Region Stockholm

13

Yttrande över remiss – Reviderat nationellt vårdprogram för mantelcellslymfom

VKN 2021-0119

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Kunskapsstyrning och -stöd
Ameli Norling

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2021-05-27

VKN 2021-0119

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Reviderat nationellt vårdprogram för mantelcellslymfom

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum (RCC) i samverkan har publicerat en remissversion av reviderat nationellt vårdprogram för mantelcellslymfom. 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 RCC i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Remissrunda - Nationellt vårdprogram för mantelcellslymfom

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

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

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
RCC i samverkan tar fram nationella vårdprogram inom cancervården med representation från professionen från varje region. Vårdprogrammen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. De nationella vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ger rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering och uppföljning av patienter.

Vårdprogrammens rekommendationer baseras inte på regionernas tillgängliga resurser och tar inte hänsyn till horisontell prioritering mellan cancerpatienter, eller mellan cancerpatienter och andra patienter utifrån den etiska plattformen. Utökade resursbehov åligger varje region att prioritera och resurssätta. Vårdprogrammen revideras årligen med fyra fasta remisstider årligen med totalt 2 månaders remisstid.
Mantelcellslymfom är en ovanlig cancerform och drabbar omkring 100 patienter årligen i Sverige, mestadels män. Medelåldern vid diagnos är 68 år och sjukdomen är ytterst ovanligt hos unga vuxna. Mantelcellslymfom debuterar ofta som spridd sjukdom. Eftersom många är äldre vid diagnos är det vanligt med andra associerade sjukdomar, vilket kan försvåra optimal behandling. I den reviderade versionen har en specifik genetisk undersökning introducerats som rekommendation vid diagnos och återfall för 100-150 patienter per år, samt ett läkemedel för underhållsbehandling för ytterligare 75 patienter per år. Omkring 25 patienter i Region Stockholm berörs av ändringar.

Överväganden
En genomgång har gjorts av underlagen med stöd av den regionala sakkunnigstrukturen avseende medicinskt innehåll och konsekvensbeskrivning. Den övergripande och generella bedömningen är att de ekonomiska effekterna av vårdprogram för mantelcellslymfom kan inte tydligt bedömas. Konsekvensanalyserna saknar hälsoekonomiskt underlag. Precisionsmedicinsk genetisk diagnostik används redan i regionen, och omkring 10 ytterligare patienter föreslås omfattas av analys av TP53 genen vilket ger en kostnadsökning. Förändrade läkemedelsrekommendationer förväntas ge kostnadsökning med monoklonal antikroppsbehandling till ytterligare 20 patienter per år i regionen. Det är möjligt att behandlingen kan minska risken för behov av senare allogen stamcellsbehandling vilket ger minskad sjuklighet och kostnadsbesparing. Storleken på den effekten kan inte bedömas.

Ekonomiska konsekvenser
De ekonomiska konsekvenserna av att införa det reviderade nationella vårdprogrammet för mantelcellslymfom kan inte tydligt bedömas. Förändringar av läkemedelskostnader ingår i regionens regelbundna prognosarbete och ingår i ordinarie budgetprocess

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

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan

Godkänd av Magnus Thyberg, 2021-05-27

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för mantelcellslymfom

Den nationella vårdprogramgruppen för mantelcellslymfom har reviderat det nationella vårdprogrammet. RCC är medvetna om att arbetssituationen under covid-19-pandemin är ansträngd för de personer som ska bedöma remissversionen. Vi bedömer att det ändå är angeläget att fortsätta att hålla vårdprogrammen uppdaterade och relevanta. Vi emotser 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 2021-06-15**

Skicka svaret till RCC Syd rccsyd@skane.se

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.

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,
Mats Jerkeman
Ordförande, vårdprogramgruppen för mantelcellslymfom

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 mantelcellslymfom

Datum: 210305

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

Incidens och prevalens Incidens ca 100 per år
Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning Ca 90 patienter för systemisk behandling, 5-10 för strålbehandling.
Huvudsakliga förändringar • Rekommendation om att utföra analys av *TP53*-mutation vid diagnos och vid återfall. • Alternativ induktionsbehandling (R-CHOP/R-DHAX) till yngre patienter. • Rekommendation om underhållsbehandling med rituximab efter R-bendamustin. • R-CHOP ersätts av VR-CAP som alternativ behandling för äldre patienter i gott allmäntillstånd. • Nya kvalitetsmått..
Förändringar av verksamhet och organisation Metod för analys av *TP53* mutation bör införas i varje sjukvårdsregion, eller plan för provsändning till central enhet.
Centralisering och decentralisering Nej
Ökade kostnader - Undersökningar för TP53 mutation både vid diagnos och vid recidiv (ca 100-150 patienter/år) - Läkemedel – rituximab som underhållsbehandling för ytterligare ca 75 patienter per år.
Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder Inte aktuellt
Etiska aspekter Påverkas inte av denna förändrade version.

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

Mantelcellslymfom

Nationellt vårdprogram

2021-04-15 Remissversion

REMISSVERSION

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ..... **5**
Sammanfattning **5**

Kapitel 2 ..... **6**
Inledning **6**
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 6
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version 6
2.3 Standardiserat vårdförlopp 6
2.4 Lagstöd 7
2.5 Evidensgradering 7

Kapitel 3 ..... **9**
Mål med vårdprogrammet **9**

Kapitel 4 ..... **10**
Bakgrund och orsaker **10**
4.1 Epidemiologi 10
4.2 Etiologi 10

Kapitel 5 ..... **11**
Primär prevention **11**
5.1 Levnadsvanor 11

Kapitel 6 ..... **12**
Ärftlighet **12**
6.1 Ärftlighet för mantelcellslymfom 12

Kapitel 7 ..... **13**
Symtom och tidig utredning **13**
7.1 Symtom och kliniska fynd 13
7.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp 13
7.3 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke 13

Kapitel 8 ..... **14**
Diagnostik **14**
8.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp 14
8.2 Utredning 14
8.2.1 Röntgenologisk utredning 15
8.2.2 Övrig utredning 15
8.2.3 Funktionsstatus (WHO/ECOG) 15

REMISSVERSION

8.3 Stadieindelning ... 16
8.4 Prognosfaktorer i kliniskt bruk ... 16
8.4.1 Mantle cell lymphoma international prognostic index (MIPI) ... 16
8.4.2 Biologiska prognosfaktorer ... 17
8.4.3 CNS-engagemang ... 17
8.5 Diagnosbesked ... 18
8.6 Omvårdnad och rehabilitering ... 18

Kapitel 9 ... 19
Kategorisering av tumören ... 19
9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen ... 19
9.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet ... 19
9.3 Anamnestisk remissinformation ... 19
9.4 Patologi ... 20
9.4.1 Morfologi ... 20
9.4.2 Immunfenotyp ... 20
9.4.3 Genetik – cyklin D1-positiva och cyklin D1-negativa MCL ... 20
9.4.4 SOX11-negativa MCL ... 21
9.4.5 Indolent MCL ... 21
9.5 Prognostiska variabler som bör analyseras vid morfologisk diagnos ... 21
9.5.1 *TP53*-mutation vid MCL ... 21
9.5.2 MYC-rearrangering vid MCL ... 21
9.6 In situ-mantelcellsneoplasi ... 22

Kapitel 10 ... 23
Multidisciplinär konferens ... 23

Kapitel 11 ... 24
Primär behandling ... 24
11.1 Indolent MCL ... 24
11.2 Lokaliserad sjukdom (stadium I–IIA) ... 24
11.3 Systemisk behandling – yngre patienter ... 25
11.3.1 Rekommenderade alternativa behandlingsregimer ... 25
11.3.2 Underhållsbehandling ... 25
11.3.3 Högriskpatienter ... 25
11.4 Systemisk behandling – äldre patienter ... 25
11.4.1 Rekommenderade regimer ... 26
11.4.2 Äldre patienter aktuella för mer intensiv behandling men ej autolog SCT ... 26
11.5 Sköra patienter ... 26

Kapitel 12 ... 27
Behandling av återfall ... 27
12.1 Remissionssyftande behandling ... 27
12.1.1 Patienter som genomgått högdosbehandling – allogen SCT ... 27
12.1.2 Övriga patienter ... 27
12.1.3 Andra aktiva läkemedel vid återfall av MCL ... 28
12.1.4 CNS-återfall ... 28
12.2 Symtomlindrande behandling ... 28
12.2.1 Strålbehandling ... 28
12.2.2 Klorambucil ... 28

REMISSVERSION

Kapitel 13 29
Understödjande vård 29
13.1 Blodprodukter 29
13.2 Infektionsprofylax 29
13.2.1 Infektionsprofylax efter högdosbehandling 29
13.2.2 Hepatit B 29
13.2.3 Herpesvirus 30
13.2.4 Pneumocystis jiroveci 30
13.2.5 Allmän svampprofylax (candida etc.) 30
13.2.6 G-CSF 30
13.3 Infektionsbehandling 30
13.4 Tumörlyssyndromprofylax 30
13.5 Handläggning av biverkningar relaterade till rituximab 31
13.5.1 Sen neutropeni (LON) 31
13.5.2 Rituximabinducerade interstitiella lungförändringar (R-ILD) 31
13.5.3 Akuta transfusionsreaktioner 31
13.6 Psykosocialt stöd 31

Kapitel 14 32
Palliativ vård och insatser 32

Kapitel 15 33
Omvårdnad och rehabilitering 33
15.1 Kontaktsjuksköterska 33
15.2 Min vårdplan 33
15.3 Aktiva överlämningar 33
15.4 Löpande cancerrehabilitering 33
15.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående 34
15.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering 34
15.5 Psykosocialt omhändertagande 34
15.5.1 Barn som närstående 34
15.6 Sexualitet 35
15.7 Fertilitet 35
15.7.1 Kvinnor 35
15.7.2 Män 35
15.8 Fysisk aktivitet 36
15.9 Hygien och isolering 36
15.10 Munvård 36
15.11 Nutrition 37
15.12 Skötsel av central infart till blodkärl 37
15.13 Information om biverkningar 37

Kapitel 16 38
Egenvård 38
16.1 Infektionskänslighet 38
16.2 Munhygien 38
16.3 Fysisk aktivitet 38

REMISSVERSION

16.4 Hud ... 38
16.5 Mage och tarm ... 38
16.6 Vaccinationer ... 39
16.7 Feber ... 39
16.8 Nationella riktlinjer ... 39
16.9 Rökning ... 39
16.10 Komplementär och alternativ medicin ... 39
16.11 Alkohol ... 39

Kapitel 17 ... 40
Uppföljning ... 40
17.1 Mål med uppföljningen ... 40
17.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering ... 40
17.3 Självrapportering av symtom ... 41
17.4 Kontroll av återfall ... 41
17.5 Ansvar ... 41
17.6 Avslut av uppföljning ... 42
17.7 Livslång symtomkontroll efter avslutad uppföljning ... 42

Kapitel 18 ... 43
Underlag för nivåstrukturering ... 43

Kapitel 19 ... 44
Kvalitetsregister ... 44
19.1 Svenska lymfomregistret ... 44
19.1.1 Syfte och mål ... 44
19.1.2 Innehåll ... 44
19.1.3 Inklusionskriterier ... 44
19.1.4 Exklusionskriterier ... 44
19.2 Cancerregistret ... 45

Kapitel 20 ... 46
Kvalitetsindikatorer och målnivåer ... 46

Kapitel 21 ... 47
Referenser ... 47

Kapitel 22 ... 52
Förslag på fördjupning ... 52

Kapitel 23 ... 53
Vårdprogramgruppen ... 53
23.1 Vårdprogramgruppens sammansättning ... 53
23.2 Vårdprogramgruppens medlemmar ... 53
23.3 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen ... 54

REMISSVERSION

23.4 Jäv och andra bindningar 54
23.5 Vårdprogrammets förankring 54

Bilaga 1 55
Kvalitetsdokument för patologi – generellt för lymfomdiagnostik 55

REMISSVERSION

KAPITEL 1

Sammanfattning

I Sverige insjuknar ca 100 personer årligen i mantelcellslymfom. Obehandlad har denna sjukdom i allmänhet ett snabbt förlopp, men det finns också en undergrup p patienter med stillsam sjukdom som inte alltid behöver behandling.

Nya läkemedel kan framöver förbättra behandlingsresultaten ytterligare, och vårt mål med detta vårdprogram är att alla patienter i Sverige ska ha tillgång till likvärdiga behandlingsmöjligheter oavsett bostadsort.

Tillgång till rehabilitering och god livskvalitet under och efter behandling är andra viktiga mål med detta vårdprogram.

REMISSVERSION

KAPITEL 2
Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Programmet gäller för patienter ≥ 18 år med mantelcellslymfom (C83.1)

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan ÅÅÅÅ-MM-DD. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Syd.

Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2016-05-11	
2018-02-06	Ibrutinib inför allogen SCT, rituximab som underhållsbehandling efter autolog SCT

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 mantelcellslymfom (MCL) publicerades 2016, efter godkännande av RCC i samverkan.

Nytt i denna version, som är den andra uppdateringen av MCL-vårdprogrammet från 2016, är framför allt följande:

- Rekommendation om att utföra analys av *TP53*-mutation vid diagnos och vid återfall.
- Alternativ induktionsbehandling (R-CHOP/R-DHAX) till yngre patienter.
- Rekommendation om underhållsbehandling efter R-bendamustin.
- R-CHOP ersätts av VR-CAP som alternativ behandling för äldre patienter i gott allmäntillstånd.
- Nya kvalitetsmått.
- I övrigt endast mindre justeringar inklusive uppdatering av referenslistan.

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För lymfom finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, gällande från och med år 2016. Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

REMISSVERSION

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet, men kan också läsas i sin helhet i Kunskapsbanken:
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/mantelcellslymfom/vardforlopp/.

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (2017:30). 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 en ny medicinsk bedömning, även inom en 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.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

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

REMISSVERSION

- 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

REMISSVERSION

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Målet med detta dokument är att definiera standardbehandling och övrigt omhändertagande av patienter med mantelcellslymfom.

Syftet är att bidra till nationellt likvärdig handläggning av dessa patienter, och att successivt förbättra behandlingsresultat och livskvalitet.

Svenska lymfomregistret ger oss en möjlighet att utvärdera såväl behandlingsresultat som följsamhet till detta vårdprogram.

Vårdprogrammet riktar sig i första hand till vårdpersonal som handlägger dessa sjukdomar, men avsnittet Egenvård riktar sig främst till patienter. Bilaga 1, Patientinformation, är avsett att kunna skrivas ut som skriftlig information till patienten i samband med diagnosbeskedet.

REMISSVERSION

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

4.1 Epidemiologi

I Sverige drabbas ca 100 individer per år av mantelcellslymfom (MCL), vilket utgör ca 7 % av alla maligna lymfom. Namnet MCL kommer från att man sett en malign transformation av de B-lymfocyter som är belägna som en ”mantel” runt tillväxtzonerna (germinalcentrum) i affekterade lymfkörtlar (1). MCL debuterar ofta som spridd sjukdom med engagemang i lymfatisk vävnad och benmärg, men även extranodalt engagemang i gastrointestinal-kanalen (GI-kanalen) är vanligt. I ett svenskt-danskt material påvisades sjukdomen primärt i GI-kanalen hos 7 % (n = 30/432) (2) och i en amerikansk studie hos 3 % (1). Exspektans eller lokal behandling är vanligare vid lokaliserat GI-engagemang (29 vs 8 %, p < 0,01) men progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) är likvärdig, talande för att mindre aggressiv behandling vid primärt GI-associerad MCL kan övervägas (1).

Incidensen av MCL ökar något, framför allt hos män, av okänd anledning (2, 3). Incidensen är högre vid stigande ålder, och medelåldern vid diagnos är 68 år (median 73 år). Till skillnad från andra lymfom är det ytterst ovanligt hos unga vuxna (4). En tydlig manlig dominans ses, med en ratio på 2.6:1 (5). MCL har en högre incidens hos vita av europeiskt ursprung än hos andra befolkningar (3). Eftersom många är äldre vid diagnos är det vanligt med andra associerade sjukdomar, vilket kan försvåra optimal behandling (5).

4.2 Etiologi

Man vet inte vad MCL beror på och generellt har mycket få riskfaktorer påvisats (6). En lätt riskökning har setts hos individer boende på bondgård, samt hos individer med anamnes på genomgången borreliainfektion (7). Dessa associationer ska dock tolkas med stor försiktighet, då yrkesarbete på bondgård inte var associerat med ökad risk för MCL och associationen med borrelia inte är verifierad (8). Anamnes på hösnuva har beskrivits associerat med en lätt minskad risk för MCL (9).

Riskfaktorerna för MCL skiljer sig från andra lymfom i och med att immunsuppression, tidigare autoimmun sjukdom, rökning, högt BMI eller brist på solljus inte är erkända faktorer (6, 10).

REMISSVERSION

KAPITEL 5

Primär prevention

5.1 Levnadsvanor

Generellt finns inga starka samband mellan livsstilsfaktorer och insjuknande i mantelcellslymfom.

Alla verksamheter inom hälso- och sjukvården bör kunna hantera frågor som gäller levnadsvanor. Arbetet bör bygga på Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor.

REMISSVERSION

KAPITEL 6
Ärftlighet

6.1 Ärftlighet för mantelcellslymfom

Det är väl känt att individer med en förstagradssläkting (biologisk förälder, syskon eller barn) som insjuknat i lymfom löper en ökad risk att själv insjukna. Högst är risken att insjukna i samma undergrupp av lymfom (11-13).

Även om en familjär överrisk föreligger, måste risken för den enskilda individen bedömas som mycket liten. Därför görs bedömningen att inga riktade åtgärder ska företas för nära släktingar till patienter med mantelcellslymfom.

REMISSVERSION

KAPITEL 7

Symtom och tidig utredning

7.1 Symtom och kliniska fynd

Symtomen vid mantelcellslymfom uppkommer vanligen under några månader. Sjukdomen kan uppträda som tumörer, vanligast i lymfkörtlar men även i andra organ, mjältförstoring eller genom förhöjt antal lymfocyter i blod (lymfocytos). Observera att blodbilden kan vara helt invändningsfri och patienten väsentligen symtomfri när diagnosen ställs.

Vanliga debutsymtom är

- förstorade lymfkörtlar
- trötthet
- sjukdomskänsla
- gastrointestinala symtom
- ofrivillig, oförklarad viktnedgång (mer än 10 % under 6 månader)
- rikliga nattsvettningar
- oklar feber.

De tre sista symtomen klassas som s.k. B-symtom.

7.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Vid misstanke om lymfom ska patienten i ett första steg utredas med blodstatus och fysikalisk status. Om undersökningarna leder till välgrundad misstanke om lymfom ska patienten remitteras till utredning enligt standardiserat vårdförlopp enligt lokala rutiner.

För aktuell information om inledande undersökningar och definition av välgrundad misstanke se: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/mantelcellslymfom/vardforlopp/.

7.3 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke

Även när kriterierna för välgrundad misstanke inte är uppfyllda kan lymfom misstänkas. Patienten ska då remitteras till utredning enligt ordinarie remissrutiner.

REMISSVERSION

KAPITEL 8

Diagnostik

8.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Det standardiserade vårdförloppet för lymfom anger vilka undersökningar som ska inleda utredningen och hur utredningen ska fortsätta om lymfommisstanken kvarstår. Respektive region har i uppgift att skapa rutiner för att implementera vårdförloppet i verksamheten. För patienter som ingår i standardiserat vårdförlopp ska dessa rutiner följas.

Det finns ingen konflikt mellan det standardiserade vårdförloppet och den utredning som beskrivs nedan.

För aktuell information om utredning enligt det standardiserade vårdförloppet, se https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/mantelcellslymfom/vardforlopp/.

8.2 Utredning

För att ställa diagnos vid maligna lymfom krävs i första hand en kirurgisk biopsi. Materialet kan härröra från lymfkörtel, mjälte, tonsill, benmärg eller annan vävnad, alternativt biopsi via endoskopi.

I vissa fall av MCL med cirkulerande lymfomceller i blod, kan flödescytometrisk analys utföras på perifert blod, men för definitiv diagnos krävs histopatologisk undersökning enligt ovan. Observera också att även om diagnos erhålls vid benmärgsundersökning, bör om möjligt lymfkörtelbiopsi utföras, då den histologiska bilden i lymfkörtlar kan skilja sig från benmärg, t.ex. avseende blastoid eller pleomorf histologisk bild.

I de fall en punktionscytologisk undersökning givit misstanke om lymfom bör knivbiopsin omfatta den lymfkörtel eller motsvarande som befunnits vara patologisk.

I första hand excideras förstorade lymfkörtlar på hals eller i axill. I andra hand tas inguinala körtlar.

Mellannålsbiopsi bör undvikas eftersom materialet ofta är otillräckligt för säker diagnos, varpå undersökningen måste upprepas, men det är ett alternativ i de fall kirurgisk biopsi innebär oacceptabla medicinska risker för patienten. I detta fall rekommenderas att ta minst 4 mellannålsbiopsier.

Vid engagemang i torax kan torakotomi alt. mediastinoskopi övervägas, och vid intraabdominellt engagemang laparoskopisk biopsi.

Den initiala utredningen ligger också till grund för senare eventuell responsbedömning. Den förutsätter att utredningen inkluderat blodprovstagning, radiologi, anamnes, morfologi och benmärgsbiopsi.

REMISSVERSION

8.2.1 Röntgenologisk utredning

För stadieindelning utförs datortomografi (DT) av hals, torax och buk med kontrast, alternativt diagnostisk datortomografi med PET (PET-DT). Vid misstänkt CNS-engagemang (se nedan) görs även MR hjärna. En svårighet med stadieindelning är att sjukdomen ofta är extranodal och kan vara subklinisk. PET-DT är väl ägnat för detektion av nodal och blastoid MCL, men mindre känsligt för extranodal sjukdom (mage/tarm, lever, benmärg).

PET-DT är i första hand indicerat vid misstanke om lokaliserad sjukdom (stadium I–II), där lokal behandling övervägs (14).

8.2.2 Övrig utredning

Övrig utredning bör omfatta följande:

- Fysikalisk undersökning inkl. lymfkörtelpalpation.
- Benmärgsaspiration och -biopsi (minst 25 mm), inkl. flödescytometri.
- Hb, MCV, retikulocyter, LPK, diff., TPK, kreatinin, ASAT, ALAT, GT, ALP, bilirubin, LD, Fe, TIBC/transferrin, ferritin, urat, P-proteinprofil, albumin, Ca.
- Flödescytometri på blod (framför allt vid lymfocytos).
- Analys av *TP53*-mutationsstatus, på material från biopsi eller blod.
- Serologi för HIV, hepatit C och hepatit B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs).
- Angivande av funktionsstatus enligt WHO/ECOG (se nedan).
- Endoskopi (gastroskopi, koloskopi) kan övervägas vid gastrointestinala symtom eller järnbrist, eller om lokal behandling planeras.
- Vid känd hjärt-kärlsjukdom (även hypertoni) eller hög ålder, överväg ekokardiografi och kontroll av P-NT-proBNP.
- Likvorundersökning kan övervägas vid blastoid variant med leukemisk bild, eller neurologiska symtom. Utförs när MCL-celler i blod har reducerats med systemisk behandling, oftast inför cykel 2.

8.2.3 Funktionsstatus (WHO/ECOG)

0	Klarar all normal aktivitet utan begränsning.
1	Klarar inte fysiskt krävande aktivitet men är uppegående och i stånd till lättare arbete.
2	Är uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta; är uppegående mer än 50 % av dygnets vakna timmar.
3	Kan endast delvis sköta sig själv; är bunden till säng eller stol mer än 50 % av dygnets vakna timmar.
4	Klarar inte någonting; kan inte sköta sig själv; är helt bunden till säng eller stol.

REMISSVERSION

8.3 Stadieindelning

Nodala lymfom (Ann Arbor, Cotswolds):

I	Engagemang av en lymfkörtelregion
II	Engagemang av 2 eller flera lymfkörtelregioner på samma sida av diafragma.
IIE	Lokaliserad överväxt på extranodalt organ + en eller flera lymfkörtelregioner på samma sida av diafragma.
III	Engagemang av lymfkörtelregioner på båda sidor av diafragma.
IIIE	Lokaliserad överväxt på extranodalt organ + lymfkörtelregioner på båda sidor av diafragma.
IV	Diffust eller disseminerat engagemang av ett eller flera extranodala organ/vävnader, med eller utan lymfkörtelengagemang.

Primärt extranodala lymfom (Musshoff):

PeI	Primärt engagemang av extranodalt organ/vävnad.
PeIIE	Primärt engagemang av extranodalt organ/vävnad med överväxt på annat organ/vävnad.
PeII1	Primärt engagemang av extranodalt organ/vävnad med spridning till regionala lymfkörtlar.
PeII1E	Primärt engagemang av extranodalt organ/vävnad med spridning till regionala lymfkörtlar samt överväxt på annat extranodalt organ/vävnad.
PeII2	Primärt engagemang av extranodalt organ/vävnad med spridning till lymfkörtlar bortom de regionala, men på samma sida av diafragma.
PeII2E	Primärt engagemang av extranodalt organ/vävnad med spridning till lymfkörtlar bortom de regionala, men på samma sida av diafragma, samt överväxt på annat extranodalt organ/vävnad.

Ange om det förekommer bulkig sjukdom (> 5 cm) (13).

Allmänna symtom (B-symtom):

- ofrivillig, oförklarad viktnedgång (mer än 10 % under 6 månader)
- rikliga nattsvettningar
- oklar feber.

Anges som A = avsaknad respektive B = förekomst av allmänsymtom.

8.4 Prognosfaktorer i kliniskt bruk

8.4.1 Mantle cell lymphoma international prognostic index (MIPI)

MIPI eller om möjligt MIPI-c ska beräknas på alla nya patienter.

MIPI (18) baseras på en analys från 2008 av 455 patienter som inkluderades i tre olika randomiserade studier där 80 patienter gick till autolog stamcellstransplantation (SCT). MIPI baserades på ålder, funktionsstatus, LD och LPK vid diagnos. Proliferationsmarkören Ki-67 hade

REMISSVERSION

självständig prognostisk signifikans och inkluderades i MIPI-c. MIPI är validerat i en studie från NLG (15), där alla fick intensiv cytostatikabehandling, rituximab och autolog SCT. MIPI kan med fördel beräknas med kalkylatorn:

https://qxmd.com/calculate/calculator_149/mipi-mantle-cell-lymphoma-prognosis.

Kalkylatorn finns även som app.

I ett stort populationsbaserat nordiskt material (2) indikerade följande kliniska faktorer ett oberoende samband med sämre prognos: ålder, manligt kön, nedsatt funktionsstatus enligt WHO, högt LD, högt stadium och förhöjd nivå av LPK. Varför män har sämre prognos än kvinnor är okänt.

8.4.2 Biologiska prognosfaktorer

Etablerade biologiska riskfaktorer

- Förekomst av *TP53*-mutation
- Ki67 > 30 %
- Blastoid/pleomorf histologi

I tillägg till MIPI och proliferationsmarkören Ki-67 har betydelsen av en stor mängd genetiska avvikelser studerats, inklusive whole genome sequencing (16), men dessa metoder är ännu inte i praktiskt rutinbruk. I synnerhet innebär mutation av *TP53* en avsevärt försämrad prognos (17).

Mantelcellslymfom klassificeras morfologiskt i fyra varianter: leukemisk icke-nodal, klassisk, pleomorf samt blastoid variant. De två sistnämnda anses mer aggressiva och associerade med sämre prognos.

Tre etablerade negativa prognosfaktorer som bör analyseras i klinisk rutin är förekomst av pleomorf eller blastoid variant, Ki67 samt förekomst av *TP53*-mutation (exomsekvensering vilket kan utföras med t.ex. NGS-analys).

En undergrupp av patienter har ibland ett mer indolent förlopp. Dessa karaktäriseras av leukemiserad sjukdom med benmärgsengagemang och splenomegali men utan nodalt engagemang. Dessa är SOX11-negativa.

Patienter med klassisk MCL (SOX11-positiva) men med lågt Ki 67 (≤ 10 %) kan också ha ett indolent förlopp. Samtidig förekomst av *TP53*-mutation är associerat med aggressiv klinik.

8.4.3 CNS-engagemang

CNS-engagemang är ovanligt vid diagnos (0–2 %). CNS-återfall förekommer i 4–26 % i olika material. Behandling med rituximab, högdos doxorubicin, alkylerare och CNS-penetrerande doser av ara-C och metotrexat ger inte ett fullständigt skydd mot CNS-återfall.

Riskfaktorer för CNS-engagemang är (18) blastoid variant (primärt eller vid återfall), högt LD, högt MIPI eller neurologiska symtom.

MR hjärna och/eller lumbalpunktion bör övervägas vid minst 2 av ovanstående riskfaktorer.

Oftast finns MCL-celler i spinalvätskan, men tumörer i CNS förekommer också. CNS-engagemang medför i alla publicerade serier en mycket dålig prognos.

REMISSVERSION

8.5 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 läkare och kontaktsjuksköterska närvara.

Patienter bör få ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.

Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad saklig information. Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre oro (19, 20). Patienter med otillräckliga kunskaper i svenska ska erbjudas en professionell tolk.

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.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till en ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar och om webbaserad information såsom 1177.se.
- Ge praktisk information, t.ex. om vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ta upp 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.

8.6 Omvårdnad och rehabilitering

Se kapitel 14 Omvårdnad och rehabilitering.

REMISSVERSION

KAPITEL 9

Kategorisering av tumören

Mantelcellslymfom (MCL) karaktäriseras av en distinkt morfologi och, i den absoluta majoriteten av fall, förekomst av cyklin-D1-translokation t(11;14)(q13;q32) *CCND1/IGH* (21).

9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Hematopatologisk kompetens är central för en säker lymfomdiagnostik. Morfologi och immunhistokemi är basen för diagnostiken, men måste ofta kompletteras med andra tekniker, som flödescytometri, FISH, PCR och sekvensering. Det är därför av stor vikt att patologen förses med adekvat och representativt tumörmaterial, i form av en kirurgisk biopsi.

Mellannålsbiopsi bör undvikas som förstahandsalternativ eftersom materialet ofta inte är tillräckligt för att ställa en säker diagnos, varpå undersökningen måste upprepas. Det är dock ett alternativ i de fall kirurgisk biopsi innebär medicinska risker för patienten.

En portion av materialet bör sparas i -70 °C för att ge möjlighet till kompletterande analyser på DNA- eller RNA-nivå.

Man bör undvika att ställa diagnos enbart utifrån punktionscytologi (möjligt undantag är en återfallssituation).

Centralisering av diagnosställande bör eftersträvas (åtminstone i form av eftergranskning) och läggas på hematopatologisk expertis. Diagnosen bör ske i samråd med behandlande kliniker, helst i samband med en multidisciplinär konferens, eftersom den kliniska presentationen är en av parametrarna som avgör korrekt diagnos. Se Bilaga 1 för en mer detaljerad beskrivning av omhändertagande av lymfombiopsier.

9.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

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.

9.3 Anamnestisk remissinformation

1. Typ av operation/undersökning.
2. Vad har sänts in?
3. Vad ska punkteras?
4. Klinisk bedömning/diagnos.
5. Relevanta tidigare PAD/CD, rtg/labbfynd, tidigare sjukdomar, statusfynd, fynd i samband med provtagningen.
6. Eventuell behandling som kan påverka bedömningen.

REMISSVERSION

9.4 Patologi

Diagnostiken bör utföras vid en enhet med hematopatologisk specialistkompetens, eller eftergranskas vid en sådan enhet.

För att ge möjlighet till utvidgad diagnostik bör vid all lymfomdiagnostik alltid kirurgisk biopsi eftersträvas. En portion bör också sparas vid -70 °C eller lägre för att ge möjlighet till kompletterande analyser på RNA- eller DNA-nivå. Man bör också överväga att spara konstitutionellt DNA från hud eller kindsslemhinna för framtida genetiska analyser.

För detaljerad information om provtagningsanvisningar, se KVAST hematopatologi på hemsidan för Svensk Förening för Patologi, www.svfp.se, samt Bilaga 1.

9.4.1 Morfologi

Växtmönstret i MCL är oftast nodulärt eller diffust. En subpopulation av MCL karaktäriseras av expanderade mantelzoner med bevarade germinalcentrum – s.k. mantelzonsmönster, vilket har associerats med bättre prognos.

Cellmorfologin är vanligen monomorf med medelstora centrocytlika celler. Ett mindre antal fall har en mer småcellig morfologi som kan förväxlas med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) eller småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL). Blastoid variant och pleomorf variant karaktäriseras av blastlika eller mer pleomorfa celler och högre proliferation samt sämre prognos och ska anges i patologisvaret.

9.4.2 Immunfenotyp

Immunhistokemi: CD19+, CD20+, CD79a+, CD5+, CD23-, CD10-, cyklin D1+ (i mer än 95 % av fallen, se nedan), SOX11+ (i ca 95 % av fallen, se nedan), LEF1-. SOX11 och LEF1 utförs inte standardmässigt, utan enbart vid diagnostiska svårigheter enligt nedan.

Kombinationen av SOX11+ och LEF1- är användbar för att differentiera från KLL/SLL med förekomst av cyklin D1+ proliferationszoner. Dessa proliferationszoner är SOX11- och LEF1+ och saknar t(11;14)(q13;q32). En del MCL kan uttrycka CD8 eller andra T-cellsmarkörer och en del MCL kan sakna CD5 eller vara positiva för CD23 eller CD10, vilket kan försvåra diagnostiken.

I flödescytometri är de flesta MCL starkare positiva för CD20 och har starkare uttryck av lätta immunglobulinkedjor än KLL. De är vidare negativa för CD200-.

9.4.3 Genetik – cyklin D1-positiva och cyklin D1-negativa MCL

Mer än 95 % av MCL är cyklin D1-positiva och har t(11;14)(q13;q32) *CCND1/IGH*-translokation. FISH för cyklin D1-rearrangering är därför inte nödvändigt i fall av cyklin D1-positiva MCL med i övrigt typisk morfologi och fenotyp. Fåtaliga fall är cyklin D1-negativa och i ca 50 % av dessa fall finns rearrangering av cyklin D2. Dessa fall identifieras med hjälp av immunhistokemi för SOX11 och är viktiga att diagnostisera eftersom de har samma biologi som cyklin D1-positiva MCL.

REMISSVERSION

9.4.4 SOX11-negativa MCL

Ca 5–7 % av MCL saknar uttryck av transkriptionsfaktorn SOX11. En del av dessa fall karaktäriseras av en icke-nodal sjukdom med engagemang av mjälte, blod och benmärg. En del av dessa fall har i flödescytometri en aberrant fenotyp med avsaknad av CD5 vilket gör att de kan förväxlas med t.ex. marginalzonslymfom, eller positivitet för CD23 vilket kan leda till misstanke om KLL. SOX11-negativt MCL har t(11;14)(q13;q32) och många av dessa fall har beskrivits vara indolenta under förutsättning att *TP53* är intakt. Om *TP53*-deletioner/mutationer föreligger har SOX11-negativa MCL ett aggressivt förlopp (22).

9.4.5 Indolent MCL

MCL med indolent sjukdomsförlopp kan vara nodala eller icke-nodala och SOX11-positiva eller SOX11-negativa. De karaktäriseras av låg tumörcellsproliferation, ofta ett mantelzonsmönster, muterade immunglobulingener och få genetiska aberrationer utöver t(11;14).

9.5 Prognostiska variabler som bör analyseras vid morfologisk diagnos

- Växtmönster – förekomst av mantelcellsväxtmönster.
- Cellmorfologi – pleomorf/blastoid variant.
- Cellproliferation – är en stark prognosmarkör även i små studier.
- Immunhistokemi för p53.
- Analys av förekomst av *TP53*-mutation (såväl vid diagnos som vid återfall).

9.5.1 *TP53*-mutation vid MCL

Starkt uttryck av p53 i > 20 % av tumörceller och/eller *TP53*-mutation/deletion är starkt associerat till sämre prognos i multipla studier från olika centrum hos patienter som får modern behandling (23). Detta bör därför analyseras inför ställningstagande till behandling, såväl vid diagnos som vid återfall.

Även om det finns en god korrelation mellan immunhistokemisk p53-överexpression och förekomst av *TP53*-mutation (24) rekommenderas *TP53*-mutationsanalys eftersom *TP53*-mutation är associerat med sämre överlevnad också i populationsbaserade studier (24). I vilket laboratorium detta utförs avgörs regionalt.

9.5.2 MYC-rearrangering vid MCL

MCL uppvisar i sällsynta fall *MYC*-rearrangering. *MYC*-rearrangerade MCL har ofta blastoid eller pleomorf morfologi med hög proliferation och associeras med sämre överlevnad. Dessa fall kan vara positiva för CD10 och visar överuttryck av MYC-protein. De kategoriseras som MCL med *MYC*-rearrangering och hänförs inte till gruppen aggressiva B-cellslymfom med *MYC*- och *BCL2*- och/eller *BCL6*-rearrangering enligt WHO-klassifikationen. Ännu rekommenderas dock inte analys av *MYC*-rearrangering i rutindiagnostik.

REMISSVERSION

9.6 In situ-mantelcellsneoplasi

In situ-mantelcellsneoplasi är ett premalignt tillstånd som ibland diagnostiseras accidentellt vid färgning för cyklin D1 i biopsier. En tunn rad av cyklin D1-positiva lymfocyter detekteras runt germinalcentrum i en i övrigt normal lymfkörtel. Det bör föranleda utredning för att utesluta overt MCL i annan lokal. Om detta utesluts ska patienten inte få behandling, eftersom endast få av dessa premaligna tillstånd progredierar till lymfom (15). De ska inte heller canceranmälas.

REMISSVERSION

KAPITEL 10

Multidisciplinär konferens

Eftersom utredning och behandling av mantelcellslymfom i allmänhet sker inom en och samma enhet saknas behovet av multidisciplinär konferens, till skillnad från vad som är fallet vid solida tumörsjukdomar. Om möjligt bör dock samtliga patienter diskuteras vid en intern behandlingskonferens vid kliniken, där också patientens kontaktsjuksköterska bör närvara.

Konferens med hematopatolog är också av stort kliniskt värde och bedöms höja kvaliteten i den samlade diagnostiken avsevärt.

REMISSVERSION

KAPITEL 11

Primär behandling

Rekommendation

- Indolent MCL – aktiv exspektans.
- Stadium I–IIA – utredning med PET-DT, strålbehandling 30 Gy eller multimodal behandling.
- **Systemisk behandling: Överväg i första hand deltagande i klinisk prövning.**

- Patienter ≤ 70 år: Induktion enligt NLG-MCL2-protokollet eller R-CHOP/R-DHAX (++) konsoliderande högdosbehandling + underhållsbehandling med rituximab under 3 år (+++).
- Patienter > 70 år: Om icke möjlighet till klinisk prövning: R-bendamustin (+++) + rituximabunderhåll(+) alternativt VR-CAP + rituximabunderhåll i 2 år (+++).

11.1 Indolent MCL

Patienter utan symtom, i synnerhet med enbart leukemisk presentation, kan tillhöra gruppen med indolent MCL. De ska dock genomgå sedvanlig utredning enligt ovan. Dessa patienter kan hanteras som patienter med andra indolenta lymfom, och man kan avstå från behandling till dess att symtom uppstår. De ska följas med klinisk bedömning, Hb, LPK, diff., trombocyter och LD med regelbundna intervall.

11.2 Lokaliserad sjukdom (stadium I–IIA)

Rekommenderad remissionssyftande behandling: stadium IA och begränsat stadium IIA, med icke-bulkig sjukdom (< 5 cm):

- 30 Gy/15 fraktioner (++).

Alternativ, t.ex. för patienter där PET-DT inte gjorts, eller med lång väntetid för strålbehandling:

- R-bendamustin x 2–3 efterföljt av strålbehandling enligt ovan (++).

Majoriteten av alla patienter med MCL har spridd sjukdom vid diagnos. En liten grupp (10–15 %) har lokaliserad sjukdom. MCL är en mycket strålkänslig typ av lymfom, varför strålbehandling kan användas som kurativ singelbehandling för lokaliserad sjukdom med god effekt. Eftersom detta är sällsynt är dock evidensen för behandlingen låg. Två mindre retrospektiva studier (26 patienter i vardera studien) har visat att tillägg av strålbehandling förbättrade överlevnaden (16, 17). I en svensk-dansk populationsbaserad studie av MCL identifierades 43 patienter med stadium I–II som fick kurativt syftande strålbehandling. Treårsöverlevnaden för denna grupp var 93 % (2).

REMISSVERSION

PET-DT rekommenderas inför lokal behandling. Gastro- och koloskopi kan också övervägas (18, 25).

11.3 Systemisk behandling – yngre patienter

Utanför studier rekommenderas att patienter med biologisk ålder ≤ 70 år som bedöms kunna tolerera autolog stamcellstransplantation, ska behandlas med rituximab och antracyklinbaserad behandling i kombination med cytarabin och konsoliderande högdosbehandling (26, 27) (++++).

11.3.1 Rekommenderade alternativa behandlingsregimer

1. Nordiska MCL-2-protokollet. Sex cykler med omväxlande R-Maxi-CHOP/R-cytarabin ges var 3:e vecka med avslutande BEAM och autolog SCT (28) (++++).

2. Sex cykler med omväxlande R-CHOP/R-DHAX (R-DHAO) ges var 3:e vecka med avslutande BEAM och autolog SCT (27) (++++).

G-CSF bör övervägas för att undvika förlängda behandlingsintervall p.g.a. neutropeni.

Hos patienter med primärt benmärgsengagemang rekommenderas förnyad benmärgsundersökning för remissionsbedömning innan stamcellsskörd.

Profylax mot herpesvirus och Pneumocystis jiroveci rekommenderas för samtliga patienter och ges enligt lokala riktlinjer.

11.3.2 Underhållsbehandling

Underhållsbehandling med rituximab var 8:e vecka under 3 år, har visats vara associerat med förlängd överlevnad, varför detta rekommenderas som standardförfarande efter högdos cytostatikabehandling (+++) (29). Behandlingen påbörjas då patienten har acceptabel benmärgsfunktion efter autolog SCT.

11.3.3 Högriskpatienter

MIPI högriskpatienter med *TP53*-mutation eller blastoid variant av mantelcellslymfom har dålig prognos även efter intensiv cytostatikabehandling och högdosbehandling (30). Hos yngre högriskpatienter kan allogen stamcellstransplantation övervägas i tidigt skede (31).

11.4 Systemisk behandling – äldre patienter

I första hand bör patienter behandlas inom ramen för klinisk prövning om sådan finns tillgänglig.

En mindre andel MCL-patienter presenterar sig med indolent/icke-progressiv sjukdomsbild; i dessa fall bör exspektans övervägas. Vid lokaliserad sjukdom stadium I–II, se under separat rubrik 10.2 Lokaliserad sjukdom (stadium I–IIA).

Vid symtomgivande/utbredd sjukdom stadium II–IV rekommenderas systemisk behandling, där valet baseras på allmäntillstånd, samsjuklighet och ålder.

För detaljer kring cytostatikaregimer hänvisas till det nationella regimbiblioteket http://regimbiblioteket.cancercentrum.se/dokument.html.

REMISSVERSION

11.4.1 Rekommenderade regimer

11.4.1.1 R-bendamustin x 6 + rituximabunderhåll var 8:e vecka i 2 år

I jämförelse med R-CHOP (utan underhållsbehandling) visade resultaten i STiL-studien förlängd progressionsfri överlevnad, men ingen signifikant skillnad i total överlevnad. R-bendamustin hade lägre toxicitetsprofil (32) (++++).

I dagsläget finns inga redovisade överlevnadsvinster av underhållsbehandling med rituximab efter R-bendamustin, men underhållsbehandling med rituximab vid MCL har visat en förlängd total överlevnad kombinerat med andra cytostatikaregimer (29, 33). Erfarenhet av underhållsbehandling efter bendamustin finns från pågående kliniska prövningar, utan tecken till allvarlig toxicitet. Vårdprogramgruppen har därför bedömt att nyttan sannolikt överväger riskerna med underhållsbehandling även efter bendamustin som primärbehandling.

Det finns indikationer på att underhållsbehandling kan öka risken för sekundär hypogammaglobulinemi (34), och man bör överväga fortsatt behandling med infektionsprofylax under underhållsbehandlingen.

11.4.2 Äldre patienter aktuella för mer intensiv behandling men ej autolog SCT

11.4.2.1 VR-CAP x 6 + rituximabunderhåll var 8:e vecka i 2 år

För gruppen ”yngre” äldre, som bedöms tåla mer intensiv behandling, rekommenderas behandling med VR-CAP. Denna regim utgår från R-CHOP21, men med vinkristin utbytt mot bortezomib 1,3 mg/m^2, dag 1, 4, 8, och 11. I en randomiserad studie gav VR-CAP en längre progressionsfri och total överlevnad jämfört med R-CHOP 21, men en viss ökad toxicitet, framför allt hematologisk, utan ökad neurotoxicitet (+++) (35, 36). Det saknas studier av underhållsbehandling med rituximab efter VR-CAP, men i analogi med resonemanget för bendamustinbehandling anser vårdprogramgruppen att underhållsbehandling bör ges även efter denna regim.

Tidigare har en del patienter i denna grupp behandlats enligt MCL2-protokollet utan konsoliderande autolog SCT. Effekten av denna behandlingsstrategi har aldrig utvärderats och rekommenderas inte i första hand.

11.5 Sköra patienter

11.5.1.1 Klorambucil + rituximab

En viss andel av patienterna med mantelcellslymfom kan inte tolerera ovanstående regimer, till följd av hög ålder eller samsjuklighet. För dessa föreslås behandling med klorambucil + rituximab (37), eller palliativ lågdos strålbehandling. Rituximab som singelbehandling rekommenderas inte p.g.a. kortvarig respons (38). Inte heller rekommenderas underhållsbehandling för denna patientgrupp.

REMISSVERSION

KAPITEL 12

Behandling av återfall

Rekommendation

Patienter som genomgått högdosbehandling:

- Allogen stamcellstransplantation (SCT), där ibrutinib kan användas som induktionsbehandling och brygga inför allogen transplantation.

Övriga patienter:

- Överväg i första hand deltagande i klinisk prövning.

Andra alternativ:

- R-CHOP
- R-bendamustin
- R-BAC

REMISSVERSION

12.1 Remissionssyftande behandling

12.1.1 Patienter som genomgått högdosbehandling – allogen SCT

Allogen stamcellstransplantation (SCT) ger möjlighet till långtidsremission hos patienter med återfall av mantelcellslymfom (+++). Alla yngre patienter som tidigare genomgått högdosbehandling med autologt stamcellsstöd bör därför värderas för allogen SCT, med hänsyn till biologisk ålder och samsjuklighet (39). Behandlingen är dock förknippad med en betydande sjuklighet och dödlighet.

För att uppnå tillräckligt stabil remission inför allogen SCT bör patienten få induktionsbehandling, vilken är beroende av vilken primärbehandling som givits. Patienter med återfall efter MCL2-protokollet kan exempelvis få R-bendamustin (40) (++), eventuellt med tillägg av cytarabin (R-BAC) (41) (++).

För patienter med cytostatikarefraktär sjukdom, rekommenderas behandling med ibrutinib som induktionsbehandling inför allogen SCT (++).

Eftersom standardbehandling saknas vid återfall, bör patienten i första hand behandlas inom klinisk prövning, om sådan finns att tillgå.

12.1.2 Övriga patienter

Behandlingsvalet avgörs här också av vilken primärbehandling som givits. Vid icke-symtomgivande sjukdom kan exspektans övervägas också vid återfall. Om > 6 månader förflutit sedan senaste dosen rituximab, bör rituximab ingå vid kombination med cytostatika.

Rekommenderad behandling vid återfall:

- Om VR-CAP eller R-CHOP givits primärt: R-bendamustin (++), R-cytarabin (++) eller kombinationen av dessa, R-BAC (++).
- Om R-bendamustin givits primärt: VR-CAP (++), R-CHOP (++) eller R-cytarabin (++).
- R-GEMOX är ett alternativ som kan ges oavsett given primärbehandling (++) (42).

Kommentar: Om möjligt bör patienter med återfall i MCL övervägas för deltagande i klinisk prövning. Ibrutinib är godkänt för behandling av återfall i MCL, men ingår endast i läkemedelsförmånen vid KLL, och är således inte subventionerat vid MCL. Rekommendation om ibrutinib inför allogen SCT har utformats efter diskussion med NT-rådet och NAC (43, 44).

R-BAC ges vid återfall med följande dosering: bendamustin 70 mg/m^2 dag 1–2 och cytarabin 500 mg/m^2 dag 1–3. Rituximab ges dag 1.

12.1.3 Andra aktiva läkemedel vid återfall av MCL

12.1.3.1 Lenalidomid

Ges i dosen 25 mg/dag i 3 veckor, följt av 1 veckas paus.

12.1.3.2 Temsirolimus

Ges intravenöst en gång per vecka. Ca 20 % respons vid återfall av MCL, men närmare 60 % om preparatet kombineras med rituximab (45, 46) (+++).

Kommentar: Dessa läkemedel bör begränsas till patienter med cytostatikarefraktär sjukdom, som inte är aktuella för klinisk prövning eller övrig återfallsbehandling enligt ovan. Andra lovande läkemedel under utveckling för patienter med återfall av MCL är venetoklax, en BCL2-hämmare (47), och brexucabtagene autoleucel, en CAR-T-cellsprodukt (48).

12.1.4 CNS-återfall

Behandling bör ges som vid primärt CNS-lymfom. Förslagsvis kan DeAngelis-protokollet användas, men utan tillägg av strålbehandling (49):

MVP x 5, konsolidering med högdos cytarabin x 2 (+).

Kommentar: Singelbehandling med ibrutinib har också visats ha effekt vid CNS-återfall, men rekommenderas ännu inte som standardbehandling (50) (+).

12.2 Symtomlindrande behandling

12.2.1 Strålbehandling

Mantelcellslymfom är en mycket strålkänslig tumör, varför låga doser av strålbehandling (4 Gy x 2) är en utmärkt effektiv och vältolererad behandling i symtomlindrande syfte (++) (51). Detta kan också ges mot stora områden, exempelvis buken.

12.2.2 Klorambucil

Detta är en vältolererad och ofta effektiv symtomlindrande behandling.

REVISSVERSION

KAPITEL 13

Understödjande vård

13.1 Blodprodukter

Användning av filtrerade (leukocytreducerade) blodprodukter innebär lägre risk för feberreaktioner och HLA-immunisering och bör vara rutin hos patienter med lymfom.

Användning av bestrålade blodprodukter rekommenderas endast inför och efter autolog eller allogen stamcellstransplantation; se riktlinjer från respektive transplantationscenter i denna situation.

Trombocyttransfusion ges profylaktiskt om TPK < 10 x 10^9/l, eller vid blödning. Gränsen för profylaktisk trombocyttransfusion bör vara högre vid feber och vid koagulationsstörning.

Erytrocyter ges i enlighet med lokala riktlinjer.

13.2 Infektionsprofylax

13.2.1 Infektionsprofylax efter högdosbehandling

För handläggning av transplanterade patienter hänvisas till lokala transplantationsriktlinjer.

13.2.2 Hepatit B

Profylaktisk behandling bör initieras i samråd med hepatitspecialist.

Patienter som är HBsAg-positiva ska i regel ges profylaktisk behandling med entecavir eller tenofovir. Antiviral behandling bör inledas en vecka innan lymfombehandling startas och bör pågå under 18 månader efter avslutad lymfombehandling.

För patienter med normalt ALAT och HBV-DNA < 2 000 IE/ml är risken för reaktivering lägre, och för denna grupp kan man överväga att istället monitorera HBV-DNA och ALAT, och ge antiviral behandling först vid tecken på reaktivering. Oftast är det dock enklare att ge profylaktisk behandling till alla patienter med positivt HBsAg.

HBsAg-negativ, anti-HBc-positiv patient

Dessa patienter bör testas för HBV-DNA innan start av lymfombehandling. Om HBV-DNA påvisas bör man överväga att behandla på samma sätt som de som är HBsAg-positiva. Ett alternativ för negativt HBV-DNA är att monitorera ALAT varje månad och HBV-DNA var tredje månad och ge antiviral behandling, s.k. preemptiv behandling, vid tecken på reaktivering eller stigande HBV-DNA-nivåer innan klinisk reaktivering uppkommit. Se aktuella riktlinjer från Referensgruppen för antiviral terapi:
https://www.sls.se/globalassets/rav/rekommendationer/hbv_rekommendation_190513.pdf.

REMISSVERSION

13.2.3 Herpesvirus

Profylax enligt lokala riktlinjer, t.ex. valaciclovir 500 mg, 1 x 2 t.o.m. 3–4 veckor efter avslutad cytostatikabehandling), rekommenderas till alla patienter som genomgår remissionssyftande behandling.

13.2.4 Pneumocystis jiroveci

Profylax med trim-sulfa enligt lokala riktlinjer (t.ex. Bactrim forte® med dosen 1 x 1 mån., ons., fre., alt. 1 x 2 mån., tors., alt. Bactrim® 1 x 1, i enlighet med dosrekommendation från ECIL5) rekommenderas till alla patienter med MCL där remissionsinducerande behandling ges. Behandlingen bör fortgå minst 1 månad efter avslutad behandling och kan fortsättas under underhållsbehandling med rituximab, ffa när R-bendamustin givits som induktionsbehandling. Vid överkänslighet för trimetoprim eller sulfa kan inhalation med pentamidin 1 gg/månad övervägas. Atovakvon har inte samma dokumentation för profylaxindikation men bör, om det ändå ges, ordineras i behandlingsdos.

13.2.5 Allmän svampprofylax (candida etc.)

Rekommenderas inte.

13.2.6 G-CSF

Rekommenderas generellt till äldre patienter (> 65 år) som får remissionssyftande behandling, med undantag för R-bendamustin.

13.3 Infektionsbehandling

Vid feber under neutropenifas ska man, efter att odlingar (blododlingar tagna perifert och från central infart) säkrats, snabbt inleda behandling med bredspektrumantibiotika. Vid utebliven behandlingseffekt bör fortsatt behandling ske i nära samarbete med infektionsspecialist samt mikrobiolog.

13.4 Tumörlyssyndromprofylax

Tumörlyssyndrom (TLS) beror på snabbt sönderfall av ett stort antal tumörceller och kan uppstå såväl före behandlingsstart som under induktionsbehandlingens inledningsskede. Vid TLS ses hyperuricemi, hyperfosfatemi samt akut njursvikt. Riskfaktorer för utveckling av TLS är främst högproliferativ sjukdom, högt LPK, högt S-urat, dehydrering och njurpåverkan före behandlingsstart.

I de flesta fall kan TLS undvikas genom god hydrering samt insättande av allopurinol dagen före start av cytostatikabehandling. Genomgående bör allopurinol enbart ges under den första behandlingscykeln. Allopurinol bör dock minimeras vid behandling med bendamustin på grund av en, vid denna kombination, förhöjd risk för Steven-Johnsons syndrom (52).

REMISSVERSION

13.5 Handläggning av biverkningar relaterade till rituximab

13.5.1 Sen neutropeni (LON)

Efter kombinationsbehandling med rituximab och cytostatika har sena neutropenier, ”late onset neutropenia” (LON), blivit ett allt mer uppmärksammat problem. LON (neutrofiler < 1,0 x 10^9/l) diagnostiseras hos 10–20 % av behandlade patienter. Mediantiden för debut av LON är 3 månader (1–6 månader) efter avslutad behandling. LON är oftast ofarligt och spontant övergående (53). Om grav neutropeni uppträder (< 0,2 x 10^9/l) rekommenderas enstaka doser med G-CSF (+).

13.5.2 Rituximabinducerade interstitiella lungförändringar (R-ILD)

Enstaka fall av interstitiella lungförändringar har rapporterats i samband med rituximab. Om progredierande andfåddhet uppstår utan infektion/lungembolism bör behandlingen med rituximab avbrytas och högdos steroider ges (54) (+).

13.5.3 Akuta transfusionsreaktioner

Förekommer främst under den första behandlingen. Handläggs enligt lokala riktlinjer.

13.6 Psykosocialt stöd

Samsjuklighet, civil status och lägre utbildningsnivå har i en svensk studie varit associerad med mindre frekvent behandling med autolog stamcellstransplantation, vilket resulterade i försämrad total överlevnad (5). Optimering av samsjuklighet, information och stödfunktioner kan behövas för dessa grupper.

REMISSVERSION

KAPITEL 14

Palliativ vård och insatser

Här omtalas endast de palliativa insatser som är speciella för patienter med mantelcellslymfom. I övrigt hänvisar vi till Nationellt vårdprogram för palliativ vård: http://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/rehabilitering-och-palliativ-vard/palliativ-vard/vardprogram/.

Patienter som inte bedöms vara aktuella för remissionssyftande behandling bör erbjudas palliativ behandling, där målen är bästa möjliga livskvalitet och minimerat behov av sjukhusvård samt i vissa fall även en förhoppning om en något förlängd överlevnad. Patienter där syftet med vården är uttalat palliativt och inte inkluderar cytostatika kan skötas av antingen onkologi- eller hematologimottagning, hemsjukvård eller palliativ enhet. För att höja livskvaliteten kan det vara aktuellt att ge blodtransfusioner. Trombocyttransfusioner bör i regel endast ges vid blödning. Det varierar runtom i landet i vilken grad man kan ge blod- eller trombocyttransfusioner inom hemsjukvård eller avancerad sjukvård i hemmet. Lokala rutiner får gälla.

Hos vissa patienter kan understödjande behandling utan cytostatika vara den klokaste palliativa strategin. Hos andra patienter nås bästa palliation genom en kombination av god understödjande behandling samt lågintensiv symtomlindrande cytostatikabehandling eller strålbehandling (se kapitel 11 Behandling av återfall).

Patienten ska försäkras tillgång till psykologiskt och existentiellt stöd, tillgång till adekvat symtomlindrande vård t.ex. via hemsjukvård eller hospis, tillgång till omvårdnadsstöd som hemtjänst, hjälpmedel och att få läkemedel utifrån behov, vilket också innebär att läkemedel regelbundet omprövas och seponeras när de inte längre gagnar patienten. Vid svårbehandlade symtom bör en palliativ specialist konsulteras.

REMISSVERSION

KAPITEL 15

Omvårdnad och rehabilitering

15.1 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 i patientlagen (2014:821).

Staten och Sveriges Kommuner och Regioner 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 kvalitetsregister.

15.2 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/.

15.3 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.

15.4 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 rehabilitering.

REMISSVERSION

15.4.1 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. Vissa rehabiliteringsbehov, till exempel lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

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 §.

15.4.2 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.

15.5 Psykosocialt omhändertagande

Vid ett cancerbesked är ofta de psykologiska och sociala konsekvenserna lika stora som de fysiska för patienten och de närstående. Vilken typ av psykosocialt stöd som behöver ges ska värderas och bedömas individuellt av det behandlande teamet, gärna med hjälp av ett standardiserat bedömningsinstrument, exempelvis distresstermometern. Läkare och sjuksköterska ska kunna ge basalt psykosocialt stöd. Insatser utöver detta ges av kurator. Varje avdelning eller mottagning som vårdar patienter med cancer ska ha en kurator i teamet. Alla patienter ska få skriftlig information om hur de kan kontakta kuratorn. Att stödja närstående innebär att indirekt stödja patienten. Ansvaret delas av alla i vårdteamet.

Alla patienter med lymfom bör ha tillgång till ett kontaktteam bestående av läkare, sjuksköterska, arbetsterapeut, kurator, dietist och fysioterapeut.

Patienterna ska veta att teamet finns och hur de kan kontakta teamet. Teamets uppgift är att vara ett kontinuerligt stöd för patienten och de närstående under hela sjukdomstiden, samt att förbättra och utveckla vården.

15.5.1 Barn som närstående

Minderåriga barn och ungdomar som är närstående till patienter med allvarlig sjukdom har rätt till och ska erbjudas stöd och information från sjukvården.

Det är därför viktigt att tidigt ta reda på om patienten har minderåriga barn som närstående. Barns delaktighet och kunskap under sjukdomstiden är viktig, och sjukvården ska erbjuda och ordna informationssamtal och besök på till exempel berörd vårdavdelning eller mottagning.

Barn har rätt till information och bemötande som är anpassat efter deras ålder, och ofta är föräldrarna de som bäst kan tala med sitt barn om sjukdomen.

REMISSVERSION

15.6 Sexualitet

Cytostatikabehandling påverkar cellnybildningen och kan hos kvinnor ge sköra slemhinnor och torrhet. Sekundärt till detta kan det uppstå svampinfektioner och även sammanväxningar.

Cytostatikabehandling leder ofta till att kvinnor som inte har kommit i menopaus slutar att menstruera och kommer in i klimakteriet, vilket ofta innebär besvär i form av värmevallningar och svettningar.

Cytostatikabehandling ökar risken för erektil dysfunktion hos män, vilket bör efterfrågas. Behandling med potenshöjande läkemedel kan här ofta ha god effekt. Män bör också informeras om att använda kondom eftersom cytostatika kan finnas kvar i sperma upp till 24 timmar efter behandling.

Orkidektomi och/eller strålbehandling mot testiklar, liksom intensiv cytostatikabehandling, kan leda till hypogonadism med låga P-testosteronnivåer, med åtföljande symtom som initiativlöshet och nedsatt libido. Sannolikt är detta tillstånd underdiagnostiserat, och P-testosteron bör kontrolleras på vida indikationer.

Illamående, trötthet och eventuellt håravfall kan också påverka sexualiteten. Patienten bör informeras om ovanstående, och vid behov remitteras till gynekolog, androlog eller sexolog.

15.7 Fertilitet

Majoriteten av alla patienter med mantelcellslymfom är äldre, men det finns också en grupp yngre patienter där fertilitetsaspekter är centrala.

Alla typer av intensiv behandling för mantelcellslymfom innebär i olika stor utsträckning en risk för långvarig eller permanent påverkan av fertiliteten. Störst risk innebär alkylerande cytostatika (t.ex. cyklofosfamid, BCNU).

15.7.1 Kvinnor

Det största problemet är s.k. ”premature ovarian failure”. Under intensiv cytostatikabehandling för mantelcellslymfom inträder i de flesta fall amenorré. Vid CHOP eller CHOP-liknande behandling i första linjen med 6–8 cykler är amenorrén övergående i de flesta fall. Risken för att amenorrén inte är övergående ökar kraftigt med stigande ålder (> 30 år).

Med ovanstående i åtanke ska kvinnor i fertil ålder informeras om risken för infertilitet och erbjudas kontakt med specialiserad fertilitetsenhet för information om och ställningstagande till fertilitetsbevarande åtgärder. Dessa åtgärder kan omfatta skydd med GnRH-agonist (55) och/eller infrysning av skördade aktiverade ägg (56) eller infrysning av ovarievävnad, helt ovarium eller del därav (57). Aktivering av ägg inför skörd inbegriper oftast minst 1–2 veckors hormonbehandling varför detta måste vägas mot risken att under denna period inte behandla lymfomet.

15.7.2 Män

All intensiv behandling för mantelcellslymfom innebär hög risk för bestående infertilitet för män. Därför ska män informeras om denna risk samt erbjudas kontakt med specialiserad fertilitetsenhet för ställningstagande till infrysning av spermier (58).

REMISSVERSION

15.8 Fysisk aktivitet

Vid intensiv behandling av mantelcellslymfom får patienten upprepade cykler med cytostatika. Illamående, infektioner och fatigue bidrar till nedsatt livskvalitet.

Fysisk aktivitet under och efter cytostatikabehandlingen har visats vara viktig för att förbättra livskvaliteten, med positiva effekter på både fatigue och illamående, varför detta ska uppmuntras. Fysisk aktivitet är också viktig för att minska risken för inaktivitetsrelaterade komplikationer, såsom förlust av muskelstyrka (59).

Patienten bör remitteras till fysioterapeut, gärna med inriktning på cancerrehabilitering. En av fysioterapeutens viktigaste uppgifter är att motivera patienten till fysisk aktivitet, med målet att minska risken för inaktivitetskomplikationer, behålla rörligheten, optimera lungfunktionen samt minska illamåendet, smärtan, fatigue och förlusten av muskelstyrka.

15.9 Hygien och isolering

Patienter med mantelcellslymfom löper risk att drabbas av allvarliga infektioner, främst bakteriella, under fasen med cytostatikainducerad neutropeni. Infektionen härrör då i de flesta fall från patientens egen bakterieflora.

Den viktigaste åtgärden för att förebygga smittspridning i vårdarbetet är basala hygienrutiner. De ska därför tillämpas av alla som deltar i patientnära vårdarbete, se Vårdhandboken http://www.vardhandboken.se/ och lokala rutiner.

Vid inneliggande vård bör patienten ”skyddsisoleras” under fasen med grav neutropeni. Det innebär att patienten vårdas i enkelrum med förrum eller ventilerad sluss och med särskilt noggranna hygienrutiner. Värdet av sådan skyddsisolering har inte klart visats, men vårdformen underlättar tillämpningen av basala hygienrutiner samt minskar patientens exposition för mikrobiologiska agens i sjukhusmiljön – inte minst infekterade medpatienter. Så få personer som möjligt bör delta i vården av den skyddsisolerade patienten. Besökare (närstående) bör vara få och friska.

15.10 Munvård

Patienter med mantelcellslymfom kan drabbas av infektioner och sår i munhålan. Munslemhinnelesioner kan innebära ett stort lidande för patienten med såväl nutritionsproblem som bakteremi och sepsis, vilket också komplicerar den medicinska behandlingen. Infektionerna orsakas ofta av mikroorganismer (bakterier, virus och svamp) som normalt finns i munhålan. En god munhygien kan i viss mån förebygga dessa infektioner samt reducera svårighetsgraden och längden av dem. Patienter med dåligt tandstatus bör bedömas av tandläkare innan cytostatikabehandlingen startar.

Under perioderna med cytostatikainducerad neutropeni, exempelvis efter genomgången högdosbehandling, bör patienten använda en mjuk tandborste och mild tandkräm. Vid rengöring mellan tänderna används individuellt anpassade hjälpmedel – ett alternativ är skumgummituss på pinne, som fuktas med vatten och används för rengöring av hela munhålan. För att lindra muntorrhet bör patienten skölja munhålan ofta med vanligt vatten eller koksaltlösning, eller använda hjälpmedel i form av oljespray eller fuktgel.

REMISSVERSION

15.11 Nutrition

Patienter med mantelcellslymfom har ofta gått ner i vikt redan innan diagnosen är ställd, och när cytostatikabehandlingen sätts in blir födointaget ännu viktigare.

Undernäring och ofrivillig viktnedgång orsakas av nedsatt aptit, illamående, smakförändringar och problem i munhåla och svalg. Undernäring och viktförlust påverkar muskelstyrkan, den fysiska aktiviteten och de kognitiva funktionerna. Ett gott nutritionsstatus, å andra sidan, minskar fatigue. Varje patient som vårdas inneliggande bör därför initialt bedömas av en dietist som i journalen dokumenterar en plan för fortsatt nutrition, inklusive dosering av eventuell parenteral nutrition. Vikten bör också följas under behandlingsperioden.

Energiintaget bedöms utifrån aktuellt energibehov. Om undernäring förekommer bör man erbjuda mat som är lättare att äta och som är energiberikad. Detta kompletterat med flera mellanmål och kosttillägg.

15.12 Skötsel av central infart till blodkärl

Cytostatikabehandling av aggressiva lymfom kräver i de flesta fall en central infart (CVK, PICC-line, subkutan venport).

En central infart kan vara ingångsport för infektioner. En vårdhygieniskt korrekt skötsel av patientens centrala infart är därför en mycket viktig infektionsförebyggande åtgärd. För en utförlig beskrivning av principer och tekniker vid handhavande av CVK/SVP, se Vårdhandboken http://www.vardhandboken.se/.

15.13 Information om biverkningar

Patienten bör få muntlig och skriftlig information om biverkningar innan behandlingsstarten. Biverkningar bör efterfrågas regelbundet under pågående behandling. Även närstående bör få denna information.

REMISSVERSION

KAPITEL 16

Egenvård

Patienten bör rekommenderas att avstå från rökning och att vara uppmärksam på sina alkoholvanor. Nedanstående patientråd gäller främst under och närmast efter perioder med kraftigare cytostatikabehandling och stamcellstransplantation, men kan även tillämpas under och efter strålbehandling och antikroppsbehandling. Informationen till patienten bör givetvis individualiseras.

16.1 Infektionskänslighet

Allmänna råd till patienten för att undvika infektion:

- Var noggrann med handhygienen. Det gäller både dig själv och dina närstående.
- Träffa gärna folk – men undvik infekterade personer (speciellt luftvägssmitta).
- Undvik gärna folksamlingar och köer om det går, speciellt under influensatider.

16.2 Munhygien

God munvård är viktig, speciellt tiden närmast efter cytostatikabehandlingen. Använd då en mjuk tandborste med mild tandkräm. Rengör också med försiktighet mellan tänderna varje dag.

16.3 Fysisk aktivitet

Fortsätt gärna med de motionsaktiviteter eller annan fysisk aktivitet som du annars ägnar dig åt, i den utsträckning som du orkar.

16.4 Hud

Var försiktig med solen. Huden är känsligare än vanligt efter cytostatikabehandlingen. Detta gäller även solarium.

Vissa cytostatika kan ge nedsatt känsel i fingrarna och under fotsulorna. Därför är det lätt att få sår där. Undvik sådant som kan skada huden, t.ex. att gå barfota.

16.5 Mage och tarm

Förstoppning är en vanlig biverkning under cytostatikabehandling. Den kan orsakas av läkemedel som ges mot illamående (exempelvis ondansetron), morfinpreparat eller nedsatt fysisk aktivitet. Fysisk aktivitet kan vara till hjälp, och det finns också ett flertal läkemedel att använda mot förstoppning, som din läkare kan förskriva.

REMISSVERSION

16.6 Vaccinationer

Vaccinera dig mot säsongsinfluensan. Socialstyrelsen och Läkemedelsverket rekommenderar att alla som har gravt nedsatt immunförsvar gör detta. Uppmana närstående att också vaccinera sig mot säsongsinfluensa. Även små barn kan vaccineras.

Vaccinera dig mot covid-19. Det finns ännu inte data angående skyddseffekt för patienter under cytostatika- eller rituximabbehandling, men vaccineringen bedöms ändå skydda mot svår covid-19-sjukdom.

Vaccinera dig mot pneumokocker om du nyligen har fått cytostatikabehandling eller annan immunhämmande behandling. Andra vaccinationer bör diskuteras med din behandlande läkare.

Om du har fått eller får behandling med rituximab saknar vaccination mot influensa effekt under 6 månader efter avslutad rituximabbehandling (60).

Om du har genomgått en allogen eller autolog stamcellstransplantation ska du få ett särskilt vaccinationsschema.

16.7 Feber

Det är VIKTIGT att du omedelbart hör av dig till närmaste sjukhus om du får feber över 38,5 grader, hosta, andfåddhet, blödning, blåsor i huden (bältros) eller andra nytillkomna sjukdomssymtom. Kontaktuppgifter finns i din vårdplan.

16.8 Nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning.

16.9 Rökning

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterskan informera om rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling, och hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp (61-67). Patienterna kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00 (https://www.slutarokalinjen.se/

16.10 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel (68, 69).

16.11 Alkohol

Kontaktsjuksköterskan bör rekommendera patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar (70-72).

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

REMISSVERSION

KAPITEL 17

Uppföljning

17.1 Mål med uppföljningen

Vid uppföljning efter avslutad behandling finns olika mål med besöken:

1. Kontroll av ev. återfall.
2. Kontroll av ev. biverkningar och hjälp att reducera dessa.
3. Psykosocialt stöd och värdering av rehabiliteringsbehov.
4. Sjukskrivning och andra administrativa åtgärder.
5. Uppföljning av sena biverkningar av behandling.

Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete.

Övergången från aktiv behandling till uppföljning ska vara väl definierad och markeras med ett eller flera samtal där patienten får en individuellt anpassad uppföljningsplan. Uppföljningsplanen ska dokumenteras i Min vårdplan och består av flera delar:

- en uppdaterad behovsbedömning för rehabilitering
- en översikt över de kommande årens återfallskontroller inkl. datum för den första kontrollen alternativt ett tydliggörande av när och hur patienten kommer att få tid till den
- en tydlig ansvarsfördelning som tydliggör vem som ansvarar för t.ex. sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och liknande och där även patientens eget ansvar framgår.

17.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering

En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från behandling till uppföljning. Bedömningen ska göras enligt det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering, vilket bland annat innebär användning av validerade bedömningsinstrument.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Målet med rehabiliteringen
- Patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd
- Vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- Nästa avstämning

REMISSVERSION

17.3 Självrapportering av symtom

Patienten bör uppmanas att vara uppmärksam på följande symtom och höra av sig till kontaktsjuksköterskan om de inträffar:

- Oförklarlig feber som håller i sig mer än 2 veckor
- Ofrivillig viktnedgång mer än 10 % av kroppsvikten på 6 månader
- Nattliga genomdränkande svettningar
- Nytillkomna körtlar/knölar

17.4 Kontroll av återfall

Se tabell nedan för förslag till uppföljningsintervall efter primärbehandling samt återfallsbehandling. År 1–2 enligt tabellen, därefter med 6 månaders intervall år 3, 1 års intervall år 4–5 och därefter enligt lokala riktlinjer. Patienter med MCL bör i princip följas livet ut, med individuella undantag. Obs: Patienter som fått strålbehandling mot halsen bör genomföra kontroller av S-TSH årligen i 10 år.

Förslag till uppföljningsintervall av patienter i komplett remission

		DT/PET-DT	Klinisk kontroll
År 1	6 veckor	x	
	3 månader		x
	6 månader		x
	9 månader		x
	12 månader		x
År 2	18 månader		x
	24 månader		x

17.5 Ansvar

Den behandlande kliniken (hematologisk, medicinsk eller onkologisk klinik) ansvarar för att korrekt uppföljning planeras och genomförs. Kliniken bör ansvara för sjukskrivning och receptförskrivning åtminstone första året efter avslutad behandling. Om det därefter föreligger ett fortsatt behov av sjukskrivning, kan detta ske i primärvården. Patienten ska informeras om vem som har ansvaret för sjukskrivning och receptförskrivning.

REMISSVERSION

17.6 Avslut av uppföljning

När uppföljningen avslutas ska den behandlande enheten ha ett avslutande samtal med patienten. Samtalet bör följa det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering och dokumenteras i Min vårdplan.

Patienten bör också få en skriftlig sammanfattning av sin diagnos och behandling inkl. livslånga behov eller risker. I denna sammanfattning bör eventuella råd till primärvården framgå. Det bör framgå vart patienten ska vända sig med nya behov.

Vid samtalet bör följande särskilt uppmärksammas:

- Vikten av att inte röka
- Risk för tidigt klimakterium för kvinnor
- Fertilitet
- Information om riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom
- Behov av uppföljning av sena biverkningar

17.7 Livslång symtomkontroll efter avslutad uppföljning

Överlämning till primärvården bör vara aktiv, vilket 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 kontakt tagits med patienten.

REMISSVERSION

KAPITEL 18

Underlag för nivåstrukturering

Cytostatikabehandling av mantelcellslymfom bör bedrivas vid specialiserade onkologi-/hematologienheter, där det finns tillräcklig kunskap och resurser dygnet runt, året runt för att hantera komplikationer till behandlingen.

Minimikrav för att bedriva diagnostik och behandling av patienter med mantelcellslymfom anser vi vara följande:

- Minst en specialist i lymfomonkologi eller hematologi.
- Möjlighet att ge transfusioner av erytrocyter och trombocyter även under helger.
- Organisation för omhändertagande av patienter med neutropen feber på vårdavdelning utan dröjsmål, dygnet runt, veckans alla dagar. Dessa patienter bör kunna vårdas i isoleringsrum.
- Tillgång till intensivvård.
- En organisation som säkrar tillgång till central venkateter inom ett dygn.
- Upparbetade rutiner för att frysa spermier från nydiagnostiserade patienter.
- Etablerad samverkan med infektionsspecialist, lungspecialist och tandläkare med erfarenhet av patienter som genomgår intensiv cytostatikabehandling.
- Möjlighet att säkra att patienter som genomgår intensiv cytostatikabehandling inte vårdas som överbeläggnings- eller satellitpatienter.
- Resurser för rapportering till kvalitetsregister och uppföljning av den egna vårdkvaliteten.
- Hög andel sjuksköterskor med > 1 års erfarenhet av cytostatikabehandling (> 50 %).
- Tillgång till rehabiliteringsteam.
- Rutiner för regelbundna diagnostiska konferenser med hematopatolog.
- Resurser för att kunna inkludera patienter i kliniska prövningar och patientnära vårdforskning.

REMISSVERSION

KAPITEL 19

Kvalitetsregister

19.1 Svenska lymfomregistret

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

Registrering till Svenska lymfomregistret 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 https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/information-fran-vardgivare-registrering-i-kvalitetsreg-blodcancer.docx.

19.1.1 Syfte och mål

Syftet och målet med kvalitetsregistret är att

- komplettera sedvanlig cancerregistrering med specifika data om typ, lokalisation, nodal/extranodal sjukdom, stadium samt övriga relevanta tumör- och patientrelaterade data, för att möjliggöra analyser av eventuella förändringar över tid av incidens och prevalens av olika subgrupper
- ha en nationell databas som underlag vid planering av kliniska studier gällande undergrupper av lymfom, för att bedöma selektion av patienter i studier samt för specialstudier av sällsynta lymfomtyper
- följa globalt behandlingsresultat i form av överlevnad i de olika subgrupperna med hänsyn tagen till etablerade prognostiska faktorer
- ge enskilda kliniker/regioner möjlighet att jämföra data med nationella data vad gäller diagnostik, utredning och överlevnad.

19.1.2 Innehåll

I Svenska lymfomregistret har sedan år 2000 registrerats data avseende diagnos, sjukdomsutbredning och prognostiska faktorer för patienter > 18 år med maligna lymfom. Sedan år 2007 registreras också detaljer avseende primärbehandling samt svar på denna, och sedan år 2010 även återfall. Styrgrupp för registret är Svenska lymfomgruppen.

19.1.3 Inklusionskriterier

- Alla nydiagnostiserade fall av lymfom.
- Patienten ska vara mantalsskriven i Sverige vid diagnos.

19.1.4 Exklusionskriterier

- B-KLL.
- Barn under 16 år och 16–19-åringar som handläggs vid pediatriska kliniker.
- Obduktionsfynd.

REMISSVERSION

19.2 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 regioner, 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/.

De diagnoser som beskrivs i detta vårdprogram inkluderas samtliga i kvalitetsregistret och någon separat canceranmälan till RCC behövs alltså inte.

REMISSVERSION

KAPITEL 20

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Kvalitetsindikator	Målnivå
Täckningsgrad i Svenska lymfomregistret	≥ 95 %
Anmälningsblanketter inrapporterade i registret inom 3 månader efter diagnosdatum	≥ 80 %
Tider från att remiss skickats till specialistklinik till behandlingsstart	Se Standardiserat vårdförlopp för lymfom*
Andel patienter i kliniska prövningar avseende primärbehandling	≥ 5 %
Andel där kirurgisk biopsi utförts för diagnostik	≥ 75 %
Andel där *TP53*-mutation eller del17p analyserats inför primärbehandling	≥ 90%
Andel som erhåller underhållsbehandling med rituximab efter genomgången primärbehandling	≥ 90%

*Samma målnivåer avses som i SVF är angivna för tid från beslut välgrundad misstanke till start av behandling.

REMISSVERSION

KAPITEL 21

Referenser

1. Castellino A, Tun AM, Wang Y, Habermann TM, King RL, Ristow KM, et al. Clinical characteristics and outcomes of primary versus secondary gastrointestinal mantle cell lymphoma. Blood Cancer J. 2021;11(1):8.
2. Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN, Baumgartner-Wennerholm S, Pedersen LM, D'Amore F, et al. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. Blood. 2014;124(8):1288-95.
3. Aschebrook-Kilfoy B, Caces DB, Ollberding NJ, Smith SM, Chiu BC. An upward trend in the age-specific incidence patterns for mantle cell lymphoma in the USA. Leuk Lymphoma. 2013;54(8):1677-83.
4. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2015;112(9):1575-84.
5. Glimelius I, Smedby KE, Eloranta S, Jerkeman M, Weibull CE. Comorbidities and sex differences in causes of death among mantle cell lymphoma patients - A nationwide population-based cohort study. Br J Haematol. 2020;189(1):106-16.
6. Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. Semin Cancer Biol. 2011;21(5):293-8.
7. Schollkopf C, Melbye M, Munksgaard L, Smedby KE, Rostgaard K, Glimelius B, et al. Borrelia infection and risk of non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2008;111(12):5524-9.
8. Chang CM, Landgren O, Koshiol J, Bjorkholm M, Love TJ, Kristinsson SY. Borrelia and subsequent risk of solid tumors and hematologic malignancies in Sweden. Int J Cancer. 2012;131(9):2208-9.
9. Smedby KE, Sampson JN, Turner JJ, Slager SL, Maynadie M, Roman E, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mantle cell lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. J Natl Cancer Inst Monogr. 2014;2014(48):76-86.
10. Wang Y, Ma S. Risk factors for etiology and prognosis of mantle cell lymphoma. Expert Rev Hematol. 2014;7(2):233-43.
11. Altieri A, Bermejo JL, Hemminki K. Familial risk for non-Hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative malignancies by histopathologic subtype: the Swedish Family-Cancer Database. Blood. 2005;106(2):668-72.
12. Goldin LR, Bjorkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. Br J Haematol. 2009;146(1):91-4.
13. Sud A, Chattopadhyay S, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, Houlston RS, et al. Analysis of 153 115 patients with hematological malignancies refines the spectrum of familial risk. Blood. 2019;134(12):960-9.
14. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii83-92.
15. Ganapathi KA, Pittaluga S, Odejide OO, Freedman AS, Jaffe ES. Early lymphoid lesions: conceptual, diagnostic and clinical challenges. Haematologica. 2014;99(9):1421-32.

REMISSVERSION

16. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, Voss NJ, Klasa R, Connors JM. Limited-stage mantle-cell lymphoma. Ann Oncol. 2003;14(10):1555-61.
17. Bernard M, Tsang RW, Le LW, Hodgson DC, Sun A, Wells W, et al. Limited-stage mantle cell lymphoma: treatment outcomes at the Princess Margaret Hospital. Leuk Lymphoma. 2013;54(2):261-7.
18. McKay P, Leach M, Jackson R, Cook G, Rule S, British Committee for Standards in H. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2012;159(4):405-26.
19. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. World journal of surgery. 2008;32(6):964-70.
20. Lithner M, Zilling T. Ôkar preoperativ information patientens välbefinnande postoperativt?: En litteraturstudie. Vård i Norden. 1998;18(1):31-3.
21. Sander B, Quintanilla-Martinez L, Ott G, Xerri L, Kuzu I, Chan JK, et al. Mantle cell lymphoma-a spectrum from indolent to aggressive disease. Virchows Archiv : an international journal of pathology. 2015.
22. Nygren L, Baumgartner Wennerholm S, Klimkowska M, Christensson B, Kimby E, Sander B. Prognostic role of SOX11 in a population-based cohort of mantle cell lymphoma. Blood. 2012;119(18):4215-23.
23. Nordstrom L, Sernbo S, Eden P, Gronbaek K, Kolstad A, Raty R, et al. SOX11 and TP53 add prognostic information to MIPI in a homogenously treated cohort of mantle cell lymphoma--a Nordic Lymphoma Group study. Br J Haematol. 2014;166(1):98-108.
24. Rodrigues JM, Hassan M, Freiburghaus C, Eskelund CW, Geisler C, Raty R, et al. p53 is associated with high-risk and pinpoints TP53 missense mutations in mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2020.
25. Ghielmini M, Zucca E. How I treat mantle cell lymphoma. Blood. 2009;114(8):1469-76.
26. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, Raty R, Laurell A, Eloranta S, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. Br J Haematol. 2016;175(3):410-8.
27. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lancet. 2016;388(10044):565-75.
28. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. Blood. 2008;112(7):2687-93.
29. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017;377(13):1250-60.
30. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. Blood. 2017;130(17):1903-10.
31. Lin RJ, Ho C, Hilden PD, Barker JN, Giralt SA, Hamlin PA, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation impacts on outcomes of mantle cell lymphoma with TP53 alterations. Br J Haematol. 2019;184(6):1006-10.

REMISSVERSION

32. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013;381(9873):1203-10.
33. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Geisler CH, Trneny M, et al. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. J Clin Oncol. 2020;38(3):248-56.
34. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2013;13(2):106-11.
35. Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoilova O, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2015;372(10):944-53.
36. Robak T, Jin J, Pylypenko H, Verhoef G, Siritanaratkul N, Drach J, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2018;19(11):1449-58.
37. Sachanas S, Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Korkolopoulou P, Kontopidou FN, Athanasoulia M, et al. Combination of rituximab with chlorambucil as first line treatment in patients with mantle cell lymphoma: a highly effective regimen. Leuk Lymphoma. 2011;52(3):387-93.
38. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, Bertoni F, Waltzer U, Fey MF, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). J Clin Oncol. 2005;23(4):705-11.
39. Le Gouill S, Kroger N, Dhedin N, Nagler A, Bouabdallah K, Yakoub-Agha I, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. Ann Oncol. 2012;23(10):2695-703.
40. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2008;26(27):4473-9.
41. Visco C, Finotto S, Zambello R, Paolini R, Menin A, Zanotti R, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. J Clin Oncol. 2013;31(11):1442-9.
42. Obrador-Hevia A, Serra-Sitjar M, Rodriguez J, Belayachi L, Bento L, Garcia-Recio M, et al. Efficacy of the GemOx-R regimen leads to the identification of Oxaliplatin as a highly effective drug against Mantle Cell Lymphoma. Br J Haematol. 2016;174(6):899-910.
43. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013;369(6):507-16.
44. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2015.
45. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2009;27(23):3822-9.

REMISSVERSION

46. Ansell SM, Tang H, Kurtin PJ, Koenig PA, Inwards DJ, Shah K, et al. Temsirolimus and rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. Lancet Oncol. 2011;12(4):361-8.
47. Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35(8):826-33.
48. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2020;382(14):1331-42.
49. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. J Clin Oncol. 2000;18(17):3144-50.
50. Bernard S, Goldwirt L, Amorim S, Brice P, Briere J, de Kerviler E, et al. Activity with ibrutinib in mantle cell lymphoma patients with central nervous system relapse. Blood. 2015.
51. Russo AL, Chen YH, Martin NE, Vinjamoori A, Luthy SK, Freedman A, et al. Low-dose involved-field radiation in the treatment of non-hodgkin lymphoma: predictors of response and treatment failure. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2013;86(1):121-7.
52. Fallon MJ, Heck JN. Fatal Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis induced by allopurinol-rituximab-bendamustine therapy. Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. 2014.
53. Lai GG, Lim ST, Tao M, Chan A, Li H, Quek R. Late-onset neutropenia following RCHOP chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma. Am J Hematol. 2009.
54. Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. Am J Hematol. 2007;82(10):916-9.
55. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Cancer treatment reviews. 2014;40(5):675-83.
56. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. Fertility and sterility. 2006;86(1):70-80.
57. Hovatta O. Cryopreservation and culture of human ovarian cortical tissue containing early follicles. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2004;113 Suppl 1:S50-4.
58. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. Fertility and sterility. 2004;81(2):342-8.
59. Vermaete N, Wolter P, Verhoef G, Gosselink R. Physical activity, physical fitness and the effect of exercise training interventions in lymphoma patients: a systematic review. Annals of hematology. 2013;92(8):1007-21.
60. Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, Tierens A, Waalen K, Nordoy T, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. Blood. 2011;118(26):6769-71.
61. 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. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2004;73(2):153-62.

REMISSVERSION

62. 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.
63. 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.
64. Prochazka M, Granath F, Ekbom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2002;38(11):1520-5.
65. 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.
66. 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.
67. 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. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2004;73(3):367-71.
68. Peterson C. [Natural remedies--self care at your own risk! Danger of unknown adverse effects and interactions with "common" medications]. Lakartidningen. 2005;102(44):3200-1.
69. Malekzadeh F, Rose C, Ingvar C, Jernström H. [Natural remedies and hormone preparations--potential risk for breast cancer patients. A study surveys the use of agents which possibly counteract with the treatment]. Lakartidningen. 2005;102(44):3226-8, 30-1.
70. Tønnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Møller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. British journal of anaesthesia. 2009;102(3):297-306.
71. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2010;14(11):1732-41.
72. 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. Journal of general internal medicine. 2011;26(2):162-9.
73. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv62-iv71.

REMISSVERSION

KAPITEL 22

Förslag på fördjupning

ESMO:s riktlinjer för MCL (73).

REMISSVERSION

KAPITEL 23

Vårdprogramgruppen

23.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt 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 detta har patientföreträdare deltagit.

23.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Mats Jerkeman, ordförande
Professor, överläkare, Skånes onkologiska klinik, Skånes universitetssjukhus, Lund, Region Syd

Lena Brandefors
Med.dr, överläkare, Medicinkliniken, Sunderby sjukhus, Luleå, Region Norr

Fredrik Ellin
Med.dr, överläkare, Medicinkliniken, Länssjukhuset Kalmar, Region Sydost

Ingrid Glimelius
Docent, överläkare, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Region Uppsala Örebro

Nevzeta Kuric
Överläkare, Medicinkliniken, Länssjukhuset Halmstad, Region Syd

Catharina Lewerin
Docent, överläkare, Sektionen för hematologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, Region Väst

Birgitta Sander
Professor, överläkare, Patologikliniken, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm, Region Stockholm Gotland

Kristina Sonnevi
Bitr. överläkare, Hematologiskt centrum, Karolinska universitetssjukhuset Solna, Stockholm, Region Stockholm Gotland

Jeanette Thuné
Leg. sjuksköterska, Skånes onkologiska klinik, Skånes universitetssjukhus, Lund, Region Syd

REMISSVERSION

23.3 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat till tidigare versioner av vårdprogrammet:

Herman Nilsson-Ehle
Docent, överläkare, Sektionen för hematologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, Region Väst

Hans Tove
Överläkare, Medicinkliniken, Länssjukhuset Kalmar, Region Sydost

Max Falkå
Patientrepresentant, Kristianstad, Region Syd

23.4 Jäv och andra bindningar

Vårdprogramarbetet har skett utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa parter. Alla som ingår i arbetsgruppen har lämnat jävsdeklarationer. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, kan erhållas från Regionalt cancercentrum Uppsala Örebro.

Vårdprogramgruppens ordförande har eller har haft tidsbegränsade arvoderade uppdrag för läkemedelsföretagen Celgene, Janssen, Gilead, Roche och BMS. RCC:s samverkansgrupp har bedömt att uppdragen inte påverkar arbetet med vårdprogrammet.

23.5 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Mats Jerkeman 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

Kvalitetsdokument för patologi – generellt för lymfomdiagnostik

REMISSVERSION

Provtagningsanvisning

- 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 exciderasi första hand förstorade lymfkörtlar på hals eller i axill. I andra hand tas 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 analys och andra analyser.
- Det är av synnerlig vikt att en ordentligt förstorad lymfkörtel exstirperas 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.
- 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 Ø 4 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.

Anamnestisk remissinformation

1) Relevanta tidigare PAD och 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.

Utskärningsanvisningar

- Notera materialets omfattning – storlek och form.
- Tumörvävnad/lymfkörtel delas och imprintpreparat görs från färsk snittyta.
- Relevant material fördelas för:
  - Morfologisk undersökning – obs. att vävnadsstycken tjockare än 3 mm blir dåligt fixerade då de läggs över natt i neutral buffrad 10 % formalinlösning. Erfarenhetsmässigt fungerar immunhistokemi bäst på knappt cm-stora bitar.
  - Flödescytometri (oftast relevant).
  - Eventuella molekylärgenetiska undersökningar.
  - Nedfrysning i biobank för framtida analyser (enligt lokala biobankens rekommendationer).
- Ofixerad mjälte med primär lymfomfrågeställning snittas upp i tunna (0,5–1 cm) skivor. Material för flödescytometri, molekylärgenetik och biobankning tas tillvara före fixering. Synliga härdformiga förändringar och representativa bitar skärs ut och fixeras separat och hanteras som under punkt 1.
- Lymfomsuspekta förändringar i andra organ bör skäras ut och fixeras separat som under punkt 1.
- Vid cytomorfologisk misstanke om bröstimplantatassocierat anaplastiskt storcelligt lymfom (BIA-ALCL) bör denna bekräftas med immunfenotypning (CD30) med flödescytometrisk teknik och/eller immuncytokemisk analys på cellblock alternativt cytospinpreparat från

REMISSVERSION

seromvätska. Observera att immunfenotypning är av begränsat värde i avsaknad av cytomorfologiska fynd; aktiverade benigna lymfocyter är ofta CD30+.

- Angående operationspreparat med misstanke om BIA-ALCL är dessa vanligen inte associerade med makroskopiskt påvisbara solida tumörhärdar, men kan finnas i koagelliknande strukturer i anslutning till kapseln. I litteraturen finns inga generella rekommendationer avseende lämpligt antal snitt från kapselvävnaden, men förtjockade och indurerade områden bör alltid undersökas noggrant med ett större antal snitt för mikroskopisk undersökning. Kapselvävnaden bör spännas upp på en plan yta, preparatytan bör tuschas och hela preparatet bör formalinfixeras innan prover tas för histologisk undersökning.

Analyser

- Paraffinbäddat material snittas med en tjocklek på 2–3 µ.
- Paraffinbäddade snitt färgas med htx-eosin och vid behov Giemsa samt retikelfärgning.
- Paraffinbäddat material kan med fördel användas för immunhistokemi, molekylärgenetiska analyser, in situ-hybridisering för EBV och för FISH.
- Cytologiskt material färgas enligt May-Grünwald-Giemsa (lufttorkade utstryk).
- De diagnostiska kriterierna enligt WHO-klassifikationen baseras på histomorfologiska kriterier i kombination med immunfenotypningsresultat, klinisk bild och molekylärgenetisk analys.
- I flertalet fall ger flödescytometrisk analys av antigenuttryck och immunhistokemisk färgning av snittat material ekvivalenta resultat och ger upplysning om en tumörs cellinjetillhörighet och uttryck av diagnosassocierad fenotyp. B-cellsklonalitet avgörs oftast bättre med flödescytometrisk färgning av kappa och lambda eller PCR än med immunhistokemisk färgning.
- Resultat av flödescytometri eller immunfärgning ska tolkas med kännedom om den morfologiska och kliniska bilden.
- Aktuell WHO-klassifikation ska följas.

Information i remissens svarsdel

Makroskopisk beskrivning

Materialets storlek anges och beskrivs och särskilda makroskopiska fynd noteras.

Mikroskopiutlåtande

Ange om materialet är undermåligt för diagnostik.

- Lesionens mikroskopiska struktur beskrivs: cellstorlek, förekommande celltyper, cellmorfologi, diffust/nodulärt/follikulärt växtmönster, förekomst av fibros och nekros, kärlförekomst.
- Om materialets kvalitet eller mängd inte tillåter en diagnos enl. WHO anges om ett B- eller T-cellslymfom respektive indolent eller aggressivt lymfom föreligger med särskilt hänsynstagande till proliferationsgrad (Ki67 %).
- Vid indolent lymfom ska tecken till transformation uteslutas.

REMISSVERSION

- Vid aggressivt lymfom bedöms om en lågmalign komponent föreligger och om den högproliferativa komponenten i så fall utgör en transformation.
- Resultat av eventuella molekylärgenetiska undersökningar (FISH, PCR)

Koder och beteckningar

Diagnos och lokal anges enligt WHO-klassifikationen 2016 (IARCC 2017).

REMISSVERSION

REMISSVERSION



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