

Aggressiva B-cellslymfom

Nationellt vårdprogram

2018-02-27 Version: 3.0

Versionshantering

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

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2018-02-27.

Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum syd
Nationellt vårdprogram Aggressiva B-cellslymfom
ISBN: 978-91-87587-86-3
Februari 2018

Innehållsförteckning

Kapitel 1	
Sammanfattning	8
Kapitel 2	
Inledning	9
2.1. Vårdprogrammets giltighetsområde	9
2.2. Förändringar jämfört med tidigare version.....	9
2.3. Vårdprogrammets förankring.....	9
2.4. Evidensgradering	10
Kapitel 3	
Mål med vårdprogrammet.....	12
Kapitel 4	
Bakgrund och orsaker	13
4.1. Diffust storcelligt B-cellslymfom.....	13
4.2. Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom.....	14
4.3. Burkittlymfom	14
4.4. Primära CNS-lymfom	14
Kapitel 5	
Primär prevention och tidig diagnostik	15
5.1. Livsstilsfaktorer	15
5.2. Ärtflighet.....	15
Kapitel 6	
Symtom, kliniska fynd och diagnostik.....	16
6.1. Symtom och kliniska fynd.....	16
6.2. Utredning	16
6.2.1. Röntgenologisk utredning.....	17
6.2.2. Övrig utredning	17
6.2.2.1. <i>Utredning vid PCNSL</i>	17
6.2.3. Performance status (WHO/ECOG)	18
6.3. Patologi.....	18
6.3.1. Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL).....	18
6.3.1.1. <i>Subtypning</i>	18
6.3.2. Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom.....	19
6.3.3. Burkittlymfom.....	19
6.3.4. Primärt CNS lymfom	20
6.4. Diagnosbesked	20
6.5. Registrering	20
Kapitel 7	
Prognosfaktorer	21
7.1. Stadiindelning	21
7.2. Kliniska prognosfaktorer (IPI)	21

7.2.1.	CNS-IPi.....	22
7.2.2.	Primärt CNS-lymfom	22
7.2.3.	Kliniska prognostiska markörer som f.n. ej rekommenderas i rutinbruk.....	23
7.3.	Biomarkörer	23
7.3.1.	Ursprungscell	23
7.3.2.	BCL2.....	24
7.3.3.	MYC.....	24
7.3.4.	Dubbelexpressor-fenotyp.....	24
7.4.	Stadieindelning av Burkittlymfom (St Jude).....	24

Kapitel 8

Multidisciplinär konferens	25
---	-----------

Kapitel 9

Omvårdnad och rehabilitering	26
---	-----------

9.1.	Lagstöd.....	26
9.2.	Kontaktsjuksköterska	26
9.3.	Min vårdplan	26
9.4.	Aktiva överlämningar.....	26
9.5.	Löpande cancerrehabilitering.....	27
9.5.1.	Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående.....	27
9.5.2.	Grundläggande och specialiserad rehabilitering.....	27
9.5.3.	Sexualitet	27
9.5.4.	Fertilitet	28
9.5.4.1.	<i>Kvinnor</i>	28
9.5.4.2.	<i>Män</i>	28
9.5.5.	Fysisk aktivitet	28
9.5.6.	Primärt CNS-lymfom	29
9.5.7.	Hygien och isolering.....	29
9.5.8.	Munvård.....	29
9.5.9.	Nutrition.....	29
9.5.10.	Skötsel av central infart till blodkärl.....	30
9.5.11.	Information om biverkningar	30
9.5.11.1.	<i>Alopeci – håravfall</i>	30
9.5.11.2.	<i>Fatigue</i>	30
9.5.11.3.	<i>Benmärgspåverkan</i>	30
9.5.11.4.	<i>Neuropati</i>	31
9.5.11.5.	<i>Illamående</i>	31
9.5.11.6.	<i>Förstopning</i>	31

Kapitel 10

Primär behandling	32
--------------------------------	-----------

10.1.	Diffust storcelligt B-cellslymfom.....	32
10.1.1.	aalPI = 0 (patienter <80 år)	32
10.1.2.	aalPI = 1 (patienter <80 år)	32
10.1.3.	aalPI=2 (patienter <80 år)	33
10.1.4.	aalPI = 3 (patienter <80 år)	33
10.1.5.	CNS-profylax.....	34
10.1.6.	Primärt CNS-engagemang.....	35
10.1.7.	Särskild behandling för speciella patientgrupper	35
10.1.7.1.	<i>Konsoliderande strålbehandling</i>	35
10.1.7.2.	<i>Nedsatt allmäntillstånd</i>	36
10.1.7.3.	<i>Nedsatt hjärtfunktion</i>	36
10.1.7.4.	<i>Ålder >80 år</i>	36
10.1.7.5.	<i>Högmaligt B-cellslymfom med MYC, BCL2 eller BCL6 rearrangemang</i>	36

10.1.7.6. Testisengagemang.....	36
10.2. Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom.....	36
10.3. Burkittlymfom	37
10.3.1. Riskgruppering enligt BFM (stadium enligt St Jude)	37
10.3.2. Behandlingsschema för BFM 2004.....	37
10.4. HIV-associerat B-cellslymfom	38
10.5. Primärt CNS lymfom	38
10.5.1. Primärbehandling för yngre patienter.....	38
10.5.1.1. Induktion.....	38
10.5.1.2. För patienter med PR eller CR efter induktion:	39
10.5.1.3. Underhållsbehandling:.....	39
10.5.2. Primärbehandling för patienter som anses tåla metotrexat men ej högdosbehandling med autologt stamcellsstöd	39
10.5.3. Primärbehandling för patienter som ej anses tåla högdos metotrexat.....	40
10.6. Att tänka på vid behandling av CNS-lymfom	40

Kapitel 11

Responskriterier.....	41
11.1. PET i behandlingsutvärdering	41
11.2. Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom.....	42
11.3. Komplet remission (CR)	42
11.4. Partiell remission (PR)	43
11.5. Relaps eller progressiv sjukdom (PD)	43
11.6. Stabil sjukdom (SD)	43

Kapitel 12

Behandling av återfall	44
12.1. Behandling med inriktning mot högdosbehandling med autologt stamcellsstöd.....	44
12.1.1. Allogen stamcellstransplantation	44
12.2. Patienter som inte är aktuella för högdosbehandling.....	44
12.3. Symtomlindrande behandling.....	45
12.4. Behandling av recidiv i CNS.....	45
12.4.1. Recidiv begränsat till CNS.....	45
12.4.2. Recidiv samtidigt i CNS och systemiskt	45
12.4.3. Konsolidering efter CNS-recidiv.....	45
12.5. Burkittlymfom	45
12.6. Primärt CNS-lymfom	45

Kapitel 13

Hemofagocyterande lymfocytos (HLH)	47
13.1. Bakgrund	47
13.2. Kliniska och laboriemässiga kriterier för malignitetsassocierad HLH	48
13.3. Behandling av lymfom-associerad HLH.....	48
13.3.1. Primärbehandling av "malignitets-triggad HLH"	49
13.3.2. Primärbehandling av "HLH under kemoterapi".....	49
13.3.3. Långsiktig behandling av lymfomassocierad HLH.....	50
13.3.4. Behandling med cytokinhämmare vid HLH.....	50
13.3.5. Uppföljning av HLH.....	51

Kapitel 14

Egenvård.....	52
14.1. Infektionskänslighet	52

14.2. Munhygien	52
14.3. Fysisk aktivitet.....	52
14.4. Hud	52
14.5. Vaccinationer	52
14.6. Feber	53

Kapitel 15	
Uppföljning	54

Kapitel 16	
Understödjande vård.....	55

16.1. Blodprodukter.....	55
16.2. Infektionsprofylax.....	55
16.2.1. Infektionsprofylax efter högdosterapi	55
16.2.2. Hepatit B	55
16.2.3. Herpesvirus	55
16.2.4. Pneumocystis jiroveci.....	55
16.2.5. Allmän svampprofylax (candida etc.)	56
16.2.6. G-CSF.....	56
16.3. Infektionsbehandling	56
16.4. Tumörlyssyndromprofylax	56
16.5. Handläggning av biverkningar relaterade till rituximab	56
16.5.1. Sen neutropeni (LON).....	56
16.5.2. Rituximab-inducerade interstitiella lungförändringar (R-ILD)	57
16.5.3. Akuta transfusionsreaktioner	57

Kapitel 17	
Palliativ vård och insatser	58

17.1. Palliativ behandling av aggressiva B-cellslymfom	58
--	----

Kapitel 18	
Underlag för nivåstrukturering	59

Kapitel 19	
Kvalitetsregister	60

19.1. Syfte och mål	60
19.2. Innehåll	60
19.2.1. Inklusionskriterier.....	60
19.2.2. Exklusionskriterier.....	60

Kapitel 20	
Kvalitetsindikatorer och målnivåer	61

Kapitel 21	
Cytostatikaregimer	62

Kapitel 22	
Vårdprogramgruppens sammansättning.....	63

22.1. Vårdprogramgruppens sammansättning	63
22.2. Vårdprogramgruppen.....	63
22.3. Jäv och andra bindningar	64

Kapitel 23	
-------------------	--

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 rehabilitering och god livskvalitet under och efter behandling är andra viktiga målsättningar med detta vårdprogram.

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), Primära CNS lymfom (PCNSL) och Burkittlymfom. Follikulära lymfom, grad 3b, behandlas som DLBCL.

2.2. Förändringar jämfört med tidigare version

Det första svenska nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom (ABCL) publicerades 2006, och har därefter uppdaterats årligen 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 andra uppdateringen av ABCL-vårdprogrammet från juni 2015, är framför allt följande:

- Rekommendationer avseende CNS-profylax och behandling av högrisk patienter med DLBCL (aaIPI 2-3) har omarbetats betydligt, och tidig profylax med högdos metotrexat har introducerats
- Kapitlet om hemofagocytisk lymfocytos har omarbetats helt
- Avsnittet om recidivbehandling har justerats
- I övrigt endast mindre justeringar inklusive uppdatering av referenslistan

2.3. Vårdprogrammets förankring

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

I en första remissrunda har nedanstående organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll:

- Blodcancerförbundet
- Hematologisjuksköterskornas organisation (HEMSIS)
- Läkemedelsindustriföreningen (LIF)
- RCC:s nationella arbetsgrupp för Cancerrehabilitering
- RCC:s nationella arbetsgrupp för cancerläkemedel
- RCC:s nationella arbetsgrupp för prevention
- Regionala kontaktpersoner på respektive RCC
- Sjuksköterskor i cancervård
- Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad
- Svenska Lymfomgruppen (SLG)
- Svensk Förening för allmänmedicin

- Svensk Förening för Hematologis (SFH) styrelse
- Svensk Förening för medicinsk radiologi (SFMR)
- Svensk Onkologisk Förenings (SOF) styrelse
- Svensk förening för nuklearmedicin
- Svensk Förening för Palliativ Medicin (SFPM)
- Svensk Förening för Patologi - hematopatologisektion
- Svensk Förening för Medicinsk Genetik (SFMG)
- Svensk sjuksköterskeförening
- Svenska Benmärgransplantationsgruppen (SBMT)
- Svenska Läkaresällskapet

Patientföreningen Blodcancerförbundet har gett synpunkter genom att vara direktrepresenterad i arbetsgruppen.

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna och revidering som följd av den första remissrundan, har vårdprogrammet skickats på ytterligare en remissrunda. Denna har gått till landstingens linjeorganisationer för kommentarer kring organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet. Efter den andra remissrundan har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen, fastställts av RCC:s samverkansnämnd och publicerats på RCC:s respektive SLG:s och SFH:s hemsidor.

2.4. Evidensgradering

De viktigaste rekommendationerna i detta dokument har evidensgraderats. Detta gäller även i de fall där det vetenskapliga underlaget är svagt, men där det icke desto mindre är viktigt att komma med en rekommendation.

Ett flertal klassifikationer för evidensgradering används i dag för utvärdering av insatser i vården. Vi har i detta dokument valt att använda SBU:s modifierade version av GRADE-systemet som kan laddas ner via denna länk:

http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUsHandbok_Kapitel10.pdf (1)

eller i förkortad version

http://www.sbu.se/sv/var_metod/Evidensgradering/

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.

Styrkan i rekommendationerna graderas i detta system 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 studier har låg kvalitet, eller där studier av likartad kvalitet är motsägande, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Vissa rekommendationer måste göras utan tydligt vetenskapligt underlag då det saknas studier som direkt tar upp frågeställningen. Vi har då utgått från indirekta resultat i publicerade studier och från vår samlade erfarenhet.



KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Målsättningen med detta dokument är att definiera standardbehandling och övrigt omhändertagande av patienter med aggressiva B-cellslymfom, d.v.s. diffusa storcelliga och primärt mediastinala B-cellslymfom (DLBCL och PMBCL), primära CNS-lymfom (PCNSL), samt Burkittlymfom. Follikulära lymfom, grad 3b, behandlas som DLBCL.

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

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

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

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 2016). DLBCL utgör cirka 20–25 procent av alla lymfom bland vuxna i västvärlden (2, 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 (3, 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 lokalisering (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 (3, 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 immunbristtillstånd 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).

En ökad risk för DLBCL har rapporterats hos patienter med myeloproliferativa sjukdomar, Hodgkinlymfom, bröstcancer m.fl. tumörsjukdomar. Vid Hodgkinlymfom och bröstcancer förfaller given strålterapi bidra med den största riskökningen.

Det finns inga helt säkerställda samband mellan exponering för strålning (ej terapeutisk) och kemikalier och risk 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/binjuror och ibland till lever, pancreas och CNS, men sällan till benmärg. Medianåldern är betydligt lägre jämfört med DLBCL, 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 förskoleåldern, och är associerad till EBV och malaria. Den immundefektassocierade formen förekommer främst hos patienter med HIV och är också ofta associerad med EBV. Den typ som oftast förekommer i Sverige, också hos barn, är den sporadiska formen. Varje år diagnosticeras 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, ca 50 år. Hos vuxna står Burkittlymfom för ca 1 % av alla lymfom, men är hos barn (<18 år) är det den vanligaste lymfomtypen.

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, ibland med ascites. Engagemang av benmärg och CNS förekommer hos 25 respektive 10 % av patienterna.

4.4. Primära CNS-lymfom

Primära CNS-lymfom (PCNSL) utgör ca 3 % av alla primära hjärntumörer. De är lokaliserade i hjärnparenkym, kranialnerv, meninger, 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 såsom HIV, ökar risken. Hos immunsupprimerade är PCNSL starkt associerat med EBV, emedan det 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.

Symtomen speglar lokalisationen i CNS. Vanligt förekommande är minnesstörningar, personlighetsförändring, fokala neurologiska bortfall och epileptiska anfall.

KAPITEL 5

Primär prevention och tidig diagnostik

5.1. Livsstilsfaktorer

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

Rökning förefaller inte öka risken för insjuknande i aggressiva lymfom([1](#)).

Måttlig alkoholkonsumtion förefaller minska risken att insjukna i de flesta lymfomtyper, men data är för närvarande otillräckliga för att rekommendera en specifik mängd per dag ([8](#)).

Övervikt har i flera studier visat ge en viss ökad risk för insjuknande i DLBCL ([9](#), [10](#)).

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.

5.2. Ärftlighet

Det är väl känt att individer med en förstegradssläkting (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 ([11](#), [12](#)).

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.

KAPITEL 6

Symtom, kliniska fynd och diagnostik

6.1. 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
- nattsvettningar
- feber

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

6.2. Utredning

För att ställa diagnos vid maligna lymfom krävs i första hand 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 koksaltlösning. Maximalt stor nåldiameter bör också användas, med hänsyn tagen till tumörens lokalisering.

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

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 tumörkrypning efter insatta steroider stärka misstanken om PCNSL. Detta är dock ej diagnostiskt!

6.2.1. Röntgenologisk utredning

För stadiindelning 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 stadiindelning, och att responsbedömningen blir lättare att utföra. Svårigheten är att PET-CT inte finns tillgänglig vid alla enheter som behandlar lymfompatienter och att en utbyggnad av denna verksamhet därför är nödvändig.

6.2.2. Övrig utredning

Övrig utredning bör omfatta:

- Benmärgspunktion och -biopsi (minst 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(13). 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

6.2.2.1. 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
- Testispalpatation



6.2.3. 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 eller stol.

6.3. Patologi

6.3.1. Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)

Benämningen DLBCL beskriver den histologiska bilden. Cellerna är stora, växer diffust och uttrycker B-cellsmarkörer som CD20 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 två huvudgrupper. Den ena av dessa uppvisar egenskaper gemensamma för B-celler från germinalcentrum, s.k. GC-DLBCL, såsom uttryck av CD10 och BCL6. Den andra huvudgruppen uppvisar egenskaper liknande aktiverade B-celler, såsom uttryck av MUM1 och aktivering av NF κ B, s.k. ABC-DLBCL(14). 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.

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.

6.3.1.1. Subtypning

För subtypning av DLBCL utföres följande:

- Immunhistokemi för BCL6, CD10, FOXP1 och MUM1, för klassificering i germinalcentertyp (GCB) respektive aktiverad B-cells-typ (ABC) enligt immunhistokemisk algoritm (15).
- Immunhistokemi för CD30, ALK, BCL2, MYC, CD5, cyklin D1, p53 och Ki-67.
- Angivande av ev kombinerat överuttryck av MYC (>40 %) och BCL2 (>50 %) – s k dubbel expressorfenotyp.
- In situ-hybridisering för EBER. EBV positivt DLBCL utgör en distinkt histopatologisk entitet.

I utvalda fall bör utredningen också kompletteras med FISH eller CISH (chromogenic in situ hybridization) för MYC, BCL2 och BCL6. Detta gäller främst följande patienter:

- Histologisk bild i gränzonen mellan DLBCL och Burkittlymfom
- Kliniskt mycket aggressiv bild
- Hög proliferationsgrad,
- GCB-fenotyp
- Kraftig positivitet för MYC vid immunhistokemi.

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(16).

Motivet bakom subtypning enligt ovan är att ett antal nya läkemedel specifikt har effekt enbart vid vissa subtyper, såsom lenalidomid och ibrutinib vid ABC, och att förekomst av MYC/BCL2/BCL6-avvikelse kan indicera intensifierad behandling. För detaljerad information om provtagningsanvisningar, se hemsidan för Svensk Förening för Patologi, <http://www.svfp.se/hem>

Kommentar:

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(17). Det kliniska värdet av sådan profilering är dock ännu inte klarlagt.

Tekniker för analys av mutationsprofiler vid DLBCL är också under utveckling, vilket möjliggör identifiering av mutationer av diagnostiskt och behandlingsprediktivt värde. Vi förväntar oss att dessa tekniker kommer att introduceras i klinisk rutin, men inte inom det närmsta året.

6.3.2. 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 %. I allmänhet omges cellerna av en interstitiell fibros. För diagnosen krävs i allmänhet också en typisk klinisk bild, med utbredd mediastinal tumörväxt.

6.3.3. Burkittlymfom

Gemensamt för alla typer av Burkittlymfom är förekomsten av MYC-translokation, vanligen till IGH-genen, den s.k. t(8;14)-translokationen. Den histologiska bilden är också karakteristisk: ett infiltrat av medelstora, monomorfa blaster med basofil cytoplasma, 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. Hos endemiska Burkittlymfom kan EBV också påvisas med in situ-hybridisering (EBER). Vid >25 % lymfomceller i benmärg klassificeras detta som Burkittleukemi.

Det förekommer hos vuxna en form av aggressivt B-cellslymfom med egenskaper mellan DLBCL och BL, vilka uppvisar vissa, men inte alla kriterier för BL, exempelvis Ki-67 <100 % eller en mer pleomorf cellpopulation. En andel av dessa uppvisar andra kromosomala avvikelser, t.ex. translokationer av BCL2 och/eller BCL6 i tillägg till MYC, s k högmalignt B-cellslymfom med MYC, BCL2 eller BCL6 rearrangemang.

6.3.4. Primärt CNS lymfom

De flesta intraparenkymala lymfomen har ett diffust växtsätt och tumörcellerna är belägna perivaskulärt. Cellerna är medelstora och centroblastiska.

Ca 95 % utgörs av DLBCL av non-GC-typ. Immunfenotypiskt uttrycker cellerna B-cellsmarkörer (CD20, CD22, och CD 79a) 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.

Nyligen har framkommit att PCNSL genetiskt karakteriseras av mutationer i MYD88 och CD79B i majoriteten av fallen(18), samt av amplifiering eller translokation av 9p24.1(19), vilket leder till överuttryck av PD-L1 och PD-L2.

6.4. 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.

För patienter med PCNSL ska information till patient och anhörig om bilkörningsförbud ges. (Vb se Transportstyrelsens författningssamling, TSFS 2010:125)

6.5. Registrering

När utredningen slutförts ska patienten registreras i Svenska Lymfomregistret, <http://www.cancercentrum.se/inca/>, vilket också innefattar klinisk canceranmälan. Detta skall göras så snart som möjligt för att möjliggöra kontinuerlig utvärdering av ledtider och behandling. Se kap 19.

KAPITEL 7

Prognosfaktorer

7.1. 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: IIIIE
- 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 $>38^{\circ}$ av oklar natur
- Uttalade nattliga svettningar
- Viktnedgång $>10\%$ senaste halvåret

Anges som A = avsaknad respektive B = förekomst av allmänsymtom

7.2. Kliniska prognosfaktorer (IPI)

Internationellt Prognostiskt Index (IPI) från 1993 identifierade 5 kliniska variabler vid diagnos som vid Cox regressionsanalys kvarstod som oberoende faktorer predikerande 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 (20) och är det prognostiska instrument som vi valt att använda för behandlingsrekommendationerna nedan.

7.2.1. CNS-IPI

Detta index är framtaget för att förutsäga risk för CNS-recidiv, se också kapitlet om CNS-profylax 10.1.5)(21). 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

7.2.2. Primärt CNS-lymfom

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.

7.2.3. 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 ([22](#), [23](#)).

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 och kunde ses både i rituximab- och pre-rituximaberan. Bulkig sjukdom och B-symptom var också signifikanta riskfaktorer men kvarstod inte som oberoende sådana efter justering för IPI.

Helt nyligen presenterades ett nytt index, ”NCCN-IPI”, baserat på totalt 2 788 DLBCL-patienter behandlade med rituximab-innehållande behandling ([24](#)).

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 $\leq 3x$ 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) ([24](#)). Notabelt var att män i denna studie endast uppvisade lätt tendens till sämre överlevnad (ej statistiskt signifikant).

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.

7.3. Biomarkörer

7.3.1. 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 ([14](#)). ABC-typen har uppvisat klart sämre överlevnad vilket bekräftar under rituximab-eran ([25](#)). Då denna metodik inte är allmänt tillgänglig, har man med immunhistokemisk metodik försökt finna korrelaten på proteinnivå. Hans et al ([26](#)) 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 ([15](#), [27-32](#)).



7.3.2. 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 rituximaberan synes den negativa prognostiska betydelsen ha minskat betydligt ([30](#), [33](#)).

7.3.3. MYC

MYC-rearrangemang (MYC+) med t(8;14) eller varianter ses hos cirka 10 % av DLBCL-fallen och har beskrivits som associerad med sämre överlevnad ([34](#), [35](#)), 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 ([34](#), [36-38](#)).

7.3.4. 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 ([36](#), [38](#)), oberoende av IPI, medan överuttryck av endast ettdera proteinet inte verkar ha någon signifikant prognostisk inverkan ([36](#)). Definitionen av positivitet (gränsvärdet) var ≥ 40 % för MYC i båda studierna och ≥ 50 % för BCL2, s.k. dubbel expressorfenotyp.

7.4. Stadieindelning av Burkittlymfom (St Jude)

För Burkittlymfom används en annan form av stadieindelning än vid övriga lymfom, St Jude:

- 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
 - 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

Stadieindelning av PCNSL: Inrapporteras i INCA som stadium Pe1.

KAPITEL 8

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 tumorsjukdomar.

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.

KAPITEL 9

Omvårdnad och rehabilitering

9.1. Lagstöd

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

9.2. Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (hälso- och sjukvårdslagen 1982:763).

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.

9.3. Min vårdplan

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

9.4. Aktiva överlämningar

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

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

9.5. Löpande cancerrehabilitering

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

9.5.1. Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

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

9.5.2. Grundläggande och specialiserad rehabilitering

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

Här omtalas endast de rehabiliteringsinsatser som är speciella för patienter med aggressiva lymfom. I övrigt hänvisar vi till Nationellt vårdprogram för rehabilitering: <http://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/rehabilitering-och-palliativ-vard/rehabilitering/vardprogram/>

9.5.3. Sexualitet

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 cytotatika 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 cytotatikabehandling, kan drabbas av hypogonadism med låga P-testosteronnivåer, med åtföljande symptom som initiativlöshet och nedsatt libido. Sannolikt är detta tillstånd underdiagnostiserat, och P-testosteron bör kontrolleras på vida indikationer.

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

9.5.4. 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).

9.5.4.1. 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 (39) och/eller infrysning av skördade aktiverade ägg (40) eller infrysning av ovarievävnad, helt ovarium eller del därav (41). 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.

9.5.4.2. 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 (42).

9.5.5. 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 (43).

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.

9.5.6. Primärt CNS-lymfom

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

9.5.7. 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 inläggande 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. Värde 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.

9.5.8. 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 dåligt 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.

9.5.9. Nutrition

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

Nutritionstatus måste därför bedömas regelbundet, och man måste vara observant på nutritionrelaterade problem, där dietistkontakt kan bli nödvändig.

Dessa patienter har redan gått ner i vikt innan diagnosen är ställd, och när cytostatikabehandlingen satts in blir födointaget än viktigare. Energiintag bedöms utifrån aktuellt energibehov.

Om undernäring förekommer bör man erbjuda mat som är lättare att äta och är energiberikad. Detta kompletterat med flera mellanmål och kosttillsätt. Ett gott nutritionstatus minskar problem med fatigue.

9.5.10. 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/>.

9.5.11. 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:

9.5.11.1. 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.

9.5.11.2. Fatigue

Fatigue är ett vanligt symtom vid tumörsjukdom. Det är en trötthet som beror både på cancer 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.

9.5.11.3. 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.

9.5.11.4. Neuropati

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

9.5.11.5. 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.

9.5.11.6. 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.

KAPITEL 10

Primär behandling

10.1. Diffust storcelligt B-cellslymfom

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.

10.1.1. aaIPI = 0 (patienter <80 år)

Rekommenderad behandling

R-CHOP-21 x 6 ([44-46](#)) (++++)

Alternativt

R-CHOP-14 x 6 ([47](#), [48](#))

Alternativ för stadium IA, tumörstorlek <10 cm:

R-CHOP-21 x 3 och radioterapi med 2 Gy/fraktion till 30 Gy ([49](#)) (+++)

R-CHOP-21 x 6 rekommenderas som förstahandsval för denna grupp. Patienter som önskar en kortare behandlingsperiod kan dock erbjudas R-CHOP-14. Kombinerad behandling med R-CHOP-21 x 3 och radioterapi med 2 Gy/fraktion till 30 Gy föreslås dock, p.g.a. förväntad lägre toxicitet vid sådan behandling, främst till äldre patienter, exempelvis stadium I, ljumske.

10.1.2. aaIPI = 1 (patienter <80 år)

Rekommenderad behandling:

R-CHOP-14 x 6 ([47](#), [48](#)) (++++)

eller

R-CHOP-21 x 6 ([44-46](#)) (++++)

Två randomiserade jämförelser mellan R-CHOP-14 och R-CHOP-21 har visat jämförbara resultat mellan dessa två regimer (++++) ([50](#), [51](#)). 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 (ännu ej publicerat) visar inte någon skillnad mellan 6 och 8 cykler, och 6 cykler dominerar helt i klinisk praxis, även internationellt, varför detta utgör gruppens rekommendation. 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 ([52](#)).

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

10.1.3. aaIPI=2 (patienter <80 år)

Rekommenderad behandling

≤65 år:

R-CHOEP-14 x 6(++)

>65 år:

R-CHOP-14 x 6 (+++)

Observera att enstaka patienter med aaIPI=2 bör erhålla intensifierad behandling inkl CNS profylax – se 10.1.5.

10.1.4. aaIPI = 3 (patienter <80 år)

Rekommenderad behandling:

≤65 år:

R-CHOP/MTX-21 x 2 + R-CHOEP-14 x 4 + R-ARAC x 1 (++)

65-80 år:

R-CHOP/MTX-21 x 2 + R-CHOP-14 x 4 + R-ARAC x 1 (+)

- Metotrexat (MTX) ges i dosen 3 000 mg/m² i v, under 3 timmar, med kalciumfolinatrescue, start dag 15 i de första 2 behandlingscyklerna. Dosen metotrexat reduceras till 2 000 mg/m² i v för patienter >70 år.
- Cytarabin (ARAC) ges i dosen 3 000 mg/m², 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/m², och patienter >70 år 1 000 mg/m²

För yngre högriskpatienter saknas evidens från randomiserade studier. Populationsbaserade studier från såväl Danmark som Sverige indikerar dock att tillägg av etoposid förbättrar överlevnad([53-55](#)).

En nyligen publicerad svensk retrospektiv registerstudie visar ytterligare förbättring av överlevnad genom tillägg av högdos metotrexat och cytarabin([56](#)).

En jämförelse av två nordiska fas II studier (CRY 04 och CHIC), visar att progressionsfri överlevnad förbättras genom att högdos metotrexat ges tidigt under behandlingen (enligt CHIC)([57](#)). Högdos metotrexat/cytarabin bidrar sannolikt både till ett lägre antal CNS-recidiv och till ett lägre antal recidiv totalt.

Tillägg av högdos metotrexat och cytarabin bör övervägas för patienter upp till ca 80 år, med kreatinin-clearance >50 ml/min), med hänsyn till samsjuklighet.

Patienter som inte bedöms kunna tolerera metotrexat i ovanstående dosering, rekommenderas behandling enligt aaIPI=2.

Konsoliderande högdosbehandling har i en nyligen publicerad randomiserad studie (58) 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 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 (+).

10.1.5. CNS-profylax

Bör ges till följande grupper:

- CNS-IPI ≥ 4
- ≥ 3 extranodala sites
- Engagemang av specifika extranodala lokaler(59, 60) (+++):
 - a. Testis
 - b. Uterus
 - c. Njure/binjure
- MYC/BCL2 double expressor DLBCL
- Intravaskulärt DLBCL

Risken för CNS-recidiv är relaterad till antalet faktorer enligt IPI, samt förekomst av engagemang av njure/binjure. Dessa sex faktorer kan kombineras till det så kallade CNS-IPI(21, 61). ≥ 4 faktorer enligt detta index medför >10 % risk för CNS recidiv. 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(62).

Patienter med dubbelpositivitet för MYC och BCL2(63) uppvisar också en ökad risk (knappt 10 %), och i ännu högre grad patienter med intravaskulärt LBCL (ca 25 %)(64). Dessa data är dock inte bekräftade i mer än en studie. Patienter med CD5+ DLBCL(65) och DLBCL med IgM M-komponent kan också utgöra separata högriskgrupper, men data är här ännu mer begränsade(66).

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

Förslag till profylax:

- R-CHOP/MTX-21 - Metotrexat ges i dosen 3 000 mg/m² i v, under 3 timmar, med kalciumfolinatrescue, dag 15 i de första 2 behandlingscyklerna (se 10.1.4). Dosen metotrexat reduceras till 2 000 mg/m² i v för patienter >70 år.
- Cytarabin ges i dosen 3 000 mg/m², 2 doser per dygn i 2 dagar, 14 dagar efter avslutad induktionsbehandling. Patienter 60-70 år får 2 000 mg/m², och patienter >70 år 1 000 mg/m².

Intrathecal CNS-profylax rekommenderas inte rutinmässigt vid DLBCL, och patienter som inte bedöms tåla metotrexat i ovanstående dosering, rekommenderas därför ingen rutinmässig CNS-profylax.

Andra alternativ för administration av högdos metotrexat och cytarabin kan användas, såsom i Hyper-CVAD-protokollet. Tillägg av rituximab och etoposid (CHOEP) har också associerats med lägre risk för CNS-recidiv (67).

10.1.6. Primärt CNS-engagemang

Detta avser patienter med engagemang såväl inom som utanför CNS, men inte patienter med primärt CNS-lymfom. Bör behandlas med regim inkluderande högdos metotrexat. Detta inkluderar regimer som föreslagits under Burkittlymfom (BFM-2004 eller Hyper-CVAD) (+).

För äldre patienter kan behandling ges med R-CHOP-21 med tillägg av metotrexat 3 000 mg/m² i v, under 3 timmar, dag 15, med kalciumfolinatrescue. Detta tillägg ges vid de 4 första behandlingscyklerna.

Konsolidering med CNS-penetrerande högdosbehandling med autologt stamcellsstöd bör också ges (68) (+).

10.1.7. 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 (+)

10.1.7.1. Konsoliderande strålbehandling

Skelettengagemang

Vid skelettengagemang, i synnerhet vid begränsad sjukdomsutbredning, utgör konsoliderande strålbehandling (69) med 30 Gy, med 2 Gy/fraktion ett behandlingsalternativ (++) . Indikation saknas dock vid komplett remission enligt PET.

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 (++) (70). Indikation saknas dock vid komplett remission enligt PET.

10.1.7.2. 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. (+) (71).

10.1.7.3. Nedsatt hjärtfunktion

Till patienter med nedsatt vänsterkammerfunktion (ejektionsfraktion <50 %) kan doxorubicin ersättas med etoposid (CEOP) (++) (72). Hos patienter med endast lätt nedsatt funktion, kan istället infusionstiden av doxorubicin förlängas till >6 timmar (+++) (73).

10.1.7.4. 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 (74), men för majoriteten måste doserna av främst cyklofosfamid och doxorubicin reduceras. Publicerade resultat med dosreducerad R-CHOP, s.k. R-miniCHOP x 6 (75) uppvisar god behandlingseffekt och hög tolerabilitet också efter dosreduktion. I denna regim ges 50 % dos av vinkristin och doxorubicin, samt cyklofosfamid 400 mg/m².

10.1.7.5. Högmalignt B-cellslymfom med MYC, BCL2 eller BCL6 rearrangemang

Patienter med translokation av MYC och translokation av BCL2 och/eller BCL6 bör erhålla behandling som vid Burkittlymfom (se kap 10.3) (+)

10.1.7.6. Testisengagemang

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

10.2. Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom

Rekommenderad behandling:

≤65 år: R-CHOEP-14 x 6 alt R-DA-EPOCH x 6 (76) (+)

>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, såsom VACOP-B eller MACOP-B framför CHOP-21 (77-79). Av toxicitetsskäl förordas dock de likaledes dosintensiva regimerna R-CHOEP-14, R-DA-EPOCH och R-CHOP-14. Inför behandlingsstart bör alltid övervägas om patienten kan inkluderas i en klinisk studie.

10.3. Burkittlymfom

Rekommenderad behandling

- Samtliga patienter med Burkittlymfom bör få dosintensiv behandling inkluderande CNS-profylax. De regimer som rekommenderas i första hand är:
- BFM 2004 (barnlymfomprotokoll – förordas främst för patienter ≤50 år)
- Hyper-CVAD ([80](#))
- Dosjusterad EPOCH – främst för patienter >50 år ([81](#))

Dessa regimer bör ges med tillägg av rituximab (++) i samband med varje cykel ([82](#)).

Ovanstående regimer rekommenderas även för högmalignt B-cellslymfom med MYC och BCL2 eller BCL6 rearrangemang (se Kapitel 6.3). Randomiserade studier för vuxna patienter med Burkittlymfom saknas. Vid >25 % lymfomceller i benmärg klassificeras sjukdomen som Burkittleukemi, och behandling sker enligt Nationellt vårdprogram för ALL.

P.g.a. stor risk för tumörlyssyndrom bör i de flesta fall förbehandling med steroider +/- cyklofosamid ges, samt tumörlysbehandling enligt lokala principer.

Dosjusterad 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-CHOEP-14.

Ovanstående regimer används beroende av lokala traditioner och förekomst av komplicerande sjukdomar. Behandlingsschemat vid BFM 2004 bestäms efter riskgruppering enligt BFM ([83](#)).

10.3.1. Riskgruppering enligt BFM (stadium enligt St Jude)

- R1 Kompletta resektion
- R2 Stadium I + II, Stadium III och LD <2 x nv*
- R3 Stadium III och LDH >2 x nv – <4 x 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.

10.3.2. 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.

10.4. HIV-associerat B-cellslymfom

Rekommendationer

DLBCL eller Burkitt-lymfom i samband med välkontrollerad HIV-infektion bör behandlas enligt respektive entitet utan HIV, se ovan.

Vid nyupptäckt eller okontrollerad HIV: överväg sc-EPOCH-RR (84).

Huruvida antiviral behandling ska fortgå under cytostatikabehandling är inte klarlagt.

Vid låga CD4-nivåer, <50, är evidensläget oklart avseende val av behandling, inklusive värdet av rituximab. I en randomiserad studie noterades högre grad av respons, men ingen förbättring av överlevnad med tillägg av rituximab till CHOP-21, troligen till följd av ökat antal infektioner, men denna studie utfördes under tidsperioden innan effektiv antiviral behandling fanns tillgänglig (85).

10.5. Primärt CNS lymfom

10.5.1. 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.

Primärbehandling innefattar induktion, samt högdosbehandling med autologt stamcellsstöd, och därefter kan underhållsbehandling övervägas.

Ett av nedanstående alternativ används som induktionsbehandling. 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 nedanstående behandlingar är god njurfunktion (kreatinin-clearance >50 ml/min).

10.5.1.1. Induktion

A. MATRIX

- Rituximab 375 mg/m² i v, dag 0 och 5
- Metotrexat 3,5 g/m² givet på 3 timmar, med kalciumfolinatrescue, dag 1
- Cytarabin 2 g/m² givet på 1 timme x 2/d, dag 2+3
- Thiotepa 30 mg/m² givet på 15 min, dag 4
- G-CSF ges som understödande behandling

I protokollet för MATRIX ingår också rituximab dag -5, vilket i praktiken är svårt att genomföra. Vi har därför modifierat detta till dag 0 och 5.

Behandlingen ges med 3 veckors cykelintervall (86)(+++), totalt 4 cykler. Stamcellsskörd efter cykel 3. Cykel 3 startas på en torsdag, dubbel dos G-CSF fr o m dag 6, skörd dag 12.

MR görs före behandlingsstart, efter 2 och 4 cykler och 3 månader efter högdosbehandling.

Viktigt är vid denna regim att det finns resurser och rutiner för tät monitorering av blodvärden under neutropen fas.

B. R-MPV

- Rituximab 375 mg/m² i v, cykel 1-3, dag 1+8
- Vincristin 1,4 mg/m² maxdos 2,8 mg cykel 1-3, dag 1
- Metotrexat 3,5 g/m² givet på 3 timmar, dag 1
- Procarbazine 100 mg/m² cykel 1,3,5 (7) dag 1-7)

Behandlingen ges i 5-7 cykler, 5 cykler om CR uppnåtts vid denna tidpunkt. Cykelintervall 14 dagar (87)(+++).

Ev it metotrexat 12 mg dag 8 – endast vid lymfoceller i likvor. Ges tills likvor är fri från lymfoceller.

Stamcellsskörd enligt lokala rutiner med R-MPV som mobilisering efter cykel utan procarbazin. G-CSF ges i dubbel dos fr o m dag 8, skörd dag 11-12.

MR görs före behandlingsstart, efter 2 och 5 cykler, och i förekommande fall efter 7 cykler samt 3 månader efter högdosbehandling.

10.5.1.2. För patienter med PR eller CR efter induktion:

Högdosbehandling med autologt stamcellsstöd(88)(+++)

- BCNU/thiotepa (BCNU 400 mg/m² dag - 6, thiotepa 5 mg/kg x 2 dag -5 och -4)
- Patienter med engagemang av glaskropp/retina bör erhålla tillägg av strålbehandling mot hela ögonbulben, 1,8 Gy till 23,4 Gy

För patienter som inte kan genomföra högdosbehandling ges konsoliderande strålbehandling, till hela hjärnan samt bakre 2/3 av ögonbulben (WBRT), 1,8 Gy till 23,4 Gy

10.5.1.3. Underhållsbehandling:

Påbörjas tidigast 2 månader efter högdosbehandling.

- Temozolomid 150 mg/m² dag 1-5, behandlingscykel 28 dagar, 12 månaders behandling(+).

10.5.2. Primärbehandling för patienter som anses tåla metotrexat men ej högdosbehandling med autologt stamcellsstöd

Detta avser patienter med kreatinin-clearance >50 ml/min), men som p g a annan samsjuklighet och/eller ålder (>ca 70 år) inte bedöms kunna tolerera högdosbehandling.



R-MPV x 5+AraC x 2 + strålbehandling (+++)

- R-MPV x 5 enligt ovan
- För sköra patienter kan prokarbazin och vinkristin uteslutas ur regimen
- Detta efterföljs av Cytarabin 3 gram/m² (max 6 gram), vid ålder >70 år: 2 gram/m² (max 4 g) iv givet på 3 tim x 1 dag 1-2, 2 kurer med 3 veckors mellanrum. G-CSF-stöd rekommenderas, dag 6 – max dag 12
- Därefter strålbehandling, hela hjärnan samt bakre 2/3 av ögonbulben (WBRT), 1,8 Gy till 23,4 Gy(89).
- OBS!: Patienter med engagemang av glaskropp/retina bör erhålla tillägg av strålbehandling mot hela ögonbulben.
- Underhållsbehandling med Temozolomid 150 mg/m² dag 1-5, behandlingscykel 28 dagar, 12 månaders behandling

10.5.3. Primärbehandling för patienter som ej anses tåla högdos metotrexat

- Detta inkluderar patienter >70 år med njurfunktionsnedsättning eller annan samsjuklighet
- Två kurer temozolomid 300 mg/m² dagligen per os i 3 dagar med 14 dagars mellanrum + 3 x rituximab 375 mg/m² (Dos 1 och 2 ges dag 1 i temozolomid-kurerna och dos 3 före start av strålbehandlingen)(+).
- Därefter WBRT 1,8 Gy/fraktion till 28,8 Gy och samtidigt temozolomid 75 mg/m² x 1 dagligen, även de dagar patienten inte får strålbehandling (lördag och söndag).
- Efter WBRT ges underhållsbehandling med temozolomid 150 mg/m² dag 1-5 , 28 dagars cykel, till progress (max 12 månader).

10.6. 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 symptom tillåter och bör om möjligt vara uttrappade till cykel 2.
- Tänk på pneumocystisprofylax. Utsättes 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 omhändertagande är önskvärt; sjukgymnast, arbetsterapeut, logoped, psykolog, kurator.

KAPITEL 11

Responskriterier

Basen för responsbedömningen är sedan flera år Cheson-kriterierna, numera Lugano-kriterierna, som uppdaterades senast 2014 ([90](#)). 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.

11.1. 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 (++++) ([90](#)).
- 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 ([91](#)).
- 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 tumorsvar, kan inte rekommenderas som standardförfarande ([92](#)) p.g.a. risk för falskt positiva fynd.

Kommentar: För primärt mediastinalt B-cellslymfom rekommenderas särskild utvärderingsrutin, se punkt 10.2 nedan

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



11.2. 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.
- 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.

11.3. Komplet 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, dvs $5PS < 4$, 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 förstörd 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 (>20 mm lång) ska tas och den ska vara normal, om oklar morfologi ska immunohistokemi göras.

Observera att begreppet CRu inte ska användas.

11.4. 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.
- 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.

11.5. Relaps eller progressiv sjukdom (PD)

- Relaps eller progressiv sjukdom ska anses föreligga om något 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
- Nyttillkomna 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.

11.6. 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.

KAPITEL 12

Behandling av återfall

Rekommenderad behandling

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

12.1. 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(93), R-DHAP, eller R-IKE(94). Detta gäller om patienten förväntas tolerera konsolidering med högdosbehandling med stamcellsstöd (95), 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 (+) (96).

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 experimentell behandling inom klinisk prövning.

12.1.1. Allogen stamcellstransplantation

Allogen stamcellstransplantation kan övervägas för patienter $< 65-70$ år med recidiv efter högdosbehandling, och med cytostatikakänslig sjukdom(97). Reducerad konditionering rekommenderas i denna situation. Resultaten är sämre vid primärt refraktär sjukdom.

12.2. 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(98), R-bendamustin(99) och R-IME/IMVP-16(100). Inför behandlingsstart bör dessutom alltid övervägas om patienten kan inkluderas i en klinisk studie.

12.3. 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(101). Vid otillräckligt svar på denna dos ges istället 30 Gy på 15 fraktioner

12.4. Behandling av recidiv i CNS

12.4.1. Recidiv begränsat till CNS

Behandling bör ges som vid primärt CNS-lymfom.

12.4.2. 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>

12.4.3. 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 (+) (102).

12.5. Burkittlymfom

Sviktbehandling ges som vid DLBCL – viktigt är dock att ge maximalt dosintensiv andra linjens behandling. Vid behandlingssvar ges konsolidering med högdosbehandling med stamcellsstöd (95) till patienter ≤ 70 år, där hänsyn också tas till funktionsstatus och förekomst av komplicerande sjukdomar.

12.6. Primärt CNS-lymfom

Val och intention av sviktbehandling beror av tidigare given behandling, remissionslängd och patientens allmäntillstånd.

- Om långvarig remission kan tidigare metotrexatinnehållande behandling upprepas
- Ifosfamidinnehållande-regimer, t ex IKE
- Om ej tidigare givet, högdosbehandling med autologt stamcellsstöd.
- Temozolomid
- 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

*Kommentar*

Lovande data finns också för nya läkemedel, i första hand ibrutinib([103](#)), lenalidomid och nivolumab([104](#)) vid recidiv av PCNSL, men dessa kan ännu ej rekommenderas som standardbehandling.

KAPITEL 13

Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH)

13.1. 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 (105). 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 (106). 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 (107). 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 karaktäriseras också av hyperinflammation. Patogenesen är mindre känd men torde också innefatta en otillräcklig nedreglering av immunförsvaret. Både primär och sekundär HLH karaktäriseras 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 symptom 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 diagnostiserats ("malignancy-triggered HLH") och dels HLH som uppstår efter det att cancerbehandlingen inletts när patienten är immunosupprimerad ("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.

13.2. Kliniska och laboriemässiga kriterier för malignitetsassocierad HLH

1. Feber
2. Splenomegali
3. Cytopeni ≥ 2 cellinjer (Hb < 90 g/L, neutrofila $< 1,0 \times 10^9$ /L, trombocyter $< 100 \times 10^9$ /L)
4. Hypertriglyceridemi (faste-TG ≥ 3 mmol/L) och/eller hypofibrinogenemi (fibrinogen $\leq 1,5$ g/L)
5. Ferritinstegring (≥ 500 μ g/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)([108](#)). Höga ferritinvärden (särskilt $> 10\,000$ μ g/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.

13.3. 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 ([109-111](#)).

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(112).

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.

13.3.1. Primärbehandling av "malignitets-triggerad 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.

13.3.2. 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.

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.

13.3.3. Långsiktig behandling av lymfomassocierad HLH

Malignitetsassocierad HLH har sämst prognos av de vanligare formerna av sekundär HLH, och lymfomassocierad 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"[\(111\)](#). Eftersom prognosen vid lymfomassocierad HLH är så dålig föreslås av erfarna centra allogena stamcellstransplantation på vida indikationer, även om det enbart finns haploidentiska donatorer [\(111, 113\)](#). 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.

13.3.4. 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-1 α (IL-1 α) och interleukin-1 β (IL-1 β) 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, monocytter 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.

13.3.5. 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

KAPITEL 14

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.

14.1. Infektionskänslighet

Allmänna råd till patient och närstående för att undvika infektion:

- Var noggrann med handhygien. 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 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 (valacyclovir).
- 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.

14.2. 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.

14.3. Fysisk aktivitet

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

14.4. 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.

14.5. Vaccinationer

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

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

Vaccinera dig mot 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 ([114](#)).

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

14.6. Feber

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

KAPITEL 15

Uppföljning

Vid uppföljning efter avslutad behandling får man skilja mellan olika målsättningar 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

Alla dessa aspekter är viktigast under den första tiden efter avslutad behandling och har i stort sett försvunnit två år efter avslutad behandling. 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 ([115](#)). För de flesta patienter avslutas därför kontrollerna efter 2 år.

Rekommenderade återbesök för patienter i komplett remission:

- Första året
 - efter genomförd responsutvärdering - ca 8 veckor efter avslutad behandling
 - därefter var tredje månad
- Andra året
 - var sjätte månad
- Följande 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.
 - Övriga patienter: patienten får själv kontakta behandlande enhet vid misstanke om återfall

I samband med besöken rekommenderas provtagning för blodstatus (Hb, LPK, neutrofila, TPK), men inte S-LD, p.g.a. frekvent förekommande falskt positiva värden.

För patienter med osäker remission bör ny datortomografi utföras 3–4 månader efter avslutad behandling. För patienter med komplett remission utförs datortomografi enbart vid klinisk misstanke om återfall.

KAPITEL 16

Understödjande vård

16.1. 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.

Trombocytttransfusion ges profylaktiskt om TPK $<10 \times 10^9/L$, eller vid blödning. Gränsen för profylaktisk trombocytttransfusion bör vara högre vid feber och vid koagulationsstörning.

Erytrocyter ges i enlighet med lokala riktlinjer.

16.2. Infektionsprofylax

16.2.1. Infektionsprofylax efter högdosterapi

För handläggning av transplanterade patienter hänvisas till lokala transplantationsriktlinjer.

16.2.2. Hepatit B

Vid tecken på genomgången hepatit B (anti-HBc+) bör profylax ges i form av lamivudin, i kombination med monitorering av HBV-DNA (i samråd med infektionsspecialist) ([116](#)). Behandlingen och monitoreringen bör pågå minst 6 månader efter avslutad behandling (+++). Vid HBsAg+ bör profylaktisk behandling initieras i samråd med hepatitspecialist.

16.2.3. 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.

16.2.4. 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 med R-CHOP-14 eller R-CHOEP-14 ([117](#)), 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, ordinerars i behandlingsdos.

16.2.5. Allmän svampprofylax (candida etc.)

Rekommenderas inte.

16.2.6. 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).

16.3. 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.

16.4. 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 ([118](#)).

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 ([119](#)).

16.5. Handläggning av biverkningar relaterade till rituximab

16.5.1. Sen neutropeni (LON)

Efter kombinationsbehandling med rituximab och cytostatika har sena neutropenier, ”late onset neutropenia” (LON), blivit ett allt mer uppmärksammat problem. LON (neutrofiler < $1.0 \times 10^9/l$) 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 ([120](#)). Om grav neutropeni uppträder (< $0.2 \times 10^9/l$) rekommenderas enstaka doser med G-CSF (+).

16.5.2. 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 ([121](#)) (+).

16.5.3. Akuta transfusionsreaktioner

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

KAPITEL 17

Palliativ vård och insatser

Här omtalas endast de palliativa insatser som är speciella för patienter med aggressiva lymfom. I övrigt hänvisar vi till Nationellt vårdprogram för palliativ vård: <http://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/rehabilitering-och-palliativ-varld/palliativ-varld/varldprogram/>

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 trombocytttransfusioner inom hemsjukvård eller specialiserad palliativ vård i hemmet. Lokala rutiner får gälla. Ett informativt samtal om vårdens inriktning ska ske med patienten och närstående (brytpunktssamtal till vård i livets slutskede), vilket ska dokumenteras i journalen.

17.1. Palliativ behandling av 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 avseende lindring av sjukdomassocierade symtom. För att höja livskvaliteten kan det vara aktuellt att ge blodtransfusioner. Ett riktmärke för detta kan vara uttalad trötthet i kombination med Hb <90 g/L. Trombocytttransfusioner bör i regel begränsas till att ges vid blödning.

KAPITEL 18

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 erythrocyter 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 överbelägnings- 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 studier.

KAPITEL 19

Kvalitetsregister

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

19.1. Syfte och mål

- 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.

19.2. 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).

19.2.1. Inklusionskriterier

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

19.2.2. Exklusionskriterier

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

KAPITEL 20

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Kvalitetsindikator	Målnivå
Täckningsgrad i Svenska lymfomregistret.	≥95 %
Anmälningssblanketter inrapporterade i registret 3 månader efter diagnosdatum.	≥80 %
Tider från remiss till behandlingsstart	Se Standardiserat vårdförlopp för lymfom
Andel patienter i kliniska prövningar avseende primärbehandling.	≥10 % av patienterna
Överlevnad efter 2 år för patienter <60 år	>80 %
Riktlinjer åtföljda avseende primärbehandling för patienter < 70 år:	≥95 %
Andel där kirurgisk biopsi utförts för diagnostik	≥75 %

Ovanstående indikatorer har beslutats av Svenska Lymfomgruppen.

KAPITEL 21

Cytostatikaregimer

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

<http://regimbiblioteket.cancercentrum.se/regimregister.html?id=8>

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

KAPITEL 22

Vårdprogramgruppens sammansättning

22.1. 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. Kapitlet om hemofagocytisk lymfocytos har författats av två experter inom området, som vårdprogramgruppen vill rikta ett särskilt tack till:

Jan-Inge Henter, Professor, överläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm

Tatiana Greenwood, Specialistläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm

22.2. Vårdprogramgruppen

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

Anita Andersson

Patientrepresentant, Region syd

Per-Ola Andersson

Professor, överläkare, Medicinkliniken, Södra Älvsborgs Sjukhus, Borås, Region väst

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

Sverker Hasselblom

Med. dr., överläkare, studierektor, Hallands sjukhus, Varberg, Region väst

Ingemar Lagerlöf

Överläkare, Hematologkliniken, Universitetssjukhuset, Linköping, Region sydöst

Karin Papworth

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

Jeanette Thuné

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

22.3. Jäv och andra bindningar

Vårdprogramarbetet har skett utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa parter. Alla som ingår i arbetsgruppen har lämnat jävsdeklarationer. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, kan erhållas från Regionalt cancercentrum i Uppsala-Örebro. Vårdprogramgruppens ordförande (MJ) har eller har haft tidsbegränsade arvoderade uppdrag för läkemedelsföretagen Celgene, Janssen, Gilead, Roche och Mundipharma. RCC:s samverkansgrupp har bedömt att uppdragen inte påverkar arbetet med vårdprogrammet.

KAPITEL 23

Referenser

1. 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.
2. 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.
3. 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.
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. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Altieri A, Bermejo JL, Hemminki K. Familial risk for non-Hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative malignancies by histopathologic subtype: the Swedish Family-Cancer Database. *Blood*. 2005;106(2):668-72.
12. Goldin LR, Bjorkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *British journal of haematology*. 2009;146(1):91-4.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Chapuy B, Roemer MG, Stewart C, Tan Y, Abo RP, Zhang L, et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood*. 2016;127(7):869-81.
20. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94.
21. 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.
22. 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.
23. 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 oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(14):2373-80.
24. 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.
25. Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2313-23.
26. 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.

27. Gutierrez-Garcia G, Cardesa-Salzman 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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 treated in the era of rituximab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(20):3360-5.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.

40. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2006;86(1):70-80.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-42.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1998;339(1):21-6.
50. 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.
51. 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: Results of the Interim Analysis of the LNH03-6B GELA Study (Abstract 406). *Blood*. 2009;114.
52. 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*.

53. 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.
54. 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.
55. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(1):147-53.
56. 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. *British journal of haematology*. 2016;175(4):614-22.
57. 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; Lugano 2017*.
58. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, Constine LS, Couban S, Stewart DA, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 369(18):1681-90.
59. 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). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2007;18(1):149-57.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.

65. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2011;22(7):1601-7.
66. 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.
67. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, Loeffler M, Pfreundschuh M. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: An analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group (DSHNHL). *Blood*. 2009.
68. Kasamon YL, Jones RJ, Piantadosi S, Ambinder RF, Abrams RA, Borowitz MJ, et al. High-dose therapy and blood or marrow transplantation for non-Hodgkin lymphoma with central nervous system involvement. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(2):93-100.
69. 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.
70. 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.
71. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 116(24):5103-10.
72. 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 Orleans 2009*. p. 408.
73. 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.
74. 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.
75. 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 with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 12(5):460-8.
76. 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. *N Engl J Med*. 368(15):1408-16.
77. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2006;17(1):123-30.

78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, Steinberg SM, Cole D, Grant C, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1915-25.
82. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 24(7):1879-86.
83. 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.
84. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, Grant N, Wayne AS, Carrasquillo JA, et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010;115(15):3017-24.
85. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*. 2005;106(5):1538-43.
86. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *The Lancet Haematology*. 2016;3(5):e217-27.
87. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, Moskowitz CH, Matasar MJ, Kaley TJ, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015;125(9):1403-10.
88. Illerhaus G, Muller F, Feuerhake F, Schafer AO, Ostertag C, Finke J. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica*. 2008;93(1):147-8.
89. Shah GD, Yahalom J, Correa DD, Lai RK, Raizer JJ, Schiff D, et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(30):4730-5.

90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1540-5.
96. 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.
97. 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. *British journal of haematology*. 2016;174(2):235-48.
98. 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.
99. 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.
100. 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.

101. 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.
102. 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.
103. Chamoun K, Choquet S, Boyle E, Houillier C, Larrieu-Ciron D, Al Jijakli A, et al. Ibrutinib monotherapy in relapsed/refractory CNS lymphoma: A retrospective case series. *Neurology*. 2017;88(1):101-2.
104. Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, Mukundan S, Roemer MG, Chapuy B, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood*. 2017.
105. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes--an update. *Blood reviews*. 2014;28(4):135-42.
106. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014;383(9927):1503-16.
107. 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.
108. 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.
109. Daver N, McClain K, Allen CE, Parikh SA, Otrrock Z, Rojas-Hernandez C, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer*. 2017;123(17):3229-40.
110. Lehmborg 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.
111. La Rosee P. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2015;2015:190-6.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(4):605-11.

117. 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.
118. 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.
119. 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. *British journal of haematology*. 2010;149(4):578-86.
120. 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.
121. Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. *Am J Hematol*. 2007;82(10):916-9.



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