Region Stockholm

7

Yttrande över remiss – Reviderat vårdprogram för aggressiva B-cellslymfom från RCC i samverkan

VKN 2020-0193

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

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2021-01-07

VKN 2020-0193

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Reviderat vårdprogram för aggressiva B-cellslymfom från RCC i samverkan

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum (RCC) i samverkan har publicerat en remissversion av reviderat nationellt vårdprogram för aggressiva B-cells 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 RCC i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Förslag på nationellt vårdprogram för aggressiva B-cells lymfom

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

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

Förvaltningens motivering till förslaget

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

Vårdprogrammens rekommendationer baseras inte på regionernas tillgängliga resurser och tar inte hänsyn till horisontell prioritering mellan cancerpatienter, eller mellan cancerpatienter och andra patienter utifrån den etiska plattformen. Utökade resursbehov åligger varje region att prioritera och resurssätta. Vårdprogrammen revideras årligen med fyra fasta remisstider årligen med totalt 2 månaders remisstid.
Blodcellscancerformen aggressiva B-cellslymfom drabbar omkring 600 patienter årligen och omkring 200 ytterligare patienter behöver behandling för återfall.

Överväganden
Det reviderade vårdprogrammet har en sporadisk och delvis saknad presentation av evidensgradering. Vårdprogrammet föreslår nya dyrare läkemedelsterapier. Polatuzumab vedotin användning skulle omfatta omkring 3-4 patienter/år för en kostnad om 400 000 per patient och en årlig totalkostnad om 2 miljoner. Kostnaden för regionen skattas till ca 8-12 miljoner/år vid behandling av 3-4 patienter per år för omkring 2,5-3 miljoner per patient. Konsekvensbeskrivningen saknar länkar för att kunna ta del av underlaget och eventuella begränsningar av patientpopulation.
Den förändrade läkemedelsrekommendationen leder också till ökat behov av vårdplatser för administrering.
Vårdprogrammet föreslår utökad utredning med positronemissionstomografi (PET) vilket utgör en kostnadsökning och konkurrens om en knapp resurs. Regionen har en begränsad tillgång till den tekniska apparaturen samt en problematisk situation avseende tillgången på framtida specialister inom nuklearmedicin.
Vårdprogrammet föreslår flera nya läkemedelsterapier samt utökad utredning som leder till kostnadsökningar utan tydlig motivering utifrån evidens och möjlighet till ekonomisk konsekvensbedömning.
Som sammanvägd bedömning kan regionen inte fullt ut ställa sig bakom förslaget med mindre än att ett mer utvecklat underlag avseende kostnadskalkyl samt evidens för nytta inkommer

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

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

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

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter få för miljön

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

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan

Godkänd av Magnus Thyberg, 2021-01-07

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Den nationella vårdprogramgruppen för aggressiva B-cellslymfom har reviderat det nationella vårdprogrammet. Vi emotser nu tacksamt synpunkter på innehållet.

Ange vem som står bakom svaret, t.ex.

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

Remissvar skickas **senast 2021-02-15** (förlängd svarstid efter beslut 24 november)

Skicka svaret till RCC Syd

Syftet med remissrundan är följande

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

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

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

På vårdprogramgruppens vägnar,

Mats Jerkeman

Ordförande, vårdprogramgruppen för aggressiva B-cellslymfom

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

Datum: 201016

Incidens och prevalens Incidens 600 per år. Data om prevalens saknas.
Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning 600 aktuella för medicinsk behandling initialt, och ca 200 för recidivbehandling, också med läkemedel. Ca 30 patienter erhåller strålbehandling. Kirurgi använd enbart för diagnostiska biopsier.
Huvudsakliga förändringar • Fler patienter, också med aaIPI 2, kommer att rekommenderas högdos metotrexat • CAR-T cells behandling introduceras som ett alternativ för patienter med refraktär sjukdom • Polatuzumab vedotin+ R-bendamustin introduceras som alternativ vid recidiv • FISH för analys av *MYC* och *BCL2* translokation rekommenderas som standardanalys i diagnostiken
Förändringar av verksamhet och organisation Mer vårdplatser kommer att behövas för behandling med högdos metotrexat och CAR-T
Centralisering och decentralisering [ngen förändring jämfört med tidigare
Ökade kostnader -CAR-T : ca 10-15 pat/år. Kostnad inte känd, men anses vara 2,5-3 milj per patient i läkemedelskostnad -Polatuzumab vedotin: ca 20 pat/år. Kostnad ca 400 000 per patient.
Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder Saknas
Etiska aspekter Inga relevanta

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

Aggressiva B-cellslymfom

Nationellt vårdprogram

2020-10-22 Remissversion

REMISSVERSION

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

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

Kapitel 2 ..... **6**
Inledning **6**

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 6
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version 6
2.3 Standardiserat vårdförlopp 7
2.4 Lagstöd 7
2.5 Evidensgradering 8

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

Kapitel 4 ..... **10**
Bakgrund och orsaker **10**

4.1 Diffust storcelligt B-cellslymfom 10
4.2 Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom 10
4.3 Burkittlymfom 11
4.4 Primärt diffust storcelligt B-cellslymfom i CNS 11

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

5.1 Levnadsvanor 13

Kapitel 6 ..... **14**
Ärftlighet **14**

Kapitel 7 ..... **15**
Symtom och tidig utredning **15**

7.1 Symtom och kliniska fynd 15
7.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp 15

Kapitel 8 ..... **16**
Diagnostik **16**

8.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp 16
8.1.1 Röntgenologisk utredning 16
8.1.2 Övrig utredning 17
8.1.3 Performance status (WHO/ECOG) 17
8.2 Registrering 17
8.3 Diagnosbesked 18

Kapitel 9 ..... **20**
Kategorisering av tumören **20**

9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen 20
9.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet 20
9.3 Anamnestisk remissinformation 20
9.4 Patologi 21
9.4.1 Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) UNS 21
9.4.2 Högmalignt B-cellslymfom 22
9.4.3 Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom 23
9.4.4 Primärt diffust storcelligt B-cellslymfom i CNS 23

REMISSVERSION

9.4.5 Burkittlymfom ... 23
9.4.6 Aggressiva B-cellslymfom enligt WHO 2017 ... 24

Kapitel 10 ... 25
Prognosfaktorer ... 25

10.1 Stadieindelning ... 25
10.2 Kliniska prognosfaktorer (IPI) ... 26
10.2.1 CNS-IPI ... 26
10.2.2 Primärt diffust storcelligt B-cellslymfom I CNS ... 26
10.2.3 Kliniska prognostiska markörer som f.n. ej rekommenderas i rutinbruk ... 27
10.3 Biomarkörer ... 28
10.3.1 Ursprungscell ... 28
10.3.2 BCL2 ... 28
10.3.3 MYC och dubbelhit ... 28
10.3.4 Dubbelexpressor-fenotyp ... 28
10.4 Stadieindelning av Burkittlymfom (St Jude) ... 28

Kapitel 11 ... 30
Multidisciplinär konferens ... 30

Kapitel 12 ... 31
Diffust storcelligt B-cellslymfom ... 31

12.1 Patologi ... 31
12.2 Prognosfaktorer ... 31
12.2.1 CNS-IPI ... 32
12.3 Primär behandling ... 32
12.3.1 aaIPI = 0 (patienter <80 år) ... 33
12.3.2 aaIPI = 1 (patienter <80 år) ... 33
12.3.3 aaIPI = 2-3 (patienter <80 år) ... 33
12.3.4 CNS-profylax ... 35
12.4 Särskild behandling för speciella patientgrupper ... 36
12.4.1 Konsoliderande strålbehandling ... 36
12.4.2 Nedsatt allmäntillstånd ... 36
12.4.3 Nedsatt hjärtfunktion ... 36
12.4.4 Ålder >80 år ... 36
12.4.5 Testisengagemang ... 37
12.5 Behandling av återfall ... 37
12.6 Behandling med inriktning mot högdosbehandling med autologt stamcellsstöd ... 38
12.7 Allogen stamcellstransplantation ... 38
12.8 Patienter som inte är aktuella för högdosbehandling ... 39
12.9 Symtomlindrande behandling ... 39
12.10 Behandling av recidiv i CNS ... 39
12.10.1 Recidiv begränsat till CNS ... 39
12.10.2 Recidiv samtidigt i CNS och systemiskt ... 39
12.10.3 Konsolidering efter CNS-recidiv ... 39

Kapitel 13 ... 40
Högmalignt B-cellslymfom ... 40

13.1 Patologi ... 40
13.2 Primär behandling ... 40
13.3 Behandling av återfall ... 40

Kapitel 14 ... 41
Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom ... 41

14.1 Patologi ... 41
14.2 Primär behandling ... 41
14.3 Behandling av återfall ... 41

Kapitel 15 ... 42
Primärt diffust storcelligt B-cellslymfom i CNS ... 42

15.1 Patologi ... 42

REMISSVERSION

15.2 Utredning ... 42
15.3 Prognosfaktorer ... 42
15.4 Primär behandling ... 43
15.4.1 Primärbehandling för yngre patienter ... 43
15.4.2 Primärbehandling för äldre patienter ... 44
15.4.3 Patienter som inte anses tåla högdos metotrexat ... 44
15.4.4 Att tänka på vid behandling av CNS-lymfom ... 45
15.5 Behandling av återfall ... 45

Kapitel 16 ... 46
Burkittlymfom ... 46

16.1 Patologi ... 46
16.2 Stadieindelning ... 46
16.3 Primär behandling ... 47
16.3.1 Riskgruppering enligt BFM (stadium enligt Murphy/ St Jude) ... 48
16.3.2 Behandlingsschema för BFM 2004 ... 48
16.4 Behandling av återfall ... 48

Kapitel 17 ... 49
Övriga former av aggressiva B-cellslymfom ... 49

17.1 T-cells/histiocytrikt storcelligt B-cellslymfom (THRLBCL) ... 49
17.2 Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom – leg type ... 49
17.3 EBV-positivt diffust storcelligt B-cellslymfom UNS ... 49
17.4 EBV-positivt mucocutant sår ... 49
17.5 Diffust storcelligt B-cellslymfom associerat med kronisk inflammation ... 49
17.6 Intravaskulärt storcelligt B-cellslymfom ... 50
17.7 Lymfomatoid granulomatos ... 50
17.8 ALK-positivt storcelligt B-cellslymfom ... 50
17.9 Plasmablastiskt lymfom ... 50
17.10 Primärt effusionslymfom ... 50
17.11 B-cellslymfom, oklassificerbart, med drag intermediära mellan diffust storcelligt B-cellslymfom och klassiskt Hodgkin lymfom (Gray zone lymfom) ... 51

Kapitel 18 ... 52
CAR-T-cellsbehandling vid aggressiva B-cellslymfom ... 52

18.1 Kriterier för CAR-T ... 53
18.2 Remitteringsgång ... 53
18.3 Specifika biverkningar av CAR T-celler ... 54

Kapitel 19 ... 55
Responskriterier ... 55

19.1 PET i behandlingsutvärdering ... 55
19.2 Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom ... 55
19.3 Komplett remission (CR) ... 56
19.4 Partiell remission (PR) ... 56
19.5 Relaps eller progressiv sjukdom (PD) ... 57
19.6 Stabil sjukdom (SD) ... 57

Kapitel 20 ... 58
Understödjande vård ... 58

20.1 Blodprodukter ... 58
20.2 Infektionsprofylax ... 58
20.2.1 Infektionsprofylax efter högdosterapi ... 58
20.2.2 Hepatit B ... 58
20.2.3 Herpesvirus ... 59
20.2.4 Pneumocystis jiroveci ... 59
20.2.5 Allmän svampprofylax (candida etc.) ... 59
20.2.6 G-CSF ... 59

REMISSVERSION

20.3 Infektionsbehandling ... 59
20.4 Tumörlyssyndromprofylax ... 59
20.5 Handläggning av biverkningar relaterade till rituximab ... 60
20.5.1 Sen neutropeni (LON) ... 60
20.5.2 Rituximab-inducerade interstitiella lungförändringar (R-ILD) ... 60
20.5.3 Akuta transfusionsreaktioner ... 60

Kapitel 21 ... 61
Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH) ... 61

21.1 Bakgrund ... 61
21.2 Kliniska och laboratoriemässiga kriterier för malignitetsassocierad HLH ... 62
21.3 Behandling av lymfom-associerad HLH ... 62
21.3.1 Primärbehandling av ”malignitets-triggad HLH” ... 63
21.3.2 Primärbehandling av ”HLH under kemoterapi” ... 63
21.3.3 Långsiktig behandling av lymfomassocierad HLH ... 64
21.3.4 Behandling med cytokinhämmare vid HLH ... 64
21.3.5 Uppföljning av HLH ... 65

Kapitel 22 ... 66
Palliativ vård och insatser ... 66

22.1 Palliativ behandling av patienter med aggressiva B-cellslymfom ... 66

Kapitel 23 ... 67
Omvårdnad och rehabilitering ... 67

23.1 Kontaktsjuksköterska ... 67
23.2 Min vårdplan ... 67
23.3 Aktiva överlämningar ... 67
23.4 Löpande cancerrehabilitering ... 67
23.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående ... 68
23.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering ... 68
23.4.3 Sexualitet ... 68
23.4.4 Fertilitet ... 69
23.4.5 Fysisk aktivitet ... 69
23.4.6 Primärt diffust storcelligt B-celslymfom i CNS ... 69
23.4.7 Hygien och isolering ... 70
23.4.8 Munvård ... 70
23.4.9 Nutrition ... 70
23.4.10 Skötsel av central infart till blodkärl ... 71
23.4.11 Information om biverkningar ... 71

Kapitel 24 ... 73
Egenvård ... 73

24.1 Infektionskänslighet ... 73
24.2 Munhygien ... 73
24.3 Fysisk aktivitet ... 73
24.4 Hud ... 73
24.5 Vaccinationer ... 73
24.6 Feber ... 74
24.7 Nationella riktlinjer ... 74
24.8 Rökning ... 74
24.9 Komplementär och alternativ medicin ... 74
24.10 Alkohol ... 74

Kapitel 25 ... 75
Uppföljning ... 75

25.1 Mål med uppföljningen ... 75
25.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering ... 75
25.3 Självrapportering av symtom ... 75
25.4 Kontroll av återfall ... 76
25.4.1 Uppföljning av patienter i komplett remission ... 76

REMISSVERSION

25.5 Ansvar 77
25.6 Avslut av uppföljning 77
25.7 Livslång symtomkontroll efter avslutad uppföljning 77

Kapitel 26 78
Underlag för nivåstrukturering 78

Kapitel 27 79
Kvalitetsregister 79

27.1 Svenska lymfomregistret 79
27.1.1 Syfte och mål 79
27.1.2 Innehåll 79
27.1.3 Inklusionskriterier 79
27.1.4 Exklusionskriterier 79
27.2 Cancerregistret 80

Kapitel 28 81
Kvalitetsindikatorer och målnivåer 81

Kapitel 29 82
Cytostatikaregimer 82

Kapitel 30 83
Referenser 83

Kapitel 31 95
Vårdprogramgruppen 95

31.1 Vårdprogramgruppens sammansättning 95
31.2 Vårdprogramgruppens medlemmar 95
31.3 Adjungerade medlemmar 96
31.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen 96
31.5 Jäv och andra bindningar 96
31.6 Vårdprogrammets förankring 96

Bilaga 1 97
Kvalitetsdokument för patologi 97

REMISSVERSION

KAPITEL 1

Sammanfattning

I Sverige insjuknar ca 600 personer årligen i aggressiva B-cellslymfom. Huvuddelen av dessa lymfom är av typen diffust storcelligt B-cellslymfom, medan andra undergrupper är mer ovanliga. Om obehandlade, har dessa sjukdomar i allmänhet ett snabbt förlopp, men med dagens behandling är prognosen i många fall god, och syftet med behandlingen är i de flesta fall att bota sjukdomen.

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

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

REMISSVERSION

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Programmet gäller för patienter ≥18 år och täcker följande sjukdomar: diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), primärt diffust storcelligt B-cellslymfom i CNS (PCNSL), Burkittlymfom, samt ett antal mer ovanliga undergrupper.

Follikulära lymfom, grad 3b, liksom lymfom som transformerats från follikulärt lymfom, marginalzonslymfom eller kronisk lymfatisk leukemi, behandlas som DLBCL.

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

Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2015-06-03	Version 1.0 fastställd
2015-08-25	Version 1.1, revision av punkt 11.2
2016-11-23	Version 2.0 fastställd
2018-02-27	Version 3.0 fastställd
2019-09-10	Version 4.0 fastställd
XXXX-XX-XX	Version 5.0 fastställd

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

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Det första svenska nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom (ABCL) publicerades 2006, och har därefter uppdaterats regelbundet av en arbetsgrupp tillsatt av Svenska Lymfomgruppen. Det första vårdprogrammet som utarbetats enligt mall anvisad av RCC publicerades i juni 2015 efter godkännande av RCC-samverkan.

Nytt i denna version, som är den fjärde uppdateringen av ABCL-vårdprogrammet, är framför allt följande:

- Diagnostik, primärbehandling och recidivbehandling ligger nu under respektive diagnos, för att underlätta för läsaren.

REMISSVERSION

- Ett antal undergrupper av aggressiva B-cellslymfom har fått separata rubriker, och ett separat kapitel för mer ovanliga former av ABCL har lagts till
- Ett avsnitt om CAR-T-cellsbehandling har tillagts
- Nya kvalitetsmål har introducerats

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För lymfom finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, gällande från och med år 2016.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

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

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

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

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

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 §).

REMISSVERSION

2.5 Evidensgradering

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

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

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

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

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 studie har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

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

REMISSVERSION

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Målsättningen med detta dokument är att definiera standardbehandling och övrigt omhändertagande av patienter med aggressiva B-cellslymfom.

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

Svenska Lymfomregistret ger oss en möjlighet att utvärdera såväl diagnostik och behandlingsresultat som följsamhet till detta vårdprogram.

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

REMISSVERSION

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

4.1 Diffust storcelligt B-cellslymfom

I Sverige får mellan 500 och 600 individer diagnosen diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) varje år (Svenska lymfomregistret, Rapport 2020). DLBCL utgör cirka 20–25 procent av alla lymfom bland vuxna i västvärlden [1-3]. I utvecklingsländer är andelen högre (WHO 2008). Under andra hälften av 1900-talet ökade incidensen av lymfom markant i många västländer, inklusive Sverige. För hela gruppen lymfom avstannade ökningen i Sverige under 1990-talets mitt, men studier av incidenstrender för lymfomsubtyper visar att DLBCL kan ha fortsatt att öka även efter detta [2, 4]. Orsakerna till den tidigare ökningen av lymfom överlag är ofullständigt kända.

I den senaste WHO-klassifikationen av tumörer i lymfatisk och hematopoetisk vävnad, från 2016, delas DLBCL upp i flera undergrupper[5]. Den allra vanligaste gruppen är den ospecificerade (DLBCL utan närmare specifikation, UNS). Därutöver skiljer man ut flera grupper utifrån bland annat lokalisation (mediastinum, hud, CNS) och histologi (T-cellsrikt, ALK-positivt m.fl.); se vidare särskild del om patologi.

Incidensen av DLBCL ökar med åldern. Majoriteten av patienterna insjuknar efter 60 års ålder och medianåldern för insjuknande är cirka 70 år [2, 4], men sjukdomen förekommer också bland barn och unga vuxna.

Något fler män än kvinnor drabbas (kvoten män:kvinnor är cirka 1,2:1 [4].

Lymfom har en generellt högre incidens hos vita av europeiskt ursprung än hos andra befolkningar. Lymfom förefaller vanligare i mer socio-ekonomiskt utvecklade miljöer [6].

HIV-infektion har klart visats disponera för aggressiva lymfom liksom andra immunbristillstånd såsom efter organtransplantation eller immundämpande behandling av annan anledning. Dessa lymfom är ofta EBV-positiva. I områden i Afrika där Burkittlymfom är vanliga är EBV-infektion en viktig riskfaktor.

Autoimmuna/inflammatoriska sjukdomar predisponerar även för DLBCL, t.ex. reumatoid artrit där graden av inflammation förefaller ha stor betydelse [7]. Andra riskfaktorer är ärftlighet och genetisk variation bla i HLA-området (se också kap 5). Livsstilsfaktorer som kopplats till en ökad risk är övervikt, medan alkohol-intag och solbestrålning snarast associerats med en lägre risk att insjukna (se också kap 5). Rökning och exponering för kemikalier har inte setts påverka risken för DLBCL.

4.2 Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom

Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL) utgör en specifik sjukdomsentitet, som tumörbiologiskt uppvisar släktskap med Hodgkinlymfom, nodulär skleros, och utgår liksom denna sjukdom sannolikt från B-celler i thymus. Den är lokaliserad till främre/övre mediastinum, ofta med bulkig utbredning och med överväxt på pleura och pericardium, samt uppvisar en predilektion för spridning till extranodala organ, särskilt till njurar/binjurar och ibland till lever, pancreas och CNS, men sällan till benmärg. Medianåldern är betydligt lägre jämfört med DLBCL,

REMISSVERSION

ca 35 år, och majoriteten av patienterna är kvinnor. Ca 10 patienter per år diagnosticeras med denna typ av lymfom i Sverige.

4.3 Burkittlymfom

Tre huvudtyper av Burkittlymfom (BL) förekommer:

- endemisk
- immundefektassocierad
- sporadisk

Den endemiska formen förekommer kring ekvatorn, hos barn i förskole- och grundskoleåldern, och är associerad till EBV (> 95 %) och malaria. Nya data från RNA-sekvenseringsanalyser visar även ett samband med herpesvirus, speciellt HHV5 och HHV6 och stöder därmed hypotesen om polymikrobiell genes med kronisk antigen stimulation.

Den immundefektassocierade formen förekommer främst hos patienter med HIV och är också ofta associerad med EBV (25-40%). I motsatsen till andra HIV-relaterade lymfom så brukar BL uppstå när patienterna fortfarande har relativt höga CD4-värden och inga opportunistiska infektioner. Dessutom har incidensen inte avtagit sedan man har effektiv antiretroviral behandling (HAART), en effekt som man däremot kan se hos andra lymfomtyper.

Den BL-typ som oftast förekommer i Sverige, också hos barn, är den sporadiska formen och utgör 1-2% av alla lymfom i västvärlden och USA. Varje år diagnosticeras i Sverige 15–20 vuxna patienter med denna typ av lymfom. En stor majoritet, ca 75 %, är män, och medianåldern är lägre än för de flesta lymfom, < 50 år. Hos vuxna står Burkittlymfom för ca 1 % av alla lymfom, men hos barn (<18 år) är det den vanligaste lymfomtypen. Även hos den sporadiska formen hittar man EBV i 20-30% av alla fall.

Kliniskt handlar det om högproliferativa lymfom med en tumörfördubblingstid på 24 – 48 timmar, varför sjukdomssymtomen utvecklats snabbt, ofta under enbart några veckor. Den endemiska formen uppträder ofta i form av tumörer i huvud-hals-regionen, medan den sporadiska formen oftare presenterar sig i form av en snabbväxande tumör i buken med extranodalt engagemang främst i distala ileum och cekum, ibland med ascites. Engagemang av benmärg och CNS förekommer hos 25 respektive 10 % av patienterna. I ca 30 % handlar det om begränsad sjukdom, stadium I och II, och i 70% om avancerade stadium III och IV. Det är vanligare med lägre stadium hos yngre patienter.

4.4 Primärt diffust storcelligt B-cellslymfom i CNS

Primärt diffust storcelligt B-cellslymfom i CNS (PCNSL) utgör ca 3 % av alla primära hjärntumörer. De är lokaliserade i hjärnparenkym, kranialnerver, meningier, ryggmärg eller intraoculärt, utan perifert engagemang. Hos immunkompetenta individer ses oftast en solitär lesion belägen supratentoriellt och paraventrikulärt men växtsättet är oftast diffust infiltrerande. Multipla lesioner är vanligare hos immunsupprimerade personer. Intraokulär manifestation förekommer hos ca 20 %, men ca hälften av dessa patienter saknar ögonsymtom. Positiv likvorcytologi förekommer hos ca 15 %.

Största riskfaktorn för att drabbas av PCNSL är medfödda immundefekter. Även sekundära immundefekter orsakade av immunhämmande läkemedel efter transplantation, eller infektioner

REMISSVERSION

såsom HIV, ökar risken. Hos immunsupprimerade är PCNSL starkt associerat med EBV, medan detta är ovanligt hos immunkompetenta individer.

I Sverige drabbas ca 50-60 personer per år av PCNSL och medianålder vid insjuknande är ca 65 år. Incidensen verkar öka, främst bland äldre, men detta kan också bero på förbättrade möjligheter att ställa diagnos [8].
Symtomen betingas av lokalisationen i CNS. Vanligt förekommande symtom är minnesstörningar, personlighetsförändring, fokala neurologiska bortfall och epileptiska anfall.

REMISSVERSION

KAPITEL 5

Primär prevention

5.1 Levnadsvanor

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.

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

Rökning förefaller inte öka risken för insjuknande i aggressiva lymfom [9].

Måttlig alkoholkonsumtion förefaller minska risken att insjukna i de flesta lymfomtyper, men data är för närvarande osäkra [10].

Övervikt har i flera studier visat ge en viss ökad risk för insjuknande i DLBCL [11, 12].

Intag av grönsaker har i några studier rapporterats minska risken för lymfom i allmänhet.

HIV-infektion utan adekvat behandling innebär en klart ökad risk för DLBCL, PCNSL och Burkittlymfom.

REMISSVERSION

KAPITEL 6

Ärftlighet

Det är väl känt att individer med en förstagradssläkting (biologisk förälder, syskon eller barn) som insjuknat i lymfom löper en ökad risk att själv insjukna. Högst är risken att insjukna i samma undergrupp av lymfom; vid DLBCL är risken ca 10 gånger högre [13, 14].

Även om den familjära överrisken i sig förefaller stor, måste risken för den enskilde individen bedömas som mycket liten. Därför görs bedömningen att inga riktade åtgärder ska företas för nära släktingar till patienter med aggressiva lymfom.

REMISSVERSION

KAPITEL 7

Symtom och tidig utredning

7.1 Symtom och kliniska fynd

Symtomen vid aggressiva B-cellslymfom uppkommer vanligen under en kort tidsperiod på veckor upp till några månader. Särskilt vid Burkittlymfom uppträder symtomen under en kort tidsrymd. Sjukdomen kan uppträda som tumörer, vanligast i lymfkörtlar, men även i andra organ.

Vanliga debutsymtom är

- förstorade lymfkörtlar
- trötthet
- sjukdomskänsla
- ofrivillig, oförklarad viktnedgång (>10%)
- nattsvettningar
- feber

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

Symtomen vid primärt CNS-lymfom betingas av lokalisationen i CNS. Vanligt förekommande symtom är minnesstörningar, personlighetsförändring, fokala neurologiska bortfall och epileptiska anfall.

7.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp

https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/hodgkins-lymfom/vardforlopp/

REMISSVERSION

KAPITEL 8

Diagnostik

8.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Vid utredning av välgrundad misstanke på malignt lymfom, krävs en kirurgisk biopsi. Materialet kan härröra från lymfkörtel, mjälte, tonsill, benmärg och annan vävnad.

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

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

Mellannålsbiopsi bör undvikas eftersom materialet ofta är inadekvat för säker diagnos, varpå undersökningen måste upprepas, men är ett alternativ i de fall kirurgisk biopsi innebär medicinska risker för patienten. Minst 4 biopsier bör då tas, varav två läggs i formalin, och två i koksaltslösning. Maximalt stor nåldiameter bör också användas, med hänsyn tagen till tumörens lokalisation.

Vid engagemang i thorax förordas thoracotomi alt mediastinoskopi och vid intraabdominellt engagemang, laparoskopisk biopsi.

Finnålscytologi rekommenderas inte för utredning av misstänkt lymfom. Finnålscytologisk undersökning av förstorade lymfkörtlar som uppfyller kriterier för välgrundad misstanke på malignt lymfom skall definitivt undvikas. Vid lymfkörtelförstoring begränsad till ÖNH-regionen (SVF huvud-halstumör) görs dock ibland, i utvalda fall av ÖNH-specialist, finnålscytologi för snabb positiv diagnos av ev cancer.

Vid misstanke om PCNSL bör utredningen ske skyndsamt och stereotaktisk biopsi bör utföras inom en vecka (även om MRT talar för lymfom). Om möjligt bör steroider undvikas eller så låg dos som möjligt eftersträvas innan biopsi genomförs. Vid positiv likvorcytologi kan man avstå från biopsi. Då biopsi ej är möjlig att utföra p g a patientens allmäntillstånd eller tumörens lokalisation kan en god tumörkrympning efter insatta steroider stärka misstanken om PCNSL. Detta är dock ej diagnostiskt!

8.1.1 Röntgenologisk utredning

För stadieindelning utförs PET+datortomografi med kontrast, alternativt datortomografi av hals, thorax och buk med i. v. kontrast.

Fördelarna med att utföra PET+CT är att man erhåller en mer exakt stadieindelning, och att responsbedömningen blir lättare att utföra. Undersökningen kan vara av särskilt värde för att identifiera de patienter som är lågrisk (aaIPI=0), som kan erhålla förkortad kemoterapi. Vi har därför valt att ange PET-CT vid stadieindelning som kvalitetsindikator, med målsättning att detta ska göras i minst 50% av fallen. Svårigheter är att PET-CT är en kostsam undersökning och inte finns tillgänglig vid alla enheter som behandlar lymfompatienter. En utbyggnad av denna verksamhet är därför nödvändig.

REMISSVERSION

8.1.2 Övrig utredning

Övrig utredning bör omfatta:

- Benmärgsaspirat (för cytologi och flödescytometri) och -biopsi (helst > 25 mm). Om PET visar fokalt benmärgsengagemang kan man dock avstå från benmärgsundersökning, liksom om PET inte kan påvisa benmärgsengagemang och patientens blodprover inte inger någon sådan misstanke [15]. Vid Burkittlymfom skall dock alltid benmärgsundersökning utföras
- Hb, LPK, diff, trombocyter, kreatinin, leverstatus, LD, urat, P-proteinprofil, albumin, Ca
- Serologi för HIV, hepatit C och hepatit B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs)
- Burkittlymfom: lumbalpunktion för cytologi, cellräkning och flödescytometri
- Patienter med DLBCL och hög risk för CNS-recidiv (enligt 9.1.5): överväg lumbalpunktion och eventuellt MR hjärna
- Patienter med CNS-nära växt (sinus, epidural): överväg lumbalpunktion och eventuellt MR hjärna
- Angivande av performance status enligt WHO/ECOG (se nedan)
- Vid känd hjärt-kärlsjukdom (även hypertoni) eller hög ålder, överväg ekokardiografi och kontroll av P-NT-proBNP

8.1.2.1 Utredning vid PCNSL

- MR hjärna (med och utan kontrast, diffusionsserier)
- CT thorax-buk/PET-CT
- Lumbalpunktion för cytologi, cellräkning, proteinnivå och flödescytometri
- Neurologstatus
- Mini Mental Test
- Ögonkonsult
- Testispalpation

8.1.3 Performance status (WHO/ECOG)

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

8.2 Registrering

När utredningen slutförts ska patienten registreras i Svenska Lymfomregistret, http://www.cancercentrum.se/inca/19. Detta skall göras så snart som möjligt för att möjliggöra kontinuerlig utvärdering av ledtider och behandling. Observera att transformation från indolent lymfom också ska registreras i lymfomregistret inom ramen för registreringen av det indolenta

REMISSVERSION

lymfomet antingen som en komplettering till tidigare anmälan, eller på behandlings- eller uppföljningsblankett beroende på när transformationen inträffar i förhållande till diagnosen av det indolenta lymfomet. Se även kap 27 Kvalitetsregister.

8.3 Diagnosbesked

Av såväl medicinska som psykologiska skäl är det angeläget med en snabb hantering av diagnostiken, såväl vad gäller väntetid till kirurgisk biopsi, som hanteringen vid patologienheten. Kontaktsjuksköterska eller behandlande läkare bör dock kontakta patienten snarast möjligt efter att remiss anlänt för att ge en preliminär information om kommande planering.

Besked om bekräftad diagnos skall ges i samband med läkarbesök, om möjligt med närstående och kontaktsjuksköterska närvarande. Patienten bör också få skriftlig information om diagnos och planerad behandling, liksom kontaktuppgifter och erbjudande om rehabiliteringsinsatser. Patienten kan med fördel också erhålla information om lokal patientförening, och om webbaserad information, såsom 1177.se. Patienter med minderåriga barn ska erbjudas tid till kurator i samband med diagnosbeskedet.

Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad saklig information. Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre oro [16].

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar.
- Ge praktisk information, t.ex. vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud kontakt med kurator vid behov.
- Bekräfta känslor. Känslor som att ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” bör bekräftas under samtalet.
- Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator vid behov.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.

REMISSVERSION

Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad han eller hon vet om diagnos och planerad behandling. Komplettera därefter med ytterligare information.

REMISSVERSION

KAPITEL 9

Kategorisering av tumören

9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

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

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

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

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

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

9.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Om materialet kan transporteras till patologiavdelningen inom loppet av några timmar läggs materialet i steril fysiologisk koksaltlösning. Provet bör nå laboratoriet så snart som möjligt, helst samma dag, och senast påföljande morgon.

9.3 Anamnestisk remissinformation

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

REMISSVERSION

9.4 Patologi

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

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

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

9.4.1 Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) UNS

DLBCLutgör en heterogen grupp av högmaligna B-cellslymfom (HGBCL) enligt Tabell 1, modiferad efter WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC 2017.

Benämningen DLBCL beskriver den histologiska bilden. Cellerna är stora, växer diffust och uttrycker vanligen B-cellsmarkörer som CD20, CD79 och CD19. Ursprungscellen är en B-cell från germinalcentrum i de sekundära lymffolliklarna eller en cell som passerat germinalcentrum och just påbörjat sin utveckling mot plasmacellsdifferentiering, en s.k. aktiverad B-cell. Genom studier av genuttrycksprofiler från DLBCL har man kunnat urskilja tre huvudgrupper baserat på s.k. ”cell-of-origin”, d.v.s. från vilken normal motsvarighet till ursprungscell som den maligna klonen utvecklats från. Den ena av dessa uppvisar egenskaper gemensamma för B-celler från germinalcentrum i de sekundära lymffolliklarna s.k. GCB-DLBCL med uttryck av CD10 och BCL6. Den andra huvudgruppen uppvisar egenskaper liknande aktiverade B-celler som passerat germinalcentrum och påbörjat sin utveckling mot plasmacellsdifferentiering med uttryck av MUM1 och aktivering av NFκB, s.k. ABC-DLBCL[17]. Båda dessa grupper karaktäriseras av olika genmutationer där GCB-DLBCL ofta uppvisar mutationer i *EZH2* och *GNA13* medan ABC-DLBCL karaktäriseras av mutationer i *CARD11*, *MYD88* och *CD79B*, medan mutationer i *KMT2A* och *TP53* ses vid båda subtyperna. Gemensamt för bägge grupperna är förekomst av somatisk hypermutation, en process som åstadkommer den enorma variabiliteten i IG-generna, men som också slumpmässigt kan ge upphov till mutationer i andra gener. Med genexpression kan man även identifiera en tredje, s.k. oklassificerbar (UC) grupp, medan man med olika immunhistokemiska algoritmer endast kan klassificera i GCB eller ABC subtyp.

Utöver mutationer karakteriseras DLBCL ofta av andra genetiska aberrationer såsom translokationer och kopietalsvarianter (duplikationer/amplifieringar/deletioner).

På senare tid har man även ytterligare kunnat klassificera DLBCL i flera olika molekylära undergrupper baserade på genetiska aberrationer och prognos där Chapuy et al [18] identifierat fem olika distinkta undergrupper och Schmitz et al [19] fyra olika undergrupper med delvis överlappande genetik. Nyligen beskrev Wright et al också en algoritm för identifiering av sju skilda undergrupper[20].

REMISSVERSION

9.4.1.1 Subtypning av DLBCL

För subtypning av DLBCL utförs följande:
Immunhistokemi för exempelvis BCL6, CD10, FOXP1 och MUM1, för klassificering i GCB-DLBCL respektive ABC-DLBCL enligt valfri immunhistokemisk algoritm (WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC 2017).

Nya diagnostiska tekniker är under snabb utveckling för karakterisering av DLBCL. En sannolikt mer exakt metod för GCB/ABC klassificering är tekniker för genuttrycksprofilering, vilka kan utföras på formalinfixerat material, exempelvis Lymph2Cx [21]. Det kliniska värdet av sådan profilering är dock ännu inte klarlagt och används inte i klinisk rutin. Motivet bakom subtypning är att ett antal nya läkemedel specifikt har effekt enbart vid vissa subtyper, t ex lenalidomid och ibrutinib vid ABC-DLBCL.

Ytterligare analyser som är av värde för karaktärisering:

- Immunhistokemi för CD30, CD23, ALK, BCL2, MYC, CD5, cyklin D1, p53, TdT (blastisk morfologi) och Ki-67.
- Angivande av ev kombinerat överuttryck av MYC (>40 %) och BCL2 (>50 %) – s.k. dubbel expressorfenotyp.
- För adekvat klassifikation enligt WHO bör dock utredningen också kompletteras med FISH för påvisande av translokation av *MYC, BCL2* och/eller *BCL6*. Då dessa patienter kategoriseras som högmaligna B-cellslymfom med *MYC* och *BCL2* och/eller *BCL6* rearrangemang s.k. ”dubbel-hit lymfom” och utgör en prognostiskt ogynnsam grupp där man ofta väljer intensifierad behandling. Det finns inga säkerställda sätt att identifiera dessa, men representeras oftare av GCB-DLBCL och s.k. dubbel expressorfenotyp. Däremot finns inga säkra s.k. ”cut-offs” vad gäller hög proliferation mätt med Ki67 eller kombinerat överuttryck av MYC (>40 %) och BCL2 (>50 %). Rekommendationen är därför att utföra FISH i samtliga fall, gärna i samråd med behandlande kliniker.
- *In situ*-hybridisering för EBER. EBV positiv DLBCL utgör en distinkt histopatologisk entitet.

Hos unga patienter med högt uttryck av MUM1, kan utredningen kompletteras med FISH för identifikation av *IRF4*-translokation, vilket identifierar en prognostiskt gynnsam subtyp av DLBCL [22].

MYD88 mutation kan övervägas som tilläggsanalys för att möjliggöra målinriktad behandling med BTK inhibitor

9.4.2 Högmalignt B-cellslymfom

Denna kategori av lymfom indelas i två undergrupper; högmalignt B-cellslymfom UNS, vilket är mycket sällan förekommande, och högmalignt B-cellslymfom med *MYC, BCL2* eller *BCL6* rearrangemang. Den senare benämns ibland som ”double hit” eller ”triple hit” lymfom, då man finner mer än en translokation enligt ovan. Morfologiskt uppvisar gruppen högmalignt B-cellslymfom UNS oftast drag mellan DLBCL och Burkittlymfom (BL), eller blastoida drag. Högmalignt B-cellslymfom med *MYC*, *BCL2* eller *BCL6* rearrangemang kan morfologiskt vara identiskt med DLBCL, eller intermediärt mellan BL och DLBCL.

REMISSVERSION

9.4.3 Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom

Tumörcellerna är liksom vid DLBCL medelstora–stora lymfoida celler, och immunhistokemiskt är dessa positiva för B-cellsmarkörer (CD20, CD19, CD22 och CD79a). Positivitet ses för CD30 (svagt) i 80%, MUM1 i 75% och BCL2 i 55–80% och CD23 i 70%. I allmänhet omges cellerna av en interstitiell fibros. För diagnosen krävs i allmänhet också en typisk klinisk bild, med utbredd mediastinal tumörväxt.

9.4.4 Primärt diffust storcelligt B-cellslymfom i CNS

De flesta är belägna i medellinjen periventrikulärt, vanligen supratentoriellt och har ett diffust växtsätt och tumörcellerna är belägna perivaskulärt. Cellerna är medelstora och centroblastlika.

Ca 95 % utgörs av ABC-DLBCL. Immunfenotypiskt uttrycker cellerna B-cellsmarkörer (CD20, CD22, och CD79a) BCL6 uttrycks i 60-80 %, och starkt MUM1-uttryck ses i ca 90 %. CD10 uttrycks endast i 10 %. BCL2-uttryck, ej associerat till *t(14;18)* är också vanligt.

PCNSL genetiskt karakteriseras av mutationer i *MYD88* och *CD79B* i majoriteten av fallen, samt av amplifiering eller translokation av *9p24.1*, vilket leder till överuttryck av PD-L1 och PD-L2 [23].

9.4.5 Burkittlymfom

Gemensamt för alla typer av Burkittlymfom är förekomsten av MYC-translokation på kromosom 8, vanligen till IGH-genen på kromosom 14, den s.k. t(8;14)-translokationen (ca 80 %). Translokation till IGK(kappa light chain)-genen t(2;8) utgör ca 15 %, till IGL(lambda light chain)-genen t(8;22) ca 5 %. Den histologiska bilden är också karakteristisk: ett infiltrat av medelstora, monomorfa blaster med basofil cytoplasma ofta innehållande lipid vakuoler och med frekventa mitoser. Man ser också ofta makrofager som fagocyterat apoptotiska lymfomceller. Dessa ljusare områden i den mörka mattan av lymfomceller har gett upphov till beteckningen ”starry sky”.

Immunfenotypiskt uttrycker lymfomcellerna starkt CD20 samt germinalcentermarkörer som CD10 och BCL6. BCL2 är i typfallen negativ. Proliferationsgraden är mycket hög, och närmare 100 % av cellerna uppvisar positivitet för Ki-67. *MYC*-translokationen kan påvisas med konventionell cytogenetik, FISH eller CISH. EBV kan påvisas med in situ-hybridisering (EBER). Vid >25 % lymfomceller i benmärg talar man om Burkittleukemi som dock inte längre betraktas som egen entitet.

I ca 10 % hittar man trots Burkitt-typisk morfologi och fenotyp ingen *MYC*-translokation. Expression av MYC mRNA och protein trots avsaknad av påvisad translokation talar dock för att det finns alternativa mekanismer för deregulering av *MYC*. Åtminstone en del av dessa lymfom utgör den nya provisoriska WHO 2016 entitet ”Burkitt-like lymfom med 11q aberration”. I andra fall ligger proliferationen lägre än 95 % eller det handlar mikroskopiskt om en mer pleomorf cellpopulation. En andel av dessa uppvisar då andra kromosomala avvikelser, t.ex. translokationer av *BCL2* och/eller *BCL6* i tillägg till *MYC* och ingår då i gruppen ”högmalignt B-cellslymfom med *MYC och BCL2* och/eller *BCL6* rearrangemang”. Övriga betecknas bäst som ”högmalignt B-cellslymfom UNS (utan närmare specifikation)”.

REMISSVERSION

9.4.6 Aggressiva B-cellslymfom enligt WHO 2017

Nedan presenteras WHO:s klassificering av aggressiva B-cellslymfom.

Diffust storcelligt B-cellslymfom UNS

- Morfologiska varianter
    - Centroblastisk
    - Immunoblastisk
    - Anaplastisk
- Molekylära subtyper
    - Germinalcenterderiverad B-cell (GCB)
    - Aktiverad B-cell (ABC)

Andra storcelliga B-cellslymfom

- T-cell/histiocytrikt B-cellslymfom
- Primärt diffust storcelligt B-cellslymfom i CNS
- Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom, ”leg type”
- EBV-positivt diffust storcelligt B-cellslymfom UNS
- Diffust storcelligt B-cellslymfom associerat med kronisk inflammation
- Lymfomatoid granulomatos
- Storcelligt B-cellslymfom med *IRF4* rearrangemang
- Primärt mediastinalt (thymiskt) storcelligt B-cellslymfom
- Intravaskulärt storcelligt B-cellslymfom
- ALK-positivt storcelligt B-cellslymfom
- Plasmablastiskt lymfom
- *HHV8-positivt diffust storcelligt B-cellslymfom (provisorisk entitet)*
- Primärt effusionslymfom

Högmaligna B-cellslymfom

- Högmalignt B-cellslymfom med *MYC* och *BCL2* och/eller *BCL6* rearrangemang
- Högmalignt B-cellslymfom UNS

B-cellslymfom oklassificerbar

- B-cellslymfom, oklassificerbart, med drag mellan diffust storcelligt B-cellslymfom och klassiskt Hodgkin lymfom

REMISSVERSION

KAPITEL 10

Prognosfaktorer

10.1 Stadieindelning

Nodala lymfom (Ann Arbor, Cotswolds):

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

Primärt extranodala lymfom (Musshoff):

- PeI Primärt engagemang av extranodalt organ/vävnad
- PeIIE Primärt engagemang av extranodalt organ/vävnad med överväxt på annat organ/vävnad
- PeII1 Primärt engagemang av extranodalt organ/vävnad med spridning till regionala lymfkörtlar
- Pe II1E Primärt engagemang av extranodalt organ/vävnad med spridning till regionala lymfkörtlar samt överväxt på annat extranodalt organ/vävnad
- PeII2 Primärt engagemang av extranodalt organ/vävnad med spridning till lymfkörtlar bortom de regionala, men på samma sida av diafragma
- PeII2E Primärt engagemang av extranodalt organ/vävnad med spridning till lymfkörtlar bortom de regionala, men på samma sida diafragma, samt överväxt på annat extranodalt organ/vävnad

Allmänna symtom (B-symtom):

- Feber >38° av oklar natur
- Uttalade nattliga svettningar
- Viktnedgång >10 % senaste halvåret

Anges som A = avsaknad respektive B = förekomst av allmänsymtom

Diskordant lymfom

Här anges stadium för de bägge lymfomsubtyperna gemensamt (t ex DLBCL i lymfkörtel och follikulärt lymfom i benmärg = stadium IV).

REMISSVERSION

10.2 Kliniska prognosfaktorer (IPI)

Internationellt Prognostiskt Index (IPI) från 1993 identifierade 5 kliniska variabler vid diagnos som vid Cox regressionsanalys kvarstod som oberoende faktorer predikterande överlevnaden hos patienter med aggressiva lymfom behandlade med doxorubicin-innehållande behandling:

1) Stadium III/IV
2) Förhöjt LD-värde
3) Funktionsstatus (ECOG/WHO) 2-4
4) Ålder >60 år
5) >1 extranodalt organ

Utifrån dessa identifierades fyra riskgrupper med en estimerad 5-årsöverlevnad på mellan 73 % (0–1 faktorer) och 26 % (4–5 faktorer).

För patienter över 60 år utvecklades ”Age adjusted IPI” (aaIPI). Det innehåller tre oberoende faktorer:

1. Stadium III/IV
2. Förhöjt LD-värde
3. Funktionsstatus (ECOG/WHO) 2-4

Därur identifierades 4 prognostiska grupper med 5-årsöverlevnad på mellan 83 % (0 faktorer) och 32 % (3 faktorer). aaIPI-modellen visade sig även vara applicerbar för patienter yngre än 60 år [24] och är det prognostiska instrument som vi valt att använda för behandlingsrekommendationerna nedan. Primära extranodala lymfom som stadieindelas enligt Musshoff kan översättas till motsvarande Ann Arbor stadium vid applicering aaIPI-modellen och behandlingsrekommendationer (t ex räknas Pe1 som Ann Arbor 1) om inget annat gäller. I detta sammanhang dock viktigt att tänka på att extranodalt engagemang i benmärg, lever, CNS, pleura eller nodalt engagemang i lunga, eller disseminerat engagemang i extranodal lokal, alltid ska räknas som Ann Arbor stadium IV [25]. Vissa extranodala lokaler är också associerade med en hög risk för CNS-recidiv (se 10.2.1).

10.2.1 CNS-IPI

Detta index är framtaget för att förutsäga risk för CNS-recidiv, se också kapitlet om CNS-profylax (12.3.5)[26]. Detta index består av faktorerna i IPI och förekomst av engagemang av njure och/eller binjure. Således ingår följande faktorer:

1) Stadium III/IV
2) Förhöjt LD-värde
3) Funktionsstatus (ECOG/WHO) 2-4
4) Ålder >60 år
5) >1 extranodalt organ
6) Engagemang av njure/binjure

10.2.2 Primärt diffust storcelligt B-cellslymfom I CNS

Vid PCNSL har IELSG identifierat fem riskfaktorer:

1) Ålder >60 år
2) ECOG 2-4

REMISSVERSION

3) Förhöjt LD-värde
4) Djup lokalisation (periventrikulärt, basala ganglierna, hjärnstammen och cerebellum)
5) Hög spinal-proteinnivå

Tvåårsöverlevnad är ca 80 % vid 0-1 faktor, 48 % vid 2-3 faktorer och 15 % vid 4-5 faktorer.

Stadieindelning av PCNSL: Inrapporteras i INCA som stadium IV.

10.2.3 Kliniska prognostiska markörer som f.n. ej rekommenderas i rutinbruk

IPI har validerats under R-CHOP-eran i olika behandlingsstudier men har, p.g.a. bättre prognos med mindre spännvidd mellan grupperna, fått modifieras till modeller med två eller tre riskgrupper, d.v.s. 0–2 vs 3–5 eller 0, 1–2 vs 3–5 riskfaktorer [27, 28].

I en stor populationsbaserad studie från Svenska Lymfomregistret omfattande närmare 5 000 patienter diagnosticerade år 2000–2010 verifierades dock det prognostiska värdet av IPI med fyra distinkta riskgrupper. Vidare framkom att engagemang av CNS, benmärg eller skelett var särskilt prognostiskt ogynnsamt [4].

Under senare år har det framkommit att manligt kön kan vara en negativ prognostisk faktor. Detta kunde också bekräftas i den svenska studien som en, om än svag, oberoende riskfaktor. Bulkig sjukdom och B-symptom var också signifikanta riskfaktorer men kvarstod inte som oberoende sådana efter justering för IPI. I en svensk studie av risk för recidiv, baserad på lymfomregistret, var manligt kön associerat med en liten men signifikant ökad risk för recidiv [29].

Nyligen presenterades ett nytt index, ”NCCN-IPI”, baserat på totalt 2 788 DLBCL-patienter behandlade med rituximab-innehållande behandling [30].

Det innehåller fem variabler med maximalt 8 riskpoäng:

1. Ålder >40 år (uppdelat på 41–60, 61–75, >75 år)
2. Förhöjt LD-värde (uppdelat på ≤3x respektive >3x över normalvärdet)
3. Funktionsstatus 2–4
4. Stadium III/IV
5. Förekomst av ”major” extranodalt engagemang (benmärg, CNS, lever/GI, lunga)

Fyra distinkta riskgrupper identifierades med estimerad 5-årsöverlevnad på mellan 96 % (0–1 poäng) och cirka 35 % (≥6 poäng) [30].

Sammantaget har IPI varit, och är fortfarande, det mest använda och robusta prognosverktyget. Men prognosen har förbättrats så att även högriskgruppen uppvisar en överlevnadschans på minst 40 % i olika behandlingsstudier, och därmed har möjligheten minskat att använda IPI som enda verktyg för att identifiera patienter med särskilt dålig prognos för eventuell annan typ av behandling.

REMISSVERSION

10.3 Biomarkörer

10.3.1 Ursprungscell

Genom genexpressionsstudier (mRNA-nivå) har man identifierat distinkta subtyper av DLBCL, germinalcenter B-cell (GCB) och aktiverad B-cellstyp (ABC), med genuttrycksmönster motsvarande respektive normala celler, plus en tredje ospecifik grupp [17]. ABC-typen har uppvisat klart sämre överlevnad vilket bekräftats under rituximab-eran [31]. Då denna metodik inte är allmänt tillgänglig, har man med immunhistokemisk metodik försökt finna korrelaten på proteinnivå. Hans et al [32] identifierade två subtyper av DLBCL, GCB och non-GCB, baserade på uttrycken av CD10, BCL6 och MUM-1, och överlevnaden var klart bättre för patientgruppen med GCB-fenotyp, oberoende av IPI. Under rituximab-eran har dock studieutfallen inte varit konklusiva, vare sig med Hans-algoritmen eller med andra algoritmer [33-39].

10.3.2 BCL2

Medan translokation av *BCL2*-genen, d.v.s. t(14;18), inte visat sig ha prognostisk inverkan, har överuttryck av BCL2-protein i många tidigare studier varit associerat med sämre prognos, men under rituximab-eran synes den negativa prognostiska betydelsen ha minskat betydligt [36, 40].

10.3.3 MYC och dubbelhit

MYC-rearrangemang (MYC+) med t(8;14) eller varianter ses hos cirka 10 % av DLBCL-fallen och har beskrivits som associerad med sämre överlevnad [41, 42], men allt mer data talar för att prognosen är riktigt ogynnsam vid MYC+ endast vid samtidig translokation av BCL2 eller BCL6, s.k. högmalignt B-cellslymfom med *MYC, BCL2* eller *BCL6* rearrangemang [41, 43-45]. Detta benämns ofta dubbelhit (double hit), se kapitel 14.

10.3.4 Dubbelexpressor-fenotyp

Även på proteinnivå är det visat att dubbelpositivitet för MYC och BCL2, som föreligger hos 20-30 % av DLBCL, är associerad med kraftigt försämrad överlevnad [43, 45], oberoende av IPI, medan överuttryck av endast ettdera proteinet inte verkar ha någon signifikant prognostisk inverkan [43]. Definitionen av positivitet (gränsvärdet) var ≥40 % för MYC i båda studierna och ≥50 % för BCL2, s.k. dubbel expressorfenotyp. Förekomst av dubbelexpressorfenotyp påverkar dock inte behandlingsval i detta vårdprogram.

10.4 Stadieindelning av Burkittlymfom (St Jude)

Traditionellt har det för BL använts en annan form av stadieindelning än vid övriga lymfom. Denna kommer ursprungligen från barnonkologin (Murphy, St Jude Children's Research Hospital) och används fortfarande för riskstratifiering för behandlingar enligt modifierade barnprotokoll som t ex BFM.

St Jude/Murphy

- Stadium I
  - en nodal eller extranodal tumörmanifestation utan lokal spridning
  - exkluderar: mediastinala, abdominella eller epidurala lokalisationer

REMISSVERSION

- Stadium II
  - flera nodala och/eller extranodala manifestationer på samma sida av
  - diafragma med eller utan lokal spridning
  - exkluderar: mediastinala, epidurala eller utbredda ej resecerbara abdominella lokalisationer

- Stadium III
  - lokalisationer på båda sidor av diafragma
  - alla thorakala manifestationer (mediastinum, tymus, pleura)
  - alla utbredda ej resecerbara abdominella lokalisationer
  - epiduralt engagemang
  - multifokalt skelettengagemang

- Stadium IV
  - engagemang av benmärg och/eller CNS. >25 % benmärgsengagemang definieras som Burkittleukemi

I tilltagande utsträckning används dock nu även stadieindelning enligt Ann Arbor och riskstratifieringen sker då oftast med hänsyn till stadium, LD, och tumörstorlek. Limiterade stadium I/II, normalt LD-värde, ECOG 0-1 och avsaknad av bulk (>7 resp >10 cm) brukar betraktas som lågrisk.

REMISSVERSION

KAPITEL 11

Multidisciplinär konferens

Då utredning och behandling av aggressiva B-cellslymfom i allmänhet sker inom en och samma enhet, saknas behovet av denna typ av konferens, till skillnad för vad som är fallet vid solida tumörsjukdomar.

Om möjligt bör dock samtliga patienter diskuteras vid intern terapikonferens vid kliniken, där också kontaktsjuksköterska ska närvara.

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

REMISSVERSION

KAPITEL 12

Diffust storcelligt B-cellslymfom

12.1 Patologi

Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) utgör en heterogen grupp av högmaligna B-cellslymfom (HGBCL).

Benämningen DLBCL beskriver den histologiska bilden. Cellerna är stora, växer diffust och uttrycker vanligen B-cellsmarkörer som CD20, CD79 och CD19. Ursprungscellen är en B-cell från germinalcentrum i de sekundära lymffolliklarna eller en cell som passerat germinalcentrum och just påbörjat sin utveckling mot plasmacellsdifferentiering, en s.k. aktiverad B-cell. Genom studier av genuttrycksprofiler från DLBCL har man kunnat urskilja tre huvudgrupper baserat på s k ”cell-of-origin”, dvs från vilken normal motsvarighet till ursprungscell som den maligna klonen utvecklats från. Den ena av dessa uppvisar egenskaper gemensamma för B-celler från germinalcentrum i de sekundära lymffolliklarna s.k. GCB-DLBCL med uttryck av CD10 och BCL6. Den andra huvudgruppen uppvisar egenskaper liknande aktiverade B-celler som passerat germinalcentrum och påbörjat sin utveckling mot plasmacellsdifferentiering med uttryck av MUM1 och aktivering av NFκB, s.k. ABC-DLBCL [17]. Båda dessa grupper karaktäriseras av olika genmutationer där GCB-DLBL ofta uppvisar mutationer i *EZH2* och *GNA13* medan ABC-DLBCL karaktäriseras av mutationer i *CARD11*, *MYD88* och *CD79B*, medan mutationer i *KMT2A* och *TP53* ses vid båda subtyperna. Gemensamt för bägge grupperna är förekomst av somatisk hypermutation, en process som åstadkommer den enorma variabiliteten i IG-generna, men som också slumpmässigt kan ge upphov till mutationer i andra gener. Med genexpression kan man även identifiera en tredje, s k oklassificerbar (UC) grupp, medan man med olika immunhistokemiska algoritmer endast kan klassificera i GCB eller ABC subtyp.

Utöver mutationer som karakteriseras DLBCL ofta av andra genetiska aberrationer såsom translokationer och kopietalsvarianter (duplikationer/amplifieringar/deletioner).

På senare tid har man även ytterligare kunnat klassificera DLBCL i flera olika molekylära undergrupper baserade på genetiska aberrationer och prognos där Chapuy et al [18] identifierat fem olika distinkta undergrupper och Schmitz et al [19] fyra olika undergrupper med delvis överlappande genetik.

12.2 Prognosfaktorer

Internationellt Prognostiskt Index (IPI) från 1993 identifierar 5 kliniska variabler vid diagnos som oberoende faktorer för överlevnad hos patienter med aggressiva lymfom behandlade med doxorubicin-innehållande behandling:

1. Stadium III/IV
2. Förhöjt LD-värde
3. Funktionsstatus (ECOG/WHO) 2-4

REMISSVERSION

4. Ålder >60 år
5. >1 extranodalt organ

Utifrån dessa identifierades fyra riskgrupper med en estimerad 5-årsöverlevnad på mellan 73 % (0–1 faktorer) och 26 % (4–5 faktorer).

För patienter över 60 år utvecklades ”Age adjusted IPI” (aaIPI), vilket innehåller tre oberoende faktorer:

1. Stadium III/IV
2. Förhöjt LD-värde
3. Funktionsstatus (ECOG/WHO) 2-4

Därur identifierades 4 prognostiska grupper med 5-årsöverlevnad på mellan 83 % (0 faktorer) och 32 % (3 faktorer). AaIPI-modellen visade sig även vara applicerbar för patienter yngre än 60 år [24] och är det prognostiska instrument som vi valt att använda för behandlingsrekommendationerna nedan.
Primära extranodala lymfom som stadieindelas enligt Musshoff kan översättas till motsvarande Ann Arbor stadium vid applicering aaIPI-modellen och behandlingsrekommendationer (t ex räknas Pe1 som Ann Arbor 1) om inget annat gäller. I detta sammanhang dock viktigt att tänka på att extranodalt engagemang i benmärg, lever, CNS, pleura eller nodalt engagemang i lunga, eller disseminerat engagemang i extranodal lokal, alltid ska räknas som Ann Arbor stadium IV [25]. Vissa extranodala lokaler är också associerade med en hög risk för CNS-recidiv vilket påverkar behandlingsrekommendationerna (se 10.2.1 och 12.3.5).

12.2.1 CNS-IPI

Detta index är framtaget för att förutsäga risk för CNS-recidiv, se också kapitlet om CNS-profylax [26]. Detta index består av faktorerna i IPI och förekomst av engagemang av njure och/eller binjure. Således ingår följande faktorer:

1. Stadium III/IV
2. Förhöjt LD-värde
3. Funktionsstatus (ECOG/WHO) 2-4
4. Ålder >60 år
5. >1 extranodalt organ
6. Engagemang av njure/binjure
7.

12.3 Primär behandling

Primärbehandlingen för DLBCL delas in enligt åldersjusterat Internationellt Prognostiskt Index (aaIPI). I texten förekommer också hänvisning till IPI (Internationellt Prognostiskt Index). För beskrivningar av dessa, se avsnitt 7.2. Inför behandlingsstart bör alltid övervägas om patienten kan inkluderas i en klinisk studie.

REMISSVERSION

12.3.1 aaIPI = 0 (patienter <80 år)

Rekommenderad behandling

- Icke bulkig sjukdom: R-CHOP x 4 + 2 x R (+++)
- Vid bulkig sjukdom (>7,5 cm):
  R-CHOP-21 x 6 [46-48] (++++)
  Alternativt
  R-CHOP-14 x 6 [49, 50] (++++)

R-CHOP-21 x 4 + 2R är studerat enbart för patienter upp till 60 år, men arbetsgruppen anser att det är ett gott alternativ även för äldre patienter [51]. Vi anser också att R-CHOP-14 x 4 + 2R bör utgöra ett likvärdigt alternativ. R-CHOP-21 x 6 rekommenderas som förstahandsval för patienter med bulkig sjukdom. Patienter som önskar en kortare behandlingsperiod kan dock erbjudas R-CHOP-14.

12.3.2 aaIPI = 1 (patienter <80 år)

Rekommenderad behandling

R-CHOP-14 x 6 [49, 50] (++++)
eller
R-CHOP-21 x 6 [46-48] (++++)

Två randomiserade jämförelser mellan R-CHOP-14 och R-CHOP-21 har visat jämförbara resultat mellan dessa två regimer (++++) [52, 53]. Kortare behandlingstid kan dock motivera 14-dagarsregimen. Valet avgörs av lokala traditioner och av vad som bedöms som mest gynnsamt för den enskilda patienten. I de randomiserade studierna har 8 cykler R-CHOP-21 givits. Data från svenska och danska lymfomregistren visar inte någon skillnad mellan 6 och 8 cykler, och 6 cykler dominerar helt i klinisk praxis, även internationellt, varför detta utgör gruppens rekommendation [54]. I ovanstående studier gavs 6 cykler R-CHOP-14, men totalt 8 doser rituximab. I klinisk praxis ges dock enbart 6 doser, och detta är därför gruppens rekommendation.

R-ACVBP har i en randomiserad studie för patienter under 60 år uppvisat förbättrad progressionsfri och total överlevnad jämfört med R-CHOP-21. Evidensen är dock otillräcklig för att rekommendera denna regim som standardbehandling [55].

Observera att enstaka patienter med aaIPI=1 bör erhålla intensifierad behandling inkl CNS profylax – se 10.1.5.

12.3.3 aaIPI = 2-3 (patienter <80 år)

Rekommenderad behandling

- ≤65 år:
  R-CHOP/MTX-21 x 2 + R-CHOEP-14 x 4 + R-ARAC x 1 (++)
  alt R-CHOEP-14 x 6 + MTX-14 x 2+R-ARAC (++)

REMISSVERSION

- 65-75 år:
  R-CHOP/MTX-21 x 2 + R-CHOP-21 x 4 + R-ARAC x 1 (+)
  alt R-CHOP-21 x 6 + MTX -21 x 2+ R-ARAC (+)

- 75-80 år:
  R-CHOP-21 x 6 (+++)

- Evidens för när MTX ska ges under behandling får anses som svag. I första hand rekommenderas MTX dag 9-15 i kur 1 och 2, enligt CHIC-protokollet, men MTX kan även ges senare under behandlingen eller i 2 cykler efter avslutad R-CHOP/R-CHOEP, efterföljt av ARA-C.
- Andra alternativ för administration av högdos metotrexat och cytarabin kan också användas, såsom i Hyper-CVAD-protokollet
- Som alternativ till äldre patienter (75-80 år) kan R-DA-EPOCH användas

12.3.3.1 Dosering av metotrexat och cytarabin i kombination med R-CHOP/R-CHOEP

- Metotrexat (MTX) ges i dosen 3 000 mg/m^2 i v, under 3 timmar, med kalciumfolinatrescue, start dag 9-15 i de första 2 behandlingscyklerna.
- Det kan vara aktuellt att ge högdos metotrexat och ARA-C till patienter 75-80 år utan samsjuklighet och med normal njurfunktion vid högt CNS-IPI (5+, se 12.3.4.1). Dosen metotrexat reduceras till 2000 mg/m^2 i v för patienter >70 år.
- Cytarabin (ARAC) ges i dosen 3 000 mg/m^2, i v under 1 timme, 2 doser per dygn i 2 dagar, 14 dagar efter avslutad induktionsbehandling. Patienter 60-70 år får 2 000 mg/m^2, och patienter >70 år 1 000 mg/m^2

För yngre högriskpatienter saknas evidens från randomiserade studier. Populationsbaserade studier från såväl Danmark som Sverige indikerar dock att tillägg av etoposid förbättrar överlevnad [56-58].

En nyligen publicerad svensk retrospektiv registerstudie visar dessutom ytterligare förbättring av överlevnad genom tillägg av högdos metotrexat och cytarabin [59].

En jämförelse av två nordiska fas II studer (CRY 04 och CHIC), visar att progressionsfri överlevnad förbättras genom att högdos metotrexat ges tidigt under behandlingen (enligt CHIC) [60]. Högdos metotrexat/cytarabin bidrar sannolikt både till ett lägre antal CNS-recidiv och till ett lägre antal recidiv totalt. En brittisk retrospektiv studie visade dock ingen skillnad i CNS-recidiv eller överlevnad mellan metotrexat givet tidigt under behandling eller efter avslutad R-CHOP baserad behandling [61].

Patienter som inte bedöms kunna tolerera metotrexat i ovanstående dosering, rekommenderas behandling enligt aaIPI=1. En trend till förbättrad PFS hos subgrupper med IPI 3-5 behandlade med R-DA-EPOCH jämfört med R-CHOP sågs i Bartlett, JCO 2019 [62]. R-DA-EPOCH kan därför övervägas som ett alternativ till äldre patienter med aaIPI 2-3, enligt ovan.

Konsoliderande högdosbehandling har i en nyligen publicerad randomiserad studie [63] visats förlänga överlevnaden för patienter med IPI 4–5. Dock fick endast cirka hälften av patienterna rituximab i denna studie, och resultatet utgör en på förhand oplanerad subgruppsanalys. På grund

REMISSVERSION

av svag evidens kan därför detta inte rekommenderas som standardbehandling, men det kan utgöra ett alternativ för patienter utan komorbiditet och med 4–5 riskfaktorer enligt IPI (+).

12.3.4 CNS-profylax

Bör ges till följande grupper:

- Patienter med högt CNS-IPI (se nedan)
  - ≥4 för patienter <70 år,
  - ≥5 för patienter 70-80 år
- Vid ≥3 extranodala lokaler
- Vid engagemang av specifika extranodala lokaler [64, 65] (+++):

a. Testis
b. Uterus
c. Njure/binjure

- Patienter med intravaskulärt LBCL

12.3.4.1 CNS IPI

Detta index består av faktorerna i IPI och förekomst av engagemang av njure och/eller binjure. Således ingår följande faktorer:

1. Stadium III/IV
2. Förhöjt LD-värde
3. Funktionsstatus (ECOG/WHO) 2-4
4. Ålder >60 år
5. >1 extranodalt organ
6. Engagemang av njure/binjure

Dessa sex faktorer kombineras till det s k CNS-IPI [26, 66]. ≥4 faktorer enligt detta index medför ca 8% risk för CNS recidiv [29]. Patienter <60 år med aaIPI 3 har således minst 3 av dessa faktorer, medan patienter ≥60 år har minst 4. Det finns också data som indikerar att testikelengagemang i sig utgör en riskgrupp [67].

Patienter med dubbelpositivitet för MYC och BCL2 [68] uppvisar också en ökad risk (knappt 10 %). Detta gäller i ännu högre grad patienter med intravaskulärt LBCL, där risken för CNS recidiv är ca 25 %) [69]. En nyligen publicerad fas II studie har dock uppvisat lovande resultat med R-CHOP kombinerat med högdos metotrexat och it trippel vid intravaskulärt LBCL, med 2 års PFS på 76% [70].

Patienter med CD5+ DLBCL [71], MYC/BCL2 dubbel expressor fenotyp och DLBCL med IgM M-komponent kan också utgöra separata högriskgrupper, men data är här mer begränsade [72].

För dessa riskgrupper, utför lumbalpunktion och eventuellt MR hjärna i samband med primärutredning för att utesluta ockult CNS-engagemang.

Förslag till profylax – se behandling för DLBCL aaIPI 2-3 (12.3.3).

REMISSVERSION

12.4 Särskild behandling för speciella patientgrupper

Rekommenderad behandling

- Nedsatt allmäntillstånd:
  Förbehandling med högdos steroider och allopurinol under 5–7 dygn (+)
- Nedsatt hjärtfunktion:
  Doxorubicin ersätts med etoposid (CEOP) (++)
  Alternativ: Infusionstiden av doxorubicin förlängs till >6 timmar (+++)
- Ålder >80 år:
  Dosreducerad R-CHOP x 6 (+)
- Primärt CNS-engagemang:
  Regim inkluderande högdos metotrexat (+)
  Konsolidering med högdosbehandling med autologt stamcellsstöd (+)

12.4.1 Konsoliderande strålbehandling

12.4.1.1 Skelettengagemang

Vid skelettengagemang, i synnerhet vid begränsad sjukdomsutbredning, utgör konsoliderande strålbehandling [73] med 30 Gy, med 2 Gy/fraktion ett behandlingsalternativ (++). Indikation saknas dock vid komplett remission enligt PET.

12.4.1.2 Bulkig sjukdom

Vid initialt bulkig sjukdom (> 7,5 cm), utgör konsoliderande strålbehandling till initialt involverad sjukdom med 30–36 Gy, med 2 Gy/fraktion, ett behandlingsalternativ (++) [74]. Indikation saknas dock vid komplett remission enligt PET.

12.4.2 Nedsatt allmäntillstånd

Till patienter med nedsatt allmäntillstånd till följd av lymfomsjukdomen, liksom till alla patienter >65 år, bör förbehandling med högdos steroider (dosering som i CHOP) och allopurinol, ges under 5–7 dygn. (+) [75].

12.4.3 Nedsatt hjärtfunktion

Till patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion (ejektionsfraktion <50 %) kan doxorubicin ersättas med etoposid (CEOP) (++) [76]. Hos patienter med endast lätt nedsatt funktion, kan istället infusionstiden av doxorubicin förlängas till >6 timmar (+++) [77].

12.4.4 Ålder >80 år

För denna patientgrupp måste hänsyn tas till samtidig komorbiditet vid beslut om behandlingsintention och regim. En andel av dessa patienter kan tolerera R-CHOP-21 x 6 i full eller lätt reducerad dos [78], men för majoriteten måste doserna av främst cyklofosfamid och

REMISSVERSION

doxorubicin reduceras. Publicerade resultat med dosreducerad R-CHOP, s.k. R-miniCHOP x 6 [79] uppvisar god behandlingseffekt och hög tolerabilitet också efter dosreduktion. I denna regim ges 50% dos av vinkristin och doxorubicin, samt cyklofosfamid 400 mg/m^2.

12.4.5 Testisengagemang

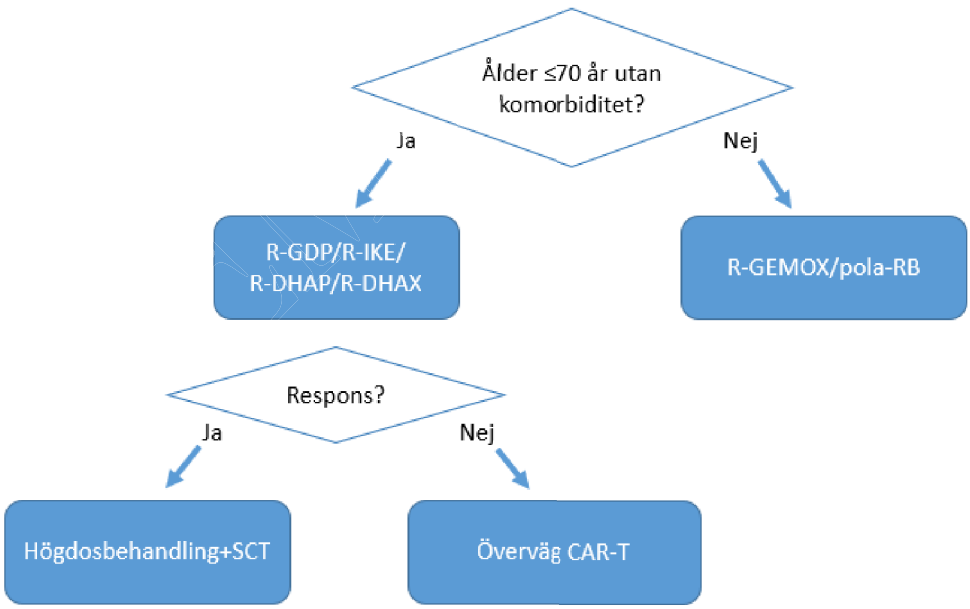
Bör genomgå orchidectomi, samt erhålla strålbehandling mot scrotum och kontralateral testikel, 30 Gy på 15 fraktioner. Dessutom bör CNS-profylax ges enligt ovan.

12.5 Behandling av återfall

Rekommenderad behandling

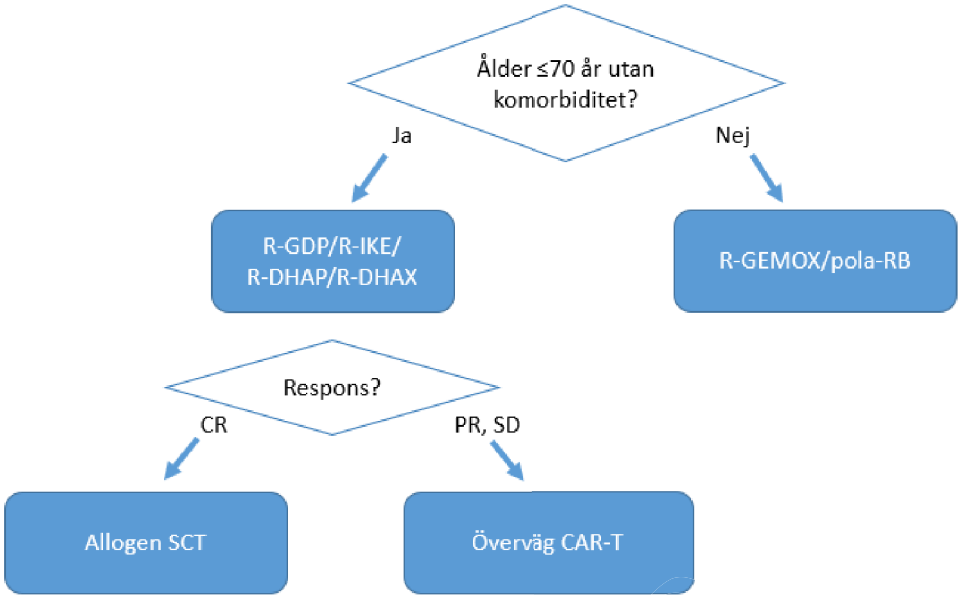
- Inriktning mot högdosbehandling med autologt stamcellsstöd:
  - R-GDP, R-DHAP, R-DHAX, R-IKE
  - Konsoliderande högdosbehandling med autologt stamcellsstöd
- Patienter som inte är aktuella för högdosbehandling:
  - R-GEMOX, pola-R-Bendamustin, R-IME
- Symtomlindrande:
  Lokal strålbehandling
  Cyklofosfamid, klorambucil, trofosfamid

Figur 1. Behandlingsalgoritm för första recidiv av DLBCL



VERSION

Figur 2. Behandlingsalgoritm för recidiv efter högdosbehandling



12.6 Behandling med inriktning mot högdosbehandling med autologt stamcellsstöd

Ett återfall bör i denna situation bekräftas morfologiskt, om möjligt med kirurgisk biopsi.

Vid kurativ intention bör andra linjens cytostatikabehandling ges, med R-GDP [80], R-DHAP, R-DHAX [81], eller R-IKE [82]. Detta gäller om patienten förväntas tolerera konsolidering med högdosbehandling med stamcellsstöd [83], d.v.s. ålder ≤70 år, där hänsyn också tas till funktionsstatus och förekomst av komplicerande sjukdomar (++++). Vid mobilisering av stamceller efter R-GDP rekommenderas start av G-CSF dag 9.

Om patienten fått rituximab <6 månader före recidiv kan detta uteslutas ur regimen (+) [84].

Alla patienter som vid utvärdering efter två cykler uppvisar sensitiv sjukdom och är ≤70 år bör övervägas för högdosbehandling (BEAM). Totalt ges 3–4 cykler före högdosbehandling.

För patienter med primärt refraktär sjukdom rekommenderas CAR-T cellsbehandling, eller experimentell behandling inom klinisk prövning.

12.7 Allogen stamcellstransplantation

Allogen stamcellstransplantation kan övervägas för patienter <65-70 år med recidiv efter högdosbehandling, och med cytostatikakänslig sjukdom [85]. Reducerad konditionering rekommenderas i denna situation. Resultaten är sämre vid primärt refraktär sjukdom. Det är viktigt att ta hänsyn till samsjuklighet, i synnerhet för äldre patienter.

REMISSVERSION

12.8 Patienter som inte är aktuella för högdosbehandling

Detta avser patienter som inte är aktuella för högdosbehandling, men som är i gott allmäntillstånd.

Följande regimer rekommenderas för denna grupp: R-GEMOX [86], polatuzumab vedotin+R-bendamustin [87] och R-IME/IMVP-16 [88]. Inför behandlingsstart bör dessutom alltid övervägas om patienten kan inkluderas i en klinisk studie.

12.9 Symtomlindrande behandling

Som symtomlindrande behandling rekommenderas lågtoxisk cytostatikabehandling, exempelvis cyklofosfamid, klorambucil, trofosfamid och steroider.

Ett annat alternativ är radioterapi – 4 Gy, med 2 Gy per fraktion [89]. Vid otillräckligt svar på denna dos ges istället 30 Gy på 15 fraktioner

12.10 Behandling av recidiv i CNS

12.10.1 Recidiv begränsat till CNS

Behandling bör ges som vid primärt CNS-lymfom.

12.10.2 Recidiv samtidigt i CNS och systemiskt

MATRIX x 3, efterföljt av R-IKE x 3. Regimen (MARIETTA) studeras inom IELSG 42-studien. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02329080

12.10.3 Konsolidering efter CNS-recidiv

Konsolidering med högdosbehandling med autologt stamcellsstöd hos patienter ≤70 år (+) föreslås vid dessa bägge ovanstående situationer. Karmustin - Thiotepa-baserad konditionering bör då användas (+) [90].

REMISSVERSION

KAPITEL 13

Högmalignt B-cellslymfom

13.1 Patologi

Denna kategori av lymfom indelas i två undergrupper; högmalignt B-cellslymfom UNS, vilket är mycket sällan förekommande, och högmalignt B-cellslymfom med *MYC*, *BCL2* eller *BCL6* rearrangemang. Den senare benämns ibland som ”double hit” eller ”triple hit” lymfom, då man finner mer än en translokation enligt ovan.

Morfologiskt uppvisar gruppen högmalignt B-cellslymfom UNS oftast drag mellan DLBCL och Burkittlymfom (BL), eller blastoida drag. Högmalignt B-cellslymfom med *MYC*, *BCL2* eller *BCL6* rearrangemang kan morfologiskt vara identiskt med DLBCL, eller intermediärt mellan BL och DLBCL.

13.2 Primär behandling

Rekommenderad behandling:

R-DA-EPOCH x 6, inkl i t-behandling (+)

eller

R-HyperCVAD (+)

Randomiserade studier saknas men retrospektiva data tyder på att mer dosintensiv immunkemoterapi, som inkluderar CNS profylax, är av nytta för denna patientgrupp [91, 92]. Andra regimer, som bekrivs i kapitlet om Burkittlymfom kan också övervägas, t ex BFM eller GMALL-protokollet.

I nuläget finns ingen indikation för konsoliderande högdosbehandling med stamcellsstöd [93].

13.3 Behandling av återfall

Sviktbehandling ges som vid DLBCL (se 12.5) – viktigt är dock att ge maximalt dosintensiv andra linjens behandling. Vid behandlingssvar ges konsolidering med högdosbehandling med stamcellsstöd [83] till patienter ≤70 år, där hänsyn också tas till funktionsstatus och förekomst av komplicerande sjukdomar.

REMISSVERSION

KAPITEL 14

Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom

14.1 Patologi

Tumörcellerna är liksom vid DLBCL medelstora–stora lymfoida celler, och immunhistokemiskt är dessa positiva för B-cellsmarkörer (CD20, CD19, CD22 och CD79a). Positivitet ses för CD30 (svagt) i 80 %, MUM1 i 75 % och BCL2 i 55–80 % och CD23 i 70 %. I allmänhet omges cellerna av en interstitiell fibros. För diagnosen krävs i allmänhet också en typisk klinisk bild, med utbredd mediastinal tumörväxt.

14.2 Primär behandling

Rekommenderad behandling:

- Ålder ≤65 år: R-CHOEP-14 x 6 alt R-DA-EPOCH x 6 [94] (+)
- Ålder >65 år: R-DA-EPOCH x 6 alt. R-CHOP-14 x 6 (+)

För denna grupp saknas randomiserade studier. Från retrospektiva studier noteras en fördel för dosintensiva regimer, framför CHOP-21 [95-97]. Inför behandlingsstart bör alltid övervägas om patienten kan inkluderas i en klinisk studie.

14.3 Behandling av återfall

Se avsnittet om DLBCL. Vid recidiv efter autolog transplantation eller behandlingsrefraktär sjukdom efter 2 linjers behandling föreslås i första hand behandling med CAR T-celler.

För att uppnå sjukdomskontroll inför CAR T-celler, eller om CAR T-celler inte är lämpliga kan behandling med PD-1 hämmare övervägas. PMBCL har ofta samma genetiska avvikelse, amplifiering av *9p24.1*, som patienter med Hodgkins lymfom och uttrycker PD-L1. Flera små studier och fallbeskrivningar har visat på relativt goda effekter [98].

PMBCL kan också uttrycka CD30 och brenuximab-vedotin kan då vara ett alternativ. Goda behandlingsvar finns beskrivna. Positiv CD30 färgning före behandling är ett krav [99].

REMISSVERSION

KAPITEL 15

Primärt diffust storcelligt B-cellslymfom i CNS

15.1 Patologi

De flesta är belägna i medellinjen periventrikulärt, vanligen supratentoriellt och har ett diffust växtsätt och tumörcellerna är belägna perivaskulärt. Cellerna är medelstora och centroblastlika.

Ca 95 % utgörs av ABC-DLBCL. Immunfenotypiskt uttrycker cellerna B-cellsmarkörer (CD20, CD22, och CD79a) BCL6 uttrycks i 60-80 %, och starkt MUM1-uttryck ses i ca 90 %. CD10 uttrycks endast i 10 %. BCL2-uttryck, ej associerat till *t(14;18)* är också vanligt.

PCNSL genetiskt karakteriseras av mutationer i *MYD88* och *CD79B* i majoriteten av fallen, samt av amplifiering eller translokation av *9p24.1*, vilket leder till överuttryck av PD-L1 och PD-L2 [23].

15.2 Utredning

- MR hjärna (med och utan kontrast, diffusionsserier)
- CT thorax-buk/PET-CT
- Lumbalpunktion för cytologi, cellräkning, proteinnivå och flödescytometri
- Neurologstatus
- Mini Mental Test
- Ögonkonsult
- Testispalpation

15.3 Prognosfaktorer

Vid PCNSL har IELSG identifierat fem riskfaktorer:
1) Ålder >60 år
2) ECOG 2-4
3) Förhöjt LD-värde
4) Djup lokalisation (periventrikulärt, basala ganglierna, hjärnstammen och cerebellum)
5) Hög spinal-proteinnivå

Tvåårsöverlevnad är ca 80 % vid 0-1 faktor, 48 % vid 2-3 faktorer och 15 % vid 4-5 faktorer.
Stadieindelning av PCNSL: Inrapporteras i INCA som stadium IV.

REMISSVERSION

15.4 Primär behandling

15.4.1 Primärbehandling för yngre patienter

Detta avser patienter upp till ca 70 år. Den enskilt viktigaste drogen vid CNS-lymfom är högdos metotrexat (++++). I övrigt finns lite evidens eller konsensus för behandling av CNS-lymfom. Nedanstående riktlinjer baseras på ett flertal, olika, ej direkt jämförande studier, och klinisk erfarenhet i Sverige. Inför behandlingsstart bör också alltid övervägas om patienten kan inkluderas i en klinisk studie

Rekommenderad behandling

- Induktion:
  MATRiX x 4 (+++) alternativt R-MPV x 5-7 (+++)
- Konsolidering:
  BCNU+Tiotepa med ASCT (+++)
- Underhållsbehandling:
  Temozolomid i upptill 12 månader (+)

Primärbehandling innefattar induktion med ett av ovanstående alternativ. Det finns ingen evidens för att rekommendera det ena alternativet före det andra. Valet avgörs av lokala traditioner och vad som anses mest gynnsamt för patienten.

En förutsättning för att ge ovanstående behandlingar är god njurfunktion (kreatinin-clearance >50 ml/min).

För patienter med PR eller CR efter induktion rekommenderas konsoliderande högdosbehandling med autologt stamcellsstöd. Vid engagemang av glaskropp/retina bör strålbehandlng mot hela ögonbulben ges med 1,8 Gy till 23,4 Gy.

Om endast PR uppnåtts efter 5 cykler R-MPV kan ytterligare 2 kurer HD-Ara C övervägas innan konsolidering.

Efter konsolidering kan underhållsbehandling med Temozolomid övervägas. Underhållsbehandling påbörjas tidigast 2 månader efter konsolidering. I ett flertal fas II-studier har denna strategi visar ORR på 80-90 % och 2-års progressionsfri överlevnad på ca 60-75 % [100, 101].

MR görs före behandlingsstart, efter cykel 2 och efter avslutas induktionsbehandling, samt 3 månader efter högdosbehandling.

Om endast PR uppnåtts efter 5 cykler R-MPV kan ytterligare 2 kurer övervägas innan konsolidering.

För patienter som inte kan genomföra högdosbehandling ges 2 kurer högdos cytarabin (3 g/m^2 x1 i 2 dagar), efterföljt av konsoliderande strålbehandling, till hela hjärnan samt bakre 2/3 av ögonbulben (WBRT), 1,8 Gy till 23,4 Gy. Högdosbehandling förordas dock framför WBRT pga mindre risk för kognitiva bieffekter. [102].

REMISSVERSION

Icke ablativ konsolidering med etoposid+cytarabin (EA) kan vara ett alternativ till strålbehandling [103]. Etoposid, 40 mg/kg, ges då som kontinuerlig infusion över 96 timmar, och cytarabin i dosen 2 g/m^2, två ggr/dygn dag 1-4, dvs totalt 8 doser.

15.4.2 Primärbehandling för äldre patienter

Detta avser patienter upp till ca 80 år men med god njurfunktion (GFR >50 ml/min), men som p g a ålder och/eller annan samsjuklighet inte bedöms kunna tolerera högdosbehandling.

Rekommendationer

- Induktion:
  R-MPV x 5 + HD-ARA-C x 2 (+++)
- Konsolidering (till patienter som inte uppnår komplett remission):
  Strålbehandling 1,8 Gy till 23,4 Gy (+++)
- Underhållsbehandling:
  Temozolomid i upptill 12 månader (+)

Till patienter som inte uppnår komplett remission på R-MPV+ högdos ARA.C, rekommenderas konsoliderande strålbehandling. Strålbehandling ges till hela hjärnan samt bakre 2/3 av ögonbulben. Vid engagemang av glaskropp/retina bör hela ögonbulben inkluderas.

MR görs före behandlingsstart, efter 3 cykler, efter avslutas induktionsbehandling 3 månader efter avslutad strålbehandling. Om komplett remission uppnås efter induktionsbehandling kan strålbehandling avstås, särskilt hos äldre patienter där risken för neurotoxicitet är hög.

Som alternativ till ovanstående regim kan behandling utföras enligt NLG CNS protokoll 2 (++) [101].

15.4.3 Patienter som inte anses tåla högdos metotrexat

Detta avser patienter med njurfunktionsnedsättning eller annan samsjuklighet.

Rekommendationer

- R-Temozolomid x 2, därefter strålbehandling 1,8 Gy till 23,4 Gy + konkomittant temozolomid (+)
- Underhållsbehandling:
  Temozolomid upptill 12 månader (+)

Strålbehandling ges till hela hjärnan samt bakre 2/3 av ögonbulben. Vid engagemang av glaskropp/retina bör hela ögonbulben inkluderas.

REMISSVERSION

15.4.4 Att tänka på vid behandling av CNS-lymfom

- Steroider ges ofta tidigt i förloppet som symtomlindring. I första hand rekommenderas dexametason då det anses ha bättre CNS-penetration. Steroider ska trappas ned så fort som symtom tillåter och bör om möjligt vara uttrappade till cykel 2.
- Rituximab bör ges veckovis och ffa tidigt under induktionsbehandling, 6-8 doser.
- Tänk på pneumocystisprofylax. Utsätts i samband med metotrexatbehandling.
- Viktigt med regionala riktlinjer för hantering av metotrexatutsöndring.
- Vid mer intensiva regimer såsom MATRIX krävs resurser och rutiner för monitorering av blodvärden under neutropen fas.
- För patienter med PCNSL ska information till patient och anhörig ges avseende bilkörningsförbud.
- Neurorehabilitering är ofta nödvändigt vid PCNSL och bör sättas in tidigt i sjukdomsförloppet.
- Multidisciplinärt omhändertaganade är önskvärt; sjukgymnast, arbetsterapeut, logoped, psykolog, kurator.

15.5 Behandling av återfall

Val och intention av sviktbehandling beror av tidigare given behandling, remissionslängd och patientens allmäntillstånd. Det finns inga randomiserade studier och rekommendationerna nedan baseras på fas I och enstaka mindre fas II studier.

Rekommendationer

- Om långvarig remission kan tidigare metotrexatinnehållande behandling upprepas (++)
- Ifosfamidinnehållande-regimer, t ex R-IKE, kan övervägas hos yngre patienter (++)
- Om inte tidigare givet och PR/CR efter induktionsbehandling, kan högdosbehandling med autologt stamcellsstöd övervägas (+)
- Temozolomid+/- Rituximab [100] (++)
- Lenalidomid+/- Rituximab [104] (++)
- Ibrutinib [105] (++)
- Strålbehandling WBRT 1,8 Gy x 22 om ej tidigare givet, alternativt 3 Gy x 10 eller 4 Gy x 5 beroende på patientens AT och förväntade överlevnad
- Kortikosteroider

Lovande data finns också för andra nya läkemedel såsom nivolumab, men kan ännu inte rekommenderas i vårdprogrammet.

REMISSVERSION

KAPITEL 16

Burkittlymfom

16.1 Patologi

Gemensamt för alla typer av Burkittlymfom är förekomsten av MYC-translokation på kromosom 8, vanligen till IGH-genen på kromosom 14, den s.k. t(8;14)-translokationen (ca 80 %). Translokation till IGK(kappa light chain)-genen t(2;8) utgör ca 15 %, till IGL(lambda light chain)-genen t(8;22) ca 5 %. Den histologiska bilden är också karakteristisk: ett infiltrat av medelstora, monomorfa blaster med basofil cytoplasma ofta innehållande lipid vakuoler och med frekventa mitoser. Man ser också ofta makrofager som fagocyterat apoptotiska lymfomceller. Dessa ljusare områden i den mörka mattan av lymfomceller har gett upphov till beteckningen ”starry sky”.

Immunfenotypiskt uttrycker lymfomcellerna starkt CD20 samt germinalcentermarkörer som CD10 och BCL6. BCL2 är i typfallen negativ. Proliferationsgraden är mycket hög, och närmare 100 % av cellerna uppvisar positivitet för Ki-67. MYC-translokationen kan påvisas med konventionell cytogenetik, FISH eller CISH. EBV kan påvisas med in situ-hybridisering (EBER). Vid >25 % lymfomceller i benmärg talar man om Burkittleukemi som dock inte längre betraktas som egen entitet.

I ca 10 % hittar man trots Burkitt-typisk morfologi och fenotyp ingen *MYC*-translokation. Expression av MYC mRNA och protein trots avsaknad av påvisad translokation talar dock för att det finns alternativa mekanismer för deregulering av *MYC*. Åtminstone en del av dessa lymfom utgör den nya provisoriska WHO 2016 entitet ”Burkitt-like lymfom med *11q aberration*”. I andra fall ligger proliferationen lägre än 95 % eller det handlar mikroskopiskt om en mer pleomorf cellpopulation. En andel av dessa uppvisar då andra kromosomala avvikelser, t.ex. translokationer av *BCL2* och/eller *BCL6* i tillägg till *MYC* och ingår då i gruppen ”högmalignt B-cellslymfom med *MYC* och *BCL2* eller *BCL6* rearrangemang”. Övriga betecknas bäst som ”högmalignt B-cellslymfom UNS (utan närmare specifikation)”.

16.2 Stadieindelning

Traditionellt har det för BL använts en annan form av stadieindelning än vid övriga lymfom. Denna kommer ursprungligen från barnokologen (Murphy, St Jude Children’s Research Hospital) och används fortfarande för riskstratifiering för behandlingar enligt modifierade barnprotokoll som t ex BFM.

- Stadium I
  - en nodal eller extranodal tumörmanifestation utan lokal spridning
  - exkluderar: mediastinala, abdominella eller epidurala lokalisationer

- Stadium II
  - flera nodala och/eller extranodala manifestationer på samma sida av
  - diafragma med eller utan lokal spridning

REMISSVERSION

- exkluderar: mediastinala, epidurala eller utbredda ej resecerbara abdominella lokalisationer

- Stadium III
  - lokalisationer på båda sidor av diafragma
  - alla thorakala manifestationer (mediastinum, tymus, pleura)
  - alla utbredda ej resecerbara abdominella lokalisationer
  - epiduralt engagemang
  - multifokalt skelettengagemang

- Stadium IV
  - engagemang av benmärg och/eller CNS. >25 % benmärgsengagemang definieras som Burkittleukemi

I tilltagande utsträckning används dock nu även stadieindelning enligt Ann Arbor och riskstratifieringen sker då oftast med hänsyn till stadium, LD, och tumörstorlek. Limiterade stadium I/II, normalt LD-värde, ECOG 0-1 och avsaknad av bulk (>7 resp >10 cm) brukar betraktas som lågrisk.

16.3 Primär behandling

Rekommenderad behandling

Samtliga patienter med Burkittlymfom bör få dosintensiv behandling inkluderande CNS-profylax i kombination med Rituximab (++) i samband med varje cykel [106]. De regimer som rekommenderas i första hand är:

- BFM 2004 (barnlymfomprotokoll – förordas främst för patienter ≤50 år)
- GMALL B-ALL/ NHL 2002 (dosreduktion för patienter >55 år)
- Hyper-CVAD [107]
- Dosjusterad EPOCH (R-DA-EPOCH) + it MTX – främst för patienter >50 år [108]

Ovanstående regimer används beroende av lokala traditioner och förekomst av komplicerande sjukdomar. Behandlingsschemat vid BFM 2004 bestäms efter riskgruppering enligt BFM med hänsyn till sjukdomsstadium enligt Murphy/St Jude [109]. För unga patienter med lågrisk sjukdom innebär det förkortad behandlingstid med mindre toxicitet.

GMALL B-ALL/ NHL 2002 som är ett modifierad BFM-protokoll för vuxna är den regim som tidigare tradionellt har använts för Burkittleukemi (dvs benmärgsengagemang > 25%) [110].

Pga stor risk för tumörlyssyndrom bör i de flesta fall förbehandling med steroider +/- cyklofosfamid ges, samt tumörlysbehandling enligt lokala principer.

CNS profylax bör ingå i alla behandlingsprotokoll. Utan adekvat profylax uppges risken för CNS-relaps ligga mellan 30 – 50 %, däremot med profylax 6 – 11 % [111].

CNS profylax är inkluderad i BFM och Hyper-CVAD. I R-DA-EPOCH ges i t metotrexat dag 1+5 i cykel 3-6. Dock rekommenderas att också ge avslutande konsolidering med i v metotrexat 3000 mg/m^2 3 veckor efter cykel 6.

REMISSVERSION

Dosjusterad (DA-)EPOCH har tidvis varit svårt att administrera polikliniskt, då tillgången till etoposidfosfat varit begränsad. I denna situation får behandlingen ges med skifte av etoposidinfusion dagligen, eller i sista hand ersättas av R-CHOP+HDMTX + R-CHOEP-14 enligt högrisk DLBCL.

Kommentar
Det pågår för närvarande en europeisk (HOVON, SAKK, UK) prospektiv, multicenter fas 3 studie där man jämför R-CODOX-M/ R-IVAC (dosintensiv högdos MTX-innehållande regim som ffa används i anglosaxiska länder för behandling av BL) vs R-DA-EPOCH till nydiagnosticerade högrisk BL patienter (EudraCT 2013-004394-27; öppnades 2017, beräknas pågå i 4 – 5 år). Bakgrunden är att en multicenterstudie genomförd via NCI nyligen visade mycket bra behandlingsresultat med EFS >80 % även för högrisk BL utan användning av högdos MTX [112].

16.3.1 Riskgruppering enligt BFM (stadium enligt Murphy/ St Jude)

- R1 Komplett resektion
- R2 Stadium I + II, Stadium III och LD <2 x nv*
- R3 Stadium III och LDH >2 x nv –≤4x nv
  eller Stadium IV/B-ALL och LD <4 x nv
- R4 Stadium III/IV/B-ALL och LD >4 x nv

*nv: övre normalvärdesgränsen för S-LD.

16.3.2 Behandlingsschema för BFM 2004

- R1: A4 B4
- R2: V A4 B4 A4 B4
- R3: V AA24 BB24 CC AA24 BB24
- R4: V AA24 BB24 CC AA24 BB24 CC

Schemat modifieras vid primärt mediastinal lokalisation och vid CNS-engagemang primärt.

16.4 Behandling av återfall

Recidiv vid Burkittlymfom brukar ske inom de första 12 månaderna. Sviktbehandling ges som vid DLBCL – viktigt är dock att ge maximalt dosintensiv andra linjens behandling och ta hänsyn till substanserna som patienten redan fått i primärbehandlingen. Vid behandlingssvar ges konsolidering med högdosbehandling med stamcellsstöd [83] till patienter ≤70 år, där hänsyn också tas till funktionsstatus och förekomst av komplicerande sjukdomar.

REMISSVERSION

KAPITEL 17

Övriga former av aggressiva B-cellslymfom

17.1 T-cells/histiocytrikt storcelligt B-cellslymfom (THRLBCL)

Karakteriseras morfologiskt av stora celler med B-cellsfenotyp mot en bakgrund av små T-lymfocyter och histocyter. Utgör en differentialdiagnos till nodulärt lymfocytdominerat Hodgkinlymfom (NLPHL), och NLPHL kan också transformera till THRLBCL. Behandling sker enligt principer för DLBCL [113].

17.2 Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom – leg type

Denna sjukdom presenterar sig i form av snabbväxande tumörer i huden, oftast på underbenen. Patienterna är i allmänhet äldre, och ca ¾ är kvinnor. Cellerna uppvisar i allmänhet en aktiverad B-cellsfenotyp, och i 60-80 % av fallen *MYD88* L256P mutation [114]. Behandling sker enligt principer för DLBCL.

17.3 EBV-positivt diffust storcelligt B-cellslymfom UNS

Karakteriseras av positivitet för EBV i lymfomcellerna, genom in situ hybridisering för EBV-kodande RNA (EBER). Kallades tidigare EBV-positivt DLBCL hos äldre, då åldersprofilen är förskjuten mot högre åldrar jämfört med DLBCL, men då sjukdomen också återfinns i 40-50 årsåldern har beteckningen ändrats. Oftast ses positivitet för EBV i plasma. Behandling sker enligt principer för DLBCL [115].

17.4 EBV-positivt mucocutant sår

Uppträder som ulcerationer i munhåla eller gastrointestinalkanalen, i allmänhet hos immunsupprimerade patienter. Cellerna är positiva för EBV. Behandling kan ske genom reduktion av immunsuppression [116].

17.5 Diffust storcelligt B-cellslymfom associerat med kronisk inflammation

EBV-associerat lymfom, som uppträder i samband med långvarig kronisk inflammation, exempelvis pyothorax efter behandling för tuberkulös pleurit. Behandling sker enligt principer för DLBCL [117].

REMISSVERSION

17.6 Intravaskulärt storcelligt B-cellslymfom

Lymfomcellerna vid denna form av lymfom är lokaliserade intravaskulärt i små och medelstora kärl, i extranodala organ, i synnerhet i hud och CNS. Symtomen betingas av vilket organ som involveras. Diagnosen kan ställas exemplevis genom biopsi från hud, även om denna är av normalt utseende, benmärgsbiopsi eller transbronchiell lungbiopsi. Risken för CNS recidiv är mycket hög, ca 25 %, varför behandling bör inkludera högdos metotrexat [69]. En nyligen publicerad fas II studie har uppvisat goda resultat med R-CHOP kombinerat med högdos metotrexat och it trippel vid intravaskulärt LBCL, med 2 års PFS på 76% [70]. Rekommenderad behandling är därför enligt DLBCL aIPI 2-3.

17.7 Lymfomatoid granulomatos

Lymfomatoid granulomatos (LyG) är en EBV-driven lymfoproliferativ sjukdom, ofta associerad med immundefekt. Sjukdomen involverar oftast lungor, men också CNS, njurar, lever och hud. Morfologiskt karakteriseras tillståndet av ett angiocentriskt växtsätt, med EBV-positiva B-celler mot en inflammatorisk bakgrund. Sjukdomen graderas från grad 1 till 3, beroende på graden av infilttartion och atypi av B-celler. Grad 3 behandlas som DLBCL, medan grad 1-2 kan behandlas genom reduktion av immunsuppression eller med α-interferon [118].

17.8 ALK-positivt storcelligt B-cellslymfom

Denna typ av lymfom förekommer i högre utsträckning hos män, ofta i yngre åldrar. Tumörcellerna är ofta CD20-negativa, men uttrycker plasmacellsmarkörer som CD138, och ALK. Det senare betingas av translokation av ALK, oftast genom t(2;17)(p23;q23). Behandlas enligt principer för DLBCL, men utan rituximab vid negativitet för CD20 [119].

17.9 Plasmablastiskt lymfom

Detta aggressiva lymfom uppträder främst hos immunsupprimerade personer, eller vid hög ålder. Sjukdomen uppträder främst extranodalt, i synnerhet i munhålan eller i gastrointestinalkanalen, och uppvisar också ofta engagemang i benmärg och skelett. Lymfomcellerna är oftast CD20-negativa, och uppvisar positivitet för plasmacellsmarkörer som CD138, CD38 och MUM1, samt oftast också för EBV. Behandlingsresultaten med enbart CHOP är otillfredsställande, och mer intensiv behandling förordas, såsom DA-EPOCH, eller CHOEP-14. Experimentell behandling, såsom proteasomhämmare, anti-PD1- och anti-CD38 antikroppar kan övervägas vid refraktär sjukdom [120].

17.10 Primärt effusionslymfom

Denna form av lymfom uppträder som serös effusion, oftast utan solida komponenter, i pleura eller buk. Liksom ovanstående, uppträder sjukdomen hos immunsupprimerade eller äldre individer. Sjukdomen är associerad med humant herpesvirus 8 (HHV-8), och i vissa fall även EBV. Sjukdomen är ofta cytostatikarefraktär, och experimentell behandling, inkl anti-PD1, eller PI3K inhibition kan övervägas [121].

REMISSVERSION

17.11 B-cellslymfom, oklassificerbart, med drag intermediära mellan diffust storcelligt B-cellslymfom och klassiskt Hodgkin lymfom (Gray zone lymfom)

För denna ovanliga diagnos saknas tydliga behandlingsriktlinjer. Utifrån ett par mindre observationella studier rekommenderas ändå en DLBCL-lik behandling (R-CHOP, R-CHOEP-14 eller R-DA-EPOCH) snarare än ABVD [122]. Konsoliderande strålbehandling kan också övervägas.

En undergrupp av patienter har mediastinal lokalisation där tumören uppvisar drag intermediärt mellan primärt mediastinalt lymfom och klassiskt Hodgkinlymfom. I en fransk studie hade man för denna grupp en bättre överlevnad med mer intensiv behandling såsom R-DA-EPOCH eller escBEACOPP jämfört med R-CHOP/ABVD [123].

REMISSVERSION

KAPITEL 18

CAR-T-cellsbehandling vid aggressiva B-cellslymfom

En CAR T-cellsprodukt är f n godkänd för behandling av lymfom i Sverige (september 2020), axicabtagene ciloleucel (Yescarta®). Yescarta® är en andra generationens CAR T-cell riktad mot CD19.

Indikationstexten lyder: ”Yescarta är avsedd för behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi”.

I den registreringsgrundande studien, ZUMA-1 [124] behandlades 101 patienter med relaps/refraktära DLBCL, transformerat FL och PMBCL. Objektiv respons sågs hos 82% och CR hos 54%. Totalöverlevnaden vid 18 månader var 52%. De vanligaste biverkningarna var pancytopeni, cytokinfrisättningssyndrom (CRS) och neurologisk toxicitet. De två senare inträffade med grad 3 eller högre hos 13% respektive 28%.

De internationella erfarenheterna vid introduktion av CAR T-celler i sjukvården har varit blandade med rapporter om effekter helt i linje med ZUMA-1 men även något sämre effekter [125]. De flesta rapporter är endast presenterade på kongresser.

I Sverige startade behandling med Yescarta december 2019. Den svenska RCC-CAR gruppen har regelbundet telemedicin-MDK där alla patienter ska diskuteras. För patienter som uppnått komplett remission vid recidivbehandling efter en autolog transplantation övervägs istället i första hand allogen transplantation (se 12.4).

T-cellssupprimerande kemoterapi som bendamustin bör undvikas till patienter som övervägs för CAR-T cells behandling.

Baserat på inklusionskriterier och internationella erfarenheter har nedanstående riktlinjer för behandling med Yescarta utarbetats. Ett riktmärke är att allmäntillstånd och organfunktion sammantaget ska motsvara det man normalt kräver för en autolog transplantation.

REMISSVERSION

18.1 Kriterier för CAR-T

Absoluta kriterier	
Indikation enligt FASS	DLBCL, PMBCL, fått minst 2 linjers cytostatika
	CD19+
Hjärtfunktion	EF >50%
Lungfunktion	SpO_2 <92% på luft
ECOG	0-1
Infektionsstatus	Ingen aktiv eller okontrollerad infektion
CNS	Avsaknad av CNS-engagemang

Relativa kriterier	
Neutrofiler	≥1,0x109
Lymfocyter	>0,1x109
Trombocyter	≥50x109
Hb	>80g/l
Njurfunktion	GFR ≥60ml/min
Leverfunktion	ASAT/ALAT<2,5xUNL, Bilirubin< 1,5x UNL

Tumörkontroll	
LD	≤2x UNL
	Ej snabbt progredierande sjukdom eller stor tumörbörda

18.2 Remitteringsgång

1) Patient bedöms uppfylla kriterier för CAR T-celler
2) Sätts upp på nationell MDK via mail till xx
3) Fallet diskuteras och om CAR T-celler rekommenderas föreslås behandlingsort i första hand på bas av geografisk närhet/regiontillhörighet
4) Ansvarig läkare meddelas och skriver remiss till CAR behandlingssjukhus
5) Patienten kallas för leukaferes
6) Handläggning i väntan på CAR T-celltillverkning diskuteras
7) Lymfodepletion och CAR T-celler ges på CAR T-cell sjukhuset

REMISSVERSION

8) Patienten övervakas m a p akuta biverkningar
9) Ansvaret överförs till hemsjukhuset då patienten går hem
10) Patienten registreras i EBMT-registret och nationella lymfomregistret av CAR T-cell sjukhuset
11) Uppföljning för behandlingseffekt och biverkningar var 3:e månad i 2 år sedan för ev senbiverkningar i 15 år

18.3 Specifika biverkningar av CAR T-celler

De allvarligaste biverkningarna av CAR T-celler är cytokinfrisättninssyndrom (CRS) och neurotoxicitet (Immune effektor cell associated neurotoxicity syndrom (ICANS) [126]. CRS kommer ofta de första dagarna efter CAR T-celler och orsakas av en kraftig immunaktivering. Kardinalsymptomen är feber, hypotenison och hypoxi men alla organsystem kan drabbas. CRS kan ofta behandlas framgångsrikt med anti IL6-R antikroppen tocilizumab (Roactemra®) och steroider. En infektion kan driva ett CRS och empirisk infektionsbehandling är ofta nödvändig. Neurotoxicitet orsakas sannolikt av cytokiner och inträffar någon dag senare än CRS och kan vara alla typer av neurologiska symptom. Behandlingen är steroider och neurologisk övervakning. Dödsfall finns beskrivna både för CRS och ICANS.

Sena biverkningar har hittills varit långdragen pancytopeni som behandlas med transfusioner och ev G-CSF och B-cells aplasi då alla normala B-celler uttrycker CD19. Om Ig brist och infektioner ges substitution.

REMISSVERSION

KAPITEL 19

Responskriterier

Basen för responsbedömningen är sedan flera år Cheson-kriterierna, numera Lugano-kriterierna, som uppdaterades senast 2014 [127]. I dessa regleras också responser om man inte har tillgång till PET eller om man inte har utnyttjat det. Grunden för respons är att man initialt har gjort en korrekt utredning, inkluderande blodprovstagning, radiologi, anamnes, morfologi och benmärgsbiopsi.

19.1 PET i behandlingsutvärdering

- PET/CT eller CT bör genomföras i utvärderingen efter avslutad behandling. PET-CT är särskilt indicerat för patienter som inte är i komplett remission efter 3-4 behandlingscykler, och där tilläggsbehandling med cytostatika och eller strålbehandling bedöms ha kurativ potential (++++) [127].
- För värdering av PET rekommenderas att i klinisk rutin använda 5-punktsskalan (5PS) (Deauville-kriterierna), där negativ PET definieras som 5PS grad 1–3 och positiv PET som grad >3 (1). 5PS grad 1-3 innebär således komplett remission(CR). Utlåtanden för PET-undersökningar vid lymfom bör därför alltid innehålla denna uppgift.
- För att minimera risken för falskt positiv PET bör PET utföras tidigast 6 veckor efter avslutad cytostatikabehandling och 8–12 veckor efter avslutad strålbehandling [128].
- Om PET är negativ vid behandlingsutvärdering (CR), föreslås endast uppföljning.
- Om PET är positiv bör biopsi, om möjligt öppen sådan, utföras. Vid positiv biopsi rekommenderas konsolidering med radioterapi eller högdosbehandling.
- Om biopsi inte är tekniskt genomförbar, rekommenderas konsolidering med radioterapi (++).
- PET efter 1–3 cykler, för tidig värdering av tumörsvar, kan inte rekommenderas som standardförfarande [129] p.g.a. risk för falskt positiva fynd.

Kommentar: För primärt mediastinalt B-cellslymfom rekommenderas särskild utvärderingsrutin, se punkt 19.2 nedan

19.2 Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom

- PET-CT skall utföras 6 veckor efter avslutad behandling.
    - Vid negativ PET rekommenderas endast uppföljning; om stor restförändring kan man överväga kontroll-CT efter ca 4-6 månader.

1 Evidensgraden är dock svagare för 5PS=3 jämfört med 5PS=1-2.

REMISSVERSION

- Vid positiv PET: beroende på graden av PET-positivitet och storlek/utbredning av restförändringen, rekommenderas antingen aktiv exspektans med ny PET-CT efter 2 månader eller öppen, representativ biopsi (via thorakotomi, thorakoskopi, mediastinoskopi). Om förnyad PET-CT i det första fallet visar progress, rekommenderas också biopsitagning.
- Vid positiv biopsi, rekommenderas andra linjens behandling efterföljt av högdosbehandling +/- strålbehandling. Vid negativ biopsi, rekommenderas aktiv exspektans och kontroll-CT efter 4-6 månader.
- Notabelt är att PET inte sällan är falskt positiv vid remissionsbedömningen vid denna entitet. Dessutom är det inte ovanligt med benign thymushyperplasi närmaste året efter behandling, vilket kan ge falskt positiv PET- och CT-bild. Därför skall riktad, öppen biopsitagning företas innan man överväger andra linjens cytostatika- eller strålbehandling, om ej andra otvetydiga tecken till sjukdomsprogress föreligger.

19.3 Komplett remission (CR)

Komplett remission (CR) anses föreligga om alla påvisbara lymfommanifestationer och lymfomassocierade symtom som fanns före behandling är helt försvunna.

Om PET utförts i responsbedömningen:

- CR anses föreligga om PET-positivitet saknas, d v s 5PS <4, oavsett storlek av kvarvarande radiologisk lymfomrest. Detta gäller oavsett om man gjort PET före behandling eller ej.

Om PET inte utförts i responsbedömningen:

- Alla lymfkörtlar ska ha minskat till normala och tvärdiametern får inte vara mer än 1,5 cm om den primära lymfkörteln var större. Om körteln var 1–1,5 cm i sin längsta diameter och mer än 1 cm i tvärdiametern måste tvärdiametern krympa till mindre än 1 cm.
- Vid förstorad mjälte och/eller lever före behandlingen:
  Mjälten/levern ska ha återgått till "normal" storlek och förekomsten av nodulära förändringar ska ha försvunnit.
  Observera att det är svårt att bedöma mjälten, dels vad som kan vara en normal storlek, dels oklar genes till vissa nodulära förändringar.
- Vid benmärgsengagemang före behandlingen:
  Ny representativ benmärgsbiopsi (helst >25 mm lång) ska tas och den ska vara normal, om oklar morfologi ska immunohistokemi göras.

Observera att begreppet CRu inte ska användas.

19.4 Partiell remission (PR)

Partiell remission (PR) anses föreligga om samtliga dessa kriterier är uppfyllda:

- 50 % minskning av summan av produkten av två peripendikulära diametrar (SPD) av upp till 6 olika lymfkörtlar eller lymfkörtelkonglomerat från olika lokaler. Dessa ska inkludera mediastinum och buk, om de är engagerade.

REMISSVERSION

- Ingen annan lymfkörtel får ha blivit större.
- För nodulära förändringar i mjälte och lever måste SPD minska med 50 %. Om solitär nodulus räcker det att den största diametern minskat med 50 %.
- Avsaknad av mätbar sjukdom i andra extranodala manifestationer. Inga nya manifestationer får förekomma.
- Om PET är gjord ska den vara positiv, 5PS >3 i åtminstone en manifestation.

Benmärgsbedömning behövs ej för att fastställa att PR föreligger. Om man är i CR enligt ovan men har kvarvarande benmärgsengagemang så räknas respons dock som PR, liksom om man inte har gjort en benmärgundersökning, i det fall den initialt var positiv.

19.5 Relaps eller progressiv sjukdom (PD)

- Relaps eller progressiv sjukdom ska anses föreligga om något av följande kriterier är uppfyllt:
- Det tillkommer en ny körtel under eller efter behandling, med längsta diameter mer än 1,5 cm, även om andra körtlar minskar i storlek. Om upptaget ökat på ett ställe där det initialt inte var ökat upptag krävs verifikation med annan modalitet. Tillkomst av nodulära lungförändringar är oklart som prognostisk faktor. Även om de är PET-positiva måste de morfologiskt verifieras.
- Åtminstone 50 % ökning från nadir av SPD i någon tidigare engagerad körtel
- En lesion i mjälten eller levern har ökat med minst 50 procent.
- En körtel med den korta diametern <1 cm har ökat med minst 50 % till 1,5 x 1,5 cm eller >1,5 cm i den långa axeln.
- Ökning av den längsta diametern med >50 % hos en tidigare engagerad lymfkörtel som initialt var >1 cm i den korta axeln
- Nytillkomna lesioner är PET-positiva i alla körtlar som är >1,5 cm
- Extranodala manifestationer ska mätas på samma sätt som körtlar. För manifestationer som ej är mätbara, som pleuravätska och skelett, används begreppen finns eller frånvarande. Om morfologi finns och den inte visar lymfom betraktas manifestationen som lymfomfri, även om radiologin är patologisk.

Om PET inte används följer man kriterierna ovan med enbart datortomografi Det som förut benämndes CRu klassas nu som PR.

19.6 Stabil sjukdom (SD)

Stabil sjukdom anses föreligga när varken kriterierna för CR, PR eller PD är uppfyllda.

Om PET var positiv före behandling ska det fortfarande finnas PET-positivitet men utan nya manifestationer.

REMISSVERSION

KAPITEL 20

Understödjande vård

20.1 Blodprodukter

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

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

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

Erytrocyter ges i enlighet med lokala riktlinjer.

20.2 Infektionsprofylax

20.2.1 Infektionsprofylax efter högdosterapi

För handläggning av transplanterade patienter hänvisas till lokala transplantationsriktlinjer.

20.2.2 Hepatit B

Profylaktisk behandling bör initieras i samråd med hepatitspecialist.

Patienter som som är HBsAg-positiva ska i regel ges profylaktisk behandling med entecavir eller tenofovir. Antiviral terapi bör inledas en vecka innan lymfombehandling startas och bör pågå under 18 månader efter avslutad lymfombehandling.
För patienter med normalt ALAT och HBV-DNA <2000 IE/ml är risken för reaktivering lägre, och för denna grupp kan man överväga att istället monitorera HBV-DNA och ALAT, och ge antiviral terapi först vid tecken på reaktivering. Oftast är det dock enklare att ge profylaktisk NA behandling till de flesta med positivt HBsAg.

HBsAg-negativ, anti-HBc-positiv patient

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

REMISSVERSION

20.2.3 Herpesvirus

Profylax (aciklovir 400 mg, 1x2 t.o.m. 3–4 veckor efter avslutad cytostatikabehandling) rekommenderas i de fall patienten genomgått behandling för klinisk herpesinfektion under lymfombehandling.

20.2.4 Pneumocystis jiroveci

Profylax med trim-sulfa (ex. Bactrim forte® med dosen 1x1 må, on, fr, alt 1x2 mån, tors, alt. Bactrim® 1x1, i enlighet med dosrekommendation från ECIL5) rekommenderas vid behandling medR-CHOP-14 eller R-CHOEP-14 [130], och även i andra situationer där långvarig steroidbehandling givits. Behandlingen bör fortgå minst 1 månad efter avslutad behandling. Vid överkänslighet för trimetoprim eller sulfa kan inhalation med pentamidin 1 ggr/månad övervägas. Atovakvon har inte samma dokumentation för profylaxindikation men bör, om det ändå ges, ordineras i behandlingsdos.

20.2.5 Allmän svampprofylax (candida etc.)

Rekommenderas inte.

20.2.6 G-CSF

Förutom vid de cytostatikaregimer som kräver stöd med G-CSF, såsom R-CHOP-14 eller R-CHOEP-14, rekommenderas att G-CSF även ges till äldre patienter (>65 år) som får annan kurativt syftande eller remissionssyftande behandling (ex. R-CHOP-21).

20.3 Infektionsbehandling

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

20.4 Tumörlyssyndromprofylax

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

I de flesta fall kan TLS undvikas genom god hydrering samt insättande av allopurinol dagen före start av cytostatikabehandling. Genomgående bör allopurinol enbart ges under den första behandlingscykeln. Allopurinol bör dock minimeras vid behandling med bendamustin på grund av en, vid denna kombination, förhöjd risk för Steven-Johnsons syndrom [131].

Vid mycket hög risk för TLS, i första hand vid Burkittlymfom rekommenderas profylaktisk användning av rasburikas (Fasturtec®) med dosering i enlighet med lokala riktlinjer. Rasburikas bör även övervägas vid DLBCL med hög proliferation och njurengagemang/påverkad njurfunktion eller förhöjt S-Urat, S-Fosfat eller S-Kalium [132].

REMISSVERSION

20.5 Handläggning av biverkningar relaterade till rituximab

20.5.1 Sen neutropeni (LON)

Efter kombinationsbehandling med rituximab och cytostatika har sena neutropenier, ”late onset neutropenia” (LON), blivit ett allt mer uppmärksammat problem. LON (neutrofiler <1.0 x 10^9/l) diagnosticeras hos 10–20 % av behandlade patienter. Mediantiden för debut av LON är 3 månader (1–6 månader) efter avslutad behandling. LON är oftast ofarligt och spontant övergående [133]. Om grav neutropeni uppträder (<0.2 x 10^9/l) rekommenderas enstaka doser med G-CSF (+).

20.5.2 Rituximab-inducerade interstitiella lungförändringar (R-ILD)

Enstaka fall av interstitiella lungförändringar har rapporterats i samband med rituximab. Om progredierande andfåddhet uppstår utan infektion/lungembolism bör behandlingen med rituximab avbrytas och högdos steroider ges [134] (+).

20.5.3 Akuta transfusionsreaktioner

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

REMISSVERSION

KAPITEL 21

Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH)

21.1 Bakgrund

Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH) är ett tillstånd som karaktäriseras av okontrollerad inflammation och kraftigt cytokinpåslag på basen av olika ärftliga eller förvärvade störningar i immunsystemet [135] De vanligaste symtomen/fynden är feber, hyperferritinemi, hepatosplenomegali och cytopenier. Tillståndet är mycket allvarligt och leder oftast till döden utan adekvat behandling.

Primär (genetisk) HLH är en immundefekt med defekt nedreglering av immunsystemet som företrädesvis drabbar små barn men som även förekommer hos ungdomar och (unga) vuxna. Sekundär (förvärvad) HLH (sHLH) är ett tillstånd med kraftig hyperinflammation sekundär till någon underliggande sjukdom, där de vanligaste är infektioner, maligniteter och autoimmuna sjukdomar [136]. Malignitet ska alltid uteslutas vid sekundär HLH.

Patogenesen vid primär HLH innefattar såväl genetiskt som cellulärt väl definierade defekter i den cytotoxiska aktiviteten hos T-celler och NK-celler [137] Detta leder till en kraftig ökning av inflammatoriska cytokiner (framför allt IFN-γ, men även TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10 m.fl.), vilket i sin tur leder till en kraftig proliferation av aktiverade makrofager med fagocytos av blodceller och hyperferritinemi samt en ohämmad ökning av aktiverade lymfocyter med utsöndring av sCD25 (även kallad löslig IL-2r). . Cytokinpåslaget förklarar många av HLH-kriterierna som feber, hypofibrinogenemi och hypertriglyceridemi, och tillsammans med fagocytos leder det till cytopenier i perifert blod. Lymfocyt- och makrofaginfiltration ses i lever och mjälte vilket leder till organförstoring och ofta en, ibland mycket uttalad, leverpåverkan. Infiltration av inflammatoriska celler kan ses även i många andra organ, såsom CNS, lymfkörtlar och hud, där CNS-engagemang är allvarligast pga risken för icke-reversibel hjärnskada.

Sekundär HLH karakteriseras också av hyperinflammation. Patogenesen är mindre känd men torde också innefatta en otillräcklig nedreglering av immunförsvaret. Både primär och sekundär HLH karakteriseras av en ofta massiv hyperferritinemi, och ferritin är därför ett värdefullt screeningprov för HLH. Kriterierna är inte specifika för HLH eller optimala för sHLH. I tidigt stadium av sHLHn kan flera kriterier saknas och viktigt är att hemofagocytos inte är nödvändigt för diagnos. Det är den påtagliga svårighetsgraden med progress av symtom och avvikande blodprover som bör inge misstanke om HLH.

Den vanligaste orsaken till infektionsassocierad HLH är virusinfektioner (framför allt EBV, men även HIV, CMV, HSV, VZV), men även bakteriella infektioner och svampinfektioner kan leda till sekundär HLH. HLH kan vara en svår men viktig differentialdiagnos hos mycket svårt sjuka patienter med en sepsis-liknande bild, t. ex. på IVA.

Malignitetsassocierad HLH kan delas in i två olika kategorier, dels HLH som triggas av maligniteten i sig och som uppstår innan maligniteten börjat behandlas och ibland innan den ens diagnosticerats (”malignancy-triggered HLH”) och dels HLH som uppstår efter det att

REMISSVERSION

cancerbehandlingen inletts när patienten är immunsupprimerad (”HLH during chemotherapy”). De vanligaste orsakerna till ”malignitetstriggad HLH” är T- och NK-cells lymfom/leukemier, diffust storcelligt B-cellslymfom och Hodgkinlymfom. Den vanligaste orsaken till ”HLH under kemoterapi” är infektioner, vanligen virusinfektioner men även svamp- och bakterieinfektioner. Hos patienter med HLH ökar risken att det är en malignitetsassocierad HLH med åldern.

21.2 Kliniska och laboratoriemässiga kriterier för malignitetsassocierad HLH

1. Feber
2. Splenomegali
3. Cytopeni ≥2 cellinjer (Hb <90 g/L, neutrofila <1,0 x109/L, trombocyter <100 x109/L)
4. Hypertriglyceridemi (faste-TG ≥3 mmol/L) och/eller hypofibrinogenemi (fibrinogen ≤1,5 g/L)
5. Ferritinstegring (≥500 µg/L).
6. sCD25 ≥2400 U/mL (löslig IL-2-receptor)
7. Hemofagocytos vid histologisk/cytologisk undersökning av benmärg, cerebrospinalvätska eller lymfkörtlar
8. Minskad eller upphörd NK-cellsaktivitet (kan analyseras vid enstaka lab för klinisk immunologi)

Fem av 8 kriterier krävs för diagnos enligt de nu gällande internationella diagnostiska riktlinjerna för HLH (från studien HLH-2004) [138]. Höga ferritinvärden (särskilt >10 000 µg/L) är en mycket stark indikation att överväga HLH som differentialdiagnos. Ytterligare stöd för diagnosen är cerebrala symtom med måttlig pleocytos och/eller proteinstegring i likvor, liksom förhöjda nivåer av transaminaser, bilirubin och LD, samt lågt albumin. Helt upphörd NK-cellsaktivitet ses framför allt vid primär HLH, men även patienter med sekundär HLH kan ha måttligt nedsatt NK-cellsaktivitet och vanligtvis kopplat till nedsatt antal cirkulerande NK-celler.

21.3 Behandling av lymfom-associerad HLH

Vid misstanke om HLH är det mycket viktigt att snabbt starta behandling och diagnostiken får inte dra ut på tiden. Det finns annars risk för att det HLH-associerade cytokinpåslaget inte går att bryta och att patienten avlider, eller drabbas av irreversibla hjärnskador.

En central fråga vid malignitetsassocierad HLH är om man först ska behandla HLH-syndromet eller maligniteten, och här finns inget entydigt svar. Vid en mild HLH kan man med ordinarie lymfombehandling ofta även få patientens HLH i regress. Vid höggradigt aktiv HLH hos en patient med ”malignitets-triggad HLH” så talar dock allt mer nu för att behandlingen i första hand bör inriktas på patientens HLH för att reducera hyperinflammation och minska risken för organskada. Ibland kan både patientens HLH och malignitet behandlas samtidigt, t ex med tillägg av etoposid till CHOP [139-141].

Vid ”HLH under kemoterapi” finns ofta en underliggande infektion och det är därför angeläget att försöka identifiera och behandla den, och ofta kan det vara lämpligt att göra uppehåll i den ordinarie cancerbehandlingen. Om HLH-aktiviteten är kraftfull kan man ändå behöva initiera specifik HLH-terapi (se nedan). Likaså bör vid kliniska tecken till CNS-påverkan, liksom påverkan på likvor, prompt intensiv systemisk HLH-terapi övervägas [142].

REMISSVERSION

Enligt våra och internationella rekommendationer bör man således vid fastställd lymfomdiagnos och HLH primärt behandla patientens HLH, om den inte endast är mild, och infektioner, till dess patientens HLH är stabiliserad och därefter så snart som möjligt gå över till aktuell cytostatikabehandling, som gärna får inkludera etoposid. Det är eftersträvansvärt att initialt undvika långdragna penier, eftersom dessa kan leda till infektioner som i sin tur stimulerar hyperinflammation och HLH.

Protokollet HLH-94, som baseras på etoposid och dexametason (det senare med god penetrans in i CNS), utvecklades för barn med primär HLH. När protokollet används för vuxna patienter med sekundär HLH föreslås att behandlingen modifieras, genom att 1) minska dosen etoposid, 2) förlänga behandlingsintervallen och 3) veckovis ta ställning till behovet av fortsatt HLH-terapi, enligt förslag i följande stycken.

21.3.1 Primärbehandling av ”malignitets-triggad HLH”

1) Mild HLH: Giv ordinarie cytostatika, ev med tillägg av etoposid
2) Måttlig HLH: Dexametason 10 mg/m² po dagl (kan ges iv vb).
3) Kraftig, refraktär eller återkommande HLH: Dexametason som ovan samt etoposid iv
    a) 18-39 år: 75-100 mg/m², veckovis
    b) ≥40 år: 50-75 mg/m², veckovis
    c) Ibland, t ex vid EBV-driven HLH, kan mer intensiv etoposidbehandling krävas
4) Vid CD20-positiv tumör och/eller förekomst av EBV i plasma bör rituximab ges tillsammans med behandling, i gängse veckodoser.

Denna behandling ges till dess patientens HLH är i regress och under kontroll; ibland behövs bara en veckas behandling och ibland betydligt fler. Om inte dexametason finns snabbt tillgängligt; välj istället betametason (Betapred)i samma doser. Den malignitetsinriktade behandlingen ska startas så snart tillståndet tillåter och hyperinflammationen är under kontroll.

Därjämte erfordras en omsorgsfull understödjande behandling i form av PCP-antibiotikaprofylax (t ex trimetoprim-sulfa), svampprofylax och antiviral terapi. En vanlig HLH-relaterad dödsorsak är djupa svampinfektioner och därför bör intensiv svampprofylax sättas in i ett tidigt skede, helst med aspergillustäckning. Vidare är det angeläget att ge substitution med IVIG vid låga Ig-nivåer. Många rekommenderar även IVIG (0,4 g/kg upp till 1,6 g/kg under 2-3 dagar) terapeutiskt vid akut HLH, men effekten av detta är inte säkerställd.

21.3.2 Primärbehandling av ”HLH under kemoterapi”

1) Identifiera och behandla möjliga infektioner samt uteslut recidiv av maligniteten som orsak till patientens HLH.
2) Gör om möjligt uppehåll i den ordinarie cancerbehandlingen.
3) Mild/Måttlig HLH: Dexametason 10 mg/m² po dagl (kan ges iv vb)
4) Kraftig, refraktär eller återkommande HLH: Dexametason som ovan samt etoposid iv
    a. 18-39 år: 75-100 mg/m², veckovis
    b. ≥40 år: 50-75 mg/m², veckovis
    c. Ibland, t ex vid EBV-driven HLH, kan mer intensiv och längre etoposidbehandling krävas
5) Vid CD20 positiv tumör och/eller förekomst av EBV i plasma bör rituximab ges tillsammans med behandling, i gängse veckodoser.

REMISSVERSION

Denna behandling ges till dess patientens HLH är i regress; ibland behövs bara en veckas behandling och ibland betydligt fler. Om inte dexametason finns snabbt tillgängligt; välj istället betametason (Betapred) i samma doser. För understödjande behandling, se ovan.

21.3.3 Långsiktig behandling av lymfomassocierad HLH

Malignitetsassociated HLH har sämst prognos av de vanligare formerna av sekundär HLH, och lymfomassociated HLH är den vanligaste formen av malignitetsassocierad HLH. För lämpliga patienter som når remission har det föreslagits att högdosbehandling med autolog stamcellsåterföring kan vara "standard of care" [141]. Eftersom prognosen vid lymfomassociated HLH är så dålig föreslås av erfarna centra allogen stamcellstransplantation på vida indikationer, även om det enbart finns haploidentiska donatorer [141, 143]. Det är då angeläget att utesluta donatorer som är EBV-DNA positiva.

Steroider bör ges i individualiserade doser. Under fortsatt cytostatikabehandling är samtidig understödjande behandling viktigt (se ovan), och underhållsdos IVIG 0,4 g/kg som engångsdos rekommenderas var 4:e vecka.

21.3.4 Behandling med cytokinhämmare vid HLH

Erfarenheten av specifika cytokinhämmare vid malignitetsassocierad HLH är ytterst begränsad, och är inget som i nuläget rekommenderas av internationella Histiocyte Society. Det kan dock finnas enstaka situationer, t ex vid djup och långvarig neutropeni, när det kan vara värt att överväga denna form av terapi, och därför ges här en kort introduktion till några preparat. Eftersom effekten och erfarenheten är begränsad tillråds kontakt med HLH-erfaren läkare innan de används.

Anakinra neutraliserar den biologiska aktiviteten för interleukin-1α (IL-1α) och interleukin-1β (IL-1β) genom att kompetitivt hämma deras bindning till interleukin-1-receptorer av typ I (IL-1RI). Interleukin-1 (IL-1) är en essentiell proinflammatorisk cytokin som medierar många cellulära responser. Anakinra har använts inom reumatologin vid makrofagaktiverande syndrom (MAS) med god effekt. Det doseras 100 mg x 2 som sc inj i engångsspruta, normalt under 7 dagars tid, men även högre doser har använts. Det ska ej ges vid latent tuberkulos och endast efter övervägande till patienter med tidigare eller pågående viral hepatit. Möjliga biverkningar innefattar neutropeni.

Tocilizumab binder specifikt till både membranbundna och lösliga IL-6-receptorer (mIL-6R och sIL-6R). Det har använts med framgång för behandling av svår cytokinstorm orsakad av CAR-T-terapi. Tocilizumab har visats hämma sIL-6R- och mIL-6R-medierad signalering. IL-6 är en pleiotropisk pro-inflammatorisk cytokin som produceras av flera olika celltyper inklusive T- och B-celler, monocyter och fibroblaster. IL-6 är involverat i olika fysiologiska processer såsom T-cellsaktivering, induktion av immunoglobulinsekretion, induktion av syntes av hepatiska akutfasproteiner och stimulering av hematopoes. Tocilizumab kan reaktivera virusinfektioner och ska ej ges vid tidigare eller pågående viral hepatit. Då tocilizumab kan leda till bukperforation bör man följa laktatnivåer i två veckor efter administration hos dessa patienter. Biverkningar innefattar normaliserat CRP oavsett infektionsstatus, bukperforation/divertikelruptur med enbart måttliga symptom, leukopeni, slemhinnepåverkan/mucosit och stegrade levervärden. Dosering är 8 mg/kg (maxdos 800 mg) ges som infusion i 100 ml NaCl under 1 timme, som engångsdos.

REMISSVERSION

21.3.5 Uppföljning av HLH

Inneliggande vård:

- Dagligen: Hb, Vita, TPK, neutrofila, CRP, ferritin
- Varje/varannan dag (dagligen vid instabil patient): ASAT, ALAT, LD, ALP, GT, bilirubin, fibrinogen, faste-triglycerider
- En gång/v: sCD25

Hemmavarande patient:

- Två dagar per vecka (t ex måndagar och torsdagar): Hb, Vita, TPK, neutrofila, CRP, ASAT, ALAT, LD, ALP, GT, bilirubin, ferritin
- En gång per vecka (t ex måndagar): fibrinogen, faste-triglycerider, sCD25

REMISSVERSION

KAPITEL 22

Palliativ vård och insatser

Här omtalas endast de palliativa insatser som är speciella för patienter med aggressiva B-cellslymfom. I övrigt hänvisar vi till Nationellt vårdprogram för palliativ vård.

Patienter som inte bedöms vara aktuella för kurativ behandling bör erbjudas palliativ vård där målen är bästa möjliga livskvalitet och minimerat behov av sjukhusvård samt i vissa fall även en förhoppning om en något förlängd överlevnad. Patienter där syftet med vården enbart är att lindra symtom och inte inkluderar tumörbehandling kan skötas av antingen onkologi- eller hematologimottagning, kommunal hemsjukvård och primärvård eller specialiserad palliativ vårdenhet. Det varierar runtom i landet i vilken grad man kan ge blod- eller trombocyttransfusioner inom hemsjukvård eller specialiserad palliativ vård i hemmet. Lokala rutiner får gälla. Brytpunktssamtal med patient och närstående ska ske när all botande och bromsande behandling avslutas och vården övergår till palliativ vård. Brytpunktssamtal kan hållas vid ett eller flera tillfällen.

Vård i livets slutskede innebär oftast de sista levnadsveckorna/dagarna med palliativ vård kan pågå mycket längre, ibland redan från start.

22.1 Palliativ behandling av patienter med aggressiva B-cellslymfom

Hos vissa patienter kan ibland palliativ vård utan cytostatika vara den klokaste strategin. Hos andra patienter nås bästa lindring genom en kombination av god palliativ vård och lågintensiv symtomlindrande cytostatikaterapi.

Exempel på palliativa cytostatikaregimer är p o cyklofosfamid p o klorambucil eller p o trofosfamid, med eller utan tillägg av steroider, alternativt regimer med lågdos doxorubicin. Effekten värderas i första hand kliniskt, avseende lindring av sjukdomsassocierade symtom.

Patienter som inte bedöms vara aktuella för kurativ behandling bör erbjudas palliativ vård där målen är bästa möjliga livskvalitet och minimerat behov av sjukhusvård samt i vissa fall även en förhoppning om en något förlängd överlevnad. Patienter där syftet med vården enbart är att lindra symtom och inte inkluderar tumörbehandling kan skötas av antingen onkologi- eller hematologimottagning, kommunal hemsjukvård och primärvård eller specialiserad palliativ vårdenhet efter att vårdens intention och inrikting kommunicerats till patient och närstående genom brytpunktsamtal till vård i livets slutskede, vilka ska dokumenteras i journalen.

För att höja livskvaliteten kan det vara aktuellt att ge blodtransfusioner även vid vård i livets slutskede. Ett riktmärke för detta kan vara uttalad trötthet i kombination med Hb <90 g/L. Det är viktigt med tydlig objektiv utvärdering av dess effekt och beredskap till att avstå från ytterligare transfusioner när de inte ger avsedd effekt. Trombocyttransfusioner bör i regel begränsas till att ges vid pågående blödning. Blod- och trombocyttransfusioner har ett stort symboliskt och psykologiskt värde som ibland kan göra detta beslut svårt. Det varierar runtom i landet i vilken grad man kan ge blod- eller trombocyttransfusioner inom hemsjukvård eller specialiserad palliativ vård i hemmet. Lokala rutiner får gälla.

REMISSVERSION

KAPITEL 23

Omvårdnad och rehabilitering

23.1 Kontaktsjuksköterska

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

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

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

23.2 Min vårdplan

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

23.3 Aktiva överlämningar

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

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

23.4 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Cancerrehabilitering är aktuell för alla patienter med aggressiva lymfom, i hela patientprocessen från diagnos, under

REMISSVERSION

behandling samt efter behandling eller i palliativ fas. Se https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/cancerrehabilitering/

23.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

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

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

23.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

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

Här omtalas endast de rehabiliteringsinsatser som är speciella för patienter med aggressiva lymfom. I övrigt hänvisar vi till nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering.

23.4.3 Sexualitet

Alla patienter bör informeras om hur sexualiteten påverkas och kontaktsjuksköterska eller läkare bör också aktivt efterfråga symtom från underlivet.

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

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

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

Män som genomgått orchidectomi och/eller strålbehandling mot testiklar, liksom de som erhållit intensiv cytostatikabehandling, kan drabbas av hypogonadism med låga P-testosteronnivåer, med åtföljande symptom som initiativlöshet och nedsatt libido. Sannolikt är detta tillstånd underdiagnosticerat, och P-testosteron bör kontrolleras på vida indikationer.

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

REMISSVERSION

23.4.4 Fertilitet

Alla typer av kurativt syftande behandling för aggressiva B-cellslymfom innebär i olika utsträckning en risk för långvarig eller permanent påverkan av fertiliteten. Störst risk innebär alkylerande cytostatika (t.ex. cyklofosfamid, BCNU).

23.4.4.1 Kvinnor

Det största problemet är s.k. ”premature ovarian failure”. Under kurativt syftande cytostatikabehandling för aggressiva B-cellslymfom inträder i de flesta fall amenorré. Vid CHOP eller CHOP-liknande behandling i första linjen med 6–8 cykler är amenorrén övergående i de flesta fall. Risken för att amenorrén inte är övergående ökar kraftigt med stigande ålder (>30 år). Tänk på att en andel av patienterna kan behöva gå vidare till återfallsbehandling och högdos och därmed övergå till hög risk för bestående infertilitet.

Med ovanstående i åtanke ska kvinnor i fertil ålder informeras om risken för infertilitet och erbjudas kontakt med specialiserad fertilitetsenhet för information om och ställningstagande till fertilitetsbevarande åtgärder. Dessa åtgärder kan omfatta skydd med GnRH-agonist [144] och/eller infrysning av skördade aktiverade ägg [145] eller infrysning av ovarievävnad, helt ovarium eller del därav [146]. Aktivering av ägg inför skörd inbegriper oftast minst 1–2 veckors hormonbehandling varför detta måste vägas mot risken att under denna period inte behandla lymfomet.

23.4.4.2 Män

All kurativt syftande behandling för aggressiva B-cellslymfom innebär hög risk för bestående infertilitet för män. Därför ska män informeras om denna risk samt erbjudas kontakt med specialiserad fertilitetsenhet för ställningstagande till infrysning av spermier [147].

23.4.5 Fysisk aktivitet

Vid kurativt syftande behandling av aggressiva lymfom får patienten upprepade cykler med cytostatika. Illamående, infektioner och fatigue bidrar till nedsatt livskvalitet (QoL).

Fysisk aktivitet under och efter cytostatikabehandlingen har visats vara viktig för att förbättra livskvaliteten, med positiva effekter både vad gäller minskad fatigue och minskat illamående. Fysisk aktivitet är också viktig för att minska risken för inaktivitetsrelaterade komplikationer, såsom förlust av muskelstyrka [148].

En av fysioterapeutens och sjuksköterskans viktigaste uppgifter är att motivera patienten till fysisk aktivitet, med målsättningen att minska risken för inaktivitetskomplikationer, minska reduktionen av muskelstyrka, minska illamåendet, minska smärtan, minska fatigue, behålla rörlighet och optimera ventilationen. Vid behov kan också kontakt med arbetsterapeut initieras.

23.4.6 Primärt diffust storcelligt B-celslymfom i CNS

Neurorehabilitering är ofta nödvändigt vid PCNSL, och bör sättas in tidigt i sjukdomsförloppet. Multidisciplinärt omhändertagande är önskvärt, inkluderande sjukgymnast, arbetsterapeut, logoped, psykolog, och kurator.

REMISSVERSION

23.4.7 Hygien och isolering

Patienter med aggressiva 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 med hög dosintensitet avseende steroider (CHOP-14 och CHOEP-14). 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 http://www.vardhandboken.se/ och lokala rutiner.

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

23.4.8 Munvård

Patienter med aggressiva lymfom drabbas ofta av infektioner och sår i munhålan, speciellt i samband med cytostatikaregimer innehållande högdos metotrexat eller vid R-CHOEP-14. 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 samt reducera svårighetsgraden och längden av munhålekomplikationerna. Patienter med dålig tandstatus bör bedömas av tandläkare före start av cytostatikabehandling.

Under perioderna med cytostatikainducerad neutropeni bör patienten använda en mjuk tandborste och mild tandkräm. Vid rengöring mellan tänderna används individuellt anpassade hjälpmedel - ett alternativ är skumgummituss på pinne, som fuktas med vatten och används för rengöring av hela munhålan. För att lindra muntorrhet bör patienten skölja munhålan frekvent med vanligt vatten eller koksaltlösning.

23.4.9 Nutrition

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

Nutritionsstatus måste därför bedömas regelbundet. En strukturerad nutritionsbedömning bör baseras på en sammanvägning av följande faktorer:

- Ofrivillig viktförlust (oavsett tidsförlopp och omfattning)
- Ätsvårigheter
- Undervikt, dvs. BMI <20 om <70 år, eller <22 om >70 år

REMISSVERSION

Vid förekomst av en eller framför allt flera av faktorerna måste orsaken till malnutritionen utredas och behandlas. Det finns flera instrument för nutritionsbedömning, t.ex. Subjective Global Assessment (SGA), Mini Nutritional Assessment (MNA) och Nutritional Risk Screening.

Att vara i ett gott nutritionsstatus är gynnsamt för medicinsk behandling samt minskar problem med fatigue. Därför bör dietistkontakt erbjudas vid risk för eller förekomst av undernäring. Om undernäring förekommer bör man erbjuda mat som är lättare att äta och är energiberikad. Detta kompletterat med flera mellanmål och kosttillägg. Nutritionsbehandlingen ska också följas upp och utvärderas. Ett gott nutritionsstatus minskar problem med fatigue.

23.4.10 Skötsel av central infart till blodkärl

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

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

23.4.11 Information om biverkningar

Information om biverkningar bör ges muntligen och skriftligen före behandlingsstart. Biverkningar bör efterfrågas regelbundet under pågående behandling. Även närstående bör få denna information. Bland biverkningar bör följande omnämnas:

23.4.11.1 Alopeci – håravfall

Detta drabbar de flesta patienter som cytostatikabehandlas. Alopeci 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 cytostatikabehandling. Patienten ska erbjudas utprovning av peruk före behandlingsstart.

23.4.11.2 Fatigue

Fatigue är ett vanligt symtom vid tumörsjukdom. Det är en trötthet som beror både på cancern och cancerbehandlingen, och som inte försvinner 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.

23.4.11.3 Benmärgspåverkan

Cytostatika påverkar bildandet av blodkroppar i benmärgen. Detta kan leda till lågt Hb, låga vita blodkroppar och även låga trombocyter. Det tas blodprover regelbundet för att upptäcka avvikande provsvar.

REMISSVERSION

23.4.11.4 Neuropati

Vissa cytostatika, i synnerhet vinca-alkaloider och taxaner, kan påverka nerverna. Detta kan ge bl.a. stickningar och känselbortfall i händer och fötter. Se också kapitel om neuropati i nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering.

23.4.11.5 Illamående

Illamående kan förekomma vid cytostatikabehandling. Det viktigaste är att förebygga detta med antiemetika. En individuell bedömning av den enskilde patientens risk för cytostatikainducerat illamående bör alltid göras.

23.4.11.6 Förstoppning

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

REMISSVERSION

KAPITEL 24

Egenvård

Nedanstående patientråd gäller främst under och närmast efter perioder med kraftigare cytostatikabehandling och stamcellstransplantation men kan även tillämpas under och efter strålbehandling och antikroppsterapi. Informationen till patienten bör givetvis individualiseras.

24.1 Infektionskänslighet

Allmänna råd till patient och närstående 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 (valaciclovir).
- Undvik att vistas i närheten av husrenoveringar eller ombyggnationer, och undvik att gräva i jord. I jord och byggdamm kan det finnas svampsporer som kan ge farliga infektioner när du är infektionskänslig.

24.2 Munhygien

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

24.3 Fysisk aktivitet

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

24.4 Hud

Var försiktig med solen. Huden är känsligare än vanligt efter cytostatikabehandlingen.

Vissa cytostatika kan ge nedsatt känsel i fingrar och under fotsulor, varför det är viktigt att undvika sår på dessa delar. Man bör därför bl. a. undvika att gå barfota.

24.5 Vaccinationer

Vaccinera dig mot säsongsinfluensan. Socialstyrelsen och Läkemedelsverket rekommenderar att alla som har gravt nedsatt immunförsvar gör detta.

REMISSVERSION

Uppmana närstående att också vaccinera sig mot säsongsinfluensa. Även små barn kan vaccineras.

Vaccinera dig mot pneumokocker om du nyligen fått cellgifter eller annan immunhämmande behandling.

Om man fått eller får behandling inkluderande rituximab, saknar vaccinationer dock effekt under 6 månader efter avslutad rituximabbehandling [149].

Patienter som genomgått allogen eller autolog stamcellstransplantation skall behandlas med särskilt vaccinationsschema

24.6 Feber

Det är VIKTIGT att du omedelbart hör av dig till ditt hemsjukhus om du får feber >38,5°, hosta, andfåddhet, blödning, blåsor i huden (bältros) eller andra nytillkomna sjukdomssymtom. Kontaktuppgifter finns i ”Min vårdplan”.

24.7 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.

24.8 Rökning

Du rekommenderas att avstå från rökning. Kontaktsjuksköterskan kan informera om rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling, och hänvisa dig till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp [150-156]. Du kan också ringa den nationella sluta rökalinjen 020-84 00 00 (http://slutarokalinjen.org/).

24.9 Komplementär och alternativ medicin

Komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [157, 158]. Din kontaktsjuksköterska kan ge mer information om detta.

24.10 Alkohol

Du bör vara uppmärksam på dina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar [159-161].

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

REMISSVERSION

KAPITEL 25

Uppföljning

25.1 Mål med uppföljningen

Vid uppföljning efter avslutad behandling finns olika mål med besöken:

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

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

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

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

25.2 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

25.3 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

REMISSVERSION

- Ofrivillig viktnedgång mer än 10 % av kroppsvikten på 6 månader
- Nattliga genomdränkande svettningar
- Nytillkomna körtlar/knölar

25.4 Kontroll av återfall

Efter två år är risken för återfall av DLBCL ca 8 %, och överlevnaden för patienter som är utan återfall efter två år är densamma som för normalbefolkningen [162]. För de flesta patienter avslutas därför kontrollerna efter 2 år.

Se tabell i 20.4.1 för förslag till uppföljningsintervall efter primärbehandling samt återfallsbehandling som ej innefattat autolog, CAR-T eller allogen stamcellstransplantation (SCT). Efter återfallsbehandling innefattande CAR-T, autolog eller allogen SCT 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 CAR-T, autolog eller allogen SCT.

25.4.1 Uppföljning av patienter i komplett remission

25.4.1.1 Förslag till uppföljningsintervall

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

- Efter 2 år:
  - Patienter som fått strålbehandling mot halsen: kontroller av S-TSH årligen i 10 år.
  - Kvinnor <30 år, som fått strålbehandling mot thorax: mammografi var 18:e månad med start 10 år efter avslutad primärbehandling tills ordinarie mammografikontroller tar vid.

REMISSVERSION

- Patienter behandlade med CAR-T celler: Uppföljning för behandlingseffekt och biverkningar var 3:e månad i 2 år, sedan för ev senbiverkningar under 15 år
- Övriga patienter: patienten får själv kontakta behandlande enhet vid misstanke om återfall

25.5 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.

25.6 Avslut av uppföljning

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

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

Vid samtalet bör följande särskilt uppmärksammas:

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

25.7 Livslång symtomkontroll efter avslutad uppföljning

Överlämning till primärvården bör vara aktiv, vilket innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att kontakt tagits med patienten.

REMISSVERSION

KAPITEL 26

Underlag för nivåstrukturering

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

Behandling med högdos metotrexat (Burkittlymfom, CNS lymfom, CNS-profylax) samt stamcellstransplantation bör begränsas till specialiserade enheter, i allmänhet universitetssjukhus.

Minimikrav för att bedriva diagnostik och behandling av patienter med aggressiva B-cellslymfom anser vi vara följande:

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

REMISSVERSION

KAPITEL 27

Kvalitetsregister

27.1 Svenska lymfomregistret

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

Registrering till Svenska Lymfomregistret förutsätter att patienten har gett sitt samtycke, efter att ha fått muntlig information och efter att ha haft möjlighet att ta del av skriftlig information, se https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/information-fran-vardgivare-registrering-i-kvalitetsreg-blodcancer.docx.

27.1.1 Syfte och mål

Syftet och målet med kvalitetsregistret är:

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

27.1.2 Innehåll

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

27.1.3 Inklusionskriterier

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

27.1.4 Exklusionskriterier

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

REMISSVERSION

27.2 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/

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

REMISSVERSION

KAPITEL 28

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Kvalitetsindikator	Målnivå
Täckningsgrad i Svenska lymfomregistret.	≥95 %
Anmälningsblanketter inrapporterade i registret 3 månader efter diagnosdatum.	≥80 %
Tider från att remiss skickats till specialistklinik till behandlingsstart	Se Standardiserat vårdförlopp för lymfom*
Andel patienter i kliniska prövningar avseende primärbehandling.	≥5 %
Överlevnad 2 år efter diagnos för patienter <60 år	>80 %
Andel patienter som startar behandling med kurativ intention som utför PET-CT som ett led i primärutredning och stadieindelningen.	≥50%
Andel patienter med bulkig sjukdom och/eller extranodalt engagemang som utför PET-CT som responsutvärdering efter behandling (minst 3 kurer).	≥75 %
Andel där kirurgisk biopsi utförts för diagnostik	≥75 %

REMISSVERSION

KAPITEL 29

Cytostatikaregimer

För detaljer kring de regimer som beskrivs i vårdprogrammet hänvisas till Nationella Regimbiblioteket.

Samtliga dessa regimer har genomgått granskning och godkännande av regimansvariga inom vårdprogramgruppen.

REMISSVERSION

KAPITEL 30

Referenser

1. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 2010;116(19):3724-34.
2. van Leeuwen MT, Turner JJ, Joske DJ, Falster MO, Srasuebkul P, Meagher NS, et al. Lymphoid neoplasm incidence by WHO subtype in Australia 1982-2006. International journal of cancer Journal international du cancer. 2014;135(9):2146-56.
3. Ekberg S, K ES, Glimelius I, Nilsson-Ehle H, Goldkuhl C, Lewerin C, et al. Trends in the prevalence, incidence and survival of non-Hodgkin lymphoma subtypes during the 21st century - a Swedish lymphoma register study. Br J Haematol. 2020;189(6):1083-92.
4. Szekely E, Hagberg O, Arnljots K, Jerkeman M. Improvement in survival of diffuse large B-cell lymphoma in relation to age, gender, International Prognostic Index and extranodal presentation: a population based Swedish Lymphoma Registry study. Leukemia & lymphoma. 2014.
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.
6. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood. 2006;107(1):265-76.
7. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2006;15(11):2069-77.
8. Eloranta S, Branvall E, Celsing F, Papworth K, Ljungqvist M, Enblad G, et al. Increasing incidence of primary central nervous system lymphoma but no improvement in survival in Sweden 2000-2013. Eur J Haematol. 2018;100(1):61-8.
9. Morton LM, Hartge P, Holford TR, Holly EA, Chiu BC, Vineis P, et al. Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (interlymph). Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2005;14(4):925-33.
10. Hagner PR, Mazan-Mamczarz K, Dai B, Corl S, Zhao XF, Gartenhaus RB. Alcohol consumption and decreased risk of non-Hodgkin lymphoma: role of mTOR dysfunction. Blood. 2009;113(22):5526-35.
11. Larsson SC, Wolk A. Obesity and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. International journal of cancer Journal international du cancer. 2007;121(7):1564-70.
12. Larsson SC, Wolk A. Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. European journal of cancer. 2011;47(16):2422-30.

REMISSVERSION

13. Altieri A, Bermejo JL, Hemminki K. Familial risk for non-Hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative malignancies by histopathologic subtype: the Swedish Family-Cancer Database. Blood. 2005;106(2):668-72.
14. 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.
15. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, Hunt AA, Cameron L, Morris T, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. Blood. 2013;122(1):61-7.
16. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. World J Surg. 2008;32(6):964-70.
17. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature. 2000;403(6769):503-11.
18. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. Nat Med. 2018;24(5):679-90.
19. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. The New England journal of medicine. 2018;378(15):1396-407.
20. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, Coulibaly ZA, Roulland S, Young RM, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. Cancer Cell. 2020;37(4):551-68 e14.
21. Scott DW, Wright GW, Williams PM, Lih CJ, Walsh W, Jaffe ES, et al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. Blood. 2014;123(8):1214-7.
22. Salaverria I, Philipp C, Oschlies I, Kohler CW, Kreuz M, Szczepanowski M, et al. Translocations activating IRF4 identify a subtype of germinal center-derived B-cell lymphoma affecting predominantly children and young adults. Blood. 2011;118(1):139-47.
23. Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, Matsushita Y, Tamura K, Kinoshita M, et al. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. Neuropathology and applied neurobiology. 2016;42(3):279-90.
24. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. The New England journal of medicine. 1993;329(14):987-94.
25. Armitage JO. Staging non-Hodgkin lymphoma. CA Cancer J Clin. 2005;55(6):368-76.
26. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(26):3150-6.
27. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood. 2007;109(5):1857-61.
28. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. Journal of clinical

REMISSVERSION

oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(14):2373-80.
29. Harrysson S, Eloranta S, Ekberg S, Enblad G, Jerkeman M, Hasselblom S, et al. Incidence of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Including CNS Relapse in a Population-Based Cohort of 4205 Patients in Sweden. Blood. 2019;134(Supplement_1):399-.
30. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood. 2014;123(6):837-42.
31. Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. The New England journal of medicine. 2008;359(22):2313-23.
32. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 2004;103(1):275-82.
33. Gutierrez-Garcia G, Cardesa-Salzmann T, Climent F, Gonzalez-Barca E, Mercadal S, Mate JL, et al. Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. Blood. 2011;117(18):4836-43.
34. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, Smith LM, Delabie J, Gascoyne RD, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(2):200-7.
35. Ott G, Ziepert M, Klapper W, Horn H, Szczepanowski M, Bernd HW, et al. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. Blood. 2010;116(23):4916-25.
36. Seki R, Ohshima K, Fujisaki T, Uike N, Kawano F, Gondo H, et al. Prognostic impact of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. Cancer science. 2009;100(10):1842-7.
37. Visco C, Li Y, Xu-Monette ZY, Miranda RN, Green TM, Li Y, et al. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. Leukemia. 2012;26(9):2103-13.
38. Culpin RE, Sieniawski M, Angus B, Menon GK, Proctor SJ, Milne P, et al. Prognostic significance of immunohistochemistry-based markers and algorithms in immunochemotherapy-treated diffuse large B cell lymphoma patients. Histopathology. 2013;63(6):788-801.
39. Batlle-Lopez A, Gonzalez de Villambrosia S, Francisco M, Malatxeberria S, Saez A, Montalban C, et al. Stratifying diffuse large B-cell lymphoma patients treated with chemoimmunotherapy: GCB/non-GCB by immunohistochemistry is still a robust and feasible marker. Oncotarget. 2016;7(14):18036-49.
40. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, Emile JF, Lederlin P, Sebban C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2--associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Blood. 2003;101(11):4279-84.
41. Barrans S, Crouch S, Smith A, Turner K, Owen R, Patmore R, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma

REMISSVERSION

treated in the era of rituximab. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(20):3360-5.
42. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, Connors JM, Sehn LH, Farinha P, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. Blood. 2009;114(17):3533-7.
43. Green TM, Nielsen O, de Stricker K, Xu-Monette ZY, Young KH, Moller MB. High levels of nuclear MYC protein predict the presence of MYC rearrangement in diffuse large B-cell lymphoma. The American journal of surgical pathology. 2012;36(4):612-9.
44. Horn H, Ziepert M, Becher C, Barth TF, Bernd HW, Feller AC, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2013;121(12):2253-63.
45. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(28):3452-9.
46. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. The New England journal of medicine. 2002;346(4):235-42.
47. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(19):3121-7.
48. Nickenig C, Dreyling M, Hoster E, Pfreundschuh M, Trumper L, Reiser M, et al. Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Cancer. 2006;107(5):1014-22.
49. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol. 2008;9(2):105-16.
50. Sonneveld P, van Putten W, Holte H, Biesma D, van Marwijk-Kooy M, Kramer M, et al. Intensified CHOP with Rituximab for Intermediate or High-Risk Non-Hodgkin's Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial in Elderly Patients by the Dutch HOVON and Nordic Lymphoma Groups. Blood. 2005;106(11):Abstract 16.
51. Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2019;394(10216):2271-81.
52. Cunningham D, Smith P, Mouncey P, Qian W, Jack A, Pocock C, et al. R-CHOP14 versus R-CHOP21: Result of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma (abstract 8000). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29.
53. Delarue R, Tilly H, Salles G, Gisselbrecht C, Mounier N, Fournier M, et al. R-CHOP14 Compared to R-CHOP21 in Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma:

REMISSVERSION

Results of the Interim Analysis of the LNH03-6B GELA Study (Abstract 406). Blood. 2009;114.
54. Wasterlid T, Biccler JL, Brown PN, Bogsted M, Enblad G, Meszaros Jorgensen J, et al. Six cycles of R-CHOP-21 are not inferior to eight cycles for treatment of diffuse large B-cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group Population-based Study. Ann Oncol. 2018;29(8):1882-3.
55. Recher C, Coiffier B, Haioun C, Fermé C, Molina T, Casasnovas O, et al. A Prospective Randomized Study Comparing Dose Intensive Immunochemotherapy with R-ACVBP vs Standard R-CHOP In Younger Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). Groupe d'Etude Des Lymphomes De l'Adulte (GELA) Study LNH03-2B. ASH Annual Meeting; Orlando2010.
56. Gang AO, Pedersen MO, Knudsen H, Lauritzen AF, Pedersen M, Nielsen SL, et al. Cell of origin predicts outcome to treatment with etoposide-containing chemotherapy in young patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. Leukemia & lymphoma. 2015;56(7):2039-46.
57. Wasterlid T, Hartman L, Szekely E, Jerkeman M. Impact on survival of addition of etoposide to primary chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish Lymphoma Registry study. Hematological oncology. 2015.
58. Gang AO, Strom C, Pedersen M, d'Amore F, Pedersen LM, Bukh A, et al. R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group. Ann Oncol. 2012;23(1):147-53.
59. Melen CM, Enblad G, Sonnevi K, Junlen HR, Smedby KE, Jerkeman M, et al. Chemotherapeutic intensity and survival differences in young patients with diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish Lymphoma Registry study. Br J Haematol. 2016;175(4):614-22.
60. Leppä S, Joergensen J, Brown P, Fagerli U, Larsen TS, Janes R, et al. Dose-dense chemoimmunotherapy and CNS prophylaxis in patients with high-risk DLBCL: a comparison of Nordic CRY-04 and CHIC studies. ICML-17; Lugano2017.
61. Wilson MR, Eyre TA, Martinez-Calle N, Ahearne M, Parsons KE, Preston G, et al. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: an analysis of toxicity and impact on R-CHOP delivery. Blood Adv. 2020;4(15):3586-93.
62. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(21):1790-9.
63. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, Constine LS, Couban S, Stewart DA, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The New England journal of medicine.369(18):1681-90.
64. Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, Loeffler M, Kaiser U, Pfreundschuh M, et al. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma--a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). Ann Oncol. 2007;18(1):149-57.
65. van Besien K, Ha CS, Murphy S, McLaughlin P, Rodriguez A, Amin K, et al. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. Blood. 1998;91(4):1178-84.

REMISSVERSION

66. El-Galaly TC, Villa D, Michaelsen TY, Hutchings M, Mikhaeel NG, Savage KJ, et al. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy. European journal of cancer. 2017;75:195-203.
67. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, Sarris AH, Seymour JF, Vitolo U, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(1):20-7.
68. Savage KJ, Slack GW, Mottok A, Sehn LH, Villa D, Kansara R, et al. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. Blood. 2016;127(18):2182-8.
69. Shimada K, Murase T, Matsue K, Okamoto M, Ichikawa N, Tsukamoto N, et al. Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: a retrospective analysis of 109 patients. Cancer science. 2010;101(6):1480-6.
70. Shimada K, Yamaguchi M, Atsuta Y, Matsue K, Sato K, Kusumoto S, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone combined with high-dose methotrexate plus intrathecal chemotherapy for newly diagnosed intravascular large B-cell lymphoma (PRIMEUR-IVL): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020;21(4):593-602.
71. Miyazaki K, Yamaguchi M, Suzuki R, Kobayashi Y, Maeshima AM, Niitsu N, et al. CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab. Ann Oncol. 2011;22(7):1601-7.
72. Cox MC, Di Napoli A, Scarpino S, Salerno G, Tatarelli C, Talerico C, et al. Clinicopathologic characterization of diffuse-large-B-cell lymphoma with an associated serum monoclonal IgM component. PloS one. 2014;9(4):e93903.
73. Held G, Zeynalova S, Murawski N, Ziepert M, Kempf B, Viardot A, et al. Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.31(32):4115-22.
74. Held G, Murawski N, Ziepert M, Fleckenstein J, Poschel V, Zwick C, et al. Role of Radiotherapy to Bulky Disease in Elderly Patients With Aggressive B-Cell Lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014.
75. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood.116(24):5103-10.
76. Moccia A, Schaff K, Hoskins P, Klasa R, Savage K, Shenkier T, et al. R-CHOP with Etoposide Substituted for Doxorubicin (R-CEOP): Excellent Outcome in Diffuse Large B Cell Lymphoma for Patients with a Contraindication to Anthracyclines. ASH Annual Meeting; New Orleans2009. p. 408.
77. van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. The Cochrane database of systematic reviews. 2009(4):CD005008.
78. Hasselblom S, Stenson M, Werlenius O, Sender M, Lewerin C, Hansson U, et al. Improved outcome for very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma in the immunochemotherapy era. Leukemia & lymphoma. 2012;53(3):394-9.
79. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years

REVISIONSVERSION

with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol.12(5):460-8.
80. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(31):3490-6.
81. Manconi L, Coviello E, Canale F, Giannoni L, Minetto P, Guolo F, et al. Dexamethasone, oxaliplatin and cytarabine (R-DHAOx) as salvage and stem cells mobilizing therapy in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphomas. Leukemia & lymphoma. 2020;61(1):84-90.
82. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(36):4462-9.
83. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. The New England journal of medicine. 1995;333(23):1540-5.
84. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Ferme C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(18):4117-26.
85. Fenske TS, Ahn KW, Graff TM, DiGilio A, Bashir Q, Kamble RT, et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. Br J Haematol. 2016;174(2):235-48.
86. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas RO, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. Haematologica. 2013;98(11):1726-31.
87. Arcari A, Chiappella A, Spina M, Zanlari L, Bernuzzi P, Valenti V, et al. Safety and efficacy of rituximab plus bendamustine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma patients: an Italian retrospective multicenter study. Leukemia & lymphoma. 2016;57(8):1823-30.
88. Enblad G, Hagberg H, Glimelius B. Methyl-GAG, ifosfamide, methotrexate and etoposide (MIME) as salvage therapy for non-Hodgkin's lymphomas: a Swedish national prospective study. Swedish Lymphoma Study Group. Acta oncologica. 1996;35(2):165-70.
89. Furlan C, Canzonieri V, Spina M, Michieli M, Ermacora A, Maestro R, et al. Low-dose radiotherapy in diffuse large B-cell lymphoma. Hematological oncology. 2016.
90. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, Fourme E, Choquet S, Witz F, et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Societe Francaise de Greffe de Moelle Osseuse-Therapie Cellulaire. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(15):2512-8.

REMISSVERSION

91. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. Blood. 2014;124(15):2354-61.
92. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, Noy A, Caimi PF, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. The Lancet Haematology. 2018;5(12):e609-e17.
93. Landsburg DJ, Petrich AM, Abramson JS, Sohani AR, Press O, Cassaday R, et al. Impact of oncogene rearrangement patterns on outcomes in patients with double-hit non-Hodgkin lymphoma. Cancer. 2016;122(4):559-64.
94. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. The New England journal of medicine.368(15):1408-16.
95. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, Paltiel C, Klasa R, Gascoyne RD, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. Ann Oncol. 2006;17(1):123-30.
96. Todeschini G, Secchi S, Morra E, Vitolo U, Orlandi E, Pasini F, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. Br J Cancer. 2004;90(2):372-6.
97. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, Gianni AM, Devizzi L, Federico M, et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. Haematologica. 2002;87(12):1258-64.
98. Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot JM, Kuruvilla J, Balakumaran A, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood. 2017;130(3):267-70.
99. Badri N, Ngamdu KS, Torabi A, Guar S. Brentuximab vedotin demonstrates an objective response in a patient with refractory CD30+ primary mediastinal B-cell lymphoma. Journal of cancer research and therapeutics. 2020;16(1):183-5.
100. Nayak L, Abrey LE, Drappatz J, Gilbert MR, Reardon DA, Wen PY, et al. Multicenter phase II study of rituximab and temozolomide in recurrent primary central nervous system lymphoma. Leukemia & lymphoma. 2013;54(1):58-61.
101. Pulczynski EJ, Kuittinen O, Erlanson M, Hagberg H, Fossa A, Eriksson M, et al. Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating induction and introducing temozolomide maintenance: results from a phase II study by the Nordic Lymphoma Group. Haematologica. 2015;100(4):534-40.
102. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, La Rosee P, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. The Lancet Haematology. 2017;4(11):e510-e23.
103. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, Jung SH, Nakashima MO, Grant B, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(25):3061-8.

REVISION

104. Ghesquieres H, Chevrier M, Laadhari M, Chinot O, Choquet S, Moluçon-Chabrot C, et al. Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVRI) in relapsed/refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma: a multicenter prospective 'proof of concept' phase II study of the French Oculo-Cerebral lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA)†. Ann Oncol. 2019;30(4):621-8.
105. Soussain C, Choquet S, Blonski M, Leclercq D, Houillier C, Rezai K, et al. Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II 'proof-of-concept' iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network. European journal of cancer. 2019;117:121-30.
106. Wasterlid T, Brown PN, Hagberg O, Hagberg H, Pedersen LM, D'Amore F, et al. Impact of chemotherapy regimen and rituximab in adult Burkitt lymphoma: a retrospective population-based study from the Nordic Lymphoma Group. Ann Oncol.24(7):1879-86.
107. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2006;106(7):1569-80.
108. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, Steinberg SM, Cole D, Grant C, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. The New England journal of medicine. 2013;369(20):1915-25.
109. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, Zimmermann M, Burkhardt B, Oschlies I, et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. Blood. 2005;105(3):948-58.
110. Hoelzer D, Walewski J, Döhner H, Viardot A, Hiddemann W, Spiekermann K, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. Blood. 2014;124(26):3870-9.
111. Hill QA, Owen RG. CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use. Blood reviews. 2006;20(6):319-32.
112. Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, Powell BL, Link BK, Patel P, et al. Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(22):2519-29.
113. Ollila TA, Reagan JL, Olszewski AJ. Clinical features and survival of patients with T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: analysis of the National Cancer Data Base. Leukemia & lymphoma. 2019;60(14):3426-33.
114. Zhou XA, Louissaint A, Jr., Wenzel A, Yang J, Martinez-Escala ME, Moy AP, et al. Genomic Analyses Identify Recurrent Alterations in Immune Evasion Genes in Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. J Invest Dermatol. 2018;138(11):2365-76.
115. Beltran BE, Castro D, Paredes S, Miranda RN, Castillo JJ. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2020.
116. Ikeda T, Gion Y, Yoshino T, Sato Y. A review of EBV-positive mucocutaneous ulcers focusing on clinical and pathological aspects. J Clin Exp Hematop. 2019;59(2):64-71.
117. Nakatsuka S, Yao M, Hoshida Y, Yamamoto S, Iuchi K, Aozasa K. Pyothorax-associated lymphoma: a review of 106 cases. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(20):4255-60.

REVISED VERSION

118. Dunleavy K, Roschewski M, Wilson WH. Lymphomatoid granulomatosis and other Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative processes. Curr Hematol Malig Rep. 2012;7(3):208-15.
119. Pan Z, Hu S, Li M, Zhou Y, Kim YS, Reddy V, et al. ALK-positive Large B-cell Lymphoma: A Clinicopathologic Study of 26 Cases With Review of Additional 108 Cases in the Literature. The American journal of surgical pathology. 2017;41(1):25-38.
120. Lopez A, Abrisqueta P. Plasmablastic lymphoma: current perspectives. Blood Lymphat Cancer. 2018;8:63-70.
121. Shimada K, Hayakawa F, Kiyoi H. Biology and management of primary effusion lymphoma. Blood. 2018;132(18):1879-88.
122. Pilichowska M, Kritharis A, Evens AM. Gray Zone Lymphoma: Current Diagnosis and Treatment Options. Hematology/oncology clinics of North America. 2016;30(6):1251-60.
123. Sarkozy C, Molina T, Ghesquières H, Michallet AS, Dupuis J, Damotte D, et al. Mediastinal gray zone lymphoma: clinico-pathological characteristics and outcomes of 99 patients from the Lymphoma Study Association. Haematologica. 2017;102(1):150-9.
124. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. The New England journal of medicine. 2017;377(26):2531-44.
125. Sesques P, Ferrant E, Safar V, Wallet F, Tordo J, Dhomps A, et al. Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center. Am J Hematol. 2020.
126. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2019;25(4):625-38.
127. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014.
128. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of Positron Emission Tomography for Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007.
129. Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(11):1906-14.
130. Brusamolino E, Rusconi C, Montalbetti L, Gargantini L, Uziel L, Pinotti G, et al. Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity. Haematologica. 2006;91(4):496-502.
131. Fallon MJ, Heck JN. Fatal Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis induced by allopurinol-rituximab-bendamustine therapy. Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. 2014.

REMISSVERSION

132. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A, Panel TLSE. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. Br J Haematol. 2010;149(4):578-86.
133. Lai GG, Lim ST, Tao M, Chan A, Li H, Quek R. Late-onset neutropenia following RCHOP chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma. Am J Hematol. 2009.
134. Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. Am J Hematol. 2007;82(10):916-9.
135. Janka GE, Lehmberg K. Hemophagocytic syndromes--an update. Blood reviews. 2014;28(4):135-42.
136. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. Lancet. 2014;383(9927):1503-16.
137. de Saint Basile G, Menasche G, Fischer A. Molecular mechanisms of biogenesis and exocytosis of cytotoxic granules. Nature reviews Immunology. 2010;10(8):568-79.
138. Bergsten E, Horne A, Arico M, Astigarraga I, Egeler RM, Filipovich AH, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. Blood. 2017;130(25):2728-38.
139. Daver N, McClain K, Allen CE, Parikh SA, Otrock Z, Rojas-Hernandez C, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Cancer. 2017;123(17):3229-40.
140. Lehmberg K, Nichols KE, Henter JI, Girschikofsky M, Greenwood T, Jordan M, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. Haematologica. 2015;100(8):997-1004.
141. La Rosee P. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Hematology American Society of Hematology Education Program. 2015;2015:190-6.
142. Horne A, Wickstrom R, Jordan MB, Yeh EA, Naqvi A, Henter JI, et al. How to Treat Involvement of the Central Nervous System in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis? Current treatment options in neurology. 2017;19(1):3.
143. Li Z, Wang Y, Wang J, Zhang J, Wang Z. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Leukemia & lymphoma. 2018;59(1):77-84.
144. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Cancer treatment reviews. 2014;40(5):675-83.
145. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. Fertility and sterility. 2006;86(1):70-80.
146. Hovatta O. Cryopreservation and culture of human ovarian cortical tissue containing early follicles. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2004;113 Suppl 1:S50-4.
147. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. Fertility and sterility. 2004;81(2):342-8.
148. Vermaete N, Wolter P, Verhoef G, Gosselink R. Physical activity, physical fitness and the effect of exercise training interventions in lymphoma patients: a systematic review. Annals of hematology. 2013;92(8):1007-21.

REMISSVERSION

149. 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.
150. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. Breast cancer (Tokyo, Japan). 2006;13(3):300.
151. 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.
152. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(3):392-8.
153. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2004;73(3):367-71.
154. Prochazka M, Granath F, Ekbom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. European journal of cancer. 2002;38(11):1520-5.
155. 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.
156. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2004;73(2):153-62.
157. Malekzadeh F, Rose C, Ingvar C, Jernström H. [Natural remedies and hormone preparations--potential risk for breast cancer patients. A study surveys the use of agents which possibly counteract with the treatment]. Lakartidningen. 2005;102(44):3226-8, 30-1.
158. Peterson C. [Natural remedies--self care at your own risk! Danger of unknown adverse effects and interactions with "common" medications]. Lakartidningen. 2005;102(44):3200-1.
159. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. Journal of general internal medicine. 2011;26(2):162-9.
160. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2010;14(11):1732-41.
161. Tønnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Møller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. British journal of anaesthesia. 2009;102(3):297-306.
162. Maurer MJ, Ghesquieres H, Jais JP, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(10):1066-73.

REMISSVERSION

KAPITEL 31

Vårdprogramgruppen

31.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

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

31.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Mats Jerkeman, ordförande
Professor, överläkare, Skånes Onkologiska Klinik, Skånes Universitetssjukhus, Lund, Region syd

Rose-Marie Amini
Professor, överläkare, Patologikliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Region Uppsala-Örebro

Per-Ola Andersson
Professor, överläkare, Medicinkliniken, Södra Älvsborgs Sjukhus, Borås, Region väst

Stefanie Baumgartner Wennerholm
Med dr, överläkare, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm, Region Stockholm-Gotland

Kristina Drott
Docent, överläkare, Skånes Onkologiska Klinik, Skånes Universitetssjukhus, Lund; Region syd

Karin Ekström Smedby
Docent, överläkare, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm, Region Stockholm-Gotland

Martin Erlanson
Med. dr., överläkare, Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå, Region norr

Gunilla Enblad
Professor, överläkare, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Region Uppsala-Örebro

Jörgen Jönsson
Patientrepresentant, Region syd

Ingemar Lagerlöf
Med dr, överläkare, Hematologkliniken, Universitetssjukhuset, Linköping, Region sydöst

Karin Papworth
Med dr, överläkare, Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå, Region norr

REMISSVERSION

Kristina Sonnevi
Med dr, överläkare, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm, Region Stockholm-Gotland

Jeanette Thuné
Leg. sjuksköterska, Skånes Onkologiska Klinik, Skånes Universitetssjukhus, Lund, Region syd

31.3 Adjungerade medlemmar

Kapitlet om hemofagocytisk lymfohistiocytos har författats av två experter inom området, som vårdprogramgruppen vill rikta ett särskilt tack till: Jan-Inge Henter, Professor, överläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm, samt Tatiana Greenwood, Specialistläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm

31.4 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat till tidigare versioner av vårdprogrammet: Hans Hagberg, Sverker Hasselblom, Anita Andersson.

31.5 Jäv och andra bindningar

Vårdprogramarbetet har skett utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa parter. Alla som ingår i arbetsgruppen har lämnat jävsdeklarationer. Vårdprogramgruppens ordförande (MJ) har eller har haft tidsbegränsade arvoderade uppdrag för läkemedelsföretagen Celgene, Janssen, Gilead, Roche och Abbvie. 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. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum i Uppsala-Örebro.

31.6 Vårdprogrammets förankring

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

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

< Lista >

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

REMISSVERSION

BILAGA 1

Kvalitetsdokument för patologi

Provtagningsanvisning

- Lymfomdiagnostik bör baseras på knivbiopsimaterial från tumörengagerad vävnad, som ska skickas ofixerad till patologen.
- Diagnosen baseras i första hand på histologisk och immunologisk (immunhistokemisk, flödescytometrisk och i sällsynta fall immuncytokemisk) undersökning. Ibland krävs även molekylärgenetisk analys.
- Materialet kan härröra från lymfkörtel, mjälte, tonsill, benmärg eller annan vävnad.
- I de fall en punktionscytologisk undersökning givit misstanke om lymfom bör knivbiopsin omfatta den lymfkörtel eller motsvarande som befunnits vara patologisk.
- Vid generaliserad lymfadenopati excideras i första hand förstorade lymfkörtlar på hals eller i axill. I andra hand tages inguinala körtlar.
- Mellannålsbiopsi ska undvikas eftersom materialet ofta är inadekvat för säker diagnos varpå undersökningen måste upprepas.
- I speciella situationer när kirurgisk biopsi är kontraindicerad eller mellannålsbiopsi omöjlig att genomföra, kan diagnosen baseras på punktionscytologiskt material. Om diagnostiken baseras på punktionscytologi görs 4-5 lufttorkade utstryk (ska vara helt torra innan de paketeras). Dessutom görs en cellsuspension (material från ett antal 2 punktioner sprutas ned i ett EDTA- eller heparinrör innehållande ca 1 ml buffrad koksaltlösning) för flödescytometrisk och andra analyser.
- Det är av synnerlig vikt att en ordentligt förstorad lymfkörtel extirperas i sin helhet. Ju större materialet är desto större blir möjligheten att komma till en konklusiv diagnos redan vid första undersökningen.
- Exciderade lymfkörtlar ska tas ut i helt tillstånd (dvs de får inte delas) och ska hanteras varsamt.
- Om materialet kan transporteras till patologiavdelningen inom loppet av några timmar läggs materialet i steril fysiologisk koksaltlösning. Provet bör nå laboratoriet så snart som möjligt, helst samma dag, och senast påföljande morgon.
- Vid klinisk misstanke om bröstimplantatassocierat storcelligt anaplastiskt lymfom (BIA-ALCL) bör eventuell seromvätska undersökas cytomorfologiskt. Om cytomorfologisk misstanke uppkommer bör denna bekräftas med immunfenotypning (CD30) med flödescytometrisk teknik och/eller immuncytokemisk analys på cellblock alternativt cytospinpreparat. I avsaknad av cytomorfologiska fynd är dock immunfenotypning av begränsat värde. Kapselvävnaden bör avlägsnas intakt en bloc och skickas till patologen för morfologisk undersökning.

REMISSVERSION

Mellannålsbiopsier och små biopsier

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

Hudbiopsier bör formalinfixeras direkt i neutral buffrad 10 % formalinlösning. Biopsier från två olika lokaler är önskvärt, eftersom lymfommisstanke kan stärkas med identiska monoklonala genrearrangemang (PCR) från två lokaler. Använd så 3 stor stans som möjligt (minst Ø4 mm). Undvik biopsitagning dag före helg, eftersom PCR-analysen kan försvåras av för lång formalinfixering. Flödescytometri kan göras i undantagsfall med riktad frågeställning och på ofixerad biopsi.

Anamnestisk remissinformation

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

Utskärningsanvisningar

- Notera materialets omfattning - storlek och form.
- Tumörvävnad/lymfkörtel delas och imprintpreparat görs från färsk snittyta.
- Relevant material fördelas för:
  - morfologisk undersökning – obs! att vävnadsstycken tjockare än 3 mm blir dåligt fixerade då de läggs över natt i neutral buffrad 10 % formalinlösning. Erfarenhetsmässigt fungerar immunhistokemi bäst på knappt cm-stora bitar.
  - flödescytometri (oftast relevant).
  - eventuella molekylärgenetiska undersökningar.
  - nedfrysning i biobank för framtida analyser (enligt lokala biobankens rekommendationer).
- Ofixerad mjälte med primär lymfomfrågeställning snittas upp i tunna (0.5-1 cm) skivor. Material för flödescytometri, molekylärgenetik och biobankning tas tillvara före fixering. Synliga härdformiga förändringar och representativa bitar skärs ut och fixeras separat och hanteras som under punkt 1.
- Lymfomsuspekta förändringar i andra organ bör skäras ut och fixeras separat som under punkt 1.
- Vid cytomorfologisk misstanke om Bröstimplantat-associerat anaplastiskt storcelligt lymfom (BIA-ALCL) bör denna bekräftas med immunfenotypning

REMISSVERSION

(CD30) med flödescytometrisk teknik och/eller immuncytokemisk analys på cellblock alternativt 4 cytospinpreparat från seromvätska. Observera att immunfenotypning är av begränsat värde i avsaknad av cytomorfologiska fynd; aktiverade benigna lymfocyter är ofta CD30+.

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

Analyser

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

Information i remissens svarsdel

Makroskopisk beskrivning

Materialets storlek anges och beskrivs och särskilda makroskopiska fynd noteras.

Mikroskopiutlåtande

Ange om materialet är undermåligt för diagnostik

- Lesionens mikroskopiska struktur beskrivs: cellstorlek, förekommande celltyper, cellmorfologi, diffust/nodulärt/follikulärt växtmönster, förekomst av fibros och nekros, kärlförekomst.

REMISSVERSION

- Om materialets kvalitet eller mängd inte tillåter en diagnos enl. WHO anges om ett B- eller T-cellslymfom respektive indolent resp. aggressivt lymfom föreligger med särskilt hänsynstagande till proliferationsgrad (Ki67 %).
- Vid indolent lymfom ska tecken till transformation uteslutas.
- Vid aggressivt lymfom bedöms om en lågmalign komponent föreligger och om den högproliferativa komponenten i så fall utgör en transformation.
- Resultat av eventuella molekylärgenetiska undersökningar (FISH, PCR)

Koder och beteckningar

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

REMISSVERSION

REMISSVERSION



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