

# Folikulärt lymfom

Nationellt vårdprogram

2019-03-12 Version: 2.0

## Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2017-02-28	Version 1.0
2019-03-12	Version 2.0

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2019-03-12.

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

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Syd  
Nationellt vårdprogram Follikulärt lymfom  
ISBN: 978-91-87587-93-1  
Mars 2019

# Innehållsförteckning

<b>Kapitel 1</b> .....	<b>7</b>
<b>Sammanfattning</b> .....	<b>7</b>
<b>Kapitel 2</b> .....	<b>8</b>
<b>Inledning</b> .....	<b>8</b>
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde .....	8
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version .....	8
2.3 Standardiserat vårdförlopp .....	8
2.4 Evidensgradering .....	8
<b>Kapitel 3</b> .....	<b>10</b>
<b>Mål med vårdprogrammet</b> .....	<b>10</b>
<b>Kapitel 4</b> .....	<b>11</b>
<b>Bakgrund och orsaker</b> .....	<b>11</b>
<b>Kapitel 5</b> .....	<b>13</b>
<b>Primär prevention</b> .....	<b>13</b>
5.1 Livsstilsfaktorer – generella.....	13
5.2 Livsstilsfaktorer – lymfomspecifika .....	13
<b>Kapitel 6</b> .....	<b>14</b>
<b>Symtom och tidig utredning</b> .....	<b>14</b>
6.1 Ärfthighet.....	14
6.2 Alarmsymtom .....	14
6.3 Ingång till standardiserat vårdförlopp .....	14
6.4 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke .....	14
<b>Kapitel 7</b> .....	<b>15</b>
<b>Diagnostik</b> .....	<b>15</b>
7.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp.....	15
7.2 Utredning .....	15
7.3 Stadiindelning .....	15
7.4 Övrig utredning .....	16
7.5 Speciella former .....	17
7.5.1 Primärt kutant follikelcenterlymfom .....	17
7.5.2 Primärt duodenalt follikulärt lymfom.....	17
7.5.3 Follikulärt lymfom in situ (intrafollikulär neoplasia).....	18
7.5.4 Follikulärt lymfom grad 3B .....	18
<b>Kapitel 8</b> .....	<b>19</b>
<b>Patologi</b> .....	<b>19</b>
8.1 Vännad för diagnostik.....	19
8.2 Morfologi .....	19
8.3 Immunfenotyp .....	20
8.4 Genetik .....	20
8.5 Varianter .....	21
<b>Kapitel 9</b> .....	<b>22</b>
<b>Prognosfaktorer</b> .....	<b>22</b>

9.1	Kliniska prognosfaktorer.....	22
9.1.1	FLIPI.....	22
9.1.2	FLIPI-2.....	23
9.1.3	Övrigt prognostiskt.....	23
9.2	Prognosmarkörer som inte är i bruk .....	24
<b>Kapitel 10</b>	<b>.....</b>	<b>26</b>
<b>Primär behandling</b>	<b>.....</b>	<b>26</b>
10.1	Behandlingsindikationer .....	26
10.2	Lokaliserad sjukdom (stadium I och begränsat stadium II) .....	27
10.3	Spridd sjukdom (II–IV) utan behandlingsindikation .....	27
10.4	Spridd sjukdom med behandlingsindikation .....	28
<b>Kapitel 11</b>	<b>.....</b>	<b>30</b>
<b>Responskriterier</b>	<b>.....</b>	<b>30</b>
11.1	Responsutvärdering med CT .....	30
11.1.1	Komplett remission (CR) .....	30
11.1.2	Partiell remission (PR).....	30
11.1.3	Återfall eller progressiv sjukdom (PD) .....	31
11.1.4	Stabil sjukdom (SD).....	31
11.2	Responsutvärdering med PET-CT .....	31
<b>Kapitel 12</b>	<b>.....</b>	<b>32</b>
<b>Behandling av återfall och progress</b>	<b>.....</b>	<b>32</b>
12.1	Lokalt symtomgivande återfall/progress .....	32
12.2	Behandlingskrävande återfall/progress efter primärt singel-rituximab.....	32
12.2.1	Tidigt återfall, inom 2 år efter primärt singel-rituximab.....	32
12.2.2	Sent återfall, 2 år eller mer efter avslutad primär singel-rituximab.....	33
12.3	Behandlingskrävande återfall/progress efter R-kemo .....	33
12.3.1	Refraktär eller progress inom 2 år efter första linjens R-kemo .....	33
12.3.2	Sent återfall, 2 år eller mer efter avslutad primär R-kemo .....	34
12.4	Behandling vid upprepade återfall och palliation .....	34
12.5	Rituximab-refraktäritet.....	35
12.6	Rituximab-biverkningar .....	35
12.6.1	Sen neutropeni (LON) .....	35
12.6.2	Rituximab-inducerade interstitiella lungförändringar (R-ILD) .....	35
12.6.3	Progressiv multifokal encefalopati (PML) .....	35
<b>Kapitel 13</b>	<b>.....</b>	<b>36</b>
<b>Transformation</b>	<b>.....</b>	<b>36</b>
13.1	Utredning av misstänkt transformation .....	36
13.1.1	Klinisk transformationsdiagnos.....	36
13.1.2	Morfologisk transformationsdiagnos och MYC/dubbelhit.....	37
13.2	Behandling av transformation.....	37
13.2.1	Konsolidering efter antracyklin-innehållande behandling.....	38
13.2.2	Konsolidering efter icke-antracyklin-innehållande behandling .....	38
<b>Kapitel 14</b>	<b>.....</b>	<b>39</b>
<b>Stamcellstransplantation</b>	<b>.....</b>	<b>39</b>
14.1	Stamcellsskörd.....	39
14.1.1	Indikationer.....	39
14.2	Autolog stamcellstransplantation.....	39
14.2.1	Indikationer.....	39
14.3	Allogen stamcellstransplantation .....	40

<b>Kapitel 15</b> .....	<b>41</b>
<b>Framtida behandlingar</b> .....	<b>41</b>
15.1 Lenalidomid .....	41
15.2 Check-point inhibitor .....	41
15.3 Adoptiv T-cellsterapi (CAR-19 terapi) .....	41
<b>Kapitel 16</b> .....	<b>42</b>
<b>Understödjande vård</b> .....	<b>42</b>
16.1 Blodprodukter.....	42
16.2 Infektionsprofylax .....	42
16.2.1 Infektionsprofylax efter högdosterapi.....	42
16.2.2 Hepatit B.....	42
16.2.3 Herpesvirus .....	42
16.2.4 Pneumocystis jiroveci .....	42
16.2.5 Allmän svampprofylax (candida etc.).....	42
16.2.6 G-CSF .....	43
16.3 Infektionsbehandling .....	43
<b>Kapitel 17</b> .....	<b>44</b>
<b>Palliativ vård och insatser</b> .....	<b>44</b>
<b>Kapitel 18</b> .....	<b>45</b>
<b>Omvårdnad och rehabilitering</b> .....	<b>45</b>
18.1 Lagstöd.....	45
18.2 Kontaktsjuksköterska .....	45
18.3 Min vårdplan .....	45
18.4 Aktiva överlämningar.....	45
18.5 Löpande cancerrehabilitering .....	45
18.5.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående .....	46
18.5.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering.....	46
18.6 Sexualitet .....	46
18.7 Fertilitet .....	47
18.7.1 Kvinnor .....	47
18.7.2 Män .....	47
18.8 Fysisk aktivitet.....	47
18.9 Hygien och isolering.....	48
18.10 Munvård.....	48
<b>Kapitel 19</b> .....	<b>49</b>
<b>Egenvård</b> .....	<b>49</b>
19.1 Inledning .....	49
19.2 Infektionskänslighet.....	49
19.3 Munhygien .....	49
19.4 Fysisk aktivitet.....	49
19.5 Hud	49
19.6 Mage och tarm .....	49
19.7 Vaccinationer .....	50
19.8 Feber .....	50
<b>Kapitel 20</b> .....	<b>51</b>
<b>Uppföljning</b> .....	<b>51</b>
20.1 Inledning .....	51
20.2 Vårdsnivå.....	51
20.3 Intervall .....	51

20.4	Kontrollernas innehåll.....	52
<b>Kapitel 21</b>	.....	<b>53</b>
<b>Underlag för nivåstrukturering</b>	.....	<b>53</b>
<b>Kapitel 22</b>	.....	<b>54</b>
<b>Kvalitetsregister</b>	.....	<b>54</b>
22.1	Syfte och mål .....	54
22.2	Innehåll .....	54
22.2.1	Inklusionskriterier.....	54
22.2.2	Exklusionskriterier .....	54
<b>Kvalitetsindikatorer och målnivåer</b>	.....	<b>55</b>
<b>Kapitel 24</b>	.....	<b>56</b>
<b>Referenser</b>	.....	<b>56</b>
<b>Kapitel 25</b>	.....	<b>67</b>
<b>Vårdprogramgruppen</b>	.....	<b>67</b>
25.1	Vårdprogramgruppens medlemmar.....	67
25.2	Jäv och andra bindningar .....	67
25.3	Vårdprogrammets förankring.....	67
<b>Bilaga 1</b>	.....	<b>69</b>
<b>Termlista</b>	.....	<b>69</b>

## KAPITEL 1

# Sammanfattning

I Sverige insjuknar ca 250 personer årligen i follikulärt lymfom. Inte alla patienter med denna sjukdom behöver behandling vid diagnos och en del patienter behöver aldrig behandlas för sitt lymfom. Å andra sidan finns det patienter med påtagligt aggressiv sjukdom. Huvuddelen av patienterna behöver behandling och ofta får de ett flertal behandlingar över ett mångårigt, ofta tvåsiffrigt, sjukdomsförlopp.

Follikulära lymfom kan övergå i ett aggressivt lymfom, vanligtvis i ett diffust storcelligt B-cellslymfom. Denna förändring kallas transformation och drabbar cirka 20–30 % av patienterna under de första tio åren. Patienter med transformerade lymfom behöver en aggressiv behandling, men även med denna har de en något sämre prognos än patienter med övriga aggressiva lymfom.

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  $\geq 18$  år med follikulära lymfom (C82.0-C82.3) och nodalt marginalzonslymfom (C83.0C).

## 2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Nytt i denna reviderade version är följande:

- Rekommendationer avseende behandlingsindikation vid spridd sjukdom 10.4 har ändrats.
- Rekommendationer om handläggning av tidigt återfall/progress, inom 2 år efter singel-rituximab, 12.2.1 har ändrats.
- Rekommendationer om handläggning av refraktär sjukdom eller progress inom 2 år efter första linjens R-kemo 12.3.1 (Sammanslagning av 12.3.1 och 12.3.2).
- Avsnitt 12.3.3 blir 12.3.2. och har fått ny text.
- Rituximab-refraktäritet har fått en ny text, 12.5.
- Vid behandling av transformation 13.2 finns en rekommendation av högdos i första remission för patienter med CD20 negativ sjukdom.
- Framtida behandlingar: 15.1, 15.2 och 15.6 tas helt bort.
- I avsnittet om infektionsprofylax 16.2.3 finns en rekommendation om profylax mot herpesvirus.

## 2.3 Standardiserat vårdförlopp

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

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också laddas ned i sin helhet från RCC:s webbplats

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/kortare-vantetider/vardforlopp/>

## 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:

eller i förkortad version

[http://www.sbu.se/sv/var\\_metod/Evidensgradering/](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 follikulära lymfom.

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

Folikulärt lymfom är det vanligaste indolenta nodala lymfomet, och utgör omkring 15 % av alla lymfom. Den högsta incidensen finns i Nordamerika och Västeuropa [1]. I Sverige insjuknar ungefär 250 nya patienter varje år [2]. Sjukdomen är ovanligare i övriga delar av världen och i Nordamerika drabbas vita dubbelt så ofta som svarta eller asiatiska amerikaner [3]. I Sverige är medianåldern vid diagnos 65 år men patienter i alla åldrar insjuknar [2]. Till skillnad från övriga lymfom drabbar follikulärt lymfom lika ofta kvinnor som män [2, 4].

Sjukdomen stadieindelas liksom de flesta andra lymfom i enlighet med det system som föreslogs vid Ann Arbor-konferensen 1971 [5]. Vid diagnos uppvisar majoriteten både perifert och centralt lymfkörtelengagemang och ungefär två tredjedelar Ann Arbor stadium III eller IV [2, 6]. Benmärgsengagemang vid diagnos ses hos ungefär 40 procent av patienterna [6, 7]. I sällsynta fall finns follikulärt lymfom primärt i extranodal vävnad såsom hud, tolvfingertarm, äggstockar, bröst och testiklar [1].

Eftersom indolent follikulärt lymfom (WHO-grad 1, 2 och 3A) anses obotligt [1], behandlas patienter med spridd sjukdom endast om sjukdomen ger symtom eller växer. Sjukdomen är nyckfull och karaktäriseras av goda behandlingssvar och upprepade återfall, samtidigt som vissa patienter aldrig behöver behandlas. Den individuella överlevnaden efter diagnos är mycket varierande: från mindre än ett år till mer än 40 år. Emellertid har den genomsnittliga överlevnaden kraftigt förbättrats sedan rituximab infördes i primärbehandlingen.

Under 1990-talet var medianöverlevnadstiden nio år efter diagnos [8]. I dag går inte medianöverlevnadstid att beräkna, men sedan 2003 är tioårsöverlevnaden respektive den relativa tioårsöverlevnaden för svenska patienter följande:

- yngre än 50 år: 90 % och 92 %
- 50–59 år: 78 % och 83 %
- 60–69 år: 68 % och 78 %
- 70 år och äldre: 32 % och 64 %
- Totalt: 59 % och 76 % [2].

Liksom vid övriga lymfom ses en ökad risk för follikulärt lymfom hos människor med autoimmuna sjukdomar, nära släktskap till andra lymfompatienter och lösningsmedelsutsatta yrken [9, 10]. I motsats till de flesta andra lymfom uppvisar rökare något ökad risk [11]. Patienter med follikulärt lymfom har också högre risk att utveckla andra cancerformer [12]. Ingen av dessa statistiska associationer har praktisk klinisk betydelse, men rökare anmodas till rökstopp. Immunsuppression p.g.a. HIV eller njurtransplantation ökar inte risken för follikulärt lymfom [13].

En kromosomal translokation i en pre-B-cell i benmärgen förmodas vara det första steget i utvecklingen mot follikulärt lymfom: translokation t(14;18)(q32;q21) innebär överuttryck av det anti-apoptotiska proteinet BCL-2 vilket skyddar cellen mot apoptos [14]. Denna premaligna cell utvecklas normalt och migrerar till ett germinalcentrum (follikelcentrum) i en lymfkörtel. Bara var fjärde normal B-cell överlever antigenselektionen i germinalcentrumet, men cellen med t(14;18)

svarar sämre på apoptos signaler, vilket innebär en långsam ackumulering av långlivade t(14;18)+ B-celler [15]. Ett fåtal B-celler med t(14;18) kan påvisas hos mer än hälften av alla friska vuxna [16]. Den premaligna cellens elakartade omvandling till ett manifest follikulärt lymfom sker således ytterst sällan (och förmodas kunna inträffa årtionden efter uppkomsten av den premaligna cellen) och äger rum i germinalcentrumet, varvid en t(14;18)+ B-cell förvärvar ytterligare karyotypi- eller punktmutationer [15, 17, 18]. Den follikulära lymfomcellen behåller flera egenskaper från den normala germinalcentrum-B-cellen, såsom class switch och somatisk hypermutering [18, 19] samt fortsatt kommunikation och beroende av närliggande T-celler och follikulära dendritiska celler (FDC) [20].

## KAPITEL 5

# Primär prevention

### 5.1 Livsstilsfaktorer – generella

Enligt världshälsoorganisationen (WHO) kan sunda levnadsvanor förebygga upp till 30 % av all cancer <http://www.who.int/cancer/prevention/en/> [21]. Den som äter hälsosamt, är måttligt fysiskt aktiv, inte röker och har en måttlig konsumtion av alkohol lever i genomsnitt 14 år längre än den som har ohälsosamma levnadsvanor [22]. Rökning är den enskilt största orsaken till cancer. När en patient har insjuknat i cancer kan levnadsvanorna påverka hur framgångsrik behandlingen blir.

Det är mycket viktigt att alla verksamheter inom hälso- och sjukvården kan hantera frågor som gäller levnadsvanor. Arbetet bör bygga på Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder för levnadsvanor [23]. Riktlinjerna inkluderar såväl hälsofrämjande, sjukdomsförebyggande som riskreducerande åtgärder och bygger på rådgivande samtal i tre nivåer.

Alla verksamheter inom hälso- och sjukvård bör ha rutiner för hur verksamheten erbjuder stöd till patienter som vill förändra sina levnadsvanor. Alla verksamheter inom hälso- och sjukvård bör följa Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder för levnadsvanor.

### 5.2 Livsstilsfaktorer – lymfomspecifika

Rökning ökar risken att insjukna i follikulärt lymfom. Pågående storrökning ( $\geq 36$  paketår) ökar risken med 45 % jämfört med icke-rökare [11].

Måttlig alkoholkonsumtion har rapporterats minska risken att insjukna i de flesta lymfomtyper, men det finns åtminstone inget tydligt samband mellan mängden alkohol och riskminskningen vad gäller follikulära lymfom [24].

Högt BMI (body mass index) har i flera studier visats öka risken för lymfom i allmänhet, men vid analys av olika undergrupper av lymfom verkar den riskökningen framför allt gälla aggressiva lymfom [25].

Studier som har tittat på intag av olika födoämnen och risken att insjukna i lymfom har visat motsägelsefulla resultat. Störst enighet råder kring att fiberrika livsmedel, frukt och grönsaker minskar risken att insjukna i lymfom.

Fenoxyherbicer, en typ av bekämpningsmedel som tidigare användes inom jord- och skogsbruk, har tidigare ansetts ge viss ökad risk att insjukna i lymfom, men en nyligt gjord meta-analys av studier från olika delar av världen kunde inte styrka detta [26].

Att utsättas för organiska lösningsmedel i sitt arbete har i en stor europeisk studie visats öka risken att insjukna i lymfom. Riskökningen var störst för så kallade mogna lymfomtyper som KLL (kronisk lymfatisk leukemi) och follikulärt lymfom. Exponering för benzen var starkast förenad med ökad risk för lymfom. De senaste årtiondena har mängden benzen i tekniska produkter reglerats och exponeringen torde nu ha minskat [27].



## KAPITEL 6

# Symtom och tidig utredning

### 6.1 Ärftlighet

Individer med en förstegradssläkting (biologisk förälder, syskon eller barn) som insjuknat i lymfom löper 2–4 gånger högre risk att själva få lymfom. För follikulära lymfom är riskökningen större om man har ett syskon med lymfom än om man har en förälder med lymfom [28].

Även om den familjära risken förefaller ökad, måste risken för den enskilde individen bedömas som mycket liten. Därför vidtas inga speciella åtgärder för nära släktingar till patienter med follikulära lymfom.

### 6.2 Alarmsymtom

Follikulärt lymfom är en långsamt växande tumörform och symtomen kommer därför smygande. Förstorade lymfkörtlar som funnits mer än en månad bör föranleda kontakt med primärvården.

### 6.3 Ingång till standardiserat vårdförlopp

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

För aktuell information om inledande undersökningar och definition av välgrundad misstanke se [det standardiserade vårdförloppet](#).

### 6.4 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke

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

## KAPITEL 7

# Diagnostik

## 7.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

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

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

För aktuell information om utredning enligt det standardiserade vårdförloppet, <http://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom-lymfkörtelcancer/vardforlopp-lymfom/gallande-vardforlopp/utredning-och-beslut-om-behandling/>.

## 7.2 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 punktionscytopatologisk undersökning givit misstanke om lymfom bör knivbiopsin omfatta den lymfkörtel eller motsvarande som befunnits vara patologisk. Vid follikulärt lymfom biopsieras i första hand den mest snabbväxande eller största lymfkörteln. Vid generell lymfadenopati utan variation mellan lokaler, bör biopsin tas från hals eller axill; i andra hand från inguinala körtlar.

Om man behöver biopsiera i thorax eller buk får man väga de medicinska riskerna med mediastinoskopi/thorakotomi och laparoskopi/laparotomi mot den större risken att få inadekvat material via radiologiskt ledd mellannålsbiopsi. Vid mellannål bör minst tre biopsier tas.

Diagnostiskt material bör om möjligt sändas färskt till hematopatologisk analys som innefattar flödescytometri.

## 7.3 Stadieindelning

### Rekommendation

För stadieindelning bör kontrastförstärkt CT av hals, thorax och buk utföras, eller PET-CT av samma område, samt benmärgsbiopsi och benmärgsaspiration för immunhistokemi och/eller flödescytometri.

Förutom radiologisk undersökning bör stadieindelningen alltid omfatta palpation av lever, mjälte samt samtliga perifera lymfkörtelstationer, liksom dokumentation av B-symtom.

PET-CT rekommenderas som allmän standard i internationella riktlinjer [29, 30]. Follikulärt lymfom är en FDG-metaboliserande tumör och FDG-PET-CT detekterar fler engagerade lokaler

än CT, vilket kan ha praktisk betydelse för patienter som har så liten spridning att de kan komma i fråga för kurativt syftande radioterapi. PET-CT är av särskilt värde om man misstänker transformation, eftersom diskordant FDG-upptag (högre på vissa platser) kan ge stöd åt misstanken och informera om bästa plats för biopsi [31].

Efter behandling är PET-CT bättre än CT på att förutsäga överlevnad och progressionsfri överlevnad [32]. PET-CT kan övervägas efter R-kemo till patienter som skulle kunna komma i fråga för intensifiering av behandling vid inadekvat metabol remission. Eftersom partiell remission är ett acceptabelt svar vid singel-rituximab, har PET-CT inte samma betydelse vid denna behandling. PET-CT ersätter inte benmärgsprov vid follikulärt lymfom [30].

Den radiologiska rapporten av PET-CT-bedömningen bör beskriva eventuellt diskordant upptag och utformas i enlighet med 5-PS (Deauville-kriterierna) [29, 33]. PET-CT utan jodkontrast kan också övervägas till patienter som inte bör genomgå jodkontrastförstärkt CT.

För komplett stadieindelning måste närvaro eller frånvaro av B-symtom dokumenteras. Som B-symtom räknas

1. oförklarad viktnedgång >10 % under de senaste sex månaderna
2. oförklarad feber med temperatur över 38°
3. oförklarade genomdränkande nattsvevningar [5].

Självfallet ska andra eventuella sjukdomssymtom och performance status också noteras, liksom tiden som patienten har känt till sina lymfkörtlar (veckor till årtionden) samt om sjukdomen har vuxit snabbare i någon lokal.

## 7.4 Övrig utredning

### Rekommenderade prover

- Hb, LPK med differentialräkning, TPK, retikulocyter
- ASAT, ALAT, ALP, bilirubin
- LD,  $\beta$ 2-mikroglobulin, CRP, SR
- Na, K, kalcium, kreatinin
- Serum- eller plasmaelfores
- Serologi för hepatit B, hepatit C och HIV

Proverna fyller flera funktioner:

- Lågt Hb och lymfocytantal >4/nl är prognostiskt ogynnsamma faktorer. Hb ingår dessutom i FLIPI och FLIPI-2 [34-36].
- TPK ger ett grovt mått på benmärgsfunktionen.
- Lever- och elektrolyt-/njurprover bör undersökas för att utreda allmän organfunktion och för att utesluta organpåverkan.
- LD ingår i FLIPI och  $\beta$ 2-mikroglobulin i FLIPI-2.
- Kraftigt förhöjt LD,  $\beta$ 2-mikroglobulin eller kalcium kan indikera transformerad sjukdom [37].
- CRP, SR och serum-elfores påvisar inflammatoriskt påslag samt identifierar eventuell M-komponent.



- Hepatit B-, C- och HIV-serologi bör göras vid allmän lymfomutredning, även om risken för just follikulärt lymfom inte verkar öka av dessa virus.
- Haptoglobin (i elforesen), Hb, LD samt bilirubin informerar huruvida hemolys föreligger.

## 7.5 Speciella former

### 7.5.1 Primärt kutant follikelcenterlymfom

Detta lymfom, som också har de äldre benämningarna ”Crostitis lymfom” och ”dorsalt retikulohistiocytom”, är ett B-cellslymfom med neoplastiska folliklar som oftast presenterar sig som ljusröda tumörer utan sår, på skalpen och ryggsidan av bålen. Även om primärt kutant follikelcenterlymfom är det vanligaste primärt kutana B-cellslymfomet är det betydligt mer sällsynt än follikulärt lymfom. Sjukdomen är en egen entitet och sorterar inte under follikulärt lymfom enligt WHO [38].

Follikulära lymfom kan också sitta enbart i huden och man bör skilja dessa (liksom diffust storcelligt B-cellslymfom av bentypp) från primärt kutana follikelcenterlymfom. Förutom den kliniska bilden särskiljer sig primärt kutana follikelcenterlymfom genom att de immunhistokemiskt oftast är BCL-2-negativa.

Sjukdomen brukar vara stillsammare än follikulärt lymfom och spridd sjukdom handläggs med vaksam exspektans. Om lymfomet inte behandlas brukar sjukdomen långsamt tillväxa över lång tid, men spontana remissioner kan också ses. Behandlingskrävande lokalt engagemang behandlas med strålning och progredierande utbredda hudförändringar i första hand med singel-rituximab. Återfall kan ses men indikerar inte dålig prognos. Extrakutan sjukdom är sällsynt (cirka 10 %) och om behandling krävs vid sådan, rekommenderas samma behandling som vid follikulärt lymfom [38].

### 7.5.2 Primärt duodenalt follikulärt lymfom

Liksom andra follikulära lymfom är duodenalt follikulärt lymfom positivt för BCL-2 och t(14;18) [39]. Mikroskopiskt finns inga stora olikheter jämfört med andra follikulära lymfom, och det klassas inte som en egen entitet av WHO. Tillståndet är sällsynt och den kliniska erfarenheten av det är störst i länder med gastrokopiska screening-program för ventrikelcancer (således är ungefär 50 % av alla rapporterade fall japanska). Det talar för att primärt duodenalt follikulärt lymfom är ytterst stillsamt (endast 15 % av patienterna har symtom vid diagnos i Japan) [40]. I andra länder där gastroskopi utförts på annan indikation är självklart andelen symtomatiska patienter betydligt högre (78 %) [40].

Primärt duodenalt follikulärt lymfom är nästan alltid (93 %) begränsat till tarmslemhinnan. Dödligheten och fallen av progression i primärt duodenalt follikulärt lymfom är ytterst ringa. Man har aldrig lyckats påvisa någon överlevnadsvinst med att behandla lokaliserad sjukdom (varken med cytostatika, antikroppar eller lokal strålning), även om sjukdomen svarar på samma behandling som ges vid follikulärt lymfom [39-41]. Rekommendationen är därför vaksam exspektans; sjukdomen bör endast behandlas om den ger symtom eller tydligt progredierar.

En mindre andel av patienterna med primärt duodenalt follikulärt lymfom uppvisar en klinisk bild som vid övriga follikulära lymfom, med progression, återfallsbenägenhet och transformation.



### 7.5.3 Follikulärt lymfom in situ (intrafollikulär neoplasi)

Förstadier till follikulärt lymfom finns beskrivna, då man i vävnad funnit en enskild follikel med follikulärt lymfom men inget lymfom i det övriga preparatet. Om lymfomutredningen är negativ (datortomografi och benmärg) krävs ingen ytterligare åtgärd.

### 7.5.4 Follikulärt lymfom grad 3B

Follikulärt lymfom grad 3B definieras av solida centroblastförband (> 15 intrafollikulära centroblaster i sjök utan mellanliggande centrocyter). Det är ett aggressivt men botbart B-cellslymfom och handläggs som ett aggressivt B-cellslymfom, inte som en indolent sjukdom [7].

## KAPITEL 8

# Patologi

### 8.1 Vävnad för diagnostik

Diagnostiken och graderingen av follikulära lymfom bör ske på exstirperad lymfkörtel. Det är av synnerlig vikt att en ordentligt förstörd lymfkörtel exstirperas. För att öka möjligheten att bedöma transformation kan det vara lämpligt att excidera en snabbt växande lymfkörtel eller en lymfkörtel med diskordant PET-upptag. Ju större materialet är desto större blir möjligheten att komma till en konklusiv diagnos redan vid den första undersökningen.

Exciderade lymfkörtlar ska tas ut i helt tillstånd (alltså inte delas) och hanteras varsamt. Om materialet kan transporteras till patologiavdelningen inom loppet av några timmar läggs materialet i steril fysiologisk koksaltlösning för att möjliggöra flödescytometrisk immunfenotypning och biobankning samt för att underlätta molekylärgenetiska analyser. Provet bör nå laboratoriet så snart som möjligt, helst samma dag, och senast påföljande morgon.

Om kirurgisk biopsi inte kan utföras bör minst tre mellannålsbiopsier tas.

Diagnostik med finnålsaspiration är olämplig och bör endast utföras i speciella situationer när kirurgisk biopsi är kontraindicerad och mellannålsbiopsi är omöjlig att genomföra. I sådana fall görs 2–3 lufttorkade utstryk och 2–3 spritfixerade utstryk för morfologisk bedömning. Det är då av största vikt att fixeringen av de spritfixerade utstryken sker omedelbart (tiondels sekunder) efter utstryket för att undvika lufttorkningsartefakter. Dessutom görs en cellsuspension (material från ett antal punktioner sprutas ned i ett EDTA- eller heparinrör innehållande ca 1 ml buffrad koksaltlösning) för flödescytometrisk och/eller immuncytokemisk analys.

Information om provtagning finns på webbplatsen för Svensk förening för Patologi, KVAST gruppen i hematopatologi: <http://svfp.se/node/221>

### 8.2 Morfologi

Gradering av follikulära lymfom enligt WHO baseras på centrobلاsträkning och angivande av follikularitet (andelen vävnad med follikulärt och diffust växtsätt) i material från kirurgisk biopsi. Mellannålsbiopsi och cytologiskt material är inte tillräckligt för gradering och bedömning av follikularitet. Graderingen ska baseras på antalet centrobلاster/high power field (hpf). Räkningen av centrobلاster ska ske i minst 10 folliklar.

Grad	Snowmed	Antal centroblaster/ high power field	Övrigt
Grad 1	(96953)	< 5 blaster/hpf	
Grad 2	(96913)	5-15 blaster/hpf	
Grad 3A	(96983)	> 15 blaster/hpf	Centrocyter i folliklarna.
Grad 3B*		> 15 blaster/hpf	Sammanhängande sjuk av centroblaster (sjuk = minst 15 st) och få eller inga centrocyter.

\*Follikulärt lymfom grad 3B uppfattas som en annan sjukdom än follikulärt lymfom grad 1–3A och hänförs ofta till aggressiva lymfom.

Follikularitet anges i procent:

- follikulärt: > 75 %
- diffust follikulärt: 25–75 %
- fokalt follikulärt: < 25 %
- diffust: 0 %.

För att diagnosen diffust follikulärt lymfom ska sättas krävs att materialet är av tillräcklig omfattning och att genotyp/fenotyp är typisk för follikulärt lymfom. Om det förekommer diffusa områden (oavsett områdets storlek) som endast eller huvudsakligen består av centroblaster så ska lesionen diagnostiseras som DLBCL.

Follikulärt lymfom kan transformera eller progrediera till annat lymfom, vanligen till DLBCL eller till oklassificerbart storcelligt lymfom intermediärt mellan DLBCL och Burkittlymfom. Fall med både BCL-2- och MYC-translokationer (dubbelhit) har ett speciellt aggressivt förlopp. Vid transformation bör analyser göras för MYC-translokation, TP53-mutation (eller IHC avseende p53) samt Ki-67.

Benmärgsengagemang uppvisar vanligen en paratrabekulär lokalisation bestående av små centrocyter, men utan follikelformationer.

### 8.3 Immunfenotyp

Positiva: CD19, CD20, CD22, CD79a, Bcl-2+ (oftast, men kan saknas i grad 3), BCL6 (i folliklar men kan saknas interfollikulärt), CD10 (i folliklar men kan saknas interfollikulärt), CD23+/-.

Negativa: CD5, CD43 (vanligen), cyklin D1.

I diffusa partier saknas CD21+/CD23+ follikulära dendritiska celler.

Primärt kutant follikelcentercellslymfom saknar oftast Bcl-2-uttryck.

### 8.4 Genetik

Det förekommer rearrangerade och hypermuterade Ig-gener samt pågående mutationer, t(14;18) finns i 90 % av de follikulära lymfomen i grad 1–2, och oftast i grad 3A. I grad 3B finns en riklig förekomst av andra kromosomala förändringar.

Vid transformation till DLBCL ses mutationer i TP53 eller p16INK4a, eller Myc-translokation. BCL6-mutationer förekommer i 40 % av fallen.

## 8.5 Varianter

Variant	Handläggning
Pediatriskt follikulärt lymfom (BCL-2, t(14;18), grad 3	Berörs ej i detta vårdprogram
Primärt duodenalt follikulärt lymfom	Se 7.5.2 Primärt duodenalt follikulärt lymfom
Andra extranodala follikulära lymfom (okulära adnexa, bröst, testis)	Handläggs som övrigt follikulärt lymfom
Intrafollikulär neoplasi (follikulärt lymfom in situ)	Se 7.5.3 Follikulärt lymfom in situ (intrafollikulär neoplasi)
Småcelligt blastiskt (små centroblaster) follikulärt lymfom med högt proliferatonsindex (ej särredovisad variant i aktuell WHO-klassifikation)	Bedöms som aggressivt och behandlas som grad 3B
Primärt kutant follikelcenterlymfom	Se 7.5.1 Primärt kutant follikelcenterlymfom. Är en egen entitet och sorterar ej under follikulärt lymfom i WHO-klassifikationen.

## KAPITEL 9

# Prognosfaktorer

## 9.1 Kliniska prognosfaktorer

**Rekommendation**

Både FLIPI och FLIPI-2 bör noteras vid diagnos och vid återfall.

### 9.1.1 FLIPI

Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) från 2004 identifierade ett antal oberoende kliniska variabler som förutsade överlevnaden hos patienter med follikulärt lymfom. Indexet grundar sig på patienter som insjuknat mellan 1985 och 1992 [34].

Fem ogynnsamma faktorer valdes ut:

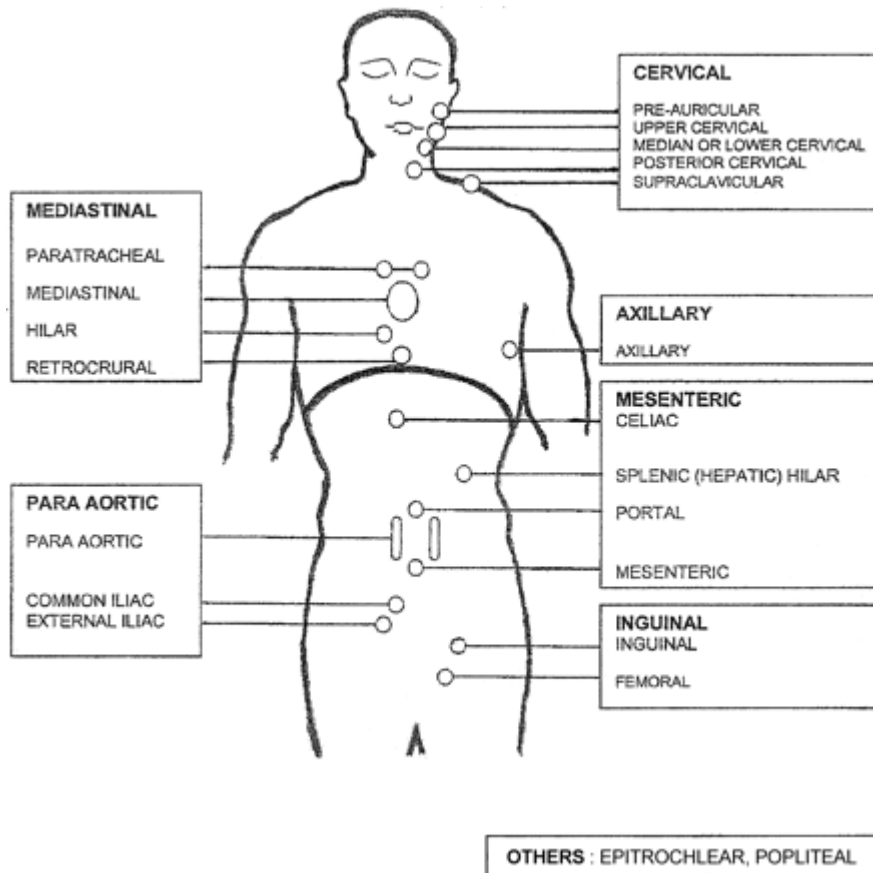
1. Ålder > 60 år
2. Stadium III–IV
3. Hb < 120 g/L
4. Antal engagerade lymfkörtelstationer > 4
5. LD > övre referensområdesgränsen

Lymfkörtelstationerna beskrivs i figuren nedan.

FLIPI delade upp populationen i tre lika stora grupper med stor skillnad i tioårsöverlevnad: lågrisk (0–1 faktorer) 71 %, mellanrisk (2 faktorer) 51 % och högrisk (3–5 faktorer) 36 % [34]. Det har visat sig att FLIPI även fungerar väl när det använts efter introduktionen av rituximab samt vid återfall [42].

FLIPI utgick från överlevnad hos patienter med follikulärt lymfom som insjuknat långt före introduktionen av rituximab och där vissa tillämpliga mått, t.ex.  $\beta$ 2-mikroglobulin och storleken på den största enskilda tumörmanifestationen, valdes bort, delvis för att underlag saknades på för många patienter.

## Lymfkörtelstationer enligt FLIPI



Lymfkörtelstationer enligt FLIPI. Som exempel är pre-aurikulära och supraklavikulära lymfkörtlar på samma sida inom samma station. Armvecken och knävecken utgör separata lymfkörtelstationer vilket inte framgår av bilden, men av texten längst ned. Vid bilateralt engagemang av lymfknotor så räknas detta som två stationer.

### 9.1.2 FLIPI-2

En ny prognostisk utvärdering på rituximabbehandlade patienter utmynnade i FLIPI-2 [35], som innefattade följande fem negativa variabler med progressionsfri överlevnad (PFS) som utvärderingsmått:

1. Ålder > 60 år
2. Benmärgsengagemang
3. Hb < 120 g/L
4. Längsta diametern på största tumörmanifestationen > 6 cm
5.  $\beta$ 2-mikroglobulin > övre referensområdesgränsen

Det ursprungliga FLIPI används i mycket större omfattning än FLIPI-2 även om jämförelser visat att FLIPI-2 är väl så bra för förutsäga både PFS och total överlevnad [35]. FLIPI-2 torde dessutom vara lättare att använda för dagligt kliniskt bruk eftersom det använder ett enda röntgenmått i stället för antal engagerade lymfkörtelstationer [43].

### 9.1.3 Övrigt prognostiskt

Patienter som uppvisar komplett remission (CR) har längre PFS än de som enbart går i partiell remission (PR) [44].

Ett arbete som jämför FLIPI och FLIPI-2 lyfter fram att LD och  $\beta$ 2-mikroglobulin låter sig användas i en mycket enkel modell med förekomst av 0, 1 eller 2 av dessa värden ovan referensområdesgränsen.  $\beta$ 2-mikroglobulin tillverkas i alla kärnförande celler och stabiliserar den tertiära strukturen i MHC klass I-molekylen och har därmed en central immunologisk roll.  $\beta$ 2-mikroglobulin spelar även en roll för maligna cellers överlevnad och proliferation. Tillsats av antikroppar mot  $\beta$ 2-mikroglobulin kan framkalla apoptos i flera olika typer av lymfom [45], vilket gör molekylen relevans i FLIPI2 mera rimlig.

## 9.2 Prognosmarkörer som inte är i bruk

Behandlingsutfall efter cytostatikabehandling mätt med CT-PET har rapporterats vara en bättre prognostisk markör än enbart CT för PFS och överlevnad [46].

Lägre nivåer av vitamin D har sammankopplats med sämre överlevnad vid aggressiva lymfom [47]. Även vid follikulärt lymfom har ett sådant samband visats. I en studie på såväl franska som amerikanska patienter var vitamin D lika starkt förknippat med behandlingsutfallet som någon av faktorerna i FLIPI [48].

Många prognostiska biomarkörer härrör från icke-maligna celler i immunsystemet. Den omedelbara föregångaren till follikulärt lymfom är en germinalcentrum-B-cell (follikelcenter-B-cell). Lymfomcellen behåller vissa av den premaligna cellens normala egenskaper, t.ex. en germinalcentrum-B-cellsfenotyp (CD10, CD20, CD79a, CD19 eller CD23 men inte CD5) samt ett kvarvarande beroende av den immunologiska mikromiljön. Både germinalcentrum-B-celler och follikulärt lymfom-cellers överlevnad gynnas av monocyter, follikulära hjälpar-T-celler [49, 50] och mesenkymala celler, särskilt follikulära dendritiska celler [51, 52]. Lymfomcellerna motverkas av cytotoxiska T-celler [53] via olika signalvägar, t.ex. CD40-ligand, IL-4, IFN- $\gamma$  och IL-15 [53-55].

Vid analys av tumörvävnad har flera av dessa immunceller associerats med prognos. God prognos korrelerar med ett högt antal cytotoxiska [56, 57], FOXP3-positiva [57-59] och PD-1-positiva [57, 60] T-celler i mikromiljön. Sämre prognos korrelerar med högre antal makrofager [57, 61] och hjälpar-T-celler [57, 62]. Dessa studier har gjorts med olika metoder och på patienter med olika behandling varför de inte kan utgöra underlag för behandlingsrekommendationer, i synnerhet som de flesta vävnadsproverna kom från tiden före rituximab. Dessutom är det uppenbart att det är det follikulära lymfomet självt som driver sin mikromiljö [63]. Ett exempel på detta är TNFRSF14, en gen som ofta är muterad i lymfomcellerna (18-46 %) och en ogynnsam prognostisk faktor. Den kodar för ett transmembranprotein som både kan inhibera och stimulera T-celler [64], vilket ger en inblick i sjukdomens behov av och förmåga att manipulera sin mikromiljö.

Hos patienter som behandlas med monoklonala antikroppar har man inte sett att överlevnaden påverkas av mikromiljöns makrofager [65] eller T-celler [66]. Således kan man anta att de ovanstående immuncellerna kan påverka tiden från sjukdomsuppkomst till behandlingsbehov, men att de har liten prediktiv betydelse vid modern terapi. Det finns också vissa tecken på att egenskaper i patientens normala immunsystem, utanför mikromiljön, har betydelse vid rituximabinnehållande behandling. Efter rituximab finns ett samband mellan bättre sjukdomsfri överlevnad och höga blodnivåer av lymfocyter [67] liksom av cytotoxiska T- och hjälpar-T-celler [66], och samtidigt ett samband mellan sämre sjukdomsfri överlevnad och höga nivåer av IL-2R och cytokinerna, IL-1RA, IL-12 och CXCL9 [68].



Det är osäkert huruvida medfödda polymorfismer i gener för Fc-receptorer (med vilka immunceller hittar rituximab som bundits vid CD20-positiva celler) har prognostisk betydelse vid rituximabbehandling [69, 70]. I de nordiska rituximab-interferon-prövningarna korrelerade högre grad av follikulärt lymfom (i skalan 1, 2 och 3A) till bättre behandlingsvar och sjukdomsfri överlevnad [71].

Det enskilt största hotet mot patientens liv och hälsa är transformation till aggressivt B-cellslymfom, vilket drabbar cirka 20–30 % av patienterna under de första tio åren (årlig risk 2-3 %) [37, 72-75]. Det finns inga etablerade prediktorer för transformation. Risker har rapporterats öka med högt stadium [37, 72], LD [72], FLIPI [72], ålder [72], bulkig och extranodal sjukdom [76] och vaksam expektans [72, 75]. I en annan studie rapporterades dock att vaksam expektans minskade risken för transformation [76]. I ytterligare en annan studie minskades risken av tidig behandling med singel-rituximab [75].

Ett flertal subsignaturer i NF- $\kappa$ B pathway har associerats till transformation [77], liksom olika T-celler [62, 78] samt förlust av FDC-nätverk [79] i den immunologiska mikromiljön. Potentiella biomarkörer identifieras hela tiden [80]. Translokation av MYC liksom mutationer i TP53 och BCL-2 är starkt kopplade till transformation *per se*, och i de fall då dessa genetiska skador föreligger redan före transformationen uppfattas de som starkt prognostiskt negativa [81-86].

## KAPITEL 10

# Primär behandling

För utformning av enskilda regimer hänvisas till [nationella regimbiblioteket](#). [87]

Överväg om det finns någon klinisk prövning för patienten

## 10.1 Behandlingsindikationer

### Rekommendation

Förekomst av någon behandlingsindikation enligt nedan bör indicera behandling. Om man ändå väljer exspektans bör patienten följas mycket tätt. Organpåverkan är en absolut behandlingsindikation som kräver prompt åtgärd. Vid övriga indikationer finns ett visst tidsmässigt utrymme för terapistart.

Behandlingsindikationer:

- Symtomgivande sjukdom
- Cytopeni(er)
- Leukemiserat lymfom
- Massiv eller symtomgivande splenomegali
- Annan organpåverkan
- Bulkig sjukdom (> 6 cm enligt FLIPI-2) eller stor sjukdomsbörda
- Kontinuerlig eller snabb progress

I litteraturen finns flera publicerade kriterier för behandling. De mest använda kommer från Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire (GELF-kriterierna).

GELF-kriterierna anger följande behandlingsindikationer för follikulära lymfom:

- bulk > 7 cm
- $\geq 3$  engagerade lymfkörtelstationer med vardera lymfkörtelförstoring om  $\geq 3$  cm
- förekomst av B-symtom
- betydande mjältförstoring eller cytopenier i blodet (LPK < 1.0/nl eller trombocyter < 100/nl)
- pleuravätska eller ascites
- leukemiserat lymfom > 5/nl
- lymfomorsakat försämrat WHO-status  $\geq 1$  [88].

## 10.2 Lokaliserad sjukdom (stadium I och begränsat stadium II)

### Rekommendation

Strålbehandling, involved field, 24 Gy (2 Gy x 12 fraktioner) (++++)

För patienter med lokaliserad sjukdom, traditionellt stadium I och II som ryms i ett strålfält, ges strålbehandling i botande syfte. En randomiserad studie har visat att 2 Gy x 12 (24 Gy på 12 fraktioner) är lika verksamt som 2 Gy x 20 avseende behandlingssvar och progress inom target [89]. Eftersom follikulärt lymfom kan vara ytterst strålkänsligt har även 2 Gy x 12 jämförts med 2 Gy x 2, en dokumenterat effektiv dos i palliativt syfte. 24 Gy gav dock en entydigt bättre lokal kontroll [90].

Exspektans kan inte rekommenderas, då en retrospektiv amerikansk studie visat bättre överlevnad hos strålbehandlade patienter [91]. Man räknar med att ungefär hälften av patienterna med begränsad sjukdom botas med lokal strålning [92]. Det finns dock en studie som kan motivera användandet av vaksam exspektans när det är indicerat, t.ex. vid graviditet. Den visade goda resultat av enbart kirurgi för patienter med stadium I.

## 10.3 Spridd sjukdom (II–IV) utan behandlingsindikation

### Rekommendation

Vaksam exspektans (++++)

Vaksam exspektans innebär regelbundna kliniska kontroller av patienten samt att patienten hör av sig om symtom uppstår.

I litteraturen finns inget som tyder på att patienter som saknar behandlingsindikation skulle ha en överlevnadsvinst av tidig behandlingsstart. Alltså kan man med fördel avvakta med behandling tills en behandlingsindikation uppträder.

Det finns randomiserade studier både före [93] och efter [94] införandet av rituximab som inte visar någon överlevnadsfördel av att behandla asymtomatiska patienter med spridd sjukdom. En av studierna visade dessutom att 40 % av alla patienter över 70 år som vid diagnos saknade behandlingsindikation aldrig behövde någon behandling utan att de dog av andra orsaker än sitt lymfom. Spontan remission ses också hos upp till 20 % av patienterna som följs med vaksam exspektans [95].

## 10.4 Spridd sjukdom med behandlingsindikation

### Rekommendation

- Singel-rituximab, 4 veckovisa infusioner och vid behandlingssvar ytterligare 4 infusioner, 12 veckor efter start (++++)
- R-bendamustin x 6 (++++)
- R-CHOP-21 x 6 (++++)), följt av rituximabunderhåll varannan månad i 12 doser (+++)
- Vid aggressiv klinik eller organpåverkan som kräver prompt tumörreduktion bör R-kemo ges (R-bendamustin eller R-CHOP).
- Stamcellsskörd kan övervägas i första remission för yngre patienter med högrisk FLIPI.

Trots att det finns flera väl genomförda randomiserade studier för tidigare obehandlade patienter med behandlingsindikation råder det ingen samsyn om förstahandsvalet.

I Sverige ges ofta behandling med enbart rituximab, i syfte att helt undvika cytostatika. I en nordisk studie var 33 % av patienterna fortfarande i remission efter i median fem års uppföljning; för patienter som uppvisade gott behandlingssvar redan efter 4 infusioner var siffran 42 % [96]. Liknande goda resultat efter singel-rituximab har publicerats av den schweiziska SAKK-gruppen [97]. Ungefär 70 % av patienterna uppvisar minst partiell remission (PR) efter singel-rituximab. En samlad uppföljning efter 10 år av patienter som initialt fått antikroppar utan cytostatika visade en jämförbar överlevnad med PRIMA-studien och 38 % av patienter med follikulärt lymfom hade ännu inte fått någon kemoterapi [98].

Patienter som inte svarar på singel-rituximab bör få cytostatikabehandling, eventuellt med CD20-antikropp. Ibland kan man dock invänta ett sent svar på singel-rituximab (se också rituximab-refraktäritet, nedan).

R-bendamustin ger en kort total behandlingstid. I en randomiserad studie med R-bendamustin utan underhållsbehandling med rituximab hade patienterna efter en mediantid på drygt sju års ännu inte nått snitttiden till nästa behandling. R-bendamustin var överlägset R-CHOP i en studie [99] och likvärdigt i en annan [100]. R-bendamustin har annan toxicitet än R-CHOP (ej håravfall och mindre hjärttoxicitet). Standarddosen för Bendamustin är 90 mg/m<sup>2</sup> dagligen i två dagar men kan till sköra patienter reduceras till 70 mg/m<sup>2</sup>.

R-CHOP är överlägset CHOP utan rituximab [101]. Progressionsfri överlevnad (PFS) kan förlängas efter behandling med R-CHOP genom underhållsbehandling med rituximab varannan månad. Median PFS är 10,5 år hos de som fick underhållsbehandling och 4,1 år hos dem som inte fick det. Rituximab-underhåll kan således ges efter R-CHOP även om ingen skillnad i totalöverlevnad ses (80 % efter 10 år i båda armarna) [102].

Det finns ingen evidens för att ge rituximab-underhåll efter R-bendamustin.

Efter singel-rituximab är återbehandling med rituximab vid tidigt återfall lika framgångsrik som underhållsbehandling med rituximab, varför underhållsbehandling inte rekommenderas i dessa fall [103].

Vid aggressivare klinik eller organpåverkan som kräver snabb tumörreduktion är singel-rituximab tveksamt. I stället rekommenderas R-bendamustin eftersom man därmed sparar antracyklinutrymmet för behandling vid en eventuell framtida transformation. Hos patienter med sjukdom som ter sig kliniskt aggressiv bör transformation misstänkas. Här kan PET-CT ge

vägledning för biopsi [31]. Vid misstanke om transformation som inte kan verifieras rekommenderas R-CHOP.

R-CVP rekommenderas inte, eftersom studier där patienter får R-CVP visar sämre progressionsfri och allmän överlevnad än studier där patienter får singel-rituximab [96, 97, 104], även om direkta jämförelser saknas.

Gallium-studien [105] visade 7 procentenheter bättre PFS för obinutuzumab-kemo än R-kemo (kemoterapi var bendamustin, CHOP eller CVP) följt av 2 års underhållsbehandling med respektive antikropp. I studien framkom oväntade problem med fatal toxicitet, särskilt infektioner, under underhållsfasen, i synnerhet hos patienter som erhållit bendamustin. Därför rekommenderas fortfarande inte antikroppsbehandling efter bendamustin. Studien visade ingen skillnad mellan antikropparna i totalöverlevnad eller respons efter induktionsbehandling. Därför rekommenderas i dagsläget rituximab som CD20-antikropp i primärbehandling.

Metabolt CR vid PET efter R-kemo är en stark prediktor för längre PFS, varför patienter som ej uppvisar metabolt CR efter R-kemo eventuellt kan bli föremål för ytterligare behandling. Ny biopsi kan övervägas [32].

Patienter med endast PR (eller ej metabol CR enligt PET) efter R-kemo kan bli föremål för ytterligare behandling.

## KAPITEL 11

# Responskriterier

### 11.1 Responsutvärdering med CT

CT av hals, thorax och buk med kontrast bör göras efter halva och efter avslutad induktionsbehandling.

#### 11.1.1 Komplet remission (CR)

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

- Alla lymfkörtlar ska ha minskat till normal storlek och tvärdiametern får inte vara mer än 1,5 cm om lymfkörteln var större från början. Om körteln var 1–1,5 cm i sin längsta diameter och mer än 1 cm i tvärdiametern måste tvärdiametern krympa till mindre än 1 cm.
- Vid förstorad mjälte och/eller lever före behandlingen: Mjälten/levern ska ha återgått till "normal" storlek och förekomsten av nodulära förändringar ska ha försvunnit. Observera att det är svårt att bedöma mjälten, dels vad som kan vara en normal storlek, dels genesen till vissa nodulära förändringar.
- Eventuellt benmärgsengagemang före behandlingen ska vara borta.

#### 11.1.2 Partiell remission (PR)

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

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

Benmärgsbedömning behövs inte för att fastställa att PR föreligger. Om en patient är i CR enligt ovan men har kvarvarande benmärgsengagemang så räknas respons dock som PR. På liknande sätt förhåller det sig, då en patient inför behandling har en positiv benmärg, men någon ny undersökning har inte gjorts efter behandlingsstart, ett bättre svar än PR får inte fastställas.

### 11.1.3 Återfall eller progressiv sjukdom (PD)

Spontana fluktuationer i lymfkörtelstorlek utan klinisk signifikans förekommer. Återfall eller progressiv sjukdom föreligger om något av följande kriterier är uppfyllt:

- Det tillkommer en ny körtel under eller efter behandling, med längsta diameter mer än 1,5 cm, även om andra körtlar minskar i storlek. Tillkomst av nodulära lungförändringar är oklart som prognostisk faktor.
- 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.

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.

### 11.1.4 Stabil sjukdom (SD)

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

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

## 11.2 Responsutvärdering med PET-CT

Metabol CR anses föreligga om PET-positivitet saknas, d.v.s.  $5PS < 4$  ("Deauville-kriterierna"), oavsett storlek av kvarvarande radiologisk lymfomrest. Detta gäller oavsett om man gjort PET före behandling eller ej. Respons graderas enligt Lugano-kriterierna [30].

## KAPITEL 12

# Behandling av återfall och progress

Ett återfall bör verifieras med ny biopsi för att utesluta transformation till aggressivt lymfom. Biopsin bör tas från den snabbast växande körteln. Ny stadiindelning ska göras. Asymtomatiska återfall kan följas med vaksam exspektans. Överväg om det finns någon klinisk prövning för patienten.

## 12.1 Lokalt symtomgivande återfall/progress

### Rekommendation

Strålbehandling, involved field, 4 Gy (2 Gy x 2 fraktioner), alternativt 24 Gy (2 Gy x 12 fraktioner).

Vid symtomgivande återfall på en lokal ges lokal strålbehandling. Låga stråldoser kan ge goda resultat [106]. Även vid generellt återfall men endast en eller få symtomgivande lokal/-er, kan strålbehandling väljas.

## 12.2 Behandlingskrävande återfall/progress efter primärt singel-rituximab

### 12.2.1 Tidigt återfall, inom 2 år efter primärt singel-rituximab

### Rekommendation

R-bendamustin x 6 (++)

alternativt R-CHOP-21 x 6 (++)

Om god respons efter R-CHOP, underhållsbehandling med rituximab var tredje månad, åtta doser (+++).

Om tillväxten/återfallet kommer inom 6 månader efter avslutad primär singel-rituximab föreligger rituximab-refraktäritet (se 12.5) och behandling bör ges enligt 12.3.1 (dock är autolog SCT ej indicerad för tidiga recidiv efter singel-rituximab).

R-bendamustin rekommenderas i första hand, härlett från Rummels studie vid primärbehandling [99]. Det saknas data för rituximab-underhåll efter bendamustin i återfallssituationen.

Efter R-CHOP bör underhållsbehandling med rituximab ges [107]. Randomiserade studier har visat bättre progressionsfri överlevnad efter tillägg av R-underhåll. I en meta-analys har man också sett en överlevnadsvinst [108], något som efter 10 år ej ännu setts i den randomiserade



PRIMA-studien. Den regim som rekommenderas för rituximab-underhåll efter återfallsbehandling är en dos var 3:e månad i 2 år (8 doser). Observera att regimen skiljer sig från rituximab-underhåll efter primärbehandling där rekommendationen är behandling varannan månad (12 doser).

Om återfallet kommer inom 6 månader efter avslutad primär- eller underhållsbehandling betraktas sjukdomen som rituximab-refraktär, se 12.5 Rituximab-refraktäritet.

## 12.2.2 Sent återfall, 2 år eller mer efter avslutad primär singel-rituximab

### 12.2.2.1 Utan aggressiv klinik

#### Rekommendation

Singel-rituximab bör upprepas.

Ett antal patienter med follikulära lymfom får mycket långa remissioner efter singel-rituximab-behandling. Denna behandling bör då upprepas enligt samma regim som vid primärbehandlingen.

### 12.2.2.2 Med aggressiv klinik

#### Rekommendation

R-bendamustin x 6 (++)

alternativt R-CHOP-21 x 6 (++)

Om god respons efter R-CHOP, underhållsbehandling med rituximab var tredje månad, åtta doser (+++)

För kommentarer se 12.2.1 Tidigt återfall, inom 2 år efter primärt singel-rituximab.

## 12.3 Behandlingskrävande återfall/progress efter R-kemo

### 12.3.1 Refraktär eller progress inom 2 år efter första linjens R-kemo

#### Rekommendation

- CD20ak-CHOP-21 om R-bendamustin i första linjen
- C20ak-bendamustin om R-CHOP i första linjen (+++)
- Vid metabol CR, autolog SCT till biologiskt kapabla patienter (++) , övriga patienter med minst PR bör få CD20ak-underhållsbehandling i 2 år (+++).
- Om sjukdomen är CD20+ men rituximab-refraktär (se 12.5) bör CD20ak vara obinutuzumab, övriga patienter ges rituximab.
- Transformation bör uteslutas med ny biopsi, särskilt vid progress < 6 månader efter avslutad primär R-kemo.

Obinutuzumab i kombination med bendamustin till rituximab-refraktära har visat överlevnadsvinst jämfört med bendamustin [109], och härlett från denna studie rekommenderas därför tillägg av obinutuzumab till CHOP.

Ny biopsi, för att verifiera viabel tumör eller transformation, är särskilt viktig vid progression under eller strax efter R-kemo, vid dåligt metabolt svar (PET-CT) eller ej uppnådd PR (CT) efter första linjens R-kemo.

Underhållsbehandlingen ges i 2 år, var 3:e månad med rituximab eller varannan månad med obinutuzumab [107, 109]. I återfallssituationen ges underhållsbehandling också efter bendamustin eftersom dessa patienter med recidiverande sjukdom har dokumenterat överlevnadsvinst med underhåll [109].

För diskussion angående autolog SCT, se kapitel 14.

### 12.3.2 Sent återfall, 2 år eller mer efter avslutad primär R-kemo

#### Rekommendation

Vid stillsam klinik och låg FLIPI kan singel-rituximab övervägas.

- CD20ak-CHOP-21 om R-bendamustin i första linjen
- CD20ak-bendamustin om R-CHOP i första linjen (+++)
- Hos patienter med respons, CD20ak-underhållsbehandling i 2 år (++++).
- Om sjukdomen är CD20+ men rituximab-refraktär (se 12.5) bör CD20ak vara obinutuzumab, övriga patienter ges rituximab.
- Ny biopsi rekommenderas.
- Autolog SCT kan övervägas för patienter med aggressiv klinik som uppnår metabol remission.

## 12.4 Behandling vid upprepade återfall och palliation

Överväg om det finns lämplig klinisk prövning.

Singel-rituximab kan övervägas vid stillsam klinik.

Extern strålbehandling mot symtomgivande lokaler kan övervägas vid behandlingskrävande stillsamt återfall samt för symtomkontroll (2 Gy x 2 eller 2 Gy x 12).

Remissionssyftande immunokemoterapi med ny regim (t ex CD20ak kombinerad med Bendamustin, CHO(E)P, IME, DHAP, DHAO/DHAX, IKE, GDP eller GemOx) och, om remission uppnås, konsolidera med autolog SCT.

Idelalisib bör övervägas till patienter som fått återfall efter minst 2 linjer och som inte förväntas tolerera remissionssyftande immunokemoterapi [110]. Ett annat alternativ är Rituximab-lenalidomid.

Allogen SCT bör starkt övervägas vid recidiv efter autolog SCT.

Förutom tidigare nämnda regimer finns andra, t.ex. R-gemcitabin, R-klorambucil, och, i en ännu mer palliativ situation, peroralt cyklofosamid, trofosamid eller klorambucil. Många cytostatikaregimer kan vara aktiva vid follikulära lymfom och kan erbjuda patienten god palliation som tillägg till annan palliativ behandling.

## 12.5 Rituximab-refraktäritet

Rituximab-refraktäritet definieras som återfall eller progress inom 6 månader efter senaste rituximabdos eller sämre än partiell remission efter rituximabinnehållande behandling.

Vid rituximab-refraktär sjukdom har rituximab mycket tveksamt värde. För patienter som är aktuella för bendamustin har kombinationen obinutuzumab-bendamustin visat sig förbättra progressionsfri överlevnad mer än ett år jämfört med singel-bendamustin. För rituximab-refraktär CD20+ sjukdom rekommenderas därför tillägg med obinutuzumab.

## 12.6 Rituximab-biverkningar

### 12.6.1 Sen neutropeni (LON)

Efter kombinationsbehandling med rituximab och cytostatika har sena neutropenier ”late onset neutropenia” (LON) blivit ett allt mer uppmärksammat problem. LON (neutrofiler  $< 1,0/nl$ ) har diagnosticerats hos 10–20 % av alla behandlade patienter. Mediantiden för debut av LON är 3 månader (1–6 månader) efter avslutad behandling.

LON är oftast ofarligt och spontant övergående [94]. Om grav neutropeni uppträder ( $< 0,2/nl$ ) rekommenderas enstaka doser med G-CSF (+).

### 12.6.2 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 [95] (+).

### 12.6.3 Progressiv multifokal encefalopati (PML)

Enstaka fall av PML, utlöst av JC-virus, har setts och är förenat med mycket hög dödlighet.

## KAPITEL 13

# Transformation

## 13.1 Utredning av misstänkt transformation

**Rekommendation**

Transformation ska misstänkas och utredas vid något av:

1. snabbväxande lymfom
2. tillkomst av B-symtom
3. lymfomväxt i ovanliga extranodala lokaler
4. påtagligt stegrat LD,  $\beta$ 2-mikroglobulin eller kalcium
5. diskordant FDG-upptag på PET.

Vid misstanke om transformation ska biopsi göras kirurgiskt, i andra hand med mellannål, av den förändring som är mest sannolikt transformerad. Transformationsutredningen ska inbegripa fullständig stadiindelning innefattande benmärgsprov där PET-CT kan vägleda vid val av biopsilokal. Vid patologisk bedömning av transformerad sjukdom rekommenderas immunhistokemisk analys av Ki67, TP53, samt FISH för MYC-translokation (split probe).

Transformation drabbar cirka 20–30 % av patienterna under de första tio åren. Den årliga transformationsincidensen är 2–3 % [37, 72, 74, 75]. Prognosen vid transformerat follikulärt lymfom (tFL) har historiskt varit mycket dystert med ungefär ett års medianöverlevnad (25 % femårsöverlevnad) [72]. I rituximab-eran är överlevnaden bättre, med en femårsöverlevnad omkring 50 %, men fortfarande betydligt sämre än vid övriga aggressiva B-cellslymfom [74, 75]. Den förbättring som har setts torde bero på förändringar i behandling, dels vid transformation (tillkomst av monoklonala antikroppar och autolog SCT), dels innan transformation (färre patienter som redan har fått antracykliner). Man bör lägga sig vinn om att få en adekvat transformationsbiopsi, eftersom det finns tumorspecifika egenskaper som är prediktivt viktiga.

### 13.1.1 Klinisk transformationsdiagnos

I sällsynta fall är det omöjligt att utföra adekvat biopsi trots klinisk uppenbar misstanke om transformation. Då får ”klinisk transformationsdiagnos” ställas, baserat på något av

1. snabb stegring av LD till > 2 gånger högre än övre normalgräns
2. snabb diskordant lokal lymfomväxt
3. nytt engagemang av ovanliga extranodala lokaler (t. ex. lever, ben, muskel, hjärna)
4. nya B-symtom
5. ny hyperkalcemi

Dessa patienter har lika dålig prognos som de som diagnosticeras med biopsi [37]. Därför kan sådana patienter behandlas som om de hade ett säkerställt tFL. Det är dock ett godtyckligt beslut och det finns kända fall av indolent follikulärt lymfom i CNS.

### 13.1.2 Morfologisk transformationsdiagnos och MYC/dubbelhit

Den transformerade sjukdomen är oftast diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), ibland folliculärt lymfomgrad 3B. Inte alltför sällan påvisas dock annan histologi (gråzonslymfom mellan Burkitt och DLBCL eller B-lymfoblastleukemi/lymfom). I extremt ovanliga fall ses transformation till histiocyt/dendritcellssarkom [1].

Translokation av MYC-genen från kromosom 8 till någon annan kromosom (split) detekteras i 21–25 % av transformationerna [111, 112], och är mycket vanlig i fallen med icke-DLBCL-histologi [113]. MYC-translokation innebär närmast definitionsmässigt ”dubbelhit-sjukdom”, eftersom t(14;18) har nedärvt från det folliculära lymfomet. MYC-translokerad transformation medför en ogynnsam prognos och få rapporterade patienter överlever första året efter transformationen [1].

## 13.2 Behandling av transformation

### Rekommendation

Rituximab kombinerat med doxorubicinnehållande cytostatikaregim (t.ex. CHOP-14, CHOP-21, CHOEP-14, DA-EPOCH, Hyper-CVAD/MA, BFM-2004) och starkt övervägande av konsoliderande autolog SCT (++).

Exakt behandlingsval styrs av karaktäristika hos patienten och tumören. Patienter med begränsad utbredning av transformationen bör erbjudas konsoliderande strålning.

Om en patient tidigare har fått så mycket antracykliner att den kumulativa dosen skulle överstiga en antracyklinmängd motsvarande doxorubicin 550 mg/m<sup>2</sup>, rekommenderas rituximab kombinerat med DHAP, IKE eller IME/IMVP-16 följt av autolog SCT för biologiskt kapabla patienter (++) . Autolog SCT bör alltid övervägas till patienter vars transformation är CD20-negativ.

Otvetydiga rekommendationer kan inte ges för behandling av tFL eftersom det saknas prospektiva studier efter införandet av rituximab. Dessa rekommendationer baseras på biologiska resonemang, retrospektiva erfarenheter samt kunskap från behandling vid icke-transformerade aggressiva lymfom.

Den vanligaste cytostatikaregimen vid transformation är sex kurer R-CHOP. För äldre patienter kan mer intensiv behandling än så inte motiveras. För yngre patienter kan det däremot vara motiverat att intensivifiera behandlingen med R-CHOEP, R-DA-EPOCH, R-HyperCVAD/MA eller BFM-2004. Detta motiveras av att behandlingsresultaten fortfarande, trots införandet av rituximab, är sämre vid tFL än vid DLBCL [74, 75].

Vid MYC-translokation/dubbelhit bör så många patienter som möjligt få R-DA-EPOCH, baserat på uppmuntrande resultat vid dubbelhit i *de novo* aggressiva lymfom [114, 115]. Detta kan också övervägas för patienter vars tFL överuttrycker MYC- (och BCL-2)-protein (”double expressor lymphoma”) [116].

Vid CNS-engagemang kan andra regimer övervägas, t.ex. HyperCVAD/MA eller BFM-2004.



### 13.2.1 Konsolidering efter antracyklin-innehållande behandling

Om remission uppnås efter antracyklin-innehållande induktionsbehandling bör autolog SCT erbjudas för biologiskt kapabla patienter, eftersom autolog SCT (hos patienter <60 år med tFL) har associerats med betydligt bättre överlevnad, även efter införandet av rituximab [74].

Vid endast lokal transformation kan i stället konsoliderande strålning (30 Gy) övervägas vid remission efter genomförd fulldos-induktion.

Patienter som har tFL med MYC-translokation bör alltid genomgå autolog SCT om remission ses efter induktion, och tandem-autolog-allogen SCT kan också övervägas [117].

### 13.2.2 Konsolidering efter icke-antracyklin-innehållande behandling

Alla biologiskt kapabla patienter som når remission bör erbjudas autolog SCT.

## KAPITEL 14

# Stamcellstransplantation

## 14.1 Stamcellsskörd

### 14.1.1 Indikationer

#### Rekommendation

För patienter som är biologiskt kapabla att genomgå autolog SCT, bör stamcellsskörd övervägas i samband med

1. behandling av transformation
2. behandling av återfall av follikulärt lymfom
3. primärbehandling av follikulärt lymfom hos yngre patienter med högrisksjukdom enligt FLIPI eller FLIPI-2, särskilt de med benmärgsengagemang som tack vare primärbehandlingen uppnår CR i benmärgen.(+)

Dessa patienter kommer med stor sannolikhet att behöva genomgå autolog SCT förr eller senare, och eftersom det i ett senare skede, efter ytterligare stamcellstoxisk behandling, blir svårare att få en adekvat skörd av stamceller bör man överväga att göra skörden tidigt. Det skördade cellantalet ska vara tillräckligt för en enstaka (inte för två) SCT.

Patienter som inte har haft benmärgsengagemang före behandling kan teoretiskt skördas fr.o.m. andra cytostatikakuren (ofta vill man dock först göra en responsutvärdering). CD20-antikropp får gärna ingå i skördeuren som in vivo-rening av skördeprodukten [118].

Patienter som haft benmärgsengagemang vid behandlingsstart kan genomgå benmärgsbiopsi när en eller två cytostatikakurer i programmet återstår. Vid CR i benmärgen används den/de sista kuren/kurerna för skörd. Detta gäller dock ej bendamustin, som anses vara en olämplig skördeuren (även om framgångsrika skördar har rapporterats [119]). På bendamustinbehandlade patienter utvärderas benmärgen därför först efter avslutad behandling. De (liksom andra patienter som uppnår CR i benmärgen först efter den sista cytostatikakuren) kan i icke-brådskande fall skördas tre till sex månader efter behandling. Skördeuren kan då vara cyklofosamid, cytarabin eller enbart G-CSF.

## 14.2 Autolog stamcellstransplantation

### 14.2.1 Indikationer

#### Rekommendation

För patienter som är biologiskt kapabla att genomgå autolog SCT är det indicerat vid

1. transformation
2. follikulärt lymfom refraktärt mot en cytostatika-linje (men som svarar på sviktbehandling)

3. första återfall av follikulärt lymfom inom 2 år efter cytostatikainnehållande primärbehandling
4. återfall av follikulärt lymfom efter  $\geq 2$  cytostatikalinjer.

Som konditionering inför SCT föreslås BEAM eller BEAC. Övrig vård omkring autolog SCT bör ske enligt etablerade rutiner.

Autolog SCT bör utföras inom tre till sex veckor efter sista cytostatikakuren och efter det att patienten har uppnått CR. En fördjupad diskussion om autolog SCT vid transformation finns i avsnitt 13.2 Behandling av transformation. De övriga rekommendationerna är modifierade utifrån EBMT:s riktlinjer [120]. Autolog SCT rekommenderas således vid refraktär sjukdom och tidigt/multipelt återfall, baserat på CUP-studien från 2003 [121]. Det saknas prospektiva studier i rituximab-eran.

Autolog SCT förlänger den progressionsfria överlevnaden men sägs inte bota follikulärt lymfom. Dock verkar 30–40 % av patienterna inte återfalla efter autolog SCT [121-123] och de patienter som har varit återfallsfria i 15 år efter autolog SCT torde kunna avskrivas från kontroller.

Eftersom det har tillkommit en stor arsenal av aktiva läkemedel brukar inte indolent follikulärt lymfom planeras för autolog SCT inför start av primärbehandling, även om tidigare studier visade förlängd progressionsfri (men inte absolut) överlevnad efter autolog SCT i första remission [123-125].

Transplantations-relaterad mortalitet efter autolog SCT ligger i dag kring 3 %.

### 14.3 Allogen stamcellstransplantation

I retrospektiva studier tillskrivs allogen SCT sämre överlevnad än autolog SCT vid transformation, och rekommenderas därför inte i första hand [73, 126]. Vid återfall av indolent sjukdom bör allogen SCT övervägas vid återfall efter autolog SCT. Allogen SCT kan, i utvalda fall, utföras före autolog SCT, t.ex. då adekvat autolog stamcellsskörd inte går att uppbringa eller vid totalt cytostatikaresistent indolent sjukdom [120].

Allogen SCT medför en betydande transplantationsrelaterad dödlighet men har stor potential att bota follikulärt lymfom [73, 120, 126-128]. EBMT:s riktlinjer anger allogen SCT som en möjlig behandlingsform för utvalda patienter fr.o.m. andra remission (både med reducerad och fulldos konditionering) [120].

Det finns uppmuntrade data från Montreal efter tandem-autolog-allogen SCT vid återfall av follikulära lymfom (inklusive transformerade) [117].



## KAPITEL 15

# Framtida behandlingar

En rad nya behandlingar är på väg som troligen kommer förbättra behandlingen av follikulära lymfom. Nedanstående bedöms som mest intressanta.

### 15.1 Lenalidomid

Lenalidomid är en vidareutveckling av talidomid och har redan en bred användning inom hematologin. Lenalidomid uppvisar åtminstone additiv effekt med rituximab och det finns flera studier med dessa två läkemedel givna tillsammans. Kombinationens används redan i viss utsträckning, även om dess framtida utseende och plats är fortfarande något oklar. [\[129\]](#)

### 15.2 Check-point inhibitor

Det finns flera sätt att öka T-cellernas aktivitet och därmed få en antitumoral effekt. Största intresset är nu hämning av PD-1 och lovande resultat finns publicerade för pidiluzumab i kombination med rituximab i behandling av follikulära lymfom [\[130\]](#). Inga studier pågår i Sverige för follikulära lymfom.

### 15.3 Adoptiv T-cellsterapi (CAR-19 terapi)

CAR-19-behandling innebär att patientens egna T-celler omprogrammeras att känna igen och förgöra lymfomceller. Med hjälp av retrovirus förses T-cellerna med antigen-receptorer mot CD-19. Eftersom follikulära lymfom alltid är CD19+ så är det en lämplig diagnos att behandla. Det finns redan rapporter om framgångsrik behandling [\[131\]](#). Tidiga studier pågår i Sverige.

## KAPITEL 16

# Understödjande vård

### 16.1 Blodprodukter

Filtrerade (leukocytreducerade) blodprodukter ger lägre risk för feberreaktioner och HLA-immunisering och bör användas som rutin hos patienter med lymfom.

Bestrålade blodprodukter rekommenderas endast inför och efter allogen stamcellstransplantation; se riktlinjer från respektive transplantationscentrum i denna situation.

Trombocytttransfusion ges profylaktiskt om TPK < 10/nl, 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

Transplanterade patienter handläggs enligt 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). 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

Vid cytostatikainnehållande behandling rekommenderas profylax, valaciklovir eller aciklovir, med dosering enligt lokala rutiner.

#### 16.2.4 Pneumocystis jiroveci

Vid cytostatikainnehållande behandling för follikulära lymfom bör profylax med trim-sulfa övervägas (dosering enligt lokala rutiner). Behandlingen bör fortgå minst tre månader efter avslutad behandling. Vid överkänslighet för trimetoprim eller sulfa rekommenderas i första hand inhalation med pentamidin 1 gång/månad. Dapson har inte samma dokumentation för profylaxindikation men bör, om det ändå ges, ordineras i behandlingsdos.

#### 16.2.5 Allmän svampprofylax (candida etc.)

Om patienten fått behandling för klinisk candidainfektion under lymfombehandlingen rekommenderas profylax med flukonazol 100 mg 1x1, t.o.m. 3–4 veckor efter avslutad cytostatikabehandling.

### 16.2.6 G-CSF

Vissa cytostatikaregimer kräver stöd med G-CSF. G-CSF bör även övervägas till äldre (> 65 år) som får R-CHOP.

## 16.3 Infektionsbehandling

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

## KAPITEL 17

# Palliativ vård och insatser

Här omtalas endast de palliativa insatser som är speciella för patienter med indolenta lymfom. I övrigt hänvisar vi till [Nationellt vårdprogram för palliativ vård](#).

Patienter som inte bedöms vara aktuella för remissionssyftande behandling bör erbjudas palliativ terapi där målen är bästa möjliga livskvalitet och minimerat behov av sjukhusvård samt i vissa fall även en förhoppning om en något förlängd överlevnad. Patienter och deras anhöriga ska fortlöpande hållas underrättade om planering och målet med vården. När vården inte längre syftar till att förlänga livet och det inte längre är aktuellt med cytostatikabehandling skall patienten och ev närstående erhålla brytpunktsamtal och en rent palliativ vårdplan skall upprättas. Ansvarig för vården kan då vara onkologi- eller hematologimottagning, hemsjukvård eller palliativ enhet. Det varierar runtom i landet i vilken grad man kan ge blod- eller trombocytttransfusioner inom hemsjukvård eller avancerad sjukvård i hemmet. Lokala rutiner får gälla.

Hos vissa patienter kan understödjande behandling utan cytostatika vara den klokaste palliativa strategin. Hos andra patienter nås bästa palliation genom en kombination av god understödjande behandling samt lågintensiv symtomlindrande cytostatikabehandling eller strålbehandling (se Kapitel 12 Behandling av återfall).

För att höja livskvaliteten kan det vara aktuellt att ge blodtransfusioner. Trombocytttransfusioner bör i regel ges vid blödning.

## KAPITEL 18

# Omvårdnad och rehabilitering

### 18.1 Lagstöd

Den som har i uppdrag att säkerställa patientens delaktighet i vården bör känna till innehållet i 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.

### 18.2 Kontaktsjuksköterska

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

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

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

### 18.3 Min vårdplan

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

### 18.4 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”, vilket innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt med nästa instans, muntligt och skriftligt. Den överlämnande parten har fortsatt ansvar till dess att den mottagande instansen bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

### 18.5 Löpande cancerrehabilitering

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

till Nationellt vårdprogram för rehabilitering: <http://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/rehabilitering-och-palliativ-varld/rehabilitering/varldprogram/>

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

### 18.5.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering bör därför bedömas regelbundet. Ett screeninginstrument kan användas ex. distresstermometern: <https://www.cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/varldprocesser/vast/cancervardprocessen/bakgrundsmaterial/6.1.1-distresstermometern.pdf>. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min Vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, t.ex. lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

Rehabiliteringsinsatser omfattar inte bara patienter utan även deras närstående, exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt Hälso- och sjukvårdslag (2017:30) 5 kap 7 §.

### 18.5.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

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

## 18.6 Sexualitet

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

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

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

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

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

Antikroppar riktade mot CD20 ger lymfopeni, men påverkar troligen inte lust eller sexuell förmåga. I Fass rekommenderas kvinnor att använda preventivmedel i 12 månader efter avslutad behandling med rituximab p.g.a. antikroppens långa halveringstid.

## 18.7 Fertilitet

Cytostatika innebär i olika utsträckning en risk för långvarig eller permanent påverkan på fertiliteten. Störst risk innebär alkylerande cytotatika (t.ex. cyklofosamid och chlorambucil). Behandling med anti-CD20-antikroppar däremot torde däremot inte påverka fertiliteten.

### 18.7.1 Kvinnor

Under cytotatikabehandling mot lymfom 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 övergår i menopaus ökar kraftigt med stigande ålder (> 30 år). Kvinnor som fått CHOP går i menopaus i genomsnitt fyra år för tidigt [132].

Vid information inför behandling är det viktigt att tänka på att en andel av patienterna kan behöva genomgå behandling och högdos och därmed övergå till hög risk för bestående infertilitet. För bendamustin saknas data.

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 [133] och/eller infrysning av skördade ägg [134] eller infrysning av ovarieävnad, helt ovarium eller del därav [135]. Aktivering av ägg inför skörd inbegriper oftast minst 1–2 veckors hormonbehandling *vilket man oftast har tid med vid follikulärt lymfom.*

### 18.7.2 Män

All cytotatikabehandling vid follikulärt lymfom 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 före cytotatikabehandling [136].

## 18.8 Fysisk aktivitet

Vid cytotatikabehandling ges upprepade cykler med cytotatika. Illamående, infektioner och fatigue bidrar till nedsatt livskvalitet (QoL). Fysisk aktivitet under och efter cytotatikabehandlingen har visats vara viktig för att förbättra livskvaliteten, med positiva effekter både på fatigue och illamående. Fysisk aktivitet är också viktig för att minska risken för inaktivitetsrelaterade komplikationer, såsom förlust av muskelstyrka [137].

En av vårdgivarens viktiga uppgifter är att motivera patienten till fysisk aktivitet, med målsättningen att minska risken för inaktivitetskomplikationer, behålla rörligheten, optimera lungfunktionen samt minska illamåendet, smärtan, fatigue och reduktionen av muskelstyrka.



## 18.9 Hygien och isolering

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

## 18.10 Munvård

Patienter med lymfom drabbas ofta av infektioner och sår i munhålan, speciellt vid kombinationsbehandling med cytostatika och antikropp. Munslemhinnelesioner kan innebära ett stort lidande för patienten och komplicerar den medicinska behandlingen med risk för såväl nutritionsproblem som bakteremi och sepsis. Infektionerna orsakas ofta av mikroorganismer (bakterier, virus och svamp) som normalt finns i munhålan. En god munhygien kan i viss mån förebygga dessa infektioner samt reducera svårighetsgraden och längden av munhålekomplikationerna.

Patienter med dålig tandstatus bör bedömas av tandläkare före start av cytostatikabehandling. Under perioderna med cytostatikainducerad neutropeni bör patienten använda en mjuk tandborste och mild tandkräm. För att lindra muntorrhet bör patienten skölja munhålan ofta med vanligt vatten eller kolsyrat vatten.



## KAPITEL 19

# Egenvård

### 19.1 Inledning

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

### 19.2 Infektionskänslighet

Allmänna råd till patienten för att undvika infektion:

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

### 19.3 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.

### 19.4 Fysisk aktivitet

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

### 19.5 Hud

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

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

### 19.6 Mage och tarm

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



## 19.7 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 har fått cytostatikabehandling eller annan immunhämmande behandling. Andra vaccinationer bör diskuteras med din behandlande läkare.

Om du har fått eller får behandling med rituximab saknar vaccinationerna dock effekt under 6 månader efter avslutad rituximabbehandling [138].

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

## 19.8 Feber

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

## KAPITEL 20

# Uppföljning

### 20.1 Inledning

Uppföljningen av en patient som behandlats för ett follikulärt lymfom skiljer sig principiellt från uppföljningen av patienter med aggressiva B-cellslymfom. Hos ett indolent lymfom ökar risken för sjukdomsprogress eller transformation över tid, medan de högmaligna lymfomen anses botade när tillräckligt lång tid har förflutit efter behandling.

### 20.2 Vårdsnivå

Patienten ska känna till de alarmsymtom som ger misstanke om progress eller transformation, och som ska föranleda snabb kontakt med behandlande enhet. En patient med follikulärt lymfom bör därför fortsätta att kontrolleras regelbundet hos en onkolog, hematolog eller en hematologiskt intresserad invärtesmedicinare. Patienter med mycket långsam sjukdomsprogression (framför allt äldre) kan ibland också kontrolleras hos en specialintresserad primärvårdsläkare.

### 20.3 Intervall

En obehandlad patient med ny diagnos bör undersökas ganska tätt första året. Riktmärket bör vara var tredje till var fjärde månad, därefter glesare enligt nedan.

Efter 8 doser singel-rituximab bör radiologisk utvärdering ske tre till sex månader efter sista dos.

Efter R-kemo rekommenderas radiologisk utvärdering inom 2 månader.

Fortsatta kontroller vid follikulärt lymfom anpassas efter den enskilda patientens situation. En del patienter måste undersökas var tredje månad, andra årligen. Återbesöksfrekvensen får styras av risken för sjukdomsprogress, vilken är multifaktoriell och påverkas av vilket slags behandling som gavs, vilket behandlingssvar man fick samt av generella riskfaktorer.

Patienten ska alltid ha tillgång till snabbt besök vid behov, t.ex. vid nya symtom eller andra lymfommanifestationer.

En patient som fått kurativt syftande strålbehandling mot stadium I eller begränsat stadium II kan avskrivas efter fem till tio års uppföljning men erbjudas möjlighet till ny kontakt utan remiss vid misstanke om sent återfall.

Övriga patienter avskrivs i princip aldrig. Dock kan patienter som inte återfallit tio till femton år efter autolog SCT betraktas som troligt botade och avskrivas med möjlighet till ny kontakt vid symtom.



## 20.4 Kontrollernas innehåll

Återbesök och utvärdering bör planeras utifrån lymfomets biologi och behandling. Syftet är att bedöma sjukdomsstatus, eventuell transformation eller sekundär malignitet (inklusive sekundär leukemi).

Vid återbesöken genomförs en noggrann genomgång av anamnes och status.

Minimum är blodstatus (Hb, LPK, diff, TPK), LD, CRP, Na, K, Krea och Ca, och man kan gärna lägga beta-2-mikroglobulin. Därutöver tas prover på klinisk indikation, t.ex. S-elfores vid upprepade infektioner. Analys av minimal residual disease (MRD) görs ej utanför studier. Tyreoideaprover (TSH, fritt T4) kontrolleras årligen på patienter som fått strålbehandling mot halsen.

Ny CT eller PET i uppföljningsfasen bör endast göras vid klinisk misstanke om progress eller transformation. Det finns ingen plats för rutinmässiga CT- eller PET-undersökningar i samband med uppföljning efter behandling [139]. Upprepade CT-undersökningar ger ökad strålningsexponering och därmed ökad risk för sekundär cancer. Falskt positiva undersökningar leder till onödiga biopsier och ökad oro. För patienter med osäker remission kan ny CT utföras 3–4 månader efter avslutad behandling, eftersom det erfarenhetsmässigt finns en ”eftersläpning” i körtelregress efter behandling. Hos patienter som efter behandling har asymtomatisk kvarvarande sjukdom i buk eller retroperitonealt, kan radiologisk undersökning med glesa intervall vara av värde för att följa sjukdomsaktiviteten.

## KAPITEL 21

# Underlag för nivåstrukturering

Stamcellstransplantationer görs på universitetssjukhus.

## KAPITEL 22

# Kvalitetsregister

### 22.1 Syfte och mål

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

- 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.

### 22.2 Innehåll

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

#### 22.2.1 Inklusionskriterier

- Alla nydiagnostiserade fall av lymfom
- Patienten är folkbokförd i Sverige vid diagnos

#### 22.2.2 Exklusionskriterier

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

# Kvalitetsindikatorer och målnivåer

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

Följande delmått för ledtider bör redovisas regelbundet men är främst till för den interna uppföljningen:

- Tid från utfärdande av remiss till specialistklinik till 1:a besök på specialistklinik ska vara högst 10 dagar för minst 80 % av patienterna.
- Tid från 1:a besök på specialistklinik till terapibeslut ska vara högst 14 dagar för minst 80 % av patienterna.
- Tid från terapibeslut till behandlingsstart ska vara högst 7 dagar för minst 80 % av patienterna.

Ovanstående indikatorer har beslutats av Svenska Lymfomgruppen.

## KAPITEL 24

## Referenser

1. Harris NL, Swerdlow SH, Jaffe ES, Ott G, Nathwani D. Follicular lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008. p. 220-6.
2. Junlen HR, Peterson S, Kimby E, Lockmer S, Linden O, Nilsson-Ehle H, et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry Study. *Leukemia*. 2015;29(3):668-76.
3. 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.
4. Nabhan C, Aschebrook-Kilfoy B, Chiu BC, Kruczek K, Smith SM, Evens AM. The impact of race, age, and sex in follicular lymphoma: A comprehensive SEER analysis across consecutive treatment eras. *Am J Hematol*. 2014;89(6):633-8.
5. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971;31(11):1860-1.
6. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997;89(11):3909-18.
7. Wahlin BE, Yri OE, Kimby E, Holte H, Delabie J, Smeland EB, et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. *Br J Haematol*. 2012;156(2):225-33.
8. Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, Price CG, Love S, Lim J, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):140-7.
9. Ekstrom Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martinez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*. 2008;111(8):4029-38.
10. Linet MS, Vajdic CM, Morton LM, de Roos AJ, Skibola CF, Boffetta P, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for follicular lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014;2014(48):26-40.
11. 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 Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(4):925-33.
12. Morton LM, Curtis RE, Linet MS, Bluhm EC, Tucker MA, Caporaso N, et al. Second malignancy risks after non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: differences by lymphoma subtype. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4935-44.



13. Vajdic CM, van Leeuwen MT, Turner JJ, McDonald AM, Webster AC, McDonald SP, et al. No excess risk of follicular lymphoma in kidney transplant and HIV-related immunodeficiency. *Int J Cancer*. 2010;127(11):2732-5.
14. Bentley G, Palutke M, Mohamed AN. Variant t(14;18) in malignant lymphoma: a report of seven cases. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005;157(1):12-7.
15. de Jong D. Molecular pathogenesis of follicular lymphoma: a cross talk of genetic and immunologic factors. *J Clin Oncol*. 2005;23(26):6358-63.
16. Dolken G, Dolken L, Hirt C, Fusch C, Rabkin CS, Schuler F. Age-dependent prevalence and frequency of circulating t(14;18)-positive cells in the peripheral blood of healthy individuals. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2008(39):44-7.
17. Hoglund M, Sehn L, Connors JM, Gascoyne RD, Siebert R, Sall T, et al. Identification of cytogenetic subgroups and karyotypic pathways of clonal evolution in follicular lymphomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004;39(3):195-204.
18. Bende RJ, Smit LA, van Noesel CJ. Molecular pathways in follicular lymphoma. *Leukemia*. 2007;21(1):18-29.
19. Bahler DW, Levy R. Clonal evolution of a follicular lymphoma: evidence for antigen selection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(15):6770-4.
20. Scott DW, Gascoyne RD. The tumour microenvironment in B cell lymphomas. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(8):517-34.
21. Cancer prevention: World Health Organization. Available from: <http://www.who.int/cancer/prevention/en/>
22. Kunzmann AT, Coleman HG, Huang WY, Berndt SI. The association of lifetime alcohol use with mortality and cancer risk in older adults: A cohort study. *PLoS medicine*. 2018;15(6):e1002585.
23. Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor. Stöd för styrning och ledning Stockholm: Socialstyrelsen; 2018. Available from: [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se).
24. Morton LM, Zheng T, Holford TR, Holly EA, Chiu BC, Costantini AS, et al. Alcohol consumption and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis. *Lancet Oncol*. 2005;6(7):469-76.
25. Larsson SC, Wolk A. Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2011;47(16):2422-30.
26. Jayakody N, Harris EC, Coggon D. Phenoxy herbicides, soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin lymphoma: a systematic review of evidence from cohort and case-control studies. *Br Med Bull*. 2015;114(1):75-94.
27. Cocco P, t'Mannetje A, Fadda D, Melis M, Becker N, de Sanjose S, et al. Occupational exposure to solvents and risk of lymphoma subtypes: results from the Epilymph case-control study. *Occup Environ Med*. 2010;67(5):341-7.
28. 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.
29. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3048-58.

30. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Lister TA. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-68.
31. Noy A, Schoder H, Gonen M, Weissler M, Ertelt K, Cohler C, et al. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol.* 2009;20(3):508-12.
32. Trotman J, Luminari S, Boussetta S, Versari A, Dupuis J, Tychyj C, et al. Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicentre studies. *The Lancet Haematology.* 2014;1(1):e17-e27.
33. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(8):1257-60.
34. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004;104(5):1258-65.
35. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4555-62.
36. Sarkozy C, Baseggio L, Feugier P, Callet-Bauchu E, Karlin L, Seymour JF, et al. Peripheral blood involvement in patients with follicular lymphoma: a rare disease manifestation associated with poor prognosis. *Br J Haematol.* 2014;164(5):659-67.
37. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5165-9.
38. Willemze R, Swerdlow SH, Harris NL, Verger B. Primary cutaneous follicle centre lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon: IARC; 2008. p. 227-8.
39. Schmatz AI, Streubel B, Kretschmer-Chott E, Puspok A, Jager U, Mannhalter C, et al. Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: a retrospective study of 63 cases. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1445-51.
40. Yamamoto S, Nakase H, Yamashita K, Matsuura M, Takada M, Kawanami C, et al. Gastrointestinal follicular lymphoma: review of the literature. *J Gastroenterol.* 2010;45(4):370-88.
41. Damaj G, Verkarre V, Delmer A, Solal-Celigny P, Yakoub-Agha I, Cellier C, et al. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a study of 25 cases and a literature review. *Ann Oncol.* 2003;14(4):623-9.
42. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood.* 2006;108(5):1504-8.

43. Press OW, Unger JM, Rimsza LM, Friedberg JW, LeBlanc M, Czuczman MS, et al. A comparative analysis of prognostic factor models for follicular lymphoma based on a phase III trial of CHOP-rituximab versus CHOP + 131iodine--tositumomab. *Clin Cancer Res.* 2013;19(23):6624-32.
44. Solal-Celigny P, Cahu X, Cartron G. Follicular lymphoma prognostic factors in the modern era: what is clinically meaningful? *Int J Hematol.* 2010;92(2):246-54.
45. Nomura T, Huang WC, Zhou HE, Jossion S, Mimata H, Chung LW. beta2-Microglobulin-mediated signaling as a target for cancer therapy. *Anticancer Agents Med Chem.* 2014;14(3):343-52.
46. Trotman J, Fournier M, Lamy T, Seymour JF, Sonet A, Janikova A, et al. Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) After Induction Therapy Is Highly Predictive of Patient Outcome in Follicular Lymphoma: Analysis of PET-CT in a Subset of PRIMA Trial Participants. *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29(23):3194-200.
47. Drake MT, Maurer MJ, Link BK, Habermann TM, Ansell SM, Micallef IN, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4191-8.
48. Kelly JL, Salles G, Goldman B, Fisher RI, Brice P, Press O, et al. Low Serum Vitamin D Levels Are Associated With Inferior Survival in Follicular Lymphoma: A Prospective Evaluation in SWOG and LYSA Studies. *J Clin Oncol.* 2015;33(13):1482-90.
49. Umetsu DT, Esserman L, Donlon TA, DeKruyff RH, Levy R. Induction of proliferation of human follicular (B type) lymphoma cells by cognate interaction with CD4+ T cell clones. *J Immunol.* 1990;144(7):2550-7.
50. Schmitter D, Koss M, Niederer E, Stahel RA, Pichert G. T-cell derived cytokines co-stimulate proliferation of CD40-activated germinal centre as well as follicular lymphoma cells. *Hematol Oncol.* 1997;15(4):197-207.
51. Petrasch S, Kosco M, Perez-Alvarez C, Schmitz J, Brittinger G. Proliferation of non-Hodgkin-lymphoma lymphocytes in vitro is dependent upon follicular dendritic cell interactions. *Br J Haematol.* 1992;80(1):21-6.
52. Lindhout E, Mevissen ML, Kwekkeboom J, Tager JM, de Groot C. Direct evidence that human follicular dendritic cells (FDC) rescue germinal centre B cells from death by apoptosis. *Clin Exp Immunol.* 1993;91(2):330-6.
53. Ame-Thomas P, Maby-El Hajjami H, Monvoisin C, Jean R, Monnier D, Caulet-Maugendre S, et al. Human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow and lymphoid organs support tumor B-cell growth: role of stromal cells in follicular lymphoma pathogenesis. *Blood.* 2007;109(2):693-702.
54. Pangault C, Ame-Thomas P, Ruminy P, Rossille D, Caron G, Baia M, et al. Follicular lymphoma cell niche: identification of a preeminent IL-4-dependent T(FH)-B cell axis. *Leukemia.* 2010;24(12):2080-9.
55. Epron G, Ame-Thomas P, Le Priol J, Pangault C, Dulong J, Lamy T, et al. Monocytes and T cells cooperate to favor normal and follicular lymphoma B-cell growth: role of IL-15 and CD40L signaling. *Leukemia.* 2012;26(1):139-48.
56. Wahlin BE, Sander B, Christensson B, Kimby E. CD8+ T-cell content in diagnostic lymph nodes measured by flow cytometry is a predictor of survival in follicular lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13(2 Pt 1):388-97.

57. Wahlin BE, Aggarwal M, Montes-Moreno S, Gonzalez LF, Roncador G, Sanchez-Verde L, et al. A unifying microenvironment model in follicular lymphoma: outcome is predicted by programmed death-1--positive, regulatory, cytotoxic, and helper T cells and macrophages. *Clin Cancer Res.* 2010;16(2):637-50.
58. Lee AM, Clear AJ, Calaminici M, Davies AJ, Jordan S, Macdougall F, et al. Number of CD4+ Cells and Location of Forkhead Box Protein P3-Positive Cells in Diagnostic Follicular Lymphoma Tissue Microarrays Correlates With Outcome. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):5052-9.
59. Carreras J, Lopez-Guillermo A, Fox BC, Colomo L, Martinez A, Roncador G, et al. High numbers of tumor-infiltrating FOXP3-positive regulatory T cells are associated with improved overall survival in follicular lymphoma. *Blood.* 2006;108(9):2957-64.
60. Carreras J, Lopez-Guillermo A, Roncador G, Villamor N, Colomo L, Martinez A, et al. High numbers of tumor-infiltrating programmed cell death 1-positive regulatory lymphocytes are associated with improved overall survival in follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1470-6.
61. Farinha P, Masoudi H, Skinnider BF, Shumansky K, Spinelli JJ, Gill K, et al. Analysis of multiple biomarkers shows that lymphoma-associated macrophage (LAM) content is an independent predictor of survival in follicular lymphoma (FL). *Blood.* 2005;106(6):2169-74.
62. Glas AM, Knoops L, Delahaye L, Kersten MJ, Kibbelaar RE, Wessels LA, et al. Gene-expression and immunohistochemical study of specific T-cell subsets and accessory cell types in the transformation and prognosis of follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(4):390-8.
63. Wahlin BE, Sander B, Christensson B, Ostenstad B, Holte H, Brown PD, et al. Entourage: the immune microenvironment following follicular lymphoma. *Blood Cancer J.* 2012;2(1):e52.
64. Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3424-31.
65. Canioni D, Salles G, Mounier N, Brousse N, Keuppens M, Morchhauser F, et al. High numbers of tumor-associated macrophages have an adverse prognostic value that can be circumvented by rituximab in patients with follicular lymphoma enrolled onto the GELA-GOELAMS FL-2000 trial. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):440-6.
66. Wahlin BE, Sundstrom C, Holte H, Hagberg H, Erlanson M, Nilsson-Ehle H, et al. T cells in tumors and blood predict outcome in follicular lymphoma treated with rituximab. *Clin Cancer Res.* 2011;17(12):4136-44.
67. Behl D, Ristow K, Markovic SN, Witzig TE, Habermann TM, Colgan JP, et al. Absolute lymphocyte count predicts therapeutic efficacy of rituximab therapy in follicular lymphomas. *Br J Haematol.* 2007;137(5):409-15.
68. Mir MA, Maurer MJ, Ziesmer SC, Slager SL, Habermann T, Macon WR, et al. Elevated serum levels of IL-2R, IL-1RA, and CXCL9 are associated with a poor prognosis in follicular lymphoma. *Blood.* 2015;125(6):992-8.
69. Persky DO, Dornan D, Goldman BH, Brazier RM, Fisher RI, Leblanc M, et al. Fc gamma receptor 3a genotype predicts overall survival in follicular lymphoma patients treated on SWOG trials with combined monoclonal antibody plus chemotherapy but not chemotherapy alone. *Haematologica.* 2012;97(6):937-42.

70. Ghesquieres H, Cartron G, Seymour JF, Delfau-Larue MH, Offner F, Soubeyran P, et al. Clinical outcome of patients with follicular lymphoma receiving chemoimmunotherapy in the PRIMA study is not affected by FCGR3A and FCGR2A polymorphisms. *Blood*. 2012;120(13):2650-7.
71. Wahlin BE, Sundstrom C, Sander B, Christensson B, Jeppsson-Ahlberg A, Hjalmarsson E, et al. Higher World Health Organization grades of follicular lymphoma correlate with better outcome in two Nordic Lymphoma Group trials of rituximab without chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(2):288-95.
72. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, Calaminici M, Norton AJ, Amess J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2426-33.
73. Villa D, Crump M, Panzarella T, Savage KJ, Toze CL, Stewart DA, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian blood and marrow transplant group. *J Clin Oncol*. 2013;31(9):1164-71.
74. Ban-Hoefen M, Vanderplas A, Crosby-Thompson AL, Abel GA, Czuczman MS, Gordon LI, et al. Transformed non-Hodgkin lymphoma in the rituximab era: analysis of the NCCN outcomes database. *Br J Haematol*. 2013;163(4):487-95.
75. Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, Ansell SM, Macon WR, Syrbu SI, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3272-8.
76. Conconi A, Ponzio C, Lobetti-Bodoni C, Motta M, Rancoita PM, Stathis A, et al. Incidence, risk factors and outcome of histological transformation in follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;157(2):188-96.
77. Brodtkorb M, Lingjaerde OC, Huse K, Troen G, Hystad M, Hilden VI, et al. Whole-genome integrative analysis reveals expression signatures predicting transformation in follicular lymphoma. *Blood*. 2014;123(7):1051-4.
78. Farinha P, Al-Tourah A, Gill K, Klasa R, Connors JM, Gascoyne RD. The architectural pattern of FOXP3-positive T cells in follicular lymphoma is an independent predictor of survival and histologic transformation. *Blood*. 2010;115(2):289-95.
79. Shiozawa E, Yamochi-Onizuka T, Yamochi T, Yamamoto Y, Naitoh H, Kawakami K, et al. Disappearance of CD21-positive follicular dendritic cells preceding the transformation of follicular lymphoma: immunohistological study of the transformation using CD21, p53, Ki-67, and P-glycoprotein. *Pathol Res Pract*. 2003;199(5):293-302.
80. Lossos IS, Gascoyne RD. Transformation of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011;24(2):147-63.
81. Christie L, Kernohan N, Levison D, Sales M, Cunningham J, Gillespie K, et al. C-MYC translocation in t(14;18) positive follicular lymphoma at presentation: An adverse prognostic indicator? *Leuk Lymphoma*. 2008;49(3):470-6.
82. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Boerma EJ, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood*. 2011;117(8):2319-31.
83. Davies AJ, Rosenwald A, Wright G, Lee A, Last KW, Weisenburger DD, et al. Transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma proceeds by distinct oncogenic mechanisms. *Br J Haematol*. 2007;136(2):286-93.

84. Lo Coco F, Gaidano G, Louie DC, Offit K, Chaganti RS, Dalla-Favera R. p53 mutations are associated with histologic transformation of follicular lymphoma. *Blood*. 1993;82(8):2289-95.
85. O'Shea D, O'Riain C, Taylor C, Waters R, Carlotti E, Macdougall F, et al. The presence of TP53 mutation at diagnosis of follicular lymphoma identifies a high-risk group of patients with shortened time to disease progression and poorer overall survival. *Blood*. 2008;112(8):3126-9.
86. Correia C, Schneider PA, Dai H, Dogan A, Maurer MJ, Church AK, et al. BCL2 mutations are associated with increased risk of transformation and shortened survival in follicular lymphoma. *Blood*. 2015;125(4):658-67.
87. Nationella Regimbiblioteket. Antitumoral regimer. Lymfom. Available from: <http://regimbiblioteket.cancercentrum.se/regimregister.html?id=8>.
88. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol*. 1997;15(3):1110-7.
89. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol*. 2012;100(1):86-92.
90. Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, Smith P, Robinson M, Gallop-Evans E, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):457-63.
91. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer*. 2010;116(16):3843-51.
92. Jacobson CA, Freedman AS. Early stage follicular lymphoma, current management and controversies. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(5):475-9.
93. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9383):516-22.
94. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):424-35.
95. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med*. 1984;311(23):1471-5.
96. Kimby E, Ostenstad B, Brown P, Hagberg H, Erlanson M, Holte H, et al. Two courses of four weekly infusions of rituximab with or without interferon-alpha2a: final results from a randomized phase III study in symptomatic indolent B-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2015:1-10.
97. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4480-4.

98. Lockmer S, Ostenstad B, Hagberg H, Holte H, Johansson AS, Wahlin BE, et al. Chemotherapy-Free Initial Treatment of Advanced Indolent Lymphoma Has Durable Effect With Low Toxicity: Results From Two Nordic Lymphoma Group Trials With More Than 10 Years of Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2018;Jco1800262.
99. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-10.
100. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944-52.
101. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106(12):3725-32.
102. Salles G, Seymour JF, Feugier P, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, et al. Long Term Follow-up of the PRIMA Study: Half of Patients Receiving Rituximab Maintenance Remain Progression Free at 10 Years: *Blood*; 2017.
103. Kahl BS, Hong F, Williams ME, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol*. 2014;32(28):3096-102.
104. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005;105(4):1417-23.
105. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1331-44.
106. Haas RL, Poortmans P, de Jong D, Aleman BM, Dewit LG, Verheij M, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol*. 2003;21(13):2474-80.
107. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 2010;28(17):2853-8.
108. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Dreyling M, Ghilmini M, Hsu Schmitz SF, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(4):248-55.
109. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trneny M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1081-93.
110. Cheah CY, Fowler NH. Idelalisib in the management of lymphoma. *Blood*. 2016;128(3):331-6.

111. Pedersen MO, Gang AO, Poulsen TS, Knudsen H, Lauritzen AF, Nielsen SL, et al. Double-hit BCL2/MYC translocations in a consecutive cohort of patients with large B-cell lymphoma - a single centre's experience. *Eur J Haematol.* 2012;89(1):63-71.
112. Pasqualucci L, Khiabani H, Fangazio M, Vasishtha M, Messina M, Holmes AB, et al. Genetics of follicular lymphoma transformation. *Cell Rep.* 2014;6(1):130-40.
113. Geyer JT, Subramaniam S, Jiang Y, Elemento O, Ferry JA, de Leval L, et al. Lymphoblastic transformation of follicular lymphoma: a clinicopathologic and molecular analysis of 7 patients. *Hum Pathol.* 2015;46(2):260-71.
114. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood.* 2014;124(15):2354-61.
115. Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol.* 2014;166(6):891-901.
116. Dunleavy K. Double-hit lymphomas: current paradigms and novel treatment approaches. *ASH Education Program Book.* 2014;2014(1):107-12.
117. Cohen S, Kiss T, Lachance S, Roy DC, Sauvageau G, Busque L, et al. Tandem autologous-allogeneic nonmyeloablative sibling transplantation in relapsed follicular lymphoma leads to impressive progression-free survival with minimal toxicity. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(6):951-7.
118. Arcaini L, Montanari F, Alessandrino EP, Tucci A, Brusamolino E, Gargantini L, et al. Immunochemotherapy with in vivo purging and autotransplant induces long clinical and molecular remission in advanced relapsed and refractory follicular lymphoma. *Ann Oncol.* 2008;19(7):1331-5.
119. Bensinger WI, Holmberg L, Gooley TA, Till BG, Budde LE, Pagel JM, et al. Bendamustine (Treanda®)-Based Regimens Are Effective In Mobilizing Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cells For Autologous Transplantation. *Blood.* 2013;122:2033-.
120. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(2):219-34.
121. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnson HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol.* 2003;21(21):3918-27.
122. Eide MB, Lauritzsen GF, Kvalheim G, Kolstad A, Fagerli UM, Maisenholder M, et al. High dose chemotherapy with autologous stem cell support for patients with histologically transformed B-cell non-Hodgkin lymphomas. A Norwegian multi centre phase II study. *Br J Haematol.* 2011;152(5):600-10.
123. Sebban C, Mounier N, Brousse N, Belanger C, Brice P, Haioun C, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood.* 2006;108(8):2540-4.
124. Deconinck E, Foussard C, Milpied N, Bertrand P, Michenet P, Cornillet-LeFebvre P, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and



- doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood*. 2005;105(10):3817-23.
125. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004;104(9):2667-74.
  126. Wirk B, Fenske TS, Hamadani M, Zhang MJ, Hu ZH, Akpek G, et al. Outcomes of hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(7):951-9.
  127. Oliansky DM, Gordon LI, King J, Laport G, Leonard JP, McLaughlin P, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of follicular lymphoma: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(4):443-68.
  128. Lazarevic VL, Hagglund H, Remberger M, Wahlin A, Hallbook H, Juliusson G, et al. Long-term survival following allogeneic or syngeneic stem cell transplant for follicular lymphoma in Sweden. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(1):69-71.
  129. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;379(10):934-47.
  130. Westin JR, Chu F, Zhang M, Fayad LE, Kwak LW, Fowler N, et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):69-77.
  131. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, Somerville RP, Carpenter RO, Stetler-Stevenson M, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):540-9.
  132. Meissner J, Tichy D, Katzke V, Kuhn T, Dietrich S, Schmitt T, et al. Long-term ovarian function in women treated with CHOP or CHOP plus etoposide for aggressive lymphoma. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1771-6.
  133. 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.
  134. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2006;86(1):70-80.
  135. 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.
  136. 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.
  137. 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.

138. 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.
139. Oh YK, Ha CS, Samuels BI, Cabanillas F, Hess MA, Cox JD. Stages I-III follicular lymphoma: role of CT of the abdomen and pelvis in follow-up studies. *Radiology*. 1999;210(2):483-6.

## KAPITEL 25

# Vårdprogramgruppen

### 25.1 Vårdprogramgruppens medlemmar

Ola Lindén, ordförande, docent, överläkare, VO Hematologi Onkologi och Strålningsfysik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Ann-Sofie Johansson, docent, överläkare, Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Ida Tufvesson, överläkare, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping

Anneli Gustavsson, Patientrepresentant, Lund

Björn Wahlin, docent, överläkare, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm

Marina Villegas Scivetti, överläkare sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Mikael Olsson, överläkare medicinkliniken Hallands sjukhus Varberg/Halmstad

### 25.2 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.

### 25.3 Vårdprogrammets förankring

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

Remissversioner av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Under remissrunda 1 har nedan instanser blivit särskilt uppmärksammade på möjligheten att lämna remissvar:

- Blodcancerförbundet
- Nationellt nätverk för hematologisjuksköterskor
- Läkemedelsindustriföreningen
- RCCs nationella arbetsgrupp för cancerläkemedel
- RCCs nationell arbetsgrupp för kontaktsjuksköterskor och Min Vårdplan
- RCCs nationella arbetsgrupp för cancerrehabilitering
- RCCs nationella arbetsgrupp för prevention
- RCCs regionala kontaktpersoner för vårdprogram
- Sjuksköterskor i cancervård



- Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad
- Skandionkliniken
- Svensk förening för allmänmedicin
- Svensk förening för hematologi
- Svensk förening för medicinsk genetik
- Svensk förening för medicinsk radiologi
- Svensk förening för palliativ medicin
- Svensk förening för patologi
- Svensk onkologisk förening
- Svensk sjuksköterskeförening
- Svenska benmärgstransplantationsgruppen
- Svenska lymfomgruppen
- Svenska läkaresällskapet

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 webbplatser.

## BILAGA 1

## Termlista

BFM-2004	intensiv regim ursprungligen framtagen för behandling av Burkitt
CHOEP	cyklofosfamid-doxorubicin-vinkristin-etoposid-prednison
CHOP	cyklofosfamid-doxorubicin-vinkristin-prednison
CR	komplett remission
CT	datortomografi
DA-EPOCH	dosjusterad, långsamt infunderad CHOEP
DHAP	dexametason-högdoscytarabin-cisplatin
exspektans	ett förhållningssätt till medicinska tillstånd där tid tillåts passera innan medicinska ingrepp eller terapi används
extranodal	utanför lymfkörtlar
FDG	fludeoxyglukos; positronstrålande socker
FLIPI	follicular lymphoma international prognostic index
FLIPI-2	follicular lymphoma international prognostic index-2
Hb	hemoglobinnivå i blod (mäts i gram per liter)
Hyper-CVAD/MA	Intensiv polykemoterapeutisk regim
IKE	ifosfamid-mesna-karboplatin-etoposid
IME	ifosfamid-mesna-metotrexat-etoposid
IMVP-16	samma som IME
LD	laktatdehydrogenas-nivå i blod
LPK	leukocytpartikelkoncentration i blod (mäts i antal per nanoliter)
PET-CT	positronemissionstomografi kombinerad med datortomografi
PR	partiell remission
RIC	reducerad konditionering (vid allogen stamcellstransplantation)
R-kemo	rituximab kombinerat med cytostatikainnehållande behandling
SCT	stamcellstransplantation
tFL	transformerat follikulärt lymfom
TPK	trombocytpartikelkoncentration (mäts i antal per nanoliter)



Regionala cancercentrum – landstingens och regionernas nationella samverkan inom cancervården.  
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.  
[www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se)