Region Stockholm

5

Yttrande över remiss – Reviderat vårdprogram för Hudlymfom från Regionala cancercentrum i samverkan

VKN 2021-0070

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Canceruppföljning och kvalitetsregister
Ralf Segersvärd

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2021-03-24

VKN 2021-0070

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Reviderat vårdprogram för Hudlymfom från Regionala cancercentrum i samverkan

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum i samverkan har publicerat en remissversion av reviderat nationellt vårdprogram för Hudlymfom. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet eller vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Detta ärende utgör regionens remissvar till Regionala cancercentrum i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande på nationellt vårdprogram för Hudlymfom

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till Regionala cancercentrum i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund

Regionala cancercentrum i samverkan tar fram nationella vårdprogram inom cancervården med hjälp av nationella arbetsgrupper som består av professionsrepresentanter utsedda av regionerna. Till arbetsgruppen knyts dels patient- och närståendeföreträdare som ska bidra till att vårdprogrammens innehåll möter deras behov under hela vårdkedjan, dels

de experter som behövs för att representera samtliga kompetenser engagerade i patienternas vårdflöden. Gruppen ska också säkerställa att den nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel, som bland annat är rådgivande till rådet för Nya Terapier, ställer sig bakom skrivningar kring nya läkemedel.

De nationella vårdprogrammen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. Vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ge rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering samt uppföljning av patienter. De nationella arbetsgrupperna ser över vårdprogrammen årligen och beslutar huruvida detta behöver revideras. Nya och reviderade vårdprogram har fyra fasta remisstider årligen med respektive två månaders remisstid.

Vårdprogrammens rekommendationer baseras på medicinsk evidens snarare än regionernas tillgängliga resurser. Eftersom behoven åligger varje region att prioritera och resurssätta ska regionerna inkomma med synpunkter på organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet, till exempel om det finns ekonomiska möjligheter att erbjuda den vård som vårdprogrammet rekommenderar. Regionerna kan besluta om regionala tillämpningar av de nationella vårdprogrammen som anger eventuella avvikelser från rekommendationerna.

Aktuell sjukdomsgrupp

Hudlymfom är en ovanlig och heterogen grupp av sjukdomar med primärt ursprung i huden. Sjukdomen drabbar cirka 20 patienter årligen i Region Stockholm, varav hälften har så kallat Mycosis fungoides/Sézarys syndrom. Behandlingen varierar från utvärtes behandling med krämer, ljus- och strålbehandling, ibland kirurgi, till systemisk behandling med A-vitamin, interferon, cytostatika, immunterapi och i undantagsfall stamcells-transplantation. Merparten har ett stillsamt förlopp där det är viktigt att ge patienten en god livskvalitet och minimera biverkningar av behandlingen.

Överväganden

Generellt

Den övergripande och generella bedömningen är att den nationella konsekvensbeskrivningen till vissa delar utgör ett otillräckligt underlag för en regional analys. Det reviderade vårdprogrammet använder i huvudsak

evidensgraderingen för olika terapier, i övrigt är denna endast sporadiskt förekommande. Vårdprogrammet rekommenderar att alla patienter med hudlymfom erbjuds kontaktsjuksköterska samt regional koncentration av omhändertagandet, något som redan är implementerat i region Stockholm. Vårdprogrammet förordar även uppbyggnad av nationella enheter för helkroppsbestrålning med elektroner vilket är nationell högspecialiserad vård och i så fall en fråga för Socialstyrelsen.

Det kan finnas ett värde i att nya terapier som kan bli aktuella tas med i vårdprogrammet mot bakgrund av den snabba utvecklingen av nya läkemedel, framför allt inom målriktad terapi. Det är samtidigt viktigt att skapa realistiska förväntningar hos patienter och profession till exempel genom en skrivning om godkännandeprocessen. Dessa terapier är vanligtvis mycket dyra och ett konceptuellt helt nytt sätt att behandla tumörer, inte sällan med stor osäkerhet kring effekt och vilka patienter som är aktuella för denna terapi. En tydlig skrivning om att kostsamma behandlingar och läkemedel på licens och/eller med svag evidens bör ha strikta kriterier till vem och av vem dessa ska ordineras tills de är etablerade, detta gäller särskilt läkemedel som eventuellt inte blir föremål för förmånsbeslut eller nationell samverkan. Förslagsvis skulle man kunna överväga att framtida potentiellt nya terapier beskrivs i ett eget kapitel som då också lättare skulle kunna uppdateras och förankras när vederbörliga evidens och/eller rekommendationer är vid handen.

Läkemedel

För Region Stockholm gäller den generella bedömningen att de ekonomiska konsekvenserna och en beskrivning av förväntad effekt ännu saknas för följande läkemedelsrekommendationer:

Mogamulizumab, är godkänt av europeiska läkemedelsmyndigheten för återfall av Mycosis fungoides/Sézarys syndrom efter svikt på systemisk behandling. Läkemedlet är under en pågående utredning och hälsoekonomisk analys hos Tandvårds- och Läkemedelsverket och rådet för nya terapier beslutat om nationellt ordnat införande och kommer att senare ge en rekommendation till regionerna om dess användning. Kostnaden för behandlingen är tillsvidare oklar. I väntan på ovanstående rekommenderar vårdprogrammet att inte använda denna behandling. Med hänvisning till ovanstående generella synpunkt kring nya terapier kanske detta läkemedel med fördel istället skulle beskrivas i ett separat kapitel om framtida potentiella behandlingar så det för profession och patienter tydligt framgår vilka förväntningar man kan ha i dagsläget.

Alemtuzumab är ett läkemedel godkänt för behandling av multipel skleros. Enligt

vårdprogrammet kan dock detta via licensförfarande vara aktuellt i enstaka fall med avancerad Mycosis fungoides/Sézarys syndrom hos selekterade unga patienter i fysiskt god kondition och som en brygga till stamcellstransplantation. Skrivningar om selekterade fall utan tydligt definierade urvalskriterier och vem som är skickad att göra dessa urvalsbedömningar gör att det finns risk för ojämlik vård. Mot bakgrund att det vetenskapliga underlaget för *alemtuzumab* är otillräckligt är det förmodligen svårt att beskriva detta närmare. Ur ett ekonomiskt perspektiv kostar en förpackning *alemtuzumab* á 12 mg 67 150 kr (enligt FASS). Den 12-veckors lågdosbehandling som rekommenderas är 10-30 mg, 3 gånger i veckan. Med 12 mg/dos à 67 150 kr skulle denna behandling kosta ca 2,4 miljoner kr. En bryggbehandling kan förvisso ha en rimlig kostnadseffektivitet men måste då ses i relation till den kostnad och effektivitet av den terapi som bryggbehandlingen syftar att uppnå. Då en hälsoekonomisk analys saknas och det vetenskapliga underlaget är otillräckligt anser Region Stockholm att man tills ovan finns tillgängliga bör överväga att ta bort stycket om *alemtuzumab*. Vi noterar också att det saknas referenser till detta stycke.

Ekonomiska konsekvenser
De ekonomiska effekterna av nationellt vårdprogrammet för Hudlymfom kan inte till alla delar tydligt bedömas. Konsekvensbeskrivningen saknar hälsoekonomiskt underlag eller rekommendation för läkemedlen *Mogamulizumab* samt *Alemtuzumab*. Även om antalet patienter som kan bli aktuella för dessa läkemedel sannolikt är litet skulle en i dagsläget påbörjad administration av dessa läkemedel innebära en utökad kostnad där relationen till dess effekt är oklar.

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter få för miljön.

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för administration hos vårdgivarna.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Lena Sharp
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan via rccsyd@skane.se

Godkänd av Magnus Thyberg, 2021-03-24

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för hudlymfom

Trots pågående pandemi med covid-19 har den nationella vårdprogramgruppen för hudlymfom har valt att göra en revidering av vårdprogrammet. Orsaken är att vårdprogrammet behöver vara uppdaterat avseende terminologi, utredning och behandling. Vi emotser nu tacksamt synpunkter på innehållet.

Ange vem som står bakom svaret, t.ex.

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person.

Remissvar skickas **senast 2021-04-15**

Skicka svaret till *RCC Syd* *rccsyd@skane.se*

Då arbetssituationen i många fall troligen är ansträngd för er remissmottagare med anledning av covid-19 pandemin så följer nedan en översikt de större förändringar som gjorts i vårdprogrammet och som är fokus för den här remissrundan.

- Ny svensk terminologi av primärt kutant CD4+ små/medium T-cellslymfoproliferation, som numera benämns primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom.
- Uppdaterat indikation för flödescytometri, avsnitt 7.2.1.
- Lagt till instruktioner för flödescytometrisk immunfenotyping och molekylärgenetisk monoklonalitetsundersökningar av perifert blod vid Mycosis fungoides eller Sézarys syndrom, avsnitt 8.4.1.1.1 och 8.4.1.2.1.
- Uppdaterat text om ljusbehandling med förtydligande av start- och höjningsdoser vid UVBTL01 och PUVA, avsnitt 11.2.3.2.3.
- Nytt avsnitt om mogamulizumab, avsnitt 11.2.3.3.4.
- Uppdaterat behandling av primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom, avsnitt 11.5.

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel.

På vårdprogramgruppens vägnar,

Emma Belfrage
Ordförande, vårdprogramgruppen för hudlymfom

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – nationellt vårdprogram hudlymfom

Datum: 2021-01-20

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens

[Hur stor är incidens och prevalens av patienter i Sverige för de diagnoser vårdprogrammet omfattar? Om valida data från register saknas, gör en så rimlig uppskattning som möjligt.]

Den årliga incidensen för hudlymfom är 1:100000, men prevalensen är högre då flertalet hudlymfom är stillsamma sjukdomar med en god prognos.

Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning

[Hur många patienter är årligen aktuella för behandling och uppföljning? Uppskatta fördelningen mellan t.ex. kirurgi, läkemedel, strålbehandling och palliativ vård.]

Ca 100 patienter per år i Sverige får diagnosen hudlymfom. Hudlymfom innefattar flera olika sjukdomar med olika prognos och behandling. De flesta hudlymfom är stillsamma sjukdomar där patienterna lever med sin sjukdom under längre tid. Behandlingen syftar till att kontrollera sjukdomen och ge en god livskvalitet, men den har sällan en kurativ intension. Behandlingen varierar från utvärtes behandling såsom kortisonkrämer, ljusbehandling, strålbehandling och systemisk behandling med till exempel retinoider, interferon-alfa, metotrexate i lågdos, extracorporeal fotoferes, cytostatika, antikroppsbehandling och i undantagsfall allogen stamcellstransplantation. En del hudlymfom kan behandlas med kirurgi.

Huvudsakliga förändringar

[I vilket/vilka avseende skiljer sig vårdprogrammet från dagens aktuella handläggning?]

I nuläget finns det inte kontaktsjuksköterskor för denna patientgrupp på alla orter i Sverige. Flertalet fall av hudlymfom är stillsamma sjukdomar som huvudsakligen handläggs på en hudklinik, men kontaktsjuksköterskor bör finns både på hudklinik och onkologiska kliniker. Vårdprogrammet rekommenderar starkt att alla patienter med hudlymfom erbjuds kontaktsjuksköterska.

Det finns numera (sedan 200529) en nationell multidisciplinär konferens för hudlymfom en gång per månad (se kapitel 10).

Regionalt rekommenderar vårdprogramgruppen att patienter med hudlymfom omhändertas av dermatologer, onkologer/hematologer och patologer i nära samarbete.

Vårdprogrammet önskar att tillgången på behandling med extrakorporeal fotoferes var större för denna patientgrupp samt att behandlingsmodaliteten TSEBT (total skin electron beam therapy) gjordes tillgänglig i Sverige då den idag inte finns i Sverige.

Nytt läkemedel, mogamulizumab, är godkänt av EMA och NT-rådet kommer att inom en snar framtid att avge en rekommendation. Mogamulizumab kommer dock att vara aktuell för ett litet antal patienter.

Förändringar av verksamhet och organisation

[Hur kommer vårdprogrammet att påverka verksamhet och organisation? Beakta hela patientprocessen.]

Regionalt cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Landsting | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Samtliga hudkliniker och onkologiska kliniker som handlägger patienter med hudlymfom bör erbjuda kontaktsjuksköterska.

Regionalt rekommenderas att patienter med hudlymfom omhändertas av dermatolog, onkolog/hematolog i nära samarbete förslagsvis organiserat som en gemensam mottagning.

Ökad tillgång till extrakorporeal fotoferes och tillgång till TSEBT.

Centralisering och decentralisering

[Innebär vårdprogrammet att några insatser bör centraliseras eller decentraliseras?]

Centralisering:

Regionalt omhändertagande av patienter med hudlymfom i form av nära samarbete mellan dermatolog, onkolog/hematolog och patolog organiserat förslagsvis som en gemensam mottagning.

TSEBT (total skin electron beam therapy) bör göras tillgänglig på 1-2 orter i Sverige.

Ökade kostnader

[Beskriv om vårdprogrammet kan medföra ökade direkta kostnader. Beakta förändringar avseende
- antal undersökningar
- antal besök (genom hela vårdkedjan)
- nya eller ändrade utredningsåtgärder (t.ex. byte av modalitet för bilddiagnostik)
- nya eller ändrade behandlingsåtgärder (medicin/onkologi, kirurgi, rehabilitering)
- läkemedel (uppskatta antal patienter/år och cirka-kostnad per patient)
- andra aktiviteter som kan medföra ekonomiska konsekvenser]

Om TSEBT kan göras tillgänglig i Sverige kommer denna behandlingsmodalitet troligen att öka, vilket medför en större initial kostnad men på sikt är till hjälp för patienterna. Läkemedel är huvudsakligen oförändrade. Nytt läkemedel, mogamulizumab, är godkänt av EMA och NT-rådet kommer att inom en snar framtid att avge en rekommendation. Mogamulizumab kommer dock att vara aktuell för ett litet antal patienter.

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

[Beskriv om vårdprogrammet kan medföra resursbesparande åtgärder. Beakta förändringar avseende
- antal undersökningar
- antal besök (genom hela vårdkedjan)
- behandlingsåtgärder (medicin/onkologi, kirurgi, rehabilitering)
- läkemedel (uppskatta antal patienter/år och cirka-kostnad per patient)
- andra aktiviteter som kan medföra ekonomiska konsekvenser]

Vårdprogrammet förtydligar vilka utredningar som är aktuella för denna heterogena patientgrupp. Antalet besök och utredningar minskar troligen om patienter med hudlymfom tidigt i vårdkedjan handläggs enligt vårdprogrammets riktlinjer från början.

Etiska aspekter

[Beskriv möjliga förändringar av patientnytta samt etiska aspekter, t.ex. om patienternas autonomi och integritet påverkas.]

Inga förändringar.

Hudlymfom

Nationellt vårdprogram

2021-02-15 Remissversion

REMISSVERSION

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ..... **6**
Sammanfattning **6**

Kapitel 2 ..... **7**
Inledning **7**

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 7
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version 8
2.3 Lagstöd 9
2.4 Standardiserat vårdförlopp 9
2.5 Evidensgradering 9
2.6 Förkortningar 10

Kapitel 3 ..... **11**
Mål med vårdprogrammet **11**

Kapitel 4 ..... **12**
Bakgrund och orsaker **12**

4.1 Bakgrund 12
4.2 Orsaker 13

Kapitel 5 ..... **14**
Primär prevention **14**

Kapitel 6 ..... **15**
Symtom och tidig utredning **15**

6.1 Ärftlighet 15
6.2 Symtom och kliniska fynd 15
6.2.1 Primära kutana T-cellslymfom 15
6.2.2 Primära kutana B-cellslymfom 17
6.2.3 Tidig utredning 17

Kapitel 7 ..... **18**
Diagnostik **18**

7.1 Utredning 18
7.2 Utredning vid primärt kutant T-cellslymfom 18
7.2.1 Utredning vid mycosis fungoides eller Sézarys syndrom 18
7.2.2 Utredning vid primärt kutana CD30+ lymfoproliferativa sjukdomar 19
7.2.3 Utredning vid primärt kutant akralt CD8+ T-cellslymfom och primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom 20
7.3 Utredning vid primära kutana B-cellslymfom 21
7.4 Diagnosbesked 21

Kapitel 8 ..... **23**
Kategorisering av tumören **23**

8.1 Patologins roll i den diagnostiska processen 23
8.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet 23

REMISSVERSION

8.3 Anamnestisk remissinformation 23
8.4 Klassificering av tumören 24
8.4.1 Primära kutana T-cellslymfom 24
8.4.2 Primära kutana B-cellslymfom 29

Kapitel 9 31
Stadieindelning och prognosfaktorer 31

9.1 Stadieindelning 31
9.1.1 Stadieindelning vid mycosis fungoides och Sézarys syndrom 31
9.2 Kliniska prognosfaktorer 34
9.2.1 Mycosis fungoides och Sézarys syndrom 34
9.2.2 Primärt kutana CD30+ lymfoproliferativa sjukdomar 34
9.2.3 Andra primära kutana T-cellslymfom 34
9.2.4 Primära kutana B-cellslymfom 34

Kapitel 10 35
Multidisciplinär konferens 35

Kapitel 11 36
Behandling av primära kutana T-cellslymfom 36

11.1 Behandlingsöversikt 36
11.2 Behandling av mycosis fungoides och Sézarys syndrom 36
11.2.1 Bakgrund 36
11.2.2 Rekommendation för val av behandling utifrån stadium vid mycosis fungoides och Sézarys syndrom 37
11.2.3 Genomgång av behandlingar vid mycosis fungoides och Sézarys syndrom 38
11.3 Behandling av primära kutana CD30+ lymfoproliferativa sjukdomar 48
11.3.1 Översikt 48
11.3.2 Behandling av primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom 49
11.3.3 Behandling av Lymfomatoid papulos 50
11.4 Behandling av primärt kutant akralt CD8+ T-cellslymfom 50
11.5 Behandling av primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom 50

Kapitel 12 51
Behandling av primära kutana B-cellslymfom 51

12.1 Behandlingsöversikt 51
12.2 Behandling av primärt kutant marginalzonslymfom och follikelcenterlymfom 51
12.3 Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, leg-type 52

Kapitel 13 53
Strålbehandling vid primära kutana lymfom 53

13.1 Översikt 53
13.2 Doser vid lokal strålbehandling 53
13.3 Helkroppsbestrålning med elektroner 54

Kapitel 14 55
Responskriterier 55

14.1 Mycosis fungoides och Sézarys syndrom 55
14.1.1 Responskriterier vid klinisk utvärdering 55
14.1.2 Responskriterier vid studier 56
14.2 Övriga primära kutana lymfom 56

REMISSVERSION

KAPITEL 15 ... 57
Understödjande vård ... 57

15.1 Översikt ... 57
15.2 Mjukgörande behandling ... 57
15.3 Hudinfektioner ... 57
15.4 Badbehandling ... 57
15.5 Fotvård ... 57
15.6 Behandling av klåda ... 57
15.7 Understödjande behandling vid cytostatikabehandling ... 57

Kapitel 16 ... 58
Palliativ vård och insatser ... 58

16.1 Inledning ... 58
16.2 Palliativ behandling av hudlymfom ... 58

Kapitel 17 ... 59
Omvårdnad och rehabilitering ... 59

17.1 Kontaktsjuksköterska ... 59
17.2 Psykosocialt stöd ... 59
17.3 Min vårdplan ... 59
17.4 Aktiva överlämningar ... 59
17.5 Löpande cancerrehabilitering ... 60
17.5.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående ... 60
17.5.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering ... 60
17.6 Sexualitet ... 60
17.7 Fertilitetsbesparande åtgärder ... 61

Kapitel 18 ... 62
Egenvård ... 62

18.1 Rökning ... 62
18.2 Komplementär och alternativ medicin ... 62
18.3 Alkohol ... 62
18.4 Vikt ... 62
18.5 Sol ... 63
18.6 Vitaminer ... 63
18.7 Huden ... 63

Kapitel 19 ... 64
Uppföljning ... 64

Kapitel 20 ... 65
Underlag för nivåstrukturering ... 65

Kapitel 21 ... 66
Kvalitetsregister ... 66

21.1 Svenska lymfomregistret ... 66
21.1.1 Syfte och mål ... 66
21.1.2 Innehåll ... 66
21.2 Cancerregistret ... 68

REMISSVERSION

Kapitel 22 ..... **69**
Kvalitetsindikatorer och målnivåer **69**

Kapitel 23 ..... **70**
Referenser **70**

Kapitel 24 ..... **77**
Vårdprogramgruppen **77**

24.1 Vårdprogramgruppens sammansättning 77
24.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 77
24.3 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen 78
24.4 Jäv och andra bindningar 78
24.5 Vårdprogrammets förankring 78

Bilaga 1 ..... **79**
Patientinformation **79**

Vad är hudlymfom? Allmän översikt 80
Mycosis fungoides 81
Sézarys syndrom 82
Primärt kutant anaplastiskt storcelligt T-cellslymfom 83
Lymfomatoid papulos 84
Primära kutana B-cellslymfom 85

Bilaga 2 ..... **86**
Kvalitetsdokument för patologi **86**

Bilaga 3 ..... **88**
Provtagningsschema **88**

Bilaga 4 ..... **90**
Anmälningsrutiner för nMDK hudlymfom **90**

Bilaga 5 ..... **91**
Anmälan till nMDK hudlymfom **91**

REMISSVERSION

KAPITEL 1

Sammanfattning

Hudlymfom benämns ofta kutana lymfom. Det är en heterogen grupp av sjukdomar som har gemensamt att de utgörs av ett lymfom med primärt ursprung i huden. Hudlymfom utgör cirka 2 % av alla lymfom. Den årliga incidensen är cirka 1/100 000, vilket innebär att det är en ovanlig sjukdomsgrupp. 65–75 % av hudlymfomen är T-cellslymfom och 20–25 % är B-cellslymfom.

Kutana T-cellslymfom utgörs huvudsakligen av mycosis fungoides, Sézarys syndrom och CD30+ lymfoproliferativa sjukdomar. Kutana B-cellslymfom indelas i primärt kutant follikelcenterlymfom, primärt kutant marginalzonslymfom och primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, leg-typ. Det finns även ovanligare former av hudlymfom.

Olika hudlymfom skiljer sig vad gäller symtom, mikroskopisk bild, utredning, behandling och prognos. Merparten har dock ett stillsamt förlopp där det är viktigt att ge patienten en god livskvalitet och minimera biverkningar av behandlingen.

REMISSVERSION

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet riktar sig till alla som utreder och behandlar hudlymfom. Vårdprogrammet gäller för hudlymfom hos vuxna. Med utgångspunkt från rådande klassifikation av hudlymfom [1-5] omfattar vårdprogrammet följande hudlymfom:

Diagnos	Ingår i detta vårdprogram	Ingår i vårdprogrammet för T-cellslymfom
Primära kutana T-cellslymfom (CTCL)		
Mycosis fungoides (MF)	x	
Follikulotrop MF	x	
Pagetoid retikulos	x	
Granulomatös slack skin	x	
Sézarys syndrom (SS)	x	
Primärt kutana CD30+ lymfoproliferativa sjukdomar:	x	
Primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom (PC-ALCL)	x	
Lymfomatoid papulos (LyP)	x	
Subkutant pannikulitliknande T-cellslymfom		x
Extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ		x
Kroniskt aktiv EBV infektion*		
Primära kutana perifera T-cellslymfom, ovanliga subtyper		
Primärt kutant gamma/delta T-cellslymfom		x
Primärt kutant aggressivt epidermotropt CD8+ cytotoxiskt T-cellslymfom		x
Primärt kutant akralt CD8+ T-cellslymfom	x	
Primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom	x	
Primärt kutant perifert T-cellslymfom UNS		x
Primära kutana B-cellslymfom (CBCL)		
Primärt kutant marginalzonslymfom (PCMZL)	x	
Primärt kutant follikelcenterlymfom (PCFCL)	x	
Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, leg-type (PCLBCL-LT)	x	
EBV-positivt mucokutant ulcus*		
Intravaskulärt storcelligt B-cells lymfom*		

* Ingår i gruppen primära kutana lymfom enligt WHO-EORTC klassifikation 2018 men är mycket ovanlig och tas inte upp i vårdprogram hudlymfom.

REMISSVERSION

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2021-XX-XX. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Syd.

Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2019-12-19	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2020-06-16	Version 1.1 fastställd av RCC i samverkan. Kapitel 10 Multidisciplinär konferens uppdaterad, ny bilaga 4 Anmälningsrutiner för nMDK hudlymfom och ny bilaga 5 Anmälan till nMDK hudlymfom inlagda.

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Det första svenska nationella vårdprogrammet för hudlymfom fastställdes av RCC i samverkan 2019-12-19 och uppdaterades första gången i juni 2020 med information kring nystartad multidisciplinär konferens.

I denna uppdatering av vårdprogrammet har följande förändringar gjorts:

- Ny svensk terminologi av primärt kutant CD4+ små/medium T-cellslymfoproliferation, som numera benämns primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom.
- Uppdaterat indikation för flödescytometri, avsnitt 7.2.1.
- Lagt till instruktioner för flödescytometrisk immunfenotyping och molekylärgenetisk monoklonalitetsundersökningar av perifert blod vid Mycosis fungoides eller Sézarys syndrom, avsnitt 8.4.1.1.1 och 8.4.1.2.1.
- Uppdaterat text om ljusbehandling med förtydligande av start- och höjningsdoser vid UVBTL01 och PUVA, avsnitt 11.2.3.2.3.
- Nytt avsnitt om mogamulizumab, avsnitt 11.2.3.3.4.
- Uppdaterat behandling av primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom, avsnitt 11.5.
- Bilaga 3 Provtagningsschema har uppdaterats för vissa läkemedel.
- Några kapitel har uppdaterats i enlighet med rekommendationer från RCC-samverkan i syfte att uppnå samstämmighet med andra nationella cancervårdprogram gällande de icke-diagnosspecifika avsnitten.
- Utöver ovanstående har gjorts en del språkliga förtydliganden samt en uppdatering av referenslistan.

REMISSVERSION

2.3 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (HSL 82:763). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos Försäkringskassan.

Enligt **vårdgarantin** (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider. De standardiserade vårdförlopp som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd enligt hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) 5 kap 7 §.

2.4 Standardiserat vårdförlopp

Standardiserat vårdförlopp är inte aktuellt för hudlymfom, eftersom merparten är indolenta sjukdomar med ett stillsamt förlopp.

2.5 Evidensgradering

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

Starkt vetenskapligt underlag (++++)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

REVISIONSVERSION

Begränsat vetenskapligt underlag (++)
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)
När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet här:
http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUsHandbok_Kapitel10.pdf

2.6 Förkortningar

CTCL	Cutaneous T-cell lymphoma = Primärt kutant T-cellslymfom
MF	Mycosis fungoides
SS	Sézarys syndrom
PC-ALCL	Primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom
LyP	Lymfomatoid papulos
CBCL	Cutaneous B-cell lymphoma = Primärt kutant B-cellslymfom
PCMZL	Primärt kutant marginalzonslymfom
PCFCL	Primärt kutant follikelcenterlymfom
PCLBCL-LT	Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, leg-type
CR	Complete response = komplett remission
PR	Partiell Response = partiell remission
SD	Stable disease = stabil sjukdom
PD	Progressive disease = progressiv sjukdom

REMISSVERSION

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Målsättning med vårdprogrammet är att ge en nationell rekommendation avseende diagnostik, behandling och uppföljning av patienter med hudlymfom.

Syftet med vårdprogrammet är att utifrån rådande evidens bidra till en nationellt likvärdig handläggning av dessa patienter, förbättra behandlingsresultat och patienternas livskvalitet.

På grund av att hudlymfom är en så pass ovanlig och heterogen sjukdomsgrupp saknas det i viss mån större randomiserade kontrollerade studier. Behandlingsrekommendationerna bygger istället huvudsakligen på beprövad erfarenhet, konsensusmöten och internationella guidelines [2, 5-8].

Målen följs upp inom ramen för kvalitetsregisterarbetet och när vårdprogrammet revideras.

Vårdprogrammet riktar sig i första hand till vårdpersonal, men kapitlet Egenvård och bilagan Patientinformation riktar sig främst till patienter.

REMISSVERSION

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

4.1 Bakgrund

Huden är en del av vårt immunsystem och alla varianter av lymfocyter finns i huden. Lymfocyter, det vill säga B-celler, T-celler och NK-celler, kännetecknas av stor rörlighet och styrs av receptorer och signalsubstanser som kemokiner och cytokiner. Många celltyper samverkar i ett komplext nätverk som styr tillväxt, differentiering och apoptos. Signalvägarna kan störas på olika sätt och då leda till sjukdom. I huden finns det cirka 20 miljarder T-celler.

Hudlymfom utgör en heterogen grupp av lymfoproliferativa sjukdomar och omfattar 2 % av alla lymfom. De uppdelas utifrån om de uppstår hos T- eller B-lymfocyter. Hudlymfom är ett av de vanligaste extranodala lymfomen. Den årliga incidensen är cirka 1/100 000.

För att definieras som ett hudlymfom krävs att lymfomet vid diagnos är huvudsakligen begränsat till huden. Undantag finns såsom Sézarys syndrom som vid diagnos har blodengagemang. Merparten av hudlymfomen är stillsamma sjukdomar med måttlig påverkan på överlevnaden [9-11].

Indelning av hudlymfom bygger på WHO-EORTC:s klassifikation från 2005 med uppdaterade revisioner, den senaste från 2018 [1, 3, 4, 6, 11, 12]. Den övervägande andelen, 65–75 %, av hudlymfomen är T-cellslymfom och cirka 20–25 % är B-cellslymfom. Resten utgörs av ovanliga och svårklassificerade varianter.

Av de primära kutana T-cellslymfomen utgör mycosis fungoides med subtyper ca 60 %, Sézarys syndrom ca 5 % och CD30+ lymfoproliferativa sjukdomar ca 30 % [9, 11, 12]. Incidensen av mycosis fungoides är 0,5-0,7/100 000 personer och år och är konstant sedan 1995. Andelen män:kvinnor är knappt 2:1. Insjuknande är vanligare över 50 års ålder, men 20 % av patienter med MF är i åldersgruppen 25-49 år och sjukdomen kan även i ovanliga fall ses hos barn. Den manliga dominansen ökar med åldern. Hos patienter med mörk hud tenderar sjukdomen att debutera tidigare och också ha ett aggressivare förlopp. [12-15]. Lymfomatoid papulos dominerar de CD30+ lymfomen. Vanligen drabbas en yngre åldersgrupp. Sannolikt är detta snarare en reaktiv process än en tumörsjukdom och går som regel i spontan regress [16, 17].

Incidensen av primära kutana B-cellslymfomen är stabil sedan flera år och är 0,3/100 000 personer och år. Primärt kutant follikelcenterlymfom och primärt kutant marginalzonslymfom är stillsamma sjukdomar och insjuknande sker vanligen hos unga vuxna och medelålders personer. Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, leg-type är en aggressivare sjukdom och drabbar framförallt äldre kvinnor [18, 19].

REMISSVERSION

4.2 Orsaker

Orsaken till uppkomsten av hudlymfom är oklar. Mekanismerna som orsakar hudlymfom är bara delvis klarlagda. Sannolikt är det en multifaktoriell och stegvis process av hyperreaktiv inflammatorisk karaktär. Störning i den normala balansen mellan stimulans och hämning leder till okontrollerad celltillväxt och utveckling av en malign klon. På senare år har man visat att mikromiljön med dendritiska celler, mastceller och makrofager, spelar stor roll för ett skifte från tumörhämmande till tumörstimulerande faktorer. Vid T-cellslymfom har man visat att lymfomcellerna får en immunosuppressiv funktion och tillväxer på ett självstimulerande sätt [20, 21].

Man har inte kunnat påvisa några väldefinierade återkommande genetiska avvikelser för de kutana T-cellslymfomen, men så kallad genetisk instabilitet ses ofta [22].

Många studier har gjorts för att utvärdera bakomliggande infektion, och en rad olika virus och bakteriella agens har undersökts. Resultaten har hittills varit inkonklusiva och motsägelsefulla. Virusinfektioner har snarare setts som en effekt av eller ett parallellfenomen till hudlymfom. Bakterier har inte heller bevisats kunna orsaka hudlymfom, men i områden där Borrelia burgdorferi är endemisk har man tyckt sig observera samband med vissa typer av B-cellslymfom. Staphylococcus aureus enterotoxin (SEA) har i flera studier rapporterats påverka en viktig signalväg (JAK-STAT) för tumörprogress, men inte som initierande faktor [19, 23-25].

Immunosuppression, som vid organtransplantation och HIV-infektion, medför ökad risk för lymfom vilket också har rapporterats för vissa subtyper av hudlymfom [24, 26, 27].

Emellanåt har rapporter kommit om misstänkta samband med miljögifter och exponering för olika kemikalier som ökad förekomst av hudlymfom i tungt industrialiserade områden och i vissa yrkesgrupper. Det finns inga övertygande bevis för ett sådant samband, och någon enskild faktor har inte kunnat identifieras [24, 26, 27].

REMISSVERSION

KAPITEL 5

Primär prevention

Det finns inga kända preventiva insatser som förebygger hudlymfom.

REMISSVERSION

KAPITEL 6

Symtom och tidig utredning

Rekommendation

Remiss till hudspecialist vid:

- Svårbehandlat eksem- eller psoriasisliknande hudutslag
- Erytrodermi
- Oklar hudtumör

6.1 Ärftlighet

Det finns ingen känd ärftlighet för att utveckla hudlymfom.

6.2 Symtom och kliniska fynd

Den kliniska bilden varierar vid olika typer av hudlymfom. Nedan presenteras en översikt av symtom vid de hudlymfom som tas upp i det här vårdprogrammet [2, 5, 11, 28].

6.2.1 Primära kutana T-cellslymfom

6.2.1.1 Mycosis fungoides

Mycosis fungoides (MF) är det vanligaste hudlymfomet och utgör cirka 50 % av totala antalet hudlymfom. Sjukdomen ses oftare hos män än hos kvinnor (2:1). Insjuknande är vanligare över 50 års ålder, men 20 % av patienter med MF är i åldersgruppen 25-49 år och sjukdomen kan även i ovanliga fall ses hos barn.

Symtom vid MF är patches, plack eller tumörer i huden. Patches är tunna, platta, röda och lätt fjällande fläckar. Plack är mer infiltrerade, tjockare, röda och ibland fjällande lesioner. Tumörer är upphöjda hudförändringar som är ≥ 1 cm i diameter och de kan ibland vara såriga. Både patches och plack kan likna vanliga hudsjukdomar såsom psoriasis och eksem. Det är möjligt att ha patches, plack och tumörer samtidigt i huden, men vid tidig sjukdom ses oftast bara patches och/eller plack. Hudförändringar vid MF är ofta lokaliserade till glutéer, bål och övriga icke-solbelysta områden. Hudförändringarna kan komma och gå och ibland gå spontant i regress. MF har ofta ett stillsamt förlopp och tid till diagnos kan ofta ta flera år. Många patienter besväras av klåda. Patienter med MF kan också ha förstorade lymfkörtlar, men det är ovanligt i tidiga stadier.

Det finns även ovanliga varianter av MF som går med distinkt klinisk bild. Follikulotrop MF kan växa ner i hårfolliklar och ge områden med alopeci (håravfall). Hypopigmenterad MF kan ses i mörk hud och hos unga vuxna. Vid granulomatös slack skin MF ses stora, slappa, irreversibla veckbildningar i huden oftast i armhålor och ljumskar.

REMISSVERSION

6.2.1.2 Sézarys syndrom

Sézarys syndrom (SS) är en ovanlig form av hudlymfom och utgör cirka 5 % av alla primära kutana T-cellslymfom. Sjukdomen är vanligare hos män och oftare drabbas personer över 60 års ålder.

Sézarys syndrom karaktäriseras av erytrodermi, generell lymfkörtelförstoring och klonala T-celler i perifert blod. Erytrodermi innebär en omfattande rodnad som utgör minst 80 % av hudytan. Vid SS uppstår den utbredda rodnaden i huden de novo utan föregående patches eller plack. Svår klåda är vanligt vid SS. Hyperkeratoser i händer och fötter, nagelförändringar, ektropion (utåtvänt ögonlock) och alopeci (håravfall) förekommer också.

6.2.1.3 Primärt kutana CD30+ lymfoproliferativa sjukdomar

6.2.1.3.1 Primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom

Primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom (PC-ALCL) är vanligare hos män än hos kvinnor (2–3:1). Medianålder vid insjuknande är 50–60 år, men sjukdomen kan förekomma i alla åldrar.

Den kliniska bilden vid PC-ALCL är ofta en solitär nodulus eller konfluerande papler, som ofta ulcererar. Multifokala hudförändringar ses hos cirka 10–20 %. Spontan regress av PC-ALCL förekommer.

6.2.1.3.2 Lymfomatoid papulos

Lymfomatoid papulos (LyP) är vanligare hos män än hos kvinnor (2–3:1). Sjukdomen ses oftast hos vuxna med medianålder 45 år vid insjuknande, men kan förekomma i alla åldrar.

Vid LyP ses återkommande papulonodulära eller papulonekrotiska lesioner som självläker inom 3–12 veckor. Sjukdomen har ofta ett kroniskt återkommande förlopp under flera år.

6.2.1.4 Primärt kutant akralt CD8+ T-cellslymfom

Primärt kutant akralt CD8+ T-cellslymfom drabbar huvudsakligen män över 50 års ålder.

Detta sällsynta hudlymfom har beskrivits på senare år och finns med i WHO:s klassifikation från 2017. Det är ett CD8+ icke epidermotropt lymfom av helt indolent typ utan extrakutan spridning. Vanligen ses en enstaka tumorös förändring på öron, men även näsa, händer och fötter kan engageras.

6.2.1.5 Primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom

Primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom heter på engelska Primary cutaneous small/medium CD4+ lymphoproliferative disorder och benämndes i tidigare versioner av vårdprogram Hudlymfom som Primärt kutant CD4+ små/medium T-cellslymfoproliferation.

Primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom utgör 2 % av alla kutana T-cellslymfom. Vid denna variant av hudlymfom ses ofta en solitär tumör eller plack lokaliserad till ansikte, hals eller övre bål. Multifokal utbredning kan förekomma.

REMISSVERSION

6.2.2 Primära kutana B-cellslymfom

6.2.2.1 Primärt kutant marginalzonslymfom

Primärt kutant marginalzonslymfom (PCMZL) utgör cirka 20 % av primära kutana B-cellslymfom. Sjukdomen drabbar män oftare än kvinnor (2:1). PCMZL drabbar oftast unga vuxna eller medelålders personer.

Vid PCMZL ses asymtomatiska långsamväxande solitära eller multifokala blåröda eller brunröda papler, noduli eller plack som är lokaliserade till framför allt övre extremiteter, bål och huvud. Spontan regress kan förekomma.

6.2.2.2 Primärt kutant follikelcenterlymfom

Primärt kutant follikelcenterlymfom (PCFCL) utgör cirka 60 % av primära kutana B-cellslymfom. Sjukdomen ses i något högre utsträckning hos män än hos kvinnor (1,5:1) och drabbar oftast unga vuxna eller medelålders personer.

Vid PCFCL ses asymtomatiska långsamväxande solitära eller multifokala blåröda eller brunröda papler, noduli eller plack som är lokaliserade till framför allt huvud- och halsområdet och övre bål. Perilesionellt erytem kan förekomma.

6.2.2.3 Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, leg-type

Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, leg-type (PCLBCL-LT) utgör cirka 20 % av primära kutana B-cellslymfom. Sjukdomen är vanligare hos kvinnor än hos män (3:1) och medianålder vid insjuknande är cirka 70 år.

Vid PCLBCL-LT ses en snabbväxande blåröd tumör med ulceration på ena eller båda underbenen hos cirka 90 % av patienterna.

6.2.3 Tidig utredning

Vid misstanke om hudlymfom ska remiss skrivas till hudspecialist för vidare utredning. I tidig utredning av hudlymfom bör hudbiopsi tas för att bekräfta diagnosen. Upprepade biopsier kan krävas för att kunna ställa diagnosen och dessa patienter bör följas hos hudspecialist. Diagnosen hudlymfom kan även ställas oväntat utan föregående klinisk misstanke, till exempel efter hudbiopsi i primärvården. Dessa patienter ska alltid remitteras till hudspecialist för omhändertagande.

Remiss från primärvården ska innehålla uppgifter om övriga sjukdomar, mediciner, allmänsymtom, eventuella förstorade lymfkörtlar, noggrann beskrivning av hudstatus och gärna bifogat foto samt uppgift om någon form av behandling har prövats. Remisser från primärvården brukar sällan fråga direkt efter hudlymfom, utan oftare har remissen frågeställningen oklar hudsjukdom eller oklar hudtumör, vilket återspeglar hur ovanlig denna sjukdomsgrupp är.

REMISSVERSION

KAPITEL 7

Diagnostik

7.1 Utredning

Diagnosen hudlymfom ställs med hjälp av hudbiopsi och undersökning av denna, se 8.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet. När diagnosen är säkerställd kan man behöva göra ytterligare undersökningar för att kartlägga sjukdomens utbredning och utesluta extrakutan sjukdom. Vid förstorade lymfkörtlar bör biopsi övervägas. Utredningen ska mynna ut i en korrekt stadieindelning. Vid misstanke om hudlymfom eller bekräftad diagnos hudlymfom ska remiss alltid skickas till hudspecialist [5, 7].

7.2 Utredning vid primärt kutant T-cellslymfom

7.2.1 Utredning vid mycosis fungoides eller Sézarys syndrom

Att diagnostisera mycosis fungoides (MF) kan gå snabbt, men ibland kan det ta längre tid till diagnos. Det kan bero på att histopatologiska förändringar vid MF initialt kan vara mycket diskreta och otillräckliga för att ställa diagnosen. Ofta krävs upprepade biopsier över tid för att ställa diagnosen MF. Det kan också bero på att MF kliniskt kan likna vanliga hudsjukdomar som eksem och psoriasis och ha ett stillsamt förlopp. Det är inte ovanligt att det tar flera år från initialt symptom till säkerställd diagnos.

Anamnes	• Andra sjukdomar och mediciner? • B-symtom: ofrivillig viktnedgång, oförklarlig feber, nattliga svettningar? • Klåda? • Duration av hudsymtom?
Fysikalisk undersökning	• Hudstatus: patches? plack? tumör? ulceration? erytrodermi? Områden med alopeci? Hyper- eller hypopigmenteringar? Lös och slapp hud i armhålor och ljumskar? Hyperkeratoser händer och fötter? Nagelförändringar? Hur stor del av kroppsytan är engagerad? Minnesregel: patientens handflata med fingrar är 1 % av kroppsytan. Dokumentera hudstatus med foto. • Palpation av lymfkörtlar: Avvikande och/eller förstorade lymfkörtlar över 1,5 cm? • Palpera buk: Förstorade organ?
Hudbiopsi	• Helst två stansbiopsier, minst 4 mm i diameter, med frågeställning hudlymfom.
Blodprover	• Hb, vita, diff, trombocyter, leverstatus, LD, kreatinin, HIV, hepatit B och C. • Flödescytometri görs vid stadium IIB, lymfocytos, erytroderm MF och misstanke om Sézarys syndrom (SS). • Överväg PCR av perifert blod för analys av TCR genrearrangemang (klonalitet) relaterat till klon i huden om tecken på blodengagemang.
Radiologisk undersökning	• Vid tidigt stadium av MF avstås från CT. CT hals, thorax, buk och bäcken bör utföras vid stadium IIA och uppåt, samt vid klinisk misstanke om systemisk sjukdom.
Lymfkörtelbiopsi	• Vid lymfadenopati över 1,5 cm eller avvikande lymfkörtel bör biopsi övervägas.
Benmärgs-undersökning	• Benmärgsundersökning är inte indicerat vid flertalet fall av MF, men kan övervägas vid SS, generaliserad MF eller påverkan på blodbilden.

REMISSVERSION

7.2.2 Utredning vid primärt kutana CD30+ lymfoproliferativa sjukdomar

7.2.2.1 **Utredning vid primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom**

Anamnes	• Andra sjukdomar och mediciner? • B-symtom: ofrivillig viktnedgång, oförklarlig feber, nattliga svettningar? • Duration av hudsymtom?
Fysikalisk undersökning	• Hudstatus: Tumörstorlek? Ulceration? Dokumentera hudstatus med foto. • Palpation av lymfkörtlar: Avvikande och/eller förstorade lymfkörtlar över 1,5 cm? • Palpera buk: Förstorade organ?
Hudbiopsi	• En stansbiopsi, med minst 4 mm i diameter, med frågeställning hudlymfom. Vid tydlig misstanke om PC-ALCL helst diagnostisk exstirpatorn av hela lesionen om möjligt.
Blodprover	• Hb, vita, diff, trombocyter, leverstatus, LD, kreatinin, HIV, hepatit B och C.
Radiologisk undersökning	• CT hals, thorax, buk och bäcken
Lymfkörtelbiopsi	• Vid lymfadenopati över 1,5 cm eller avvikande lymfkörtel bör biopsi övervägas.
Benmärgsundersökning	• Benmärgsundersökning endast om CT påvisar systemisk sjukdom.

REMISSVERSION

7.2.2.2 Utredning vid lymfomatoid papulos

Anamnes	• Andra sjukdomar och mediciner? • B-symtom: ofrivillig viktnedgång, oförklarlig feber, nattliga svettningar? • Duration på hudsymtom? Återkommande hudförändringar?
Fysikalisk undersökning	• Hudstatus: Typ av hudutslag? Papler? Tumör? Ulceration? Dokumentera hudstatus med foto. • Palpation av lymfkörtlar: Avvikande och/eller förstorade lymfkörtlar över 1,5 cm? • Palpera buk: Förstorade organ?
Hudbiopsi	• Helst två stansbiopsier, med minst 4 mm diameter, från olika utvecklingsstadier av hudförändringar med frågeställning hudlymfom.
Blodprover	• Hb, vita, diff, trombocyter, leverstatus, LD, kreatinin, överväg HIV, hepatit B och C.
Radiologisk undersökning	• CT-undersökning behövs inte.
Lymfkörtelbiopsi	• Vid lymfadenopati över 1,5 cm eller avvikande lymfkörtel bör biopsi övervägas.
Benmärgsundersökning	• Benmärgsundersökning är inte indicerat.

7.2.3 Utredning vid primärt kutant akralt CD8+ T-cellslymfom och primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom

Anamnes	• Andra sjukdomar och mediciner? • B-symtom: ofrivillig viktnedgång, oförklarlig feber, nattliga svettningar? • Duration av hudsymtom?
Fysikalisk undersökning	• Hudstatus: Typ av hudutslag? Tumör? Ulceration? Utbredning? Dokumentera hudstatus med foto. • Palpation av lymfkörtlar: Avvikande och/eller förstorade lymfkörtlar över 1,5 cm? • Palpera buk: Förstorade organ?
Hudbiopsi	• En stansbiopsi, med minst 4 mm diameter, med frågeställning hudlymfom.
Blodprover	• Blodprover behövs inte.
Radiologisk undersökning	• CT-undersökning behövs inte.
Lymfkörtelbiopsi	• Vid lymfadenopati över 1,5 cm eller avvikande lymfkörtel bör biopsi övervägas.
Benmärgsundersökning	• Benmärgsundersökning är inte indicerat.

REMISSVERSION

7.3 Utredning vid primära kutana B-cellslymfom

Primära kutana B-cellslymfom omfattar primärt kutant marginalzonslymfom, primärt kutant follikelcenterlymfom och primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, leg-typ.

Anamnes	• Andra sjukdomar och mediciner? • Fästingbett? • B-symtom: ofrivillig viktnedgång, oförklarlig feber, nattliga svettningar? • Duration av hudsymtom?
Fysikalisk undersökning	• Hudstatus: Papler? Plack? Tumör? Ulceration? Omgivande erytem? Dokumentera hudstatus med foto. • Palpation av lymfkörtlar: Avvikande och/eller förstorade lymfkörtlar över 1,5 cm? • Palpera buk: Förstorade organ?
Hudbiopsi	• En stansbiopsi, minst 4 mm diameter.
Blodprover	• Hb, vita, diff, trombocyter, leverstatus, LD, kreatinin, HIV, hepatit B och C. • Borreliaserologi
Radiologisk undersökning	• CT hals, thorax, buk och bäcken.
Lymfkörtelbiopsi	• Vid lymfadenopati över 1,5 cm eller avvikande lymfkörtel bör biopsi övervägas.
Benmärgsundersökning	• Benmärgsundersökning är indicerat vid PCLBCL-LT och kan övervägas vid PCMZL och PCFCL.

7.4 Diagnosbesked

Patienter bör få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad saklig information.

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information. Kontaktsjuksköterska bör medverka vid diagnosbeskedet.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar. Länk till Blodcancerförbundet
- Ge information om multidisciplinärt omhändertagande av hudklinik, onkologisk klinik och ev hematologisk klinik.

REMISSVERSION

- Ge praktisk information, t.ex. vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ta upp eventuell påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud kontakt med kurator vid behov.
- Bekräfta känslor. Känslor som att ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” bör bekräftas under samtalet.
- Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator vid behov.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.
- Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad han eller hon vet om diagnos och planerad behandling. Komplettera därefter med ytterligare information.
- Patient med minderåriga barn: Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd enligt hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) 5 kap 7 §.

REMISSVERSION

KAPITEL 8

Kategorisering av tumören

8.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

För att ställa diagnos vid hudlymfom krävs stansbiopsi, helst två stycken biopsier från olika lokaler, med en diameter på minst 4 mm. Ibland får man även ta hjälp av PCR-teknik för amplifiering av T-cellsreceptor eller immunoglobulingener, speciellt av tidiga lesioner. Undvik biopsitagning dag före helg, eftersom PCR-analysen kan försvåras av för lång formalinfixering. För att underlätta diagnostiken bör helst dessa hudområden vara obehandlade under de senaste 2 veckorna.

Hudbiopsierna bör bedömas i samråd med hudpatolog och hematopatolog. Makroskopiska fotografier bör finnas tillgängliga. Diagnosen bör ske i samråd med behandlande kliniker. Centralisering av diagnosställande bör eftersträvas.
För mer information se Bilaga 2 Kvalitetsdokument för patologi.

8.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Om det är möjligt bör två biopsier tas, med en diameter på minst 4 mm och tillräckligt djupa (subkutis representerad). Biopsier bör tas från ett så infiltrerat område som möjligt. Biopsierna bör behandlas försiktigt med pincett annars finns det risk för klämningsartefakter vilket stör både morfologi och eventuella immunhistokemiska färgningar. Biopsierna läggs sedan i buffrad formalin. Materialet ska inte skickas in färskt eftersom man numera har god DNA-teknik för att analysera rearrangering av T-cellsreceptorn eller immunoglobulingenen på paraffinbäddat material. Ibland får biopsierna kompletteras med knivbiopsi eller större stansbiopsi.

8.3 Anamnestisk remissinformation

Beskrivning av lesion/lesionerna. Storlek, utseende, hur länge förändringen funnits och om de tidigare har gått i regress. Information om eventuell läkemedelsbehandling som kan ha betydelse för hudförändringen. Makroskopiska fotografier bör skickas med om det inte finns digitala bilder att tillgå och om tidigare biopsier granskats på annat laboratorium.

REMISSVERSION

8.4 Klassificering av tumören

WHO och EORTC uppnådde 2005 konsensus om en ny klassifikation av hudlymfom. Rådande version av WHO-EORTC klassifikationen är från 2018 [1, 2, 5, 11].

8.4.1 Primära kutana T-cellslymfom

8.4.1.1 **Mycosis fungoides**

Morfologi	Morfologin varierar och beror på stadium. Tidiga lesioner visar ett superficiellt (epidermotropt) bandlikt eller lichenoitt infiltrat, och består huvudsakligen av lymfocyter och histiocyter. De atypiska cellerna är små till medelstora med indenterad kärna och ses oftast basalt i epidermis, ofta med en halo kring kärnan. Pautriers mikroabscesser är karaktäristiskt för MF men ses endast undantagsvist. När sjukdomen progredierar till tumörstadium ses infiltratet huvudsakligen intradermalt. Cellerna blir större och fler och det interaepidermala infiltatet kan då saknas. Vid transformation ses > 25 % stora celler intradermalt.
Immunfenotyp	Den typiska fenotypen är CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD8-, TCR beta+, TCR gamma-. Det finns också fall som är CD8+ med samma prognos och som framförallt drabbar barn. CD30-positivitet kan ses i alla stadier men framför allt i plack- eller tumörstadium.
Varianter	Follikulotrop MF engagerar framförallt hårfolliklarna, ofta med mucinös degeneration. Infiltrat i epidermis saknas ofta. Pagetoid reticulos ses på endast en lokal med ett epidermotropt infiltat som oftast är CD8+/CD4-. Även andra ovanliga varianter kan ses.
Genetik	TCR-genen är oftast monoklonalt rearrangerad, oftast både beta- och gammadelen.

8.4.1.1.1 Flödescytometrisk immunfenotyping och molekylärgenetisk monoklonalitetsundersökningar av perifert blod vid Mycosis fungoides eller Sézarys syndrom

- CD4+/CD7- eller CD4+/CD26- populationer kvantifieras och benämns ”med fenotyp som kan vara associerad med mycosis fungoides eller Sézarys syndrom” om någon av dessa är >5% av totala antalet perifera lymfocyter eller utgör ≥ 250 celler/µl. Mängden CD4+/CD7- eller CD4+/CD26- anges i % av totala antalet perifera lymfocyter och i antal celler/µl. För prover med ≤ 5 % av totala antalet perifera lymfocyter och <250 celler/µl med fenotyp associerad med mycosis fungoides eller Sézarys syndrom anges i remissvaret ”Ingen förhöjd andel celler med fenotyp (CD4+/CD7- eller CD4+/CD26-) associerad med mycosis fungoides eller Sézarys syndrom (≤ 5 % av totala antalet perifera lymfocyter och < 250 celler/µl)”.
- Observera att förutsättningen för att kunna kvantifiera antalet celler med fenotyp associerad med mycosis fungoides eller Sézarys syndrom enligt ovan med flödescytometri, är att ett blodprov tas *samtidigt* för kvantifiering av totalantalet lymfocyter med t ex maskinell differentialräkning. Denna differentialräkning kan göras på annat laboratorium (vanligen klinisk kemi) eller flödescytometriskt laboratorium beroende på lokala överenskommelser.

REMISSVERSION

- Monoklonalitetsundersökning med PCR i blod görs rutinmässigt för stadieindelning av hudbiopsiverifierad mycosis fungoides eller vid Sézarys syndrom om TRBC1 metoden enligt nedan inte är tillgänglig samt om
    a. andelen CD4+/CD7- eller CD4+/CD26 celler är > 5% av totala antalet perifera lymfocyter och/eller ≥ 250 celler/µl.
    b. PCR-analys för jämförelse är utförd på hudbiopsi.
- Monoklonalitetsundersökning med flödescytometri med antikropp mot TRBC1 (konstanta delen av betakedjan på T-cellsreceptorn) kan göras på CD3+, CD4+/CD7- och CD4+/CD26- populationer för stadieindelning av hudbiopsiverifierad mycosis fungoides eller vid Sézarys syndrom [29].
- CD4/CD8-kvoten anges på alla blodprover med frågeställning mycosis fungoides eller Sézarys syndrom.
- På alla blodprover med frågeställning mycosis fungoides eller Sézarys syndrom är det önskvärt att DNA extraheras och sparas för eventuellt framtida bruk.

8.4.1.2 Sézarys syndrom

Mycosis fungoides och Sézarys syndrom liknar varandra men är två olika entiteter på grund av att de har olika cellursprung samt olika kliniska bilder.

Sézarys syndrom definieras enligt WHO som en triad med erytrodermi, generaliserad lymfadenopati och klonala atypiska T-celler i blod, hud och lymfkörtlar. För definitiv diagnos krävs dessutom minst ett av följande fynd i perifert blod:

- en Sézarycellsklon ≥ 1000 celler/µl
- en CD4/CD8-kvot på >10
- förlust av T-cellsantigen CD7 eller CD26

Morfologi	Kan se ut som MF, men cellinfiltratet är ofta mer monotont och epidermotropismen kan ibland saknas. I 1/3 av fallen ses hudbiopsierna med ospecifik bild. Engagerade lymfkörtlar ses med utplånad arkitektur och med ett tätt infiltrat av Sézaryceller.
Immunfenotyp	Sézarycellernas fenotyp är CD3+, CD4+, CD8-, CD26- och PD1+. Flödescytometri på perifert blod visar i > 30 % en population med CD4+/CD7- eller i > 40 % en population med CD4+/CD26-.
Genetik	TCR-genen är monoklonalt rearrangerad.

8.4.1.2.1 Flödescytometrisk immunfenotyping och molekylärgenetiska monoklonalitetsundersökningar av perifert blod vid Mycosis fungoides eller Sézarys syndrom

Se avsnitt 8.4.1.1.1.

8.4.1.3 Primärt kutana CD30+ lymfoproliferativa sjukdomar

Denna grupp är det näst vanligaste hudlymfomet. Gruppen inkluderar primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom (PC-ALCL), lymfomatoid papulos (LyP) samt borderline lesioner. Den kliniska bilden och det kliniska förloppet är av stor betydelse för att ställa rätt diagnos. Vid borderlinefall kan man oftast avgöra vilken entitet lesionen tillhör.

REMISSVERSION

8.4.1.3.1 Primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom

PC-ALCL består av stora celler med en anaplastisk, pleomorf eller immunoblatisk morfologi där majoriteten (> 75 %) av cellerna uttrycker CD30. Patienter med PC-ALCL får inte tidigare ha haft MF. Differentialdiagnostiskt måste systemisk anaplastiskt storcelligt lymfom med hudengagemang också uteslutas.

Morfologi	Stora diffusa infiltrat av cohesiva sjok av stora CD30-positiva celler. Epidermotropism kan ses. De flesta fallen har celler med en anaplastisk morfologi med runda eller oregelbundna celler med framträdande eosinofila nukleoler och riklig cytoplasma. Reaktiva lymfocyter ses ofta i periferin. Ulcererade lesioner kan många gånger likna LyP med tämligen få CD30+ celler med ett blandat inflammatoriskt infiltrat. I sådana fall är ofta den epidermala hyperplasin framträdande.
Immunfenotyp	De atypiska cellerna är CD4-positiva med variabel förlust av CD2, CD5 och/eller CD3 och uttrycker ofta cytotoxiska proteiner såsom granzym B, perforin eller TIA1. En del av fallen har en fenotyp där cellerna är CD4-/CD8+ eller CD4+/CD8+. CD30 är positiv i mer än 75 % (definition) av tumörcellerna. EMA och ALK-proteiner är negativa. CD15 uttrycks av cirka 40 %.
Genetik	Flertalet har ett monoklonalt rearrangemang av T-cellsreceptorn.

REMISSVERSION

8.4.1.3.2 Lymfomatoid papulos

Lymfomatoid papulos (LyP) är en kronisk återkommande självläkande hudsjukdom med en vanligtvis benign klinik med morfologiska drag som vid ett T-cellslymfom.

Morfologi	Den histologiska bilden av LyP är mycket variabel. Flera histologiska subtyper har beskrivits. • Typ A är vanligast och står för mer än 80 %. Denna typ karaktäriseras av spridda eller små grupper av stora atypiska CD30-positiva celler som ibland är flerkärniga. Dessa blandar sig med rikligt av inflammatoriska celler såsom lymfocyter, granulocyter och eosinofiler. • Typ B är ovanlig (< 5 %) och består av CD30-positiva eller negativa cerebriforma celler med ett framförallt epidermotropt infiltrat som morfologiskt liknar tidig MF. • Typ C (cirka 10 %), visar en monoton population eller kohesiva sjok av stora CD30-positiva T-celler med relativt få inflammatoriska celler. Denna typ liknar mycket PC-ALCL. • Typ D (< 5 %) karaktäriseras av ett uttalat epidermotropt, ibland pagetoitt infiltrat av atypiska små eller medelstora celler som är positiva för CD8 och CD30. • Typ E (< 5 %) karaktäriseras av ett angiocentriskt och ett angiodestruktivt infiltrat av små till medelstora pleomorfa T-celler som är positiva för CD30 och CD8.
Immunfenotyp	De stora atypiska cellerna i LyP typ A och typ C har samma fenotyp som PC-ALCL. De atypiska cellerna är nästan alltid positiva för CD4 i typ A-C. I typ D och E är de CD8-positiva eller dubbelnegativa för CD4 och CD8.
Genetik	T-cellsreceptorns gammadel är oftast monoklonalt rearrangerad vid LyP.

8.4.1.4 Primärt kutant akralt CD8+ T-cellslymfom

För gruppen primärt kutana perifera T-cellslymfom UNS beskrivs tre ovanliga provisoriska entiteter i WHO-EORTC klassifikationen för kutana lymfom; primärt kutant gamma delta T-cellslymfom, primärt kutant aggressivt epidermotropt CD8+cytotoxiskt T-cellslymfom och primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom. Primärt kutant akralt CD8+ T-cellslymfom är en ny preliminär entitet som har tillkommit till denna grupp.

Primärt kutana perifert T-cellslymfom UNS, primärt kutant gamma delta T-cellslymfom och primärt kutant aggressivt epidermotropt CD8+cytotoxiskt T-cellslymfom ingår i vårdprogrammet T-cellslymfom. Här nedan beskrivs primärt kutant akralt CD8+ T-cellslymfom.

Primärt kutant akralt CD8+ T-cellslymfom karaktäriseras av CD8+ atypiska medelstora cytotoxiska T-celler på akrala lokaler, framförallt öron, och har en god prognos.

REMISSVERSION

Morfologi	Tumören består av monotona medelstora celler med oregelbundna kärnor och små nukleoler. Ovanligt med mitoser. Reaktiva B-cellsinfiltrat eller folliklar kan ses i det atypiska infiltratet. Epidermis är oftast opåverkat. Adnexstrukturer är aldrig engagerade.
Immunfenotyp	CD3+, CD8+, TIA1+. CD4 är alltid negativ. CD2, CD5 och CD7, någon av dessa markörer kan saknas eller vara svaga. CD56, CD57 och CD30 är alltid negativa. Ki67 är låg (< 10 %).
Genetik	T-cellsreceptorgenens gammadel är monoklonalt rearrangerad.

8.4.1.5 Primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom

För gruppen primärt kutana perifera T-cellslymfom UNS beskrivs tre ovanliga provisoriska entiteter i WHO-EORTC klassifikationen för kutana lymfom; primärt kutant gamma delta T-cellslymfom, primärt kutant aggressivt epidermotropt CD8+cytotoxiskt T-cellslymfom och primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom. Primärt kutant akralt CD8+ T-cellslymfom är en ny preliminär entitet som har tillkommit till denna grupp.

Primärt kutant perifert T-cellslymfom UNS, primärt kutant gamma delta T-cellslymfom och primärt kutant aggressivt epidermotropt CD8+cytotoxiskt T-cellslymfom ingår i vårdprogrammet T-cellslymfom. Här nedan beskrivs primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom.

Primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom debuterar nästan alltid med en solitär lesion och där oftast lokaliserad till ansikte, hals eller överkropp. Sjukdomen har en benign klinik som ett pseudolymfom.

Morfologi	Intradermalt ses ett tätt diffust eller nodulärt infiltrat med tendens att infiltrera subcutis. Sparsam fokal epidermotropism kan ses. Cellerna är små till medelstora. En liten andel av cellerna kan vara pleomorfa. Nästan alltid ses en viss tillblandning av reaktiva CD8+ T-celler, B-celler, plasmaceller och histiocyter.
Immunfenotyp	CD3+, CD4+, CD8- och CD30-. Förlust av T-cellsantigen är ovanligt, förutom CD7. Oftast PD1+, BCL6+ och CXCL13+, vilka tyder på ursprung från T-FH-celler. Ki67 är låg.
Genetik	T-cellsreceptorn är oftast monoklonalt rearrangerad.

REMISSVERSION

8.4.2 Primära kutana B-cellslymfom

Primära kutana B-cellslymfom (CBCL) är en heterogen grupp av B-cellslymfom som manifesterar sig primärt i huden utan spridning vid diagnos. CBCL står för 20–25 % av hudlymfomen i västvärlden men är mer ovanliga i Asien. Det är viktigt att särskilja CBCL från motsvarande systemiska lymfom eftersom dessa har ett annat kliniskt förlopp, prognos och behandling.
I denna grupp ingår tre entiteter; primärt kutant marginalzonslymfom, primärt kutant follikelcenterlymfom och primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, leg-type.

8.4.2.1 **Primärt kutant marginalzonslymfom**

I WHO-boken [2] klassificeras PCMZL i kategorin extranodala marginalzonslymfom medan WHO-EORTC klassifikationen [11] separerar ut primärt kutant marginalzonslymfom som en egen entitet. Ses vanligtvis på bål eller armar som solitära eller grupperade papler eller noduli.

Morfologi	Fläckvisa, nodulära eller diffusa infiltrat. Infiltraten består av små lymfocyter, marginalzonsceller, lymfoplasmocytoida celler och plasmaceller, med tillblandning av centroblastlika eller immunoblastlika celler och många reaktiva T-celler. Reaktiva germinalcentra ses ofta, och omges många gånger av marginalzonsceller. Plasmaceller omger ofta marginalzonscellerna och ses dessutom många gånger i övre dermis. Germinalcentra koloniseras inte av B-celler och lymfoepiteliala lesioner förekommer inte som i andra marginalzonslymfom. I ovanliga fall ses endast plasmaceller.
Immunfenotyp	CD20+, CD79a+, BCL2+, CD5-, CD10-, CD23-. Vid färgning för CD21, CD23 eller CD35 ses nätverk av follikulära dendritiska celler. Reaktiva germalcentra är typiska fynd och är positiva för BCL6 och CD10 men negativa för BCL2.
Genetik	Monoklonalt rearrangemang av IG-genen föreligger men kan inte alltid påvisas med PCR.

REMISSVERSION

8.4.2.2 Primärt kutant follikelcenterlymfom

Primärt kutant follikelcenterlymfom ses vanligtvis i huvud- och bålregionen.

Morfologi	PCFCL visar ett perivaskulärt och periadnexalt växtmönster eller diffust. Epidermis är nästan alltid oengagerat. Infiltratet visar olika växtmönster; follikulärt, follikulärt och diffust eller enbart diffust. Fall med follikulärt växtmönster visar nodulära infiltrat i hela dermis nående ned till subcutis. Folliklarna kan vara vaga och visa en monoton proliferation av BCL6+ follikelcenterceller med tillblandning av CD21+/CD35+ nätverk av follikulära dendritiska celler. Folliklarna saknar ofta mantelzoner och fagocyterande makrofager samt har en låg proliferation. Reaktiva T-celler kan förekomma rikligt. Fall med ett diffust växtmönster brukar ofta ses med en monoton population av stora centrocyter med en blandning av centroblaster i varierande mängd. I ovanliga fall kan centrocyterna vara spolformade. I en del fall kan kvarvarande nätverk av CD21+/CD35+ follikulära dendritiska celler ses och i andra fall saknas dessa. Proliferationsgraden i PCFCL med diffust växtmönster är i allmänhet hög.
Immunfenotyp	CD20+, CD79a+, BCL6+. CD10 kan vara positiv i fall med follikulärt växtmönster men är oftast negativ i diffust växtmönster. BCL2 är negativ eller svagt positiv i en del centrocyter, men i flera studier har BCL2 rapporterats vara positiv i fall med partiellt follikulärt växtmönster. Vid CD10+ och BCL2+ celler bör alltid ett nodalt follikulärt lymfom med kutant engagemang misstänkas.
Genetik	Monoklonalt rearrangemang av IG-genen föreligger men kan inte alltid påvisas med PCR. I 10–40 % av fallen påvisas BCL2 rearrangemang med FISH.

8.4.2.3 Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, leg-typ

Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, leg-typ är nästan alltid lokaliserad till underbenen, men 10–15 % drabbar andra lokaler. Sjukdomen disseminerar ofta till andra icke-kutana lokaler.

Morfologi	Monotont diffust infiltrerande centro- och immunoblaster. Follikulära dendritiska nätverk saknas, få reaktiva T-lymfocyter. Ingen epidermotropism.
Immunfenotyp	CD20+, CD79a+, BCL2+, MUM1+, FOXP1+, MYC+, cIgM+. BCL2 och MUM1 saknas i cirka 10 % av fallen. BCL6 svagt positiv och CD10 vanligtvis negativ. Hög proliferation.
Genetik	Många likheter med DLBCL. Samma genetiska profil som DLBCL av typen ABC. FISH eller analys visar ofta translokation som rör MYC eller BCL6-generna. MYD88 L265P mutation ses i 60 % av fallen.

REMISSVERSION

KAPITEL 9

Stadieindelning och prognosfaktorer

9.1 Stadieindelning

9.1.1 Stadieindelning vid mycosis fungoides och Sézarys syndrom

Stadieindelningen är central för mycosis fungoides (MF) och Sézarys syndrom (SS) eftersom den både bestämmer utbredning och ger ett stort stöd i valet av behandling. Man får också god information om troligt förlopp. För stadieindelning används en tvåstegsmetod med först klassifikation enligt TNMB systemet, modifierat av ISCL och EORTC [30, 31], och sedan får man stadium beroende på utfallet i TNMB. Klonalitet anges för lymfkörtlar och blod.

REMISSVERSION

Stadieindelning enligt TNMB vid mycosis fungoides och Sézarys syndrom

T (hud)	
T1	begränsade lesioner av patch, papler och/eller plack < 10 % av hudytan.
T1a	endast patch
T1b	plack +/- patch
T2	lesioner med patch, papler och/eller plack > 10 % av hudyta.
T2a	endast patch
T2b	plack +/- patch
T3	en eller flera tumörer ≥ 1 cm diameter
T4	konfluerande erytem ≥ 80 % av hudytan
N (lymfkörtlar)	
N0	lymfkörtlar ej kliniskt avvikande och <1,5 cm
N1	kliniskt förstorade lymfkörtlar; reaktiva eller dermatopatiska
N2	kliniskt förstorade lymfkörtlar med histologiskt lymfom-engagemang
N3	Kliniskt förstorade lymfkörtlar med histologiskt lymfom-engagemang och påverkad nodal arkitektur
NX	kliniskt suspekta lymfkörtlar, histologi ej utförd
M (viscera)	
M0	inget visceralt engagemang
M1	påvisat visceralt engagemang, patologisk konfirmation krävs och organet specificerat
B (blod)	
B0	inga eller < 5 % av perifera lymfocyter är atypiska (Sézaryceller).
B0a	klonalitet negativ
B0b	klonalitet positiv
B1	”low blood tumor burden” > 5 % av perifera lymfocyter är atypiska (Sézaryceller), men uppnår inte kriterierna för B2
B1a	klonalitet negativ
B1b	klonalitet positiv
B2	”high blood tumor burden” ≥ 1000/µl Sézaryceller med positiv klonalitet

Patch = oavsett storlek, en lesion utan signifikant upphöjning eller induration jämfört med omgivande normal hud
Plack = oavsett storlek, en lesion som är upphöjd eller indurerad
Tumör = nodulär lesion ≥ 1 cm i diameter med djup infiltration av huden eller vertikal tillväxt

REMISSVERSION

Blodengagemang var ursprungligen inte med i stadieindelningen. Den rådande stadieindelningen bygger på manuell bedömning av blodbild. Tillgång till flödescytometri har förfinat diagnostiken, men i viss mån försvårat stadieindelning och olika bedömningar har förekommit. I en artikel 2018 [32] har EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) föreslagit absoluta värden av antingen CD4+CD7- eller CD4+CD26- där
B 0: < 250/µl
B 1: 250–1000/µl
B 2: ≥ 1000/µl och klonalitet

Stadieindelning T och M har ansetts vara de viktigaste prognostiska parametrarna för överlevnad, men nu inkluderas alltså även B i dessa.

Efter utfallet av TNMB inplaceras MF och SS i ett för dem specifikt stadiumsystem, en kombination av en romersk siffra och en stor bokstav, från IA till IVB.

Stadier från IIB och högre bedöms som avancerat stadium. Sézarys syndrom har stadium T4 N2/3/x M0 B2, det vill säga stadium 4.

Stadium och prognos vid mycosis fungoides och Sézarys syndrom [7]

Stadium	T	N	M	B	5-års DSS %
I A	1	0	0	0, 1	98
I B	2	0	0	0, 1	89
II A	1–2	1, 2	0	0, 1	89
II B	3	0–2	0	0, 1	50-80
III A	4	0–2	0	0	54
III B	4	0–2	0	1	48
IV A 1	1–4	0–2	0	2	41
IV A 2	1–4	3	0	0–2	23
IV B	1–4	0-3	1	0–2	19

DSS=Disease specific survival

Stadieindelning görs när diagnosen ställs och ska alltid finnas kvar. Man kan använda samma beräkningar senare i förloppet men då är det viktigt att man beskriver det som initialt stadium, maximalt stadium eller aktuellt stadium.

För stadieindelning av övriga primära kutana lymfom, förutom mycosis fungoides och Sézarys syndrom, finns en stadieindelning [33], men den används sällan i klinisk praxis.

REVISIONSVERSION

9.2 Kliniska prognosfaktorer

Den viktigaste prognostiska markören är stadium vid diagnos, vilket är mest undersökt vid MF och SS [5].

9.2.1 Mycosis fungoides och Sézarys syndrom

Viktig prognosfaktor är initialt stadium enligt TNMB (var god se 9.1stadieindelning). Det finns histologiska förändringar som är förknippat med sämre prognos såsom follikulotrop mycosis fungoides och mycosis fungoides med storcellstransformation med > 25 % CD30+ celler. Andra faktorer som kan påverka prognosen negativt är manligt kön, hög ålder, förhöjt LD och eosinofili.

9.2.2 Primärt kutana CD30+ lymfoproliferativa sjukdomar

Primärt kutant anaplastiskt storcelligt T-cellslymfom (PC-ALCL) och lymfomatoid papulos (LyP) utgör ett spektrum av primärt kutana CD30+ lymfom. Sjukdomsspektrumet har en god prognos. PC-ALCL har 90 % 10-årsöverlevnad trots kutana återfall, och LyP har nästan 100 % 10-årsöverlevnad. Det finns beskrivet att patienter med LyP har en liten risk att över tid utveckla MF, PC-ALCL eller Hodgkins lymfom.

9.2.3 Andra primära kutana T-cellslymfom

Både primärt kutant akralt CD8+ T-cellslymfom och primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom har god prognos och vanligen lokaliserad manifestation.

9.2.4 Primära kutana B-cellslymfom

Primärt kutant marginalzonslymfom och primärt kutant follikelcenterlymfom har ett indolent förlopp med en beräknad 5-årsöverlevnad > 95 %. Däremot har primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, leg type sämre prognos med en 5-års överlevnad på 36-45 % och ska behandlas och handläggas som ett aggressivt systemiskt B-cellslymfom.

REMISSVERSION

KAPITEL 10

Multidisciplinär konferens

Rekommendation

- En nationell multidisciplinär konferens (nMDK) för hudlymfom hålls en gång per månad.
- nMDK är öppen för alla remitterande kliniker i Sverige
- Vid nMDK deltar specialister inom dermatologi, onkologi, patologi samt kontaktsjuksköterska. Specialister från andra verksamheter kallas vid behov, till exempel barnonkolog.
- Alla patienter med hudlymfom behöver inte diskuteras på nMDK. Följande fall bör diskuteras på nMDK:
  - Patienter med diagnostiska oklarheter, till exempel patienter med trolig diagnos hudlymfom där diagnosen dock varit svår att bekräfta eller patienter där det är svårt att kartlägga vilken sorts hudlymfom det rör sig om.
  - Patienter med avancerad sjukdom, recidiv eller refraktär sjukdom för diskussion om utredning och val av behandling.

Tidiga och okomplicerade fall av hudlymfom kan handläggas av dermatolog, men vid behov sker diskussion på regional multidisciplinär konferens. Vid oklar diagnos, avancerad sjukdom, recidiv eller refraktär sjukdom rekommenderas diskussion på nMDK där dermatolog, onkolog eller hematolog, patolog och kontaktsjuksköterska medverkar. När behov föreligger bör aspekter angående cancerrehabilitering beaktas.

Nationell multidisciplinär konferens (nMDK) är en central del i cancervårdens nationella nivåstrukturering. Syftet med nMDK är att höja kvaliteten, skapa en mer jämlik vård i hela landet och öka kompetensen på respektive ort. nMDK hudlymfom startades maj 2020 och hålls en gång per månad. Diskussionen kan gälla diagnos, utredning eller behandling. Anmälan tas emot av ordförandecentrum som sedan sammanställer en lista över anmälda patienter inför nMDK. Anmälan ska innehålla information om vem som är ansvarig remittent och från vilken klinik, kön, ålder (ej personnummer), diagnos, kort anamnes och frågeställning. Det beslut som framkommer på konferensen dokumenteras sedan i journalen av remitterande läkare som även ansvarar för att informera patienten. Remitterande läkare dokumenterar även i journalen vilka kollegor som har medverkat på nMDK och anger respektive specialitet.

Anmälningsrutiner och remissmall till nMDK finns i bilaga 4 Anmälningsrutiner för nMDK hudlymfom och bilaga 5 Anmälan till nMDK hudlymfom.

REMISSVERSION

KAPITEL 11

Behandling av primära kutana T-cellslymfom

11.1 Behandlingsöversikt

Behandlingen varierar för olika typer av hudlymfom och olika stadier. Vårdprogrammets rekommendationer är förenliga med aktuella internationella guidelines [5-7, 28, 34, 35].

11.2 Behandling av mycosis fungoides och Sézarys syndrom

11.2.1 Bakgrund

Målet med behandlingen är att lindra symptomen och erbjuda en god livskvalitet, men samtidigt undvika behandlingsrelaterad toxicitet. Sjukdomskontroll och behandlingsresultat får vägas mot biverkningar av behandling. För många patienter, särskilt de med tidigt stadium, kan detta innebära exspektans eller enbart lokalbehandling av huden, så kallad skin-directed therapy (SDT). Behandlingen syftar i de allra flesta fall till så lång remission som möjligt, men inte till bot.

Det finns många behandlingar som kan ge remission och därmed symtomlindring. Behandlingsbeslutet grundas på en kombination av klinisk bild, toxicitet av behandlingen och resurstillgång. Den främsta kliniska grunden till behandlingsbeslut är sjukdomsstadium. Även internationellt är behandlingsvariationer stora. Behandling av mycosis fungoides och Sézarys syndrom indelas i skin-directed therapy (SDT) och systemisk behandling. SDT verkar direkt på huden och systemisk behandling är generellt verkande.

Strålbehandling kan vara kurativ vid tidig, lokaliserad sjukdom. Vid avancerad sjukdom kan allogen stamcellstransplantation i utvalda fall leda till lång remission eller bot, men det är en behandling förenad med stora risker och viss behandlingsrelaterad mortalitet. Aggressiv behandling, till exempel kombinationsbehandling med flera cytostatika, bör undvikas så länge som möjligt eftersom den ofta inte ger längre remission än mildare behandling. Generellt har lokalbehandling av huden och immunmodulering en större plats än cytostatikabehandling i jämförelse med nodala maligna lymfom.

REMISSVERSION

11.2.2 Rekommendation för val av behandling utifrån stadium vid mycosis fungoides och Sézarys syndrom

Val av behandling vid MF eller SS grundar sig huvudsakligen på stadium av sjukdomen. Förutom kliniskt stadium bör andra faktorer vägas in i behandlingsvalet, såsom follikulotropism och storcellig transformation i histologi. Tabeller nedan inkluderar stadieindelning och aktuell behandling ***utan inbördes rangordning*** utifrån svenska förhållanden [5, 7]. Efter tabellerna följer en genomgång av de olika behandlingarna.

Mycosis fungoides

Stadium	Första linjens behandling	Andra linjens behandling
IA, IB, IIA	Exspektans (stadium T1a) (+) Mjukgörande (++) Topikala kortikosteroider (++) UVB (+++) PUVA** (+++) Strålbehandling* (++)	Retinoider** (+++) Alfa-interferon** (+++) Re-PUVA** (++) Lågdos MTX (+) Strålbehandling* (++) TSEBT (+++)
IIB	Retinoider** (+++) Alfa-interferon** (+++) Lågdos MTX (+) Strålbehandling (++)	Cytostatikabehandling (++) Strålbehandling (++) Brentuximab vedotin (+++) TSEBT (+++) Allogen stamcellstransplantation**** (++)
IIIA-B	Retinoider** (+++) Alfa-interferon** (+++) ECP*** (++) Lågdos MTX (+) Strålbehandling (++)	Cytostatikabehandling (++) Strålbehandling (++) TSEBT (+++) Brentuximab vedotin (+++) Allogen stamcellstransplantation**** (++)
IVA-IVB (Se även Sézarys syndrom för IVA1)	Cytostatikabehandling (++) Strålbehandling (++)	Brentuximab vedotin (+++) Alemtuzumab (+) Allogen stamcellstransplantation**** (++)

* Om all sjukdom kan inkluderas i ett strålfält ge 2 Gy x 12.
** Retinoider och alfa-interferon kan ges som monoterapi eller kombineras och även ges tillsammans med PUVA.
*** ECP kan ges som monoterapi eller tillsammans med andra behandlingar.
**** Allogen benmärgstransplantation kan övervägas i enstaka exceptionella fall.

Sézarys syndrom

Första linjens behandling	Andra linjens behandling
ECP (++) Retinoider och/eller IFN-alfa i kombination med ECP eller PUVA (+++) Lågdos MTX (+) Klorambucil + prednisolon (+)	Cytostatikabehandling (++) Brentuximab-vedotin (+++) Alemtuzumab (+) Allogen stamcellstransplantation**** (++)

11.2.3 Genomgång av behandlingar vid mycosis fungoides och Sézarys syndrom

11.2.3.1 **Exspektans**

Exspektans rekommenderas endast hos välinformerade patienter med stadium T1a.

11.2.3.2 **Skin-directed therapy**

11.2.3.2.1 Mjukgörande behandling

Symtom vid hudlymfom kan lindras med topikal barriärskyddande behandling och dessutom kan risken för infektioner i huden minskas. Vid hudinfektion ses ibland försämring av hudlymfom, vilket stärker det allmänna rådet att ordinera daglig användning av mjukgörande kräm som förbättrar hudbarriären och därmed minskar infektionsrisken. [24, 36-38]

11.2.3.2.2 Topikala glukokortikoider

Rekommendation

Starka topikala glukokortikoider har visat god effekt som basbehandling vid MF/SS, som initial behandling och som tillägg vid senare stadier med god symtomlindrande effekt.

Beroende på lokal, patientens ålder och klinisk presentation av sjukdomen kan topikala glukokortikoider med varierande styrka (grupp I är mildast och grupp IV starkast) och olika beredningsformer (kräm, salva eller kutan lösning) användas. God effekt fås med starka topikala glukokortikoider (grupp III och IV) med RR (response rate) > 90 % och med minimala biverkningar [5, 39]. Topikala glukokortikoider kan användas som monoterapi vid stadium IA och som tilläggsbehandling vid senare stadier [5]. Intermittent behandling kan övervägas med applikationfrekvens 1–2 gånger dagligen tills effekt uppnås och efter det nedtrappning.

11.2.3.2.3 Ljusbehandling

Rekommendation

Ljusbehandling med UVBTL01 och PUVA har visat god effekt vid MF/SS i olika stadier, ensamt eller i kombination med andra behandlingar och rekommenderas som förstahandsbehandling. Behandlingen ges under avgränsade perioder både tidigt och senare i sjukdomsförloppet.

REMISSVERSION

Olika typer av ljusbehandling rekommenderas såsom ultraviolett B (UVB, 290–315 nm), smalspektrum UVB (TL-01/ 311 nm), UVA1 (340–400 nm) eller PUVA som är psoralen + UltraViolett A (320–340 nm). Ljusbehandling kan kombineras med retinoider, alfa-interferon eller MTX. Fallbeskrivningar finns med effekt av fotodynamisk terapi (PDT) och excimer laser. Underhållsbehandling med ljus kontinuerligt under flera år ska helst undvikas. [24, 26, 27]. UVBTL01 och PUVA rekommenderas som första linjens behandling vid stadium IA-IIA och som kombinationsbehandling vid mer avancerade stadier.

Ljusbehandling med UVB

Bredband UVB (290–315 nm) och smalspektrum UVB så kallad TL01 (311 nm), har använts i behandling av MF sedan 1980- respektive 90-talet. UVB har immunosuppressiv och antiproliferativ effekt. UVBTL01 är förstahandsbehandling vid tidigt MF vid hudtyp 1 och 2 [40]. UVBTL01 har bättre effekt vid patches än plack.

UVBTL01 ges 3 gånger per vecka med startdos på 0,10-0,33 J/m^2 och höjning vid varje behandling med 0,05-0,40 J/cm^2. Start- och höjningsdos är avhängiga av hudtyp. Behandlingstradition i Sverige vid UVBTL01 är något lägre start- och höjningsdos än internationellt [41-43].

Ljusbehandling ges tills 100 % utläkning eller platå i det kliniska svaret, vanligtvis upp till cirka 30 behandlingar under 2-3 månader och utvärderas med en klinisk kontroll. Härefter kan man överväga oförändrad ljusbehandling i ytterligare ca 1-3 månader. Därefter är det omdiskuterat om ljusbehandlingen ska gradvis nedtrappas/utglesas, men i nuläget rekommenderar vårdprogramgruppen att ljusbehandling avslutas [41-43].

Negativa effekter kan vara erytem, ödem, blåsbildningar, klåda, reaktivering av herpes simplex och på lång sikt kan risken för hudcancer öka. UVBTL01 är lika effektiv som PUVA med cirka 60 % respons vid tidiga former av MF [44].

Antal behandlingar per behandlingsomgång samt total antal behandlingar genom åren bör anges i journalen. Maximalt antal behandlingar med UVBTL01 vid hudlymfom är inte helt fastställt, men vid benigna dermatoser, såsom psoriasis, är det maximala antalet behandlingar 50 per år och totalt 400 behandlingar under en livstid.

Ljusbehandling med PUVA

PUVA (psoralen + UVA) är en effektiv behandling som använts för behandling av MF sedan 1970-talet. Behandling kan ges som tablett-PUVA eller bad-PUVA, där det senare är ett bra alternativ när tablett-PUVA inte kan ordineras. Vid tablett-PUVA ges per oralt 8-methoxypsoralen 0,6 mg/kg (licenspreparat tablett Oxsoralen 10 mg) 1-2 timmar före ljusbehandling. Vid bad-PUVA ges bad med 8-methoxypsoralen 0,625 mg/liter (lösning med 8-methoxalen 1,25 mg/ml spädes enligt följande: 1 ml 8-methoxalen/2 liter vatten) under 15 minuter och härefter ges UVA. Fördelen med bad-PUVA är färre biverkningar än med tablett-PUVA [45]. Behandlingen har immunosuppressiv effekt även djupare i huden. UVBTL01 och PUVA kan ges till alla hudtyper, men vid hudtyp ≥ 3 kan PUVA ha bättre effekt. PUVA är att föredra vid tjockare plack, follikulär MF, vid ovanliga subtyper som pagetoid reticulos och granulomatös slack skin och vid uteblivet svar på UVBTL01. Vid avancerad sjukdom kan kombinationsbehandling övervägas. Vid stadium IA/IIA ses komplett remission hos 70–90 % av patienterna och 30–50 % kan förbli återfallsfria i >10 år.

REMISSVERSION

PUVA ges 2 gånger per vecka med minst 48 timmars mellanrum med startdos 0,5-3 J/cm^2 och med höjning vid varje behandling med 0,3-1 J/cm^2. Start- och höjningsdos är avhängiga av hudtyp. Vid erytrodermi rekommenderas lägre startdos och höjningsdos på grund av risk för ljusreaktion. Ljusbehandling ges i ca 3-4 månader tills 100 % utläkning eller platå i det kliniska svaret och utvärderas med en klinisk kontroll. Därefter är det omdiskuterat om ljusbehandlingen ska gradvis nedtrappas/utglesas, men i nuläget rekommenderar vårdprogramgruppen att ljusbehandling avslutas. Kumulativ dos > 100 J/cm^2 rekommenderas under en behandlingsomgång vilket innebär cirka 3–4 månaders behandling [41-43].

Biverkningar vid PUVA kan vara illamående, erytem, fototoxisk reaktion och klåda och på lång sikt kan risken för hudcancer öka [46]. Risken för att utveckla hudcancer är något högre efter behandling med PUVA jämfört med UVBTL01 [43, 47, 48].

Antal behandlingar per behandlingsomgång samt total antal behandlingar genom åren bör anges i journalen. Maximalt antal PUVA behandlingar vid hudlymfom är inte helt kartlagt men för benigna dermatoser, såsom psoriasis, är antal behandlingar under en livstid begränsat till 200 behandlingar.

Ljusbehandling med UVA1 (340–400 nm)

Erfarenheten av behandling med UVA1 vid mycosis fungoides är begränsad, men det finns fallrapporter om högdos UVA1 [49]. UVA1 penetrerar bättre än UVB, inducerar apoptos av maligna lymfocyter, ges i högdos, 80-100 J/cm^2, 3–5 gånger per vecka. Lindriga biverkningar såsom lätt rodnad, hyperpigmentering, klåda och torr hud förekommer. Behandlingen kan även fungera vid erytrodermisk MF. Behandlingen kräver en special UVA1-box och finns därför inte på alla kliniker i landet.

Kombinationsbehandling

Kombinationsbehandling, så kallad Re-UVB, Re-PUVA, innebär att UVB eller PUVA kombineras med retinoider. Ljusbehandling kan även kombineras med alfa-interferon eller MTX. Retinoider minskar tjocklek av epidermis och därmed förstärks UV-penetration i huden och därmed kan bättre respons uppnås. På så sätt kan man reducera totalt antal PUVA-behandlingar och med det kumulativ UV-dos. Vid tidig MF finns inga hållpunkter för att kombinationsbehandling är bättre än monoterapi.

Fotodynamisk terapi (PDT)

PDT med metylaminolevulinat (MAL PDT) eller aminolevulinsyra (ALA PDT) är ingen etablerad behandlingsmetod, men fallstudier har visat effekt vid lokaliserade förändringar, med god tolerabilitet och kosmetik [50].

Excimer ljus/laser

Excimer ljus/laser är ingen etablerad behandlingsmetod. Fallstudier med excimer ljus/laser (308±2 nm) har visat effekt på isolerade lesioner eller palmoplantar lokalisation.

11.2.3.2.4 Strålbehandling

Se kapitel 13 om strålbehandling.

REMISSVERSION

11.2.3.2.5 Helkroppsbestrålning med elektroner (Total skin electron beam therapy =TSEBT)

Se kapitel 13 om strålbehandling.

11.2.3.2.6 Topikalt mechlorethamine (mustin)

Behandlingen används vid stadium IA-IIA i en del länder i Europa och USA [7]. Det finns en topikal beredning av chlormethine (Ledaga) som är godkänd av EMA sedan 2017. Ledaga är tillgänglig i Sverige sedan 2020, men erfarenhet av användning är begränsad i Sverige.

11.2.3.2.7 Topikalt bexaroten

Behandlingen är inte tillgänglig i Sverige eller Europa, men är godkänd i USA vid stadium IA och IB [7].

11.2.3.3 **Systemisk behandling**

11.2.3.3.1 Retinoider

> **Rekommendation**
>
> Retinoider har visat effekt vid MF och Sézarys syndrom och kan användas när SDT är otillräcklig.

Översikt

Retinoider är en grupp vitamin A-besläktade läkemedel med immunomodulerande effekt. Den mest använda retinoiden sedan flera decennier är acitretin, ofta i kombination med UV-behandling.

Bexaroten är den enda retinoiden som har indikationen CTCL och används från stadium IB om standardbehandling med SDT inte har tillräcklig effekt. Det finns viss erfarenhet av att använda andra retinoider, såsom isotretinoin och alitretinoin. Retinoider har överlag en måttlig effekt med relativt säker biverkningsprofil och används därför ofta under längre tid som monoterapi eller i kombination med annan behandling. Behandling med bexaroten har högre evidensgrad jämfört med övriga retinoider. Det finns dock lång klinisk erfarenhet av acitretin, som visat effekt vid huvudsakligen tidiga stadier av MF där SDT har gett otillräcklig effekt.

Bexaroten kan användas till tidiga och avancerade stadier av MF och SS med dokumenterad effekt.

Alla retinoider är fosterskadande och kvinnor i fertil ålder ska använda säkra preventivmedel under behandlingen. Efter avslutad behandling ska preventivmedel fortsatt användas under en månad efter avslutad behandling med bexaroten, alitretinoin och isotretinoin, och under tre år efter avslutad behandling med acitretin.

De vanligaste biverkningarna med retinoider är torr hud, torra slemhinnor samt förhöjda blodlipider. Bexaroten har något fler biverkningar, med bland annat central hypotyreos. Generellt är biverkningarna för retinoider dosberoende och reversibla efter utsättande. [7, 51, 52]

Bexaroten

Bexaroten har i studier kunnat inducera apoptos hos CTCL-celler och minska tumörcellers förmåga till migration och invasion.

REMISSVERSION

Bexaroten används huvudsakligen vid avancerat stadium av MF (IIB–IV) och SS. Dessutom kan bexaroten övervägas vid tidiga stadier (IB–IIA) där SDT haft otillräcklig effekt, och vid follikulotrop MF, storcellig transformation eller blodengagemang.

Rekommenderad dos vid behandling med bexaroten är 300 mg/m^2/dag. På grund av biverkningar kan måldosen vara svår att uppnå. Lämpligen påbörjas behandlingen med 150 mg/m^2/dag i 2–4 veckor och sedan ökas dosen till 300 mg/m^2/dag om biverkningarna är tolerabla. Patienter som har nått sin måldos men som har utvecklat besvärliga biverkningar, har tålt behandlingen bättre när man minskar till lägre dos och senare trappar upp behandlingen igen.

En effekt av bexaroten kan ses efter tidigast 4 veckor och mediantiden till respons är cirka 8 veckor. Tid till effekt kan dock dröja och man bör därför vänta 3–6 månader innan man gör en utvärdering. Cirka 50–75 % av patienterna kan förväntas svara på behandling med bexaroten. Responsduration på 6–21 månader har angivits.

Alla patienter får förr eller senare subklinisk eller klinisk central hypothyreos, och därför rekommenderas insättning av levothyroxin 50 mikrogram dagligen vid behandlingsstart. Thyroideaprover monitoreras regelbundet och substitutionen kan vid behov höjas med 25 mikrogram. En annan förväntad biverkan är förhöjda triglycerider och ibland LDL-kolesterol. Insättning av fenofibrat eller atorvastatin kan övervägas vid behandlingsstart, och i samtliga fall där coronarsjukdom föreligger. Blodfettssänkning med gemfibrozil bör undvikas på grund av interaktion med bexaroten. Andra biverkningar som rapporterats är yrsel, asteni, huvudvärk, klåda, samt torra slemhinnor och ögon. Anemi och leukopeni kan också utvecklas, men vanligen först efter längre tids behandling. [53-56]

Provtagning enligt bilaga 3 Provtagningsschema.

Acitretin

Acitretin har visat effekt på epidermal utmognad och deskvamation samt immunomodulering av T-celler i huden och har givits vid MF IA-IIA där sedvanlig SDT ej har haft tillräcklig effekt. Acitretin ges ofta i kombination med PUVA eller UVB.

Dosering: 10-50 mg/dag. Dosen titreras upp med 5-10 mg varannan vecka till optimal effekt, ofta 20-30 mg dagligen. Om besvärande biverkningar tillstöter går man ner i dos och bibehåller den tolerabla dosen.

Retrospektiva studier och klinisk erfarenhet har visat effekt men osäkerheten är stor vad gäller hur stor respons man kan vänta sig. Troligtvis bör man på samma sätt som vid acitretinbehandling av psoriasis utvärdera effekten efter tidigast 2 månader och eventuellt förvänta sig ytterligare effekt upptill 6 månader.

Förekommande biverkningar är torr hud, torra slemhinnor, förhöja lipider och levervärden, håravfall och förhöjt HbA1c. Dekliva ödem vid högre doser. [57]

Provtagning enligt bilaga 3 Provtagningsschema.

Alitretinoin

Alitretinoin är ett licensläkemedel som är godkänt i flera länder med behandlingsindikationen handeksem och har i några fallserier visat lovande effekt vid både MF stadium IB–III och vid SS. Studierna är dock för små för att ligga till grund för säkra rekommendationer men med tanke på en gynnsam biverkningsprofil kan läkemedlet övervägas när övriga retinoider av olika orsaker inte är lämpliga.

REMISSVERSION

Alitretinoin ges i dosen 30 mg/dag. I några studier har man sett effekt efter 1–2 månader och fortsatt sjukdomsförbättring på alitretinoin har setts i upptill 5 månader. Rapporterade biverkningar är huvudvärk de första behandlingsveckorna, förhöjda lipider och levervärden. Mindre vanliga biverkningar är bland annat förhöjt HbA1c och hypothyreos [58, 59].

Provtagning enligt bilaga 3 Provtagningsschema.

Isotretinoin

Isotretinoin var den första retinoiden som prövades vid kutana T-cellslymfom och har framför allt använts vid follikulotrop MF trots något svagt evidensläge. Isotretinoin kan framför allt övervägas hos unga patienter.

Dosering: 0,2-1 mg/kg/dag.

I studier har man sett effekt efter cirka 2 månader och responsduration har beskrivits upp till 28 månader [60].

Provtagning enligt bilaga 3 Provtagningsschema.

Retinoider kombinerade med UV-behandling

Vid tillägg av acitretin till ljusbehandling blir det möjligt att använda lägre UV-doser, med mindre risk för att utveckla skivepitelcancer. Man har konstaterat effekt men kan utifrån evidensläget inte avgöra om det finns någon behandlingsfördel med kombinationen acitretin jämfört med PUVA i monoterapi. Behandlingskombinationen är fortfarande vanlig till följd av mångårig god erfarenhet. I en randomiserad studie där behandling med bexaroten och PUVA jämfördes med monoterapi PUVA lyckades man inte visa någon fördel med att kombinera de två behandlingarna.

Isotretinoin samt alitretinoin har inte studerats i samma utsträckning vad gäller kombination med UV-ljus men används i vissa länder på grund av preparatens något lindrigare biverkningsprofil [61].

Retinoider kombinerade med alfa-interferon

Vid otillräcklig effekt av enbart retinoider kan man överväga kombination med alfa-interferon, framför allt om man inte kan ge PUVA eller om det är kontraindicerat. Underlaget till denna rekommendation är något svagt och bygger främst på erfarenhet. [61].

Retinoider i kombination med övriga behandlingar

Allt fler rapporter publiceras där svårbehandlade patienter ordinerats nya och gamla kombinationer av skin-directed therapy och systemiska behandlingar. Retinoider går ofta utmärkt att behålla under ECP och kan eventuellt ha adderande effekt. I de fall man provar att kombinera bexaroten med lågdos metotrexat är den kliniska erfarenheten att man oftast på grund av biverkningar får gå ner lite i dygnsdos av det ena preparatet alternativt båda två. I enstaka fall har man även kombinerat bexaroten med två eller tre behandlingar såsom ECP, TSEBT, alfa-interferon och PUVA. Evidensläget är emellertid för osäkert för att kunna ge någon rekommendation av dessa kombinationer [7, 51, 52, 62, 63].

REMISSVERSION

11.2.3.3.2 Alfa-interferon

Rekommendation

Alfa-interferon ges s.c tre gånger per vecka alternativt pegylerat alfa-interferon s.c en gång per vecka har visat effekt vid avancerad MF, men kan vara svårt att använda pga biverkningar (++).

Alfa-interferon är ett cytokin med antitumorala och immunomodulerande egenskaper. Vanliga doseringar är 3–5 miljoner enheter (MU) s.c dagligen eller tre gånger per vecka. Behandlingen startas ofta med 3 MU tre gånger per vecka med doseskalering till 5 MU tre gånger per vecka men inte högre. Pegylerat alfa-interferon är likvärdigt och ges en gång per vecka. Pegylerat alfa-interferon 2a (Pegasys) doseras i början 90–135 µg s.c en gång per vecka med dosökning upp till 180 µg s.c en gång per vecka beroende på patientens ålder, vikt och allmänna status. Pegylerat alfa-interferon 2b (PegIntron) med dosering i början 50–80 µg s.c en gång per vecka med dosökning upp till 120 eller 180µg s.c en gång per vecka.

Små och heterogena studier försvårar bedömningen av effekten av alfa-interferon, där andelen remissioner varierar mellan 0 till 80 % utan korrelation till dos. Responsen är högre i tidiga stadier och vid högre doser av alfa-interferon. Effekten brukar komma efter cirka 3–4 månaders behandling. Behandlingen bör avslutas om ingen effekt påvisas efter 6 månader.

Hos patienter med god respons och tolerabla biverkningar kan interferonbehandling leda till långvarig sjukdomskontroll. Biverkningarna är dosberoende och det största kliniska problemet är influensaliknande symptom, hypotyreoidism, anorexi och nedstämdhet. Risken för nedstämdhet ökar med stigande ålder. Trötthet, pancytopeni, transaminasstegring och tendens till autoimmuna sjukdomar är andra biverkningar som kan vara besvärliga.

Provtagning enligt bilaga 3 Provtagningsschema.

Det finns rapporter om att effekten ökar om alfa-interferon kombineras med PUVA [64]. Alfa-interferon kan kombineras med extrakorporeal fotoferes, PUVA (++) och retinoider [55, 65, 66].

11.2.3.3.3 Cytostatikabehandling

Rekommendation

Cytostatikabehandling har visat effekt vid MF och SS. Lågdos metotrexat kan ges i kontinuerlig dosering 15-25 mg/vecka (++). Pegylerat liposomalt doxorubicin 20 mg/m^2 varannan v (++) och gemcitabin kan vara behandlingsalternativ.

Översikt

Lågdos metotrexat är den mest använda cytostatikabehandlingen. Den är vältolerabel och används kontinuerligt i veckovisa doser. Annan cytostatikabehandling har ofta god respons, men resulterar i kortvarig remission. Pegylerat liposomalt doxorubicin och gemcitabin har en tolerabel biverkningsprofil och responsduration på cirka 4–6 månader. Kombinationsbehandling med flera cytostatika, såsom CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison), har inte visat bättre effekt men risken för biverkningar är högre och det är därför en behandling som i det längsta bör undvikas [67].

REMISSVERSION

Metotrexat (MTX)

MTX är en folsyra-antagonist som hämmar celldelningen. Lågdosbehandling med MTX har en immundämpande effekt och det finns omfattande erfarenhet av den behandlingsmodellen vid psoriasis och reumatoid artrit. Trots att lågdosbehandling med MTX 10–25 mg per oralt givet 1 dag i veckan är en vanlig behandling vid MF och SS finns det bara ett fåtal studier. I några rapporter har MTX vid MF eller SS kombinerats med bexaroten eller alfa-interferon, men inga jämförande studier finns. Förekommande biverkningar är få men kan vara huvudvärk, illamående, leverpåverkan, benmärgspåverkan eller pneumonit. Folsyra 5 mg kan ges 24 timmar efter MTX för att mildra biverkningar. MTX ska inte ges under graviditet.

Provtagning enligt bilaga 3 Provtagningsschema.

Pegylerat liposomalt doxorubicin

Behandlingen ges i en dos av 20 mg/m^2, varannan vecka och man har då sett ett behandlingssvar (komplett eller partiell respons) hos 40–80 % av patienterna med en duration på cirka 6 månader [68].

Biverkningar i form av påtaglig benmärgspåverkan är ovanliga vid behandling med pegylerat liposomalt doxorubicin, men man kan se hudbiverkningar i form av palmoplantar erytrodysestesi, det vill säga smärtsamma rödfläckiga utslag i handflator och på fotsulor. Pyridoxin i en dos av 50–150 mg har ibland använts som profylax, men viktigast är att inte utsätta händer och fötter för överdriven hetta eller värme. Förlängt dosintervall kan också hjälpa.

Gemcitabin

Gemcitabin ges ofta i en dos av 1 000–1 200 mg/m^2, en gång i veckan, tre veckor i rad (dag 1, 8 och 15) och start av ny behandlingsomgång på dag 28. Behandlingssvar ses i upp till 70 %. Hematologiska biverkningar är vanliga, speciellt om patienten tidigare fått flera linjers behandling [69, 70].

Klorambucil

Klorambucil är en peroral alkylerare, som kan användas vid indolenta lymfom, med eller utan steroider. Olika doseringsregimer finns.

11.2.3.3.4 Immunterapi

Brentuximab vedotin

> **Rekommendation**
>
> Brentuximab-vedotin 1,8 mg/kg var tredje vecka kan övervägas vid CD30-uttryckande sjukdom som sviktat på annan systemisk behandling.

Brentuximab vedotin (BV) är en monoklonal anti-CD30-antikropp konjugerad med ett cytostatikum (vedotin). CD30 uttrycks i primära kutana anaplastiska storcelliga lymfom och ibland vid MF, särskilt vid transformerad sjukdom. Behandlingen ges i en dos av 1,8 mg/m^2 iv var tredje vecka i maximalt 16 doser. Perifer neuropati är en vanlig biverkan som kan ha stor inverkan på patientens välmående och därför är viktig att vara observant på.

REMISSVERSION

Jämfört med peroral metotrexat eller bexaroten har man i en fas III-studie sett en signifikant bättre respons som bestod i minst 4 månader (56 % jämfört med 12 % i kontrollgruppen). Även progressionsfri överlevnad skiljde sig markant mellan grupperna (15,9 jämfört med 3,5 mån) [71]. Behandlingsrespons har uppnåtts oavsett CD 30-uttryck, men vid mycket låga nivåer (< 5 %) har en sämre respons observerats [72].

Tandvårds- och läkemedelsverket (TLV) har godkänt användandet av brentuximab vedotin, men Rådet för nya terapier (NT-rådet) har valt att inte göra någon ”cost-benefit”-analys vilket gör att beslut om behandling får göras lokalt.

Mogamulizumab

Rekommendation

Behandling med mogamulizumab kan övervägas vid MF/SS där sjukdomen sviktat på generell behandling men erfarenheterna är begränsade.

NT-rådet kommer att avge en rekommendation gällande mogamulizumab. Ärendet är under utredning. Rekommendationen är därför att avvakta med användning i väntan på beslut.

Mogamulizumab är en monoklonal antikropp riktad mot C-C kemokinreceptor 4 (CCR4), som uttrycks på T-lymfocyter. Antikroppen har blivit godkänd av EMA 2018 och är tillgänglig i Sverige sedan 2020. I en stor randomiserad fas 3 studie hos patienter med svikt på generell behandling jämfördes behandling med antikroppen med vorinostat, som är en peroral histondeacetylashämmare registrerad i USA men inte i Europa [73]. Man fann en förlängd progressionsfri överlevnad (cirka 8 versus 3 månader) och respons (35 % versus 6 %) vid behandling med antikroppen. Mogamulizumab kan vara ett behandlingsalternativ vid recidiverande MF eller SS efter svikt på systemisk behandling, särskilt vid blodengagemang såsom vid SS. NT-rådet kommer att avge en rekommendation gällande mogamulizumab. Ärendet är under utredning. Rekommendationen är därför att avvakta med användning i väntan på beslut.

Alemtuzumab

Alemtuzumab är en antikropp riktad mot CD52, som uttrycks på normala och maligna B- och T-celler. Indikation finns bara för behandling av multipel skleros, men man kan få tillgång till läkemedlet för behandling av MF eller SS via licensförfarande och kontakt med tillverkare eller distributör.

Effekt ses framför allt hos patienter med erytrodermi och/eller leukemisering och behandlingen kan i enstaka fall ges som en brygga till allogen stamcellstransplantation. Risken för immunsuppression och opportunistiska infektioner är hög och CMV bör monitoreras under behandlingen. Behandlingsprofylax med aciklovir och trimetoprim-sulfonamid rekommenderas.

Lågdosbehandling med 10–30 mg sc tre gånger i veckan under maximalt 12 veckor rekommenderas i första hand. Optimal längd på behandlingen har inte fastställts.

REMISSVERSION

11.2.3.3.5 Extracorporeal fotoferes (ECP)

Rekommendation

Extracorporeal fotoferes (ECP) är av värde hos selekterade patienter framför allt vid SS och erytroderm MF (++). ECP är resurskrävande med begränsad tillgång. ECP kan kombineras med annan behandling såsom retinoider och/eller alfa-interferon (++).

Extracorporeal fotoferes är en första linjensbehandling vid erytrodermisk MF och SS. Verkningsmekanismerna är inte helt klarlagda men sammantaget fås en stimulering av cytotoxiska och regulatoriska tumörhämmande celler. Inga randomiserade studier finns men det föreligger data från mer än 1 000 publicerade patientfall världen över.

Vid ECP behandlas patienten i tre steg:

1) Patientens vita blodkroppar avskiljs med en cellseparator, det vill säga leukaferes. De röda blodkropparna återtransfunderas, medan de vita blodkropparna överförs till en bestrålningsenhet där de inkuberas med methoxsalen (8-MOP).
2) De vita blodkropparna bestrålas med UVA.
3) Den bestrålade suspensionen återförs till patienten.

Behandlingen ges två gånger i veckan, varannan till var fjärde vecka och utvärdering görs var tredje månad. 2/3 av patienterna svarar på behandlingen varav cirka 20 % med komplett remission.

Optimala förutsättningar för respons på ECP är:

- Erytrodermi
- Sjukdomsduration < 2år
- Ingen uttalad lymfadenopati/organengagemang
- Leukocyter < 20 $x10^9$ /liter
- Cirkulerande Sézaryceller 10–20 %
- Nära normalt antal cytotoxiska CD8+ celler
- Ingen tidigare intensiv cytostatikabehandling

Extracorporeal fotoferes kan dock övervägas till patienter som tidigare fått cytostatika.

Extracorporeal fotoferes ger inga nämnvärda biverkningar och kan kombineras med andra modaliteter såsom alfa-interferon, retinoider och PUVA. Huruvida ECP ensamt eller i kombination är bättre än andra tillgängliga behandlingar är inte klarlagt. ECP finns tillgänglig i alla universitetssjukhus utom Örebro [74].

REMISSVERSION

11.2.3.3.6 Stamcellstransplantation

> **Rekommendation**
>
> Allogen stamcellstransplantation är ett alternativ för selekterade, yngre patienter med sjukdomskontroll efter flera linjers behandling. Behandlingen syftar till bot men innebär risk för mortalitet och bestående morbiditet (++).

Autolog stamcellstransplantation

Vid behandling med autolog stamcellstransplantation uppnås endast kortvariga remissioner därför rekommenderas inte denna behandling.

Allogen stamcellstransplantation

Allogen stamcellstransplantation är en immunologisk behandling som har resulterat i långvariga remissioner och även bot hos patienter med svårbehandlad MF eller SS. Långtidsuppföljning visar en overall survival (OS) på 44 % efter 7 år, men också en betydande behandlingsrelaterad mortalitet och risk för bestående morbiditet [75].

Vid reducerad konditionering ser man färre komplikationer inkluderande behandlingsrelaterad mortalitet och lägre grad av graft versus host disease (GvHD), men likvärdig effekt som vid myeloablativ konditionering.

Endast utvalda unga patienter i fysiskt god kondition, med avancerad sjukdom och en god respons på induktionsbehandling kan bli aktuella för allogen stamcellstransplantation.

11.2.3.3.7 Histondeacetylashämmare

Histondeacetylashämmare (HDACi) är en grupp substanser som påverkar DNA via epigenetisk modifiering. I Europa är ingen HDACi godkänd, men tre läkemedel (vorinostat, romidepsin och belinostat) är registrerade i USA för behandling av T-cellslymfom. Individuell licens behövs om man avser att använda något av medlen. Respons uppnås i cirka 30 % och behandling kan övervägas i särskilt utvalda fall.

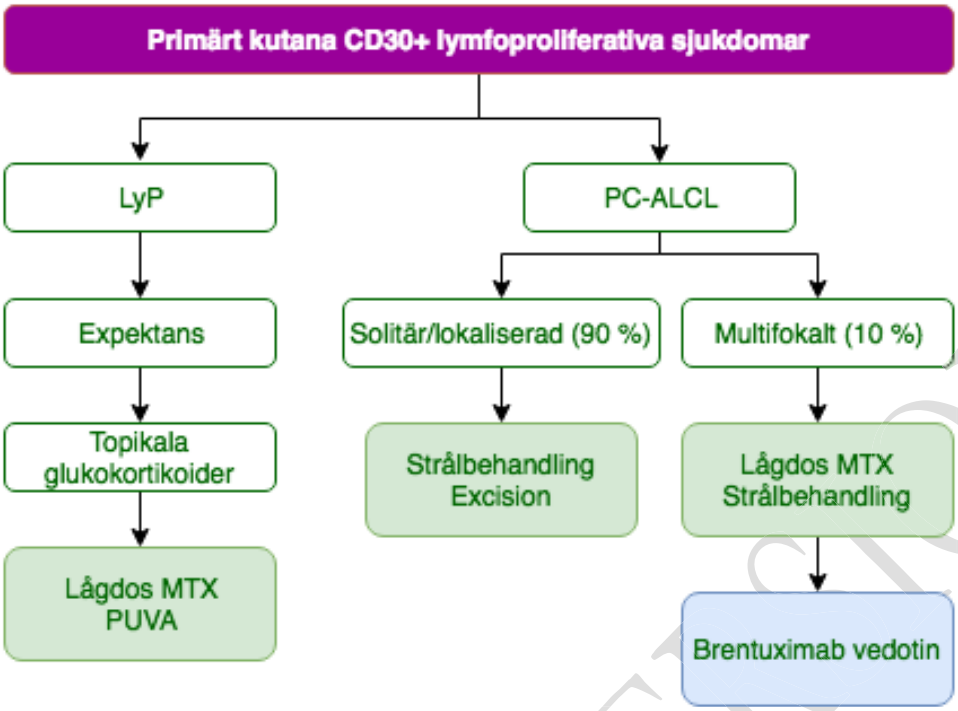
11.3 Behandling av primära kutana CD30+ lymfoproliferativa sjukdomar

11.3.1 Översikt

I denna grupp ingår primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom (PC-ALCL) och lymfomatoid papulos (LyP). Behandlingsriktlinjer vid primära kutana CD30+ lymfoproliferativa sjukdomar grundar sig på konsensus från expertgrupper och aktuella internationella guidelines [5, 34, 76].

REMISSVERSION

Figur: Behandlingsöversikt för CD30+ lymfoproliferativa sjukdomar



Behandlingsöversikt modifierad utifrån [5].

11.3.2 Behandling av primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom

Rekommendation

Vid solitära lesioner av kutant anaplastiskt storcelligt lymfom (C-ALCL) är strålbehandling eller kirurgisk excision förstahandsbehandling. Vid multifokal C-ALCL rekommenderas lågdos MTX eller strålbehandling. Hos patienter med behandlingsrefraktär multifokal eller extrakutan C-ALCL rekommenderas behandling med brentuximab-vedotin (+++) eller cytostatika (++).

Primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom (PC-ALCL) har en god prognos med 10-årsöverlevnad på nästan 90 %. Merparten av patienterna med PC-ALCL har enstaka eller lokaliserade tumörer eller noduli där förstahandsbehandling är strålbehandling eller kirurgiskt radikal excision. Ingen evidens finns för att postoperativ strålbehandling skulle ha en bättre effekt än enbart kirurgi. Det finns ingen konsensus för kirurgiska marginaler. Om spontan komplett remission förekommer behövs ingen ytterligare behandling. Oavsett val av behandling förekommer återfall hos upp till 60 % av patienterna. Patienterna med multifokala lesioner i huden rekommenderas behandling med lågdos metotrexat 5–20 mg per oralt en dag per vecka eller strålbehandling vid ett fåtal lesioner. Brentuximab vedotin (BV) har i en studie visat bättre effekt än standardbehandling med metotrexat eller bexaroten vid PC-ALCL [71]. BV bör övervägas vid multifokala lesioner refraktära mot annan behandling eller vid spridning utanför huden. Cytostatikabehandling är endast indicerad hos patienter med extrakutan sjukdom eller vid snabbt tillväxande hudtumörer [34]. För utförlig information om MTX och PUVA var god se behandlingsavsnitt för MF/SS. För utförlig information om strålbehandling var god se kapitel 13 Strålbehandling vid primära kutana lymfom.

REMISSVERSION

11.3.3 Behandling av Lymfomatoid papulos

Rekommendation

Exspektans kan övervägas vid få lesioner av LyP. Vid utbredd LyP kan topikala steroider, lågdos MTX (++) eller PUVA rekommenderas.

Lymfomatoid papulos (Lyp) har en utmärkt prognos med en 10-årsöverlevnad på nästan 100 %. LyP kan histologiskt indelas i 5 subtyper (A–E) och olika subtyper kan förekomma hos samma patient. De olika subtyperna har ingen betydelse för val av behandling eller prognos. LyP karaktäriseras kliniskt av återkommande, självläkande papulonekrotiska eller papulonodulära hudlesioner. Det finns ingen kurativ behandling och ingen behandling som påverkar det naturliga förloppet vid LyP. Hos patienter med få lesioner kan man därför överväga exspektans. Starka topikala glukokortikoider, grupp III–IV, kan inte förebygga nya lesioner, men kan påskynda utläkning. Vid kosmetiskt eller symtomatiskt besvärande lesioner är lågdos metotrexat 5–20 mg en dag per vecka eller PUVA rekommenderade behandlingar för att reducera antalet hudlesioner. PUVA-behandling rekommenderas 2 gånger per vecka och vid förbättring successiv utglesning. Det är vanligt med återfall vid utsättande av behandling. Topikala glukokortikoider kan användas som monoterapi vid begränsad sjukdom eller som tilläggsbehandling vid MTX eller PUVA. I svårbehandlade fall kan behandling övervägas med alfa-interferon eller retinoider.

11.4 Behandling av primärt kutant akralt CD8+ T-cellslymfom

Rekommendation

Primärt kutant akralt CD8+ T-cellslymfom är ett indolent tillstånd där exspektans eller lokal behandling rekommenderas i första hand vid solitär sjukdom. (++)

Då detta lymfom är helt indolent och vanligen solitärt, kan exspektans övervägas. Lokala steroider, kirurgisk excision och strålbehandling kan komma ifråga. Vid multipla förändringar har PUVA, metotrexat och interferon prövats [77].

11.5 Behandling av primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom

Rekommendation

Primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom är ett indolent tillstånd där lokal behandling eller exspektans rekommenderas i första hand. (++)

Primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom klassificeras inte längre som lymfom och har oftast en stillsam klinik. Som behandling rekommenderas strålbehandling, kirurgi eller exspektans [28].

REMISSVERSION

KAPITEL 12

Behandling av primära kutana B-cellslymfom

12.1 Behandlingsöversikt

Behandlingen varierar för olika typer av hudlymfom och olika stadier. Vårdprogrammets rekommendationer är förenliga med aktuella internationella guidelines [5-7, 28, 34, 35].

12.2 Behandling av primärt kutant marginalzonslymfom och follikelcenterlymfom

Rekommendation

För PCMZL och PCFCL med enstaka lesioner rekommenderas i första hand kirurgi eller strålbehandling (++). Om multifokal sjukdom som gör strålbehandling omöjlig rekommenderas exspektans eller rituximab i första hand. (++).

Primärt kutant marginalzonslymfom (PCMZL) och primärt kutant follikelcenterlymfom (PCFCL) är indolenta lymfom med långtidsöverlevnad över 90 % oavsett behandling. Dessa sjukdomar behandlas på samma sätt.

Vid lokaliserad sjukdom rekommenderas strålbehandling (24 Gy/12 fraktioner). Komplett remission uppnås då i 98–100 % av fallen. Vid enbart radikal kirurgisk exicision ser man en något högre risk för återfall. Gruppen som återfaller har inte sämre överlevnad och svarar bra på strålbehandling och därför är enbart kirurgi ett behandlingsalternativ [8, 78].

Vid misstanke om infektion med Borrelia burgdorferi kan man överväga ett behandlingsförsök med antibiotika [5].

Vid multifokal sjukdom finns flera behandlingsalternativ. Vid asymtomatisk sjukdom kan man överväga att endast följa patienten (watch and wait) och vid behov behandla symptomgivande hudlesioner med kirurgi eller lågdos strålbehandling (4 Gy/2 fraktioner). Strålbehandling med denna dosering kan ges till flera lokaler samtidigt.

Vid utbredd sjukdom eller symptomgivande multifokal sjukdom rekommenderas rituximab i veckovis dosering, 4 doser i två omgångar med 6–8 veckors intervall. Cirka 30 % av patienterna återfaller och då kan rituximab-behandlingen återupprepas.

Om svar uteblir på rituximab eller vid ett snabbt återfall rekommenderas cytostatikabehandling i form av bendamustin. Bendamustin kombineras med rituximab om sjukdomen inte bedöms som refraktär (återfall inom 6 månader efter senaste rituximab-dosen). Vid rituximab-refraktär sjukdom kan man överväga att kombinera bendamustin med obinutuzumab.

REMISSVERSION

12.3 Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, leg-type

Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, leg-type är en betydligt mer aggressiv sjukdom än de övriga kutana B-cellslymfomen och behandlas som ett diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL).

Förstahandsvalet är R-CHOP x 6 med eller utan konsoliderande strålbehandling mot de kutana manifestationerna. Strålbehandling kan övervägas trots komplett remission och ges alltid om endast partiell remission. Trots aggressiv behandling är prognosen dålig.

Om patienten har ett klart nedsatt allmäntillstånd kan man överväga att endast ge strålbehandling, men högre slutdoser än vid övriga kutana lymfom krävs (se kapitel 13 Strålbehandling vid primära kutana lymfom). Cirka hälften av patienterna återfaller inom eller utanför det bestrålade området.

Vid återfall behandlas patienterna som DLBCL.

REMISSVERSION

KAPITEL 13

Strålbehandling vid primära kutana lymfom

13.1 Översikt

Kutana lymfom är ofta mycket strålkänsliga varför strålbehandling är en effektiv behandling för enstaka lesioner vid multifokal sjukdom, men kan också ge en lång remission eller t.o.m. bot hos enstaka patienter med lokaliserad sjukdom. Även vid tumörbildning har strålbehandling ofta en mycket god effekt. Behandlingen måste individualiseras med hänsyn till lymfomets histologi, utbredning och lokalisation.

Strålbehandling kan ges ensamt eller i kombination med annan lokalbehandling eller systemisk behandling. I många fall får man en god täckning med lämplig elektronenergi och ibland till och med med röntgenbehandling som har ett mycket begränsat penetrationsdjup. Vid djupa eller mycket stora tumörer samt tumöromräden med cirkumferent växt behöver man dock använda fotonenergi. Ofta behövs ett uppbyggnadsbolus för att få tillräcklig dos på hudytan.

Clinical Target Volume (CTV) bör inkludera kliniskt relevant erytrodermi och induration, men behöver inte inkludera frisk skelettvävnad eller fascia [79]. En CTV marginal på cirka 1,5 cm används vanligen.

13.2 Doser vid lokal strålbehandling

Mycosis fungoides:

- Lokaliserad sjukdom med kurativ intention: 24 Gy/12 fraktioner
- Multifokal sjukdom: 8 Gy/2 fraktioner. Man kan också överväga behandling med 8 Gy som engångsfraktion [80]. Hänsyn får tas till strålfältets utbredning och tidigare strålbehandling i området. Fraktionerad behandling ger en något lägre normalvävnadstoxicitet.

Anaplastiskt storcelligt T-cellslymfom:

- Lokaliserad sjukdom med kurativ intention: 24-30 Gy/12-15 fraktioner.
- Multifokal sjukdom: 8 Gy/2 fraktioner.

Primärt kutant akralt CD8+ T-cellslymfom och primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom:

- Lokaliserad sjukdom med kurativ intention: 24 Gy/12 fraktioner.

REMISSVERSION

Primära kutana B-cellslymfom:

- Primärt kutant marginalzonslymfom samt primärt kutant follikelcenterlymfom:
  - Lokaliserad sjukdom med kurativ intention: 24 Gy/12 fraktioner.
  - Multifokal sjukdom: 4 Gy/2 fraktioner.

- Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, leg-type:
  - Vid lokaliserad sjukdom då ingen cytostatika är given: 40 Gy/20 fraktioner. Då cytostatikabehandling givits med uppnådd partiell remission kan en något lägre dos ges, 36 Gy/18 fraktioner, och om strålbehandling ges vid komplett remission 30 Gy/15 fraktioner.
  - Vid multifokal sjukdom: 36-40 Gy/18-20 fraktioner eller motsvarande biologisk dos med kortare fraktionering.

13.3 Helkroppsbestrålning med elektroner

Vid recidiverande MF samt vid Sézarys syndrom används internationellt helkroppsbestrålning med elektroner, så kallad Total Skin Electron Beam Therapy (TSEBT). Tidigare gavs vanligtvis en dos av 30-36 Gy. Vid TSEBT finns risk för betydande dosberoende hudbiverkningar och behandlingen leder inte till bot. På senare år har lägre totaldoser (10-12 Gy) använts, vilket möjliggör förnyad behandling vid behov och ger mindre hudbiverkningar [81, 82]. Denna behandling är resurskrävande och är för närvarande inte tillgänglig i Sverige men vid behov kan patienter remitteras till förslagsvis Rikshospitalet i Köpenhamn.

Helkroppsbestrålning av huden med fotoner med användande av tomoterapiteknik har beskrivits. Tekniken får betraktas som experimentell och finns för närvarande i Lund [83]. Benmärgshämning vid denna teknik är en kliniskt viktig biverkan.

REMISSVERSION

KAPITEL 14

Responskriterier

14.1 Mycosis fungoides och Sézarys syndrom

Behandlingen vid mycosis fungoides (MF) och Sézarys syndrom (SS) syftar i de flesta fall till sjukdomskontroll och god livskvalitet. Det är därför betydelsefullt att utvärdera livskvalitet tillsammans med uppnådd respons vid bedömning av behandlingen. Patienten följs med klinisk utvärdering och fotodokumentation.

Vid Sézarys syndrom utvärderas erytrodermin, förekomst av klåda, lymfkörtelstatus och engagemang av blod.

14.1.1 Responskriterier vid klinisk utvärdering

För att utvärdera respons kan modified Severity Weighted Assessment Tool (mSWAT) [31] användas även om detta sällan används i klinisk praxis.

Bedömning av hud:

CR: 100 % tillbakagång av hudförändringarna

PR: 50–99 % tillbakagång av hudförändringarna

SD: Respons med mellan 25 % ökning och 50 % tillbakagång av hudförändringarna

PD: ≥ 25 % ökning eller nytillkomna hudförändringar

Bedömning av lymfkörtlar:

Responsbedömningen av förstorade körtlar görs palpatoriskt eller med CT och följer då Lugano-kriterierna från 2014 [84].

CR: Alla lymfkörtlar ska ha minskat till normal storlek och tvärdiametern får inte överstiga 1,5 cm om den primära körteln var större. Om körteln primärt mätte 1–1,5cm i längsta diametern och mer än 1 cm i tvärdiameter måste tvärdiametern krympa till mindre än 1 cm. Ingen körtel får ha tillkommit.

PR: Summan av produkten av två perpendikulära diametrar (SPD) ska ha minskat med 50 % mätt utifrån upp till 6 olika lymfkörtlar/lymfkörtelkonglomerat från olika lokaler. De ska inkludera mediastinum och buk, om de är engagerade. Ingen annan lymfkörtel får ha blivit större och ingen körtel får ha tillkommit.

PD: Ny körtel, med längsta diameter på > 1,5 cm tillkommer eller tidigare engagerad körtel ökar med SPD med åtminstone 50 % från nadir. En körtel med den korta diametern <1 cm ökar med minst 50 % eller en tidigare engagerad körtel som mätte >1 cm i den korta axeln ökar med 50 % i längsta diametern.

SD: Sjukdomen anses vara stabil om varken kriterierna för CR, PR eller PD är uppfyllda.

REMISSVERSION

Bedömning av Sézaryceller:

Flödescytometri på perifert blod för värdering av andelen CD4+CD7- och CD4+CD26- celler samt CD4/CD8 kvoten.

14.1.2 Responskriterier vid studier

För att utvärdera respons i huden inom ramen för studier används modified Severity Weighted Assessment Tool (mSWAT). Procentuell andel av kroppsyta (BSA) engagerad av patches, plack eller tumör multipliceras med en faktor som viktas olika beroende på typ av hudinfiltration (tumör>plaques>patch). Respons bedöms utifrån förändring av mSWAT från start av behandling [31].

14.2 Övriga primära kutana lymfom

Samma definitioner för respons i huden och lymfkörtlar används som för MF och SS.

Om benmärgsengagemang före behandlingens början rekommenderas uppföljande kontroll med ny representativ benmärgsbiopsi.

REMISSVERSION

KAPITEL 15

Understödjande vård

15.1 Översikt

Vid understödjande vård behövs en helhetssyn av patienten där särskilda hänsyn tas till engemang av sjukdomen i huden [85, 86].

15.2 Mjukgörande behandling

Hudbarriärstärkande behandling med mjukgörande kräm rekommenderas alltid.

15.3 Hudinfektioner

Patienter med hudlymfom kan ha en ökad risk för hudinfektioner till följd av en försämrad hudbarriär och ett försämrat immunförsvar.

Påvisad hudinfektion behandlas enligt gängse rutiner.

15.4 Badbehandling

Bad med efterföljande mjukgörande behandling kan vara gynnsamt för att mjuka upp huden, särskilt vid uttalad hyperkeratos, sår eller fjällning. Badbehandlingen kan göras med tillägg av olja, kaliumpermanganat eller klor. Badbehandling kan ske på sjukhus eller i hemmet.

15.5 Fotvård

Vid hyperkeratoser och sprickbildningar i fotsulor har fotvård god effekt och rekommenderas.

15.6 Behandling av klåda

Klåda kan behandlas med mjukgörande kräm, topikala kortikosteroider eller ljusbehandling. Vidare kan man överväga antihistaminer, gabapentin, mirtazapin och aprepitant.

För bedömning av klåda kan olika validerade skalor användas såsom visuell analog skala (VAS), numerisk skala (NRS) och verbal skala (VRS) [87].

15.7 Understödjande behandling vid cytostatikabehandling

Se vårdprogrammet för T-cellslymfom och för aggresiva B-cellslymfom för rekommendationer kring användande av G-CSF och infektionsprofylax.

REMISSVERSION

KAPITEL 16

Palliativ vård och insatser

16.1 Inledning

Hudlymfom är i flertalet fall en kronisk sjukdom som patienterna lever med i många år med god livskvalitet och patienterna avlider ofta av andra orsaker än lymfom. Kurativt syftande behandling är ovanlig.

För palliativ vård i livets slutskede hänvisas till Nationellt vårdprogram för palliativ vård:

16.2 Palliativ behandling av hudlymfom

Specifikt för palliativ behandling av hudlymfom är god hudvård, klådstillning och sårvård. Strålbehandling i smärtlindrande eller tumörkrympande syfte kan vara värdefull. För behandling av klåda hänvisas till avsnitt 15.6.

REMISSVERSION

KAPITEL 17

Omvårdnad och rehabilitering

17.1 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (Patientlag 2014:821).

Staten och Sveriges Kommuner och Landsting har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregistret.

Vårdprogramgruppen rekommenderar med utgångspunkt från ovanstående att patienter med hudlymfom erbjuds kontakt med kontaktsjuksköterska även om sjukdomen ofta har ett stillsamt förlopp.

17.2 Psykosocialt stöd

Kontaktsjuksköterskan har en viktig roll vid diagnos och under behandling. Psykolog eller kuratorstöd kan vara av värde vid diagnos och senare samt vid sjukdomsprogress där stark påverkan på livskvalité kan förekomma.

17.3 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-vardplan/

17.4 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

REMISSVERSION

17.5 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

17.5.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min Vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd enligt hälso- och sjukvårdslagen (2017:30) 5 kap 7 §. Se det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

17.5.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

17.6 Sexualitet

Upplevelsen av sjukdomen i huden kan påverka självkänsla och sexualitet. Vid behov kan remiss skrivas till kurator eller sexolog.

De flesta hudlymfom är stillsamma sjukdomar där behandling ofta inte har någon direkt påverkan på sexualiteten.

Retinoider är teratogena. Vid behandling med retinoider hos kvinna i fertil ålder bör tillförlitligt antikonceptionsmedel användas från negativt graviditetstest, under behandling och i minst en månad efter avslutad behandling för bexaroten och isotretinoin, och för acitretin i minst tre år efter avslutad behandling.

I undantagsfall är det aktuellt med intensiv cytostatikabehandling vid hudlymfom. Cytostatikabehandling påverkar cellnybildningen och kan hos kvinnor ge sköra slemhinnor och torrhet. Cytostatikabehandling kan leda till att kvinnor som inte har kommit i menopaus slutar att menstruera och kommer in i klimakteriet. För män kan cytostatikabehandling ge risk för erektil dysfunktion. Män bör också informeras om att använda kondom eftersom cytostatika kan finnas kvar i sperma i upp till 24 timmar efter behandling. Även kvinnor i fertil ålder rekommenderas tillförlitlig antikonception under cytostatikabehandling.

REMISSVERSION

Lågdos metotrexat är kontraindicerat under graviditet och amning. Både män och kvinnor rekommenderas antikonception under pågående behandling med metotrexat samt 3 månader efter avslutad behandling.

Illamående, trötthet och eventuellt håravfall kan också påverka sexualiteten. Patienten bör informeras om ovanstående och kan behöva remiss till en gynekolog, androlog eller sexolog.

17.7 Fertilitetsbesparande åtgärder

Vid intensiv cytostatikabehandling och allogen stamcellstransplantation skall fertilitesbevarande åtgärder beaktas. Kvinnor i fertil ålder skall informeras om risk för infertilitet och erbjudas kontakt med specialiserad fertilitetsenhet för information om och ställningstagande till fertilitetsbevarande åtgärder. Män i fertil ålder ska informeras om risk för infertilitet samt erbjudas kontakt med specialiserad fertilitetsenhet för ställningstagande till infrysning av spermier.

REMISSVERSION

KAPITEL 18

Egenvård

Ett gott immunförsvar är viktigt för att bekämpa sjukdomar och tolerera behandlingar. Hudsjukdomar försämras ofta vid dåligt allmäntillstånd [88]. En sund livsstil med god sömn, god hygien, motion och bra kosthållning är viktigt för att stärka kroppens immunförsvar. Rökning och högt alkoholintag är faktorer som påverkar immunsystemet och läkningsprocessen negativt med infektioner i huden och dålig sårläkning som resultat [89, 90] i tillägg till påverkan av andra viktiga kroppsliga funktioner såsom nedbrytning av läkemedel i levern [90].

18.1 Rökning

Rökstopp rekommenderas på grund av rökningens generellt negativa effekter, men också på grund av dess negativa effekter vid operation och strålbehandling. Kontaktsjuksköterskan bör informera om detta, och vid behov och önskan om hjälp hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp [88, 91-96]. Patienterna kan också ringa den nationella slutarökalinjen 020-84 00 00 (slutarokalinjen.se).

18.2 Komplementär och alternativ medicin

Patienter bör informeras om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [97, 98].

18.3 Alkohol

Kontaktsjuksköterskan eller läkare bör rekommendera patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar [89, 90, 99].

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 (alkohollinjen.se).

18.4 Vikt

Övervikt kan medföra andra komplikationer som diabetes, hjärt- och leversjukdom, vilket är faktorer av betydelse för att kunna tolerera svåra behandlingar och biverkningar av dessa. Att sjukdomar som till exempel högt blodtryck, blodbrist, diabetes är under god kontroll är viktigt för att kunna klara av övriga behandlingar.

REMISSVERSION

18.5 Sol

Solning bör man diskutera med sin läkare då vissa läkemedel man använder mot hudlymfom gör huden mer känslig för sol (till exempel retinoider), och man kan då behöva solskyddsmedel med hög faktor (SPF 30–50). Står man på PUVA-behandling ska man undvika stark sol 12 timmar efter behandling, skydda sig med solskyddsmedel och/eller kläder och även använda solglasögon.

Generellt bör patienterna vara försiktiga med sol på hud som fått strålbehandling, det kan ge hyperpigmenteringar och öka risken för sekundära hudtumörer.

Solljuset kan dock ha en läkande effekt just vid T-cellslymfom i huden (i motsats till annan typ av hudcancer), och ljusbehandling är ett behandlingsalternativ. En huvudregel är dock att man inte ska bränna sig i solen, och heller inte bör sola vid infektioner i huden.

18.6 Vitaminer

D-vitamin påverkar cellulära processer, studier är gjorda på bland annat bröstcancer och tjocktarmscancer, dock finns inte tillräcklig evidens idag för att rekommendera höga intag av D-vitamin eller högdos av andra vitaminer för cancerprevention eller behandling [100-102].

18.7 Huden

Mot torr hud och klåda rekommenderas patienterna att använda dusch- eller badolja och mjukgörande krämer utan parfym. Det kan ha effekt mot klåda och även minska risk för infektioner.

Strålbehandlad hud kan mot slutet av strålbehandlingsperioden och veckorna efteråt bli lätt rodnad och irriterad. Det kan då kännas bra med en mjukgörande kräm eller mild kortisonkräm. Det är viktigt att undvika tillsatser som kan verka irriterande eller ge kontaktallergier (som till exempel mjölksyra eller parfym). Antibiotikatillsatser bör enbart användas på läkares ordination eftersom det finns en risk för kontaktallergi på sikt.

Som skydd för tunn, skadad hud kan silikonkompresser som inte fäster för kraftigt på huden vara skyddande. Det kan även fungera bra med vaselin/paraffin 50/50 % (ex tempore).

REMISSVERSION

KAPITEL 19

Uppföljning

Uppföljning ska anpassas efter den enskilda patienten och den kliniska situationen. Patienter med hudlymfom bör lämpligen handläggas regionalt av multidisciplinära team bestående av dermatolog, onkolog/hematolog och patolog med erfarenhet av hudlymfom. Uppföljningsfrekvens varierar beroende på typ av hudlymfom, sjukdomsstadium, insatt behandling och aktuella besvär. Uppföljningen kan göras från var 6:e–12:e månader vid indolenta lymfom med stabil sjukdom eller komplett remission, till och var 4:e–6:e vecka vid aktiv eller progressiv sjukdom [5].

Följande bör göras vid återbesök:

- anamnes
- klinisk undersökning med bedömning av aktuellt stadium
- fotodokumentation
- utvärdering av effekt och biverkningar
- bedömning av återfall och progression
- överväg allmänna blodprov: Hb, vita, trombocyter, diff, LD, ALAT, kreatinin
- överväg flödescytometri på perifert blod
- överväg nya stansbiopsier av hudlesioner
- överväg behov av bilddiagnostik
- hudkontroll efter ljusbehandling eftersom långtidsbiverkningar av PUVA kan ge hudcancer
- fråga om behov av hjälp med lokalbehandling av huden (poliklinisk eller inneliggande)
- bedöm fysiska, psykiska, sociala och existentiella rehab-behov och uppdatera rehabiliteringsplanen

REMISSVERSION

KAPITEL 20

Underlag för nivåstrukturering

Antalet patienter med hudlymfom är relativt litet, och för att uppnå klinisk erfarenhet bör vården inom området koncentreras till ett fåtal enheter. På detta sätt skapas förutsättningar för god vård och utveckling av behandling. Patienterna bör ges möjlighet till bedömning hos specialist med erfarenhet av hudlymfom.

Det finns numera en nationell multidisciplinär konferens för diskussion om diagnos och behandling i utvalda fall, se kapitel 10 Multidisciplinär konferens.

Vissa ovanliga behandlingar kräver specialiserade tekniker eller specialiserad utrustning och behöver av resursskäl koncentreras till regionala centrum. Extrakorporeal fotoferes, ECP, bör finnas tillgängligt regionalt för behandling av patienter med Sézarys syndrom. Helkroppshudbestrålning (TSEBT) är en internationellt etablerad behandling, som för närvarande inte är tillgänglig i Sverige. Ett eller två nationella centrum för helkroppshudbestrålning behöver etableras för att möta patienternas behov. Nya tekniker med fotonbestrålning av helkroppshud är under utveckling och kan komma att få ett användningsområde motsvarande TSEBT, men är ännu inte en standardbehandling. Alternativt kan man överväga att remittera patienter till ett annat nordiskt centrum för TSEBT.

REMISSVERSION

KAPITEL 21

Kvalitetsregister

21.1 Svenska lymfomregistret

21.1.1 Syfte och mål

På uppdrag av Svenska lymfomgruppen introducerades år 2000 ett nationellt kvalitetsregister för lymfom, Svenska lymfomregistret. Sedan år 2007 görs registreringen inom INCA-plattformen.

Registrering till kvalitetsregister för lymfom förutsätter att patienten har gett sitt samtycke, efter att ha fått muntlig information och efter att ha haft möjlighet att ta del av skriftlig information, se RCC:s hemsida.

Målet med kvalitetsregistret är följande:

- Komplettera sedvanlig cancerregistrering med specifika data om typ, lokalisation, utbredning, stadium och övriga relevanta tumör- och patientrelaterade data. Detta möjliggör analyser av eventuella förändringar över tid av incidens och prevalens av olika subgrupper.
- Ha en nationell databas som underlag för att planera kliniska studier av undergrupper av lymfom, för att selektera patienter till studier och för att specialstudera sällsynta lymfomtyper.
- Följa globalt behandlingsresultat i form av överlevnad i de olika subgrupperna med hänsyn tagen till etablerade prognostiska faktorer.
- Ge enskilda kliniker och regioner möjlighet att jämföra sina egna data med nationella data vad gäller diagnostik, utredning och överlevnad.

21.1.2 Innehåll

Uppgifter om diagnos, sjukdomsutbredning och prognostiska faktorer för patienter > 18 år med maligna lymfom har registrerats i Svenska lymfomregistret sedan år 2000. Sedan år 2007 registreras också detaljer för primärbehandling samt svar på denna, och sedan år 2010 även återfall. För närvarande pågår arbete med att modifiera uppsättningen av parametrar som samlas in, för att svara mot behovet vid olika subtyper av lymfom, såsom kutana lymfom. Styrgrupp för registret är Svenska lymfomgruppen (SLG).

21.1.2.1 **Inklusionskriterier**

Registret ska innehålla alla nydiagnostiserade fall av lymfom hos patienter folkbokförda i Sverige i samband med diagnos.

21.1.2.2 **Exklusionskriterier**

Lymfomfall ska inte registreras om det gäller

- B-KLL

REMISSVERSION

- barn under 16 år och 16–19-åringar som handläggs vid pediatriska kliniker
- obduktionsfynd

21.1.2.3 **SNOMED-koder**

Översiktlig tabell över SNOMED-koder för diagnoser som ingår i vårdprogram Hudlymfom.

Diagnos		Ingår i detta vårdprogram	Ingår i vårdprogrammet för T-cellslymfom	SNOMED-kod
Primära kutana T-cellslymfom (CTCL)				
Mycosis fungoides (MF)		x		97003
	Follikulotrop MF	x		97003
	Pagetoid retikulos	x		97003
	Granulomatös slack skin	x		97003
Sézarys syndrom (SS)		x		97013
Primärt kutana CD30+ lymfoproliferativa sjukdomar:		x		
	Primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom (PC-ALCL)	x		97183
	Lymfomatoid papulos (LyP)	x		97181
Subkutant pannikulitliknande T-cellslymfom			x	
Extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ			x	
Kroniskt aktiv EBV infektion*				
Primära kutana perifera T-cellslymfom, ovanliga subtyper				
	Primärt kutant gamma/delta T-cellslymfom		x	
	Primärt kutant aggressivt epidermotropt CD8+ cytotoxiskt T-cellslymfom		x	
	Primärt kutant akralt CD8+ T-cellslymfom	x		97093
	Primär kutan småcellig CD4+ T-lymfoproliferativ sjukdom	x		97091
Primärt kutant perifert T-cellslymfom UNS			x	
Primära kutana B-cellslymfom (CBCL)				
Primärt kutant marginalzonslymfom (PCMZL)		x		96993
Primärt kutant follikelcenterlymfom (PCFCL)		x		95973
Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, leg-type (PCLBCL-LT)		x		96903
EBV-positivt mucokutant ulcus*				
Intravaskulärt storcelligt B-cells lymfom*				

* Ingår i gruppen primära kutana lymfom enligt WHO-EORTC klassifikation 2018 men är mycket ovanlig och tas inte upp i vårdprogram hudlymfom

21.2 Cancerregistret

Alla hudlymfom som omfattas av detta vårdprogram ska rapporteras till cancerregistret. Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård och förebyggande insatser som epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs hur samtliga vårdgivare (vilket innefattar landsting, kommuner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till cancerregistret. I föreskriften beskrivs också detaljerat vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattas inte bara elakartade tumörsjukdomar utan även vissa tillstånd som är godartade, premaligna, eller har oklar malignitetspotential ingår i registret.

För ytterligare information: https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerregistret/

REMISSVERSION

KAPITEL 22

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Kvalitetsindikator	Målnivå
Täckningsgrad i Svenska lymfomregistret	≥ 95 %
Anmälningsblanketter inrapporterade i registret 3 månader efter diagnosdatum	≥ 80 %
Max 2 månader från diagnosdatum till beslut om behandling	≥ 95 %
Andel patienter med stadium enligt TNM-B utförd vid mycosis fungoides	≥ 95 %
Andel patienter med fullständig stadieutredning utförd vid primärt kutant B-cellslymfom	≥ 95 %

REMISSVERSION

KAPITEL 23

Referenser

1. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemeze R. WHO Classification of Skin Tumours.4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2018 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2018.
2. Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.
4. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood. 2019;133(16):1703-14.
5. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M, Committee EG. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Supplement_4):iv30-iv40.
6. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. Blood. 2008;112(5):1600-9.
7. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. Eur J Cancer. 2017;77:57-74.
8. Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2018;93(11):1427-30.
9. Klemke CD. Cutaneous lymphomas. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2014;12(1):7-28; quiz 9-30.
10. Prince HM, McCormack C, Ryan G, O'Keefe R, Seymour JF, Baker C. Management of the primary cutaneous lymphomas. The Australasian journal of dermatology. 2003;44(4):227-40; quiz 41-2.
11. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood. 2005;105(10):3768-85.
12. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. Blood. 2009;113(21):5064-73.
13. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014;70(2):205.e1-16; quiz 21-2.
14. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. JAMA dermatology. 2013;149(11):1295-9.

REMISSVERSION

15. Nath SK, Yu JB, Wilson LD. Poorer prognosis of African-American patients with mycosis fungoides: an analysis of the SEER dataset, 1988 to 2008. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2014;14(5):419-23.
16. Sauder MB, O'Malley JT, LeBoeuf NR. CD30(+) Lymphoproliferative Disorders of the Skin. Hematology/oncology clinics of North America. 2017;31(2):317-34.
17. Wieser I, Oh CW, Talpur R, Duvic M. Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016;74(1):59-67.
18. Kempf W, Kazakov DV, Mitteldorf C. Cutaneous lymphomas: an update. Part 2: B-cell lymphomas and related conditions. The American Journal of dermatopathology. 2014;36(3):197-208; quiz 9-10.
19. Nicolay JP, Wobser M. Cutaneous B-cell lymphomas - pathogenesis, diagnostic workup, and therapy. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2016;14(12):1207-24.
20. Krejsgaard T, Lindahl LM, Mongan NP, Wasik MA, Litvinov IV, Iversen L, et al. Malignant inflammation in cutaneous T-cell lymphoma-a hostile takeover. Seminars in immunopathology. 2017;39(3):269-82.
21. Rubio Gonzalez B, Zain J, Rosen ST, Querfeld C. Tumor microenvironment in mycosis fungoides and Sezary syndrome. Current opinion in oncology. 2016;28(1):88-96.
22. Wong HK, Mishra A, Hake T, Porcu P. Evolving insights in the pathogenesis and therapy of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). British journal of haematology. 2011;155(2):150-66.
23. Litvinov IV, Shtreis A, Kobayashi K, Glassman S, Tsang M, Woetmann A, et al. Investigating potential exogenous tumor initiating and promoting factors for Cutaneous T-Cell Lymphomas (CTCL), a rare skin malignancy. Oncoimmunology. 2016;5(7):e1175799.
24. Mirvish JJ, Pomerantz RG, Falo LD, Jr., Geskin LJ. Role of infectious agents in cutaneous T-cell lymphoma: facts and controversies. Clinics in dermatology. 2013;31(4):423-31.
25. Willerslev-Olsen A, Krejsgaard T, Lindahl LM, Litvinov IV, Fredholm S, Petersen DL, et al. Staphylococcal enterotoxin A (SEA) stimulates STAT3 activation and IL-17 expression in cutaneous T-cell lymphoma. Blood. 2016;127(10):1287-96.
26. Clarke CA, Morton LM, Lynch C, Pfeiffer RM, Hall EC, Gibson TM, et al. Risk of lymphoma subtypes after solid organ transplantation in the United States. British journal of cancer. 2013;109(1):280-8.
27. Seckin D, Barete S, Euvrard S, Frances C, Kanitakis J, Geusau A, et al. Primary cutaneous posttransplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients: a multicenter European case series. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2013;13(8):2146-53.
28. Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, Scarisbrick JJ, Illidge TM, Parry EJ, et al. British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. The British journal of dermatology. 2019;180(3):496-526.
29. Shi M, Jevremovic D, Otteson GE, Timm MM, Olteanu H, Horna P. Single Antibody Detection of T-Cell Receptor αβ Clonality by Flow Cytometry Rapidly Identifies Mature T-Cell Neoplasms and Monotypic Small CD8-Positive Subsets of Uncertain Significance. Cytometry Part B, Clinical cytometry. 2020;98(1):99-107.

REVISED VERSION

30. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007;110(6):1713-22.
31. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol. 2011;29(18):2598-607.
32. Scarisbrick JJ, Hodak E, Bagot M, Stranzenbach R, Stadler R, Ortiz-Romero PL, et al. Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. Eur J Cancer. 2018;93:47-56.
33. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood. 2007;110(2):479-84.
34. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. Blood. 2011;118(15):4024-35.
35. Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2016;91(10):1052-5.
36. Duvic M, Olsen EA, Omura GA, Maize JC, Vonderheid EC, Elmets CA, et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of peldesine (BCX-34) cream as topical therapy for cutaneous T-cell lymphoma. Journal of the American Academy of Dermatology. 2001;44(6):940-7.
37. Suga H, Sugaya M, Miyagaki T, Ohmatsu H, Kawaguchi M, Takahashi N, et al. Skin barrier dysfunction and low antimicrobial peptide expression in cutaneous T-cell lymphoma. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2014;20(16):4339-48.
38. Talpur R, Bassett R, Duvic M. Prevalence and treatment of Staphylococcus aureus colonization in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome. The British journal of dermatology. 2008;159(1):105-12.
39. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. Dermatologic therapy. 2003;16(4):283-7.
40. Carter J, Zug KA. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review. Journal of the American Academy of Dermatology. 2009;60(1):39-50.
41. Grandi V, Fava P, Rupoli S, Alberti Violetti S, Canafoglia L, Quaglino P, et al. Standardization of regimens in Narrowband UVB and PUVA in early stage mycosis fungoides: position paper from the Italian Task Force for Cutaneous Lymphomas. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2018;32(5):683-91.
42. Marka A, Carter JB. Phototherapy for Cutaneous T-Cell Lymphoma. Dermatologic clinics. 2020;38(1):127-35.

REMISSVERSION

43. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, Carter JB, Henderson M, Cooper K, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sezary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016;74(1):27-58.
44. Ponte P, Serrao V, Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2010;24(6):716-21.
45. Weber F, Schmuth M, Sepp N, Fritsch P. Bath-water PUVA therapy with 8-methoxypsoralen in mycosis fungoides. Acta Derm Venereol. 2005;85(4):329-32.
46. Hoot JW, Wang L, Kho T, Akilov OE. The effect of phototherapy on progression to tumors in patients with patch and plaque stage of mycosis fungoides. The Journal of dermatological treatment. 2018;29(3):272-6.
47. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2012;26 Suppl 3:22-31.
48. Lovgren ML, Scarisbrick JJ. Update on skin directed therapies in mycosis fungoides. Chinese clinical oncology. 2019;8(1):7.
49. Zane C, Leali C, Airò P, De Panfilis G, Pinton PC. "High-dose" UVA1 therapy of widespread plaque-type, nodular, and erythrodermic mycosis fungoides. Journal of the American Academy of Dermatology. 2001;44(4):629-33.
50. Xue J, Liu C, Liu Y. Photodynamic therapy as an alternative treatment for relapsed or refractory mycosis fungoides: A systemic review. Photodiagnosis and photodynamic therapy. 2017;17:87-91.
51. Huen AO, Kim EJ. The Role of Systemic Retinoids in the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. Dermatologic clinics. 2015;33(4):715-29.
52. Sokolowska-Wojdylo M, Lugowska-Umer H, Maciejewska-Radomska A. Oral retinoids and rexinoids in cutaneous T-cell lymphomas. Postepy dermatologii i alergologii. 2013;30(1):19-29.
53. Assaf C, Bagot M, Dummer R, Duvic M, Gniadecki R, Knobler R, et al. Minimizing adverse side-effects of oral bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma: an expert opinion. The British journal of dermatology. 2006;155(2):261-6.
54. Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. J Clin Oncol. 2001;19(9):2456-71.
55. Gniadecki R, Assaf C, Bagot M, Dummer R, Duvic M, Knobler R, et al. The optimal use of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. The British journal of dermatology. 2007;157(3):433-40.
56. Vakeva L, Ranki A, Hahtola S. Ten-year experience of bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma in Finland. Acta Derm Venereol. 2012;92(3):258-63.
57. Cheeley J, Sahn RE, DeLong LK, Parker SR. Acitretin for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Journal of the American Academy of Dermatology. 2013;68(2):247-54.
58. Kapser C, Herzinger T, Ruzicka T, Flaig M, Molin S. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with oral alitretinoin. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2015;29(4):783-8.
59. Park J, Kwon O, Park K, Chung H. Alitretinoin treatment in mycosis fungoides with CD30-positive large cell transformation. Clinical and experimental dermatology. 2017;42(3):341-2.

REMISSVERSION

60. Leverkus M, Rose C, Brocker EB, Goebeler M. Follicular cutaneous T-cell lymphoma: beneficial effect of isotretinoin for persisting cysts and comedones. The British journal of dermatology. 2005;152(1):193-4.
61. Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, Ranki A, Hasan B, Meulemans B, et al. Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). The British journal of dermatology. 2012;167(3):678-87.
62. Burg G, Dummer R. Historical perspective on the use of retinoids in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Clinical lymphoma. 2000;1 Suppl 1:S41-4.
63. Humme D, Nast A, Erdmann R, Vandersee S, Beyer M. Systematic review of combination therapies for mycosis fungoides. Cancer Treat Rev. 2014;40(8):927-33.
64. Stadler R, Otte HG, Luger T, Henz BM, Kuhl P, Zwingers T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon -2a plus acitretin versus interferon -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. Blood. 1998;92(10):3578-81.
65. Jumbou O, N'Guyen JM, Tessier MH, Legoux B, Dreno B. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome treated by interferon-alfa. The British journal of dermatology. 1999;140(3):427-31.
66. Spaccarelli N, Rook AH. The Use of Interferons in the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. Dermatologic clinics. 2015;33(4):731-45.
67. Hughes CF, Khot A, McCormack C, Lade S, Westerman DA, Twigger R, et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome: a comparative study of systemic therapy. Blood. 2015;125(1):71-81.
68. Dummer R, Quaglino P, Becker JC, Hasan B, Karrasch M, Whittaker S, et al. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monochemotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012. J Clin Oncol. 2012;30(33):4091-7.
69. Duvic M. Choosing a systemic treatment for advanced stage cutaneous T-cell lymphoma: mycosis fungoides and Sezary syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:529-44.
70. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, Bendandi M, Modugno G, Gherlinzoni F, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. J Clin Oncol. 2000;18(13):2603-6.
71. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet. 2017;390(10094):555-66.
72. Kim YH, Tavallaee M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. J Clin Oncol. 2015;33(32):3750-8.
73. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2018;19(9):1192-204.

REMISSVERSION

74. Alfred A, Taylor PC, Dignan F, El-Ghariani K, Griffin J, Gennery AR, et al. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. British journal of haematology. 2017;177(2):287-310.
75. Duarte RF, Boumendil A, Onida F, Gabriel I, Arranz R, Arcese W, et al. Long-term outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a European society for blood and marrow transplantation lymphoma working party extended analysis. J Clin Oncol. 2014;32(29):3347-8.
76. Melchers RC, Willemze R, Daniels LA, Neelis KJ, Bekkenk MW, de Haas ERM, et al. Recommendations for the Optimal Radiation Dose in Patients With Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Report of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;99(5):1279-85.
77. Hathuc VM, Hristov AC, Smith LB. Primary Cutaneous Acral CD8(+) T-Cell Lymphoma. Archives of pathology & laboratory medicine. 2017;141(11):1469-75.
78. Hamilton SN, Wai ES, Tan K, Alexander C, Gascoyne RD, Connors JM. Treatment and outcomes in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma: the BC Cancer Agency experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;87(4):719-25.
79. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li Y-X, Tsang R, et al. Modern Radiation Therapy for Extranodal Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2015;92(1):11-31.
80. Thomas TO, Agrawal P, Guitart J, Rosen ST, Rademaker AW, Querfeld C, et al. Outcome of patients treated with a single-fraction dose of palliative radiation for cutaneous T-cell lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85(3):747-53.
81. Hoppe RT, Harrison C, Tavallaee M, Bashey S, Sundram U, Li S, et al. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: results of a pooled analysis from 3 phase-II clinical trials. Journal of the American Academy of Dermatology. 2015;72(2):286-92.
82. Kamstrup MR, Gniadecki R, Iversen L, Skov L, Petersen PM, Loft A, et al. Low-dose (10-Gy) total skin electron beam therapy for cutaneous T-cell lymphoma: an open clinical study and pooled data analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(1):138-43.
83. Lin CT, Shiau AC, Tien HJ, Yeh HP, Shueng PW, Hsieh CH. An attempted substitute study of total skin electron therapy technique by using helical photon tomotherapy with helical irradiation of the total skin treatment: a phantom result. Biomed Res Int. 2013;2013:108794.
84. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.
85. Beynon T, Radcliffe E, Child F, Orlowska D, Whittaker S, Lawson S, et al. What are the supportive and palliative care needs of patients with cutaneous T-cell lymphoma and their caregivers? A systematic review of the evidence. The British journal of dermatology. 2014;170(3):599-608.
86. Poligone B, Heald P. Menus for managing patients with cutaneous T-cell lymphoma. Seminars in cutaneous medicine and surgery. 2012;31(1):25-32.
87. Serrano L, Martinez-Escala ME, Zhou XA, Guitart J. Pruritus in Cutaneous T-Cell Lymphoma and Its Management. Dermatologic clinics. 2018;36(3):245-58.

REVISED VERSION

88. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. Radiother Oncol. 2004;73(2):153-62.
89. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. J Gen Intern Med. 2011;26(2):162-9.
90. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. Br J Anaesth. 2009;102(3):297-306.
91. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. Breast cancer (Tokyo, Japan). 2006;13(3):300.
92. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. Cancer. 2007;109(4):650-7.
93. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26(3):392-8.
94. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. Radiother Oncol. 2004;73(3):367-71.
95. Prochazka M, Granath F, Ekbom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. Eur J Cancer. 2002;38(11):1520-5.
96. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. Breast (Edinburgh, Scotland). 2013;22(5):634-8.
97. Malekzadeh F, et al. Naturläkemedel och hormonpreparat - potentiell risk för bröstcancerpatienter. . 2005:102.
98. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . Läkartidningen. 2005:102.
99. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. J Gastrointest Surg. 2010;14(11):1732-41.
100. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of internal medicine. 2011;155(12):827-38.
101. Coulter ID, Hardy ML, Morton SC, Hilton LG, Tu W, Valentine D, et al. Antioxidants vitamin C and vitamin e for the prevention and treatment of cancer. J Gen Intern Med. 2006;21(7):735-44.
102. Freedman DM, Looker AC, Abnet CC, Linet MS, Graubard BI. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer mortality in the NHANES III study (1988-2006). Cancer research. 2010;70(21):8587-97.

REMISSVERSION

KAPITEL 24

Vårdprogramgruppen

24.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum och en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver det har en patientföreträdare deltagit.

24.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Emma Belfrage, ordförande, biträdande överläkare, Hudmottagning Lund, Skånes universitetssjukhus, RCC Syd

Amra Osmancevic, docent, universitetssjukhusöverläkare, Hudkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, RCC Väst

Anders Östborg, professor, överläkare, ME Hematologi, Karolinska universitetssjukhuset Solna, RCC Stockholm-Gotland

Annica Inerot, Med. dr., överläkare, Hudkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, RCC Väst

Britt-Marie Coffey, sjuksköterska Hudkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, RCC Väst

Christina Goldkuhl, överläkare, Onkolog- och hematologkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, RCC Väst

Claes Karlsson, PhD, överläkare, ME Hematologi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm, RCC Stockholm-Gotland

Hanna Brauner, Med. dr., ST-läkare, Patientområde gastro/HUD/reuma, Tema Inflammation och Infektion, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm, RCC Stockholm-Gotland

Hanna Scherwin, sjuksköterska, Hudkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, RCC Väst

Hanna Velin, specialistläkare, hudkliniken Akademiska sjukhuset, RCC Mellansverige

Julie Christiansen, överläkare, Hudkliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, RCC Syd

Karolina Wojewoda, ST-läkare, Hudkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, RCC Väst

Katarzyna Prystupa Chalkidis, Med. dr., överläkare, Hudkliniken, Skaraborgs sjukhus Skövde, RCC Väst

Marijke Talsma, patientföreträdare, RCC Väst

Martin Erlanson, Med. dr., överläkare, Cancercentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå, RCC Norr

Mats Ehinger, docent, överläkare, VO Klinisk genetik och patologi, Lund, RCC Syd

REMISSVERSION

Thomas Relander, docent, överläkare, VO hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus, Lund, RCC Syd

Ulrika Hansson, överläkare, Patologisk/cytologisk klinik, Sahlgrenska universitetssjukhuset, RCC Väst

Yvonne Eklund, specialistläkare i dermatovenereologi, Diagnostiskt Centrum Hud, Malmö, RCC Syd

24.3 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat till tidigare versioner av vårdprogrammet: Carina Gjertz, Hans Hagberg, Annika Aronsson, Christer Jansson, Ingemar Lagerlöf

24.4 Jäv och andra bindningar

Medlemmarna i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum Uppsala-Örebro.

24.5 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Emma Belfrage till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

<<Lista>>

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

REMISSVERSION

BILAGA 1

Patientinformation

Följande patientinformationer finns tillgängliga i detta vårdprogram:

- Vad är hudlymfom? Allmän översikt
- Mycosis fungoides
- Sézarys syndrom
- Primärt kutant anaplastiskt storcelligt T-cellslymfom
- Lymfomatoid papulos
- Primära kutana B-cellslymfom

REMISSVERSION

Vad är hudlymfom? Allmän översikt

Patientinformation

Lymfom är ett samlingsnamn på cancersjukdomar som uppstår i celler som tillhör lymfsystemet. Oavsett var i kroppen cancern uppstår är de sjuka cellerna alltid lymfocyter, som är en sorts vita blodkroppar. Lymfocyter är uppdelade i två grupper: T-lymfocyter som skyddar mot virus och svamp och B-lymfocyter som skyddar mot bakterier. Lymfom som startar i huden kallas hudlymfom och den medicinska termen är kutana lymfom. Det finns många olika sorters lymfom och en del är mycket ovanliga.

Cirka 100 personer i Sverige får diagnosen hudlymfom varje år.

Orsaken till hudlymfom är okänd. Det är vanligare i högre åldrar och vanligare hos män än hos kvinnor. Hudlymfom är inte smittsamt och inte ärftlig. Det finns flera olika sorters hudlymfom och de flesta har ett stillsamt förlopp. Hudlymfomen delas in i två huvudgrupper beroende på om sjukdomen har uppstått i T-lymfocyter eller B-lymfocyter.

De två stora grupperna av hudlymfom är:

- **Primära kutana T-cellslymfom (engelsk förkortning CTCL)**
  Kutana T-cellslymfom utgör cirka 65–75 % av alla hudlymfom. Mycosis fungoides är det vanligaste kutana T-cellslymfomet och brukar börja med röda fjälliga fläckar eller tjockare hudförändringar som ofta liknar kroniskt eksem. Sézarys syndrom är sällsynt och utmärks av utbredd rodnad på huden över hela kroppen. Lymfomatoid papulos och primärt kutant anaplastiskt storcelligt T-cellslymfom tillhör en grupp T-cellslymfom som benämns CD30-positiva hudlymfom.
- **Primära kutana B-cellslymfom (engelsk förkortning CBCL)**
  Kutana B-cellslymfom utgör cirka 20–25 % av alla hudlymfom. Vid utredning av kutana B-cellslymfom kontrollerar man alltid att sjukdomen bara sitter i huden.

Det finns separata patientinformationer för de olika primära kutana T- och B-cellslymfomen i nationellt vårdprogram hudlymfom.

REMISSVERSION

Mycosis fungoides

Patientinformation

Definition	Mycosis fungoides (MF) är det vanligaste hudlymfomet där T-lymfocyter har tappat sitt normala växtsätt och ger hudutslag.
Symtom	Hudförändringarna utvecklas sakta, ofta över flera år. I början syns oregelbundet formade torra fläckar som liknar eksem. Fläckarna kan bli tjockare och även bilda knutor i huden. Det allmänna hälsotillståndet är inte påverkat. Fläckarna behöver inte ge symtom alls, men ibland kan det klia, svida eller upplevas som att det bränns i huden. I sällsynta fall kan huden över hela kroppen bli röd.
Diagnos	Vissa typer av hudutslag kan ge misstanke om MF, men för diagnos krävs ett vävnadsprov (hudbiopsi). Ibland kan man behöva ta flera biopsier över tid för att kunna ställa diagnosen. Blodproverna brukar vara normala.
Behandling	Det finns ett antal olika behandlingar som är effektiva. Behandlingen syftar till att dämpa aktiviteten i sjukdomen och lindra symtom som till exempel klåda. Utvärtes behandling är i regel det enda som behövs vid tidig sjukdom. Egenvård i form av mjukgörande krämer och ordinerade kortisonkrämer är en viktig del i behandlingen. Ljusbehandling på hudklinik är ofta en hörnsten i behandlingen. Strålbehandling kan ges om enstaka mindre fläckar blir besvärande tjocka. Läkemedel som metotrexat eller retinoider används också efter individuell bedömning. Intensiv cytostatikabehandling tidigt i förloppet förbättrar inte prognosen.
Prognos	MF är en kronisk sjukdom som begränsar sig till huden och det är sällsynt att den sprider sig till andra organ. När man ställer diagnos kartlägger man sjukdomens utbredning, och det ligger sedan till grund för val av behandling. För de flesta personer som får diagnosen i ett tidigt stadium påverkas inte den förväntade livslängden.

REMISSVERSION

Sézarys syndrom

Patientinformation

Definition	Sézarys syndrom (SS) är en sällsynt sjukdom där det finns avvikande T-lymfocyter i hud, blodet och ofta i lymfkörtlar. Det är endast ett fåtal personer som insjuknar varje år i Sverige.
Symtom	Vid Sézarys syndrom har man utbredd röd hud och oftast förstorade lymfkörtlar. Huden kan vara tunn, röd och intensivt kliande. Ibland ser man tjockare förändringar, särskilt i handflator och under fotsulor. Naglar, hår och ögonlock kan förändras, naglarna kan bli oregelbundna, hårväxten kan tunnas ut och ögonlockskanterna bli förtjockade och stela.
Diagnos	För att ställa diagnos krävs att man tar vävnadsprov (hudbiopsi) som undersöks mikroskopiskt. Blodprov krävs också för att fastställa om avvikande T-lymfocyter även finns i blodet. Dessutom görs bildundersökning (oftast datortomografi) för att hitta eventuella förstorade lymfkörtlar. Ibland kontrollerar man även benmärgen.
Behandling	God hudvård, att undvika skav och sår är viktigt. Uppmjukande behandling och att periodvis smörja utvärtes med kortisonkräm kan betyda mycket för symtomlindring av till exempel klåda. Klådstillande tabletter kan behövas. Det finns flera olika alternativ till behandling, läkare inom olika specialiteter brukar samarbeta för att komma fram till bästa behandling för varje patient. Eventuellt övriga sjukdomar och allmänt hälsotillstånd får alltid vägas in vid val av behandling. Ofta kan olika behandlingar kombineras. Ljusbehandling på hudklinik ges ofta. A-vitaminbesläktade läkemedel, så kallade retinoider, har använts i flera decennier. Bexaroten är en variant av retinoid speciellt avsedd mot hudlymfom. Extracorporeal fotoferes (ECP) är en högspecialiserad behandling där blodet får cirkulera utanför kroppen genom en apparat och bestrålas med UVA-ljus. ECP stimulerar immunförsvaret och kan ge lindring av symtom och minska antal sjuka celler i blodet. Strålbehandling kan användas mot tumörbildningar. Cytostatika används även, till exempel metotrexat i låga doser Vid behov kan mer intensiv cytostatikabehandling ges i kurer. I utvalda fall kan stamcellstransplantation leda till bot.
Prognos	Sézarys syndrom är en allvarlig och kronisk sjukdom. Sjukdomen är svårbehandlad, förenad med nedsatt immunförsvar och ökad risk för allvarliga infektioner. Prognosen hos varje enskild patient är svår att ange.

REMISSVERSION

Primärt kutant anaplastiskt storcelligt T-cellslymfom

Patientinformation

Definition	Primärt kutant anaplastiskt storcelligt t-cellslymfom (PC-ALCL) är ett ovanligt hudlymfom med ett karakteristiskt utseende i mikroskop. Efter det engelska namnet förkortas den ofta till PC-ALCL (primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma).
Symtom	PC-ALCL kan finnas på huden över hela kroppen, det uppträder som enstaka sår eller knutor i huden. Färgen brukar vara röd till violett och storleken varierar. De kan vara helt symtomlösa, men ibland gör de ont eller kliar. Förändringarna kommer och går, ibland utan behandling. Det allmänna hälsotillståndet är opåverkat.
Diagnos	Sjukdomen kan misstänkas utifrån sjukhistorien och hudförändrigarnas utseende. För att ställa diagnos krävs att man tar ett vävnadsprov (hudbiopsi), men ytterligare utredningar kan behövas för att säkerställa att sjukdomen bara finns i huden. Den utredningen består bland annat av blodprover och bildundersökningar (till exempel datortomografi) av kroppen.
Behandling	Det förekommer att sjukdomen läker spontant. Vid begränsad sjukdom rekommenderas operation eller strålbehandling. Om sjukdomen är utbredd kan man ge läkemedel som påverkar immunsystemet, till exempel en låg dos metotrexat.
Prognos	Sjukdomen har i regel en god prognos och kan läka spontant. Efter behandling kan sjukdomen hålla sig borta under lång tid eller aldrig återkomma. Även om sjukdomen återkommer har den fortsatt god prognos. Sjukdomen är i regel begränsad till huden, men det händer att den sprider sig till lymfkörtlar.

REMISSVERSION

Lymfomatoid papulos

Patientinformation

Definition	Lymfomatoid papulos (LyP) är ett tillstånd där T-lymfocyter i huden ger upphov till återkommande och självläkande små utslag på huden. Sjukdomen ses vanligen hos vuxna, men kan förekomma hos barn. Det är fler män än kvinnor som får sjukdomen (3:1). Orsaken är okänd och sjukdomen är inte smittsam.
Symtom	Utslagen utvecklas och försvinner inom 3–10 veckor men återkommer ofta i perioder. De börjar oftast som små röda knottror, plitor eller finnar. Utslagen kan öka i storlek upp till flera millimeter, men de blir sällan över 2 cm. Ibland ses ett sår i centrum. När utslagen läker blir det mer mörkrött eller brunt och försvinner sakta, ibland lämnar de ärr på huden. Vid ett och samma tillfälle brukar man kunna se både nya och gamla utslag. Varje enskilt utslag går dock helt tillbaka vid den här sjukdomen. Utslagen sitter oftast på bålen, armarna och benen, men de kan finnas överallt i huden. De flesta personer känner endast ett lätt obehag av förändringarna, särskilt om det blir sår. Klåda är ovanligt, men kan förekomma.
Diagnos	Lymfomatoid papulos kan misstänkas utifrån sjukdomshistorien och hudutslagens utseende. Diagnosen fastställs med hjälp av vävnadsprov (hudbiopsi) och efterföljande mikroskopisk undersökning.
Behandling	Sjukdomen är godartad och oftast behövs ingen behandling. Om det kliar eller om man upplever annat obehag kan man pröva utvärtes kortisonkrämer eller ljusbehandling. Vid utbredda förändringar kan även invärtes läkemedel prövas, till exempel en låg dos metotrexat en gång i veckan.
Prognos	Lymfomatoid papulos har en utmärkt prognos och det förekommer att sjukdomen läker spontant. Regelbundna kontroller rekommenderas.

REMISSVERSION

Primära kutana B-cellslymfom

Patientinformation

Definition	Primärt kutant B-cellslymfom uppstår i huden och består av förändrade (maligna) B-lymfocyter. Det finns tre olika varianter av kutana B-cellslymfom: • Primärt kutant marginalzonlymfom (PCMZL) • Primärt kutant follikelcenterlymfom (PCFCL) • Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom av leg-typ (PCLBCL-LT)
Symtom	Vid PCMZL och PCFCL ser man ofta en långsamväxande rödaktig knuta eller hudutslag. Vid PCLBCL-LT uppstår snabbväxande tumörer i huden, typiskt på benen, men kan uppstå på andra ställen på kroppen. Den här sjukdomen drabbar oftast äldre kvinnor.
Diagnos	För att ställa diagnos krävs att man tar ett vävnadsprov (hudbiopsi). För att säkerställa att sjukdomen bara finns i huden gör man ytterligare en utredning i form av blodprov och datortomografi och ibland benmärgsundersökning.
Behandling	Vid lokaliserade PCMZL och PCFCL är operation eller strålbehandling bra behandling men ibland avstår man från behandling. Det förekommer att sjukdomen läker spontant. Om sjukdomen är mer utbredd och kräver behandling kan man behandla med antikroppsbehandling. Vid PCLBCL-LT rekommenderas i första hand antikroppsbehandling tillsammans med cytostatika. Strålbehandling kan ha god effekt om sjukdomen är begränsad.
Prognos	PCMZL och PCFCL har mycket god prognos. I vissa fall återkommer sjukdomen i huden och då kan man ge en ny behandling. Prognosen vid PCLBCL-LT är sämre.

REMISSVERSION

BILAGA 2

Kvalitetsdokument för patologi

PROVTAGNINGSANVISNING FÖR BIOPSIER MED LYMFOMFRÅGESTÄLLNING

Remissuppgifter

1. Relevanta tidigare PAD/CytD, hematologiska laboratoriefynd, tidigare sjukdomar, särskilt infektionsanamnes/immunsuppression, kliniska statusfynd och fynd vid radiologiska undersökningar, kliniska sjukdomstecken och medicinering.
2. Klinisk bedömning/diagnos.
3. Typ av provtagning och lokal.
4. Eventuella preparatmärkningar.
5. Vad som sänts in.

Provmaterial

- Lymfomdiagnostik bör baseras på knivbiopsimaterial från tumörengagerad vävnad, som ska skickas ofixerad till patologen.
- Diagnosen baseras i första hand på histologisk och immunologisk (immunhistokemisk, flödescytometrisk och i sällsynta fall immuncytokemisk) undersökning. Ibland krävs även molekylärgenetisk analys.
- Materialet kan härröra från lymfkörtel, mjälte, tonsill, benmärg eller annan vävnad.
- I de fall en punktionscytologisk undersökning givit misstanke om lymfom bör knivbiopsin omfatta den lymfkörtel eller motsvarande som befunnits vara patologisk.
- Vid generaliserad lymfadenopati excideras i ***första*** hand förstorade lymfkörtlar på hals eller i axill. I ***andra*** hand tages inguinala körtlar.
- Mellannålsbiopsi ska undvikas eftersom materialet ofta är inadekvat för säker diagnos varpå undersökningen måste upprepas.
- I speciella situationer när kirurgisk biopsi är kontraindicerad eller mellannålsbiopsi omöjlig att genomföra, kan diagnosen baseras på punktionscytologiskt material. Om diagnostiken baseras på punktionscytologi görs 4-5 lufttorkade utstryk (ska vara helt torra innan de paketeras). Dessutom görs en cellsuspension (material från ett antal punktioner sprutas ned i ett EDTA- eller heparinrör innehållande ca 1 ml buffrad koksaltlösning) för flödescytometrisk och andra analyser.
- Det är av synnerlig vikt att en *ordentligt förstorad* lymfkörtel extirperas *i sin helhet*. Ju större materialet är desto större blir möjligheten att komma till en konklusiv diagnos redan vid första undersökningen.
- Exciderade lymfkörtlar ska tas ut i helt tillstånd (dvs de får inte delas) och ska hanteras varsamt.

REMISSVERSION

- Om materialet kan transporteras till patologiavdelningen inom loppet av några timmar läggs materialet i steril fysiologisk koksaltlösning. Provet bör nå laboratoriet så snart som möjligt, helst samma dag, och senast påföljande morgon.
- Vid klinisk misstanke om bröstimplantatassocierat storcelligt anaplastiskt lymfom (BIA-ALCL) bör eventuell seromvätska undersökas cytomorfologiskt. Om cytomorfologisk misstanke uppkommer bör denna bekräftas med immunfenotypning (CD30) med flödescytometrisk teknik och/eller immuncytokemisk analys på cellblock alternativt cytospinpreparat. I avsaknad av cytomorfologiska fynd är dock immunfenotypning av begränsat värde. Kapselvävnaden bör avlägsnas intakt en bloc och skickas till patologen för morfologisk undersökning.

- **Mellannålsbiopsier och små biopsier**
  Hantering sker enligt lokala provtagningsanvisningar. Nackdelen med mellannålar jämfört med kirurgisk biopsi är mindre material att bedöma morfologiskt, vilket ofta försvårar diagnostiken. Det är därför önskvärt med så många mellannålsbiopsier som möjligt och gärna finnålspunktion, som sprutas ner i steril fysiologisk koksaltlösning, för eventuell flödescytometrisk diagnostik. Materialet kan antingen formalinfixeras direkt i neutral buffrad 10 % formalinlösning eller skickas in färskt beroende på lokala provtagningsanvisningar. Klonalitetsbedömning kan göras med flödescytometri på färskt material eller med PCR på fixerat material.

- **Hudbiopsier** bör formalinfixeras direkt i neutral buffrad 10 % formalinlösning. Biopsier från två *olika* lokaler är önskvärt, eftersom lymfommisstanke kan stärkas med identiska monoklonala genrearrangemang (PCR) från två lokaler. Använd så stor stans som möjligt (minst Ø4 mm). Undvik biopsitagning dag före helg, eftersom PCR-analysen kan försvåras av för lång formalinfixering. Flödescytometri kan göras i undantagsfall med riktad frågeställning och på ofixerad biopsi.

REMISSVERSION

BILAGA 3

Provtagningsschema

Acitretin och Isotretinoin

Prover	Start	Vecka 4	Vecka 12	Sedan var 6:e månad
Hb, LPK, TPK	x	x	x	x
ALAT, ALP	x	x	x	x
Kreatinin	x			
Triglycerider, kolesterol	x	x	x	x
Glukos eller HbA1c	x	x	x	x
Graviditetstest (vid behandling av kvinnor i fertil ålder)	x	x	x	x

Alitretinoin

Prover	Start	Vecka 4	Vecka 12	Sedan var 6:e månad
Hb, LPK, TPK	x	x	x	x
ALAT, ALP	x	x	x	x
Kreatinin	x	x	x	x
Triglycerider, kolesterol	x	x	x	x
Glukos eller HbA1c	x	x	x	x
TSH, fritt T4	x	x	x	x
Graviditetstest (vid behandling av kvinnor i fertil ålder)	x	x	x	x

Bexaroten

Prover	Start	v. 1	v. 2	v. 3	v. 4	Sedan varje månad
Hb, LPK, TPK	x	x	x	x	x	x
ALAT, ASAT, ALP, bilirubin	x	x	x	x	x	x
Triglycerider, kolesterol	x	x	x	x	x	x
TSH, fritt T4	x		x		x	x
Kreatinin	x				x	x
Graviditetstest (vid behandling av kvinnor i fertil ålder)	x				(x)	(x)

REMISSVERSION

Metotrexat

Prover	Start	v. 1	v. 3	v. 5	v. 7	Sedan var 3:e till 6:e månad
Hb, LPK, TPK, diff	x	x	x	x	x	x
ALAT	x	x	x	x	x	x
Kreatinin	x	x	x	x	x	x
HIV, hepatit B och C	x					
Graviditetstest (vid behandling av kvinnor i fertil ålder)	x					

Interferon

Prover	Start	Vecka 2	Vecka 4	Sedan varje månad
Hb, LPK, TPK	x	x	x	x
ALAT, ASAT, ALP, bilirubin	x		x	x
Kreatinin	x		x	x
TSH, fritt T4	x		x	x
HIV, hepatit B och C	x			

REMISSVERSION

BILAGA 4

Anmälningsrutiner för nMDK hudlymfom

När

nMDK hålls en gång per månad, på en fredag kl 14.00-15.00.

Vilka är med

Dermatologer, onkologer, patologer och remitterande läkare. Specialister från andra verksamheter kallas vid behov, till exempel barnonkolog. Inbjudan går ut till samtliga regioner.

Hur

Remitterande läkare anmäler patienten via mail till koordinator josefin.a.larsson@skane.se senast fredagen innan konferensen. Anmälan ska innehålla information om vem som är ansvarig remittent och från vilken klinik kön, ålder (ej personnummer), diagnos, kort anamnes och frågeställning. Josefin Larsson skickar på måndagen före konferensen ut en lista med anmälda patienter till remitterande läkare och övriga deltagare.

På själva konferensen redogör remitterande läkare kortfattat för sjukhistorien och frågeställning. Det beslut som framkommer på konferensen dokumenteras sedan i journalen av remitterande läkare som även ansvarar för att informera patienten. Remitterande läkare dokumenterar även i journalen vilka kollegor som har medverkat på nMDK och anger respektive specialitet.

Vad skall tas upp

- Patienter med diagnostiska oklarheter, till exempel patienter med trolig diagnos hudlymfom där diagnosen dock varit svår att bekräfta eller patienter där det är svårt att kartlägga vilken sorts hudlymfom det rör sig om.
- Patienter med avancerat stadium av hudlymfom där man önskar diskutera val av behandling.

Viktiga information

Videokonferensnummer: 70111208 (70111208@video.skane.se)

Koordinator Josefin Larsson: josefin.a.larsson@skane.se, 046-17 87 23 alternativt Emma Belfrage 046-17 22 60.

REMISSVERSION

BILAGA 5

Anmälan till nMDK hudlymfom

Anmälande läkare och klinik	Födelseår, kön	Diagnos	Kortfattad anamnes	Frågeställning

Anmälan mailas till Josefin Larsson, sekreterare onkologiska kliniken i Lund, josefin.a.larsson@skane.se, senast fredagen innan nMDK.

Vid frågor nås Josefin Larsson även på 046-17 87 23.

REMISSVERSION

REMISSVERSION

REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se