Leppä, Pia
Suonpää ja Taina Turpeenniemi-
Hujanen

OULUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta
Lääketieteen tutkinto-ohjelma

TIIVISTELMÄ

Tapper, Heidi: Hodgkinin lymfooman kansallinen laaturekisteri:
Klassisen Hodgkinin lymfooman hoitotulokset
Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin alu-
eella
Syventävien opintojen tutkielma: 32 sivua, 0 liitettä

Hodgkinin lymfooma on yleisin imukudoksen syöpä alle 20-vuotiailla. Suomessa uusia tapauksia todetaan noin 130 vuodessa, ja ilmaantuvuus on pysynyt melko vakaana. Hodgkinin lymfooman ennuste nuorilla aikuisilla on hyvä, noin 10 % potilaista kuolee tautiin. Iäkkäiden potilaiden tauti on vaikeampi hoitaa. Parantuneiden osuus on vuosikymmenien varrella kasvanut ja vakiintunut noin 85 %:n tasolle 2000-luvulla. **Tutkimuksen tarkoitus:** Tämän tutkielman tarkoituksena on selvittää klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavien potilaiden ensimmäisen hoitolinjan vasteet sekä potilaiden ennuste tutkimalla tapahtumavapaata elinaikaa sekä kokonaiselinaikaa. Tavoitteena on tutkia muun muassa sukupuolen, iän ja tupakoimisen vaikutusta näihin päätetapahtumiin. Erityisesti tutkitaan ≥ 60 -vuotiaiden taudin etenemisen syitä. **Aineisto:** Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin alueelta kerättiin 159 potilaan aineisto retrospektiivisesti Suomen Hematologiseen Rekisteriin. **Menetelmät:** Potilailla oli todettu klassinen Hodgkinin lymfooma aikavälillä 2012–2017. Potilasaineistosta tehtiin tilastoanalyysjä liittyen ensimmäisen hoitolinjan vasteeseen, tapahtumavapaaseen elinaikaan sekä kokonaiselinaikaan. **Tulokset:** Ensimmäisen hoitolinjan jälkeen täydellisen hoitovasteen sai 110 potilasta ja osittaisen hoitovasteen 27 potilasta. Ei vastetta/etenevä tauti oli 12 potilaalla. Eri sukupuolilla ja tupakointiryhmillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa tapahtumavapaassa elinajassa tai kokonaiselinajassa. Tapahtumavapaa elinaika ja kokonaiselinaika olivat lyhyempiä vanhemmalla ikäryhmällä (≥ 60 -vuotiaat) kuin nuoremmalla (16-59-vuotiaat) (EFS(5v): 27 % vs. 81 %, $p < 0,001$, OS(5v): 36 % vs. 98 %, $p < 0,001$). Yksi osatekijä iäkkäiden huonompaan kokonaiselinajan ennusteeseen oli diagnoosivaiheessa todettu laajempi levinneisyys ($p = 0,040$).

Avainsanat: hoitotulos, klassinen Hodgkinin lymfooma, rekisteritutkimus, syöpä

SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO	3
1. JOHDANTO	4
2. KIRJALLISUUSKATSAUS	5
2.1 Epidemiologia ja patogeneesi	5
2.2 Patologia	5
2.3 Klassisen Hodgkinin lymfooman alatyypit ja oireet.....	5
2.4 Diagnostiikka	6
2.5 Ennustetekijät.....	6
2.6 Hoito ja sen haitat	8
2.6.1 Hoidon muokkaus riskin mukaan.....	8
2.6.2 Hoidon muokkaus vasteen mukaan.....	9
2.6.3 Hoito yli 60-vuotiailla	10
2.6.4 Uusiutunut ja hoitoon huonosti reagoiva tauti	11
2.6.5 Hoitojen haittavaikutukset.....	11
2.7 Hoitovasteen arviointi.....	12
3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT	13
4. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT	14
4.1 Aineiston kerääminen	14
4.2 Tilastolliset menetelmät.....	15
4.3 Aineiston kuvaus.....	16
5. TULOKSET	20
5.1 Hoitotulokset.....	20
5.2 Taudin eteneminen.....	21
5.2.1 Taudin eteneminen ≥ 60 -vuotiailla.....	25
6. POHDINTA	27
LÄHDELUETTELO	31

1. JOHDANTO

Hodgkinin lymfooma (HL) on harvinainen alun perin B-soluista kehittynyt lymfooma, jonka osuus on noin 10 % kaikista imukudossyövistä (Stathis & Younes 2015). Maailman terveysjärjestö (WHO= World Health Organization) luokittelee kaksi eri HL-alaryhmää: klassinen Hodgkinin lymfooma ja nodulaarinen lymfosyyttivaltainen HL eli ei-klassinen Hodgkinin lymfooma. Klassisen Hodgkinin lymfooman osuus on 95 % ja nodulaarisen lymfosyyttivaltaisen HL:n osuus on 5 % kaikista Hodgkinin lymfoomista (Stathis & Younes 2015).

Laaja-alainen sädehoito oli ensimmäinen hoitomenetelmä, jolla saavutettiin pysyvä taudin hallinta. Merkittävästi parempi tuumorin hallinta saavutettiin kemoterapian ja sädehoidon yhdistelmähoitolla (CMT=combined modality treatment), minkä vuoksi CMT on tavanomainen hoitokäytäntö paikallisen taudin HL-potilailla (Klimm ym. 2013, Sasse ym. 2017, Bröckelmann ym. 2018).

Paikallinen tauti todetaan yli 50 %:lla potilaista (Bröckelmann ym. 2018). Usein nämä potilaat jaetaan matalan ja korkean uusiutumisriskin ryhmiin levinneisyysasteen ja kliinisten riskitekijöiden eli ennustetekijöiden perusteella. Ryhmät jaotellaan edelleen vastaaviin hoitomenetelmiin (Klimm ym. 2013, Bröckelmann ym. 2018).

Ennen solunsalpaajayhdistelmähoitojen kehittymistä levinneen taudin potilaiden ennuste oli erittäin huono, alle 5 % oli elossa viiden vuoden jälkeen. Mekloreтамиini, vinkristiini, prokarbatsiini ja prednisoni (MOPP) sekä doksorubisiini, bleomysiini, vinblastiini ja dakarbatsiini (ABVD) yhdistelmähoitojen käyttöönoton myötä yli 70 %:lla potilaista havaittiin täydellinen hoitovaste (CR=complete remission). Tämän tuloksen parantamiseksi saksalainen Hodgkinin lymfooman tutkimusryhmä (GHSG=German Hodgkin Study Group) kehitti uuden hoitomenetelmän levinneen taudin hoitoon. Hoito koostui bleomysiinistä, etoposidista, doksorubisiinista, syklofosfamidista, vinkristiinistä, prokarbatsiinista ja prednisonista (BEACOPP) (Engert ym. 2009).

Kattava ajantasainen tieto Hodgkinin lymfoomaan annetuista hoidoista ja taudin ennusteesta on Suomessa puutteellista. Tämä vaikeuttaa hoitojen kehittämistä ja laadun arviointia. Tässä tutkimuksessa tutkitaan klassisen Hodgkinin lymfooman hoitotuloksia sekä ennustetta Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin (HUS) alueella henkilöillä, joilla kyseinen sairaus on todettu aikavälillä 2012–2017. Puhuttaessa Hodgkinin lymfoomasta, tarkoitetaan tässä tutkimuksessa vain klassista Hodgkinin lymfoomaa.

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Epidemiologia ja patogeneesi

Hodgkinin lymfooman esiintyvyydellä on kaksi huippua: nuoret aikuiset sekä 55-vuotiaat ja vanhemmat. Taudin syy on edelleen tuntematon ja selvästi määriteltyjä riskitekijöitä taudin kehittymiselle ei ole. Lisääntynyt riski sairastua Hodgkinin lymfoomaan on kuitenkin mies- sukupuolella ja korkeamman yhteiskuntaluokan ihmisillä (Ekstrand & Horning 2002, Ansell 2020). Myös HIV-tartunnan saaneilla potilailla on huomattavasti korkeampi riski saada Hodgkinin lymfooma verrattuna muuhun väestöön (Ansell 2020). Länsimaissa noin 40 %:lla HL-potilaista HRS-solut (Hodgkin Reed-Sternberg) ovat Epstein-Barr viruksen infektoimia. HL-potilailla, joilla on HIV, kyseinen luku on 100 % (Stathis & Younes 2015). Epstein-Barr viruksella voi todennäköisesti olla merkitystä Hodgkinin lymfooman patogeneesissä (Jyrkkiö ym. 2014).

2.2 Patologia

Histologinen tunnusmerkki Hodgkinin lymfoomalle on monitumaisen, jättiläisluisen Reed-Sternbergin (RS)- solun esiintyminen reaktiivisessa tulehduksellisessa solu ympäristössä (Ekstrand & Horning 2002, Stathis & Younes 2015). Sidekudoskyhmyisistä ja sekasoluisista HL alatyypeistä noin 85 % on CD30-positiivisia ja suurin osa RS-soluista ilmentää CD15-pintarakenteita. RS-soluista alle 25 % on CD20-positiivisia (Ekstrand & Horning 2002). Viimeaikaisten tutkimusten mukaan RS-solujen pinnalla yli-ilmennetään programmed death-1-ligandeja (PD-1), mukaan lukien PD-L1 sekä PD-L2. Tämä suojaa RS-soluja T-soluvälitteiseltä tappamiselta (Ansell 2020).

2.3 Klassisen Hodgkinin lymfooman alatyypit ja oireet

Klassinen Hodgkinin lymfooma jaetaan neljään eri alatyyppiin: sidekudoskyhmyinen, sekasoluinen, runsaslymfosyyttinen ja vähälymfosyyttinen (Stathis & Younes 2015). Jokaisella alatyypillä on kliiniset ominaispiirteensä. Sidekudoskyhmyinen HL on yleisin alatyyppi ja sitä esiintyy yleensä nuorilla ja nuorilla aikuisilla. Alatyypiltään sekasoluinen HL on yleisin lapsilla ja vanhemmilla ikäryhmillä ja siihen liittyy levinneen vaiheen sairaus heikolla ennusteella. Vähälymfosyyttistä alatyyppiä esiintyy vanhemmilla ikäryhmillä, joilla tauti on laaja ja oireinen. Runsaalymfosyyttinen HL on morfologisilta perusteilta samanlainen kuin nodulaarinen lymfosyyttivaltainen Hodgkinin lymfooma, mutta RS-soluilla on klassisen Hodgkinin lymfooman immunofenotyyppi (Ekstrand & Horning 2002).

Yleensä suurentunut imusolmuke kaulalla on Hodgkinin lymfooman ensioire (Jyrkkiö ym. 2014). Noin joka kolmannella potilaalla esiintyy systeemisiä oireita, joita ovat yöhikoilu, kuume ja painon lasku. Oireena voi myös esiintyä ihon kutinaa (Jyrkkiö ym. 2014, Ansell 2020).

2.4 Diagnostiikka

Koko suurentunut imusolmuke tulee poistaa näytteeksi. Vain kudoksenäytteestä voidaan tehdä Hodgkinin lymfooman ensidiagnoosi (Jyrkkiö ym. 2014, Ansell 2020). Verestä tulisi myös määrittää täydellinen verenkuvaa, sedimentoitumisnopeus, laktaattidehydrogenaasi, munuaisten ja maksan toiminta ja elektrolyytit (Ekstrand & Horning 2002). Fluorodeoksiglukoosi positroniemissiotomografia-kuvauksella (FDG-PET) on tärkeä rooli Hodgkinin lymfooman levinneisyys selvittämisessä (Ansell 2020). Useiden tekijöiden vaikutuksesta syöpäkudoksella käytetään glukoosia normaalia kudosta runsaammin, johon FDG:n käyttö perustuu. Tietokonetomografian (TT) käyttö löydösten paikallistamiseen parantaa diagnostista tarkkuutta, sillä normaalit anatomiset rakenteet, kuten mahalaukku ja suolisto keräävät FDG:tä ja voivat vaikeuttaa tulkintaa (HUSLAB 2018). Retrospektiivisten analyysien mukaan 18-F-FDG PET käyttö yhdessä varjoainetehosteisen tietokonetomografian kanssa paljasti suuremman levinneisyyden 25 %:lla potilaista kuin pelkkä TT-kuvauksella. PET-TT-kuvauksen suurempi spesifisyys ja herkkyys mahdollistavat alkuvaiheen luuydinäytteen jättämisen pois potilailla, joilla on huomaamaton luuytimen 18F-FDG-kertymä. Lugano-luokittelun (2014) mukaista PET-TT-kuvausta suositellaan heti alkuvaiheessa, mikäli mahdollista (Bröckelmann ym. 2018).

2.5 Ennustetekijät

HL-potilaat jaetaan matalan ja korkean uusiutumisen riskin ryhmiin ennuste- eli riskitekijöiden avulla (Ansell 2020). Levinneisyyden määrittämisessä on käytetty eniten Ann-Arborin luokittelua sen käyttöönoton jälkeen (taulukko 1). Ann-Arbor-luokittelu jakaa HL-potilaat neljään levinneisyysasteeseen (stage I-IV) ja edelleen levinneisyysaste luokitellaan sairauteen liittyvien oireiden puuttumisen (A) tai ilmentymisen (B) mukaan. B-ryhmään kuuluu, jos potilaalla ilmenee kuumetta yli 38,3 astetta, paino laskee selittämättömästi yli 10 % kehonpainosta viimeisten kuuden kuukauden aikana tai esiintyy yöhikoilua (Cheson ym. 2014, Ekstrand & Horning 2002).

Taulukko 1. Ann-Arborin-levinneisyysluokittelu. Taulukko mukailtu lähteestä Cheson ym. 2014.

Stage	Levinneisyys	Paikallisesti rajoittuneessa taudissa (stage I-II) kliinisiä riskitekijöitä käytetään levinneisyysasteen lisäksi erottamaan matalan ja korkean uusiutumisen ryhmät toisistaan (Bröckelmann ym. 2018). Korkean uusiutumisen ryhmään luokitellaan, jos potilaalla esiintyy vähintään yksi riskitekijä ja matalan uusiutumisen ryhmään, jos potilaalla ei ole mitään riskitekijöitä (Klimm ym 2013, Stathis & Younes 2015). Varhaisen vaiheen potilaiden riskitekijöiden määritelmä eroaa tutkimusryhmien välillä ympäri maailman (Klimm ym. 2013).
Paikallinen		
I	Yksi imusolmuke tai vierekkäisten imusolmukkeiden ryhmä tai yksittäinen imusolmukkeiden ulkopuolinen alue	
II	Kaksi tai useampia imusolmukeryhmiä samalla puolella palleaa tai stage I/II imusolmukealueen laajuudella vierekkäinen imusolmukkeiden ulkopuolinen alue paikallisesti	
Levinnyt		
III	Imusolmukkeita molemmin puolin palleaa tai imusolmukkeita pallean yläpuolella ja perna	
IV	Stage III lisäksi ei-vierekkäisiä imusolmukkeiden ulkopuolisia alueita, kuten maksa, keuhkot ja luusto	

Taulukossa 2 on esitetty ennustetekijät paikallisesti rajoittuneelle Hodgkinin lymfoomalle German Hodgkin Study Group (GHSG) ja European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) mukaan.

Taulukko 2. Ennustetekijät paikalliselle Hodgkinin lymfoomalle. Mukailtu lähteestä Stathis & Younes 2015.

GHSG	EORTC
1. Välikarsinan bulk-tuumori	1. Välikarsinan bulk-tuumori
2. Kohonnut punasolujen sedimentaationopeus	2. Kohonnut punasolujen sedimentaationopeus
3. ≥ 3 imusolmukealuetta, joihin tauti on levinnyt	3. ≥ 4 imusolmukealuetta, joihin tauti on levinnyt

4. Imusolmukkeiden ulkopuolelle levinnyt 4. Ikä ≥ 50 -vuotta tauti

IPS-ennustekijöitä (International Prognostic Score) käytetään levinneen (stage III-IV) Hodgkinin lymfooman potilaiden ryhmittelyyn matalan riskin (IPS 0-3) ja korkean riskin (stage IV tai IPS 4-7) ryhmiin kliinisten piirteiden perusteella (taulukko 3) (Lim & Johnson 2018).

Taulukko 3. Ennustetekijät levinneelle Hodgkinin lymfoomalle (Hasenclever & Diehl 1998).

Muuttuja	Arvo
Ikä	≥ 45 vuotta
Sukupuoli	Mies
Stage	IV
Hemoglobiini	< 105 g/l
Albumiini	< 40 g/l
Leukosyytit	$\geq 15 \times 10^9/l$
Lymfosyytit	$< 0,6 \times 10^9/l$ tai < 8 % valkosolujen määrästä

2.6 Hoito ja sen haitat

Riskitekijöiden mukaista potilaiden ryhmittelyä ja hoidon vastekuvausta PET:llä käytetään optimoimaan hoitoa (Ansell 2020). Alkuvaiheessa tarkka riskiluokittelu ja levinneisyysasteen selvittäminen ovat välttämättömiä oikean hoitopäätöksen valinnassa (Bröckelmann ym. 2018). HL-potilaiden aloitushoito perustuu levinneisyysasteeseen (paikallinen vai levinnyt), huonoihin ennustetekijöihin, oireisiin sekä

bulk-tuumoriin (yhden tuumorin halkaisija yli 10 cm). Potilaita, joilla on paikallinen tauti, tyypillisesti hoidetaan solunsalpaajilla sekä sädehoidolla ja potilaita, joilla on levinnyt tauti, hoidetaan pidemmällä solunsalpaajajaksolla ja usein ilman sädehoitoa (Ansell 2020). Kuitenkin levinneisyysastetta IIB tulee hoitaa kuten levinneitäkin tautimuotoja solunsalpaajahoidon osalta (Jyrkkiö ym. 2014).

2.6.1 Hoidon muokkaus riskin mukaan

Hoidon muokkaus riskien mukaan on johtanut viime vuosina parempiin hoitotuloksiin HL-potilailla (Klimm ym. 2013). Klimm ym. 2013 totesivat tutkimuksessaan, että varhaisen vaiheen taudin potilaiden erottelulla matalan ja korkean uusiutumisen riskin ryhmiin on merkittävä vaikutus tautivapaaseen elinaikaan (PFS=progression-free survival) ja kokonaiselinaikaan (OS=overall survival).

Paikallisen taudin hoito suunnitellaan usein suoraan levinneisyysasteen ja riskitekijöiden perusteella ja näin ollen hoito eroaa matalan ja korkean uusiutumisen riskin ryhmissä. Tämän

takia yksittäisten riskitekijöiden merkitystä hoitotulokseen on vaikea sanoa (Klimm ym. 2013).

Paikallisesti rajoittuneen taudin matalan uusiutumisen ryhmän potilailla hoitomenetelmänä on usein kaksi sykliä ABVD:tä, jonka jälkeen annetaan 20 Gy IFRT-sädehoito (IFRT=Involved-Field Radiation Therapy) (Sasse ym. 2017, Bröckelmann ym. 2018). IFRT usein korvataan rajoittuneemmalla ISRT:llä (ISRT=Involved-Site Radiation Therapy) (Bröckelmann ym. 2018).

Paikallisesti rajoittuneen taudin korkean uusiutumisen ryhmässä hoitona usein on neljä sykliä ABVD:tä, jonka jälkeen annetaan 30 Gy IFRT-sädehoito (Sasse ym. 2017, Bröckelmann ym. 2018). Jos ensisijainen hoidon tavoite on tuumorin hallinta, kaksi sykliä eskaloitunutta BEACOPP-hoitoa, jota seuraa kaksi sykliä ABVD:tä ja 30 Gy IFRT-sädehoito on parempi kuin neljä sykliä ABVD:tä ja 30 Gy IFRT-sädehoito (Stathis & Younes 2015, Bröckelmann ym. 2018).

Levinneeseen tautiin luokitellaan levinneisyysasteet IIB-IV (Ansell 2020). Engert ym. (2009) mukaan levinneessä taudissa täydellisen vasteen saivat 85 % potilaista COPP/ABVD-hoidolla, 88 % potilaista baseline BEACOPP-hoidolla ja 96 % potilaista eskaloitulla BEACOPP-hoidolla. Levinneen taudin HL-potilailla eskaloitunut BEACOPP-hoito johti merkittävästi parempaan tuumorin hallintaan ja kokonaiselinaikaan (Engert ym. 2009).

Alle 60-vuotiailla matalan riskin HL-potilailla (IPS 0-3) hoitokäytäntönä on kaksi sykliä ABVD:tä, jonka jälkeen tehdään väli-PET kuvaus, minkä perusteella tehdään jatkohoitosuunnitelma. Tehokas hoidon aloitusmenetelmä korkean riskin HL-potilailla (stage IV tai IPS ≥ 4) on kaksi sykliä eskaloitunutta BEACOPP-hoitoa. Tämän jälkeen tehty väli-PET määrittelee jatkohoidon (Lim & Johnson 2018).

2.6.2 Hoidon muokkaus vasteen mukaan

PET-kuvaustulosta käytetään hoidon muokkaukseen vasteen mukaan (Stathis & Younes 2015). PET-kuvauksen vaste kahden ABVD-syklin jälkeen stage I ja II HL-potilailla mahdollistaa hoidon varhaisen muokkauksen (André ym. 2017). Tutkimuksessa havaittiin, että PET-positiivisilla viiden vuoden PFS parani tavanomaisen ABVD+INRT-hoidon (INRT=Involved-Node Radiation Therapy) 77,4 %:sta eskaloitulla BEACOPP+INRT-hoidolla 90,6 %:in (p-avo=0,002). Paras hoitomenetelmä, kun PET-kuvaus on positiivinen

kahden ABVD-syklin jälkeen, on siis kaksi sykliä eskaloitunutta BEACOPP-hoitoa sekä INRT-sädehoito.

Paikallisen taudin korkean uusiutumisen riskin potilaista, suurimmalla osalla oli negatiivinen väli-PET kahden ABVD-hoidon jälkeen ja erinomainen hoitotulos neljän ABVD-syklin jälkeen (Bröckelmann ym. 2018). Varhais-PET-kuvauksen negatiivisilla potilailla oli solunsalpaaja- sekä sädehoidon yhdistelmän tai pelkästään solunsalpaajahoidon jälkeen erinomainen kokonaistulos (André ym. 2017).

Radfordin ym. (2015) tutkimuksen mukaan paikallisesti rajoittuneen taudin (stage IA ja stage IIA) HL-potilailla, joilla ei ollut välikarsinan bulk-tuumoria ja joilla oli negatiivinen PET-löydös kolmen ABVD-syklin jälkeen, oli todella hyvä ennuste joko täydentävän sädehoidon kanssa tai ilman. Tulokset viittaavat siihen, että sädehoitoa voidaan välttää potilailla, joilla on negatiivisia PET-löydöksiä.

Levinneen taudin matalan riskin ryhmässä kahden ABVD-syklin jälkeen kuvataan väli-FDG-PET. Jos tämä on negatiivinen, bleomysiini voidaan turvallisesti jättää pois keuhkotoksisuuden alentamiseksi, kuitenkin heikentämättä merkittävästi hoidon tehoa (Johnson ym. 2016, Lim & Johnson 2018). Kahden ABVD-syklin jälkeen taas PET-positiivisista potilaista 74,4 %:lla oli negatiivinen PET-löydös hoidon lopussa, kun hoitoa tehostettiin BEACOPP:iin (Johnson ym. 2016).

Levinneessä Hodgkinin lymfoomassa sädehoidon asema kemoterapian jälkeen on ollut epäselvä (Engert ym. 2012). Engert ym. (2012) tutkimuksen mukaan levinneessä taudissa hoidon onnistuminen oli todennäköisempää kuudella eskaloituneella BEACOPP-hoidolla sekä vain yli 2,5 cm PET-positiivisten kasvainten sädehoidolla, verrattuna kahdeksaan sykliin samasta hoito-ohjelmasta. Kyseinen hoito oli myös vähemmän haitallinen.

Levinneen taudin korkean riskin ryhmässä kahden eskaloituneen BEACOPP-hoidon jälkeen kuvataan väli-FDG-PET. Tehokas jatkohoitomenetelmä PET-negatiivisilla potilailla on neljä sykliä ABVD:tä ja PET-positiivisilla jatketaan neljällä syklillä lisää eskaloitunutta BEACOPP-hoitoa (Lim & Johnson 2018).

2.6.3 Hoito yli 60-vuotiailla

ABVD on yleisimmin käytetty kemoterapia yli 60-vuotiailla HL-potilailla (Bröckelman ym. 2018). Kuitenkin suurimmat ongelmat ABVD-hoidon kanssa ovat doksorubisiinin aiheuttamat haittavaikutukset sydämelle ja bleomysiinin aiheuttamat haittavaikutukset keuhkoille

(Lim & Johnson 2018). Hyvä vaihtoehto voi olla non-Hodgkin lymfoomien hoidossa käytetty syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini ja prednisoloni (CHOP), jos potilas ei siedä ABVD-hoitoja (Jyrkkiö ym. 2014). Tehokkaamman hoidon käyttöä, kuten BEACOPP-hoidon muotoja, ei suositella tässä ikäryhmässä, koska hoitoon liittyy liian suuri kuolleisuus (Bröckelman ym. 2018). Kolmannes levinneen taudin HL-potilaista ovat 60-vuotiaita tai vanhempia. Levinneessä tautimuodossa ei ole vakiintunutta ensimmäisen hoitolinjan hoitoa. Hoidon valinta riippuu samanaikaisesti esiintyvistä riskitekijöistä sekä hoitokokemuksesta. Mahdollisesti lupaavin hoitomenetelmä levinneen taudin alussa saattaa sisältää brentuksimabivedotiiniä. Myös brentuksimabivedotiini yhdistettynä bendamustiiniin voi mahdollisesti olla hyödyllinen yhdistelmä (Lim & Johnson 2018).

2.6.4 Uusiutunut ja hoitoon huonosti reagoiva tauti

Aloitushoidon jälkeen potilailla, joilla taudin eteneminen pysähtyi, noin 10–30 %:lla tauti uusiutuu, ja noin 5–10 %:lla potilaista tauti on huonosti reagoiva aloitushoidolle (Ansell 2020). Ensimmäisen hoitolinjan jälkeen uusiutuneilla ja hoitoon huonosti reagoivilla HL-potilailla yleinen hoitokäytäntö on platina- tai gemsitabiinipohjainen kemoterapia, jota kutsutaan salvage- eli pelastuskemoterapiaksi. Se voi olla ifosfamidi/karboplatiini/etoposidi (IKE), deksametasoni/suuriannoksinen sytarabiini/sisplatiini (DHAP) tai ifosfamidi/gemsitabiini/vinorelbiini. Tämän alku- eli induktiohoidon jälkeen annetaan korkea annoksinen kemoterapia ja tehdään autologinen kantasolusiirto (Stathis & Younes 2015). Potilailla, joilla kyseinen hoito epäonnistuu, pitäisi harkita brentuksimabivedotiiniä, PD-1 estoa, ei-myeloablatiivista allogeenistä kantasolusiirtoa tai osallistumista kliiniseen tutkimukseen (Ansell 2020).

Brentuksimabivedotiinin (BV, anti-CD30) vaikutus kohdistuu suoraan kasvainsoluun solunpinnan CD30-proteiinin välityksellä, ja nivolumabin ja pembrolitsumabin (anti-PD-1) vaikutus kohdistuu kasvaimen mikroympäristöön (Lim & Johnson 2018). Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että solun pinnan PD-1-reseptorin ja sen ligandien PD-L1 ja PD-L2 vuorovaikutuksen estäminen johtaa erittäin hyvään kliiniseen vasteeseen potilailla, joilla on uusiutunut ja hoitoon huonosti reagoiva tauti (Ansell 2020).

2.6.5 Hoitojen haittavaikutukset

Hoitojen haittavaikutuksilla on merkittävä vaikutus pitkällä aikavälillä sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen (Bröckelman ym. 2018). Riippuen kemoterapian ja sädehoidon voimakkuudesta, riski toiseen syöpään voi olla kasvanut (Sasse ym. 2017). Monet Hodgkinin

lymfoomasta parantuneet potilaat eivät elä odotettua elinaikaa johtuen hoitojen haittojen myöhäisvaikutuksista, mukaan lukien sekundaarisyövät sekä sydän- ja verisuonisairaudet (Stathis & Younes, 2015). Hoitoon liittyvän haitan vähentämiseksi sädehoidon kenttiä on pienennetty (Bröckelmann ym. 2018). Eskaloidulla BEACOPP-hoidolla akuutit ja pitkäaikaiset haittavaikutukset ovat tiheän annostelun vuoksi voimakkaampia verrattuna ABVD-hoitoon. Hedelmällisyyden suhteen eskaloituneen BEACOPP-hoidon on osoitettu olevan naisille haitallisempi verrattuna baseline BEACOPP-hoitoon ja COPP/ABVD-hoitoihin (Engert ym. 2009).

2.7 Hoitovasteen arviointi

PET-TT-kuvauksella on keskeinen rooli hoitovasteen arvioinnissa Hodgkinin lymfoomassa. PET-TT-kuvaus osoittaa metabolisen vasteen aikaisemmin kuin anatomisen vasteen, ja voi korvata tietokonetomografian. Hoidon vasteen arviointiin on kehitetty viiden pisteen luokitteluasteikko, Deauville 5-point scale (D5PS, taulukko 4), joka soveltuu vastearviointiin hoidon puolivälissä (väli-PET) ja lopussa. D5PS:ää suositeltiin vuonna 2009 Ranskan Deauvillessä yleiseksi luokitteluasteikoksi (Barrington ym. 2014).

Taulukko 4. Deauville 5-point scale. Taulukko mukailtu lähteestä Barrington ym. 2014.

Pis- teytys	¹⁸ F-FDG-kertymä	Barrington ym. (2014) mukaan väli-PET-kuvauksen tarkoituksena on varmistaa hoidon tehokkuus ja sulkea pois taudin etenemisen mahdollisuus. Tutkimukset ovat osoittaneet, että väli-PET-kuvaus on parempi ennusteellinen indikaattori Hodgkinin lymfoomassa kuin IPS (Barrington ym. 2014).
1.	Ei kertymää	
2.	Kertymä \leq välikarsina	
3.	Kertymä $>$ välikarsina, mutta \leq maksa	
4.	Kohtalaisesti \uparrow kertymä $>$ maksa	
5.	Selvästi \uparrow kertymä $>$ kuin maksa ja/tai uusia taudin alueita	
X	Uusia kertymän alueita, jotka eivät todennäköisesti liity lymfoomaan	

Hoidon lopussa PET-TT-kuvaus on käytäntö taudin etenemisen arvioinnissa. Jos PET-TT-kuvauksesta ilmenee metabolisesti aktiivinen jäännöskudos ja pelastuskemoterapiahoitoa suunnitellaan, suositellaan kudoksenäytteen ottamista (Barrington ym. 2014).

PET-TT-kuvausta voidaan käyttää ohjaamaan hoitopäätöksiä esimerkiksi ennen autologisella kantasolusiirrolla tuettua korkea-annos kemoterapiahoitoa. Useiden tutkimusten mukaan FDG-PET-TT-kuvaustulos on kemoterapiahoidon jälkeen ennusteellinen taudin uusiutuneilla potilailla ja hoitoon huonosti reagoivassa taudissa, ennen korkea-annos kemoterapiaa ja autologisen kantasolusiirron suorittamista (Barrington ym. 2014).

Taulukko 5. Vasteen arvioinnin kriteerit, Lugano-luokittelu. Taulukko mukailtu lähteestä Cheson ym. 2014.

Vaste	PET-TT
Täydellinen vaste (CR=complete response)	Täydellinen metabolinen vaste. D5PS-pisteet 1,2 tai 3 jäännösmassan kanssa tai ilman
Osittainen vaste (PR=partial response)	Osittainen metabolinen vaste. D5PS-pisteet 4 tai 5 vähentyneellä kertymällä verrattuna lähtötasoon ja minkä tahansa kokoiseen jäännösmassaan/-massoihin
Ei vastetta tai vakaa tauti (SD=stable disease)	Ei metabolista vastetta. D5PS-pisteet 4 tai 5 ilman merkittävää muutosta lähtötason FDG-kertymästä hoidon välissä tai lopussa
Etenevä tauti (PD=progressive disease)	Metabolisesti etenevä tauti. D5PS-pisteet 4 tai 5 lisääntyneellä kertymän voimakkuudella lähtötasosta ja/tai uusia lymfooman mukaisia FDG-pesäkkeitä hoidon välissä tai lopussa

D5PS=Deauville 5-point scale, FDG=fluorodeoksiglukoosi

3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli kerätä sairaskertomustiedoista HUS:n alueella vuosina 2012–2017 klassiseen Hodgkinin lymfoomaan sairastuneiden potilaiden diagnoosi- ja hoitotiedot kansalliseen hematologian rekisteriin, Suomen Hematologinen Rekisteri (SHR). Syötetyn tiedon perusteella analysoitiin Hodgkinin lymfooman hoitovaste ensimmäisen hoitolinjan jälkeen sekä potilaiden ennuste. Tavoitteena oli myös selvittää kuinka tupakointi, sukupuoli ja diagnoosivaiheen ikä vaikuttavat tapahtumavapaaseen elinaikaan

(EFS=event-free survival) ja kokonaiselinaikaan (OS=overall survival). Tarkemmin tutkittiin ≥ 60 -vuotiaiden taudin etenemistä. Tämä tutkimus on osa suurempaa tutkimuskokonaisuutta, jossa kerätään valtakunnallisesti Hodgkinin lymfoomien esiintyvyys, hoito- ja enustetiedot takautuvasti vuodesta 2012 lähtien.

4. TUTKIMUSAINESTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

4.1 Aineiston kerääminen

Tutkimusaineistona on Suomen Syöpärekisteristä poimitut HUS:n alueen klassista Hodgkinin lymfoomaa sairastavat potilaat, joilla sairaus on diagnosoitu aikavälillä 2012–2017. Potilaat ovat antaneet kirjallisen suostumuksensa tutkimukseen osallistumisesta. THL:n lupa mahdollistaa pääsyn syöpärekisterin tietoihin. Potilaiden diagnoosi- ja hoitotiedot kerättiin Suomen Hematologiseen rekisteriin.

Tutkittaville postitettiin suostumuskirjeet. Yleinen vastausprosentti oli noin 73 %. Myös kuolleita potilaita kerättiin rekisteriin anonymieina. Lopullinen tutkimusaineisto oli 159 henkilöä. Rekisteriin kerättiin tietoa potilaista vuoden 2012 tammikuun alusta vuoden 2020 kesäkuun puoleen väliin asti.

Rekisteriin kerättäviä tietoja potilaista oli paljon. Koska tämä tutkimus on osa suurempaa tutkimuskokonaisuutta, tietoja kerättiin myös tutkimuskysymyksen ulkopuolelta. Tiedot kerättiin Uranus-potilastietojärjestelmästä sekä Weblab-sivustolta.

Ensin potilaasta syötettiin rekisteriin henkilötiedot, ellei kyseessä ollut anonymie kuollut potilas. Pääasiassa potilastietojärjestelmän syöpätautien välilehtiä hyödyntäen kerättiin tarvittavat tiedot. Seuraavaksi merkittiin diagnoosi (lymfooma, Hodgkin) ja Hodgkinin lymfooman alatyyppe. Diagnoosin päivämääräksi merkittiin kudoksenäytteen ottopäivämäärä. Kyseinen päivä tarkistettiin patologisanatomisesta diagnoosista (PAD) Weblab-sivustolta.

Seuraavaksi täytettiin potilaan esitiedot, joita olivat muut diagnosoidut sairaudet, aikaisempi solunsalpaaja/sädehoito, tupakoinnin tila, ICD-10-koodi (tautiluokitus), stage, eri levinneisyysluokkien riskitekijät, imusolmukkeiden ulkopuolisten pesäkkeiden määrä, positiivinen/negatiivinen luuydinnäyte, WHO (toimintakykyluokitus), B-oireet, onko lähtötilanteessa tehty vartalon TT-kuvaus/FGD-PET-TT-kuvaus sekä tietyt laboratorioarvot (hemoglobiini, leukosyytit, lymfosyytit ja albumiini).

Paikallisen rajoittuneen taudin kliiniset riskitekijät olivat: bulk-tuumori >10 cm, lasko >50 mm/h sekä >2 imusolmukealuetta, johon tauti on levinnyt. Levinneen taudin kliiniset riskitekijät olivat: ikä \geq 45-vuotta, miessukupuoli, stage IV, hemoglobiini <105 g/l, albumiini <40 g/l, leukosyytit $>15 \times 10^9/l$, lymfosyytit $<0,6 \times 10^9/l$ tai <8 % valkosolujen määrästä.

Potilaiden eri hoitolinjat, hoitomenetelmät ja hoitojen tavoite (parantava, elämää pidentävä, palliatiivinen, saattohoito) merkittiin rekisteriin. Hoitojen aloitus- ja lopetuspäivämäärät kirjattiin sekä hoitosykliden määrä. Sätehoitoa saaneille potilaille merkittiin säteilyn kokonaisannos (Gy), säteilyannoksen fraktiointi (Gy) sekä sädetetty alue (alueet, joihin oli levinnyt tautia alussa/PET-positiivinen jäännöstuumori(t)/PET-negatiivinen jäännöstuumori(t)/ainoa hoitomuoto/muu). Jos potilas ei saanut hoitoa, tämä kirjattiin rekisteriin.

Hoidon aikaiset tai hoidon päätyttyä kuvatut vasteet sekä seurantakäynnit (CR/PR/SD/PD/elossa, pitkäaikaisseuranta/kuolema) kirjattiin rekisteriin päivämäärittäin. Kyseisen päivämäärän WHO, vastearvion radiologia (vartalon TT-kuvaus/FDG-PET-TT) sekä Deauville score merkittiin rekisteriin. Deauville scoren puuttuessa kirjattiin vastearvio positiivisena/negatiivisena.

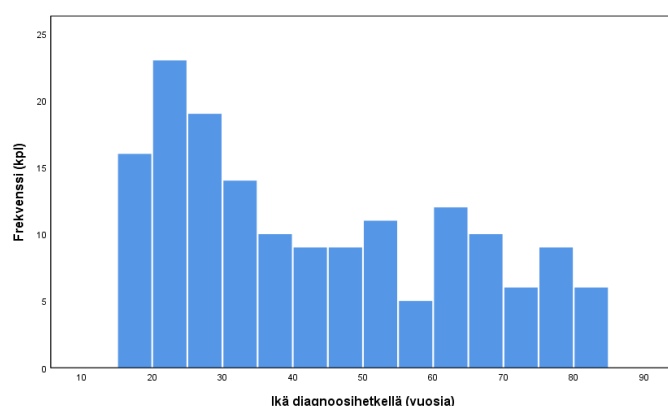
Myös hoidon aikaiset tai seurannan aikana ilmaantuvat haitat kirjattiin (vakava immunologinen haitta tai muu vakava haittatapahtuma taso III-IV). Sekundaarisyövät merkattiin rekisteriin myös. Taudin uusiminen ja eteneminen merkattiin rekisteriin, jolloin kirjattiin samat tiedot kuin diagnoosivaihetta kirjattaessa.

4.2 Tilastolliset menetelmät

Rekisteriin syötetyt tiedot kerättiin Excel-taulukko-ohjelmaan, josta ne siirrettiin SPSS-tilasto-ohjelmaan analyysiä varten. Retrospektiiviseen analyysiin käytettiin IBM SPSS Statistics version 26 tilasto-ohjelmaa. Diagnoosivaiheessa tutkittuja tekijöitä ristiintaulukoitiin ikäryhmittäin. Eri ikäryhmien ensimmäisen linjan hoitovasteita tutkittiin myös ristiintaulukoinnilla. Kaikkien tutkimuksessa tutkittujen tekijöiden, kuten tupakoinnin, sukupuolen ja iän vaikutusta tapahtumavapaaseen elinaikaan (EFS) sekä kokonaiselinaikaan (OS) tutkittiin Kaplan-Meierin analyysillä. Taudin etenemistä \geq 60-vuotiailla tutkittiin myös Kaplan-Meierin analyysillä. Kyseiset p-arvot laskettiin Log-Rank-testillä. Jos p arvo oli <0,05, tulos tulkittiin tilastollisesti merkitseväksi. EFS-kuvaajissa päättötapahtuma oli taudin eteneminen, riittämätön hoitovaste tai kuolema ensimmäisen hoitolinjan jälkeen. OS-kuvaajissa päättötapahtuma oli kuolema. EFS laskettiin kuukausina diagnoosipäivästä kyseiseen päättötapahtumaan ensimmäisen hoitolinjan jälkeen. OS laskettiin kuukausina

diagnoosipäivästä viimeiseen potilastietojärjestelmästä löytyvään päivämäärään, mistä selvisi syövän tilanne. Potilaat, jotka eivät saavuttaneet päättötapahtumaa, sensoroitiin.

4.3 Aineiston kuvaus



Rekisteriin kerättäviä potilaita oli yhteensä 159. Kaikilta potilailta ei löytynyt rekisteriin syötettäviä tarvittavia tietoja potilastietojärjestelmästä tai Weblab-sivustolta. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden mediaani seuranta-aika oli 57,6 kuukautta eli noin viisi vuotta. Seuranta-ajan minimi oli yhdeksän

Kuva 1: Potilasaineiston ikäjakauma.

kuukautta ja maksimi 101 kuukautta. Miehiä oli aineistossa 91 (57,2 %) ja naisia 68 (42,8 %). Tutkittavien keski-ikä aineistossa diagnoosi hetkellä oli 38,2 vuotta. Potilaista nuorin oli 16-vuotias ja vanhin 84-vuotias (kuva 1). Tutkittavista eroteltiin kaksi eri ikäryhmää: 16-59-vuotiaat ja ≥ 60 -vuotiaat. Nuorempaan ikäryhmään kuului 116 potilasta ja vanhempaan 43. Potilaista 68 tupakoi tai oli joskus tupakoinut ja 85 ei tupakoinut. Muilta potilailta tieto tupakoinnista puuttui.

Taulukossa 6 on kuvattu diagnoosivaiheessa todettuja tekijöitä kyseisten ikäryhmien mukaan. Seuranta-ajalla potilaita kuoli yhteensä 31, joista nuorempaan ikäryhmään kuului neljä ja vanhempaan ikäryhmään 27 potilasta. Hodgkinin lymfooma oli kuolinsyynä 25 potilaalla, joista 22 kuului vanhempaan ikäryhmään ja kolme nuorempaan. Yksi potilas kuoli hoidon haittavaikutuksiin (54-vuotias diagnoosihetkellä). Muita hoitoon liittyviä kuolemia ei tutkimuksen ajanjaksolla ollut. Vanhempien ihmisten osalta kuolinsyytä ei ole aina helppo sanoa. Kun tauti etenee, hoitokuntokin huononee ja näin ollen hoidon toksisuus lisääntyy.

Taulukko 6: Aineiston esittely ikäryhmittäin diagnoosivaiheen tekijöiden kanssa.

	Ikäryhmä (vuosia)		Yhteensä
	16–59	≥ 60	
N (%)	116 (73,0)	43 (27,0)	159 (100)

Sukupuoli

Mies (% sukupuolesta)	61 (67,0)	30 (33,0)	91 (100)
Nainen (% sukupuolesta)	55 (80,9)	13 (19,1)	68 (100)
Tupakointi			
Kyllä tai on joskus tupakoinut (% ikäryhmästä)	46 (40,4)	22 (56,4)	68 (44,4)
Ei (% ikäryhmästä)	68 (59,6)	17 (43,6)	85 (55,6)
Alatyypit			
Sidekudoskyhmyinen (% alatyypistä)	82 (82,0)	18 (18,0)	100 (100)
Sekasoluinen (% alatyypistä)	24 (61,5)	15 (38,5)	39 (100)
Runsaslymfosyyttinen (% alatyypistä)	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (100)
Vähälymfosyyttinen (% alatyypistä)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Määrittämätön (% alatyypistä)	6 (46,2)	7 (53,8)	13 (100)
Ann Arbor			
Stage I (% ikäryhmästä)	6 (5,2)	1 (2,4)	7 (4,5)
Stage II (% ikäryhmästä)	70 (60,3)	12 (29,3)	82 (52,2)
Stage III (% ikäryhmästä)	7 (6,0)	12 (29,3)	19 (12,1)
Stage IV (% ikäryhmästä)	33 (28,4)	16 (39,0)	49 (31,2)
Stage I-II riskipisteet			
0-1 (% ikäryhmästä)	48 (69,6)	12 (92,3)	60 (73,2)
2-3 (% ikäryhmästä)	21 (30,4)	1 (7,7)	22 (26,8)
Stage III-IV riskipisteet			
0-3 (% ikäryhmästä)	18 (40,0)	4 (15,4)	22 (31,0)
≥4 (% ikäryhmästä)	27 (60,0)	22 (84,6)	49 (69,0)
FDG-PET-kuvaus diagnostisissa			
Kyllä (% ikäryhmästä)	105 (90,5)	23 (53,5)	128 (80,5)
Ei (% ikäryhmästä)	11 (9,5)	20 (46,5)	31 (19,5)
Luuydinnäyte positiivinen			
Kyllä (% ikäryhmästä)	8 (7,8)	5 (13,2)	13 (9,2)

Ei (% ikäryhmästä)	32 (31,1)	10 (26,3)	42 (29,8)
Ei tutkittu (% ikäryhmästä)	63 (61,2)	23 (60,5)	86 (61,0)
Tauti uusiutunut			
Kyllä (% ikäryhmästä)	18 (15,5)	17 (39,5)	35 (22,0)
Ei (% ikäryhmästä)	98 (84,5)	26 (60,5)	124 (78,0)
Kuolinsyy			
Hodgkinin lymfooma (% ikäryhmästä)	3 (2,6)	22 (51,2)	25 (15,7)
Muu sairaus (% ikäryhmästä)	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (0,6)
Tuntematon (% ikäryhmästä)	1 (0,9)	4 (9,3)	5 (3,1)

Kuudelta potilaalta puuttui tiedot tupakoinnista, kahdelta potilaalta Ann Arbor-luokitus, seitsemältä potilaalta stage I/II riskipisteet ja 18 potilaalta puuttui tieto luuydinnäytteen ottamisesta (taulukko 6). Stage III/IV riskipisteitä oli kolmella potilaalla enemmän kuin stage III/IV luokitteluja. Tämä voi johtua siitä, että osalla potilaista oli epäselvyyttä levinneisyysluokittelun suhteen, minkä vuoksi on laskettu riskipisteet levinneisyysluokalle I/II sekä III/IV.

Miehiä oli aineistossa merkittävästi enemmän ≥ 60 -vuotiaiden ikäryhmässä verrattuna naisiin (taulukko 6). Melkein puolet tutkittavista tupakoivat tai olivat joskus tupakoineet. Suurinta osaa alatyypeistä edusti sidekudoskyhmyinen Hodgkinin lymfooma molemmilla ikäryhmillä. Sekasoluinen alatyyppeistä oli toiseksi yleisin. Yleisimmät levinneisyysluokat olivat stage II ja stage IV. Nuoremmalla ikäryhmällä levinneisyysluokka stage II oli edustetuin ja vanhemmalla ikäryhmällä stage IV. 16–59-vuotiailla esiintyi merkittävästi enemmän levinneisyysluokkaa stage II verrattuna vanhempaan ikäryhmään. Stage I ja II riskipisteet 0–1 olivat molemmissa ikäryhmissä edustetuimmat. Molemmissa ikäryhmissä levinneisyysluokkien III ja IV riskipisteitä oli suurimmalla osalla neljä tai enemmän. Suurimmalle osalle tutkittavista tehtiin diagnoosivaiheessa FDG-PET-tutkimus. Kuitenkin ≥ 60 -vuotiailla merkittävän suurelle osalle ei tehty kyseistä tutkimusta. Aineistosta suurimmalta osalta ei tutkittu luuydinnäytettä. Potilailta, joilta luuydinnäyte otettiin, suurimmalla osalla ei kuitenkaan ollut positiivista tulosta. Hodgkinin lymfooma uusiutui prosentuaalisesti vanhemmalla ikäryhmällä enemmän kuin nuoremmalla.

Ensimmäisessä hoitolinjassa hoidon tavoite oli parantava 144 potilaalla. Solunsalpaajahoidon sekä sädehoidon yhdistelmää ensimmäisessä hoitolinjassa sai yhteensä 78 potilasta (49,1 %) eli melkein puolet potilasaineistosta. Pelkkää solunsalpaajahoidoa sai 75 potilasta ja pelkkää sädehoitoa sai kaksi potilasta.

Ensimmäisessä hoitolinjassa ABVD-hoito oli eniten käytetty hoitomenetelmä tutkimusaineistossa (taulukko 7). CHOP-hoito oli toiseksi eniten annettu hoitomenetelmä. AVD-hoitojen lukumäärä ei ole täysin luotettava, koska bleomysiinin poisjättäminen oli potilastietojärjestelmässä monesti epäselvästi merkattu. ABVD-hoitoja oli siis oikeasti annettu jonkin verran vähemmän kuin 114 potilaalle ja AVD-hoitoja oli annettu hieman enemmän kuin yhdelle potilaalle.

Taulukko 7: Ensimmäisessä hoitolinjassa saadut hoidot

Hoito	N (%)
ABVD	114 (71,7)
eBEACOPP	4 (2,5)
ABVDx2+eBEACOPP _{x4} (eskalaatio)	3 (1,9)
AVD	1 (0,6)
CHOP	18 (11,3)
miniCHOP	6 (3,8)
BV-CAP	4 (2,5)
Syklofosfamidi (vkohoito tai miniCOP)	3 (1,9)
Sädehoito	2 (1,3)
Ei hoitoa	4 (2,5)
Yhteensä	159 (100)

Uusiutuneen Hodgkinin lymfooman hoitomenetelmät on kuvattu taulukossa 8. IKE-hoitoa annettiin yhteensä 20 potilaalle, mutta vain 15 tehtiin autologinen kantasolusiirto. Viiden potilaan kohdalla ei siis edetty kantasolusiirtoon.

Taulukko 8: Uusiutuneessa taudissa käytetyt hoidot.

Hoito	N
IKE + autologinen kantasolusiirto	15
Allogeeninen kantasolusiirto	6

Sisplatiini/Gemsitabiini	1
eBEACOPP	3
Brentuksimabivedotiini	6
Brentuksimabivedotiini-bendamustiini	6
Bendamustiini	8
CHOP	1
Sädehoito	15
Pembrolitsumabi/Nivolumabi	5
Kirurgia	1
MOPP	1
Yhteensä	67

5. TULOKSET

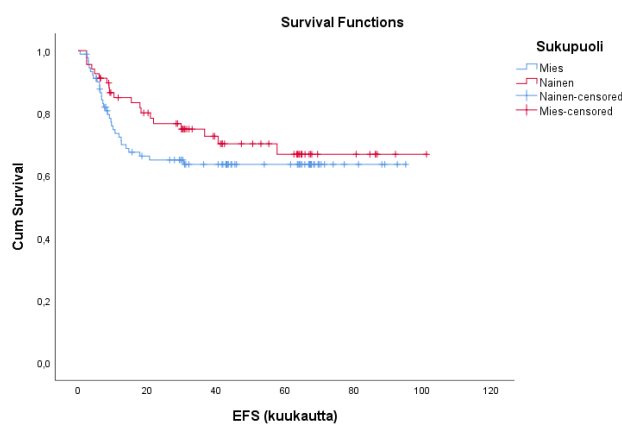
5.1 Hoitotulokset

Ensimmäisen hoitolinjan jälkeen kuoli yhdeksän potilasta. Kahdeksalla oli tautiin liittyvä kuolema ja yhden potilaan kuolinsyy ei ollut tiedossa. Yhdeltä potilaalta puuttui tieto hoitovasteesta ensimmäisen hoitolinjan jälkeen, jolloin vaste oli kirjattu 149 potilaalle. Täydellisen hoitovasteen ensimmäisen hoitolinjan jälkeen sai suurin osa potilaista (taulukko 9). Prosentuaalisesti täydellisen hoitovasteen saaneista suurin osa kuului nuorempaan ikäryhmään. Etenevää tautia oli vanhemmalla ikäryhmällä prosentuaalisesti enemmän kuin nuoremmalla.

Taulukko 9: Hoitovasteet ikäryhmittäin ensimmäisen hoitolinjan jälkeen.

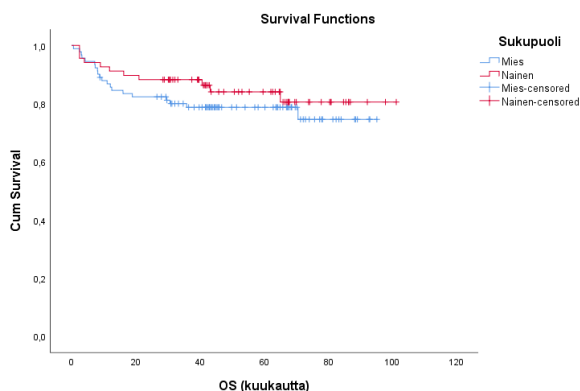
Hoitovaste	Ikäryhmä (vuosia)		Yhteensä (%)
	16–59 (% ikäryhmästä)	≥60 (% ikäryhmästä)	
CR	91 (79,8)	19 (54,3)	110 (73,8)
PR	17 (14,9)	10 (28,6)	27 (18,1)
SD	0 (0,0)	1 (2,9)	1 (0,7)
PD	6 (5,3)	5 (14,3)	11 (7,4)
N (%)	114 (76,5)	35 (23,5)	149 (100)

5.2 Taudin eteneminen



Viiden vuoden kohdalla EFS oli miehille 64 % ja naisille 67 % ($p=0,301$) (kuva 2). Sukupuolten välillä ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa tapahtumavapaassa elinajassa.

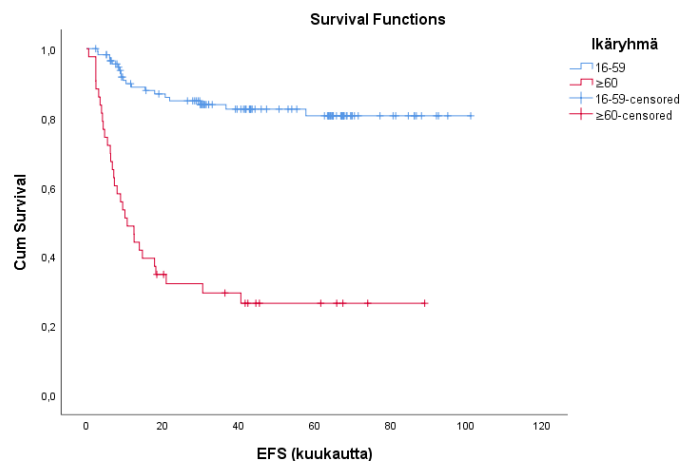
Kuva 2: Tapahtumavapaa elinaika eri sukupuolilla.



Viiden vuoden kohdalla OS miehille oli 79 % ja naisille 84 % ($p=0,356$) (kuva 3). Sukupuolten välillä ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa kokonaiselinajassa.

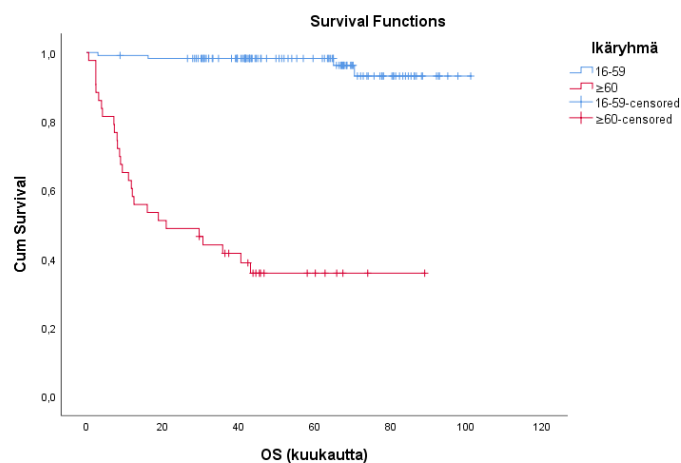
Kuva 3: Kokonaiselinaika eri sukupuolille.

Tapahtumavapaan elinajan mediaani ≥ 60 -vuotiaille oli 10,7 kk ja 95 % luottamusväli 6,2–15,3 kk. Viiden vuoden kohdalla EFS 16-59-vuotiaille oli 81 % ja ≥ 60 -vuotiaille 27 % ($p<0,001$) (kuva 4). Ero tapahtumavapaassa elinajassa on eri ikäryhmien välillä tilastollisesti merkitsevä. Riskisuhde (HR=hazard ratio) oli 6,8 ($p<0,001$, 95 % luottamusväli 3,8–12,1). Vanhemmalla ikäryhmällä on siis 6,8-kertainen riski taudin etenemiselle, riittämättömälle hoitovasteelle tai kuolemalle ensimmäisen hoitolinjan jälkeen verrattuna nuorempaan ikäryhmään.

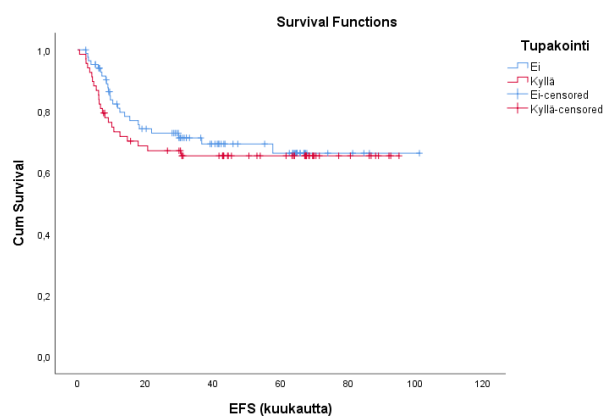


Kuva 4: Tapahtumavapaa elinaika eri ikäryhmille (16-59-vuotiaat ja ≥ 60 -vuotiaat).

Kokonaiselinajan mediaani ≥ 60 -vuotiaille oli 21,0 kk ja 95 % luottamusväli 0,0–44,1 kk. Viiden vuoden kohdalla elossa olevien osuus 16-59-vuotiaista oli 98 % ja ≥ 60 -vuotiaista 36 % ($p < 0,001$) (kuva 5). Ikäryhmällä on siis vaikutusta elinaikaan ja ikäryhmien välillä on tilastollisesti merkitsevä ero. HR oli 30,3 ($p < 0,001$, 95 % luottamusväli 10,4–87,7). Vanhemmalla ikäryhmällä on siis 30,3-kertainen riski kuolla kuin nuoremmalla ikäryhmällä.

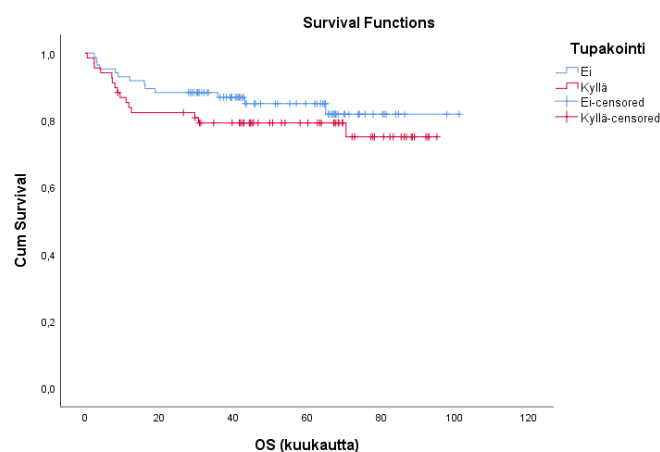


Kuva 5: Kokonaiselinaika eri ikäryhmille (16-59-vuotiaat ja ≥ 60 -vuotiaat).



Viiden vuoden kohdalla EFS ei-tupakoiville oli 66 % ja tupakoiville/joskus tupakoinneille 65 % ($p=0,509$) (kuva 6). Tupakointiryhmien välillä ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa tapahtumavapaassa elinajassa.

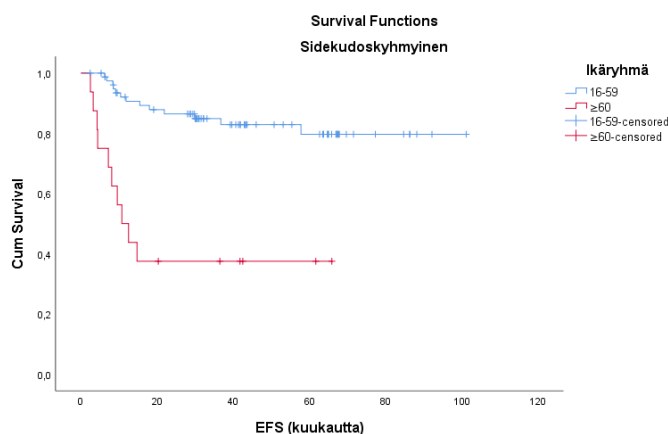
Kuva 6: Tapahtumavapaa elinaika eri tupakointiryhmillä (kyllä= tupakoi tai on joskus tupakoinut, ei=ei tupakoi).



Viiden vuoden kohdalla elossa olevien osuus ei-tupakoivilla oli 85 % ja tupakoivilla/joskus tupakoinneilla 79 % ($p=0,307$) (kuva 7). Tupakointiryhmien välillä ei ole tilastollisesti merkitsevää eroa kokonaiselinajassa.

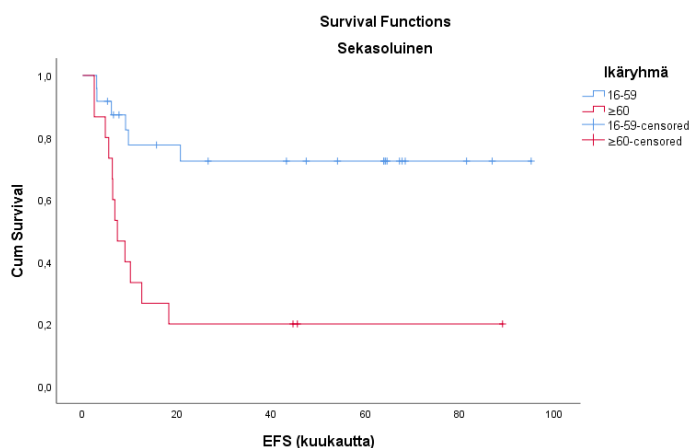
Kuva 7: Kokonaiselinaika eri tupakointiryhmillä (kyllä=tupakoi tai on joskus tupakoinut, ei=ei tupakoi).

Viiden vuoden kohdalla EFS 16-59-vuotiaille potilaille, joilla oli sidekudoskyhmyinen alatyppi, oli 80 % (kuva 8). Vastaava luku ≥ 60 -vuotiaille oli 38 % ($p<0,001$). Sidekudoskyhmyisen alatyypin omaavilla potilailla on eri ikäryhmien välillä tilastollisesti merkitsevä ero tapahtumavapaassa elinajassa.



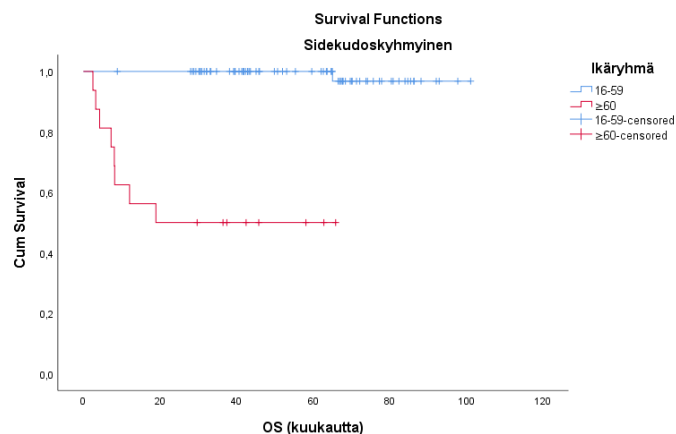
Kuva 8: Tapahtumavapaa elinaika eri ikäryhmillä (16-59-vuotiaat ja ≥ 60 -vuotiaat) luokiteltuna sidekudoskyhmyisen alatyypin mukaan.

Viiden vuoden kohdalla EFS 16-59-vuotiaille potilaille, joilla oli sekasoluinen alatyypin, oli 72 % (kuva 9). Vastaava luku ≥ 60 -vuotiaille oli 20 % ($p=0,001$). Sekasoluisen alatyypin omaavilla potilailla on eri ikäryhmien välillä tilastollisesti merkitsevä ero tapahtumavaapaassa elinajassa.



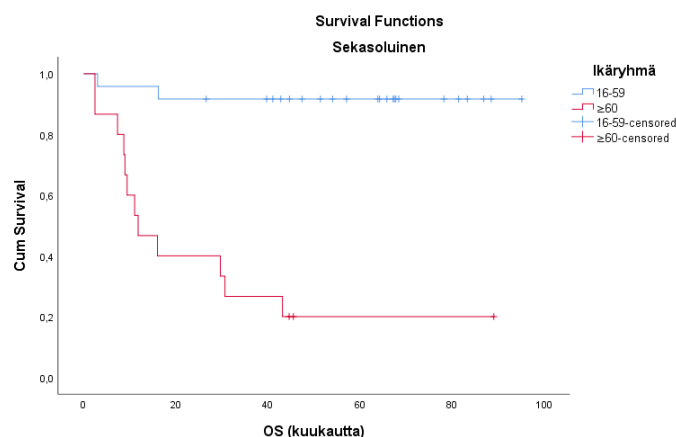
Kuva 9: Tapahtumavapaa elinaika eri ikäryhmillä (16-59-vuotiaat ja ≥ 60 -vuotiaat) luokiteltuna sekasoluisen alatyypin mukaan.

Viiden vuoden kohdalla OS 16-59-vuotiaille potilaille, joilla oli sidekudoskyhmyinen alatyypin, oli 100 % (kuva 10). Vastaava luku ≥ 60 -vuotiaille oli 50 % ($p<0,001$). Sidekudoskyhmyisen alatyypin omaavilla potilailla on eri ikäryhmien välillä tilastollisesti merkitsevä ero kokonaiselinajassa.



Kuva 10: Kokonaiselinaika eri ikäryhmillä (16-59-vuotiaat ja ≥ 60 -vuotiaat) luokiteltuna sidekudosityhmyisen alatyypin mukaan.

Viiden vuoden kohdalla OS 16-59-vuotiaille potilaille, joilla oli sekasoluisen alatyypin, oli 92 % (kuva 11). Vastaava luku ≥ 60 -vuotiaille oli 20 % ($p < 0,001$). Tämä ero ikäryhmien välillä on sekasoluisessakin alatyypissä tilastollisesti merkitsevä.



Kuva 11: Kokonaiselinaika eri ikäryhmillä (16-59-vuotiaat ja ≥ 60 -vuotiaat) luokiteltuna sekasoluisen alatyypin mukaan.

Runsaslymfosyyttisistä ja määrittämättömistä alatyypeistä ei tehty kuvaajia niiden pienen lukumäärän takia.

5.2.1 Taudin eteneminen ≥ 60 -vuotiailla

Vanhempaan ikäryhmään kuului 43 potilasta (taulukko 6). Neljältä potilaalta puuttui tieto tupakoinnista ja kahdelta potilaalta puuttui levinneisyysluokittelu. Taulukossa 10 ja 11 on tutkittu diagnoosivaiheen tekijöiden vaikutusta ≥ 60 -vuotiaiden taudin etenemiseen.

Taulukko 10. Diagnoosivaiheen tekijöiden vaikutus ≥ 60 -vuotiaiden tapahtumavapaaseen elinaikaan.

	N	Mediaani (kk)	95 % luottamus- väli (kk)	EFS (5 vuotta)	p-arvo
Sukupuoli					
Mies	30	10,1	4,2–16,1	26 %	
Nainen	13	18,3	0,4–36,1	28 %	0,792
Tupakointi					
Kyllä tai on joskus tu- pakoinut	22	7,4	3,0–11,8	18 %	
Ei	17	13,9	2,2–25,7	41 %	0,122
Alatyypit					
Sidekudoskyhmyinen	18	10,7	4,6–17,0	39 %	
Sekasoluinen	15	7,4	4,1–10,6	20 %	0,579
Ann Arbor					
Paikallinen (stage I/II)	13	40,6	10,5–70,7	39 %	
Levinnyt (stage III/IV)	28	7,2	3,1–11,3	21 %	0,052

Taulukko 11. Diagnoosivaiheen tekijöiden vaikutus ≥ 60 -vuotiaiden kokonaiselinaikaan.

	N	Mediaani (kk)	95 % luottamus- väli (kk)	OS (5 vuotta)	p-arvo
Sukupuoli					
Mies	30	18,9	0,0–42,9	40 %	
Nainen	13	21,0	0,0–55,9	25 %	0,595
Tupakointi					
Kyllä tai on joskus tu- pakoinut	22	11,8	0,0–35,1	36 %	
Ei	17	35,9	5,5–66,3	38 %	0,579
Alatyypit					
Sidekudoskyhmyinen	18	-	-	50 %	

Sekasoluinen	15	-	-	20 %	0,144
Ann Arbor					
Paikallinen (stage I/II)	13	-	-	59 %	
Levinnyt (stage III/IV)	28	12,1	5,6–18,5	28 %	0,040

Runsaslymfosyyttistä alatyyppejä oli kolmella potilaalla ja määrittämätön alatyyppejä oli seitsemällä potilaalla. Runsaslymfosyyttisiä ja määrittämättömiä alatyyppejä ei merkattu taulukkoon niiden vähäisen lukumäärän takia. Tilastollisesti merkitsevä ero ≥ 60 -vuotiaiden kokonaiselinajassa oli vain paikallisen ja levinneen taudin välillä ($p=0,040$).

6. POHDINTA

Tämä tutkimus on ensimmäinen kerta, kun Hodgkinin lymfooman laaturekisteritietoa analysoidaan Suomessa. Myös Juntikan ym. (2020) tutkimus, jossa tutkittiin Hodgkinin lymfooman ilmaantuvuutta ja kuolleisuutta Suomessa vuosina 1996–2015, mukaan lukien klassiset tapaukset sekä ei-klassiset tapaukset, perustui Suomen Syöpärekisteriin. Rekisteritutkimuksia on tehty muuallakin maailmassa. Esimerkiksi Ruotsissa on tehty rekisteritiedon analysointia, mutta ei-klassisesta Hodgkinin lymfoomasta.

Tutkimukseni tavoitteena oli selvittää aikavälillä 2012–2017 HUS:n alueella klassiseen Hodgkinin lymfoomaan sairastuneiden potilaiden hoitotulokset ja ennuste. Retrospektiiviseen tutkimukseen osallistui lopulta yhteensä 159 henkilöä. Vastausprosentti oli noin 73, mikä on erittäin hyvä verrattuna muihin tutkimuksiin. Tämä lisää tutkimuksen luotettavuutta. Toisaalta kyseessä oli suhteellisen pieni tutkimusaineisto, jolloin sattuma voi jonkin verran vääristää tuloksia.

Ensimmäisen hoitolinjan jälkeen täydellisen hoitovasteen sai 110 potilasta ja osittaisen hoitovasteen 27 potilasta (taulukko 9). Yhteensä vasteen sai siis 137 potilasta (92 %), joka on mielestäni hyvä prosenttiosuus. Ei vastetta/etenevä tauti oli 12 potilaalla (8 %). Tätä lukua tulisi kuitenkin saada yhä pienemmäksi.

Eri sukupuolten välillä ei näyttäisi olevan tilastollisesti merkitsevää eroa tapahtumavaapaassa- eikä kokonaiselinajassa (kuvat 2 ja 3). EFS (5v) ei miehillä ja naisilla poikennut paljoa (64 % vs. 67 %). OS (5v) oli myös melko sama (79 % vs. 84 %). Suomen

Syöpärekisterin mukaan viiden vuoden suhteelliset elossaololuvut vuosina 2016–2018 seuratuilla Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla oli miehillä 85 % ja naisilla 88 %. HUS:n alueella ennuste eri sukupuolilla on hieman huonompi verrattuna Suomen Syöpärekisterin ennusteeseen. Toisaalta seuranta-ajat poikkeavat toisistaan. Lisäksi tutkimukseni tutkittiin vain klassisia Hodgkinin lymfooman tapauksia. Kuitenkin naisten hieman parempi ennuste ilmenee Suomen Syöpärekisterissä ja tässä tutkimuksessa.

Tupakoivien/joskus tupakoineiden ja ei-tupakoivien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa tapahtumavapaassa- eikä kokonaiselinajassa (kuva 6 ja 7). EFS (5v) oli molemmilla ryhmillä hyvin lähellä toisiaan (65 % vs. 66 %). OS (5v) ei ryhmillä myöskään poikennut paljon toisistaan (79 % vs. 85 %). Ei-tupakoivilla on kuitenkin hieman parempi ennuste, varsinkin kokonaiselinajan suhteen.

Ikäryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero tapahtumavapaassa- ja kokonaiselinajassa (kuvat 4 ja 5). ≥ 60 -vuotiailla ennuste oli merkitsevästi huonompi kuin 16–59-vuotiailla (EFS(5v): 27 % vs. 81 %, $p < 0,001$, OS(5v): 36 % vs. 98 %, $p < 0,001$). Riski taudin etenemiselle, riittämättömälle hoitovasteelle tai kuolemalle ensimmäisen hoitolinjan jälkeen oli iäkkäillä 6,8-kertainen verrattuna nuorempaan ikäryhmään. Riski kuolla Hodgkinin lymfoomaan diagnoosipäivästä lähtien oli iäkkäillä 30,3-kertainen kuin nuoremmalla ikäryhmällä. Tulos on hyvin linjassa muiden tutkimusten kanssa. Esimerkiksi Klimm ym. (2013) tutkimuksen mukaan ikä oli ratkaiseva ennustava tekijä OS:lle.

Vanhemmalla ikäryhmällä oli sidekudoskyhmyisessä ja sekasoluisessa alatyypissä tilastollisesti merkitsevästi ero tapahtumavapaan elinajan ja kokonaiselinajan suhteen verrattuna nuorempaan (sidekudoskyhmyinen EFS(5v): 38 % vs. 80 %, $p < 0,001$, OS(5v): 50% vs. 100 %, $p < 0,001$, sekasoluisen EFS: 20 % vs. 72 %, $p = 0,001$, OS: 20 % vs. 92 %, $p < 0,001$, kuvat 8,9,10 ja 11). Sekasoluisilla alatyypeillä oli huonompi ennuste molemmilla ikäryhmillä. Kuitenkin taulukon 10 ja 11 mukaan ≥ 60 -vuotiailla alatyyppeillä ei vaikuta merkitsevästi tapahtumavapaaseen elinaikaan eikä kokonaiselinaikaan (sidekudoskyhmyinen ja sekasoluisen EFS(5v) 39 % vs. 20 %, $p = 0,579$, OS(5v) 50 % vs. 20 %, $p = 0,144$). Iäkkäillä on siis huono ennuste riippumatta histologisesta alatyypistä. Myöskään sukupuoli tai tupakointi ei selitä iäkkäiden huonoa ennustetta (EFS: $p = 0,792$ ja $p = 0,122$, OS: $p = 0,595$ ja $p = 0,579$, taulukko 10. ja 11).

Tilastollisesti merkitsevä ero ≥ 60 -vuotiaiden kokonaiselinajassa todettiin paikallisen ja levinneen taudin välillä ($p = 0,040$). Tästä voidaan päätellä, että levinyt tauti heikentää

merkitsevästi eloonjäämisen mahdollisuutta iäkkäillä Hodgkinin lymfooman diagnoosin jälkeen. Taulukon 10 ja 11 mukaan paikalliseenkin tautiin kuolee ≥ 60 -vuotiaita potilaita, ennuste on kuitenkin jonkin verran parempi (OS(5v): 59% vs. 28%). Näin ollen ≥ 60 -vuotiaiden levinnyt taudin muoto ei yksinään selitä huonoa kokonaiselinajanennustetta. Levinnyt tautimuoto on yksi merkitsevä osatekijä iäkkäiden huonompaan ennusteeseen. Muita mahdollisia syitä voi olla taudin biologinen erilaisuus ≥ 60 -vuotiailla, mikä ei näy kliinissä tekijöissä. Tässä tutkimuksessa tutkittuja muita tekijöitä, jotka olisi merkitsevästi vaikuttanut ≥ 60 -vuotiaiden kokonaiselinaikaan, ei ollut.

Tutkimuksessa ei löytynyt tilastollisesti merkitsevää tekijää ≥ 60 -vuotiaiden huonompaan tapahtumavapaan elinajan ennusteeseen verrattuna 16–59-vuotiaisiin. Paikallisen ja levinneen taudin p-arvo oli kuitenkin suhteellisen pieni (0,052), mutta ei tilastollisesti merkitsevä. Iäkkäiden huonompaan tapahtumavapaan elinajan ennusteeseen voi osatekijänä olla myös taudin biologinen erilaisuus.

Tuloksia ei voida pitää täysin luotettavina, koska tutkimuksessa on pieni otanta. P-arvo ei aina riitä tulosten luotettavuuden todistamiseen. Tulokset kuitenkin antavat suuntaa aikavälillä 2012–2017 HUS:n alueen klassiseen Hodgkinin lymfoomaan sairastuneiden potilaiden ennusteesta, ja tuloksia voidaan hyödyntää jatkossakin. Tämän tutkimuksen perusteella iäkkäillä on huonompi ennuste kuin nuoremmilla ja iäkkäiden huonomman ennusteen yksi osatekijä on levinnyt tautimuoto. Muita mahdollisia syitä tulisi tutkia lisää. Lisäksi iäkkäiden ennustetta, varsinkin levinneen taudin, tulisi saada parannettua.

Hodgkinin lymfooman lääkehoito on kovassa kehityksessä. Uudenaikaisten lääkkeiden, kuten brentuksimabivedotiinin, nivolumabin tai pembrolitsumabin käyttöönotto voi vähentää kokonaiskuolleisuutta ja parantaa elämänlaatua pitkällä aikavälillä (Bröckelmann ym. 2018). Useilla vasta-aine pohjaisilla hoitomenetelmillä on osoitettu hyvä kliininen aktiivisuus yksinään ja/tai kemoterapiaan yhdistettynä (Lim & Johnson 2018). Uusia tutkimuksia Hodgkinin lymfoomaan annetuista hoidoista ja taudin ennusteesta tarvitaan Suomessa hoitomuotojen edelleen kehittyessä.

Viimeaikaisten tietojen perusteella uusien lääkeaineiden lisääminen vakiintuneisiin yhdistelmiin parantaa hoitotuloksia HL-potilaille. Brentuksimabivedotiini + AVD-hoito on nykyään vakio hoitomenetelmä levinneisyysasteen III/IV potilaille. Myös nivolumabi + AVD-hoito samoilla potilaille näyttää erittäin lupaavalta. Näiden aineiden optimaalista käyttöä varten satunnaistettuja tutkimuksia tehdään vertailemalla PD-1 estäviä vasta-

aineita + kemoterapiaa ja brentuksimabivedotiinia + kemoterapiaa (Ansell 2020). Mahdollisesti uusilla hoitoyhdistelmillä/-menetelmillä voitaisiin saada iäkkäiden, varsinkin levinnyttä tautia sairastavien potilaiden, ennuste paremmaksi.

LÄHDELUETTELO

- Ansell SM (2020). Hodgkin Lymphoma: 2020 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies*. *American Journal of Hematology* 95(8):978–989.
- André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M ym. (2017). Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 35(16):1786–1794.
- Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müeller SP ym. (2014). Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *Journal of Clinical Oncology* 32(27): 3048–3058.
- Bröckelmann PJ, Sasse S & Engert A (2018). Balancing risk and benefit in early-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 131(15):1666–1678.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E ym. (2014). Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology* 32(27):3059–3068.
- Ekstrand BC & Horning SJ (2002). Hodgkin’s Disease. *Blood Reviews* 16(2): 111–117.
- Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig W-F ym. (2009). Escalated-Dose BEACOPP in the Treatment of Patients With Advanced-Stage Hodgkin’s Lymphoma: 10 Years of Follow Up of the GHSG HD9 Study. *Journal of Clinical Oncology* 27(27):4548–4554.
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A ym. (2012). Reduced-intensity Chemotherapy and PET-guided Radiotherapy in Patients With Advanced Stage Hodgkin’s Lymphoma (HD15 Trial): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Non-Inferiority Trial. *Lancet* 379(9828):1791–1799.
- Hasenclever D & Diehl V (1998). A Prognostic Score for Advanced Hodgkin’s Disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin’s Disease. *The New England Journal of Medicine* 339(21):1506–1514.
- HUSLAB (2018). Koko kehon aineenvaihdunnan PET-TT. https://huslab.fi/ohje_kirja/23573.html. Luettu 27.5.2020.
- Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A ym. (2016). Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin’s Lymphoma. *The New England Journal of Medicine* 374(25):2419–2429.
- Juntikka T, Malila N, Ylöstalo T, Merikivi M & Jyrkkiö S (2020). Epidemiology of classic and nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma in Finland in 1996–2015. *Acta Oncologica* 59(5):574–581.

- Jyrkkiö S, Mokka M & Vasala K (2014). Hodgkinin lymfooma. Lääketieteellinen Aikakausikirja Duodecim 130(9):913–920.
- Klimm B, Goergen H, Fuchs M, Von Tresckow B, Böll B, Meissner J ym. (2013). Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. *Annals of Oncology* 24:3070–3076.
- Lim SH & Johnson PWM (2018). Optimizing therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 131(15):1679–1688.
- Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P ym. (2015). Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *The New England Journal of Medicine* 372(17):1598–1607.
- Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, Plütschow A, Müller H, Kreissl S ym. (2017). Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. *Journal of Clinical Oncology* 35(18):1999-2007.
- Stathis A & Younes A (2015). The new therapeutical scenario of Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology* 26:2026–2033.
- Suomen Syöpärekisteri (2018). Syöpä 2018, Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta. https://syoparekisteri.fi/assets/files/2020/05/Syopa2018_raportti.pdf. Luettu 22.6.2020. Päivitetty 27.5.2020.