

Hurtig og vellykket forskningsunderstøttet implementering

Tarec Christoffer El-Galaly, professor, overlæge, dr.med.

Aarhus Universitetshospital og Aarhus Universitet

Forperson, Dansk Lymfom Gruppe (DLG)

Arbejder I løbende med at omsætte ny viden til praksis?

Ja – selvfølgelig → retningslinjer opdateres med nyeste viden

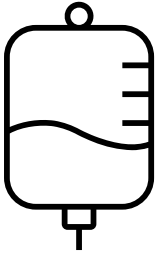
Anvender I systematisk tilgange eller metoder, der understøtter, at indsatser får størst mulig virkning, når relevante målgrupper og forbliver bæredygtige over tid?

Ja – retningslinjer er evidensbaserede så vidt muligt, og vi forsøger at minimere overdiagnostik/behandling

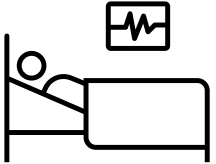
→ Udfordring: sjældne sygdomme → Ekstrapoleringer foretages



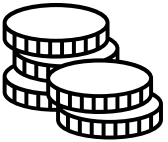
Bæredygtighed



Reduktion i overforbrug og overdiagnostik

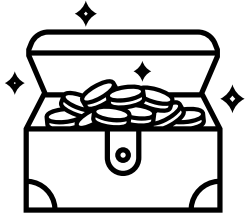


Færre komplikationer og unødvendige kontakter



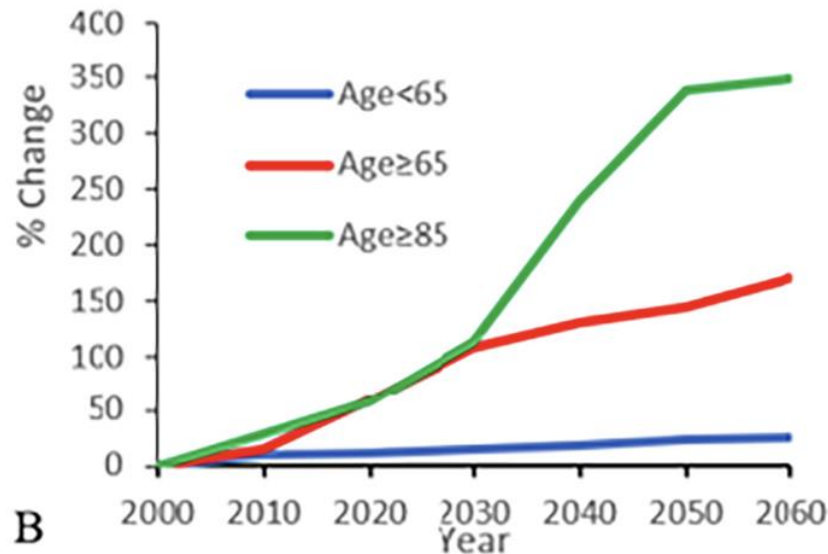
Mindre ressourcespild -> råd til nye behandlinger

Bæredygtighed $\neq$ udgiftsneutral



Næppe muligt at rationalisere så vi undgår markante udgiftsstigninger

Journal of Geriatric Oncology 14 (2023) 101393



Markant vækst i personer >65 fra 2000-2040

= Forventeligt vækst i antallet af patienter med lymfekræft

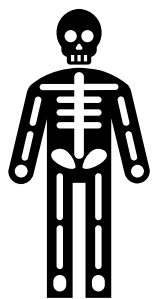
+

Bedre, nye behandlinger (dyre)

Ny behandling betyder ikke nødvendigvis færre behandlinger, men oftere længere liv (uden sygdom) med behandlinger

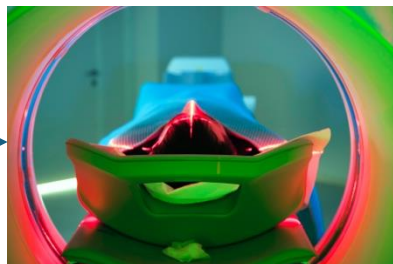
Reduktion af diagnostiske
undersøgelser ved lymfekræft

Overdiagnostik

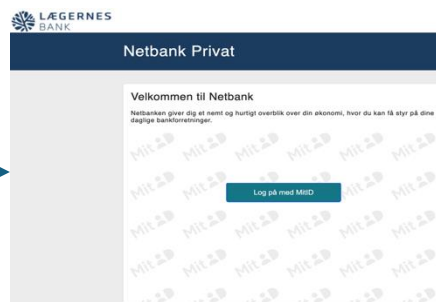
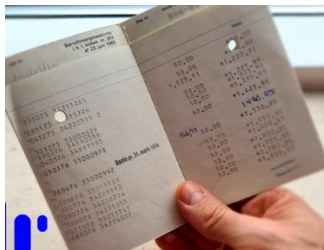


Undersøgelser, der sjældent giver brugbar information

Undersøgelser, der diagnosticerer tilstande uden betydning



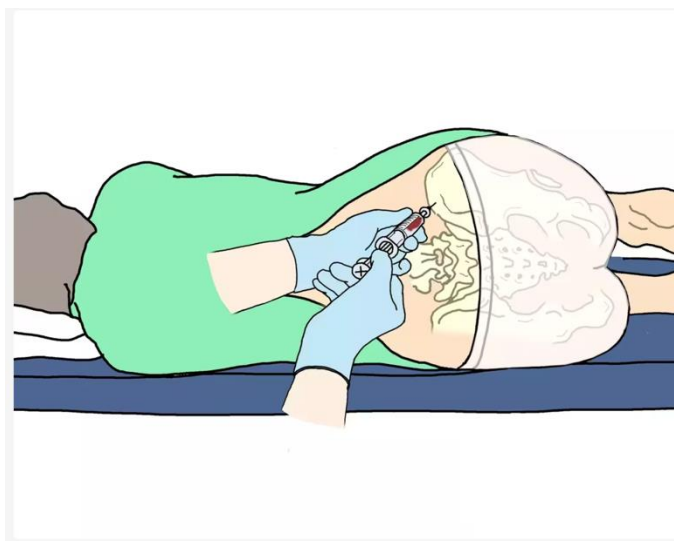
Rationalisering er ikke vores
spidskompetence
”Hvad nu vis/Jeg har engang oplevet”



Vi kan lære af andre sektorer

Routine Bone Marrow Biopsy Has Little or No Therapeutic Consequence for Positron Emission Tomography/Computed Tomography–Staged Treatment-Naïve Patients With Hodgkin Lymphoma

Tarek Christoffer El-Galaly, Francesco d'Amore, Karen Ingal Myland, Peter de Nully Brown, Martin Bagstad, Anne Bakk, Lena Specht, Annika Lof, Victor Iyer, Karin Hørlung, Anne Leberg Nielsen, Ilse Christiansen, Charlotte Madsen, Hans-Erik Johansen, and Martin Hutchings



<https://www.cancer.dk/fakta-kraeft/undersogelser-for-kraeft/knoglemarvsundersogelse>

Illustration: Lotte Clevin

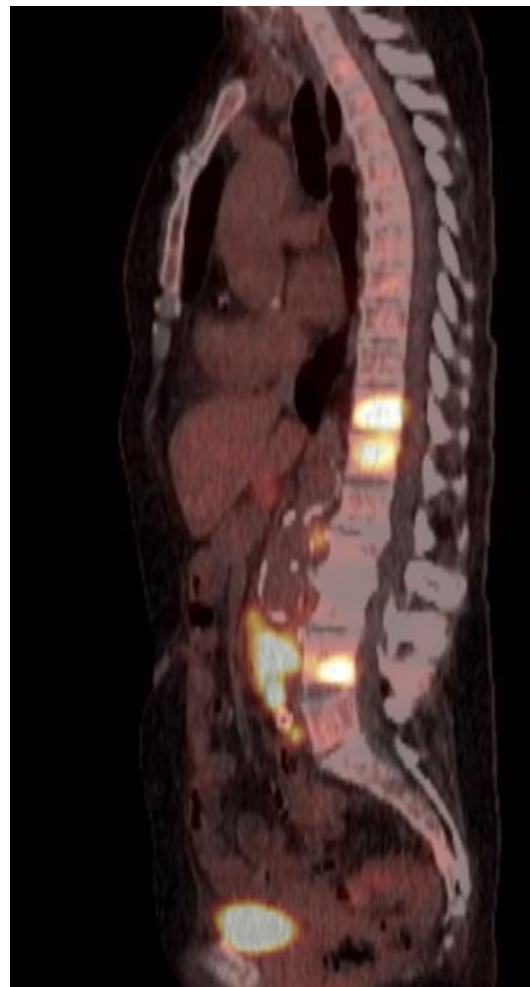


Table 3. Correlation Between PET/CT-Assessed Staging and Risk Assessment and BMB Results

PET/CT-Assessed Staging Results	Patients With Negative BMB (n = 427)		Patients With Positive BMB (n = 27)		P for Difference Between Groups
	No.	%	No.	%	
PET/CT Ann Arbor stage					< .001
I	75	18	0		
II	190	44	0		
III	106	25	5	19	
IV	56	13	22	81	
GSHG risk stage					< .001
Early	128	30	0		
Intermediate	99	23	0		
Limited, unspecified*	10	2	0		
Advanced	190	45	27	100	
Focal skeletal PET/CT lesions					< .001
Unifocal	19	5	1	4	
Bifocal	9	2	1	4	
Multifocal	31	7	21	77	
No focal skeletal PET/CT lesions	368	86	4	15	
Homogeneous diffuse skeletal FDG uptake	24	6	0		.39

Abbreviations: BMB, bone marrow biopsy; CT, computed tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; GSHG, German Hodgkin Study Group; PET, positron emission tomography.

*Unspecified because of missing information on erythrocyte sedimentation rate.

Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and
Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin
Lymphoma: The Lugano Classification

*Bruce D. Cheson, Richard I. Fisher, Sally F. Barrington, Franco Cavalli, Lawrence H. Schwartz,
Emanuele Zucca, and T. Andrew Lister*

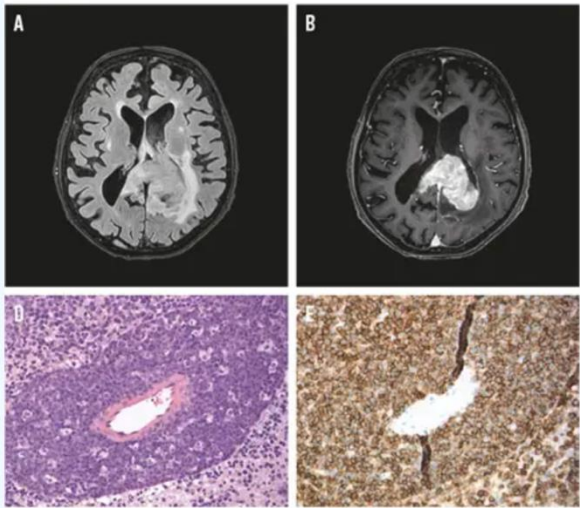
Bruce D. Cheson, Georgetown University Hospital, Lombardi Comprehensive

See accompanying article on page 3048

sence of disease-related symptoms or other evidence of advanced-stage disease. Thus, if a PET-CT is performed, a bone marrow aspirate/biopsy is no longer required for the routine evaluation of patients with HL.

Bone marrow biopsy can be omitted in the diagnostic workup of CNS lymphoma of DLBCL origin: a population-based retrospective study in the PET-CT era

Jelena Jelacic^{1,2} · Dennis Lund Hansen^{1,3} · Sarah Sand Carlsen⁴ · Michael Thorsgaard^{2,5} · Ditte Stampe Hersby⁶ · Karina Kannik^{5,7} · Amalie Sofie Eilso Munksgaard⁸ · Thomas Stauffer Larsen^{1,3} · Karen Juul-Jensen¹



Annals of Hematology (2023) 102:1897–1905						1901
Table 2. Clinical and histopathological findings of patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) of the central nervous system (CNS) and discordant findings in the bone marrow						
No.	Gender	Type of CNS lymphoma	BM findings	Flow Cytometry	Infiltration on flow cytometry/ (ICH*)	Final diagnosis
01	F	PCNSL	MBL clone with CLL profile	Clonal B-lymphocytes	0.8	MBL
02	M	PCNSL	CLL	CLL	40.0	CLL
03	F	PCNSL	CLL-like clone with an increased number of prolymphocytes	Clonal B-lymphocytes with CLL profile	23.0	CLL
04	F	PCNSL	MBL clone with non-CLL profile	Clonal B-lymphocytes with FL profile	0.1	MBL
05	M	rCNSL	LPL	Clonal B-lymphocytes with LPL profile	NA (2.0–3.0)	MBL
06	F	PCNSL	T-LGL	Polyclonal B-lymphocytes/T-lymphocytes positive for CD2, CD3, CD5, CD8 and CD28	NA/NA	T-LGL
07	M	PCNSL	MBL clone with non-CLL profile	Clonal B-lymphocytes	0.0	MBL
08	M	PCNSL	MBL clone with CLL profile	Clonal B-lymphocytes	NA	MBL
09	M	PCNSL	LPL	Not performed	NA (50.0)	LPL
10	M	PCNSL	Not MCL, DLBCL, or CLL, very low Ki-67	Not performed	NA	Low-grade B cell lymphoma
11	M	PCNSL	Hypercellular BM, no lymphoma cells,	Clonal B lymphocytes with CD19+/CD20+/CD5-/kappa+ phenotype	6.0	MBL
12	M	rCNSL	LPL	Not performed	NA	LPL
13	F	PCNSL	MM	Clonal plasma cells	4.0	SMM
14	F	rCNSL	Low malignant B cell lymphoma	Not performed	NA	Low-grade B cell lymphoma
15	F	PCNSL	MBL with CLL profile	Clonal B-lymphocytes	1.1	MBL
16	F	PCNSL	MBL with CLL profile	Clonal B-lymphocytes	1.2	MBL
17	F	PCNSL	MZL	Not performed	NA (30.0)	MZL
18	M	rCNSL	IgM MGUS	No LPL in BM	NA	MGUS
19	F	PCNSL	Suspected low malignant B cell lymphoma	No diagnostic criteria fulfilled	NA	Low-grade B cell lymphoma
20	M	PCNSL	Suspected low malignant B cell lymphoma	No diagnostic criteria fulfilled	NA	Low-grade B cell lymphoma
21	F	PCNSL	LPL/Waldenström	Clonal B lymphocytosis	1.0	MBL
22	F	PCNSL	MBL with CLL-like profile and low malignant B cell lymphoma	Kappa B cells without characteristic phenotype/ kappa B cells with CLL-like profile.	1.0–2.0	Low-grade B cell lymphoma/ MBL
23	M	rCNSL	CLL	CLL 0.8% kappa clonal B cells	20.0	CLL
24	F	PCNSL	Low malignant B cell lymphoma, likely MZL	Not performed	NA (1.0)	MZL
25	M	PCNSL	LPL	Not performed	NA	LPL

BM bone marrow, CLL chronic lymphocytic leukemia, CNSL central nervous system lymphoma, DLBCL diffuse large B cell lymphoma, F females, FL follicular lymphoma, I immunohistochemistry, LPL lymphoplasmacytic lymphoma, M MBL monoclonal B-lymphocyte, MGUS monoclonal gammopathy of undetermined significance, NA not applicable, MZL marginal zone lymphoma, rCNSL isolated relapse of lymphoma in CNS, SMM smoldering multiple myeloma, T-LGL T-large granular lymphocytic leukemia

*Bone marrow infiltration assessed by immunohistochemistry in selected cases

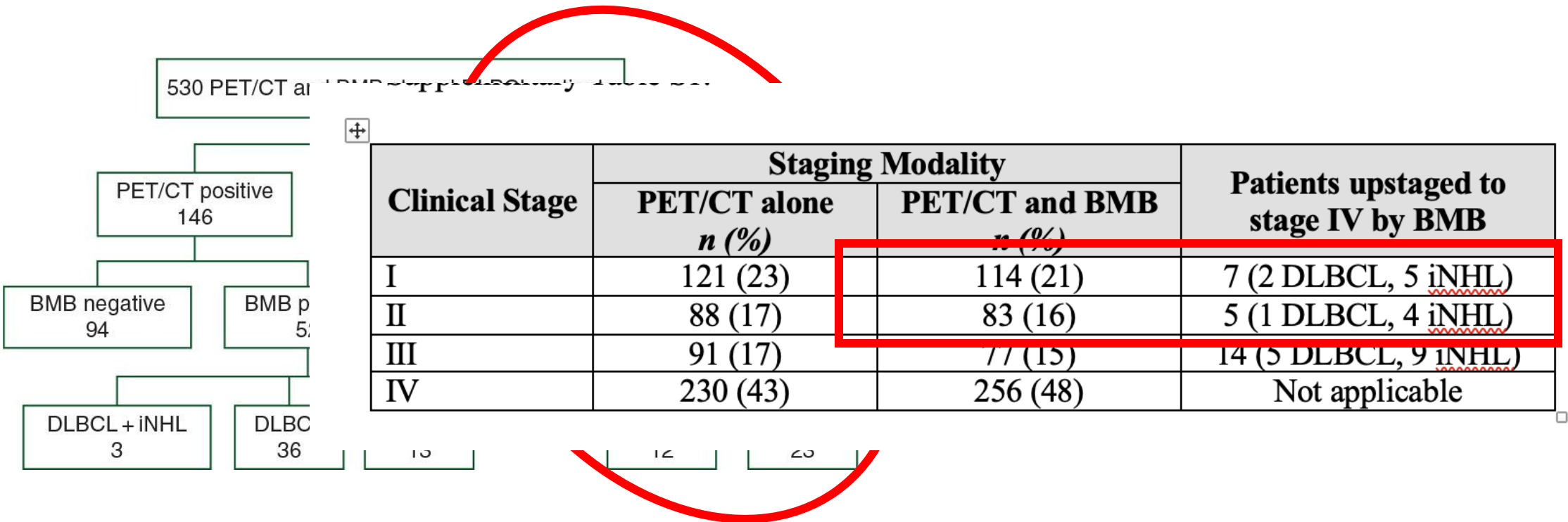
25/252 patienter med CNS-lymfom skulle forholde sig til diagnoser uden betydning i aktuelle kontekst

De resterende havde normal undersøgelse

The value of routine bone marrow biopsy in patients with diffuse large B-cell lymphoma staged with PET/CT: a Danish-Canadian study†

M. Alzahrani^{1,2,†}, T. C. El-Galaly^{3,†}, M. Hutchings⁴, J. W. Hansen⁴, A. Lott⁵, H. E. Johnsen⁶, V. Iyer⁶, D. Wilson⁷, L. H. Sehn⁸, K. J. Savage⁹, J. M. Connors⁸, R. D. Gascoyne⁹, P. Johansen¹⁰, E. Clasen-Linde¹¹, P. Brown⁴ & D. Villa^{8*}

¹Department of Hematology, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Canada; ²Faculty of Medicine, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia; ³Department of Hematology and Clinical Cancer Research Centre, Aalborg University Hospital, Aalborg; Departments of ⁴Hematology, ⁵Clinical Physiology, Nuclear Medicine and PET, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen; ⁶Department of Nuclear Medicine, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark; ⁷Department of Functional Imaging, British Columbia Cancer Agency and the University of British Columbia, Vancouver; ⁸Division of Medical Oncology; ⁹Department of Pathology, British Columbia Cancer Agency Centre for Lymphoid Cancer and the University of British Columbia, Vancouver, Canada; ¹⁰Department of Pathology, Aalborg University Hospital, Aalborg; ¹¹Department of Pathology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark



3/530 patienter fra 4xRCHOP til 6xRCHOP

Hodgkin lymfom og primært CNS lymfom

Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi:	Anbefales ikke, hvis der foretages stadietildeling med PET/CT(4).
--	---

Senest i 2022 er der gennemført systematisk gennemgang af 300 danske patienter med lymfom i CNS hvor både PET/CT-skanning og knoglemarvsbiopsi er gennemgået. Studiet fandt, at patienter uden perifer involvering på PET/CT-skanning aldrig havde konkordant lymfom i knoglemarv og derfor frafaldes anbefalingen om gennemførelse af rutine knoglemarvsbiopsi (62). Et eventuelt incident fund af diskordant lavmalignt lymfom i knoglemarven har ikke terapeutisk eller prognostisk konsekvens.

Frarådes = 200 færre
årlige procedurer
= vellykket
implementering

Diffust storcellet B-celle lymfom

Knoglemarvsundersøgelse med aspirat og biopsi:	Knoglemarvsundersøgelse kan i de fleste tilfælde undlades, da knoglemarvsinvolvering med DLBCL i langt de fleste tilfælde erkendes på PET/CT. Knoglemarvsundersøgelsen kan vise discordant lymfom, men dette har ikke betydning for behandlingsvalg. Knoglemarvsundersøgelse bør gennemføres, hvis der trods fravær af abnormt PET/CT signal i knoglemarven alligevel er klinisk mistanke om knoglemarvsinvolvering og evt. positive fund vil have betydning for behandling/opfølgning
--	--

Afviklet på betingelser →
konflikter med arbejdsgang
= Mindre vellykket
implementering

Opfølgning efter behandling

Hvornår giver efterkontroller bedst mening?



Når tidlige diagnose er meget vigtigt
(f.eks. så kurativ kirurgi er muligt)

Senfølger, hvor tidlig opsporing og
behandling ændrer forløb

Hvordan og
hvor lang tid?



Alt det der ikke måles med overlevelseskurver

- Oplæring i symptomhåndtering
- Støtte/sikkerhedsnet

Skal patienter med aggressiv lymfekræft i komplet remission skannes rutinemæssigt?

Tidligere diagnose =
bedre overlevelse?



- Omkostninger
- Stråleeksponering
- Falsk positive svar
- Tilfældig fund

Kontrolskanninger ved diffust storcelle B-celle lymfom



- 75% med diffust storcellet B-celle lymfom opnår komplet remission
- Få tilbagefald når komplet remission opnås (<15% efter 6 måneder)
- Tilbagefald opdaget på skanning har ikke bevist bedre prognose
- Flere real-world data studier af problemstillingen
 - Vigtige begrænsninger hvad angår undersøgelse af overlevelse
 - Indikerer høje omkostninger og begrænset klinisk værdi



Role of routine imaging in detecting recurrent lymphoma: A review of 258 patients with relapsed aggressive non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma

El-Galaly TC,^{1,2*} Karen Juul Mylam,³ Martin Bøgsted,^{1,4} Peter Brown,⁵ Maria Rossing,⁵ Anne Ortvad Gang,⁶ Anne Haglund,¹ Bente Arboe,⁷ Michael Roost Clausen,² Paw Jensen,¹ Michael Pedersen,⁸ Anne Bukh,² Bo Amdi Jensen,³ Christian Bjørn Poulsen,⁷ Francesco d'Amore,² and Martin Hutchings⁵

TABLE II. Relapse Characteristics and Relapse Detection Methods

	All patients (n = 258)	HL (n = 43)	DLBCL (n = 173)	PTCL (n = 42)
Median time to relapse, months (10–90% percentiles)	8 (2–43)	11 (2–33)	8 (2–46)	5 (1–35)
Time of relapse (in %) (95% CI)				
1st year of follow-up	60 (54–66)	51 (35–67)	60 (52–67)	72 (55–84)
2nd year of follow-up	21 (16–26)	35 (21–51)	19 (13–25)	14 (5–29)
After 2nd year of follow-up	19 (14–24)	14 (5–28)	21 (16–28)	14 (5–29)
Median number of routine imaging procedures, n (range)	1 (0–15)	3 (0–10)	2 (0–15)	1 (0–4)
Relapse detection method (in %) (95% CI)				
Routine imaging	27 (21–33)	37 (23–53)	26 (20–33)	19 (9–34)
Patient-reported symptoms	41 (35–48)	44 (29–60)	41 (34–49)	40 (26–57)
Patient-reported symptoms and abnormal blood tests/physical examination	23 (18–28)	5 (0–16)	24 (18–31)	33 (20–50)
Physical examination (asymptomatic)	6 (4–10)	9 (3–22)	6 (3–10)	2 (0–13)
Routine blood tests (asymptomatic)	3 (1–6)	5 (1–16)	3 (1–7)	5 (1–16)
Relapse investigation initiated on scheduled visit (in %) (95% CI)	48 (51–54)	60 (44–75)	45 (38–53)	45 (30–61)
Median age at relapse (in years) (range)				
Imaging-detected relapse	59 (22–82) ^a	55 (22–69)	61 (30–81) ^a	66 (25–82)
Nonimaging-detected relapse	65 (16–98)	51 (19–82)	67 (37–98)	65 (16–84)
Advanced stage disease at relapse (in %) (95% CI) ^b				
Imaging-detected relapse	59 (46–71) ^a	38 (15–65)	73 (57–85)	25 (3–65) ^a
Nonimaging-detected relapse	72 (65–79)	70 (50–86)	70 (61–78)	82 (65–93)
Completing stem cell transplantation after relapse (in %) (95% CI) ^c				
Imaging-detected relapse	48 (35–62)	75 (48–93)	37 (21–55)	40 (5–85)
Nonimaging-detected relapse	38 (30–47)	61 (39–80)	38 (27–49)	17 (5–39)

^a Significant difference between imaging-detected relapse and nonimaging-detected relapse.

^b Two hundred forty-eight patients (43 HL and 205 aNHL) underwent full staging at the time of relapse and were included in the analysis.

^c Patients aged below 70 years were only included.

4% med mulig
gavn af
opfølgning efter
to år = 1/25

5% med mulig gavn
af rutine CT
skanninger = 1/20

Har de 5% med tilbagefald diagnosticeret med skanning bedre overlevelse?

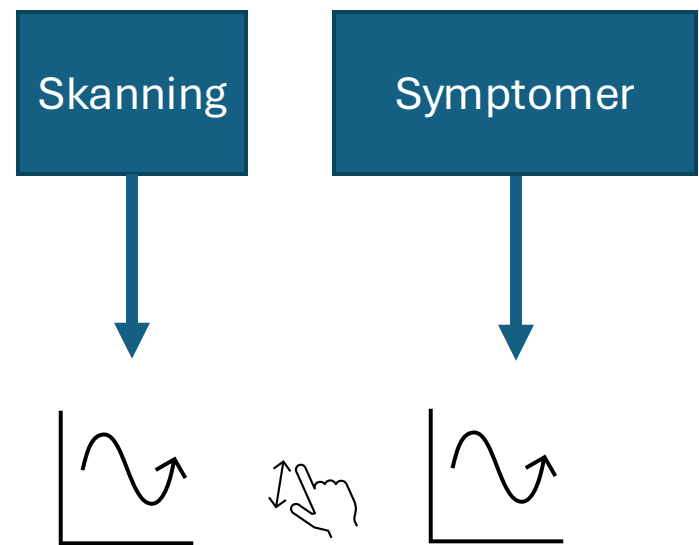


TABLE IV. Univariate and Multivariate Hazard Ratios (HR) for Death After Relapse in all Patients and in Patients with DLBCL

Relapse characteristics	Univariate analyses		Multivariate analysis ^a	
	All patients (n = 258)	DLBCL (n = 173)	All patients (n = 248)	DLBCL (n = 164)
Relapse detection method, HR (95% CI)				
Nonimaging	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Imaging	0.52 (0.35–0.76)	0.57 (0.36–0.91)	0.62 (0.41–0.92)	0.59 (0.36–0.97)
Stage at relapse, HR (95% CI) ^b				
Limited stage	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Advanced stage	1.89 (1.31–2.72)	1.88 (1.20–2.94)	1.72 (1.20–2.48)	1.94 (1.24–3.05)
Age at relapse, HR (95% CI)				
≤60 years	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
>60 years	2.0 (1.44–2.83)	1.76 (1.15–2.69)	1.26 (0.88–1.82)	1.20 (0.76–1.91)
Completing stem cell transplantation, HR (95% CI)				
No	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Yes ^c	0.29 (0.19–0.45)	0.45 (0.28–0.75)	0.35 (0.22–0.54)	0.50 (0.30–0.83)

Analysen tyder på en bedre overlevelse når tilbagefald opdages på skanning
Men billediagnostiske tilbagefald var oftere indolente lymfomer

Length time bias

Tilbagefald Symptomer



Tilbagefald

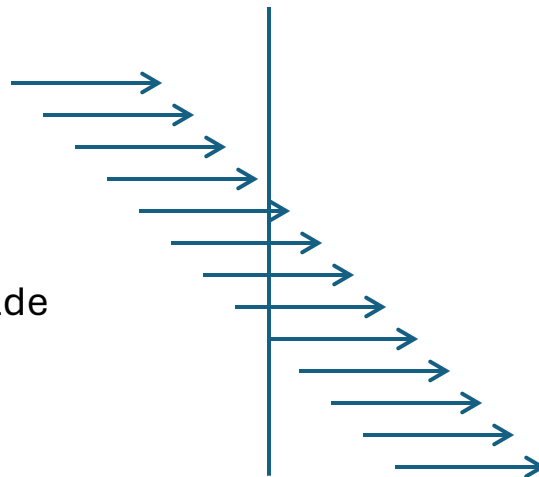
Symptomer



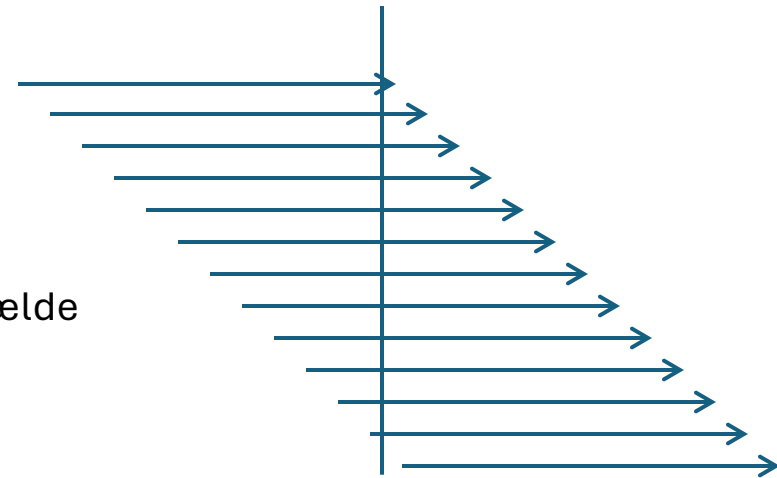
Billediagnostik

Billediagnostik

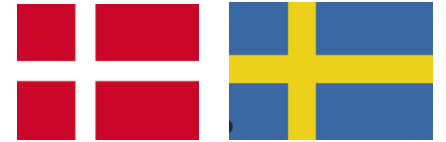
13 aggressive tilfælde



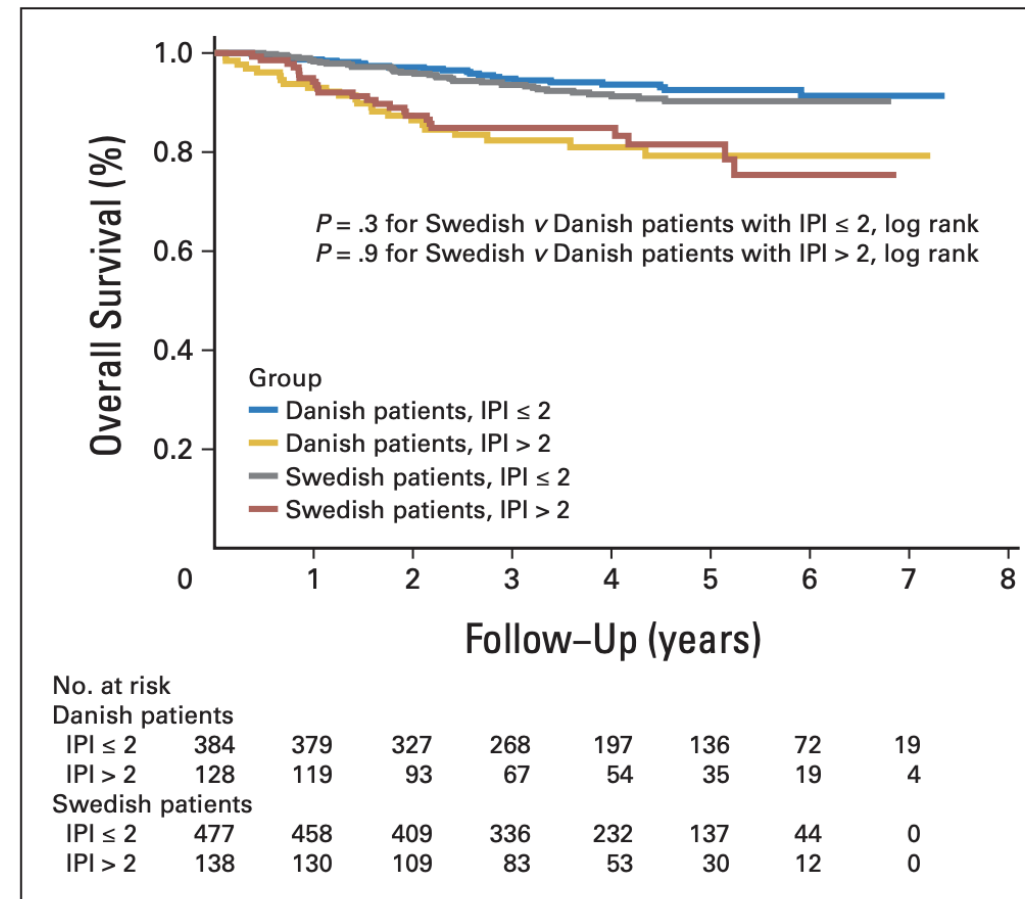
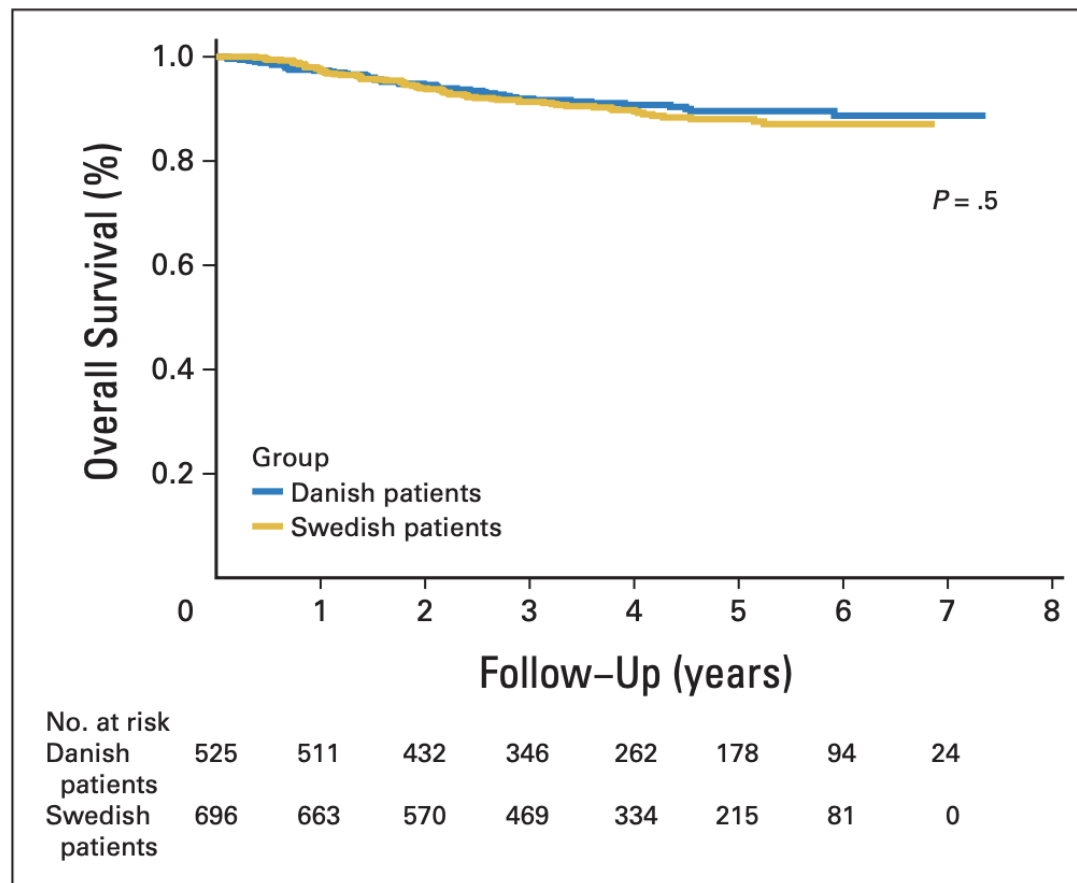
13 mindre aggressive tilfælde



Geografiske forskelle som erstatning for randomisering



- Danmark: 2 år med rutineskanninger af DLBCL i første CR
- Sverige: Kun skanning på klinisk indikation
- Sammenligne overlevelsen hos danske og svenske patienter med DLBCL i første CR
- Sammenlignelige sundhedsvæsener og behandling i øvrigt
 - Offentligt finansieret, lymfekræftbehandling på offentlige hospitaler
 - Kvalitetsregistre i begge lande
 - Standardiseret første og andenlinje behandling til <65 år



Minimal Loss of Lifetime for Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Remission and Event Free 24 Months After Treatment: A Danish Population-Based Study

Lasse Hjort Jakobsen, Martin Bøgsted, Peter de Nully Brown, Bente Arboe, Judit Jørgensen, Thomas Stauffer Larsen, Maja Bech Juul, Lene Schurmann, Linda Højberg, Olav Jonas Bergmann, Therese Lassen, Pär Lars Josefsson, Paw Jensen, Hans Erik Johnsen, and Tarek Christoffer El-Galaly

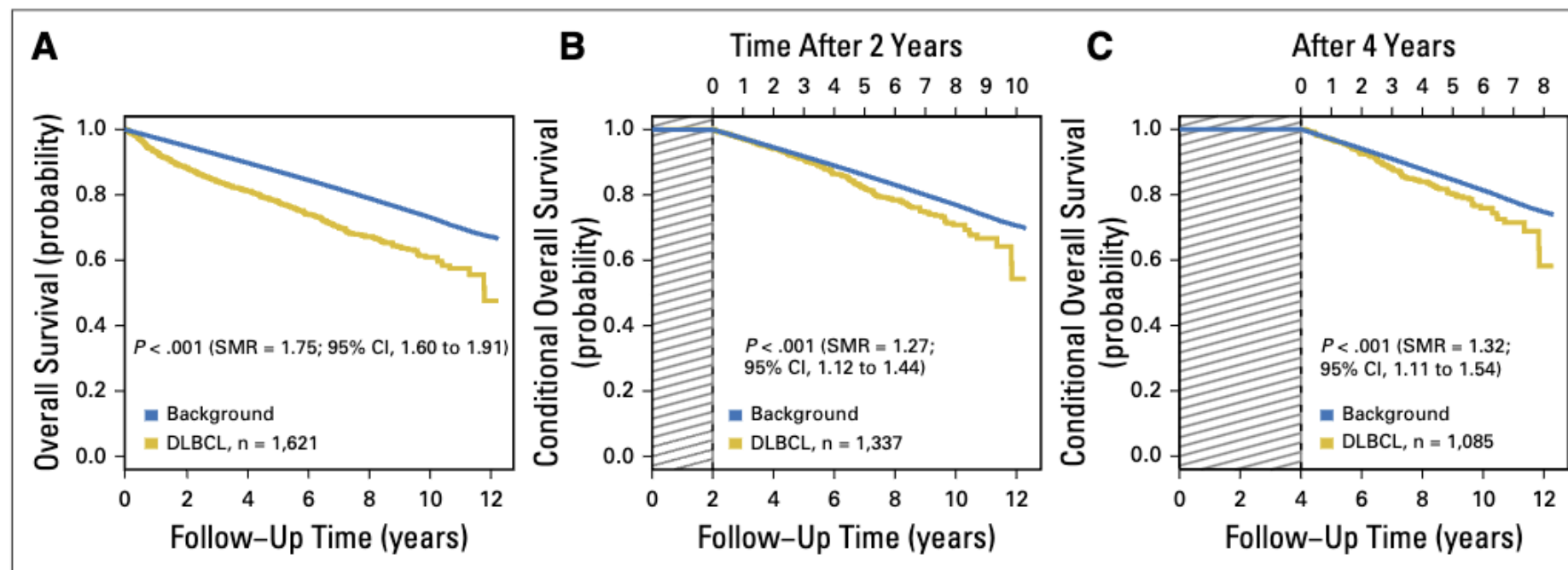


Fig 1. Overall survival of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in first complete remission or complete remission unconfirmed versus the expected survival on the basis of the general population for (A) all patients; (B) patients who achieve post-treatment event-free survival for 24 months; and (C) patients achieving post-treatment event-free survival for 48 months. SMR, standardized mortality ratio.

Nyeste danske retningslinjer for DLBCL

Opfølgning af patienter som har opnået CR efter kurativ 1. linjebehandling	Klinisk opfølgning hver 3-4. måned det første 1 år, herefter hver 6. måned i 1 år. Patienten kan herefter afsluttes. På individuel basis kan patienter følges i 3 år. [C] Der anbefales en kontrol cirka 11 måneder efter afsluttet behandling til HDT/ASCT og CAR-T egnede patienter [D] Der anbefales ingen opfølgende rutineskanninger til patienter, som har opnået CR [C] Fremmøder kan erstattet af PRO/telefon kontakt på individuel vurdering [D]
--	---

- Lignende markant reduktion i brug af billeddiagnostik og kontroller for andre aggressive lymfomer.
- Afslutning (mod tidligere livslang kontrol) er nu også en mulighed for de indolente

Besøg: Fra 14 rutinebesøg over 5 år til 5-6 rutinebesøg over 2 år

5-6 besøg = cirka 2 timers lægetid (i alt)

Billeddiagnostik: Fra 4 rutineskanninger til skanning på klinisk indikation

Erfaringer fra DLG

- Lavthængende frugter i arbejdet med at reducere overdiagnostik
 - Særligt når simple optællinger viser fravær af værdi
 - Særligt når vi ikke anfægter interventioner af behandlingsmæssig karakter
- Vellykket implementering kræver, at arbejdsgange genovervejes – specielt når behovet for en undersøgelse skal vurderes (erfaring)
- Markant reduktion i efterkontroller på basis af forskning og kvalitetsarbejde (før vælg klogt)
- Vi skal også yde den service, som patienterne efterspørger
 - Patientuddannelse, tryghed
 - Vores behov er ikke nødvendigvis det samme som gennemsnitsdanskeren