Region Stockholm

15

Yttrande över remiss – Reviderat vårdprogram för Hodgkins lymfom från RCC i samverkan

VKN 2021-0193

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Canceruppföljning och kvalitetsregister
Ralf Segersvärd

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2021-11-03

VKN 2021-0193

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Reviderat vårdprogram för Hodgkins lymfom från RCC i samverkan

Ärendebeskrivning

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

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Remiss - Nationellt vårdprogram för Hodgkins lymfom.

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

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

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
Regionala cancercentrum i samverkan tar fram nationella vårdprogram och/eller standardiserade vårdförlopp inom cancervården med hjälp av nationella arbetsgrupper som består av professionsrepresentanter utsedda av regionerna. Till arbetsgruppen knyts dels patient- och närstående-företrädare som ska bidra till att vårdprogrammens innehåll möter deras behov under hela vårdkedjan, dels de experter som behövs för att

representera samtliga kompetenser engagerade i patienternas vårdflöden. Gruppen ska också säkerställa att den Nationella Arbetsgruppen för Cancerläkemedel, som bland annat är rådgivande till rådet för Nya Terapier, ställer sig bakom skrivningar kring nya läkemedel.

De nationella vårdprogrammen och standardiserade vårdförloppen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. Vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ge rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering samt uppföljning av patienter.
De standardiserade vårdförloppen syftar till att alla som utreds för cancermisstanke ska uppleva en välorganiserad, helhetsorienterad professionell vård utan onödig väntetid oavsett var i landet patienten söker vård. De nationella arbetsgrupperna ser över vårdprogram och vårdförlopp årligen och beslutar huruvida dessa behöver revideras. Nya och reviderade vårdprogram och förlopp har fyra fasta remissutskick årligen.

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

Aktuell sjukdomsgrupp
I Sverige insjuknar drygt 200 personer årligen i Hodgkins lymfom varav cirka 50 i region Stockholm. En majoritet av dessa är unga vuxna, men sjukdomen förekommer också hos äldre och barn. Utan behandling är Hodgkins lymfom en dödlig sjukdom, men med modern behandling är prognosen i allmänhet god och en majoritet av patienterna botas.
Eftersom de flesta patienter är unga och andelen botade patienter är hög är det viktigt att försöka minska sena biverkningar av behandlingen.
Optimal primärbehandling och fungerande uppföljning på lång sikt är därför av största vikt.

Överväganden

Generellt
Det reviderade nationella vårdprogrammet rekommenderar endast mindre förändringar av läkemedelsbehandlingen hos patienter med återfall av eller behandlingsresistent Hodgkins lymfom. Vårdprogrammet motsvarar det aktuella omhändertagandet av denna patientgrupp i region Stockholm.

Läkemedel

Då tillståndet är sällsynt men svårighetsgraden mycket hög, bedömer Rådet för Nya Terapier att aktuella målriktade läkemedlen nivolumab respektive pembrolizumab utgör värdefulla behandlingsalternativ för ovanstående patientgrupper, och bedömer sammanvägt att dessa behandlingar kan betraktas som kostnadseffektiva.

Ekonomiska konsekvenser
Inom ramen för regionernas samverkansmodell för läkemedel har nationella upphandlingar genomförts för samtliga nu godkända målriktade läkemedel av den nu aktuella typen. Avtal har tecknats som gäller från och med 2021-01-01. Avtalen innebär att regionerna får en del av kostnaden återbetald. Förändringar av läkemedelskostnader ingår i regionens regelbundna prognosarbete och ingår i ordinarie budgetprocess. Vårdprogrammet förväntas inte medföra några påtagligt ökade kostnader. Konsekvensanalyserna saknar dock hälsoekonomiskt underlag.

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 få för miljön.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Lena Sharp
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för Hodgkins lymfom

Den nationella vårdprogramgruppen för Hodgkins lymfom 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 2021-11-15**

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,

Daniel Molin

Ordförande, vårdprogramgruppen för Hodgkins lymfom

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 Hodgkins lymfom

Datum: 2021-08-30

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

Incidens och prevalens Incidens knappt 200 patienter per år. Prevalensen är inte mycket högre, då de allra flesta botas av 3-6 månaders behandling men många överlevare finns i samhället av samma skäl samt att en majoritet insjuknar i ung ålder. [Hur stor är incidens och prevalens av patienter i Sverige för de diagnoser vårdprogrammet omfattar? Om valida data från register saknas, gör en så rimlig uppskattning som möjligt.]
Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning Andelen aktivt behandlade är 96% för patienter 70 år och yngre, och 82% bland patienter över 70 år. 97% får cytostatika och cirka en tredjedel (31%) får strålbehandling, i tillägg till cytostatika. Kirurgi används inte som behandling av denna sjukdom. [Hur många patienter är årligen aktuella för behandling och uppföljning? Uppskatta fördelningen mellan t.ex. kirurgi, läkemedel, strålbehandling och palliativ vård.]
Huvudsakliga förändringar Möjligheten att behandla med BEACOPPesc vid recidiv efter 2 ABVD och 20 Gy återinförs. PD-1-hämmare införs för patienter som inte svarar på första linjens recidivbehandling. Detta är i enlighet med ny indikation. Mindre ändringar i uppföljning och kvalitetsindikatorer. [I vilket/vilka avseende skiljer sig vårdprogrammet från dagens aktuella handläggning?]
Förändringar av verksamhet och organisation Inga förändringar. [Hur kommer vårdprogrammet att påverka verksamhet och organisation? Beakta hela patientprocessen.]
Centralisering och decentralisering Inga förändringar. [Innebär vårdprogrammet att några insatser bör centraliseras eller decentraliseras?]
Ökade kostnader

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

Inga påtagliga. PD-1-hämmare kan användas i ett tidigare skede, men dessa patienter behandlades förut ofta med brentuximab vedotin, varför kostnaden inte bedöms öka nämnvärt. Det rör sig också om relativt få patienter.

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

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

Inga påtagliga.

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

Etiska aspekter

Inga påtagliga förändringar jämfört med tidigare.

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

Hodgkins lymfom

Nationellt vårdprogram

2021-09-15 Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

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

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

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

Kapitel 3 ..... **10**
Mål med vårdprogrammet **10**

3.1 Mål för handläggning och behandling 10
3.2 Mål för inklusion i studier 10

Kapitel 4 ..... **11**
Bakgrund och orsaker **11**

4.1 Incidens och prevalens 11
4.2 Orsaker till Hodgkins lymfom 11

Kapitel 5 ..... **13**
Primär prevention **13**

5.1 Levnadsvanor 13

Kapitel 6 ..... **14**
Symtom och tidig utredning **14**

6.1 Ärftlighet 14
6.2 Symtom och kliniska fynd 14
6.3 Ingång till standardiserat vårdförlopp 15
6.4 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke 15

Kapitel 7 ..... **16**
Diagnostik **16**

7.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp 16
7.2 Utredning 16
7.2.1 Vävnadsprovtagning 17
7.2.2 Radiologisk utredning 17
7.2.3 Övrig utredning 18
7.3 Diagnosbesked 18
7.3.1 Diagnosbesked 18
7.3.2 Barn som anhöriga 18
7.3.3 Behov av tolk 18

Kapitel 8 ..... **19**
Kategorisering av tumören **19**

Kapitel 9 ..... **21**
Stadieindelning och prognosfaktorer **21**

9.1 Stadieindelning enligt Ann Arbor 21
9.2 Prognosfaktorer 23

Kapitel 10 ..... **24**
Multidisciplinär konferens/centraliserat behandlingsbeslut **24**

Kapitel 11 ..... **25**
Primär behandling **25**

11.1 Val av behandling 25
11.2 Behandling av klassiskt Hodgkins lymfom, låga stadier 25
11.3 Behandling av klassiskt Hodgkins lymfom, avancerade stadier 27
11.3.1 Infektionsprofylax 30
11.3.2 Hodgkins lymfom under graviditet 31
11.4 Behandling av NLPHL 32
11.4.1 Uppföljning av NLPHL 33
11.5 Strålbehandling 33
11.5.1 Strålförberedelser 33
11.5.2 Fraktionering 35
11.5.3 Riskorgan 35
11.5.4 Dosplanering 36

Kapitel 12 ..... **38**
Responskriterier **38**

12.1 Bedömning av behandlingsresultat och användning av FDG-PET-DT 38
12.2 Kvarvarande lymfom efter avslutad behandling 39

Kapitel 13 ..... **40**
Behandling av återfall och refraktär sjukdom **40**

13.1 Yngre patienter (< 65–70 år) 40
13.1.1 Primärt refraktär sjukdom 40
13.1.2 Återfall efter 2 cykler ABVD följt av strålbehandling 40
13.1.3 Återfall efter 4–6 cykler cytostatika eller primärt refraktär sjukdom 41
13.1.4 Strålbehandling vid återfall 41
13.1.5 Högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation 41
13.1.6 Konsolideringsbehandling med brentuximab-vedotin 41
13.1.7 Återfall efter autolog stamcellstransplantation 42
13.1.8 PD-1-hämmare 42
13.1.9 Allogen stamcellstransplantation 43
13.1.10 Återfall efter allogen eller autolog transplantation då patienten inte bedöms tolerera en allogen transplantation 43
13.2 Äldre patienter (> 65–70 år) 43
13.3 Palliativ behandling 43

Kapitel 14 ..... **44**
Understödjande vård **44**

14.1 Blodprodukter 44
14.2 Infektionsprofylax och kroniska infektioner 44
14.2.1 Infektionsprofylax efter högdosbehandling med stamcellsstöd 44
14.2.2 Hepatit B och C 44
14.2.3 Herpesvirus 44

14.2.4 Pneumocystis jirovecii ... 44
14.2.5 Allmän svampprofylax (candida etc.) ... 45
14.2.6 G-CSF ... 45
14.2.7 Hivinfektion ... 45
14.3 Infektionsbehandling ... 45
14.4 Akuta transfusionsreaktioner ... 45

Kapitel 15 ... 46
Palliativ vård och insatser ... 46

Kapitel 16 ... 47
Omvårdnad och rehabilitering ... 47

16.1 Lagstöd ... 47
16.2 Kontaktsjuksköterska ... 47
16.3 Min vårdplan ... 47
16.4 Aktiva överlämningar ... 47
16.5 Löpande cancerrehabilitering ... 48
16.5.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående ... 48
16.5.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering ... 48
16.6 Sexualitet ... 48
16.7 Fertilitetsbevarande åtgärder ... 49
16.7.1 Rekommendationer ... 49
16.7.2 Kvinnor ... 49
16.7.3 Män ... 50
16.8 Fysisk aktivitet ... 50
16.9 Hygien och isolering ... 51
16.10 Munvård ... 51
16.11 Nutrition ... 51
16.12 Skötsel av central infart till blodkärl ... 52
16.13 Psykosocialt stöd ... 52
16.14 Information om biverkningar ... 52
16.14.1 Alopeci – håravfall ... 52
16.14.2 Fatigue ... 53
16.14.3 Kognitiv funktionsnedsättning ... 53
16.14.4 Benmärgspåverkan ... 53
16.14.5 Neuropati ... 53
16.14.6 Illamående ... 53
16.14.7 Förstoppning ... 53
16.14.8 Bleomycinbiverkan ... 53

Kapitel 17 ... 55
Egenvård ... 55

17.1 Inledning ... 55
17.2 Infektionskänslighet ... 55
17.3 Munhygien ... 55
17.4 Fysisk aktivitet ... 55
17.5 Hud ... 55
17.6 Mage och tarm ... 56
17.7 Vaccinationer ... 56
17.8 Feber ... 56
17.9 Nationella riktlinjer ... 56
17.10 Rökning ... 56
17.11 Komplementär och alternativ medicin ... 56
17.12 Alkohol ... 57

Kapitel 18 ... 58

Uppföljning **58**
18.1 Mål med uppföljningen 58
18.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering 58
18.3 Självrapportering av symtom 59
18.4 Kontroll av återfall 59
18.4.1 Uppföljning av patienter i komplett remission 60
18.4.2 Uppföljning av NLPHL 60
18.5 Ansvar 60
18.6 Avslut av uppföljning 61
18.7 Livslång symtomkontroll och uppföljning av sena biverkningar 61
18.7.1 Hjärta 62
18.7.2 Tyreoidea 63
18.7.3 Bröst 63
18.7.4 Lungor 63
18.7.5 Fertilitet 64

Kapitel 19 ..... **65**
Underlag för nivåstrukturering **65**

Kapitel 20 ..... **66**
Kvalitetsregister **66**
20.1 Svenska lymfomregistret 66
20.1.1 Syfte och mål 66
20.1.2 Innehåll 66
20.1.3 Inklusionskriterier 66
20.1.4 Exklusionskriterier 66
20.2 Cancerregistret 67

Kapitel 21 ..... **68**
Kvalitetsindikatorer och målnivåer **68**

Kapitel 22 ..... **70**
Referenser **70**

Kapitel 23 ..... **79**
Förslag på fördjupning **79**

Kapitel 24 ..... **80**
Vårdprogramgruppen **80**
24.1 Vårdprogramgruppens sammansättning 80
24.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 80
24.3 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen 81
24.4 Jäv och andra bindningar 81
24.5 Vårdprogrammets förankring 81

Bilaga 1 ..... **83**
Kvalitetsdokument för patologi **83**

Bilaga 2 ..... **84**
Patientinformation **84**

Bilaga 3 ..... **89**
Sammanfattning av cancerbehandling **89**

Bilaga 4 ..... **91**
Radiotherapy protocol for Hodgkin Lymphoma **91**

Bilaga 5 ..... **101**
Bleomycinkort **101**

KAPITEL 1

Sammanfattning

I Sverige insjuknar ca 200 personer årligen i Hodgkins lymfom. En majoritet av dessa är unga vuxna, men sjukdomen förekommer också hos äldre och barn.

Utan behandling är Hodgkins lymfom en dödlig sjukdom, men med modern behandling är prognosen i allmänhet god och en majoritet av patienterna botas. Eftersom de flesta patienter är unga och andelen botade patienter är hög är det viktigt att försöka minska sena biverkningar av behandlingen. Optimal primärbehandling och fungerande uppföljning på lång sikt är därför av största vikt.

Behandlingsresultaten kan framöver förbättras ytterligare med hjälp av nya läkemedel, 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.

KAPITEL 2
Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller för alla vuxna patienter ≥ 18 år med klassiskt Hodgkins lymfom (cHL) och nodulärt lymfocytdominerat Hodgkins lymfom (NLPHL).

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 202X-XX-XX. 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
2017-05-30	Version 1.0 Fastställd av RCC i samverkan
2018-03-16	Version 1.1 Fastställd av RCC i samverkan. I versionen har mindre förtydliganden gjorts och kvalitetsindikatorer har lagts till i kap. 21 men inget som påverkar gällande rekommendationer.
2019-09-10	Version 2.0 Fastställd av RCC i samverkan
2020-12-08	Version 3.0 Fastställd av RCC i samverkan

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

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

I denna version av det nationella vårdprogrammet för Hodgkins lymfom har följande förändringar genomförts:

- Möjligheten att behandla med BEACOPPesc vid recidiv efter 2 ABVD och 20 Gy har återinförts.
- PD-1-hämmare har införts för patienter som inte svarar på första linjens recidivbehandling. Detta är i enlighet med ny indikation.
- Mindre ändringar i uppföljning och kvalitetsindikatorer.

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För maligna lymfom finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget som gäller 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.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också läsas i sin helhet i Kunskapsbanken.

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 möjligheten 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.

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 i SBU:s metodbok: www.sbu.se/sv/metod/sbus-metodbok/

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

3.1 Mål för handläggning och behandling

Målet med detta dokument är att definiera standardbehandling och övrigt omhändertagande av vuxna patienter med cHL och NLPHL.

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

Svenska Lymfomregistret ger oss en möjlighet att utvärdera såväl behandlingsresultaten som följsamheten till detta vårdprogram.

Programmet riktar sig i första hand till vårdpersonal som handlägger dessa sjukdomar, men kapitlet Egenvård riktar sig främst till patienter.

3.2 Mål för inklusion i studier

Svenska Hodgkingruppen har på senare år drivit en rad kliniska behandlingsstudier i samarbete med internationella grupper, såsom Nordiska lymfomgruppen, Tyska Hodgkin-studiegruppen och en samarbetsgrupp med brittiskt, nordiskt, italienskt och australiskt deltagande.

Målet är att hela tiden driva kliniska studier som har potential att besvara viktiga frågor när det gäller behandling av Hodgkins lymfom. Vidare är ett viktigt mål att hela tiden kunna tillfråga så stor andel som möjligt av de aktuella patienterna, i hela landet, om de vill delta i dessa studier.

Behandlingsstudier för Hodgkins lymfom finns listade i databasen Cancerstudier i Sverige.

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

4.1 Incidens och prevalens

I Sverige drabbas ca 200 personer varje år av Hodgkins lymfom (HL). Innan modern behandling fanns tillgänglig var dödligheten nära 100 %, men med den intensiva cytostatika- och/eller strålbehandling som ges i dag är prognosen mycket god. Eftersom många drabbas i ung ålder och överlevnaden är god är prevalensen hög: år 2016 var det drygt 4 200 individer i livet i Sverige som har eller har haft HL (1). HL är det vanligaste lymfomet hos unga vuxna, med en incidenstopp i 15–34 års ålder, även om det finns en andra incidenstopp hos äldre > 50 år. HL är något vanligare hos män (2). Den vanligaste undergruppen är cHL (ca 95 %) medan NLPHL utgör ca 5 % av HL-fallen. NLPHL har mer likheter med lågmaligna lymfom, både kliniskt och patologiskt (2).

Den åldersstandardiserade incidensen för HL varierar över världen: 0,1–3 fall/100 000 personer och år. Asiatiska populationer har i regel lägre incidens än den som ses i västvärlden (3, 4). Man har observerat en lätt ökande incidens av HL hos barn och unga vuxna, men däremot en sjunkande incidens hos äldre (5).

4.2 Orsaker till Hodgkins lymfom

Troligtvis interagerar både genetiska faktorer och miljöfaktorer i uppkomsten av HL (4). Epidemiologin är dock komplex och incidensen vid olika åldrar har varierat över tid och mellan olika populationer, och därför tror man att HL etiologiskt utgörs av två undergrupper utifrån förekomsten av Epstein-Barr-virus (EBV): EBV-positiv HL och EBV-negativ HL (6). Ungefär 20–30 % av de som drabbas av HL har EBV-positiva tumörceller, och EBV (körtelfeberinfektion) har visat sig bidra till en ökning av specifikt EBV-positiv HL i flera år efter debut av infektionen (median 4 år) (7). För HL med EBV-negativa tumörceller är riskfaktorerna och mekanismerna mer okända. I dag ses inte lika tydliga tendenser till högre risk för HL hos barn som ingår i små syskonskaror eller som har en mor med högre socioekonomisk status (6), men detta är känt från äldre studier och pekar på att fördröjd exponering för någon infektion kan bidra. En lätt ökning av HL har sett hos personer med hivinfektion, och hivinfekterade drabbas framför allt av EBV-positiv HL (8, 9).

En familjär anhopning av HL (10) pekar på att genetiska faktorer kan påverka risken att drabbas av HL. Vissa genotypmönster i Human Leukocyte Antigen (HLA) klass I, framför allt varianten HLA-A*01, är associerade med en ökad risk för EBV-positiv HL. EBV-negativ HL har visat sig vara associerad med HLA klass III (11).

Rökning förefaller öka risken för HL något, framför allt EBV-positiv HL (12), och det är en av de få undvikbara riskfaktorerna man känner till. Nyligen har det även publicerats studier om att övervikt kan öka risken för HL (13).

Det finns också belägg för att sjuklighet i autoimmuna sjukdomar (14), såsom reumatoid artrit, ökar risken för HL. Även här gäller det framför allt för EBV-positiv HL (15). Individer med nedsatt immunsvar, såsom tidigare organtransplanterade, har även de en ökad risk för HL (16). Dessa bidragande sjukdomar är dock ovanliga tillstånd och förklarar inte den stora majoriteten av HL-fallen.

KAPITEL 5

Primär prevention

5.1 Levnadsvanor

Det finns inga starka samband mellan levnadsvanor och insjuknande i HL förutom en lätt ökad risk för HL hos rökare, och då gäller det framför allt EBV-positiv HL. I dag finns inget känt sätt att skydda sig mot HL.

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.

KAPITEL 6

Symtom och tidig utredning

6.1 Ärftlighet

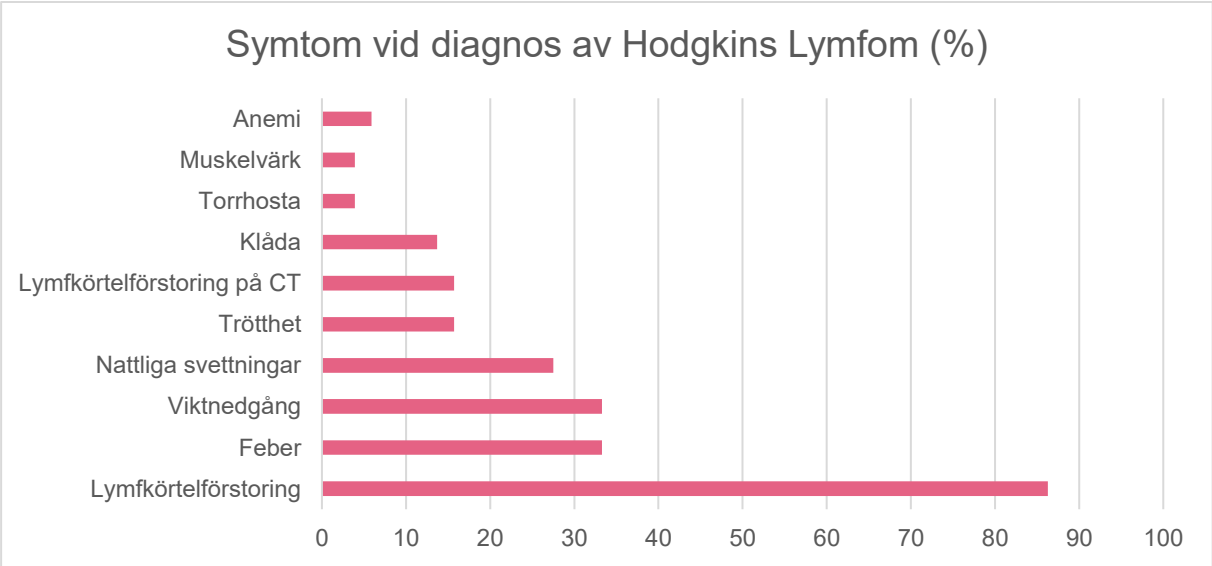
Individer med en förstagradssläkting (biologisk förälder, syskon eller barn) som insjuknat i lymfom löper en ökad risk att själv insjukna. Högst är risken att insjukna i samma undergrupp av lymfom, och risken för HL är störst för syskon av samma kön (17, 18).

Även om det finns en familjär överrisk är risken för den enskilde individen mycket liten. En allmän bedömning är att inga riktade åtgärder ska företas för nära släktingar till patienter med HL (19).

6.2 Symtom och kliniska fynd

Den allra vanligaste orsaken till att patienter med Hodgkins lymfom söker sjukvård är att de har känt en eller flera förstorade körtlar på halsen. Andra vanliga debutsymtom är trötthet och andfåddhet pga. att förstorade körtlar i mediastinum trycker på omgivande strukturer. Patienter kan även insjukna med B-symtom, dvs. rikliga nattsvettningar, ofrivillig viktnedgång och ihållande oklar feber, utan att de har noterat några förstorade körtlar. Många av patienterna besväras vid insjuknandet av klåda som kan vara svår. I sällsynta fall kan patienterna känna av smärta i de sjuka körtlarna i samband med alkoholintag.

Figur 1. Symtom vid diagnos hos 51 nydiagnosticerade, svenska patienter med Hodgkins lymfom. Identifierade via retrospektiv journalgenomgång (notera att en patient kan bidra i flera kolumner på grund av flera debutsymtom).



Risk factors and symptoms preceding Hodgkin lymphoma. Master Thesis in Medicine Beatrice Ginman, Department of Oncology, Uppsala University, January 2016

6.3 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, utifrån de lokala rutinerna, remitteras till utredning enligt det standardiserade vårdförloppet.

För aktuell information om inledande undersökningar och definition av välgrundad misstanke, se Standardiserat vårdförlopp för lymfom och kronisk lymfatisk leukemi.

6.4 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 de ordinarie remissrutinerna.

KAPITEL 7

Diagnostik

7.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Det standardiserade vårdförloppet för lymfom anger vilka undersökningar som ska inleda utredningen och hur utredningen ska fortsätta om lymfommisstanken kvarstår. Varje 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 Standardiserat vårdförlopp för lymfom och kronisk lymfatisk leukemi.

7.2 Utredning

Av såväl medicinska som psykologiska skäl är det angeläget med en snabb hantering av diagnostiken: kort väntetid till kirurgisk biopsi, snabb hantering av patologienheten och kort väntetid till radiologisk undersökning. Det är önskvärt att patienten snabbt får besök till en utredande specialist (onkolog-, hematolog-, öron-näsa-hals-, lungmedicin- eller kirurgklinik) efter att remiss avsänts från primärvården. Remittering och utredning sker enligt det standardiserade vårdförloppet. Kontaktsjuksköterskan eller den behandlande läkaren bör dock kontakta patienten snarast möjligt när remissen anlänt för att ge preliminär information om den kommande utredningen.

Sammanfattning av utredningen:

- Anamnes och fysikalisk undersökning.
- Vävnadsprovtagning: Kirurgisk biopsi av patologisk lymfkörtel/vävnad.
- Blodprovstagning enligt nedan, inkl. graviditetstest för fertila kvinnor.
- Serologi för hiv, hepatit B och hepatit C.
- Radiologisk utredning: FDG-PET-DT med diagnostisk DT med kontrast av hals, torax och buk om kurativt syftande behandling planeras (20). Undersökningen bör om möjligt utföras i strålbehandlingsposition, med nackstöd och på plan bordstopp.
- Diagnostisk DT av hals, torax och buk med kontrast om kurativt syftande behandling inte planeras.
- Benmärgsundersökning behöver inte utföras om patienten utreds med FDG-PET (21).
- Fertilitetsbevarande åtgärder startas helst parallellt med stadieindelningen. Se vidare nedan och avsnitt 16.7 Fertilitetsbevarande åtgärder.

  Utredningens olika delar beskrivs mer ingående nedan.

7.2.1 Vävnadsprovtagning

För att kunna ställa diagnosen Hodgkins lymfom krävs en kirurgisk biopsi, i första hand från patologisk körtelvävnad. Om möjligt tas en hel körtel ut. Materialet kan även tas från t.ex. mjälte, benmärg eller skelett.

Cytologi (finnålsbiopsi) är aldrig tillräcklig, utan kompletterande kirurgisk biopsi krävs för att ställa diagnos. Om punktionscytologi ger misstanke om lymfom kan det vara av värde att ta kirurgisk biopsi från samma patologiska körtel eller körtelstation. I första hand excideras förstorade körtlar från hals eller axill. I andra hand tas inguinala körtlar.

Mellannålsbiopsi bör undvikas eftersom materialet ofta är alltför sparsamt för säker diagnostik och provtagningen då måste upprepas. Vid engagemang i torax föredras provtagning från körtel eller annan engagerad vävnad via mediastinoskopi eller toraktomi. Om detta inte är genomförbart kan multipla (så många som möjligt, minst fyra och gärna sex) DT-ledda mellannålsbiopsier vara ett mer skonsamt alternativ. Cytologi via EBUS (Endobronchial Ultrasound) ger inte tillräckligt bra material och rekommenderas inte. Även vid intraabdominellt engagemang föredras en större biopsi via laparoskopi. Om man inte kommer åt de patologiska körtlarna denna väg kan multipla (så många som möjligt, minst fyra och gärna sex) DT- eller ultraljudsledda mellannålsbiopsier vara ett alternativ.

7.2.2 Radiologisk utredning

Alla patienter som planeras för kurativt syftande behandling, även äldre, bör genomgå en FDG-PET-DT där DT-undersökningen utförs som en diagnostisk undersökning med intravenös (iv) kontrast och omfattar hals, torax och buk. Har patienten redan tidigare gjort en diagnostisk DT behöver denna inte återupprepas. Undersökning med FDG-PET-DT ändrar stadieindelningen hos 10–30 % av patienterna, jämfört med patienter som endast gör DT-undersökning. I de flesta fall finner man ett högre stadium, som ibland leder till ett ändrat behandlingsupplägg (20).

Vid lokaliserad sjukdomsutbredning, då patienten senare kan komma att få strålbehandling, är det fördelaktigt att den primära, diagnostiska FDG-PET-undersökningen görs med patienten i strålbehandlingsposition, med ett nackstöd och på en plan bordstopp. DT-undersökningen görs alltid i den position som är optimal för diagnostiken. Syftet är att man på sikt ska få en bra fusion med dosplanerings-DT och därmed kunna definiera strålbehandlingsområdet så väl som möjligt.

Strålbehandlingsposition innebär att patienten ligger med armarna nedåt och helst en liten bit ut från kroppen samt hakan lätt uppåt. Rekommendationen är att undersöka alla patienter med misstanke om lokaliserad sjukdom på detta sätt.

Med FDG-PET-DT får man en mer exakt stadieindelning och kan undvara provtagning med benmärgsbiopsi (20, 21). Dessutom blir det lättare att utföra responsutvärderingen tidigt i behandlingen, vilken är prognostiskt väldigt viktig.

Om kurativt syftande behandling inte planeras utförs endast DT av hals, torax och buk med iv-kontrast.

7.2.3 Övrig utredning

Bland övrig utredning märks följande:

- Fysikalisk undersökning inkl. lymfkörtelpalpation av alla stationer.
- Blodprovstagning med Hb, LPK, differentialräkning, TPK, elektrolyt- och leverstatus, LD, urat, albumin, SR.
- Serologi för hiv, hepatit B och hepatit C.
- Angivande av performance status, enligt WHO/ECOG.
- Graviditetstest för kvinnor i fertil ålder.
- Fertilitetsbevarande åtgärder. För kvinnliga patienter där dessa åtgärder är indicerade är det viktigt att processen startas så fort som möjligt, helst parallellt med stadieindelningen. För män rekommenderas spermienedfrysning. Se vidare avsnitt 16.7 Fertilitetsbevarande åtgärder.

7.3 Diagnosbesked

7.3.1 Diagnosbesked

Besked om bekräftad diagnos bör ges i samband med ett läkarbesök, i möjligaste mån med närstående och kontaktsjuksköterska närvarande. Patienten bör också få muntlig och skriftlig information om aktuella behandlingsalternativ, behandlingens syfte och biverkningar liksom kontaktuppgifter till behandlande mottagning och erbjudande om rehabiliteringsinsatser samt kuratorskontakt. Skriftlig patientinformation i bilaga 2 Patientinformation kan utnyttjas. Patienten kan med fördel också få information om den lokala patientföreningen och om webbaserad information såsom 1177.se och Blodcancerförbundet/lymfom.

7.3.2 Barn som anhöriga

Många av patienterna som insjuknar i Hodgkins lymfom är unga och har minderåriga barn. Det är därför särskilt viktigt att tidigt ta reda på om patienten har yngre barn eller ungdomar som närstående. Det är viktigt att barn är delaktiga och får kunskap om sjukdomen, och sjukvården ska erbjuda och ordna informationssamtal. Barn har rätt till information enligt 5 kap. 7 § HSL (2017:30) och bemötande som är anpassat till deras ålder, och ofta är föräldrarna bäst lämpade att tala med sitt barn om sjukdomen. Dock bör föräldrarna erbjudas stöd, enligt lokala rutiner, i hur de på bästa sätt informerar barnen och fångar upp deras eventuella oro.

7.3.3 Behov av tolk

Patienter med otillräckliga kunskaper i svenska bör erbjudas en professionell tolk.

KAPITEL 8

Kategorisering av tumören

HL indelas i

- nodulär lymfocytdominerad HL (NLPHL)
- klassisk HL (cHL)
  - nodulär skleros (NSHL)
  - blandad celltyp (MCHL)
  - lymfocytrik cHL (LRCHL)
  - lymfocytfattig typ (LDHL) (21, 22)

NSHL och MCHL är vanligast. LDHL-diagnosen är dock svårdiagnostiserad och kan ibland förväxlas med aggressiva lymfom.

HL karaktäriseras av att tumörcellerna, av typen Hodgkin och Reed-Sternberg (HRS), vanligtvis utgör en minoritet av cellerna i tumörvävnaden, och tumörstromat utgörs av ett inflammatoriskt infiltrat bestående av olika subgrupper av T-celler, NK-celler, makrofager, plasmaceller, B-celler, endotelceller, fibroblaster, eosinofila och neutrofila granulocyter och mastceller. Mikromiljön i HL är helt avgörande för tumörcellernas överlevnad och det finns ett intrikat nätverk av interaktioner mellan HRS-cellerna och de omgivande cellerna, bl.a. genom utsöndring av olika cytokiner och kemokiner i såväl parakrina som autokrina loopar (23). T-cellerna utgör den dominerande cellpopulationen i mikromiljön och majoriteten av dessa är CD4+ Th2 och regulatoriska T-celler vilka utövar immunsuppressiv aktivitet mot cytotoxiska T-celler.

I HL är HRS-cellerna positiva för CD30, CD15 (negativa i 15–25 %), PAX5 (något svagare än B-celler) och MUM1, men saknar eller uttrycker mycket svagt BOB1, OCT2 och övriga B- och T-cellsmarkörer. CD20 kan vara svagt uttryck (ca 30 %) liksom CD79a (10 %) och aberrant uttryck av T-cellsmarkörer som CD2 och CD4, men även CD3 kan påvisas i upp till 5 % av fallen. Aberrant uttryck av T-cellsmarkörer ses oftare vid s.k. syncytial variant av HL och här måste man vara observant på differentialdiagnos mot anaplastiskt storcelligt lymfom (21). HRS-cellerna är germinal-center-deriverade B-celler med klonalt rearrangerad och somatiskt hypermuterad IGHV-gen av såväl tung som lätt kedja (24).

I vissa studier rapporteras att ca 30 % av HL-fallen uttrycker CD20 (2, 22) och det är viktigt att utreda med immunhistokemiska färgningar för att utesluta diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och s.k. gråzonslymfom med drag av både HL och DLBCL som oftare uppvisar en mer aggressiv klinisk bild (25). Man bör lägga till in situ-hybridisering för EBER för att påvisa Epstein-Barr-virus som kan påvisas i ca 1/3 av fallen.

Tumörcellerna i NLPHL utgörs av s.k. LP-celler som uttrycker B-cellsmarkörer såsom CD20, CD79a, PAX5, OCT-2 och BOB1 och som oftast saknar uttryck av CD30 och är negativa för CD15. Det finns vid NLPHL en nodularitet i lymfomvävnaden med utbredda dendritiska nätverk som är positiva för CD21 och CD23 med rikligt av kvarvarande CD20-positiva B-celler. Differentialdiagnostiskt måste T-cellsrikt B-cellslymfom (TCRBCL) övervägas om det inte går att

påvisa säker nodularitet. De T-celler som rosetterar kring LP-cellerna utgörs av CD4- och PD1-positiva T-celler medan CD8-positiva T-celler är vanligare i TCRBCL (2, 22).

Diagnosen bör ställas på kirurgisk biopsi enligt WHO-klassifikationen (2), se KVAST-gruppens rekommendationer för provtagning och provhantering (svfp.se). Diagnostik bör utföras av centrum med stor vana att diagnostisera HL, framför allt universitetssjukhus där hematopatologisk diagnostik bedrivs.

Se även bilaga 1 Kvalitetsdokument för patologi.

KAPITEL 9

Stadieindelning och prognosfaktorer

9.1 Stadieindelning enligt Ann Arbor

Stadieindelning sker enligt Ann Arbor-klassifikationen som modifierats enligt Cotswold (22). Denna bygger på utbredning i det lymfatiska systemet, supra- respektive infradiafragmal sjukdom, extranodal spridning och förekomst av B-symtom. Principerna för stadieindelning ses i faktaruta 1 och en översikt över lymfkörtelregioner finns i figur 2.

Faktaruta 1. Stadieindelning enligt Ann Arbor modifierad enligt Cotswold (22).

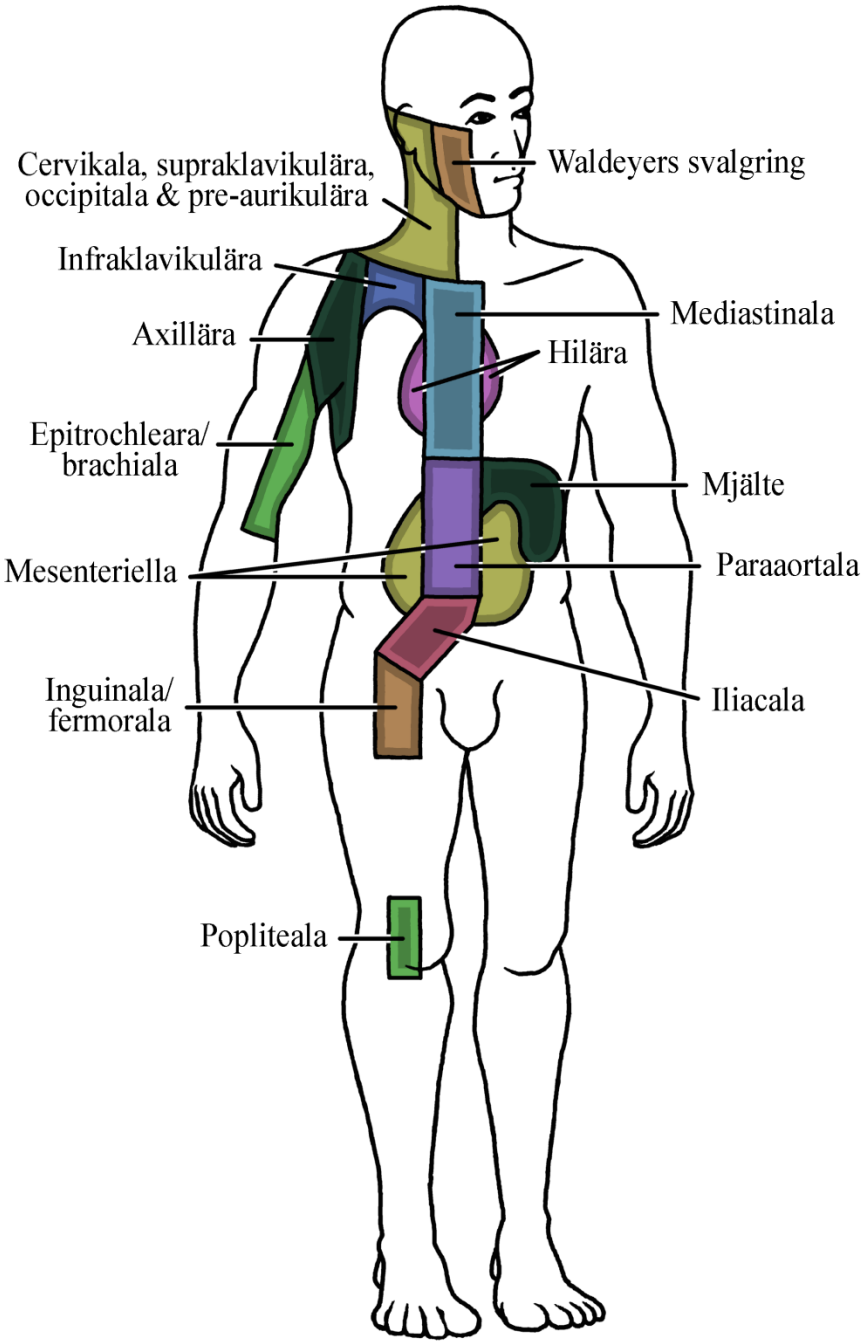
I	Engagemang av en lymfkörtelregion.
II	Engagemang av två eller flera lymfkörtelregioner på samma sida av diafragma. Vid lokaliserad överväxt på extranodalt organ + en eller flera lymfkörtelregioner på samma sida av diafragma: IIE.
III	Engagemang av lymfkörtelregioner på båda sidor av diafragma. Vid lokaliserad överväxt på extranodalt organ + lymfkörtelregioner på bägge sidor av diafragma: IIIE.
IV	Diffust eller disseminerat engagemang av ett eller flera extralymfatiska organ/vävnader med eller utan associerat lymfkörtelengagemang.
OBS!	a. Lokaliserad betyder i detta sammanhang i nära anslutning till engagerad lymfkörtel där direkt överväxt per continuitatem kan förmodas.
	b. Lever- eller benmärgsengagemang innebär alltid stadium IV.

A = avsaknad av B-symtom.

B = förekomst av B-symtom (oförklarad feber > 38 ºC, nattsvettningar, viktnedgång > 10 % under senaste 6 månaderna).

X = bulk = enskild tumör eller enskilt konglomerat med tvärsnittsdiameter ≥ 10 cm.

Figur 2. Definition av lymfkörtelregioner Hodgkins lymfom enligt Ann Arbor



Ann Arbor Hodgkin's Lymphoma; Lymph Node Regions.
Figur av Ture Goldkuhl, modifierad från: Hoppe RT. The non-Hodgkin´s lymphomas: pathology, staging, treatment. Curr Probl Cancer 1987; 11(6) 363-447

9.2 Prognosfaktorer

En mängd olika prognostiska faktorer har identifierats för Hodgkins lymfom genom åren. De viktigaste är stadieindelning enligt Ann Arbor, ålder, kön och vissa labbvärden såsom sänka. En del av dessa faktorer har förlorat sitt prognostiska värde när ny behandling har införts. Den viktigaste prognostiska faktorn, som också kan ha prediktivt värde, är i dag normaliserad FDG-PET-DT (enligt Lugano/Deauville-kriterier) efter 2 månaders behandling med ABVD. Nedan beskrivs de prognosfaktorer vid diagnos som används för att styra behandlingen i detta vårdprogram.

Prognosfaktorer för låga stadier (I–IIA) av cHL ses i faktaruta 2.

Faktaruta 2. Riskfaktorer för cHL låga stadier

Riskfaktorer för cHL, stadium IA och IIA

1. Bulkig sjukdom*
2. > 2 lymfkörtelregioner
3. SR ≥ 50 mm

- Bulkig sjukdom definieras som ett sammanhängande lymfkörtelkonglomerat med en diameter av > 10 cm.
- De tidigare separata riskfaktorerna för infradiafragmal sjukdom är borttagna i denna version av vårdprogrammet pga. avsaknad av evidens.

Prognosfaktorer för avancerade stadier (IIB–IV) av cHL enligt international prognostic score (23) ses i faktaruta 3.

Faktaruta 3. Riskfaktorer för stadium IIB, III och IV, cHL (International Prognostic Score, IPS) (23). Den viktigaste riskfaktorn i dag är dock avsaknad av tidigt normaliserad FDG-PET (efter 2 kurer).

1. Man
2. > 45 år
3. Stadium IV
4. Hb < 105 g/L
5. S-Albumin < 40 g/L
6. LPK > 15 x 109/L
7. B-lymfocyter < 8 % eller < 0,6 x 109/L

KAPITEL 10

Multidisciplinär konferens/centraliserat behandlingsbeslut

HL utreds och behandlas i allmänhet inom en och samma enhet och behovet av multidisciplinär konferens ser därför annorlunda ut jämfört med solida tumörsjukdomar.

Konferens med hematopatolog och radiolog och/eller nuklearmedicinare är av stort kliniskt värde och bedöms höja kvaliteten i diagnostiken avsevärt. I de fall där HL handläggs på en hematologisk enhet utan tillgång till strålbehandling bör tidig kontakt tas med den enhet som är ansvarig för strålbehandlingen. Behandlingsbeslutet bör centraliseras till en enhet med strålbehandlingskompetens och stor vana att behandla HL, då det i många fall gäller unga patienter med potentiellt botbar sjukdom. För dem bör man också beakta behandlingens framtida påverkan på patienten.

Diskussion på nationell telekonferens (torsdagar udda veckor kl. 12.00) rekommenderas för alla patienter för vilka strålbehandling planeras, för patienter i återfallssituation med kurativ behandlingsintention och för alla svårare frågeställningar. Alla sjukhus med möjlighet till telemedicinsk uppkoppling kan delta. Skicka e-post till Ingrid Kristensen (Ingrid.Kristensen@skane.se) för instruktioner.

Om en intern behandlingskonferens hålls på den behandlande kliniken bör kontaktsjuksköterskan närvara.

KAPITEL 11

Primär behandling

11.1 Val av behandling

Primärbehandlingen beror på om patienten har cHL eller NLPHL, och vid klassiskt Hodgkins lymfom görs även en indelning i låga och avancerade stadier. Detta kapitel innehåller även ett avsnitt om strålbehandling.

11.2 Behandling av klassiskt Hodgkins lymfom, låga stadier

Behandling av cHL i låga stadier beskrivs nedan. För riskfaktorer, se faktaruta 2.

Rekommendationer

Stadium IA och IIA samt IB, 18–60 år (++++)

- Stadium IA och IIA utan förekomst av negativa prognosfaktorer: ABVD* x 2 följt av INRT/ISRT 20 Gy/10 fraktioner
- Stadium IA och IIA med förekomst av en eller flera negativa prognosfaktorer samt stadium IB (oavsett förekomst av negativa prognosfaktorer): ABVD* x 4 följt av INRT/ISRT 29,75 Gy/17 fraktioner

Stadium IA och IIA samt IB, 61–70 år (+++)

- Stadium IA och IIA utan förekomst av negativa prognosfaktorer: ABVD* x 2 följt av INRT/ISRT 20 Gy/10 fraktioner
- Stadium IA och IIA med förekomst av en eller flera negativa prognosfaktorer samt stadium IB (oavsett förekomst av negativa prognosfaktorer): ABVD* x 2 + AVD** x 2 följt av INRT/ISRT 29,75 Gy/17 fraktioner

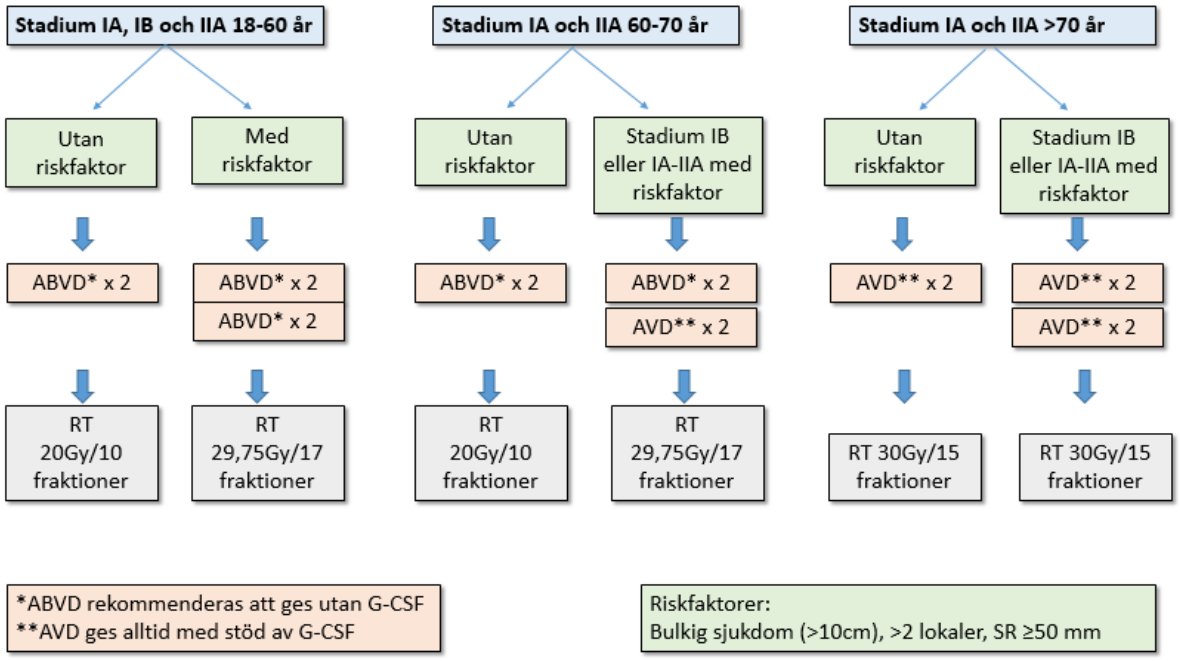
Stadium IA och IIA samt IB, > 70 år (++)

- Stadium IA och IIA utan förekomst av negativa prognosfaktorer: AVD** x 2 följt av INRT/ISRT 30 Gy/15 fraktioner
- Stadium IA och IIA med förekomst av negativa prognosfaktorer samt stadium IB (oavsett förekomst av negativa prognosfaktorer): AVD x 4 följt av INRT/ISRT 30 Gy/15 fraktioner

*ABVD rekommenderas att ges utan G-CSF p.g.a. ökad risk för lungtoxicitet (24).

**AVD ges alltid med stöd av G-CSF.

Flödesschema 1. Behandling av klassiskt Hodgkins lymfom, låga stadier



Alla patienter med låga stadier där man överväger att inte ge kombinationsbehandling med cytostatika och strålbehandling ska diskuteras på den nationella Hodgkinronden för behandlingsbeslut.

Låga stadier, stadium IA och IIA samt IB, behandlas sedan lång tid med kombinerad behandling (26) dvs. cytostatikabehandling (ABVD) följt av strålbehandling. Strålbehandlingen planeras utifrån ursprunglig tumörvolym, så undersökning med FDG-PET-DT före behandlingsstart är nödvändig för att kunna minimera fältets volym enligt involved node/involved site (INRT/ISRT (se avsnitt 11.5 Strålbehandling). En förutsättning för att ge kombinationsbehandling är att dosplanen ger acceptabla doser till riskorgan såsom hjärta och lungor. Patienten bör alltid diskuteras vid en nationell Hodgkinrond (se avsnitt 11.5) om dosplanen innebär doser till lungorna V_{20} > 30 % (27) och/eller medeldos till hjärtat > 5–10 Gy (28, 29). Även vid lägre doser till riskorgan uppmuntras att strålplanen visas vid ronden.

Om dosplanen innebär oacceptabla doser till frisk vävnad ges behandling i enlighet med avancerade stadier (se avsnitt 11.3). Utan stor sjukdomsbörda kan de flesta med fördel erhålla *Alternativ behandling för patienter som är 18–60 år* (bygger på RATHL-studien). Risken för återfall är något större vid enbart cytostatikabehandling (30). I avsaknad av negativa prognosfaktorer visar randomiserade studier att mängden cytostatika och dosen strålbehandling kan minskas utan att öka risken för återfall (31). Det har genomförts randomiserade studier vid låga stadier där strålbehandling helt har uteslutits från behandlingen efter att effekten av cytostatika bekräftats med negativ FDG-PET-DT. Man har dock inte lyckats visa att det rör sig om ”non-inferiority”, men längre uppföljning kan göra att resultaten omprövas.

När det gäller patienter 61–70 år med cHL i låga stadier har toxiciteten, speciellt av bleomycin, stor betydelse. I en subgruppsanalys av studierna HD10 och HD13 avseende äldre patienter och toxicitet (32) konstaterades att 2 cykler ABVD kunde ges utan att signifikant öka den totala toxiciteten (jämfört med 2 cykler AVD). Med fler än 2 cykler ABVD i denna åldersgrupp ökade

dock toxiciteten dramatiskt med allvarlig lungtoxicitet hos 10 % av patienterna. Det finns även en annan studie avseende lungtoxicitet hos patienter äldre än 60 år som behandlats med ABVD, och i den sågs den absoluta majoriteten av allvarlig toxicitet vid fler än 2 cykler (33). Fem av sju patienter med dödlig lungtoxicitet hade i denna studie fått mer än 2 cykler ABVD. AVD ges alltid med stöd av G-CSF (se avsnitt 14.2.6). Gränsdragningen uppåt och nedåt i denna åldersgrupp är inte absolut utan bygger på en helhetsbedömning av allmän samsjuklighet och postulerade riskfaktorer för att utveckla bleomycinorsakad lungtoxicitet: njursvikt, tidigare strålbehandling mot lungorna, underliggande lungsjukdom, rökning och parallellt användande av G-CSF.

När det gäller äldre patienter, över 70 år, med cHL i låga stadier har toxiciteten än större betydelse. Toxicitet från bleomycin har inte specifikt studerats hos patienter äldre än 75 år. Den kliniska erfarenheten är att ABVD inte tolereras av patienter över 70 år. Den vetenskapliga grunden för rekommendationer avseende denna grupp patienter är svag. I HD 13-studien (34) observerades en något ökad risk för återfall vid behandling med AVD jämfört med ABVD. De försämrade resultaten för AVD-gruppen får i detta sammanhang ses som acceptabla jämfört med den dramatiska ökningen av bleomycintoxicitet. Därför rekommenderas AVD inför strålbehandling i denna åldersgrupp.

Vid hög ålder och samsjuklighet är det inte lämpligt med tyngre kombinationscytostatikabehandling eller antracyklinbehandling, och då kan man i tumörreducerande syfte i stället pröva bendamustin, 90 mg/m^2 i två dagar, helst 3–4 cykler, och därefter ISRT 30–36 Gy beroende på kvarvarande tumörbörda.

Vid hög ålder och samsjuklighet kan man överväga enbart strålbehandling.

11.3 Behandling av klassiskt Hodgkins lymfom, avancerade stadier

I Sverige räknas stadium IIB–IV som avancerad sjukdom och behandlas med enbart cytostatika.

Se även faktaruta 3, riskfaktorer för stadium IIB, III och IV, cHL (International Prognostic Score, IPS). Hänsyn tas i normalfallet inte längre till IPS i valet av behandling.

Rekommendationer

18–60 år*

- Inled med BEACOPP eskalerad x 2 (++++). Efter de första 2 kurerna rekommenderas tidig utvärdering med FDG-PET-DT (++++).
- För PET-negativa (Deauville 1–3) rekommenderas ytterligare 2 kurer BEACOPP eskalerad (+++).
- För PET-positiva (Deauville 4–5) rekommenderas ytterligare 4 BEACOPP eskalerad. Ny FDG-PET-DT görs efter BEACOPP eskalerad nr 4.
- Om FDG-PET-DT är fortsatt positivt, diskutera på nationell Hodgkinrond. Man kan överväga salvagecytostatika eller lokal strålbehandling i detta läge.
- Det är viktigt att följa rekommendationer för dosreduktion! Se Nationella regimbiblioteket.

18–60 år (alternativ för vissa patienter)**

- Inled med ABVD x 2 (++++) (35). Efter de första 2 kurerna rekommenderas tidig utvärdering med FDG-PET-DT (++++).
- För PET-negativa (Deauville 1–3) rekommenderas 4 AVD.
- För PET-positiva (Deauville 4–5) rekommenderas BEACOPP-14 x 6 eller BEACOPP eskalerad x 4 (+++). Ny FDG-PET-DT bör göras efter BEACOPP 14 x 3 eller BEACOPP eskalerad x 2.
- Om FDG-PET-DT är fortsatt positivt, diskutera på nationell Hodgkinrond. Man kan överväga salvagecytostatika eller lokal strålbehandling i detta läge.

61–70 år

ABVD x 2 + AVD x 4 (++++) (32, 35).

> 70 år

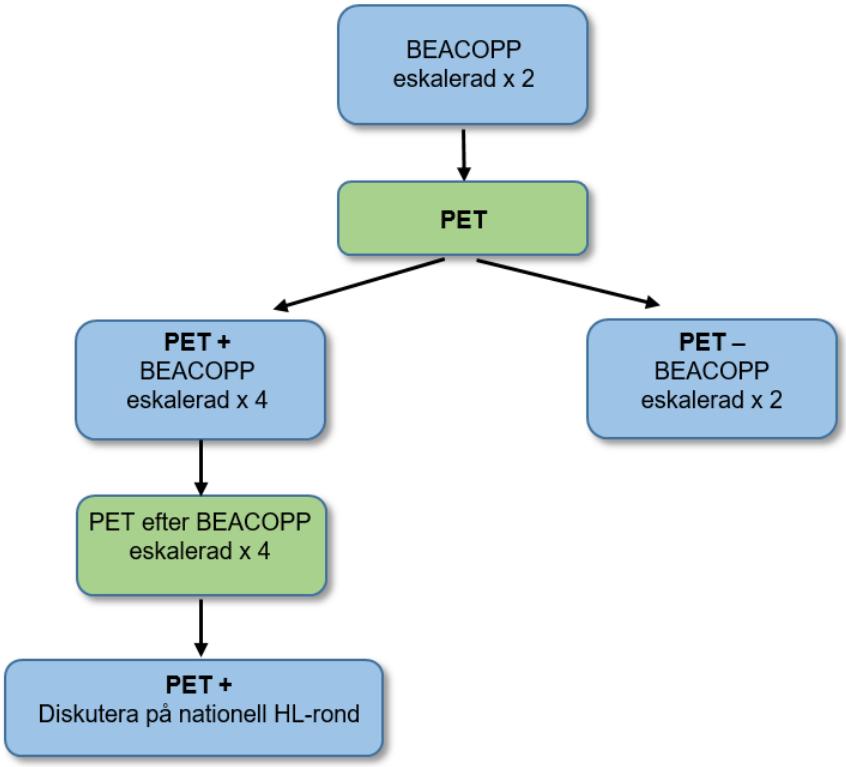
AVD x 6 (++++) (32, 35).

*För patienter i åldern 18–60 år bygger behandlingen på den tyska HD18-studien (36). Försiktighet rekommenderas vid behandling med BEACOPP eskalerad för patienter 50–60 år. Uppmärksamhet på samsjuklighet och låga albuminvärden. Det är viktigt att följa rekommendationerna för dosreduktion av BEACOPP eskalerad. Dessa finns i Nationella regimbiblioteket. Mellanprover med blodstatus och neutrofila bör tas 3 gånger i veckan (måndag, onsdag, fredag).

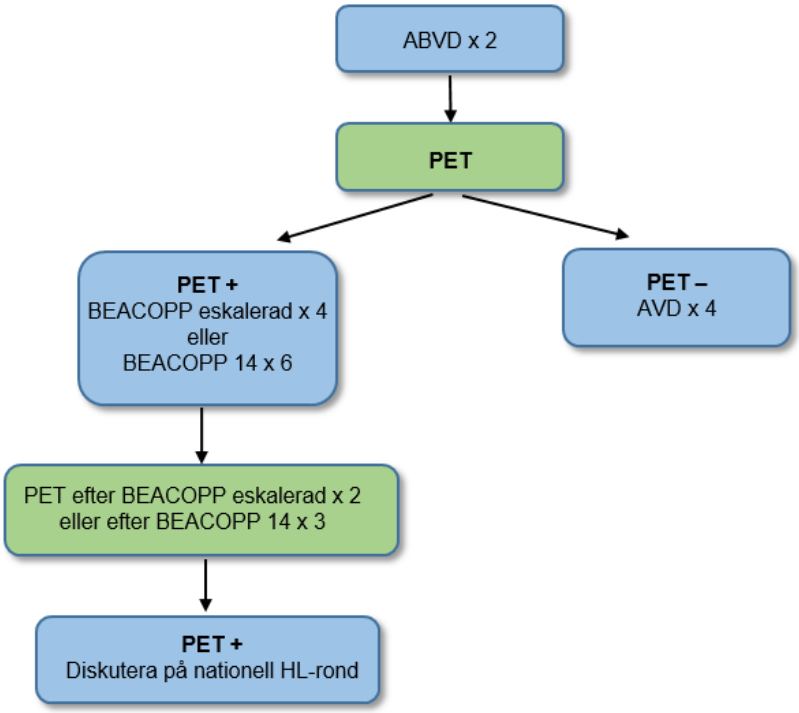
För patienter som har svårt att tolerera BEACOPP eskalerad och har en negativ PET2 kan behandlingen de-eskaleras till 4 AVD istället för 2 BEACOPP eskalerad. Möjligheten att de-eskalera stärks av studien AHL2011, där de-eskalering till ABVD gav likvärdiga resultat som 6 BEACOPP eskalerad för PET2-negativa patienter (37). Bleomycin bedöms ha en begränsad roll, varför AVD bedöms rimligt i sådana situationer.

**Alternativ behandling för patienter som är 18–60 år bygger på RATHL-studien (35) och övervägs för patienter som bedöms ha svårt att tolerera BEACOPP eskalerad. Detta gäller framförallt i åldern 50–60 år. Kan även övervägas för patienter med IPS 0–2 eller stadium 3 med låg tumörbörda. Detta alternativ bör även övervägas till patienter med stadium IIA där dosplanen innebär oacceptabla doser till frisk vävnad och man tagit beslut att avstå strålbehandling.

***Flödesschema 2. Behandling av klassiskt Hodgkins lymfom, avancerade stadier, 18–60 år**



****Flödesschema 3. Behandling av klassiskt Hodgkins lymfom, avancerade stadier, 18–60 år, alternativ för vissa patienter**



ABVD bör ges med så liten dosreduktion som möjligt. Ge fulldos om TPK > 50 x 109/L och oavsett neutrofil värde. G-CSF bör undvikas vid ABVD pga. ökad risk för lungtoxicitet av bleomycin (+++). Om G-CSF måste ges, bör bleomycin tas bort.

När det gäller patienter 60–70 år med samsjuklighet samt alla patienter över 70 år som bedöms klara kombinationscytostatikabehandling är rekommendationen: AVD x 6 + G-CSF.

I RATHL-studien finns inga signifikanta skillnader i överlevnad för de patienter som efter 2 ABVD-cykler randomiserades till ytterligare 4 AVD-cykler jämfört med dem som randomiserades till ytterligare 4 behandlingar med ABVD (35).

Äldre patienter med HL har i allmänhet svårt att tolerera kombinationscytostatikabehandling, och i synnerhet bleomycin (38). Dosintensiteten kan vara svår att upprätthålla och det anses inte lämpligt att kombinera ABVD-regimen med G-CSF pga. ytterligare ökad risk för bleomycinassocierad lungtoxicitet (38).

Vid hög ålder och samsjuklighet är tyngre kombinationscytostatikabehandling eller antracyklinbehandling inte lämpligt. Då kan man i pallierande syfte exempelvis behandla med bendamustin eller veckodos vinblastin (5–10 mg/m^2) samt överväga strålbehandling med större strålfält än vad som normalt anses indicerat.

11.3.1 Infektionsprofylax

Patienter med HL kan ha en defekt cellmedierad immunitet (39), och vid lång cytostatikabehandling och för äldre patienter finns risk för opportunistinfektioner. Vid

avancerade stadier och vid behandling med fler än 2 cykler ABVD eller AVD rekommenderas Pneumocystis jirovecii-pneumoni-profylax. Herpesprofylax och candidaprofylax kan övervägas (se avsnitt 14.2).

11.3.2 Hodgkins lymfom under graviditet

Hodgkins lymfom är den vanligaste hematologiska maligniteten som diagnostiseras under graviditet och 3 % av alla cHL-patienter är gravida vid diagnos (40, 41). Det finns evidens för att cHL kan behandlas framgångsrikt under graviditeten efter den första trimestern med bra behandlingsresultat och minimala negativa effekter för fostret. I en retrospektiv analys (42) var de vanligaste komplikationerna för tidiga sammandragningar och för tidig fostervattenavgång. Den mest studerade cytostatikakombinationen är ABVD; endast lite evidens är tillgänglig för BEACOPP (43, 44). Förlossningen behöver inte påskyndas för att tidigare kunna starta cytostatikabehandling, med tanke på att förtidsförlossning är den främsta orsaken till nedsatt utveckling hos barn som varit utsatta för cancerbehandling prenatalt.

Fullständig utredning med lymfkörtelbiopsi rekommenderas. Radiologisk stadieindelning bör begränsas till det minimum som krävs för att identifiera sjukdom som allvarligt hotar moderns eller barnets välbefinnande. PET-DT ska undvikas. I första hand rekommenderas endast röntgen torax med lämplig skärmning och ultraljud av buken alternativt helkropp MRT (utan gadolinium) (45).

Behandlingsstrategin bör individualiseras baserad på symtom, stadium, graviditetsperiod och patientens önskemål. Patienten ska alltid diskuteras på en nationell Hodgkinrond, se avsnitt 11.5 Strålbehandling; extra rond kan vid behov sammankallas via e-post. Tätt samarbete med förlossningsenheten ska eftersträvas.

Allmänt gäller följande principer (45, 46):

- Start av behandlingen kan skjutas upp, men noggrann övervakning och uppföljning under hela graviditeten måste säkerställas. Om patienten är allvarligt sjuk och omedelbar behandling krävs ska man dock överväga att avbryta graviditeten. FDG-PET-DT efter förlossningen rekommenderas och därefter standardbehandling.
- Under första trimestern rekommenderas cytostatikabehandling endast vid vital indikation. Man kan då överväga att ge vinblastin + steroider.
- Strålbehandling bör inte ges under graviditeten.
- Under andra och tredje trimestern kan ABVD ges utan risk för påverkan på fostret (42). Behandling med AVD istället för ABVD kan ges för att undvika den potentiella risken för bleomycinrelaterade komplikationer vid eventuellt behov av syrgasbehandling i samband med förlossning. Med hänsyn till ökad plasmavolym under graviditet, bör cytostatikadoser beräknas på patienten aktuella vikt och inte på vikten före graviditet (46).
- Behandling med BEACOPP rekommenderas inte.
- Om kvinnan blir gravid efter genomgången behandling för Hodgkins lymfom ses ingen ökad risk för återfall (47).

Se även Vägledning för cancer under graviditet.

11.4 Behandling av NLPHL

Rekommendationer

Ca 5 % av alla HL-fall är histologiskt NLPHL och behandlas enligt följande:

- **Stadium IA och IIA, icke-bulkig sjukdom**
  Rituximab veckovis x 4. FDG-PET-DT efter 6 veckor. Vid PET-negativitet INRT/ISRT 20 Gy/10 fraktioner, annars 30 Gy/15 fraktioner.

- **Stadium IA och IIA, bulkig sjukdom (oftast lokaliserat på halsen)**
  R-CHOP X 3 med FDG-PET-DT 3 veckor efter avslutad behandling. Vid PET-negativitet INRT/ISRT 20 Gy/10 fraktioner, annars 30 Gy/15 fraktioner.

- **Stadium IB och IIB**
  Ovanligt och bör diskuteras på nationell Hodgkinrond. Minst tre R-CHOP 21 följt av lokal strålbehandling.

- **Stadium IIIA och IVA utan tumörrelaterade symtom**
  Rituximab veckovis x 4, vilket upprepas 3 månader från start, förutsatt respons, eller R-CHOP 21 x 6.

- Stadium IIIB och IVB
  R-CHOP 21 x 6.

Vid NLPHL uttrycker tumörcellerna CD20 på sin yta och de flesta patienter (i praktiken alla med lågt stadium och många med mera avancerad sjukdom) uppvisar initialt mycket goda responser enbart med rituximabbehandling. En hel del patienter förblir också i långtidsremission med enbart denna behandling. Vid lokaliserad sjukdom ser man i retrospektiva studier dock en högre återfallsfrekvens vid behandling enbart med rituximab (48, 49), jämfört med enbart lokal strålbehandling given med involved field-teknik (50-52). Därför rekommenderas inte singelbehandling med rituximab i litteraturen om syftet är kuration (48). Den beskrivna strålbehandlingen innebär dock både större strålvolymer och högre slutdoser än vad vi numera använder vid kombinationsbehandling av klassiskt Hodgkins lymfom och är inte ett lämpligt alternativ med tanke på eventuella långtidsbiverkningar av strålbehandlingen.

Det finns inga randomiserade studier för denna ovanliga variant av Hodgkins lymfom, men utifrån våra egna och andras positiva erfarenhet av singelbehandling med rituximab har Svenska Hodgkingruppen enats om att införa en ny, kurativt syftande kombinationsbehandling. Denna behandling innebär att de allra flesta patienter med NLPHL stadium I–II behandlas med rituximab i tumörreducerande syfte följt av konsoliderande strålbehandling i kurativt syfte, dock till de mindre volymer och lägre slutdoser som används vid klassiskt HL.

I drygt 20 % av fallen är sjukdomen avancerad (stadium III–IV) vid diagnos, och beroende på patientens ålder och allmäntillstånd kan man välja en långtidspallierande behandling med enbart rituximab eller kurativt syftande cytostatikabehandling. Det verkar också finnas en undergrupp som hela tiden recidiverar, vilket talar för att först prova med enbart antikroppsbehandling. Det

finns indicier som talar för att regimer som innehåller högre doser av alkylerare, t.ex. CHOP, är bättre än exempelvis ABVD vid denna sjukdom, kanske pga. bättre effekt vid samtidig ockult transformation (53, 54). Vi rekommenderar därför R-CHOP 21 när cytostatikabehandling är indicerad.

11.4.1 Uppföljning av NLPHL

Generellt bör man ordna någon form av långtidsuppföljning för alla patienter med NLPHL eftersom det finns rapporter om mycket sena återfall, även efter 20 år. Transformationsrisken till, framför allt, T-cellsrikt B-cellslymfom är inte ringa och anses vara ökad vid primärt bukengagemang (49). En rebiopsi bör utföras vid varje återfall.

11.5 Strålbehandling

Alla strålplaner diskuteras via videolänk på den nationella Hodgkinronden, torsdagar ojämn vecka kl. 12.

Kontaktpersoner:

Daniel Molin
E-post: Daniel.Molin@igp.uu.se

Ingrid Kristensen
Tel: 046-17 39 03
E-post: Ingrid.Kristensen@skane.se

Strålbehandling av HL bör utföras vid sjukhus med stor vana vid denna behandling. Alternativet är att den färdiga strålplanen diskuteras vid en nationell Hodgkinrond i god tid före strålstarten.

Tidigare större strålfält såsom ”extended field” (EFRT) och ”involved field” (IFRT) har ersatts av betydligt mindre behandlingsvolymer som endast inkluderar primärt engagerade körtlar: involved node radiation therapy (INRT) eller involved site radiation therapy (ISRT).

Förbättrad bilddiagnostik (framför allt FDG-PET-DT), dosplanering och strålbehandlingstekniker har gjort att behandlingsvolymerna blir mer korrekta.

11.5.1 Strålförberedelser

För detaljer angående planering och genomförande av strålbehandling hänvisas till bilaga 4 Radiotherapy protocol for Hodgkin Lymphoma.

11.5.1.1 Fixation

Fixationen utförs individuellt beroende på behandlingsområde och behandlande klinik. Om behandling med protoner övervägs ska fixationen vara kompatibel med protonbehandling.

11.5.1.2 Planerings-DT

Planerings-DT ska utföras enligt nedanstående:

- DT ska utföras med 3 mm snitt.
- DT *utan* kontrast för dosberäkning.
- DT *med* kontrast kan övervägas för bättre bildåtergivning av bl.a. körtlar.

- Vid mediastinala/hilära behandlingsområden rekommenderas:
  - Planerings-DT i djup inandning (deep inspiration breath hold, DIBH), om tekniken är tillgänglig.
  - Parallell planering på dosplanerings-DT i fri andning (free breathing, FB) kan övervägas.
  - Fyrdimensionell DT (4D-DT) för kontroll av rörelser inom behandlingsområdet rekommenderas vid behandling i FB och planering med VMAT. Då behandlingen ges med protoner ska 4D-DT alltid göras om inte behandlingen ges i DIBH.

11.5.1.3 Targetdefinition

Cytostatikabehandling ges som regel före strålbehandlingen och gör att körtlarna minskar i storlek. Därför är alla primära diagnostiska undersökningar av vikt. Detta gäller i första hand diagnostisk DT och FDG-PET-DT, men även MRT, palpationsfynd och operationsberättelse kan vara av betydelse.

Fusionering av diagnostiska undersökningar och dosplanerings-DT rekommenderas. Matchningen påverkas i hög grad av patientens positionering på respektive undersökning, och det är därför en fördel om diagnostisk FDG-PET-DT är utförd med patienten i behandlingsläge, med nackstöd och på plan bordstopp.

Valet av targetdefinition (INRT eller ISRT) är individuellt och beror på om optimal matchning kan uppnås för den enskilda tumörlokalstationen. Vid ISRT tar man hänsyn till att det finns en osäkerhet vid matchningen eller att diagnostiska undersökningar inte är optimala genom att lägga till extra CTV-marginal.

11.5.1.4 INRT (55)

Target vid strålbehandling enligt INRT definieras enligt följande:

- Gross Tumor Volume (GTV) inkluderar eventuella kvarvarande patologiska lymfkörtlar.
- Clinical Target Volume (CTV) inkluderar GTV och motsvarar den primära tumörutbredningen före cytostatikabehandling, med hänsyn tagen till att frisk vävnad återtagit sin plats efter att tidigare varit ”förflyttad” pga. förstorade körtlar. Således inkluderas inte frisk normalvävnad såsom muskulatur, skelett eller lunga. Ingen ytterligare marginal används i kranio-kaudal riktning.
- Internal Target Volume (ITV) används vid behandlingsområden med en förväntad rörelse, oftast aktuellt i torax. Den är lättast att definiera med hjälp av 4D-DT. ITV inkluderar CTV med marginal som täcker in osäkerheter i storlek, form och position av behandlingsområdet orsakade av t.ex. andningsrörelser. Om patienten behandlas i DIBH görs upprepade kontroller med lågdos-DT för att verifiera reproducerbarheten av patientens inandning. Den eventuella skillnaden i CTV mellan dessa undersökningar kan utnyttjas för att rita in ett ITV.
- Planning Target Volume (PTV) inkluderar CTV (ITV) med en marginal som tar hänsyn till setup-osäkerheter, främst variationer i behandlingsområdets läge mellan fraktionerna. PTV-marginalen beror på vilken fixation som använts: vanligtvis 7–10 mm, men vid fixation i mask räcker 5 mm. Om ITV är inritat har man redan tagit hänsyn till den inre rörelsens påverkan.

11.5.1.5 ISRT (55)

Vid ISRT används samma principer som vid INRT. Här tar man dock hänsyn till att det inte alltid finns optimala diagnostiska undersökningar före start av cytostatikabehandling eller att det inte går att göra en optimal matchning mellan diagnostisk undersökning och dosplanerings-DT.

Det behövs då ett större CTV (ca 10 mm marginal i kranio-kaudala riktningen till CTV som har ritats enligt INRT-konceptet) för att täcka in eventuella osäkerheter i definitionen av behandlingsområdet.

11.5.2 Fraktionering

Behandlingen fraktioneras enligt följande:

- Stadium I–IIA samt IB, utan riskfaktorer (< 70 år): 20 Gy/10 fraktioner.
- Stadium I–IIA samt IB, med riskfaktorer (< 70 år): 29,75 Gy/17 fraktioner.
- Stadium I–IIA samt IB, med och utan riskfaktorer (> 70 år): 30 Gy/15 fraktioner.
- NLPHL, stadium I–IIA: 20 Gy/10 fraktioner alternativt 30 Gy/15 fraktioner beroende på responsutvärdering, se avsnitt 11.4.
- Kvarvarande PET-upptag efter full cytostatikabehandling (partiell remission (PR) eller stable disease (SD)): 30–40 Gy/15–20 fraktioner.
- Palliativ behandling: 30–40 Gy/15–20 fraktioner.
- Strålbehandling av enstaka lokaler under pågående immunterapi: 10-12 Gy (5-6 fraktioner) (56).

Även andra fraktioneringsmönster kan användas vid palliativ behandling såsom: 30-36 Gy/10-12 fraktioner (de högre doserna om patienten inte tolererar cytostatika och endast strålbehandling ges) eller 20 Gy/4 fraktioner (t.ex. vid smärtande skelettmetastaser).

11.5.3 Riskorgan

En förutsättning för att ge kombinationsbehandling med cytostatika och strålbehandling är att acceptabla doser till nedanstående riskorgan erhålls. Dos till hjärta och lungor hos alla patienter och bröst hos unga kvinnor (< 30 år) är framför allt viktiga. Alla patienter bör diskuteras vid en nationell Hodgkinrond, speciellt om dosplanen innebär doser till lungorna där V_{20} > 30 % (57), medeldosen till hjärtat överstiger 5–10 Gy och/eller medeldosen till bröstparenkym till unga kvinnor överstiger 4 Gy (29, 58). Även vid lägre doser till riskorgan uppmuntras att dosplanen visas vid ronden.

Alla patienter med låga stadier där man överväger att inte ge kombinationsbehandling med cytostatika och strålbehandling ska diskuteras på ronden för behandlingsbeslut.

Risken för sena biverkningar ökar ju yngre patienten är vid strålbehandlingstillfället, och risken för hjärtsjukdom ökar ju fler andra riskfaktorer patienten har såsom övervikt, hypertoni, hyperlipidemi och rökning (29).

Vid strålbehandling av buken hos unga kvinnor måste man särskilt beakta att ovarierna är mycket strålkänsliga. 2 Gy motsvarar den dos där 50 % av folliklarna dör. Denna dos är dock beroende av ovarialreserv och patientens ålder. (59)

Hos män är de hormonproducerande Leydigcellerna mer strålresistenta än de spermieproducerande cellerna och därför kan man se en bevarad testosteronproduktion trots

avsaknad av spermier (azoospermi). En stråldos över 2 Gy ger en hög risk för bestående azoospermi, medan Leydigceller kan tåla doser mellan 12 och 20 Gy innan man ser en minskad testosteronproduktion. Den individuella variationen är dock stor.

Riskorgan:

- Klaffplan (framför allt vid doser > 30 Gy)
- Koronarkärl
- Myokard
- Bröst (framför allt kvinnor < 30 år)
- Lunga
- Muskulatur
- Tyreoidea
- Spottkörtlar
- Esofagus
- Njurar
- Ovarier
- Uterus
- Testiklar

11.5.4 Dosplanering

Dosplaneringsteknik väljs med hänsyn tagen till behandlingsområdets läge, omkringliggande riskorgan och patientens ålder, kön och eventuell samsjuklighet.

Patienter ≤ 60 år med lokaliserad (stadium I–IIA), supradiafragmal sjukdom är inkluderbara i PRO-Hodgkin-studien. Även andra patientgrupper kan vara aktuella för protonbehandling efter diskussion på ovanstående ronder.

För mediastinala behandlingsområden kan planering med intensitetsmodulerad strålbehandling (IMRT/VMAT), jämfört med konventionell behandling, minska dosen till t.ex. hjärta, men samtidigt kan volymerna av bestrålad bröst- och lungvävnad öka med risk för sekundära tumörer som följd.

Dosgradienten blir skarpare med intensitetsmodulerande tekniker, vilket sänker toleransen för felaktig positionering av patienten och stora rörelser inom behandlingsområdet. Med tillägg av 4D-DT i samband med dosplaneringen kan rörelsepåverkan uppskattas och marginalerna justeras därefter (ITV).

Vid mediastinala behandlingsområden minskar dosen oftast till lungvävnad och hjärta om planering och behandling utförs i DIBH. Eftersom mediastinum blir smalare vid inandning kan även dosen till bröstparenkym minska (60). Det är dock inte givet att behandling i DIBH alltid leder till en mer gynnsam dosfördelning till alla riskorgan. Man kan därför överväga att parallellt även planera en dosplanerings-DT gjord i fri andning och att man jämför de två dosplanerna (FB respektive DIBH) före valet av behandlingsteknik.

Protonbehandling finns sedan 2015 tillgänglig i Sverige, via Skandionkliniken i Uppsala, och studieprotokoll är framtaget för Hodgkinpatienter (PRO-Hodgkin). Med denna teknik finns möjlighet att ytterligare ”skräddarsy” dosen till behandlingsområdet och därmed minimera dosen till omkringliggande riskorgan. Störst potentiell vinst finns vid supradiafragmal sjukdom.

Patienter som kan bli aktuella för protonbehandling ska diskuteras på nationell Hodgkinrond och nationell protonrond.

När protonbehandling väljs är det viktigt att den inre organrörligheten minimeras för att få en så homogen dosfördelning som möjligt i behandlingsområdet. Därför ges behandlingen företrädelsevis i DIBH. Om DIBH-teknik inte är tillgänglig eller om patienten inte kan andas in på ett reproducerbart sätt kan protonbehandling ändå övervägas om targetområdet har en rörlighet på ≤ 5 mm, mätt på 4D-DT.

Vid protonbehandling görs alla förberedelser på närmaste universitetsklinik enligt fastställd rutin.

Se bilaga 4 Radiotherapy protocol for Hodgkin Lymphoma (gäller både foton-och protonplanering).

KAPITEL 12

Responskriterier

12.1 Bedömning av behandlingsresultat och användning av FDG-PET-DT

- Rekommendationer
- De responskriterier som beskrivs i Luganokriterierna (19) tillämpas när det gäller att bedöma behandlingsresultat och användning av FDG-PET-DT.
- Vid avancerade stadier bör behandlingsresultatet utvärderas med FDG-PET-DT efter 2 cykler av ABVD eller BEACOPP eskalerad och därefter i enlighet med behandlingsrekommendationerna. Hos äldre, > 70 eller ej aktuella för eskalering eller högdosbehandling, sker utvärdering med DT.

Vid låga stadier bör behandlingsresultatet utvärderas med DT efter 2 cykler av ABVD och med FDG-PET-DT efter avslutad behandling (om någon kvarvarande tumör syns på DT efter 2 ABVD).

I Luganokriterierna för bedömning av behandlingssvar rekommenderas FDG-PET-DT efter avslutad behandling (20, 61). Undersökningen bör göras 3–4 veckor efter avslutad cytostatikabehandling och 6–8 veckor efter avslutad strålbehandling (RT). Vid komplett metabol remission efter 2 cykler rekommenderar vi dock inte FDG-PET-DT rutinmässigt efter avslutad behandling.

Flera studier visar att en FDG-PET-DT-undersökning efter 1–2 cykler ABVD har ett stort värde för att förutsäga prognosen vid avancerad HL (62-66). Det finns studier där FDG-PET-DT gjorts tidigt i förloppet och styrt behandlingsvalet.

Vid bedömning av FDG-PET-DT efter 2 cykler tillämpas en femgradig skala (61, 67). Se faktaruta 4. Det centrala är att upptag som överstiger upptaget i levern (gradering 4–5) räknas som positivt vid utvärdering av avancerade stadier.

Om ursprunglig sjukdom svarar på behandling och det uppkommer nya lesioner bör dessa följas upp för att verifiera lymfomprogress eller fastställa annan orsak, och inte omedelbart betraktas som lymfomprogress(68).

Faktaruta 4. Femgradig skala för utvärdering av FDG-PET-DT

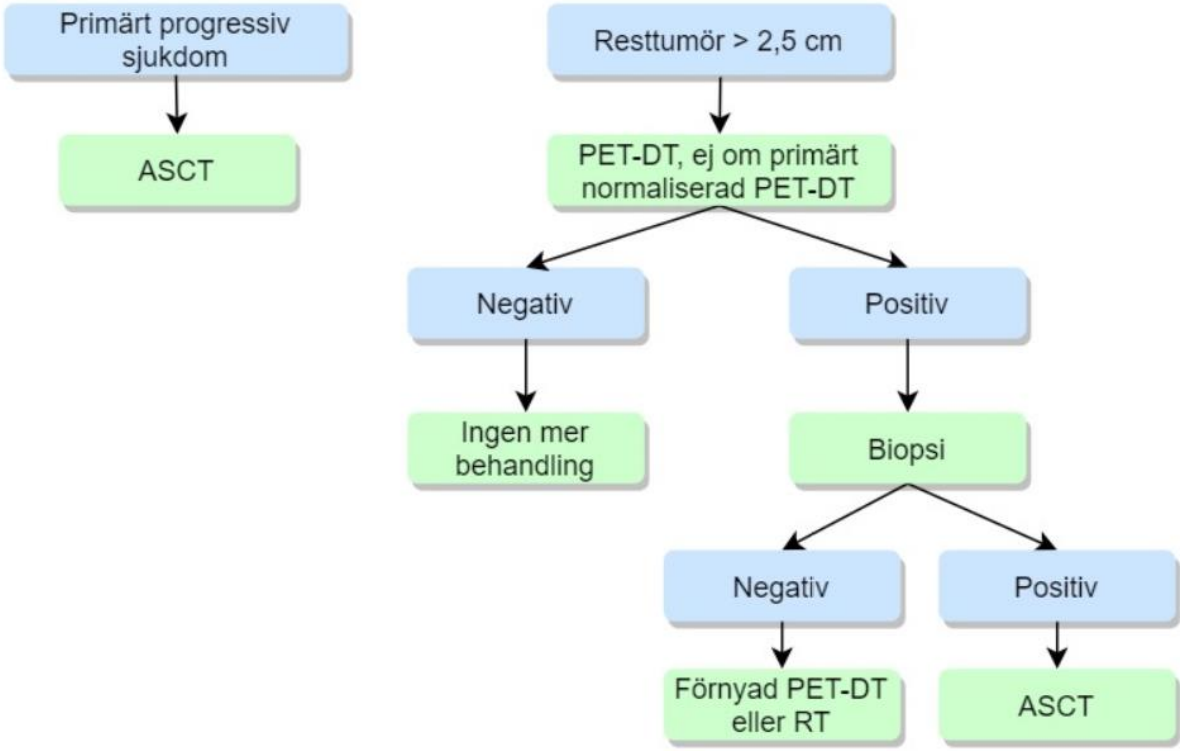
The 5-PS scores the most intense uptake in a site of initial disease, if present, follows:

- 1. No uptake
- 2. Uptake ≤ mediastinum
- 3. Uptake > mediastinum but ≤ liver
- 4. Uptake moderately higher than liver
- 5. Uptake markedly higher than liver and/or new lesions
- X. New areas of uptake unlikely to be related to lymphoma

Adapterat från Barrington et al. 2014.

12.2 Kvarvarande lymfom efter avslutad behandling

Flödesschema 4. Kvarvarande lymfom efter avslutad behandling



ASCT = Autolog stamcellstransplantation

Efter avslutad behandling är det mycket vanligt med resttumörer. Om resttumören är > 2,5 cm rekommenderas FDG-PET-DT (om den inte var PET-negativ tidigare). Om FDG-PET-DT är negativ betraktas patienten som varande i CR (komplett remission) (69). Strålbehandling rekommenderas inte rutinmässigt för avancerade stadier om patienten har uppnått CR (gäller även initialt bulkig sjukdom) (70).

Om FDG-PET-DT är positiv i resttumören rekommenderas biopsi för att verifiera kvarvarande aktiv sjukdom. Om biopsin visar aktiv sjukdom följs rekommendationerna i kapitel 13.

Vid kvarvarande FDG-upptag men negativ biopsi rekommenderas förnyad FDG-PET-DT alternativt DT om behandlingsmöjligheterna är begränsade, eller att överväga strålbehandling. Denna situation kan pågå under lång tid och kräva noggranna överväganden. Diskussion på en nationell Hodgkinrond bör övervägas.

Vid primärt progressiv sjukdom följs rekommendationerna i kapitel 13.

KAPITEL 13

Behandling av återfall och refraktär sjukdom

13.1 Yngre patienter (< 65–70 år)

Om inte fertilitetsbevarande åtgärder utförts primärt ska detta övervägas.

13.1.1 Primärt refraktär sjukdom

Primärt refraktär sjukdom definieras som att patienten endast uppnår stabil sjukdom eller har progressiv sjukdom under primärbehandlingen. I dessa situationer behandlas patienten enligt avsnitt 13.1.3.

En situation som ibland förväxlas med primärt refraktär sjukdom är patienter som har svarat på primärbehandlingen med regress av lymfommanifestationer men har kvarstående PET-upptag i någon lesion vid FDG-PET efter avslutad behandling (se kapitel 12). För dessa patienter rekommenderas i första hand strålbehandling mot FDG-positiv lesion (30 Gy) (71, 72).

Patienter som varit FDG-PET-negativa efter 2 cykler cytostatika men blir positiva vid avslutande FDG-PET har däremot en dålig prognos och bör biopseras och handläggas enligt avsnitt 13.1.3 (73).

13.1.2 Återfall efter 2 cykler ABVD följt av strålbehandling

Rekommendation
Flera alternativ finns:

- BEACOPPesk x6 eller BEACOPPesk 2+2 enligt primärbehandling (avsnitt 11.3)
- Enligt relapse efter 4-6 cykler med ABVD (avsnitt 13.1.3)

Kommentar:
I en nyligen publicerad studie från den tyska Hodgkingruppen (74) undersökte man effekten av behandling för återfall efter 2 cykler ABVD följt av 20Gy strålbehandling. Det var ingen skillnad i PFS eller OS mellan de patienter som behandlades med BEACOPP vs de som behandlades med ASCT. Det saknas dock evidens för vilken BEACOPP regim som är att föredra i denna situation.

13.1.3 Återfall efter 4–6 cykler cytostatika eller primärt refraktär sjukdom

Rekommendation

- DHAP, DHAO, IKE eller GDP* följt av högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation (75) (+++).

Kommentar:
Verifikation av progress eller återfall med biopsi rekommenderas.

*Det finns inga randomiserade studier som jämför de föreslagna regimerna. DHAP, DHAO, IKE och GDP är oftast använda i Sverige. DHAP, DHAO eller GDP kan vara att föredra vid återfall efter BEACOPP, då patienterna redan fått etoposid.

FDG-PET-DT rekommenderas som stadieindelning och som remissionsbedömning efter 2 cykler. Metabol remission ska om möjligt eftersträvas före högdosbehandling med stamcellsstöd. I denna situation definieras komplett metabol remission som Deauville grad 1–3 (se faktaruta 4) (76, 77). Vid metabol remission efter 2 cyklers behandling finns det sannolikt ingen vinst med ytterligare behandling före högdosbehandling (78). Dosdensitet vid salvagebehandling tycks ha betydelse för överlevnad och det bör noteras att DHAP i den största randomiserade studien på området gavs med 14 dagars intervall (78).

Om metabol remission uteblir föreslås byte till PD-1-hämmare, med tillägg av cytostatika vid dåligt svar. Samråd på en nationell Hodgkinrond rekommenderas starkt.

Om patienten inte bedöms tolerera högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation, föreslås i första hand att hen deltar i en behandlingsstudie om sådan finns att tillgå. I övrigt har BV indikationen progress efter två tidigare linjer för patienter som inte bedöms tolerera högdosbehandling eller kombinationscytostatikabehandling (79).

13.1.4 Strålbehandling vid återfall

Om möjligt bör involverade lokaler strålbehandlas vid återfall. Strålbehandling kan vara ett alternativ till cytostatika för att uppnå metabol remission. Patienterna bör diskuteras på en nationell Hodgkinrond.

13.1.5 Högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation

Högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation utförs enligt lokala rutiner efter 2-4 cykler cytostatika. Metabol remission bör eftersträvas innan patienten går vidare till högdosbehandling. BEAM eller BEAC rekommenderas som konditionering.

13.1.6 Konsolideringsbehandling med brentuximab-vedotin

AETHERA-studien visade att underhållsbehandling med brentuximab-vedotin efter högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation ger bättre progressionsfri överlevnad (77). I en 5-årsuppföljning av AETHERA-studien såg man att den största behandlingsvinsten (mätt som progressionsfri överlevnad) förelåg vid två eller fler riskfaktorer. I studien såg man dock ingen skillnad i totalöverlevnad (80).

Konsolidering med brentuximab-vedotin (maximalt 16 doser) rekommenderas för patienter med hög risk för återfall efter autolog transplantation. Om brentuximab-vedotin givits som del av salvagebehandling bör konsolideringen minskas med motsvarande antal cykler.

Hög risk definieras som minst två riskfaktorer enligt nedan:

- återfall < 12 månader efter första linjens behandling eller refraktär sjukdom
- PR eller SD som bästa respons för salvagebehandling (CR bedömdes i de flesta fall utifrån FDG-PET-DT, kriterierna som användes motsvarar 5-PS grad 1)
- extranodal sjukdom vid återfall
- B-symtom vid återfall
- två eller fler typer av salvagebehandling (d.v.s. byte av salvagebehandling p.g.a.
- bristande behandlingssvar).

Det är viktigt med uppmärksamhet på neuropatier under behandling med brentuximab-vedotin. Neuropatier är den vanligaste orsaken till dosreduktion och avslutande av underhållsbehandling. I ovan nämnda uppföljningsstudie såg man dock att neuropatin var reversibel hos > 90 % av patienterna. För schema för dosreduktion, se FASS.

13.1.7 Återfall efter autolog stamcellstransplantation

Rekommendationer

- PD-1-hämmare (Keytruda) alternativt deltagande i behandlingsstudie om sådan finns att tillgå.
- Brentuximab-vedotin (BV) är ett alternativ vid svikt på PD-1-hämmare.

Kommentar: Vid begränsad sjukdom och uppnådd remission på PD-1-hämmare kan konsoliderande strålbehandling eller exspektans övervägas. Om patienten har utbredd sjukdom övervägs allogen transplantation med reducerad konditionering (RIC), vid sjukdomskontroll. Allogen transplantation (RIC) rekommenderas om patienten krävt ytterligare en linjes behandling med BV och svarat på denna.

13.1.8 PD-1-hämmare

Opdivo bör användas vid behandling av vuxna med recidiverande eller refraktärt klassiskt Hodgkins lymfom efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) och behandling med brentuximab-vedotin. (81, 82).

Keytruda bör användas vid behandling av vuxna och barn från 3 år med recidiverande eller refraktärt klassiskt Hodgkins lymfom som recidiverat efter autolog stamcellstransplantation (ASCT) eller som genomgått minst två tidigare behandlingar, då ASCT inte är ett behandlingsalternativ. (83-85).

Vid utvärdering av behandling med PD-1-hämmare är det viktigt att ta hänsyn till klinisk respons. Behandling utvärderas med FDG-PET. Den första utvärderingen bör utföras efter 3 månader för att undvika falskt positiv undersökning. Vid uppnådd metabol remission (2 på varandra följande negativa PET-DT) kan behandlingen avbrytas och återupptas vid progress. Vid enstaka

progredierande lesion kan lokal lågdos-strålbehandling övervägas utan att avbryta behandlingen. Samråd på en nationell Hodgkinrond rekommenderas.

För hantering av biverkningar, se Nationella regimbiblioteket – stöddokument.

13.1.9 Allogen stamcellstransplantation

Allogen stamcellstransplantation är en kurativ möjlighet efter återfall efter autolog transplantation. För närvarande saknas evidens för att avgöra om en allogen transplantation behöver utföras som konsolidering efter behandling med PD-1-hämmare.

13.1.10 Återfall efter allogen eller autolog transplantation då patienten inte bedöms tolerera en allogen transplantation

Patienter som recidiverat efter en allogen eller autolog transplantation och inte bedöms tolerera en allogen transplantation behandlas enligt avsnitt 13.3 nedan.

Behandling av tidigare allogentransplanterade med PD-1-hämmare medför risk för allvarlig graft versus host disease (GVHD) (86).

13.2 Äldre patienter (> 65–70 år)

Behandlingen av patienter som är äldre än 70 år är oftast palliativ, även om begränsad sjukdom kan behandlas framgångsrikt med cytostatika följt av strålbehandling.

Rekommendation: En salvagebehandling som patienten tolererar, t.ex. GDP, reducerad IKE, reducerad MIE, gemcitabin-oxaliplatin följt av strålbehandling om det gäller lokaliserad sjukdom.

Äldre patienter kan även behandlas med brentuximab-vedotin eller PD-1-hämmare.

13.3 Palliativ behandling

För palliativ behandling finns olika behandlingsmöjligheter:

- Strålbehandling
- Bendamustin (87)
- Bendamustin i kombination med BV
- Brentuximab-vedotin (88)
- PD-1-hämmare (82, 89)
- Gemcitabin-oxaliplatin
- Vinblastin
- Everolimus (90)
-

Om möjligt rekommenderas inklusion i en behandlingsstudie.

KAPITEL 14

Understödjande vård

14.1 Blodprodukter

Användning av filtrerade (leukocytreducerade) blodprodukter innebär lägre risk för feberreaktioner och HLA-immunisering och bör vara rutin för 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 och erytrocyttransfusion ges i enlighet med lokala riktlinjer.

14.2 Infektionsprofylax och kroniska infektioner

14.2.1 Infektionsprofylax efter högdosbehandling med stamcellsstöd

För handläggning av transplanterade patienter hänvisas till lokala transplantationsriktlinjer.

14.2.2 Hepatit B och C

Alla patienter som ska få lymfombehandling bör screenas för hepatit B (HBsAg, anti-HBc och anti-HBs) och hepatit C.

Vid tecken på genomgången hepatit B bör kontroller och profylaktisk behandling ske i enlighet med rekommendationer från Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV). Handläggningen bör i de flesta fall ske i samråd med en infektionsspecialist.

Vid tecken på kronisk hepatit C-infektion bör samråd sökas med en infektionsspecialist.

14.2.3 Herpesvirus

Profylax (förslagsvis aciklovir 400 mg, 1 x 2 i 3–4 veckor efter avslutad cytostatikabehandling) rekommenderas för äldre (> 60 år) samt i de fall patienten har genomgått behandling för klinisk herpesinfektion under lymfombehandlingen och under behandling med BEACOPP14 eller BEACOPP eskalerad.

14.2.4 Pneumocystis jirovecii

Profylax mot Pneumocystis jirovecii-pneumoni ges med trimetoprim-sulfonamid (dosen 1 x 1 måndag, onsdag, fredag, eller 1 x 2 måndag, torsdag med styrkan 800 mg/160 mg, alternativt 1 x 1 med styrkan 400 mg/80 mg, i enlighet med dosrekommendation från ECIL5) och rekommenderas i samband med behandling med ABVD eller AVD om fler än 2 cykler planeras, vid behandling med BEACOPP14 eller BEACOPP eskalerad och vid behandling med CHOP, DHAP, IKE eller bendamustin.

Behandlingen bör fortgå i minst 4 veckor efter avslutad behandling. Vid överkänslighet för trimetoprim eller sulfonamid kan man överväga att ge inhalation med pentamidin 1 gång/månad. Atovakvon har inte samma dokumentation för profylaxindikation, men om det ändå ges ska det ordineras i behandlingsdos.

14.2.5 Allmän svampprofylax (candida etc.)

Svampprofylax rekommenderas inte.

14.2.6 G-CSF

Förutom vid de cytostatikaregimer som kräver stöd av G-CSF (såsom BEACOPP14, BEACOPP eskalerad och DHAP) rekommenderas att G-CSF även ges vid behandling med AVD (0,5 MIE/kg dag 5–9) samt vid CHOP hos patienter över 60 år. Vid behandling med ABVD rekommenderas inte G-CSF, oavsett antal neutrofiler (+++), eftersom användning av G-CSF misstänks vara en riskfaktor för att utveckla bleomycinorsakad pneumonit (24).

14.2.7 Hivinfektion

Hivassocierat klassiskt Hodgkins lymfom (hiv-cHL) är en komplikation till hivsjukdom. Valet av tumörspecifik behandling skiljer sig inte från vårdprogrammet för övrigt, men FDG-PET-DT bör tolkas med viss försiktighet vid hiv-cHL med hänsyn till inflammatoriska komplikationer av hivsjukdomen. Exempelvis finns en publicerad kohort där 20 % av dessa patienter uppfyller kriterierna för hemofagocyterande lymfohistiocytos (91). När det gäller cART-behandling är principen att så snart som möjligt initiera eller fortsätta behandling, men vid interaktioner eller begränsad lever- eller njurfunktion ge företräde till tumörbehandling genom att byta cART-regimen eller sätta ut cART under tumörbehandlingen. Syftet är att upprätthålla intensiteten i den tumörspecifika behandlingen. Denna avvägning sker självklart i nära samråd med en hivinriktad infektionsspecialist.

Indikationer för infektionsprofylax breddas och ställs i relation till tröskelvärden för CD4-tal:

- Pneumocystisprofylax ges till alla patienter under behandling och tills patienten har haft CD4 > 200 i 3–6 månader efter avslutad behandling.
- Svampprofylax (candida) övervägs primärt vid CD4 < 100 och ges sekundärt vid genomgången behandling för candida.
- Profylax mot atypiska mykobakterier övervägs vid CD4 < 100, och då med azitromycin 1 200 mg/vecka.

14.3 Infektionsbehandling

Vid feber under neutropenifas ska man först säkra odlingar (blododlingar tagna perifert och från central infart) och sedan snabbt inleda behandling med bredspektrumantibiotika. Vid utebliven effekt bör fortsatt behandling ske i nära samarbete med infektionsspecialist och mikrobiolog.

14.4 Akuta transfusionsreaktioner

Akuta transfusionsreaktioner förekommer främst under den första behandlingen. De ska handläggas enligt lokala riktlinjer.

KAPITEL 15

Palliativ vård och insatser

Se nationellt vårdprogram för palliativ vård samt avsnitt 13.3 Palliativ behandling.

KAPITEL 16

Omvårdnad och rehabilitering

16.1 Lagstöd

Den som har i uppdrag att säkerställa patientens delaktighet i vården bör känna till innehållet i patientlag (2014:821). Där anges t.ex. att patienten ska få information om biverkningar och att patienten har rätt att få en ny medicinsk bedömning.

16.2 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 för att stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (patientlag 2014:821).

Staten och Sveriges Kommuner och 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.

16.3 Min vårdplan

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

16.4 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”, vilket innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt med nästa instans, muntligt och skriftligt. Den överlämnande parten har fortsatt ansvar till dess att den mottagande instansen 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.

16.5 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering är aktuell för alla patienter med Hodgkins lymfom, i hela patientprocessen: vid diagnos, under behandling och efter behandling eller i palliativ fas. Här omtalas endast de rehabiliteringsinsatser som är speciella för patienter med Hodgkins lymfom. I övrigt hänvisar vi till det nationella vårdprogrammet för 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.

16.5.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering bör därför bedömas regelbundet. Ett screeninginstrument kan användas, t.ex. Distresstermometern eller Hälsoskattning för cancerrehabilitering. 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, t.ex. lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

Rehabiliteringsinsatser omfattar inte bara patienter utan även deras närstående, exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller en annan person som patienten anser sig ha en 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 §.

16.5.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

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

16.6 Sexualitet

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

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. Detta beror dock på kvinnans ålder och vilken typ av cytostatikabehandling som ges.

För män ger cytostatikabehandling ökad risk för erektil dysfunktion, vilket den behandlande läkaren bör fråga efter. 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.

Män som fått intensiv cytostatikabehandling eller strålbehandling mot testiklarna kan drabbas av hypogonadism med låga P-testosteronnivåer och åtföljande symtom såsom 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 kan behöva remiss till en gynekolog, androlog eller sexolog.

16.7 Fertilitetsbevarande åtgärder

16.7.1 Rekommendationer

Studier visar minskat lidande och förbättrad livskvalitet hos patienter som fått möjlighet att diskutera behandlingsrelaterad infertilitet och fertilitetsbevarande åtgärder med en sakkunnig, även när det inte varit möjligt med fertilitetsbevarande åtgärder (92). Spontan återhämtning av fertiliteten förekommer även efter intensiv cytostatikabehandling, varför patienten bör rekommenderas antikonception om hon eller han vill vara säker på att undvika en graviditet.

> 4 månader ABVD **BEACOPP**	Dessa cytostatikaregimer kan påverka fertiliteten. Kvinnliga patienter i fertil ålder som ska behandlas med någon av dessa kombinationer ska erbjudas rådgivning hos en reproduktionsmedicinsk specialist för ställningstagande till vilka fertilitetsbevarande åtgärder som är möjliga. Spermienedfrysning ska erbjudas före behandlingsstart till manliga patienter i fertil ålder oavsett cytostatikakombination. Provtagning avseende hepatit B och C, HTLV I och II, syfilis och hiv ska göras enligt lokala rutiner.

Cytostatika, främst alkylerare, minskar fertiliteten hos både kvinnor och män beroende på dosen. För cyklofosfamid och prokarbazin finns detta samband väl beskrivet. I en populationsbaserad studie på fertila kvinnor som behandlats för Hodgkins lymfom var dock antalet födslar i nivå med övriga befolkningen oavsett stadium och behandling. För BEACOPP minskade fertiliteten något de första 3 åren för att sedan närma sig jämförelsegruppen (+++) (93).

16.7.2 Kvinnor

Under kurativt syftande cytostatikabehandling för Hodgkins lymfom får de flesta patienter amenorré. Det finns en risk för att amenorrén inte är övergående och att patienterna går in i ett för tidigt klimakterium (premature ovarian failure), och den risken ökar kraftigt med stigande ålder (> 30 år). En andel av patienterna som initialt fått cytostatikabehandling som inte anses skada fertiliteten nämnvärt kan också behöva gå vidare till återfallsbehandling med högre risk för bestående infertilitet.

Risken för infertilitet beror inte bara på vilken behandling som ges, utan den påverkas även av patientens ovariella funktion. Kvinnor i fertil ålder ska därför informeras om risken för infertilitet och erbjudas kontakt med en specialiserad fertilitetsenhet för att få information om och ta ställning till fertilitetsbevarande åtgärder om man planerar någon av kombinationerna ABVD (6 månader) eller BEACOPP.

Lokala skillnader förekommer men detta är några sådana åtgärder:

- Frysning av embryon: innebär provrörsbefruktning och infrysning av befruktade ägg (embryon). Detta förutsätter gott allmäntillstånd och att det är möjligt att avsätta ca 10-14 dagar för hormonstimulering och ägguttag innan cytostatikabehandlingen påbörjas. Det kräver också att kvinnan har en partner (94).
- Frysning av oocyter (obefruktade ägg): ger en möjlighet för kvinnor utan fast partner, där fertilitetsbevarande åtgärder behöver utföras före cytostatikabehandling. Även denna metod kräver att kvinnan har ett gott allmäntillstånd och att det är möjligt att avsätta ca 10-14 dagar för hormonstimulering och ägguttag innan cytostatikabehandlingen påbörjas.
- Ovarialbiopsier: I vissa situationer kan man i stället frysa in ovarialbiopsier. Det gäller framför allt vid medicinska tillstånd där man omedelbart måste starta cytostatikabehandling pga. patientens allmäntillstånd. Man uthämtar biopsier eller ett helt ovarium via laparaskopi eller ibland laparotomi och vävnaden fryses därefter. Denna metod kan användas inom ett par dagar. Nackdelen är att det är svårare för patienten att senare i livet använda den tillvaratagna vävnaden, men ett 100-tal barn i världen har fötts efter återtransplantation av ovarialvävnad. Återtransplantation kan utföras när patienten är färdigbehandlad och om äggstocksfunktionen inte återkommit.
- GnRH-analog: innebär att patienten behandlas med GnRH-agonist för att hämma östrogenutsöndringen under cytostatikabehandlingen. Tanken är att ett inaktivt ovarium är mindre känsligt för cytostatikabehandling. Behandlingen ger bortfallssymtom under behandlingen. Det råder inte fullständig konsensus kring eventuella fördelar med denna åtgärd (95).
- Nedfrysning av oocyter efter avslutad behandling: kan göras hos patienter som återfått sin ovarialfunktion efter avslutad behandling, men som beräknas ha en förkortad fertil period och ännu inte hittat rätt partner.

Patientens läkare bör i akuta fall ringa till en läkare på en reproduktionsmedicinsk enhet för telefonkonsultation, för att få hjälp med snabbt omhändertagande av patienten.

16.7.3 Män

All kurativt syftande behandling för Hodgkins lymfom hos män innebär hög risk för bestående infertilitet. Därför ska män informeras om denna risk samt erbjudas kontakt med en specialiserad fertilitetsenhet för ställningstagande till infrysning av spermier (96, 97).

16.8 Fysisk aktivitet

Vid kurativt syftande behandling av Hodgkins lymfom får patienten upprepade cykler med cytostatika. Detta ger illamående, infektioner och fatigue som bidrar till nedsatt livskvalitet (QoL).

Fysisk aktivitet under och efter cytostatikabehandlingen har visats vara viktig för att förbättra livskvaliteten, genom både minskad fatigue och minskat illamående. Fysisk aktivitet är också viktig för att minska risken för inaktivitetsrelaterade komplikationer, såsom förlust av muskelstyrka (98).

En av fysioterapeutens viktigaste uppgifter är att motivera patienten till fysisk aktivitet, med målet att minska risken för inaktivitetskomplikationer, minska reduktionen av muskelstyrka, minska

illamåendet, minska smärtan, minska problemen med fatigue, behålla rörligheten och optimera ventilationen.

Ett viktigt område för arbetsterapeuten handlar om personens aktivitetsförmåga och vardagens meningsfulla aktiviteter. Arbetsterapeuten arbetar med att stödja personen att kunna bibehålla och vara fysiskt aktiv i de dagliga aktiviteterna på ett skonsamt sätt.

16.9 Hygien och isolering

Patienter med Hodgkins lymfom 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. Virus- och svampinfektioner ses framför allt hos patienter som får steroider med hög dosintensitet (BEACOPP). För att skydda patienten mot infektioner under och mellan cytostatikabehandlingarna krävs strikta vårdhygieniska principer. Patienten ska skyddas mot såväl sin egen som omgivningens 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/Basala hygienrutiner och arbetskläder.

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. Det finns inga klara belägg för värdet av sådan skyddsisolering, men vårdformen underlättar tillämpningen av basala hygienrutiner och 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 personer) bör vara få och friska.

16.10 Munvård

Patienter med Hodgkins lymfom kan drabbas av infektioner och sår i munhålan i samband med cytostatikabehandling. Munslemhinnelesioner kan innebära ett stort lidande för patienten och komplicerar den medicinska behandlingen med risk för såväl nutritionsproblem som bakteremi och sepsis. Infektionerna orsakas ofta av mikroorganismer (bakterier, virus och svamp) som normalt finns i munhålan. En god munhygien kan i viss mån förebygga dessa infektioner och reducera munhålekomplikationernas svårighetsgrad och varaktighet. Patienter med dålig tandstatus bör bedömas av tandläkare innan start av cytostatikabehandling. Man bör överväga remiss till tandläkare för patienter som får strålbehandling mot huvud-halsområdet > 20 Gy.

Under perioderna med cytostatikainducerad neutropeni bör patienten använda en mjuk tandborste och mild tandkräm. Vid rengöring mellan tänderna används individuellt anpassade hjälpmedel, t.ex. en skumgummituss på pinne, som fuktas med vatten och används för att rengöra hela munhålan. För att lindra muntorrhet bör patienten skölja munhålan frekvent med vanligt vatten eller koksaltlösning; salivstimulerande medel kan också vara till hjälp.

16.11 Nutrition

Ofrivillig viktförlust är ett av symtomen på en tumörsjukdom. Denna viktförlust påverkar muskelstyrka, fysisk aktivitet och kognitiva funktioner. Undernäring minskar också livskvaliteten betydligt och orsakas av nedsatt aptit, illamående, smakförändringar och problem i munhåla och

svalg. Patientens nutritionsstatus måste därför bedömas regelbundet, och man måste vara observant på nutritionsrelaterade problem som kan kräva dietistkontakt.

Dessa patienter har redan gått ner i vikt innan diagnosen är ställd, och när cytostatikabehandlingen satts in blir födointaget än viktigare. Energiintaget bedöms utifrån det aktuella energibehovet.

Om patienten är undernärd bör man erbjuda energiberikad mat som är lättare att äta, kompletterat med flera mellanmål och kosttillägg. Ett gott nutritionsstatus minskar problem med fatigue. Tidig kontakt med dietist rekommenderas, i synnerhet vid högdosbehandling.

Se även det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

16.12 Skötsel av central infart till blodkärl

Cytostatikabehandling av Hodgkins lymfom kräver i de flesta fall en central infart (central venkateter, PICC-line eller subkutan venport). En central infart kan dock vara ingångsport för infektioner, och 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 venkateter eller venport, se Vårdhandboken/centralvenkateter-översikt.

16.13 Psykosocialt stöd

Att få en cancersjukdom kan innebära en stor psykisk belastning för den som blir sjuk och för de närstående. Känslor av oro, nedstämdhet och sorg är vanliga. I vissa fall utvecklar patienten eller de närstående symtom på psykisk ohälsa, såsom depression, oro eller ångest. Det är viktigt att tidigt upptäcka detta och initiera psykosocialt stöd, psykologisk behandling och/eller farmakologisk behandling. I övrigt hänvisar vi till det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

16.14 Information om biverkningar

Information om biverkningar bör ges muntligen och skriftligen före behandlingsstarten. Den behandlande läkaren bör också regelbundet fråga efter biverkningar under pågående behandling. Kontaktsjuksköterskan eller den behandlande sjuksköterskan ska också informera om och följa upp biverkningar. Även närstående bör få denna information. Nedan beskrivs några vanliga biverkningar.

16.14.1 Alopeci – håravfall

De flesta patienter som cytostatikabehandlas drabbas av alopeci, vilket beror på att cytostatikan är utformad för att döda snabbväxande celler. Detta innebär att de även påverkar de friska snabbväxande cellerna såsom cellerna i hårsäckarna. Håravfallet är övergående, och kommer oftast ca 3 veckor efter start av cytostatikabehandling. När det nya håret växer ut, kan det ofta vara av annan karaktär, t.ex. mörkare, mjukare eller mer lockigt, jämfört med innan cytostatikabehandlingen. Patienten ska erbjudas utprovning av peruk före behandlingsstart.

16.14.2 Fatigue

Fatigue är ett vanligt symtom vid tumörsjukdom. Det är en trötthet som beror på både cancern och cancerbehandlingen, och den försvinner inte av vila. Man kan sova hela natten och vara precis lika trött när man vaknar som vid sängdags. Detta kan pågå under varierande tid, upp till flera år.

16.14.3 Kognitiv funktionsnedsättning

Många patienter berättar om kognitiva problem vid cancerbehandling. De refererar till koncentrationssvårigheter, inlärningssvårigheter, minnessvårigheter, problem med rumsuppfattning och problem med språket såsom ordflöde och svårigheter med att hitta ord. Den kognitiva funktionsnedsättningen skulle även kunna vara ett resultat av fatigue, stress eller en kombination av andra läkemedel (99).

16.14.4 Benmärgspåverkan

Cytostatika påverkar bildandet av blodkroppar i benmärgen. Detta kan leda till lågt Hb-värde, lågt antal vita blodkroppar och även lågt antal trombocyter. Blodprover tas regelbundet för att upptäcka avvikande provsvar.

16.14.5 Neuropati

Vissa cytostatika, i synnerhet vinca-alkaloider, kan påverka nerverna. Detta kan ge bl.a. stickningar och känselbortfall i händer och fötter.

16.14.6 Illamående

Illamående kan förekomma vid cytostatikabehandling. Det viktigaste är att förebygga detta med antiemetika. Förutom farmakologisk behandling kan även akupunktur och akupressur förebygga, behandla och mildra cytostatikainducerat illamående (100). Se även nationella riktlinjer som är utarbetade av Nätverket för cancerrelaterat illamående.

16.14.7 Förstoppning

Detta är en vanlig biverkan av understödjande läkemedel, såsom antiemetika (5-HT3-antagonister) och opiater, liksom av vissa cytostatika, såsom vinca-alkaloider. Förstoppning bör behandlas i tidigt skede med osmotiskt verkande laxantia.

16.14.8 Bleomycinbiverkan

Vid behandling med bleomycin finns risk för bestående, hyperpigmenterade märken i huden om man river sig. Informera patienten om detta före behandlingsstart.

Det finns också risk för pneumonitutveckling där de vanligaste kliniska symtomen är ökad andfåddhet, hosta, feber, takykardi och hypoxi. Risken för bleomycinutlöst pneumonit ökar med patientens ålder, antal givna kurer, rökning, njursvikt, strålbehandling mot mediastinum, parallellt användande av G-CSF, underliggande lungsjukdom och syrgastillförsel.

Den ökade pneumonitrisken kvarstår sannolikt åtminstone upp till 5 år efter avslutad behandling.

Även om syrgas kan öka risken för pneumonit ska patienten alltid erhålla syrgas vid behov. Syrgaskoncentrationen ska dock alltid hållas så låg som möjligt.

Patienten ska avstå från djuphavsdykning åtminstone de första 5 åren efter avslutad behandling. Även efter 5 år kan en dykintresserad specialist behöva göra en bedömning ifall patienten har planer på dykning på stora djup.

Bleomycinpneumonit behandlas med högdos steroider med långsam nedtrappning över flera månader. Fallrapporter har publicerats där imatinib haft en fibroshämmande effekt (101, 102).

Det är också viktigt att patienten slutar röka eller aldrig börjar röka.

Se bilaga 5 Bleomycinkort för registrering om var och när bleomycin givits samt information om bleomycinbiverkningar.

Se även avsnitt 18.7 Livslång symtomkontroll och uppföljning av sena biverkningar 18.7.

KAPITEL 17

Egenvård

17.1 Inledning

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, se bilaga 2 Patientinformation. Se även broschyren Samtal om hälsofrämjande levnadsvanor vid cancer utgiven av Svensk sjuksköterskeförening och Sjuksköterskor i cancervård.

17.2 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.
- Om du kommer i kontakt med någon som är smittad med vattkoppor – ta snarast kontakt med din läkare för att diskutera eventuella åtgärder. Vattkoppor kan vara farligt för dig. Risken att du blir sjuk är dock liten om du har haft vattkoppor tidigare eller om du har förebyggande virusprofylax (aciklovir eller valaciklovir).
- Undvik att vistas i närheten av husrenoveringar eller ombyggnationer, och undvik att gräva i jord. I byggdamm och jord kan det finnas svampsporer som kan ge farliga infektioner när du är infektionskänslig.

17.3 Munhygien

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

17.4 Fysisk aktivitet

Fortsätt gärna med den motion eller annan fysisk aktivitet som du annars ägnar dig åt, i den utsträckning som du kan och orkar.

17.5 Hud

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

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

17.6 Mage och tarm

Förstoppning är en vanlig biverkning under cytostatikabehandling. Den kan orsakas av läkemedel som ges mot illamående (exempelvis Ondansetron), av morfinpreparat, av vissa cytostatika eller av mindre fysisk aktivitet. Försök att vara fysiskt aktiv i den utsträckning du kan och orkar. Det finns också flera olika läkemedel mot förstoppning, som din läkare kan förskriva.

17.7 Vaccinationer

Vaccinera dig mot säsongsinfluensan. Socialstyrelsen och Läkemedelsverket rekommenderar att alla som har gravt nedsatt immunförsvar gör detta. Det är bra om dina närstående också vaccinerar sig mot säsongsinfluensa, inklusive små barn.

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 vaccinationerna dock effekt under 6 månader efter att du har avslutat behandlingen (103).

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

17.8 Feber

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

17.9 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.

17.10 Rökning

Om du röker bör du sluta, eftersom rökning har negativa effekter vid operation och strålbehandling och ger ökad risk för sekundär lungcancer. Kontaktsjuksköterskan kan hänvisa dig till rökavvänjning via primärvården eller till specialiserad vård (104-110). Du kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00 (www.slutarokalinjen.se).

17.11 Komplementär och alternativ medicin

Komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel (111, 112). Du bör få information om detta av din kontaktsjuksköterska.

17.12 Alkohol

Som patient bör du vara uppmärksam på dina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar (113-115).

Om du vill ha stöd för att förändra dina alkoholvanor kan du ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 (www.alkohollinjen.se).

KAPITEL 18

Uppföljning

18.1 Mål med uppföljningen

Vid uppföljning efter avslutad behandling finns olika mål med besöken:

1. Kontroll av eventuellt återfall
2. Kontroll av eventuella 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.

18.2 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

Följande behov bör särskilt uppmärksammas för patientgruppen:

- Rökning – information om vikten av att inte börja röka. Hjälp till rökstopp vid behov.
- Sjukskrivning – depressioner och andra psykiska symtom som kräver sjukskrivning är vanliga i efterförloppet efter behandling. Tidiga stödinsatser av t.ex. kurator eller rehabiliteringsteam kan främja återgång i arbete.

18.3 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
- Oförklarlig klåda
- Nytillkomna körtlar eller knölar

18.4 Kontroll av återfall

En månad efter avslutad primärbehandling rekommenderas DT av hals, torax och buk.

FDG-PET-DT bör uteslutas i uppföljningen om undersökningen var negativ efter 2 ABVD. Om föregående FDG-PET-DT bedömts som positiv rekommenderas en ny FDG-PET-DT i uppföljningen. FDG-PET-DT utförs 3–4 veckor efter avslutad cytostatikabehandling eller 6-8 veckor efter avslutad strålbehandling.

Kliniska kontroller med avseende på återfall bör begränsas till de första 2 åren. Längre uppföljningstid kan behövas i vissa fall, t.ex. vid långdragna behandlingsbiverkningar eller högrisksjukdom (116).

Se tabell i 18.4.1 nedan för förslag till uppföljningsintervall efter primärbehandling samt återfallsbehandling som inte innefattat autolog eller allogen stamcellstransplantation. Efter återfallsbehandling som innefattat autolog eller allogen stamcellstransplantation rekommenderas uppföljning under 5 år. År 1–2 enligt tabellen, därefter med 6 månaders intervall år 3, 1 års intervall år 4–5 och därefter enligt lokala riktlinjer för uppföljning efter autolog eller allogen stamcellstransplantation.

Om uppföljningen avslutas efter 2 år, beakta om patienten är i behov av uppföljning med avseende på sena biverkningar enligt avsnitt 18.7. Om så är fallet kan detta motivera ett uppföljningsbesök efter 5 år för att organisera uppföljning av sena biverkningar.

18.4.1 Uppföljning av patienter i komplett remission

		DT hals, torax och buk eller FDG-PET-DT	Läkarbesök, blodprover blodstatus, SR	Förnyad behovsbedömning, rehabilitering	TSH (efter RT över tyreoidea)	Transplantationskontroller (efter autolog och/eller allogen
År 1	1 månad	x*	x			Enligt lokala rutiner
	4 månader	På indikation	x	x		
	7 månader		x			
	10 månader		x	x	x	
År 2	14 månader		x			
	18 månader		x			
	22–24 månader		X**	x	x	
År 3–	Vidare kontroller enligt avsnitt 18.7.					

*FDG-PET-DT bör uteslutas i uppföljningen om undersökningen var negativ efter 2 ABVD.
**Inklusive samtal som avslutar uppföljningen.

18.4.2 Uppföljning av NLPHL

Uppföljningen efter NLPHL rekommenderas följa riktlinjerna för indolenta lymfom, dvs. livslång uppföljning med läkarbesök och blodprovstagning. Radiologiska undersökningar görs endast vid behov om nytillkomna symtom eller kliniska undersökningsfynd. Detta eftersom det finns rapporter om mycket sena återfall, även efter 20 år.

Kontrollerna kan ske med utglesnande intervall, efter 5–10 år vartannat år. Individuell bedömning bör dock göras och patienter med t.ex. begränsad sjukdomsbörda primärt och inga tecken till återfall efter 10 år kan sannolikt avslutas.

Transformationsrisken till, framför allt, T-cellsrikt B-cellslymfom är inte ringa och anses vara ökad vid primärt bukengagemang (52). En ny biopsi bör utföras vid varje återfall.

18.5 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.

18.6 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. En mall för sammanfattningen återfinns i bilaga 3 Sammanfattning av cancerbehandling.

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

18.7 Livslång symtomkontroll och uppföljning av sena biverkningar

Hur uppföljningen av sena biverkningar organiseras är upp till varje region. Så kallade seneffektsmottagningar kan samla patienter med olika tumörtyper som genomgått cytostatika- eller strålbehandling i unga år och som bedöms ha ökad risk för att utveckla sena biverkningar av behandlingen. Viktigast är dock att patienten är välinformerad; hen ska ha fått både skriftlig och muntlig information om sina individuella risker för sena behandlingsrelaterade biverkningar (se bilaga 3 Sammanfattning av cancerbehandling), och kan gärna själv ta ansvar för att de rekommenderade kontrollerna verkligen genomförs.

Överlämningen 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 den mottagande instansen bekräftat att de har tagit kontakt med patienten.

Rekommenderade uppföljningsintervall

Strålbehandling med del av hjärtat i strålfältet till ≥ 29,75 Gy:

- Start 8–10 år efter avslutad behandling: Hjärtauskultation, blodtrycksmätning, kontroll av blodfetter och pro-BNP vart 3:e år (för proBNP finns ingen evidens).
- Hjärtbedömning vid graviditet och elitidrott.

Antracyklinbehandling oavsett dos:

- Hjärtbedömning vid graviditet och elitidrott.

Strålbehandling över tyreoidea:

- TSH 1 gång/år. Kan avslutas efter 10 år om ingen hypotyreosutveckling noterats.

Strålbehandling mot bröstparenkym, även vid låga doser:

- Från 8–10 år efter avslutad behandling eller tidigast vid 25 års ålder: Mammografi och MRT bröst samt ev. ultraljud var 18:e månad tills patienten uppnår åldern för ordinarie mammografiscreening.

Symtomkontroll:

- Vid lungsymtom: lungröntgen och spirometri.
- Vid kardiella symtom: ekokardiografi och/eller arbetsprov.

18.7.1 Hjärta

Det finns många publikationer som tydligt visar risk för kardiella biverkningar efter strålbehandling mot mediastinum och efter antracyklinbehandling. Risken att drabbas av hjärtsjukdom senare i livet, t ex kranskärlssjukdom eller hjärtsvikt är 4-7 gånger högre hos dem som erhållit behandling mot Hodgkins lymfom jämfört med normalbefolkningen (++++)(117-123) om behandlingen givits under 1960-1990-talet. Detta medför också en ökad kardiovaskulär dödlighet hos långtidsöverlevare. Modern behandling ger sannolikt en mindre riskökning. Hjärtbiverkningarna kommer i allmänhet lång tid (> 10 år) efter behandlingen, och risken ökar med tiden. Strålbehandling ger störst risk för kranskärlssjukdom och klaffsjukdom, men även perikardsjukdom med inslag av restriktiv hjärtsvikt förekommer. Antracyklinbehandling ger risk för hjärtsvikt. Risken är dosrelaterad, är ökad vid kombinationen av antracyklin och strålbehandling samt ökar vid ärftlig belastning för hjärtsjukdom (124). Incidensen av hypertoni är högre efter behandling mot Hodgkins lymfom och ökar också risken för framtida utveckling av kardiovaskulär sjukdom (125).

Patientens ålder när Hodgkinbehandling ges är en viktig faktor, där yngre ålder vid behandling är associerat med större risk för sena biverkningar.

I en meta-analys framkommer en överrisk för kvinnor att utveckla hjärtsjukdom efter mediastinal strålbehandling (126). I enskilda studier är denna risk inte alltid tydlig (123).

Olika länder har olika rekommendationer för uppföljning av sena biverkningar efter cancerbehandling i barndomen, men gemensamt är att det rekommenderas intensivare uppföljning av kardiella biverkningar än motsvarande rekommendationer för dem som fått behandling efter 18 års ålder. Detta gäller även i Sverige, se det nationella vårdprogrammet för långtidsuppföljning efter barncancer (122, 123).

ASCO (American Society for Clinical Oncology) samt ESMO (European Society for Medical Oncology) ger uppföljningsrekommendationer gällande kardiella biverkningar för personer behandlade efter 18 års ålder (127, 128). Ett nationellt vårdprogram i kardio-onkologi planeras i Sverige. Innan det svenska nationella vårdprogrammet är publicerat rekommenderas en individuell bedömning av uppföljning för de patienter som behandlats på en vuxenonkologisk klinik. Den individuella bedömningen baseras på en **kardiovaskulär riskvärdering** inkluderande mätning av blodtryck, lipidstatus, blodsocker, BMI, genomgång av hereditet och livsstil samt eventuella symtom. Därtill baseras riskbedömningen på behandlingsrelaterade faktorer såsom stråldos mot hela eller delar av hjärtat samt totaldos antracykliner, eller om kombinationen antracykliner/ mediastinal bestrålning givits. Hög risk motiverar regelbunden uppföljning med t ex ekokardiografi även hos asymtomatisk individ.

Alla patienter bör få noggrann information om att **inte börja röka** alternativt sluta röka samt om övriga riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom. Identifierade modifierbara riskfaktorer såsom hypertoni, hyperlipidemi och diabetes bör behandlas enligt nationella riktlinjer eller enligt rekommendationer från European Society of Cardiology (www.escardio.org). Hereditet och behandlingsrelaterade riskfaktorer är icke-modifierbara men patienten bör informeras även om dessa för att tillsammans med sin läkare kunna göra en samlad individuell riskbedömning.

Hjärtkontroller enligt ovan rekommenderas att starta 10 år efter avslutad Hodgkinbehandling.

18.7.2 Tyreoidea

TSH tas 1 gång/år om patienten har fått strålbehandling över tyreoidea. Om strålbehandlingen inkluderat hals, fossa supraclav och/eller mediastinum kan man räkna med att tyreoidea befunnits i strålfältet. Risken att utveckla hypotyreos är betydande och störst under de första 5 åren efter strålbehandlingen (129). TSH-kontroller kan avslutas efter 10 år om ingen hypotyreosutveckling noterats. TSH-kontroller kan utföras i primärvården.

18.7.3 Bröst

Ökad risk för bröstcancer ses efter strålbehandling mot bröstparenkym, även vid låga doser (++++) (130-133).

Mammografi rekommenderas från 8–10 år efter avslutad behandling eller tidigast vid 25 års ålder för kvinnor som fått strålbehandling, oavsett slutdos, som inkluderar bröstparenkym (mediastinala fält och axillfält), och som var 30 år eller yngre vid behandlingen. Mammografiremisser, med ställningstagande om tillägg med ultraljud, utfärdas för undersökning var 18:e månad tills patienten uppnår åldern för ordinarie mammografiscreening.

Magnetresonanstomografi (MRT) av brösten är ett värdefullt komplement till mammografi i denna population av yngre kvinnor med ofta tätt bröstparenkym som kan vara svårbedömt med mammografi. MRT bör göras upp till ca 40 års ålder om tekniken finns tillgänglig (134). Observera att både MRT och mammografi bör utföras då DCIS-förändringar (mikrokalk) är svårdiagnostiserade med MRT.

Kvinnor som diagnostiserats med strålinducerad bröstcancer i ena bröstet har klart ökad risk för cancerutveckling i det andra bröstet, om detta också fått strålbehandling (vid mediastinal strålbehandling får oftast mediala delar av båda brösten en viss stråldos). Risken motsvarar den risk en BRCA-muterad patient har att utveckla bröstcancer, och en diskussion om profylaktisk mastektomi kan vara motiverad.

18.7.4 Lungor

För strålbehandling saknas data om vilka dosnivåer som kräver särskild uppföljning av lungorna. Om medeldosen till lungorna överstiger 13,5 Gy ökar dock risken för strålpneumonit betydligt (27) och genomgången strålpneumonit ökar risken för senare lungfibros. Incidensen av lungfibros fortsätter att stiga när 25 år eller mer har gått sedan strålbehandlingen.

Vid symtomfrihet rekommenderas inga särskilda kontroller, men vid lungsymtom bör lungröntgen och spirometri göras.

För de patienter som utvecklat lungfunktionsnedsättning föreslås uppföljning hos en lungspecialist.

För patienter som fått bleomycin ökar risken för lungkomplikationer vid behandling med eller användning av syrgas. Spirometri kan övervägas före narkos och patienten uppmanas att inte utöva djuphavsdykning inom 5 år efter genomgången behandling (135). Även efter 5 år kan en dykintresserad specialist behöva göra en bedömning ifall patienten har planer på dykning på stora djup. Ett särskilt ”bleomycinkort” med denna information lämnas till patienten i samband med avslutad behandling (bilaga 4 Bleomycinkort).

18.7.5 Fertilitet

Risken för behandlingsorsakad infertilitet är liten efter ABVD-behandling men större efter BEACOPP (93) och betydligt större efter högdosbehandling (+++) (136).

All cytostatikabehandling ger dock risk för tidigt klimakterium för kvinnor, dvs. att den fertila perioden blir kortare, vilket patienten bör informeras om (137).

Graviditet ger ingen ökad risk för återfall i Hodgkins lymfom (47).

Genomgången Hodgkinbehandling innebär ingen ökad risk för missbildningar hos barnet, och det gäller både män och kvinnor (138).

KAPITEL 19

Underlag för nivåstrukturering

Cytostatikabehandling av Hodgkins lymfom bör bedrivas vid specialiserade onkologi- eller hematologienheter där det finns tillräckligt med kunskap och resurser dygnet runt och året runt för att hantera komplikationer till behandlingen.

Punktlistan nedan visar vad vi ser som minimikrav för att diagnostisera och behandla patienter med Hodgkins lymfom:

- Minst en specialist i lymfomonkologi eller hematologi, med tillgång till specialist dygnet runt.
- Tillgång till strålbehandlingsavdelning med stor erfarenhet av att behandla Hodgkins lymfom.
- 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.
- Upparbetade rutiner för att frysa spermier samt rutiner för fertilitetsbevarande åtgärder för kvinnor.
- 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 delta i kliniska läkemedelsprövningar och patientnära vårdforskning.
- Behandling med stamcellstransplantation ska begränsas till specialiserade enheter, i allmänhet universitetssjukhus.

KAPITEL 20

Kvalitetsregister

20.1 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 kvalitetsregistret för lymfom förutsätter att patienten har gett sitt samtycke, efter att ha fått muntlig information och efter att ha haft möjlighet att ta del av skriftlig information, se https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom-lymfkortelcancer/kvalitetsregister/dokument/.

20.1.1 Syfte och mål

Målet med kvalitetsregistret är följande:

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

20.1.2 Innehåll

I Svenska Lymfomregistret registreras sedan år 2000 data om diagnos, sjukdomsutbredning och prognostiska faktorer för patienter > 18 år med maligna lymfom. Sedan år 2007 registreras också detaljer om primärbehandling och svar på denna, och sedan år 2010 även återfall. Styrgrupp för registret är Svenska Lymfomgruppen.

20.1.3 Inklusionskriterier

Registret ska innehålla alla nydiagnostiserade fall av lymfom hos patienter som var folkbokförda i Sverige vid diagnosen.

20.1.4 Exklusionskriterier

Lymfomfall ska inte registreras om det gäller

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

20.2 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.

KAPITEL 21

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Kvalitetsindikator	Målnivå
Täckningsgrad i Svenska Lymfomregistret	≥ 95 %
Anmälningsblanketter inrapporterade i registret 3 månader efter diagnosdatum	≥ 80 %
Täckningsgrad behandlingsblankett 1 år efter diagnos	≥ 80 %
Täckningsgrad för inrapporterad uppföljningsblankett	≥ 80 % 2 år efter diagnos
Andel som fått PET DT utförd som led i stadieindelningen	≥ 95% för patienter < 60 år ≥ 75% för patienter ≥ 60 år
Andel som fått PET DT utförd som interims FDG-PET (efter kur 2) för avancerade stadier (IIB-IV)	≥ 95% för patienter < 60 år
Andel patienter med återfall efter behandling med 20 Gy för klassiskt Hodgkins lymfom, låga stadier (IA–IIA)	Mindre eller lika stor andel med återfall som efter behandling med 30 Gy för klassiskt Hodgkins lymfom, låga stadier (IA–IIA)*
Progressionsfri överlevnad efter 3 år för avancerade stadier (IIB–IV, åldersintervall: 18–79 år) diagnostiserade efter 2017-05-30	≥ 85 % för patienter behandlade med ABVD** ≥ 85 % för patienter behandlade med AVD** ≥ 68 % för patienter behandlade med BEACOPP**
Total överlevnad 5 år efter diagnos för patienter mellan 18-65 år med nodulärt lymfocytdominerat Hodgkins lymfom diagnostiserade efter 2017-05-30	≥ 95 %*** ≥ 85 % för stadium IIB–IV***
Tid från remiss skickats till specialistklinik till behandlingsstart	Se Standardiserat vårdförlopp för lymfom****
Andel patienter i kliniska studier avseende primärbehandling	≥ 5 %
Andel patienter med kirurgisk biopsi utförd för diagnostik (gäller ej för patienter med enbart mediastinal sjukdom)	≥ 75 %

*Samma tidsperiod för båda populationerna avses.

**Lika bra eller bättre än resultaten i RATHL-studien (35).

***Likvärdig med tidigare publicerade data (139).

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

KAPITEL 22

Referenser

1. Nordcan. NORDCAN - cancerstatistik för de nordiska länderna 2009 [2020-10-06]. Available from: http:// wwwdep.iarc.fr/ NORDCAN.
2. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:523-31.
3. Hjalgrim H, Seow A, Rostgaard K, Friborg J. Changing patterns of Hodgkin lymphoma incidence in Singapore. Int J Cancer. 2008;123(3):716-9.
4. Caporaso NE, Goldin LR, Anderson WF, Landgren O. Current insight on trends, causes, and mechanisms of Hodgkin's lymphoma. Cancer J. 2009;15(2):117-23.
5. Hjalgrim H, Askling J, Pukkala E, Hansen S, Munksgaard L, Frisch M. Incidence of Hodgkin's disease in Nordic countries. Lancet. 2001;358(9278):297-8.
6. Hjalgrim H. On the aetiology of Hodgkin lymphoma. Dan Med J. 2012;59(7):B4485.
7. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang JS, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. N Engl J Med. 2003;349(14):1324-32.
8. Martis N, Mounier N. Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection: a review. Curr Hematol Malig Rep. 2012;7(3):228-34.
9. Rios A. HIV-related hematological malignancies: a concise review. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014;14 Suppl:S96-103.
10. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, Weiss LM, Nathwani BN, Hernandez AM, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. N Engl J Med. 1995;332(7):413-8.
11. Diepstra A, Niens M, Vellenga E, van Imhoff GW, Nolte IM, Schaapveld M, et al. Association with HLA class I in Epstein-Barr-virus-positive and with HLA class III in Epstein-Barr-virus-negative Hodgkin's lymphoma. Lancet. 2005;365(9478):2216-24.
12. Kamper-Jorgensen M, Rostgaard K, Glaser SL, Zahm SH, Cozen W, Smedby KE, et al. Cigarette smoking and risk of Hodgkin lymphoma and its subtypes: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). Ann Oncol. 2013;24(9):2245-55.
13. Strongman H, Brown A, Smeeth L, Bhaskaran K. Body mass index and Hodgkin's lymphoma: UK population-based cohort study of 5.8 million individuals. Br J Cancer. 2019.
14. Fallah M, Liu X, Ji J, Forsti A, Sundquist K, Hemminki K. Hodgkin lymphoma after autoimmune diseases by age at diagnosis and histological subtype. Ann Oncol. 2014;25(7):1397-404.
15. Hollander P, Rostgaard K, Smedby KE, Chang ET, Amini RM, de Nully Brown P, et al. Autoimmune and Atopic Disorders and Risk of Classical Hodgkin Lymphoma. Am J Epidemiol. 2015;182(7):624-32.
16. Carbone A, Spina M, Gloghini A, Tirelli U. Classical Hodgkin's lymphoma arising in different host's conditions: pathobiology parameters, therapeutic options, and outcome. Am J Hematol. 2011;86(2):170-9.
17. 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.

18. Altieri A, Hemminki K. The familial risk of Hodgkin's lymphoma ranks among the highest in the Swedish Family-Cancer Database. Leukemia. 2006;20(11):2062-3.
19. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. Blood. 2015;126(20):2265-73.
20. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-68.
21. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bogsted M, Bukh A, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30(36):4508-14.
22. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol. 1989;7(11):1630-6.
23. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 1998;339(21):1506-14.
24. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23(30):7614-20.
25. Dunleavy K, Grant C, Eberle FC, Pittaluga S, Jaffe ES, Wilson WH. Gray zone lymphoma: better treated like hodgkin lymphoma or mediastinal large B-cell lymphoma? Curr Hematol Malig Rep. 2012;7(3):241-7.
26. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2007;357(19):1916-27.
27. Pinnix CC, Smith GL, Milgrom S, Osborne EM, Reddy JP, Akhtari M, et al. Predictors of radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(1):175-82.
28. Hahn E, Jiang H, Ng A, Bashir S, Ahmed S, Tsang R, et al. Late Cardiac Toxicity After Mediastinal Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Contributions of Coronary Artery and Whole Heart Dose-Volume Variables to Risk Prediction. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;98(5):1116-23.
29. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M, et al. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2016;34(3):235-43.
30. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2012;366(5):399-408.
31. Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010;363(7):640-52.
32. Boll B, Goergen H, Behringer K, Brockelmann PJ, Hitz F, Kerkhoff A, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. Blood. 2016;127(18):2189-92.
33. Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, Mareschal S, Camus V, Rahal I, et al. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line

ABVD chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly. Br J Haematol. 2015;170(2):179-84.
34. Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet. 2015;385(9976):1418-27.
35. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossa A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2016;374(25):2419-29.
36. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet. 2018;390(10114):2790-802.
37. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. The Lancet Oncology. 2019;20(2):202-15.
38. Evens AM, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, et al. The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496. Br J Haematol. 2013;161(1):76-86.
39. Enblad G, Glimelius B, Sundstrom C. Treatment outcome in Hodgkin's disease in patients above the age of 60: a population-based study. Ann Oncol. 1991;2(4):297-302.
40. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. American journal of obstetrics and gynecology. 2003;189(4):1128-35.
41. El-Messidi A, Patenaude V, Abenhaim HA. Incidence and outcomes of women with non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy: a population-based study on 7.9 million births. The journal of obstetrics and gynaecology research. 2015;41(4):582-9.
42. Maggen C, Dierickx D, Lugtenburg P, Laenen A, Cardonick E, Shmakov RG, et al. Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy: a multicentre, retrospective, cohort study. The Lancet Haematology. 2019;6(11):e551-e61.
43. Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. Lancet. 2012;379(9815):580-7.
44. Avilés A, Nambo MJ, Neri N. Treatment of Early Stages Hodgkin Lymphoma During Pregnancy. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases. 2018;10(1):e2018006.
45. Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in pregnancy. Curr Hematol Malig Rep. 2013;8(3):211-7.
46. Moshe Y, Bentur OS, Lishner M, Avivi I. The management of hodgkin lymphomas in pregnancies. Eur J Haematol. 2017;99(5):385-91.
47. Weibull CE, Eloranta S, Smedby KE, Bjorkholm M, Kristinsson SY, Johansson AL, et al. Pregnancy and the Risk of Relapse in Patients Diagnosed With Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2016;34(4):337-44.
48. Eichenauer DA, Fuchs M, Pluetschow A, Klimm B, Halbsguth T, Boll B, et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant

Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. Blood. 2011;118(16):4363-5.
49. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, Daadi S, Allen J, Natkunam Y, et al. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2014;32(9):912-8.
50. Yildiz F, Zengin N, Engin H, Gullu I, Barista I, Caglar M, et al. Prospective study of combined modality treatment or radiotherapy alone in the management of early-stage adult Hodgkin's disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60(3):839-46.
51. Solanki AA, LeMieux MH, Chiu BC, Mahmood U, Hasan Y, Koshy M. Long-term outcomes in patients with early stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma treated with radiotherapy. PLoS One. 2013;8(9):e75336.
52. Parikh RR, Grossbard ML, Harrison LB, Yahalom J. Early-stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: the impact of radiotherapy on overall survival. Leuk Lymphoma. 2015:1-8.
53. Canellos GP, Mauch P. What is the appropriate systemic chemotherapy for lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma? J Clin Oncol. 2010;28(1):e8.
54. American Society of Hematology, Annual meeting 2011, abstract 2812.
55. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;89(4):854-62.
56. De Re V, Caggiari L, Repetto O, Mussolin L, Mascarin M. Classical Hodgkin's Lymphoma in the Era of Immune Checkpoint Inhibition. Journal of clinical medicine. 2019;8(10).
57. Bai CZ, Ji HJ, Feng ML, Hao XL, Zhong QM, Cui XD, et al. Stimulation of dendritic cell maturation and induction of apoptosis in lymphoma cells by a stable lectin from buckwheat seeds. Genetics and molecular research : GMR. 2015;14(1):2162-75.
58. Dabaja BS, Hoppe BS, Plastaras JP, Newhauser W, Rosolova K, Flampouri S, et al. Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines. Blood. 2018;132(16):1635-46.
59. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62(3):738-44.
60. Petersen PM, Aznar MC, Berthelsen AK, Loft A, Schut DA, Maraldo M, et al. Prospective phase II trial of image-guided radiotherapy in Hodgkin lymphoma: benefit of deep inspiration breath-hold. Acta Oncol. 2015;54(1):60-6.
61. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol. 2014;32(27):3048-58.
62. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. J Clin Oncol. 2007;25(24):3746-52.
63. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. Haematologica. 2006;91(4):475-81.

64. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. Blood. 2006;107(1):52-9.
65. Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T, et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. Cancer. 2006;107(11):2678-87.
66. Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, Fulham MJ, Roberts TH, Almquist H, et al. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. Blood. 2016;127(12):1531-8.
67. Meignan M, Barrington S, Itti E, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the 4th International Workshop on Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 3-5 October 2012. Leuk Lymphoma. 2014;55(1):31-7.
68. Adams HJA, Kwee TC. Proportion of false-positive lesions at interim and end-of-treatment FDG-PET in lymphoma as determined by histology: Systematic review and meta-analysis. European journal of radiology. 2016;85(11):1963-70.
69. Cheson BD. The International Harmonization Project for response criteria in lymphoma clinical trials. Hematol Oncol Clin North Am. 2007;21(5):841-54.
70. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2012;379(9828):1791-9.
71. Gillessen S, Kobe C, Engert A, von Tresckow B. PET positivity - the agony of choice: response assessment and interpretation of increased FDG uptake of residual mediastinal tissue after frontline therapy in Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2020;61(2):251-4.
72. Novo M, Nowakowski GS, Habermann TM, Witzig TE, Micallef IN, Johnston PB, et al. Persistent mediastinal FDG uptake on PET-CT after frontline therapy for Hodgkin lymphoma: biopsy, treat or observe? Leuk Lymphoma. 2020;61(2):318-27.
73. Rigacci L, Puccini B, Broccoli A, Dona M, Gotti M, Evangelista A, et al. Clinical characteristics of interim-PET negative patients with a positive end PET from the prospective HD08-01 FIL study. Ann Hematol. 2020;99(2):283-91.
74. Bröckelmann PJ, Müller H, Guhl T, Behringer K, Fuchs M, Moccia AA, et al. Relapse After Early-Stage, Favorable Hodgkin Lymphoma: Disease Characteristics and Outcomes With Conventional or High-Dose Chemotherapy. J Clin Oncol. 2021;39(2):107-15.
75. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev. 2013(6):CD009411.
76. Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J, McCall SJ, Fox SY, Gerecitano J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015;16(3):284-92.
77. Glimelius I, Diepstra A. Novel treatment concepts in Hodgkin lymphoma. J Intern Med. 2016.
78. Sasse S, Alram M, Muller H, Smardova L, Metzner B, Doehner H, et al. Prognostic relevance of DHAP dose-density in relapsed Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin-Study Group. Leuk Lymphoma. 2016;57(5):1067-73.
79. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2012;87(12):1096-103.

80. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. Blood. 2018;132(25):2639-42.
81. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;372(4):311-9.
82. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(9):1283-94.
83. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruvilla J, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. J Clin Oncol. 2016.
84. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35(19):2125-32.
85. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2021;22(4):512-24.
86. Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M, Armand P, Flowers ME, Merryman R, et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. Blood. 2017;130(2):221-8.
87. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015;385(9980):1853-62.
88. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30(18):2183-9.
89. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35(19):2125-32.
90. Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, Laplant BR, Kabat BF, Habermann TM, et al. A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. Am J Hematol. 2010;85(5):320-4.
91. Fardet L, Lambotte O, Meynard JL, Kamouh W, Galicier L, Marzac C, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in 58 HIV-1-infected patients: clinical features, underlying diseases and prognosis. AIDS. 2010;24(9):1299-306.
92. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013;31(19):2500-10.
93. Weibull CE, Johansson ALV, Eloranta S, Smedby KE, Bjorkholm M, Lambert PC, et al. Contemporarily Treated Patients With Hodgkin Lymphoma Have Childbearing Potential in Line With Matched Comparators. J Clin Oncol. 2018;36(26):2718-25.
94. Mahajan N. Fertility preservation in female cancer patients: An overview. J Hum Reprod Sci. 2015;8(1):3-13.

95. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Jr., Peccatori FA, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. BMC Med. 2016;14:1.
96. Eichenauer DA, Engert A, Andre M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii70-5.
97. 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. Fertil Steril. 2004;81(2):342-8.
98. 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. Ann Hematol. 2013;92(8):1007-21.
99. Baudino B, D'Agata F, Caroppo P, Castellano G, Cauda S, Manfredi M, et al. The chemotherapy long-term effect on cognitive functions and brain metabolism in lymphoma patients. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2012;56(6):559-68.
100. Sjövall K. Patienters perspektiv och upplevelser av cancersjukdom och cancervård. Perspektiv på onkologisk vård. Lund: Studentlitteratur; 2011. p. p. 131-48.
101. Banakh I, Lam A, Tiruvoipati R, Carney I, Botha J. Imatinib for bleomycin induced pulmonary toxicity: a case report and evidence-base review. Clin Case Rep. 2016;4(5):486-90.
102. Carnevale-Schianca F, Gallo S, Rota-Scalabrini D, Sangiolo D, Fizzotti M, Caravelli D, et al. Complete resolution of life-threatening bleomycin-induced pneumonitis after treatment with imatinib mesylate in a patient with Hodgkin's lymphoma: hope for severe chemotherapy-induced toxicity? J Clin Oncol. 2011;29(24):e691-3.
103. 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.
104. 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.
105. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. Radiother Oncol. 2004;73(2):153-62.
106. 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. 2006;13(3):300-7.
107. Prochazka M, Granath F, Ekbom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. Eur J Cancer. 2002;38(11):1520-5.
108. 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.
109. 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.
110. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. Radiother Oncol. 2004;73(3):367-71.

111. Malekzadeh F, et al. Naturläkemedel och hormonpreparat - potentiell risk för bröstcancerpatienter. . 2005:102.
112. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . Läkartidningen. 2005:102.
113. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. J Gen Intern Med. 2011;26(2):162-9.
114. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. J Gastrointest Surg. 2010;14(11):1732-41.
115. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. Br J Anaesth. 2009;102(3):297-306.
116. Biccler JL, Glimelius I, Eloranta S, Smeland KB, Brown PN, Jakobsen LH, et al. Relapse Risk and Loss of Lifetime After Modern Combined Modality Treatment of Young Patients With Hodgkin Lymphoma: A Nordic Lymphoma Epidemiology Group Study. J Clin Oncol. 2019;37(9):703-13.
117. Galper SL, Yu JB, Mauch PM, Strasser JF, Silver B, Lacasce A, et al. Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. Blood. 2011;117(2):412-8.
118. Gustavsson A, Eskilsson J, Landberg T, Svahn-Tapper G, White T, Wollmer P, et al. Late cardiac effects after mantle radiotherapy in patients with Hodgkin's disease. Ann Oncol. 1990;1(5):355-63.
119. Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. J Clin Oncol. 1993;11(7):1208-15.
120. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. JAMA. 2003;290(21):2831-7.
121. Myrehaug S, Pintilie M, Tsang R, Mackenzie R, Crump M, Chen Z, et al. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. Leuk Lymphoma. 2008;49(8):1486-93.
122. Ng AK. Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2011;154(1):23-31.
123. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, Krol AD, Petersen EJ, Raemaekers JM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. JAMA Intern Med. 2015;175(6):1007-17.
124. Andersson A, Naslund U, Tavelin B, Enblad G, Gustavsson A, Malmer B. Long-term risk of cardiovascular disease in Hodgkin lymphoma survivors--retrospective cohort analyses and a concept for prospective intervention. Int J Cancer. 2009;124(8):1914-7.
125. de Fine Licht S, Maraldo MV, Specht L, Nielsen TT, Winther JF, Rugbjerg K. Risk factors for cardiovascular disease in 5-year survivors of adolescent and young adult cancer: A Danish population-based cohort study. Cancer. 2020;126(3):659-69.
126. Khalid Y, Fradley M, Dasu N, Dasu K, Shah A, Levine A. Gender disparity in cardiovascular mortality following radiation therapy for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. Cardiooncology. 2020;6:12.
127. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2017;35(8):893-911.

128. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020;31(2):171-90.
129. Abrahamsen AF, Loge JH, Hannisdal E, Nome O, Lund MB, Holte H, et al. Late medical sequelae after therapy for supradiaphragmatic Hodgkin's disease. Acta Oncol. 1999;38(4):511-5.
130. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst. 1993;85(1):25-31.
131. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. J Clin Oncol. 2002;20(16):3484-94.
132. Horwich A, Swerdlow AJ. Second primary breast cancer after Hodgkin's disease. Br J Cancer. 2004;90(2):294-8.
133. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, Schonfeld SJ, Lynch CF, Storm H, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(12):1489-97.
134. Lord SJ, Lei W, Craft P, Cawson JN, Morris I, Walleser S, et al. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. Eur J Cancer. 2007;43(13):1905-17.
135. van Hulst RA, Rietbroek RC, Gaastra MT, Schlosser NJ. To dive or not to dive with bleomycin: a practical algorithm. Aviat Space Environ Med. 2011;82(8):814-8.
136. Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V, et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. J Clin Oncol. 2013;31(2):231-9.
137. Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, Cunningham D, Falk SJ, Gilson D, et al. Risk of premature menopause after treatment for Hodgkin's lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2014;106(9).
138. Stensheim H, Klungsoyr K, Skjaerven R, Grotmol T, Fossa SD. Birth outcomes among offspring of adult cancer survivors: a population-based study. Int J Cancer. 2013;133(11):2696-705.
139. Molin D, Linderoth J, Wahlin BE. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in Sweden between 2000 and 2014: an analysis of the Swedish Lymphoma Registry. Br J Haematol. 2017;177(3):449-56.

KAPITEL 23

Förslag på fördjupning

- EORTC-riktlinjer
- Engert A, Younes A (Eds): Hodgkin lymphoma – A Comprehensive Overview, Third Edition, 2020
- Blodcancerförbundet, informationsfilmer

KAPITEL 24

Vårdprogramgruppen

24.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

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

24.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Daniel Molin, docent, ordförande
Överläkare, Sektionen för onkologi, VO BOT, Akademiska sjukhuset, Uppsala
RCC Uppsala-Örebro

Christina Goldkuhl
Överläkare, Onkolog- och hematologkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
RCC Väst

Ann-Sofie Johansson, med.dr
Överläkare, Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
RCC Norr

Gunilla Enblad, professor
Överläkare, Sektionen för onkologi, VO BOT, Akademiska sjukhuset, Uppsala
RCC Uppsala-Örebro

Ingemar Lagerlöf, doktorand
Överläkare, Hematologkliniken, Universitetssjukhuset, Linköping
RCC Sydöst

Ingrid Glimelius, docent
Överläkare, Sektionen för onkologi, VO BOT, Akademiska sjukhuset, Uppsala
RCC Uppsala-Örebro

Johan Linderoth, med.dr
Överläkare, Skånes universitetssjukhus, Lund
RCC Syd

Lotta Hansson, docent
Överläkare, PF lymfom, PO Hematologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
RCC Stockholm-Gotland

Marzia Palma, med.dr
Specialistläkare, PF lymfom, PO Hematologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
RCC Stockholm-Gotland

Rose-Marie Amini, professor
Överläkare, Klinisk patologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala
RCC Uppsala-Örebro

Urban Jerlström,
Överläkare, Universitetssjukhuset Örebro
RCC Uppsala-Örebro

Åsa Örnberg
Onkologisjuksköterska Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
RCC Norr

24.3 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat till tidigare versioner av vårdprogrammet:
Sofia Heyman, specialistläkare, Hematolog- och Onkologkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, Laura Husso, patientrepresentant, Karin Fjordén, med.dr Specialistläkare, Skånes universitetssjukhus RCC Syd.

24.4 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 gruppens jävsdeklarationer kan erhållas från Regionalt cancercentrum Uppsala-Örebro.

Daniel Molin har varit nationell huvudprövare i kliniska studier för Merck och Takeda och Ingemar Lagerlöf har varit prövare i kliniska studier för Nanovector, Janssen och Takeda. RCC:s samverkansgrupp har bedömt att uppdragen inte påverkar arbetet med vårdprogrammet. Övriga medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv.

24.5 Vårdprogrammets förankring

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

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 professioner.

<Lista läggs in efter remissrundan>

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.

BILAGA 1

Kvalitetsdokument för patologi

För information kring hematologisk patologi, se www.svfp.se.

BILAGA 2

Patientinformation

Allmänt

Hodgkins lymfom är en cancersjukdom som uppstår i celler som tillhör det lymfatiska systemet. Sjukdomen drabbar oftast unga vuxna, men kan även drabba barn och äldre. Trots att Hodgkins lymfom är en allvarlig sjukdom finns det effektiv behandling i form av cytostatika och strålbehandling. Det gör att de allra flesta blir friska efter behandlingen.

Det vanligaste symtomet är att en eller flera lymfkörtlar svullnar upp, oftast på halsen eller i armhålorna. En del patienter vänder sig till vården för att de blir andfådda eller har hosta, och en del söker vård pga. viktnedgång, långvarig feber eller svettningar nattetid. Dessa senare symtom kallas för B-symtom. Klåda kan också vara ett besvärande symtom.

Orsakerna till Hodgkins lymfom är till stor del okända. Dock kan ett nedsatt immunförsvar (t.ex. pga. HIV infektion eller tidigare genomgången transplantation) vara en riskfaktor. En del reumatiska sjukdomar kan också öka risken något.

Det finns inga starka samband mellan livsstilsfaktorer och insjuknande i Hodgkins lymfom, förutom en lätt ökad risk hos rökare.

Det finns en viss ärftlighet, men risken är mycket liten och ingen kontroll av dina släktingar rekommenderas.

Utredning

För att säkerställa att det rör sig om Hodgkins lymfom behöver vi ett vävnadsprov från en av de förstorade lymfkörtlarna. Detta gör vi genom att antingen ta bort hela körteln eller en del av den. Om körtlarna sitter mer svåråtkomligt kan vi ta vävnadsprovet via en nål.

Nästa steg blir att ta reda på hur utbredningen av sjukdomen ser ut i kroppen. Det innebär oftast att vi gör en PET-DT-undersökning, dvs. en kombination av två undersökningar. I den första (datortomografi eller DT) tittar vi på utseendet och storleken av körtlarna i kroppen, och i den andra (PET) undersöker vi aktiviteten i de förstorade körtlarna.

Behandling

Behandlingen beror på utbredningen i kroppen och förekomsten av vissa riskfaktorer:

1. Om sjukdomsutbredningen är begränsad:
   2 eller 4 månaders cytostatikabehandling (ABVD) följt av strålbehandling.

2. Om sjukdomen är utbredd:
   Oftast 4–6 BEACOPP-kurer, men ibland kan 6 ABVD-kurer övervägas.
   Vid utbredd sjukdom gör vi en ny PET-DT-undersökning efter 2 kurer. Resultaten av denna undersökning styr den fortsatta behandlingen.

3. Du kan också erbjudas behandling inom ramen för en klinisk studie, med nya kombinationer av läkemedel eller strålbehandling med protoner.

ABVD eller AVD

ABVD och AVD är kombinationer av cytostatika, dvs. cellgifter, som ges på dagvårdsavdelningen var 14:e dag. Behandlingen ges intravenöst (direkt i blodet), ofta via en kateter på bröstkorgsväggen eller i armen. Varje behandling tar ca 2–3 timmar.

Patienter som är äldre än 60 år har svårt att klara fler än 2 ABVD-kurer. Efter 2 kurer tar man därför bort bleomycin och fortsätter behandlingen med AVD.

BEACOPP

BEACOPP är en cytostatikakombination som ges både som intravenöst dropp på dagvårdsavdelningen och som cytostatikatabletter hemma. Ett något längre dropp ges första dagen i första veckan (3–4 timmar) och ett mycket kort dropp ges 1–2 veckor senare. Dagarna däremellan tar du cytostatikatabletter hemma enligt ett speciellt schema. 2–3 veckor efter första droppet startar kur 2.

Biverkningar

Allmänna råd:

- Fysisk aktivitet: Det är viktigt att du fortsätter motionera och röra på dig i den utsträckning du orkar. Både illamåendet och trötttheten minskar och du återhämtar dig fortare när behandlingen är avslutad.
- Alkohol: Du bör inte dricka alkohol under de dagar du får cytostatikabehandling.
- 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.

Det finns ett antal vanliga biverkningar som vi beskriver lite närmare här.

Illamående

En vanlig biverkan av cytostatika är illamående. Det finns dock bra mediciner som dämpar illamåendet. Dessa mediciner får du före behandlingen och du har också dessa tabletter hemma att ta om det behövs dagarna efter behandlingen.

Låga blodvärden och infektionskänslighet

En annan vanlig biverkan är att du blir infektionskänslig och får låga blodvärden. Det beror på att behandlingen påverkar benmärgens celler så att de röda blodkropparna (Hb) och de vita blodkropparna (LPK) sjunker. Benmärgens celler är en frisk vävnad som hinner nybilda sig tills det är dags för en ny behandling, men ibland kan man behöva hjälpa nybildningen av vita blodkroppar med en spruta som tas under några dagar. När de röda blodkropparna ligger lågt (lågt blodvärde) blir du ofta tröttare än vanligt, och brist på vita blodkroppar gör att du blir mer mottaglig för infektioner.

Hör av dig till din behandlande mottagning eller avdelning (även kvällar och helger) om du får feber (över 38,5 °C) eller hosta. Då kan du behöva behandling med antibiotika som tabletter eller som dropp direkt till blodet.

Trombocyter (eller blodplättar) finns också i benmärgens celler, och de kan tillfälligtvis bli färre efter behandlingen. Följden är att du blöder lättare.

Allmänna råd för att undvika infektion:

- Var noggrann med handhygienen. Det gäller både dig själv och dina närstående.
- Träffa gärna folk – men undvik infekterade personer.
- Undvik gärna folksamlingar och köer om det går, speciellt under influensatider.
- Undvik att vistas i närheten av husrenoveringar eller ombyggnationer, och undvik att gräva i jord. I byggdamm och jord kan det finnas svampsporer som kan ge farliga infektioner när du är infektionskänslig.
- Om du kommer i kontakt med någon som är smittad med vattkoppor – ta snarast kontakt med din läkare för diskutera eventuella åtgärder. Vattkoppor kan vara farligt för dig. Risken att du blir sjuk är dock liten om du har haft vattkoppor tidigare eller om du har förebyggande virusprofylax (valaciklovir).

Tappa håret

Cytostatika gör att du tappar hår, men alla tappar inte allt sitt hår. När behandlingen är färdig växer håret långsamt ut igen. Alla får ersättning från regionen för att prova ut en peruk.

Kemisk lunginflammation

I både ABVD- och BEACOPP-behandlingen ingår bleomycin, och det kan i sällsynta fall ge en kemisk lunginflammation. Det är därför viktigt att säga till om du blir ovanligt trött och andfådd eller får hosta. Risken för kemisk lunginflammation ökar om du behandlas med höga syrgastryck. Om du behöver sövas ska du därför alltid meddela narkosläkaren att du har behandlats med bleomycin. Detta gäller under behandlingstiden och ca 5 år framåt.

Bleomycin kan också ge mörka märken i huden om du river dig, t.ex. kliar dig med vassa naglar. Dessa märken kan finnas kvar under lång tid, så klia dig försiktigt!

Stickningar och domningar

Vissa cytostatika kan ge biverkningar från de yttre nervändarna i form av stickningar och domningar i fingrar och fötter. Om du får stora besvär kan läkarna behöva justera cytostatikadoserna. Besvären brukar gå tillbaka efter avslutad behandling, men hos en del försvinner inte besvären helt.

Påverkad sexualitet

Hos kvinnor kan menstruationerna bli oregelbundna och även upphöra helt under cytostatikabehandlingen. Detta kan leda till besvär i form av värmevallningar och svettningar. Efter avslutad behandling återfår de flesta regelbunden mens. Underlivets slemhinnor kan bli sköra och torra.

Dessutom kan illamående, trötthet och eventuellt håravfall påverka sexualiteten hos både kvinnor och män.

Män bör använda kondom eftersom cytostatika kan finnas kvar i sperma i upp till 24 timmar efter behandlingen.

Infertilitet

Efter avslutad ABVD-behandling kan de allra flesta få barn, både kvinnor och män. Hos kvinnor finns det dock en risk att den fertila perioden blir kortare, eftersom det finns en ökad risk för att gå tidigare i klimakteriet.

Efter BEACOPP-behandling är risken för infertilitet större för båda könen.

Din läkare kommer att diskutera risken för infertilitet med dig och om det är lämpligt att frysa ägg eller spermier före behandlingen.

Trötthet

Cytostatikabehandlingen gör ofta att du blir trött, speciellt en bit in i behandlingen. Det är viktigt att du fortsätter att göra det du tycker är roligt, röra på dig och leva så vanligt som möjligt de dagar du inte får behandling.

Känslig hud

Huden är känsligare än vanligt efter cytostatikabehandlingen, så var försiktig med solen. Detta gäller även solarium.

Mag- och tarmbesvär

Förstoppning är en vanlig biverkning under cytostatikabehandling. Den kan orsakas av läkemedel mot illamående (exempelvis ondansetron), av morfinpreparat eller av att du rör dig mindre. Fysisk aktivitet kan hjälpa, och det finns också flera olika läkemedel som din läkare kan förskriva.

Strålbehandling

Om du behöver strålbehandling börjar den ca 3 veckor efter den sista cytostatikakuren. Innan behandlingen börjar blir du kallad till strålbehandlingsavdelningen på ett förberedande besök. Behandlingen ges varje vardag i 2–4 veckor, och varje behandling tar ungefär 15–20 minuter.

Biverkningarna beror på vilket område som strålbehandlas, och du får mer information från din läkare före strålbehandlingsstarten.

Uppföljning

1–2 månader efter att du avslutat din cytostatika- eller strålbehandling görs en uppföljande röntgenkontroll, och det är vanligtvis den sista röntgenkontrollen. Du kommer att gå på återbesök ungefär var 3:e månad under det första året, och sedan mer sällan i upp till cirka 2 år efter avslutad behandling. Om du har fått strålbehandling kan besöken fortsätta även efter 2 år.

BILAGA 3

Sammanfattning av cancerbehandling

Diagnos: _____

Datum för diagnos: _____

Plats för tumör/tumörlokal:

_____

_____

Behandlingsprotokoll: _____

Kirurgi:	Ja	Nej	Datum
Cytostatikabehandling:	Ja	Nej	Datum: fr.o.m.–t.o.m.

Preparat	Totaldos
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Strålbehandling	Ja	Nej	Datum: fr.o.m.–t.o.m.

Lokal	Dos	/dygn	Totaldos
_____	_____		_____
_____	_____		_____
_____	_____		_____

Högdosbehandling med stamcellstransplantation Ja ___ Nej ___

Datum: _____

Stamceller:

Egna från syskon från släkting från obesläktad givare

Förberedande behandling:

Preparat	Totaldos
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Riskorgan:	Risker/planerad uppföljning
Hjärta	_____
	_____
Lungor	_____
	_____
Sköldkörtel	_____
	_____
Bröst	_____
	_____
Fertilitet	_____
	_____

Att tänka på inför framtiden:

Rök inte! Rökning ökar risken för de flesta sena biverkningar av cancerbehandling.

Motion och hälsosam kost minskar risken för sjukdomar i hjärta och blodkärl.

Övrigt:

_____
_____
_____
_____
_____

Om du har frågor, kontakta: _____

BILAGA 4

Radiotherapy protocol for Hodgkin Lymphoma

Protocol date: Version 2-2020-10-05

The Swedish Proton Radiotherapy Group, Diagnosis Hodgkin Lymphoma

Working group:

Christina Goldkuhl
Sahlgrenska University Hospital
Christina.Goldkuhl@vgregion.se

Anna Bäck
Sahlgrenska University Hospital
Anna.Back@vgregion.se

Anneli Edvardsson
Skåne University Hospital
Anneli.Edvardsson@skane.se

Marika Enmark
Skåne University Hospital
Marika.Enmark@skane.se

Annika Hall
Skandionkliniken
Annika.Hall@skandion.se

Daniel Molin
University Hospital Uppsala
Daniel.Molin@igp.uu.se

Ola Norrlid
University Hospital Uppsala
Ola.Norrlid@akademiska.se

Ingela Raunert
Sahlgrenska University Hospital
ingela.raunert@vgregion.se

Maret Sooaru
Sahlgrenska University Hospital
Maret.Sooaru@vgregion.se

Radiotherapy protocol for Hodgkin Lymphoma

Patients with Hodgkin lymphoma have a very favorable prognosis. In limited stages, with and without risk factors, patients are treated with a short course of chemotherapy followed by radiotherapy. In advanced stages chemotherapy is usually given alone, except in rare cases where there is a PET positive remnant after treatment.

With a favorable prognosis and long life expectancy, patients may be at risk of developing late treatment adverse effects from radiotherapy. Therefore it is important to minimize radiation dose to normal tissue.

This is a description of the radio therapeutic part of the Hodgkin lymphoma treatment for both photon- and proton therapy. The protocol can also be used for primary mediastinal B-cell lymphoma, with several features in common with Hodgkin lymphoma, and for other lymphomas, but often with other doses and fractionation.

Patient pre-treatment preparation

Due to the localization of the target, different immobilization devices can be used.

- Targets in the neck and supraclavicular fossae
  A thermoplastic five point mask-mould or equivalent immobilization device ensuring satisfying reproducibility shall be used for supine patient position.

- Targets in the mediastinum
  Arms should preferably be akimbo, i.e. arms placed on the hips with elbows bowed outward, or placed on the sides of the body, gripping indexed handles. To be able to use frontal fields the chin should be slightly elevated. Deep inspiration breath hold (DIBH) can be beneficial for targets in mediastinum (8). If DIBH is not used a 4DCT must be performed to ensure that the motions are within limits for proton therapy. Patients suitable for proton therapy but not eligible for DIBH should preferably be immobilized with a thermoplastic three or five point mask-mould or equivalent immobilization device ensuring satisfying reproducibility.

- Targets in the abdomen
  Arms can be either above the head or on the chest due to target location (should not be “in field”).

Appropriate leg/foot support shall be used for all patients. The patient reference coordinate system can be defined by using pen markers or tattoos. Specific demands for proton therapy on fixation devices: materials used must not disturb or make the dose distributions uncertain, particularly regarding range. Identical fixation must be used for imaging and treatment.

Pre-treatment imaging

For proton and photon treatment planning, dose calculations must be performed on a CT study without contrast. Therefore a native CT study should be performed before any contrast enhanced study. The CT scanning protocol must be validated for protons and photons. For better target definition, CT imaging with i.v. contrast agent could also be performed. If a contrast-CT is performed the patient should be positioned in the same way as on the CT without contrast. The CT slice thickness should not exceed 5 mm for photons and 3 mm for protons. Treatment in DIBH is recommended. The advantage of treatment in DIBH is not only a reduction of target motion but also anatomical advantages. The lung volume increases, the mediastinum gets narrower and the heart is pulled caudally which may translate into a reduction of dose to healthy tissue. If DIBH is not possible a 4DCT is recommended for photons and mandatory for protons in order to determine movements of the target. If target movements exceed 5 mm in thorax, treatment with scanned protons is not recommended unless DIBH is used. Target motion is measured in a centrally located point along the anterior-posterior (AP), superior-inferior (SI) and left-right (LR) axes. A visual assessment of the 4DCT is also done to eliminate the risk of an excess motion in one part of the target volume.

- Treatment in DIBH
  A CT scan without i.v contrast agent including total lung volume in DIBH (CT-DIBH) should be performed. A CT-DIBH with i.v. contrast could also be performed for more accurate target definition.
  To evaluate anatomical DIBH variations (inter breath-hold variations), it´s recommended to acquire two additional CT-DIBH during the planning CT simluation. The CT-DIBH must be performed with low-dose CT protocols (7, 8).

- Treatment in free breathing (FB)
  If the DIBH is not possible a CT in free breathing (CT-FB) without i.v contrast and a 4DCT including the target area with sufficient margins should be performed. Alternatively, if it is possible to create an average CT image for planning from the 4DCT acquisition, the CT-FB scan without contrast can be omitted.

For structure delineation, it is preferred that the diagnostic FDG-PET/CT is performed with the patient immobilized for radiotherapy using a flat table top and a head and neck support. The image sets from the different modalities should be registered in the treatment planning system.

Specification of treatment prescription

Volume specification

The recommendations made by ICRU (ICRU Report 83 2010 (2)) shall be followed. The volumes shall be delineated with tissue specific window level. For protons, if DIBH is not used, the target volumes must be delineated in the different respiratory phases, creating internal target volume(s) (ITV) according to applied technology at the department. Delineation of organs at risk (OARs) in different respiratory phases is optional. All naming of structures should follow the recommendations from the Swedish Radiation Safety Authority (SSM 2016:18 (5)). The target definition is based on the ILROG guidelines (Maraldo *et al* 2015 (4)).

- The gross tumor volume(s) (GTV) is the same for photons and protons and is defined if there is a visible tumor remnant before radiotherapy.

- The clinical target volume(s) (CTV) is the same for photons and protons and is determined by the tumor extent at the prechemotherapy FDG-PET/CT. The CTV is limited laterally by the borders of the affected lymph node area and anatomical barriers. Craniocaudally no extra margin is added if the anatomical registration between the prechemotherapy FDG-PET/CT and the treatment planning CT is satisfactory. An extra margin of approximately 1 cm is otherwise added craniocaudally.

- When a 4DCT is performed the ITV includes the CTV in all different respiratory phases and is the same for photons and protons. ITV is not necessary to outline in sites that are unlikely to change shape and position during treatment. When DIBH is used the ITV encompasses information from multiple CT-DIBH taking the inter-breath-hold variation into account.

- The planning target volume(s) (PTV) is defined for photons and is a geometric expansion of CTV or ITV to take into account for uncertainties in immobilization, daily patient positioning and image registration. The PTV margin must be determined locally according to the locally estimated uncertainties mentioned. For example, the PTV margin for photons is often 0.3-0.5 cm in all directions when a thermoplastic five point mask-mould or equivalent immobilization is used and 0.5-1 cm for targets in the mediastinum, thorax and abdomen, depending on the geometric precision of the applied technology. For protons, a PTV will be defined by the same principles as for photons and used for prescribing and reporting dose according to the recommendations of ICRU (2). During treatment optimization help structures with customized margins to the CTV can be created in order to include range uncertainties and to ensure homogeneous and robust dose delivery to the CTV.

- All possibly involved OARs must be identified and delineated, in particular: SpinalCord, Parotid_L, Parotid_R, Submandibular_L, Submandibular_R, Thyroid, Esophagus, Heart, ValvularPlane, A CoronaryD-L, Kidney_L, Kidney_R, Lung_L, Lung_R, LungTotal, Breast_L, and Breast_R.

- For protons, artifacts in the tissue as well as clips, markers, etc. must also be contoured and replaced with appropriate Hounsfield unit (HU).

Absorbed dose prescription

- The prescribed absorbed dose should be specified to a dose reference point/volume.

- For proton therapy, the dose prescriptions should be in both physical dose and in relative biological effectiveness absorbed dose (RBE-weighted) and with dose–volume constraints specified accordingly (See ICRU 78 (2007) (2) for naming conventions on reporting RBE-weighted absorbed dose). The RBE value/model 1.10 should be used.

- For treatment planning optimization, physical and/or biological dose-volume objectives and constraints shall be prioritized according to table 1.

Fractionation and treatment time

- Radiotherapy is in primary treatment either given daily, 5 days/week with the normal fractionation scheme with 17 fractions of 1.75 Gy (RBE), i.e. total 29.75 Gy (RBE) or with 10 fractions of 2 Gy (RBE) to a total of 20 Gy (RBE). The prescribed dose at relapse and palliative treatment may vary. A boost can be given but due to different protocols and response the fractionation scheme can vary.

- Interruption due to holidays, equipment failure etc. should not exceed 4 consecutive days. Overall treatment time should not exceed the planned with more than one week. For proton patients a backup photon plan should be used if the interruption exceeds 4 days.

Relation to other concomitant therapies

- Radiotherapy is given after chemotherapy and should start approximately 3-4 weeks after completion of chemotherapy.

Table 1. Prioritized dose volume objectives and constraints expressed in EQD_2 (9, 10). RBE value/model 1.10 is used.

Priority	Volume	Objective/constraint in biological doses Gy (RBE)	Objective/constraint in physical doses Gy
1	Spinal cord	$D_{0.5cc}$ ≤ 48 Gy (RBE)	$D_{0.5cc}$ ≤ 43.6 Gy
2	GTV	$D_{100\%}$ ≥ 98%	$D_{100\%}$ ≥ 98%
3	CTV	$D_{98\%}$ ≥ 95%	$D_{98\%}$ ≥ 95%
4	PTV[1]	$D_{2\%}$ ≤ 105% $D_{98\%}$ > 95%	$D_{2\%}$ ≤ 105% $D_{98\%}$ > 95%
5[2]	Bilateral Kidneys	Mean dose<15-18 Gy (RBE) $V_{12\ Gy\ (RBE)}$ <55% $V_{20\ Gy\ (RBE)}$ <32% $V_{23\ Gy\ (RBE)}$ <30% $V_{28\ Gy\ (RBE)}$ <20%	Mean dose<13.6-16.4 Gy $V_{10.9\ Gy}$ <55% $V_{18.2\ Gy}$ <32% $V_{20.9\ Gy}$ <30% $V_{25.5\ Gy}$ <20%
	If mean dose to 1 kidney >18 Gy	$V_{6\ Gy\ (RBE)(remaining\ kidney)}$ <30%	$V_{5.5\ Gy\ (remaining\ kidney)}$ <30%
	ValvularPlane	$V_{30\ Gy\ (RBE)}$ as low as possible	$V_{27.3\ Gy}$ as low as possible
	A CoronaryD-L	$D_{2\%}$ as low as possible	$D_{2\%}$ as low as possible
	Heart	$D_{2\%}$ as low as possible $V_{15\ Gy\ (RBE)}$ as low as possible Mean dose < 5 Gy(RBE)[1]	D2% as low as possible $V_{13.6\ Gy}$ as low as possible Mean dose < 4.6 Gy[3]
	Breast_L and Breast_R (women < 30 years)	$V_{2.5\ Gy\ (RBE)}$ as low as possible $V_{20\ Gy\ (RBE)}$ as low as possible Mean dose < 4 Gy(RBE)[3]	$V_{2.3\ Gy}$ as low as possible $V_{18.2\ Gy}$ as low as possible Mean dose < 3.6 Gy[3]
	LungTotal	$D_{2\%}$ as low as possible $V_{5\ Gy\ (RBE)}$ <55% $V_{5\ Gy\ (RBE)}$ as low as possible $V_{20\ Gy\ (RBE)}$ < 30% $V_{20\ Gy\ (RBE)}$ as low as possible Mean dose < 10 Gy(RBE)[3]	$D_{2\%}$ as low as possible $V_{4.5\ Gy}$ <55% $V_{4.5\ Gy}$ as low as possible $V_{18.2\ Gy}$ < 30% $V_{18.2\ Gy}$ as low as possible Mean dose < 9.1 Gy[3]
	ValvularPlane	$D_{2\%}$ as low as possible	$D_{2\%}$ as low as possible
	Muscle	$D_{2\%}$ as low as possible	$D_{2\%}$ as low as possible
	Thyroid	$D_{2\%}$ as low as possible	$D_{2\%}$ as low as possible
	SalivaryGlands	$V_{26\ Gy\ (RBE)}$ < 40% $V_{30\ Gy\ (RBE)}$ as low as possible	$V_{23.6\ Gy}$ < 40% $V_{27.3\ Gy}$ as low as possible
	Esophagus	$D_{2\%}$ as low as possible $V_{34\ Gy\ (RBE)}$ < 50%	$D_{2\%}$ as low as possible $V_{30.9\ Gy}$ < 50%
	Body	$D_{0.5cc}$ ≤ 110%	$D_{0.5cc}$ ≤ 110%

[1] Dose volume objectives and constraints to PTV may be disregarded if other strategies like robust optimization are used to ensure CTV coverage.
[2] The dose volume objectives and constraints of priority 5 is listed in an order of recommendation, however, for each patient, the responsible physician decides how the individual priority among the structures with priority 5 should be employed during treatment plan optimization.
[3] Ideal

Treatment planning and delivery

Treatment technique

- The radiation treatment can be given with photons (3DCRT/IMRT/VMAT) or protons.

Dose computation and optimization

- Dose calculation
  - Reference dosimetry is carried out according to the IAEA report TRS 398 (2000) (1).
  - The absorbed dose in the patient geometry shall be calculated by using validated algorithms.
  - The calculation grid shall be at a maximum of 3 mm.

- In order to facilitate the optimization procedure, help structures and volumes may be defined.

- For proton treatments, see treatment planning and optimization guidelines in the Skandion Clinic treatment planning instruction manual (Delprocess 5).

- When DIBH is used see "Riktlinjer för andningsanpassad protonstrålbehandling av Hodgkin lymfom"(8).

Treatment plan evaluation

- A robustness test should be performed for each proton treatment in 12 test cases according to the recommendations in the Skandion clinic treatment planning instruction manual. Tolerance levels that should be fulfilled in the robustness test for treatments with the prescribed dose of 29.75 Gy (RBE) are described in table 2.

Table 2. Tolerance levels that should be fulfilled in the robustness test. RBE value/model 1.10 is used.

	Tolerance levels
CTV: all test cases	$D_{90\%} \geq 95\%$
CTV: for at least 10 of 12 robustness test cases	$D_{98\%} \geq 95\%$
GTV: all test cases	$D_{100\%} \geq 98\%$
Spinal cord: all test cases	$D_{0.5cc} \leq 48$ Gy (RBE)
DVH parameters of OARs used for definition of objectives and constraints (table 1)	According to clinical judgement

Image guided and adaptive treatment delivery

- Repainting or other motion mitigating techniques could be considered.

- The position of the patient shall be verified based on MV imaging, CBCT, in-room CT, kV imaging and/or surface imaging.
  - For photons, the position of the patient shall be verified daily or at least the first 3 days and then at least weekly during the treatment. A statistical analysis shall be performed after the first 3 treatments. Based on the analysis, the treatment delivery shall be adapted according to protocol for corrective action. In case of DIBH and/or VMAT, the position should be verified before each treatment.
  - For protons daily imaging is required.
  - The additional absorbed dose contribution due to imaging procedures should not exceed 0.1 Gy for the whole treatment.

- A new CT (for proton treatments without DIBH in the thoracic region both 3D- and 4DCT) should be performed after one week with the possibility of adaptive re-planning if the difference between the dose distribution of the original treatment plan and the dose distribution based on this new CT is not in accordance with the tolerance levels specified for the robustness test (see table 2) A new assessment, individually for each patient, is made to determine whether additional CT scans are needed during the course of the treatment.

- When DIBH is used see "Riktlinjer för andningsanpassad protonstrålbehandling av Hodgkin lymfom"(8).

In-vivo dosimetry

- The absorbed dose to the patient shall be estimated based on in vivo measurements according to clinical routine procedures.

- If in-vivo dosimetry is not applicable, pre-treatment patient specific quality assurance (QA) must be performed.

Quality Management

Preparatory

- For protons, a new CT scan in DIBH or a 4DCT for patients not eligible for DIBH should be performed at the proton center prior to treatment to verify the calculated dose distribution. The tolerated difference between the dose distribution of the original treatment plan and the dose distribution based on this new 3DCT should be in accordance with the tolerance levels of the robustness test (see table 2).

Pre-treatment specific dosimetry

- For IMRT/VMAT or proton treatment techniques, or if in-vivo dosimetry is not applicable, pre-treatment patient specific quality assurance (QA) must be performed based on independent calculations or measurements, for IMRT/VMAT treatments according to Swedish recommendations (6) and for proton treatments according to the clinical routine procedures at the Skandion clinic.
  - Acceptance criteria should be determined locally according to the equipment and QA procedure used and should for protons fulfill dose tolerance levels in accordance with the tolerance levels specified for the robustness test (see table 2).
  - In case a plan is not passing the acceptance criteria, the reasons shall be further analyzed, and replanning/change of technique shall be considered.

References

1. International Atomic Energy Agency. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy. An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water. *IAEA TRS 398 2000*
2. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording and Reporting Proton-Beam Therapy. *ICRU Report 78 2007*
3. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). *ICRU Report 83 2010*
4. Maraldo M V, Dabaja B S, Filippi A R, *et al* Radiation therapy planning for early-stage Hodgkin lymphoma: experience of the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015; 92(1): 144-152*
5. Montelius Anders, *et al*. En standardiserad svensk nomenklatur för strålbehandling. *Strålsäkerhetsmyndigheten Rapport SSM 2016:218 (2016).* *Available from www.stralsakerhetsmyndigheten.se*
6. Olofsson J, Gustafsson M, Isacsson U, Olevik-dunder M, Westermark M, Benedek H och Hållström P. Strategier vid kvalitetssäkring av intensitetsmodulerad strålbehandling. Svensk förening för radiofysik Rapport 2014:1 (2014). *Available from http://www.radiofysik.org/*
7. Chang Joe Y., et al Consensus Guidelines for Implementing Pencil-Beam Scanning Proton Therapy for Thoracic Malignancies on Behalf of the PTCOG Thoracic and Lymphoma Subcommittee. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017; 99(1): 41-50.*
8. "Riktlinjer för andningsanpassad protonstrålbehandling av Hodgkin lymfom". Guidelines for implementing DIBH-PBS from a national working group within the Skandion framework. 2018. *Available from Skandion quality system RMT+.*
9. Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the international lymphoma radiation oncology group (ilrog) guidelines. *Blood 2018: blood-2018-03-837633.*
10. Pinnix CC, Smith GL, Milgrom S, *et al*. Predictors of radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92(1):175-182.*

History of versions

Page/item	Corrections	Version/Date
Table 1	Spinal cord maximum dose volume changed from 2% to 0.5cc GTV constraint changed from $D_{100\%} \geq 100\%$ to $D_{100\%} \geq 98\%$ Heart, mean dose constraint added Breast, mean dose constraint added Lung, mean dose constraint added Body constraint $D_{0.5cc} \leq 110\%$ added	Version 2- 2020-10-05
Table 2	Tolerance level for robustness tests: GTV changed from 10 of 12 $D_{98\%} \geq 100\%$ to all test cases $D_{98\%} \geq 100\%$ Spinal cord changed to $D_{0.5cc} \leq 48$ Gy (RBE)	

BILAGA 5

Bleomycinkort

Framsida:

Bleomycinkort

Din behandling gavs t.o.m.:_____

Sjukhus:_____

Baksida:

Du har under din cancerbehandling fått ett läkemedel som heter BLEOMYCIN.

Detta kan, speciellt i kombination med syrgas, ge ökad risk för lungbiverkningar.

Försiktighet med syrgastillförsel rekommenderas därför under behandlingen och upp till ca 5 år efter avslutad behandling.

Om du trots allt behöver syrgas ska du alltid få detta, men lägsta möjliga syrgaskoncentration rekommenderas.

Före ev. sövning är det viktigt att du informerar narkosläkaren om ovanstående.

Undvik också djuphavsdykning under ca 5 år efter behandlingen.



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