



Sekundära maligniteter efter non-Hodgkin lymfom

Författare: Desirée Borkmann, ST-läkare i allmänmedicin

Capio Axess vårdcentral

Rapport: rapportnr 283448 FoU i VGR, 2024

Litteraturstudie 2024

FoU i VGR: <https://researchweb.org/is/vgr/project/283448>

Utförd under ST i allmänmedicin inom Grundläggande kurs i forskningsmetodik

Kursort: Göteborg

Handledare:

Andreas Fors, FOU-strateg, professor, FOUUI primär och nära vård Göteborg och södra Bohuslän.

Studierektor:

Francisco Hernandez Masmela, specialist i allmänmedicin.

Sammanfattning

Bakgrund

Med förbättrade behandlingar mot non-Hodgkin lymfom (NHL) har långtidsöverlevnaden för patienter med NHL ökat. Kännedom om långtidsrisker för denna patientgrupp har därmed blivit viktiga att känna till. Sekundära primära maligniteter (SPM), d.v.s. en annan malignitet som diagnosticerats efter NHL, är ett ökat bekymmer för NHL-överlevare. Det är därför viktigt att ha kännedom om risken för SPM hos patienter med tidigare NHL. Patienterna följs i regel de första åren efter avslutad behandling hos hematologen men därefter avslutas de hos dem. Att som primärvårdsläkare vara uppmärksam på denna patientgrupp för att möjliggöra diagnosticering av SPM i ett tidigt stadium är av stor vikt.

Syfte/frågeställning

Att kartlägga och sammanställa den vetenskapliga litteraturen om NHL utgör en ökad risk för SPM och särskilt kartlägga riskfaktorer och typer av SPM.

Metod

Studien är utformad som en kartläggande litteraturöversikt (scoping review). En systematisk sökning i databaserna Pubmed och Web of Science har genomförts och studier har valts efter definierade kriterier.

Resultat

Totalt inkluderades fem artiklar, en reviewartikel och fyra kohortstudier. Samtliga artiklar indikerar att NHL ökar risken för SPM. Resultaten i studierna gällande riskfaktorer och vilka typer av SPM som patienter med NHL har störst risk för är inte helt entydiga. Manligt kön och att tillhöra en etnisk minoritets-grupp är i majoriteten av de inkluderade studierna en riskfaktor för att utveckla SPM. För solida tumörer sågs i samtliga inkluderade studier en ökad risk för bl.a. hudcancer, lungcancer och gastrointestinala tumörer. Gällande hematologiska maligniteter sågs en ökning framför allt för leukemi och Hodgkin lymfom.

Konklusion

NHL kan ha ett samband med ökad risk för SPM. Det är av stor vikt att i takt med de förbättrade behandlingarna även beakta seneffekterna samt att diagnosticera SPM tidigt där även primärvården har ett stort ansvar.

Nyckelord

Non-Hodgkin lymphoma

Second primary malignancies

Second primary neoplasm

Second primary cancer

Scoping review

Förkortningar

AML = Akut myeloisk leukemi

CLL = Kronisk lymfatisk leukemi

KI = Konfidensintervall

MCL = Mantelcellslymfom

MDS = Myelodysplastiskt syndrom

MPN = Myeloproliferativa neoplasier

MZL = Marginalzonslymfom

NHL= non-Hodgkin lymfom

SEER = Surveillance Epidemiology, and End Results.

SIR = Standardized Incidence Ratio

SLL = Små lymfatiska lymfom

SPM= Sekundära primära maligniteter

Nyckelord

Non-Hodgkin lymphoma

Second primary malignancies

Second primary neoplasm

Second primary cancer

Scoping review

Bakgrund

Lymfom kan drabba alla kroppens organ och presentera sig med en bredd av olika symptom. De delas traditionellt in i Hodgkin lymfom och non-Hodgkin lymfom, NHL, varav ungefär 90 % är NHL (1). Hodgkin lymfom uppkallades efter den engelske läkaren Thomas Hodgkin och alla andra lymfom kom att kallas för NHL (2). NHL skiljs från Hodgkin lymfom genom kliniken och frånvaron av Reed-Sternberg celler och histologisk färgning för Cd15 och Cd30 (3). NHL är en av de vanligaste hematologiska maligniteterna (4). Under 2018 diagnosticerades globalt cirka 509 600 nya fall av NHL och cirka 248 700 dödsfall skedde sekundärt till NHL. Den kumulativa livstidsrisken är 0,72 % för män och 0,35 % för kvinnor. Under 2017 var incidensen 18,6/100 000 i USA(5). Den relativa 5 års överlevnaden är 74,7 % (6). NHL har den sjätte högsta mortaliteten bland cancer i USA (3). NHL utgörs av en heterogen grupp maligniteter från indolenta till aggressiva. Lymfom har ursprung i lymfocytens olika utvecklingsstadier och namnet för typen av lymfom brukar återspegla vilken cell den har sitt ursprung från. Behandlingarna mot NHL varierar bl.a. beroende på diagnos och stadie och kan bestå av kemoterapi och/eller immunterapi, radioterapi, stamcellstransplantation etc. (1). Framsteg i behandlingsregimerna har medfört förbättrad prognos för NHL och det finns därmed en ökande patientgrupp av botade patienter eller patienter som lever med NHL som en kronisk sjukdom. Det blir därför viktigt att kartlägga och känna till långtidsriskerna för denna patientgrupp. (8). En allvarlig komplikation till behandlingen mot NHL är uppkomsten av en sekundär primär malignitet (SPM), d.v.s. en annan malignitet som diagnosticerats efter NHL. Etiologin är mångfacetterad och bl.a. relaterad till dysreglering av immunsystemet, livsstilsfaktorer, sen effekter av behandlingen, t.ex. sekundärt till immunsuppression eller DNA skador från cytostatika eller strålning (8). Gruppen av NHL-överlevare har växt under de senaste åren. Det beror dels på den större gruppen av äldre befolkning, den ökade incidensen av fall med

NHL och förbättrade behandlingsresultat (8). Särskilt sedan införandet av rituximab, en monoklonal antikropp, kring 2002 har överlevnaden dramatiskt förbättrats för många undertyper av NHL (9). Det är dock oklart huruvida de förbättrade behandlingarna medför en större risk för SPM (8). SPM har blivit en dödsorsak som är av vikt att förhindra (6). De första åren efter behandlingen följs dessa patienter av specialistsjukvården men avslutas i regel därefter. Seneffekter av behandlingen och långtidsrisker, inklusive SPM, blir därmed viktiga att känna till som allmänläkare då denna patientgrupp även kommer söka sig till primärvården.

Syfte/frågeställning

Studiens syfte var att kartlägga och sammanställa den vetenskapliga litteraturen om NHL utgör en ökad risk för SPM och särskilt kartlägga riskfaktorer och typer av SPM.

- Hur ser aktuellt kunskapsläge ut gällande SPM efter NHL gällande riskökning, riskfaktorer och typer av SPM?

Metod

Studiedesign

Studien genomfördes som en kartläggande litteraturöversikt (scoping review) enligt det metodologiska ramverket från Arksey och O'Malley (10). Ändamålet med studiedesignen är att ge en översiktlig bild av tidigare forskning, identifiera eventuella kunskapsluckor och ge förslag på vilka

områden och frågeställningar som bör undersökas vidare i framtida forskning. Kvalitetsgranskning av ingående studier ingår inte i en kartläggande litteraturöversikt.

Denna litteraturstudie har använt en PICO design (population, intervention, comparison, outcome) som har modifierats till PIO, (population, intervention, outcome) med följande termer:

- Population: Patienter med NHL.
- Intervention: Genomgången behandling.
- Outcome: SPM.

Studieurval

Inklusionskriterier:

- Artiklar som har studerat SPM efter genomgången behandling mot NHL.
- Artiklarna skall vara författade på svenska eller engelska.
- Studier som avser människor.
- Artiklar som är publicerade år 2020–2024 för att kartlägga aktuellt kunskapsläge.
- Patienterna skall vara över 18 år vid NHL diagnos.

Exklusionskriterier:

- Studier som endast studerat vissa typer av sekundära maligniteter.
- Studier som endast undersökt en viss typ av behandling.
- Studier som undersökt lymfom som grupp där det inte går att urskilja NHL.
- Studier som endast handlar om vissa typer av undergrupper av lymfom.
- Artiklar som endast undersökt ungdomar och unga vuxna.

Kartläggning av data Datainsamling

För att identifiera relevanta artiklar har sökningar i två databaser; PubMed och Web of Science genomförts under november 2024. Databasen Web of Science har referenser och citeringsindex över litteratur inom alla vetenskapsområden. PubMed är en omfattande databas innefattande artiklar inom biomedicin, omvårdnad, rehabilitering, psykiatri, odontologi och liknande ämnen. Sökorden bestämdes utifrån syftet. Medical Subject Headings (MeSH-termer) har kombinerats med fritextord och sökord organiserades i sökblock. Trunkerade söktermer (tecknet *) användes till vissa söktermer. Söksträngarna skapades utifrån detta och stämde även av med en medicinsk bibliotekarie vid Göteborgs universitetsbibliotek. De slutgiltiga sökningarna genomfördes i PubMed och Web of Science 20241121. Söksträngarna var följande, i Pubmed:

(Lymphoma, Non-Hodgkin OR "Non Hodgkin* Lymphoma" OR "Non-Hodgkin* Lymphoma" OR "Nonhodgkin* Lymphoma") AND (Neoplasms, Second Primary OR "Second Neoplasm*" OR "Second Primary Neoplasm*" OR "Second Malignanc*" OR "Second primary Malignanc*" OR "Second cancer*" OR "Second Primary Cancer*") Här användes filtret från 2020 till 2024.

I Web of Science användes:

("Lymphoma, Non-Hodgkin" OR "Non Hodgkin* Lymphoma" OR "Non-Hodgkin* Lymphoma" OR "Nonhodgkin* Lymphoma") AND ("Neoplasms, Second Primary" OR "Second Neoplasm*" OR "Second Primary Neoplasm*" OR "Second Malignanc*" OR "Second primary Malignanc*")

OR "Second cancer*" OR "Second Primary Cancer*") Här inkluderades studier från 2020 och framåt t.o.m. 2024.

Sammanställning och rapportering av resultat

Sammanställningen av resultatet genomfördes medelst referenshanteringssystemet Zotero. Dubletter togs bort. Studier som inte är relevanta för scoping reviewns syfte sorterades ut enligt inklusions- och exklusionskriterierna ovan genom att läsa igenom titel och abstract.

Etiska överväganden

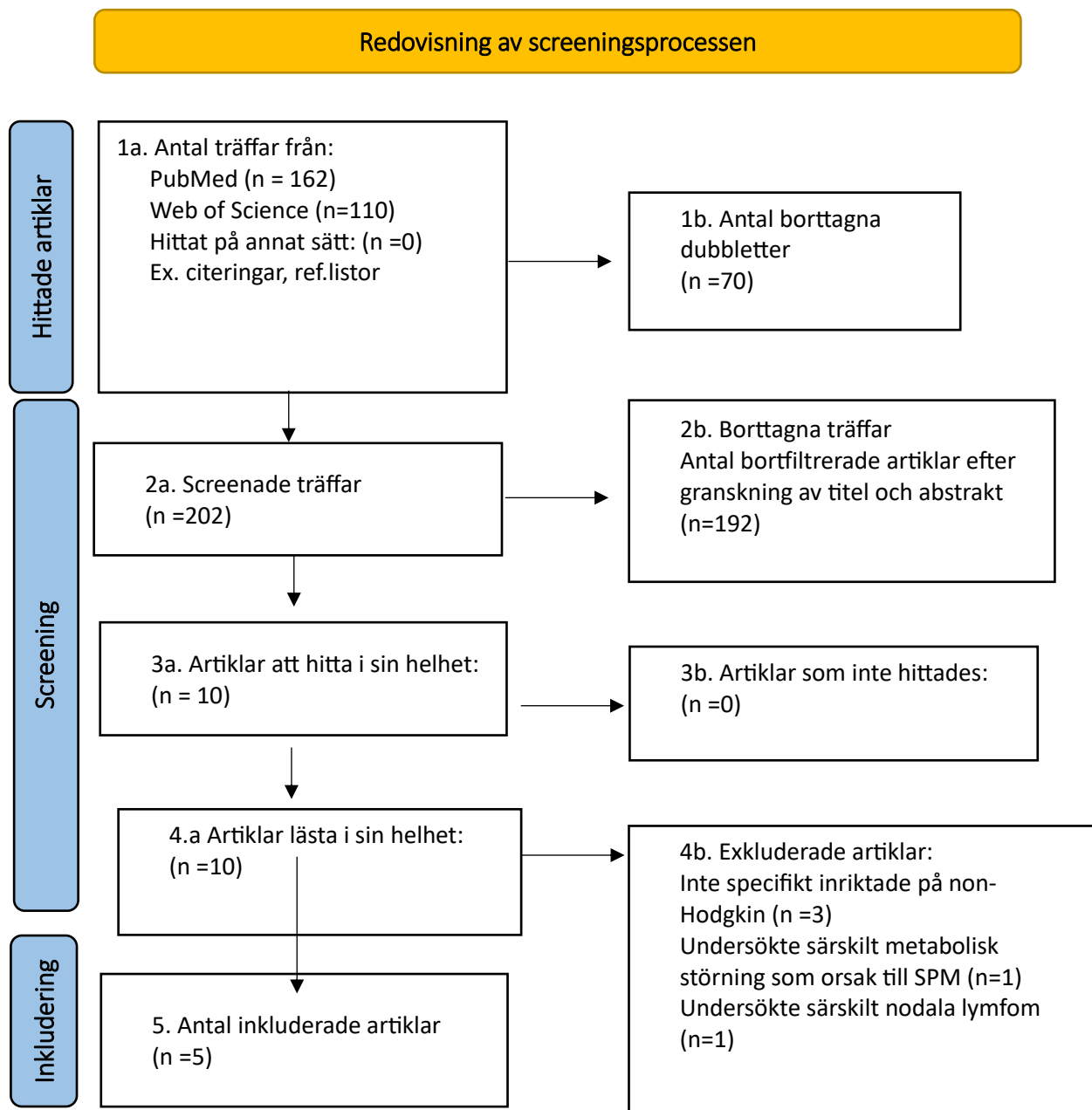
Det behövdes inget etiskt godkännande för studien då den är genomförd som ett studentarbete och enbart analyserar redan publicerade data och inte innehåller identifierbart eller patientkänsligt material. Studien innefattar kartlagd, redan publicerad litteratur och ingen interaktion med studiepersonerna har skett. De inkluderade studiernas etiska överväganden tas upp under ”Resultat” och ”Diskussion”.

Resultat

Vid databassökningen påträffades 162 artiklar i PubMed och 110 artiklar i Web of Science. Detta blev således 272 artiklar totalt. 70 artiklar var dubletter. Efter bortsortering av dubletter återstod 202 artiklar. Titlar och abstract genomlästes och 192 artiklar exkluderades i samband med detta då de inte uppnådde syftet och inklusions- och exklusionskriterierna. Efter detta

återstod 10 artiklar. Fulltext för dessa artiklar erhöles och bedömdes för kriterierna ovan. Totalt inkluderades 5 artiklar. För schematisk presentation av urvalsprocessen, v.g. se flödesdiagrammet som presenteras i figur 1 och tabell 1 för en översikt av de inkluderade studierna.

PRISMA flödesschema



Figur 1. Flödesdiagram av urvalsprocessen (PRISMA flow chart)

Tabell 1 Översikt av inkluderade studier

Författare, titel, år, land	Typ av studie	Syfte	Population	Huvudresultat
Joelsson et al, <i>Incidence and time trends of second primary malignancies after non-Hodgkin lymphoma: a Swedish population-based study</i> Sverige, 2022(8)	Kohortstudie	Utvecklingen av SPM hos svenska NHL patienter över tid, inkluderande åren före såväl efter introduktionen av anti-CD20 antikroppsterapi	N=32 100 Patienter med NHL från svenska cancerregistret 1993–2014, en subkohort från svenska lymfomregistret, diagnosticerade efter 1 januari 2000, n=21 695. Dessa jämfördes med en matchad kohort. Män 55,1 %, kvinnor 44,9 %. 48,8 % var <70 år vid diagnos, 51,2 % var ≥70 år.	N=3619 solida tumörer och N=217 MDS/AML. 40 % högre andel av solida tumörer och en femfaldigt ökad risk för MDS/AML jämfört med normalbefolkningen. Risken för att utveckla SPM ökade inte för patienter som fått NHL de senaste åren.
Li et al, <i>Trends in the risk of second primary malignancies after non-Hodgkin's lymphoma</i> Kina, 2022(4)	Kohortstudie	Utvärdera trender och relativa kliniska variabler gällande risk för sekundära primära maligniteter hos NHL överlevare under 4 decennier.	N=110 701 Patienter diagnosticerade med NHL mellan 1975–2016 identifierade i SEER databasen. 54,28% män, 45,72 % kvinnor. Medelålder 60,32 år.	Ökad risk för SPM hos patienter med NHL. SIR 1,13 för samtliga SPM. Den relativa och kumulativa risken för att utveckla SPM ökade signifikant hos patienter diagnosticerade med NHL de senaste åren.

Parsons et al, <i>Secondary malignancies in non-Hodgkin lymphoma survivors: 40 years of follow-up assessed by treatment modality, USA, 2023(7)</i>	Kohortstudie	Undersöka den ökade risken för SPM relaterat till patient- och behandlingsfaktorer.	N=142,637 Patienter med NHL diagnosticerade mellan 1975–2016 från the National Cancer Institute’s Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. 54,3 % män, 45,7 % kvinnor. Ålder vid NHL diagnos 61,5, ålder vid SPM 70,2	Totalt 15 979 patienter utvecklade SPM. NHL-överlevare hade en signifikant högre risk för SPM jämfört med den övriga amerikanska befolkningen (SIR 1,29 95 % KI 1,27-1,31) Etniska minoriteter har en högre risk för SPM. Patienter som fått kemoterapi hade högre risk för SPM.
Zhan et al, <i>Second primary malignancies in non-Hodgkin lymphoma: epidemiology and risk factors, Kina, 2023(6)</i>	Review	Kartlägga epidemiologiska karakteristika för SPM hos patienter med NHL och hur olika sjukdoms- och behandlingsrelaterade faktorer påverkar utvecklingen av SPM.	N/A	Patienter med NHL har en ökad risk för SPM och prevalensen av SPM är högre hos patienter med subtyp CLL/SLL, MCL och MZL. Äldre, män, hereditet, rökning, obesitas, och infektiösa agens är riskfaktorer för SPM.
Chattopadhyay et al, <i>Second primary cancers in non-Hodgkin lymphoma: Family history and survival, Sverige 2020(9)</i>	Kohortstudie	Bedömde betydelsen av malignitet i familjehistorien och risk för SPM hos patienter med NHL.	N=14 393 Medianålder vid diagnos 59 år. Patienter med NHL diagnosticerade mellan 1958–2015 från svenska familje-cancer-databasen som är länkad till det svenska cancerregistret.	N=1866 (13%) diagnosticerades med SPM. Malignitet i familjehistorien var associerat med ökad risk för SPM

Förkortningar till tabell 1:

AML = Akut myeloisk leukemi. CLL = Kronisk lymfatisk leukemi. KI = Konfidensintervall. MCL = Mantelcellslymfom. MDS = Myelodysplastiskt syndrom. MZL = Marginalzonslymfom. NHL= non-Hodgkin lymfom. SEER = Surveillance Epidemiology, and End Results. SIR = Standardized Incidence Ratio. SLL = Små lymfatiske lymfom. SPM= Sekundära primära maligniteter. N/A = not available (inte tillgängligt).

Beskrivning av inkluderade studier

Generellt om studierna

Studietyperna som inkluderades i scoping reviewn varierade. De flesta (n=4) var kohortstudier. En reviewartikel inkluderades (6). Geografiskt innefattades två artiklar från Sverige (8,9), två från Kina (4,6) och en från USA(7). Alla studierna hade olika förstaförfattare.

Tre artiklar behandlade den ökade risken för SPM relaterat till patient- och behandlingsfaktorer (4,6,7). En studie undersökte utvecklingen av SPM över tid hos NHL-patienter i Sverige inkluderande åren före såväl efter introduktionen av anti-CD20 antikroppsterapi, detta blev således mer inriktat på behandlingsfaktorer (8). En studie undersökte malignitet i familjehistoriken som riskfaktor för SPM men redovisade tydligt separat risken för SPM såväl med som utan detta (9).

De inkluderade studiernas storlek varierade, den största studien innefattade n=142 637 (7) patienter och den minsta n=14393 (9). Likaså varierade tiden för diagnos för de inkluderade patienterna i de olika studierna. Två studier undersökte patienter som erhållit NHL-diagnos mellan 1975-2016 (4,7), en studie undersökte patienter som erhållit diagnos mellan 1993-2014 (8), en studie inkluderade patienter som erhållit diagnos mellan 1958-2015 (9).

Etiska överväganden

Gällande etiska överväganden redovisar Joelsson et al (8) att de erhållit etiskt tillstånd och att studien var genomförd i enlighet med Helsinkideklarationen. Chattopadhyay et al (9) skriver att deras studie var godkänd av Lunds etiska kommitté utan krav på informerat samtycke. Parson et al (7) skriver att etiskt

tillstånd inte behövdes från en institutionell granskningsnämnd, ”*institutional review board*”. Reviewartikeln från Zhan et al (6) skriver att manuskriptet inte innehåller kliniska studier eller patientdata. Studien genomförd av Li et al (4) innehåller inget etiskt ställningstagande men inkluderades efter övervägande då dess data inhämtades från en större databas samt att artikeln är publicerad i en etablerad tidskrift. Artikeln bedömdes vara högst relevant för scoping reviewns syfte.

Inklusions- och exklusionskriterier i inkluderade artiklar

Parsons et al (7) exkluderade alla SPM som uppträdde inom 2 månader från NHL-diagnosen och patienter där NHL inte var deras primära malignitet. De betraktade endast invasiva maligniteter som SPM och in situ sjukdomar exkluderades således. Basal- och skivepitelcancer exkluderades. Li et al (4) hade som minimum ett 1 års-intervall mellan SPM och NHL-diagnoserna. NHL och lymfatisk leukemi som SPM exkluderades från studien då det är svårt att skilja mellan sjukdomsprogression och primär malignitet. Joelsson et al (8) exkluderade patienter med histologikoder som indikerade att det inte rörde sig om lymfomdiagnoser, patienter där histopatologisk konfirmation saknas, obduktionsfynd och de som saknade information om födelse- eller dödsdatum. De exkluderade även patienter med tidigare HIV -infektioner och patienter som genomgått allogen hematologisk stamcellstransplantation eller organtransplantation eftersom immunkomprimerade patienter har ökade malignitetsrisker. De exkluderade sekundära Myelodysplastiska syndrom (MDS)/ Akut myeloiska leukemier (AML) som inträffade inom 30 dagar efter NHL-diagnosen och sekundära solida tumörer som inträffade inom 90 dagar från NHL-diagnosen. Chattopadhyay et al (9) exkluderade patienter som haft NHL som SPM.

Risken för SPM

Samtliga studier som inkluderades i denna scoping review visar en ökad risk för SPM hos patienter som haft NHL (4,6–9). Enligt Zhan et al (6) har patienter med NHL en ökad risk för SPM. Joelsson et al (8) såg en 40 % högre andel av solida tumörer och en femfaldigt ökad risk för MDS/AML hos patienter med NHL jämfört med normalbefolkningen. I studien av Chattopadhyay et al (9) diagnosticerades 13% av NHL patienterna med SPM. Li et al (4) visar en SIR 1,13 för samtliga SPM. Enligt Parson et al (7) hade NHL-överlevare en signifikant högre risk för SPM jämfört med den övriga amerikanska befolkningen (SIR 1,29 95 % KI 1,27-1,31).

För solida tumörer sågs i samtliga studier en ökad risk för bl.a. hudcancer, lungcancer och gastrointestinala tumörer (4,6–8). Gällande hematologiska maligniteter ses en ökning för leukemi och Hodgkin lymfom (4,6–8). Två studier visade minskad risk för bröst- och prostatacancer (4,7). En studie visade även en minskad risk för rektalcancer (7). Två studier fann minskad andel gynekologiska maligniteter hos NHL-överlevare (6,8).

Risikfaktorer för att utveckla SPM

Två studier påvisade att risken för SPM signifikant ökade för de som erhållit NHL-diagnos de senaste åren (4,7). En studie visade ingen signifikant ökning för solida tumörer eller MDS/AML för NHL-överlevare över tid och visade samtidigt att minskade risker för MDS/AML förekom hos patienter med follikulära lymfom efter 2009, sannolikt beroende på den ökade användningen av icke-kemoterapibaserade behandlingar för denna undergrupp (8).

Manligt kön visade sig vara en riskfaktor för SPM i två av studierna (4,6), en studie fann ingen skillnad mellan SPM risken mellan män och kvinnor i

studiegruppen (7). En ökad risk för SPM sågs hos etniska minoritets-grupper (4,6,7).

Nedan följer en mer detaljerad beskrivning av de inkluderade studierna.

Joelsson et al(8) identifierade NHL-patienter ur det svenska cancerregistret 1993–2014 och matchade med en grupp från svenska befolkningsregistret. Matchade kohorten följdes till 2017. Genom att länka till det svenska lymfomregistret analyserade subkohorter utifrån NHL-subtyp. Av 32 100 patienter med NHL uppstod 3619 solida tumörer och 217 MDS/AML. De fann överlag en 40 % högre andel av solida tumörer och en 5-faldigt ökad andel av MDS/AML hos NHL-överlevare. Dessa ökade risker förblev stabila under studieperioden förutom för follikulära lymfom där risken för MDS/AML minskade, sannolikt p.g.a. den ökade användningen av icke-kemoterapibaserade behandlingar. För solida tumörer sågs en ökad risk för framförallt icke melanom hudcancer, orofarynxtumörer, maligniteter i övre och nedre luftvägar, GI-tumörer, skelett- och mjukdelstumörer, malignt melanom, urinvägstumörer, endokrina tumörer och cancer utan känd primärtumör. Det noterades en lägre andel av gynekologiska maligniteter hos NHL-patienter. Det sågs även en ökad andel MDS/AML, myeloproliferativa neoplasier (MPN), inkluderande kronisk myelogen leukemi (CML) och för lymfatiska leukemier (exklusive kronisk lymfatisk leukemi (CLL)) och Hodgkin lymfom (8).

Zhan et al(6) tar upp en ökad andel av GI tumörer (Standardized Incidence Ratio, SIR 1,08-2,49), lung- (SIR 1,37-1,49), njur- (SIR 1,56-2,23), blåscancer (SIR 1,11-1,50), melanom (SIR 1,49-1,93) och icke melanom SIR 3,28-4,28) hudcancer. Zhan et al belyser även en minskad risk för gynekologiska maligniteter. De skriver även att patienter med NHL har större risk för hematologiska SPM än icke hematologiska SPM med störst risk för Hodgkin lymfom och leukemi i västvärlden (6). Som riskfaktorer ses framför allt äldre ålder, hereditet, rökning, obesitas och infektiösa agens såsom HIV och helicobacter pylori (6). Zhan et al delar upp SPM från terapirelaterade

myeloida neoplasmer. Gällande SPM tar Zhan et al upp manligt kön och äldre ålder som riskfaktor att utveckla SPM (6). Etnicitet är också en riskfaktor för SPM. Det ses även en skillnad på vilken subtyp av SPM som utvecklas mellan olika etniciteter (6).

Chattopadhyay et al (9) använde svenska familje-cancer-databasen som är länkad till det svenska cancerregistret och bedömde påverkan av hereditet och risken för SPM. NHL-patienter diagnosticerade mellan 1958–2015 inkluderades. Av 14 393 patienter utvecklade 13% (n=1866) SPM. Mot slutet av uppföljningstiden var överlevnadschansen för NHL-patienter med SPM endast 20 % jämfört med NHL-patienter utan SPM. En familjehistorik med malignitet var associerad med ökad risk för SPM (9).

Studien av Li et al (4) identifierade patienter diagnosticerade med primär NHL mellan 1975–2016 i Surveillance Epidemiology, and End Results (SEER) databasen. Risken för att utveckla SPM var 13 % högre hos NHL-överlevare jämfört med den övriga populationen under hela studieperioden. Studien påvisar att den relativa och kumulativa risken för att utveckla SPM signifikant ökar hos patienter diagnosticerade med NHL de senaste åren. Risken för SPM är högre hos gruppen av patienter som erhållit kemoterapi och de som var yngre än 40 år vid diagnosen. Övriga riskfaktorer är manligt kön, etnicitet, strålning och kemoterapi. Patienter med NHL har en högre risk för kaposi sarkom, skelett- och mjukdelstumörer, spottkörtelcancer, hudcancer och maligniteter i läpp-, tunga, GI, lever, ÖNH, lunga, thyroidea, njure. Den relativa risken var lägre för bröst- och prostatacancer. För hematologiska maligniteter var den relativa risken högst för Hodgkin lymfom och AML. Den relativa risken att utveckla SPM förblev högre åtminstone 30 år efter NHL-diagnosen (4).

I Parsons et al studie (7) inkluderades 142 637 patienter med NHL som diagnosticerades mellan 1975–2016 i National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Totalt utvecklade 15 979 patienter SPM vilket var mer än den övriga befolkningen. Överlag sågs

en signifikant ökad risk för SPM hos NHL-överlevare jämfört med den amerikanska befolkningen (SIR 1,29 konfidensintervall, KI, 1,27-1,31). Studien visar att NHL-överlevare har en signifikant ökad risk för SPM såsom head and neck-, mag-, kolon-, anal-, lever-, lungcancer, skelett- och mjukdelstumörer, melanom, bröstcancer för män, blås-, njur-, thyroideacancer, Hodgkin lymfom, leukemi och kaposi sarkom jämfört med den amerikanska befolkningen. Högsta riskökningen sågs för lungcancer och leukemi. Rektalcancer, kvinnlig bröstcancer och prostatacancer hade lägre förekomst i studiekohorten jämfört med den matchade amerikanska befolkningen (7). Studien visar också att patienter som erhållit kemoterapi har högre risk för SPM, innefattande mer leukemi, Kaposi sarkom, njur-, pancreas-, rektal-, head and neck- och koloncancer. Denna studie kunde inte påvisa någon skillnad mellan könen gällande risken för SPM. Etniska minoriteter har en ökad risk för SPM (7). Det ses en ökning av SPM hos patienter diagnosticerade efter 2001 (7).

Diskussion

Scoping reviewn kartlägger den vetenskapliga litteraturen om SPM hos patienter som haft NHL. De inkluderade artiklarna (4,6–9) indikerar i enlighet med tidigare studier (11–13) att NHL-överlevare har en ökad risk för SPM. Incidensen av SPM hos NHL-överlevare varierar i flera tidigare studier mellan 3,7 till 9,1 % med SIR 1,14-1,49 jämfört med normalbefolkningen. Variationen beror bland på grund av skillnaden av populationsmaterialet och behandlingsregimerna(6). Resultaten är förhållandevis samstämmiga mellan de inkluderade studierna gällande riskökningen. Joelsson et al (8) såg en 40 % högre andel av solida tumörer och en femfaldigt ökad risk för MDS/AML hos patienter med NHL jämfört med normalbefolkningen. Li et al (4) visar en SIR 1,13 för samtliga SPM hos patienter med NHL jämfört med Parson et al

(7) där NHL-överlevare hade en signifikant högre risk för SPM jämfört med den övriga amerikanska befolkningen (SIR 1,29 95 % KI 1,27-1,31).

Den teoretiska grunden till varför patienter med NHL har en ökad risk för SPM är mångfacetterad och alla aspekter berörs inte i alla artiklar.

Det finns farhågor att de intensifierade behandlingsregimerna medför en ökad risk för SPM vilket gör det intressant att studera utvecklingen av SPM över tid. En del av studierna (4,8) har bl.a. undersökt SPM före och efter rituximab eran. Joelsson et al (8) har särskilt undersökt perioden efter införandet av rituximab som numera ingår i standardbehandlingen för B-cellslymfom och ser en liknande risk för SPM jämfört med tidigare. Parsons et al (7) ser dock en ökning av SPM hos patienter diagnosticerade efter 2001. Li et al (4) ser också en ökning av SPM som är diagnosticerade de senaste åren. Det har i tidigare studier framkommit blandade resultat kring huruvida rituximab utgör en ökad risk (14) för SPM eller ej (15,16).

Studiernas resultat skiljer sig åt gällande exempelvis huruvida manligt kön är en riskfaktor (4,6) för SPM eller ej (7). Det har i tidigare studier framkommit blandade resultat där det finns studier som inte kan påvisa en skillnad mellan könen (13) och studier som påvisar en högre risk för SPM hos män (17). Att ha maligna sjukdomar i familjehistorien verkar utgöra en dålig prognostisk faktor för utvecklingen av SPM (6,9). Gällande etnicitet indikerar flera av de inkluderade studierna att tillhöra en minoritetsgrupp kan utgöra en riskfaktor för utvecklingen av SPM (4,6,7). Det är oklart om detta beror på möjliga genetiska skillnader, socioekonomiska förhållanden, kormobiditet, livsstilsfaktorer eller annat.

En svaghet med scoping reviewn är att NHL består av en heterogen grupp av maligniteter med olika karakteristiska, prognos och kontinuerligt förändrade behandlingsregimer. Riskerna för SPM är multifaktoriella och det kan vara svårt att säkert fastställa kausala samband. Det blir därmed svårt att genomföra studier med enhetliga resultat. De olika studierna skiljer sig åt bl.a.

gällande inklusions- och exklusionskriterier och tidsperiod vilket sannolikt påverkar resultaten.

Etiska överväganden var inte ett krav i den här scoping reviewns inklusionskriterier. En inkluderad artikel är en reviewartikel som inte innehar etiskt godkännande och som inte innehåller kliniska studier eller patientdata och nämner kort etik i slutet av artikeln (6). Endast två (8,9) av fyra (4,7–9) inkluderade kohortstudier innehar etiskt godkännande vilket anses vara en brist. Det framgår dock inte klart utifrån artikeln av Li et al (4) om de har etiskt tillstånd eller ej då de inte nämner något om etiska överväganden i sin artikel. Det kan spekuleras kring om Li et al (4) har etiskt godkännande men inte redovisat detta alternativt inte ansett sig behöva etiskt godkännande. Parson et al (7) skriver endast kort att etiskt godkännande inte var nödvändigt från ett ”institutional review board”, institutionell granskningsnämnd. De motiverar dock inte varför.

En styrka med scoping reviewn är att den innefattar artiklar genomförda på större patientmaterial vilket ger styrka till resultaten. Att två av studierna (8,9) är genomförda på en svensk befolkning utifrån svenska register med hög registreringsgrad torde också vara en styrka och öka relevansen för svensk kontext.

För att kartlägga aktuellt kunskapsläge inkluderades studier från 2020 t.o.m. 2024. Detta för att i största mån få med studier med aktuellt kunskapsläge. Då behandlingsregimerna för NHL hela tiden förändras kommer detta sannolikt påverka risken för SPM. Det kan dock ta många år att utveckla SPM. Att exkludera tidigare publicerade artiklar kan därmed utgöra en svaghet för scoping reviewn.

Att fortsätta att bedriva forskning kring detta ämne är av stor vikt. Genom att kartlägga riskfaktorer och vilka SPM som patienter med NHL har risk för finns möjlighet att optimera uppföljningen och behandlingen för

patientgruppen. Det är även angeläget att ta hänsyn till risken för SPM i utvecklingen av nya och befintliga behandlingsregimer.

Är detta relevant för en primärvårdsläkare? Med förbättrade behandlingsregimer ökar antalet NHL-överlevare och de kommer även söka sig till primärvården med SPM. Relativa risken att utveckla SPM förblev högre åtminstone 30 år efter NHL-diagnosen (4), då patienterna sedan länge är utremitterade till primärvården. Tidig diagnostik kan vara av prognostiskt värde. Att som primärvårdsläkare vara uppmärksam på att denna patientgrupp har en ökad risk för SPM är därför av stor vikt.

Konklusion

Patienter som haft NHL har en ökad risk för SPM jämfört med normalbefolkningen. Vaksamhet på denna växande patientgrupp är av betydelse för att tidigt kunna diagnosticera SPM och genomföra förbättrade uppföljningsrutiner. Då behandlingsregimerna kontinuerligt uppdateras är ytterligare forskning av stor vikt.

Referenslista

1. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet Lond Engl.* 15 juli 2017;390(10091):298–310.
2. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol.* 2019;184(1):45–59.
3. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci.* 30 januari 2021;9(1):5.
4. Li J, Peng F, Huang H, Cai Z. Trends in the risk of second primary malignancies after non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Cancer Res.* 2022;12(6):2863–75.
5. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci.* mars 2021;9(1):5.
6. Zhan Z, Guo W, Wan X, Bai O. Second primary malignancies in non-Hodgkin lymphoma: epidemiology and risk factors. *Ann Hematol.* februari 2023;102(2):249–59.
7. Parsons MW, Rock C, Chipman JJ, Shah HR, Hu B, Stephens DM, m.fl. Secondary malignancies in non-Hodgkin lymphoma survivors: 40 years of follow-up assessed by treatment modality. *Cancer Med.* februari 2023;12(3):2624–36.
8. Joelsson J, Wåsterlid T, Rosenquist R, Jakobsen LH, El-Galaly TC, Smedby KE, m.fl. Incidence and time trends of second primary malignancies after non-Hodgkin lymphoma: a Swedish population-based study. *Blood Adv.* 26 april 2022;6(8):2657–66.
9. Chattopadhyay S, Zheng G, Sud A, Sundquist K, Sundquist J, Försti A, m.fl. Second primary cancers in non-Hodgkin lymphoma: Family history and survival. *Int J Cancer.* 15 februari 2020;146(4):970–6.
10. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 01 februari 2005;8(1):19–32.
11. Hemminki K, Lenner P, Sundquist J, Bermejo JL. Risk of subsequent solid tumors after non-Hodgkin's lymphoma: effect of

- diagnostic age and time since diagnosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 april 2008;26(11):1850–7.
12. Brennan P, Scélo G, Hemminki K, Mellekjaer L, Tracey E, Andersen A, m.fl. Second primary cancers among 109 000 cases of non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*. 11 juli 2005;93(1):159–66.
 13. Tward JD, Wendland MMM, Shrieve DC, Szabo A, Gaffney DK. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2006;107(1):108–15.
 14. Tarella C, Passera R, Magni M, Benedetti F, Rossi A, Gueli A, m.fl. Risk factors for the development of secondary malignancy after high-dose chemotherapy and autograft, with or without rituximab: a 20-year retrospective follow-up study in patients with lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 mars 2011;29(7):814–24.
 15. Fleury I, Chevret S, Pfreundschuh M, Salles G, Coiffier B, van Oers MHJ, m.fl. Rituximab and risk of second primary malignancies in patients with non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mars 2016;27(3):390–7.
 16. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, m.fl. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 23 september 2010;116(12):2040–5.
 17. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty E, Van Leeuwen FE, Lynch CF, m.fl. Second cancers among long-term survivors of non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 01 december 1993;85(23):1932–7.

