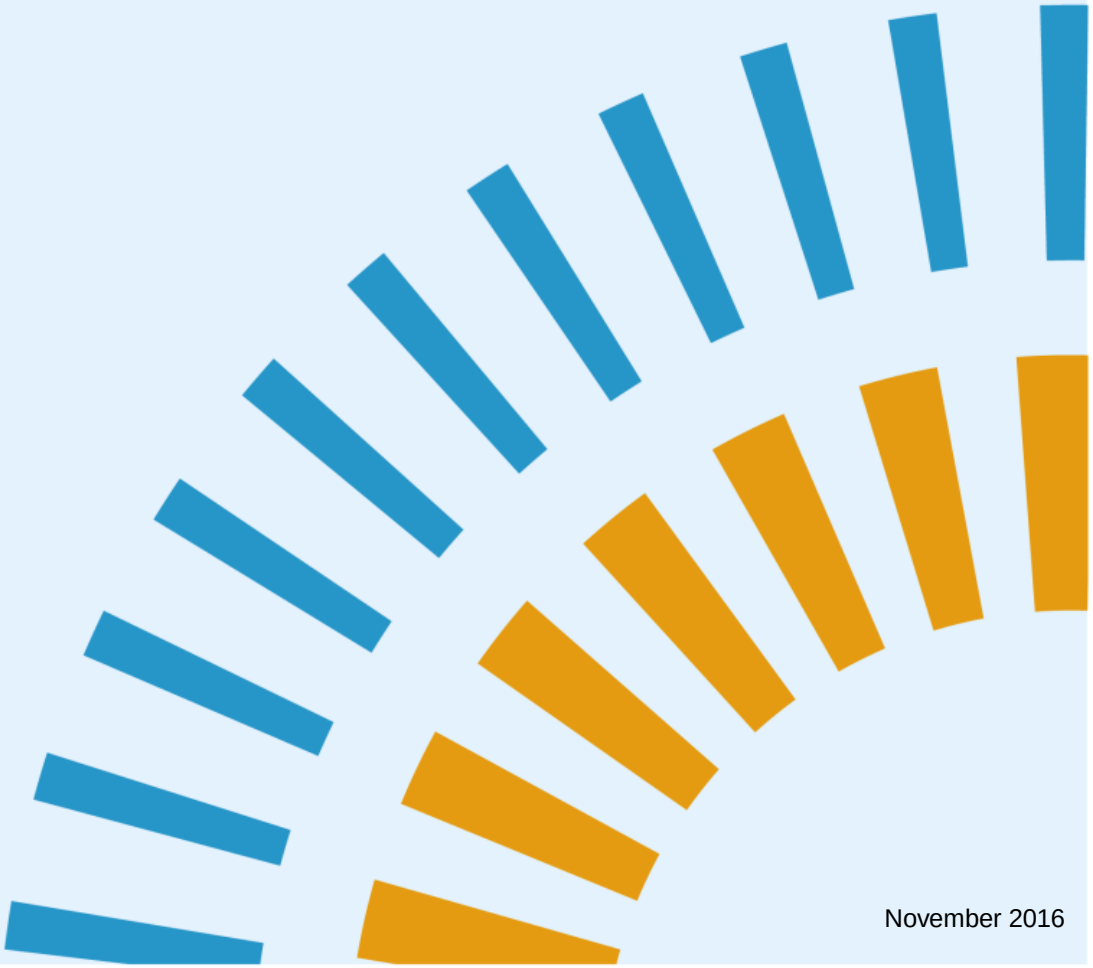
REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Landstingens och regionernas
nationella samverkansgrupp
inom cancervården

Aggressiva B-cellslymfom

Nationellt vårdprogram



November 2016

Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2015-06-03	Version 1.0 fastställd
2015-08-25	Version 1.1, Revision av punkt 11.2
2016-11-23	Version 2.0 fastställd

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2016-11-23.

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

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Syd.

Vårdprogrammet publiceras enbart som pdf-dokument och finns att ladda ner på www.cancercentrum.se.

Nationellt vårdprogram Aggressiva B-cellslymfom

ISBN: 978-91-87587-57-3

November 2016

Innehållsförteckning

Sammanfattning 7
1. Inledning 8
1.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 8
1.2 Förändringar jämfört med tidigare version 8
1.3 Vårdprogrammets förankring 8
1.4 Arbetsgruppens sammansättning 9
1.4.1 Arbetsgrupp för primärt CNS-lymfom 10
1.4.2 Arbetsgrupp hemofagocyterande lymfohistiocytos 10
1.4.3 Jäv och andra bindningar 11
1.5 Evidensgradering 11
2. Mål med vårdprogrammet 13
3. Bakgrund och orsaker 14
3.1 Diffust storcelligt B-cellslymfom 14
3.2 Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom 15
3.3 Burkittlymfom 15
3.4 Primära CNS-lymfom 15
4. Primär prevention och tidig diagnostik 17
4.1 Livsstilsfaktorer 17
4.2 Ärftlighet 17
5. Symtom, kliniska fynd och diagnostik 18
5.1 Symtom och kliniska fynd 18
5.2 Utredning 18
5.2.1 Röntgenologisk utredning 19
5.2.2 Övrig utredning 20
5.2.3 Performance status (WHO/ECOG) 20
5.3 Patologi 21
5.3.1 Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) 21
5.3.2 Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom 22
5.3.3 Burkittlymfom 22
5.3.4 Primärt CNS lymfom 23
5.4 Diagnosbesked 23
5.5 Registrering 23
6. Prognosfaktorer 24
6.1 Stadieindelning 24

6.2 Kliniska prognosfaktorer (IPI) 25
6.2.1 Primärt CNS-lymfom 25
6.2.2 Kliniska prognostiska markörer som f.n. ej rekommenderas i rutinbruk 25
6.3 Biomarkörer 26
6.3.1 Ursprungscell 26
6.3.2 BCL2 27
6.3.3 MYC 27
6.3.4 Övrigt 27
6.4 Stadieindelning av Burkittlymfom (St Jude) 28
7. Multidisciplinär konferens 29
8. Omvårdnad och rehabilitering 30
8.1 Kontaktsjuksköterska 30
8.2 Min vårdplan 31
8.3 Rehabilitering 31
8.3.1 Sexualitet 31
8.3.2 Fertilitet 32
8.3.3 Fysisk aktivitet 32
8.3.4 Primärt CNS-lymfom 33
8.3.5 Hygien och isolering 33
8.3.6 Munvård 33
8.3.7 Nutrition 34
8.3.8 Skötsel av central infart till blodkärl 34
8.3.9 Information om biverkningar 34
9. Primär behandling 36
9.1 Diffust storcelligt B-cellslymfom 36
9.1.1 aaIPI = 0 (patienter <80 år) 36
9.1.2 aaIPI = 1 (patienter <80 år) 36
9.1.3 aaIPI = 2–3 37
9.1.4 Särskild behandling för speciella patientgrupper 37
9.2 Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom 40
9.3 Burkittlymfom 40
9.3.1 Riskgruppering enligt BFM (stadium enligt St Jude) 41
9.3.2 Behandlingsschema för BFM 2004 41
9.4 HIV-associerat B-cellslymfom 41

9.5 Primärt CNS lymfom 42
9.5.1 Primärbehandling för yngre patienter 42
9.5.2 Primärbehandling för patienter som anses tåla metotrexat men ej högdosbehandling med autologt stamcellsstöd 43
9.5.3 Primärbehandling för patienter som ej anses tåla högdos metotrexat 44
9.6 Att tänka på vid behandling av CNS-lymfom 44
10. Responskriterier 45
10.1 PET i behandlingsutvärdering 45
10.2 Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom 46
10.3 Komplett remission (CR) 46
10.4 Partiell remission (PR) 47
10.5 Relaps eller progressiv sjukdom (PD) 47
10.6 Stabil sjukdom (SD) 48
11. Behandling av återfall 49
11.1 Kurativ intention 49
11.2 Remissionssyftande behandling 49
11.3 Symtomlindrande behandling 50
11.4 Behandling av recidiv i CNS 50
11.4.1 Recidiv begränsat till CNS 50
11.4.2 Recidiv samtidigt i CNS och systemiskt 50
11.4.3 Konsolidering efter CNS-recidiv 50
11.5 Burkittlymfom 50
11.6 Primärt CNS-lymfom 50
12. Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH) 52
12.1 Bakgrund 52
12.2 Kliniska och laboratoriemässiga kriterier för malignitetsassocierad HLH 52
12.3 Behandling av lymfom-associerad HLH 53
12.3.1 Primärbehandling av lymfom-associerad HLH 54
12.3.2 Vid otillräckligt svar på primärbehandling – behandling enligt HLH-94 54
12.3.3 Behandling av svår lymfomassocierad HLH 54
12.3.4 Sammanfattning förslag på tilläggsbehandling vid HLH 55
12.3.5 Tocilizumab 55
12.3.6 Anakinra 55
12.3.7 Basiliximab 56

12.3.8 Fortsatt HLH-behandling: 56
12.3.9 Uppföljning av HLH 57
13. Egenvård 58
13.1 Infektionskänslighet 58
13.2 Munhygien 58
13.3 Fysisk aktivitet 58
13.4 Hud 58
13.5 Vaccinationer 59
13.6 Feber 59
14. Uppföljning 60
15. Understödjande vård 61
15.1 Blodprodukter 61
15.2 Infektionsprofylax 61
15.2.1 Infektionsprofylax efter högdosterapi 61
15.2.2 Hepatit B 61
15.2.3 Herpesvirus 61
15.2.4 Pneumocystis jiroveci 61
15.2.5 Allmän svampprofylax (candida etc.) 62
15.2.6 G-CSF 62
15.3 Infektionsbehandling 62
15.4 Tumörlyssyndromprofylax 62
15.5 Handläggning av biverkningar relaterade till rituximab 63
15.5.1 Sen neutropeni (LON) 63
15.5.2 Rituximab-inducerade interstitiella lungförändringar (R-ILD) 63
15.5.3 Akuta transfusionsreaktioner 63
16. Palliativ vård och insatser 64
16.1 Palliativ behandling av aggressiva B-cellslymfom 64
17. Underlag för nivåstrukturering 65
18. Kvalitetsregister 66
18.1 Syfte och mål 66
18.2 Innehåll 66
18.2.1 Inklusionskriterier 66
18.2.2 Exklusionskriterier 66
19. Kvalitetsindikatorer och målnivåer 67
20. Referenser 68

SAMMANFATTNING

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

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

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

1. INLEDNING

1.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Programmet gäller för patienter ≥ 18 år och täcker följande sjukdomar: diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), Primära CNS lymfom (PCNSL) och Burkittlymfom. Follikulära lymfom, grad 3b, behandlas som DLBCL.

1.2 Förändringar jämfört med tidigare version

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

Nytt i *denna* version, som är den första uppdateringen av ABCL-vårdprogrammet från juni 2015, är framför allt följande:

- Rekommendationer avseende behandling av primärt CNS lymfom har tillkommit.
- Detaljerade rekommendationer avseende behandling av hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH), sekundärt till lymfom, har tillkommit
- Hänvisningar till separat, av RCC-samverkan godkänt, dokument om standardiserat vårdförlopp för lymfom
- I övrigt endast mindre justeringar inklusive uppdatering av referenslistan

1.3 Vårdprogrammets förankring

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

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

- Hematologisjuksköterskornas organisation (HEMSIS)
- Nätverksgruppen för Cancerrehabilitering
- Regionala kontaktpersoner på respektive RCC
- Svenska Lymfomgruppen (SLG)
- Svensk Förening för Hematologis (SFH) styrelse
- Svensk Onkologisk Förenings (SOF) styrelse
- Svensk Förening för Palliativ Medicin (SFPM)
- Svensk Förening för Patologis hematopatologisektion
- Svensk förening för Medicinsk Genetik
- Svenska benmärgstransplantationsgruppen (SBMT)
- Svenska Läkaresällskapet

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

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

1.4 Arbetsgruppens sammansättning

Rose-Marie Amini, docent, överläkare, Patologikliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Anita Andersson, Flyinge, patientrepresentant

Magnus Björkholm, professor, överläkare, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm

Karin Ekström-Smedby, docent, överläkare, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm

Martin Erlanson, med dr, överläkare, Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Hans Hagberg, docent, överläkare, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Gunilla Enblad, professor, överläkare, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Sverker Hasselblom, med dr, överläkare och regional studierektor, Region Halland

Ingemar Lagerlöf, överläkare, Hematologkliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

Jeanette Thuné, leg sjuksköterska, Skånes Onkologiska Klinik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Mats Jerkeman, docent, överläkare, Skånes Onkologiska Klinik, Skånes Universitetssjukhus, Lund (sammankallande)

1.4.1 Arbetsgrupp för primärt CNS-lymfom

Karin Papworth, med dr, överläkare, Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå (sammankallande)

Fredrik Celsing, docent, överläkare, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm

Gunilla Enblad, professor, överläkare, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Christina Goldkuhl, överläkare, Sektionen för Hematologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Sverker Hasselblom, med dr, överläkare och regional studierektor, Region Halland

Ingemar Lagerlöf, överläkare, Hematologkliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

Ola Lindén, docent, överläkare, Skånes Onkologiska Klinik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Maria Ljungqvist, bitr överläkare, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm

1.4.2 Arbetsgrupp hemofagocyterande lymfohistiocytos

Kristina Drott, docent, överläkare, Skånes Onkologiska Klinik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Martin Erlanson, med dr, överläkare, Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Sverker Hasselblom, med dr, överläkare och regional studierektor, Region Halland

Ingemar Lagerlöf, överläkare, Hematologkliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

Ola Lindén, docent, överläkare, Skånes Onkologiska Klinik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Maciej Machaczka, med dr, överläkare, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm

1.4.3 Jäv och andra bindningar

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

1.5 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 (6) som kan laddas ner via denna länk:
http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUsHandbok_Kapitel10.pdf (7)
eller i förkortad version
http://www.sbu.se/sv/var_metod/Evidensgradering/

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

Styrkan i rekommendationerna graderas i detta system enligt följande:

- Starkt vetenskapligt underlag (++++).
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++).
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Begränsat vetenskapligt underlag (++).
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Otillräckligt vetenskapligt underlag (+).
  När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet, eller där studier av likartad kvalitet är motsägande, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

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

2. MÅL MED VÅRDPROGRAMMET

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

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

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

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

3. BAKGRUND OCH ORSAKER

3.1 Diffust storcelligt B-cellslymfom

I Sverige får mellan 500 och 600 individer diagnosen diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) varje år (Svenska lymfomregistret, Rapport 2014). DLBCL utgör cirka 20–25 procent av alla lymfom bland vuxna i västvärlden [1, 2] I utvecklingsländer är andelen högre (WHO 2008). Under andra hälften av 1900-talet ökade incidensen av lymfom markant i många västländer, inklusive Sverige. För hela gruppen lymfom avstannade ökningen i Sverige under 1990-talets mitt, men studier av incidenstrender för lymfomsubtyper visar att DLBCL kan ha fortsatt att öka även efter detta [2, 3]. Orsakerna till den tidigare ökningen av lymfom överlag är ofullständigt kända.

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

Incidensen av DLBCL ökar med åldern. Majoriteten av patienterna insjuknar efter 60 års ålder och medianåldern för insjuknande är cirka 70 år [2, 3], men sjukdomen förekommer också bland barn och unga vuxna.

Något fler män än kvinnor drabbas (kvoten män:kvinnor är cirka 1,2:1 [3].

Lymfom har en generellt högre incidens hos vita av europeiskt ursprung än hos andra befolkningar. Lymfom förefaller vanligare i mer socio-ekonomiskt utvecklade miljöer [4].

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

Autoimmuna/inflammatoriska sjukdomar predisponerar även för DLBCL, t.ex. reumatoid artrit där graden av inflammation förefaller ha stor betydelse [5]. Infektion i spädbarnsåren tycks även öka risken att insjukna senare i livet i DLBCL [6].

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

Det finns inga helt säkerställda samband mellan exponering för strålning (ej terapeutisk) och kemikalier och risk för DLBCL.

3.2 Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom

Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL) utgör en specifik sjukdomsentitet, som tumörbiologiskt uppvisar släktskap med Hodgkinlymfom, nodulär skleros, och utgår liksom denna sjukdom sannolikt från B-celler i thymus. Den är lokaliserad till främre/övre mediastinum, ofta med bulkig utbredning och med överväxt på pleura och pericardium, samt uppvisar en predilektion för spridning till extranodala organ, särskilt till njurar/binjurar och ibland till lever, pancreas och CNS, men sällan till benmärg. Medianåldern är betydligt lägre jämfört med DLBCL, ca 35 år, och majoriteten av patienterna är kvinnor. Ca 10 patienter per år diagnosticeras med denna typ av lymfom i Sverige.

3.3 Burkittlymfom

Tre huvudtyperav Burkittlymfom (BL) förekommer:

- endemisk
- immundefektassocierad
- sporadisk.

Den endemiska formen förekommer kring ekvatorn, hos barn i förskoleåldern, och är associerad till EBV och malaria. Den immundefektassocierade formen förekommer främst hos patienter med HIV och är också ofta associerad med EBV. Den typ som oftast förekommer i Sverige, också hos barn, är den sporadiska formen. Varje år diagnosticeras 15–20 vuxna patienter med denna typ av lymfom. En stor majoritet, ca 75 %, är män, och medianåldern är lägre än för de flesta lymfom, ca 50 år. Hos vuxna står Burkittlymfom för ca 1 % av alla lymfom, men är hos barn (<18 år) är det den vanligaste lymfomtypen.

Sjukdomssymtomen utvecklats snabbt, ofta under enbart några veckor. Den endemiska formen uppträder ofta i form av tumörer i huvud-hals-regionen, medan den sporadiska formen oftare presenterar sig i form av en snabbväxande tumör i buken, ibland med ascites. Engagemang av benmärg och CNS förekommer hos 25 respektive 10 % av patienterna.

3.4 Primära CNS-lymfom

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

Största riskfaktorn för att drabbas av PCNSL är medfödda immundefekter. Även sekundära immundefekter orsakade av immunhämmande läkemedel efter transplantation, eller infektioner såsom HIV, ökar risken. Hos immunsupprimerade är PCNSL starkt associerat med EBV, emedan det är ovanligt hos immunkompetenta individer.

I Sverige drabbas ca 50-60 personer per år av PCNSL och medianålder vid insjuknande är ca 65 år. Incidensen verkar öka.

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

4. PRIMÄR PREVENTION OCH TIDIG DIAGNOSTIK

4.1 Livsstilsfaktorer

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

Rökning förefaller inte öka risken för insjuknande i aggressiva lymfom[7].

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

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

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

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

4.2 Ärftlighet

Det är väl känt att individer med en förstagradssläkting (biologisk förälder, syskon eller barn) som insjuknat i lymfom löper en ökad risk att själv insjukna. Högst är risken att insjukna i samma undergrupp av lymfom; vid DLBCL är risken ca 10 gånger högre [11, 12].

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

5. SYMTOM, KLINISKA FYND OCH DIAGNOSTIK

5.1 Symtom och kliniska fynd

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

Vanliga debutsymtom är

- förstorade lymfkörtlar
- trötthet
- sjukdomskänsla
- ofrivillig, oförklarad viktnedgång
- nattsvettningar
- feber

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

5.2 Utredning

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

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

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

Mellannålsbiopsi bör undvikas eftersom materialet ofta är inadekvat för säker diagnos, varpå undersökningen måste upprepas, men är ett alternativ i de fall kirurgisk biopsi innebär medicinska risker för patienten.

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

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

5.2.1 Röntgenologisk utredning

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

Fördelarna med att utföra PET+CT är att man erhåller en mer exakt stadieindelning, och att responsbedömningen blir lättare att utföra. Svårigheten är att PET-CT inte finns tillgänglig vid alla enheter som behandlar lymfompatienter och att en utbyggnad av denna verksamhet därför sannolikt blir nödvändig.

5.2.2 Övrig utredning

Övrig utredning bör omfatta:

- Benmärgspunktion och -biopsi (minst 25 mm).

  Om PET visar fokalt benmärgsengagemang kan man dock avstå från benmärgsundersökning, liksom om PET inte kan påvisa benmärgsengagemang och patientens blodprover inte inger någon sådan misstanke[13]. Vid Burkittlymfom skall dock alltid benmärgsundersökning utföras

- Hb, LPK, diff, trombocyter, kreatinin, leverstatus, LD, urat, P-proteinprofil, albumin, Ca
- Serologi för HIV, hepatit C och hepatit B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs)
- Burkittlymfom: lumbalpunktion för cytologi, cellräkning och flödescytometri
- Patienter med hög risk för CNS-recidiv (engagemang av testis, CNS-nära sjukdom, njure/binjure, blastisk benmärg, *MYC* avvikelse, högt LD+ ≥1 extranodal manifestation): överväg lumbalpunktion och/eller MR hjärna
- Angivande av performance status enligt WHO/ECOG (se nedan)
- Vid känd hjärt-kärlsjukdom (även hypertoni) eller hög ålder, överväg ekokardiografi och kontroll av P-NT-proBNP

5.2.2.1 Utredning vid PCNSL

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

5.2.3 Performance status (WHO/ECOG)

0 Klarar all normal aktivitet utan begränsning

1 Klarar inte fysiskt krävande aktivitet men är uppegående och i stånd till lättare arbete

2 Är uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta; är uppegående mer än 50% av dygnets vakna timmar

3 Kan endast delvis sköta sig själv; är bunden till säng eller stol mer än 50% av dygnets vakna timmar

4 Klarar inte någonting; kan inte sköta sig själv; är helt bunden till säng eller stol.

5.3 Patologi

5.3.1 Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)

Benämningen DLBCL beskriver den histologiska bilden. Cellerna är stora, växer diffust och uttrycker B-cellsmarkörer som CD20 och CD19. Ursprungscellen är en B-cell från germinalcentrum i de sekundära lymffolliklarna eller en cell som passerat germinalcentrum och just påbörjat sin utveckling mot plasmacellsdifferentiering, en s.k. aktiverad B-cell.

Genom studier av genuttrycksprofiler från DLBCL har man kunnat urskilja två huvudgrupper. Den ena av dessa uppvisar egenskaper gemensamma för B-celler från germinalcentrum, s.k. GC-DLBCL, såsom uttryck av CD10 och BCL6. Den andra huvudgruppen uppvisar egenskaper liknande aktiverade B-celler, såsom uttryck av MUM1 och aktivering av NFκB, s.k. ABC-DLBCL[14]. Gemensamt för bägge grupperna är förekomst av somatisk hypermutation, en process som åstadkommer den enorma variabiliteten i IG-generna, men som också slumpmässigt kan ge upphov till mutationer i andra gener.

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

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

5.3.1.1 Subtypning

För subtypning av DLBCL utföresföljande:

- Immunhistokemi för BCL6, CD10, FOXP1 och MUM1, för klassificering i germinalcentertyp (GCB) respektive aktiverad B-cells-typ (ABC) enligt immunhistokemisk algoritm [15].
- Immunhistokemi för CD30, ALK, BCL2, MYC, CD5, cyklin D1 och Ki-67.
- In situ-hybridisering för EBER. EBV positivt DLBCL hos äldre (>50-år) utgör en distinkt histopatologisk entitet.

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

patienter i gränszonen mellan DLBCL och Burkittlymfom, kliniskt mycket aggressiv bild (exempelvis utbrett engagemang i benmärg eller i CNS), vid hög proliferationsgrad och vid kraftig positivitet för MYC vid immunhistokemi.

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

5.3.2 Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom

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

5.3.3 Burkittlymfom

Gemensamt för alla typer av Burkittlymfom är förekomsten av *MYC*-translokation, vanligen till *IGH*-genen, den s.k. t(8;14)-translokationen. Den histologiska bilden är också karakteristisk: ett infiltrat av medelstora, monomorfa blaster med basofil cytoplasma, med frekventa mitoser. Man ser också ofta makrofager som fagocyterat apoptotiska lymfomceller. Dessa ljusare områden i den mörka mattan av lymfomceller har gett upphov till beteckningen ”starry sky”.

Immunfenotypiskt uttrycker lymfomcellerna starkt CD20 samt germinalcentermarkörer som CD10 och BCL6. BCL2 är i typfallen negativ. Proliferationsgraden är mycket hög, och närmare 100 % av cellerna uppvisar positivitet för Ki-67. *MYC*-translokationen kan påvisas med konventionell cytogenetik, FISH eller CISH. Hos endemiska Burkittlymfom kan EBV också påvisas med in situ-hybridisering (EBER). Vid >25% lymfomceller i benmärg klassificeras detta som Burkittleukemi.

Det förekommer hos vuxna en form av aggressivt B-cellslymfom med egenskaper mellan DLBCL och BL, vilka uppvisar vissa, men inte alla kriterier för BL, exempelvis Ki-67 < 100 % eller en mer pleomorf cellpoulation. En andel av dessa uppvisar andra kromosomala avvikelser, t.ex. translokationer av *BCL2* och/eller *BCL6* i tillägg till *MYC*, s.k. dubbelpositiva eller trippelpositiva lymfom (”double eller triple hit lymphomas”).

5.3.4 Primärt CNS lymfom

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

Ca 95 % utgörs av DLBCL av non-GC-typ. Immunfenotypiskt uttrycker cellerna B-cellsmarkörer (CD20, CD22, och CD 79a) BCL6 uttrycks i 60-80%, och starkt MUM1-uttryck ses i ca 90 %. CD10 uttrycks endast i 10%. BCL2-uttryck, ej associerat till t(14;18) är också vanligt.

5.4 Diagnosbesked

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

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

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

5.5 Registrering

När utredningen slutförts ska patienten registreras i Svenska Lymfomregistret, http://www.cancercentrum.se/inca/, vilket också innefattar klinisk canceranmälan. Detta skall göras så snart som möjligt för att möjliggöra kontinuerlig utvärdering av ledtider och behandling. Se kap 17.

6. PROGNOSFAKTORER

6.1 Stadieindelning

Nodala lymfom (Ann Arbor, Cotswolds):

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

Primärt extranodala lymfom (Musshoff):

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

Allmänna symtom (B-symtom):

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

Anges som A = avsaknad respektive B = förekomst av allmänsymtom

6.2 Kliniska prognosfaktorer (IPI)

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

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

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

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

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

Därur identifierades 4 prognostiska grupper med 5-årsöverlevnad på mellan 83 % (0 faktorer) och 32 % (3 faktorer). AaIPI-modellen visade sig även vara applicerbar för patienter yngre än 60 år [16] och är det prognostiska instrument som vi valt att använda för behandlingsrekommendationerna nedan.

6.2.1 Primärt CNS-lymfom

Vid PCNSL har IELSG identifierat fem riskfaktorer:

1. Ålder > 60 år
2. ECOG 2-4
3. Förhöjt LD-värde
4. Djup lokalisation (periventrikulärt, basala ganglierna, hjärnstammen och cerebellum)
5. Hög spinal-proteinnivå

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

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

IPI har validerats under R-CHOP-eran i olika behandlingsstudier men har, p.g.a. bättre prognos med mindre spännvidd mellan grupperna, fått

modifieras till modeller med två eller tre riskgrupper, d.v.s. 0–2 vs 3–5 eller 0, 1–2 vs 3–5 riskfaktorer [17, 18].

I en stor populationsbaserad studie från Svenska lymfomregistret omfattande närmare 5 000 patienter diagnosticerade år 2000–2010 verifierades dock det prognostiska värdet av IPI med fyra distinkta riskgrupper. Vidare framkom att engagemang av CNS, benmärg eller skelett var särskilt prognostiskt ogynnsamt [3].

Under senare år har det framkommit att manligt kön kan vara en negativ prognostisk faktor. Detta kunde också bekräftas i den svenska studien som en, om än svag, oberoende riskfaktor och kunde ses både i rituximab- och prerituximaberan. Bulkig sjukdom och B-symptom var också signifikanta riskfaktorer men kvarstod inte som oberoende sådana efter justering för IPI.

Helt nyligen presenterades ett nytt index, ”NCCN-IPI”, baserat på totalt 2 788 DLBCL-patienter behandlade med rituximab-innehållande behandling [19].

Det innehåller fem variabler med maximalt 8 riskpoäng:

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

Fyra distinkta riskgrupper identifierades med estimerad 5-årsöverlevnad på mellan 96 % (0–1 poäng) och cirka 35 % (≥ 6 poäng) [19]. Notabelt var att män i denna studie endast uppvisade lätt tendens till sämre överlevnad (ej statistiskt signifikant).

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

6.3 Biomarkörer

6.3.1 Ursprungscell

Genom genexpressionsstudier (mRNA-nivå) har man identifierat distinkta subtyper av DLBCL, germinal center B-cell type (GCB) och activated B-cell type (ABC), med genuttrycksmönster motsvarande respektive normala celler, plus en tredje ospecifik grupp [14]. ABC-typen har uppvisat klart sämre

överlevnad vilket bekräftats under rituximaberan [20]. Då denna metodik inte är allmänt tillgänglig, har man med immunhistokemisk metodik försökt finna korrelaten på proteinnivå. Hans et al [21] identifierade två subtyper av DLBCL, GCB och non-GCB, baserade på uttrycken av CD10, BCL6 och MUM-1, och överlevnaden var klart bättre för patientgruppen med GCB-fenotyp, oberoende av IPI. Under rituximaberan har dock studieutfallen inte varit konklusiva, vare sig med Hans-algoritmen eller med andra algoritmer[15, 22-27].

6.3.2 BCL2

Medan translokation av *BCL2*-genen, d.v.s. t(14;18), inte visat sig ha prognostisk inverkan, har överuttryck av BCL2-protein i många tidigare studier varit associerat med sämre prognos, men under rituximaberan synes den negativa prognostiska betydelsen ha minskat betydligt [25, 28].

6.3.3 MYC

MYC-rearrangemang (*MYC*+) med t(8;14) eller varianter ses hos cirka 10 % av DLBCL-fallen och har beskrivits som associerad med sämre överlevnad [29, 30], men allt mer data talar för att prognosen är riktigt ogynnsam vid *MYC*+ endast vid samtidig translokation av *BCL2*, så kallad dubbelpositivitet (”double-hit”-translokation) [29, 31-33]. Även på proteinnivå är det visat att dubbelpositivitet för MYC och BCL2, som föreligger i 20–30 % av DLBCL-fallen, är associerad med kraftigt försämrad överlevnad [31, 33], oberoende av IPI, medan överuttryck av endast ettdera proteinet inte verkar ha någon signifikant prognostisk inverkan [31]. Definitionen av positivitet (gränsvärdet) var ≥ 40 % för MYC i båda studierna och ≥ 70 % respektive ≥ 50 % för BCL2. Liknande överlevnadsresultat har redovisats i en annan studie, med samma gränsvärden avseende MYC men annat värde avseende BCL2, och där även BCL6-protein ingick i algoritmen [32].

6.3.4 Övrigt

Det finns övertygande data om att lågt antal lymfocyter och/eller högt antal monocyter i perifert blod predikterar sämre överlevnad, oberoende av IPI [34, 35], men val av metod (absoluta tal eller lymfocyt/monocyt-ratio) eller gränsvärden har inte validerats prospektivt. Vidare har förhöjda nivåer av fria lätta kedjor i serum (FLC) och/eller patologisk kappa-lambda-kvot också associerats med sämre överlevnad [36, 37], men dess plats i rutindiagnostik har inte validerats prospektivt. Vidare har vitamin D-brist associerats med sämre överlevnad, men prospektiva interventionsdata saknas [35].

6.4 Stadieindelning av Burkittlymfom (St Jude)

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

Stadium I

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

Stadium II

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

Stadium III

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

Stadium IV

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

Stadieindelning av PCNSL: Inrapporteras i INCA som stadium Pe1.

7. MULTIDISCIPLINÄR KONFERENS

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

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

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

8. OMVÅRDNAD OCH REHABILITERING

8.1 Kontaktsjuksköterska

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

Staten och Sveriges Kommuner och Landsting har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Enligt den är kontaktsjuksköterskan en tydlig kontaktperson i sjukvården, med ett övergripande ansvar för patienten och de närstående. Beskrivningen togs fram inom projektet Ännu bättre cancervård och finns i projektets slutrapport. Beskrivningen citeras här i sin helhet:

”Kontaktsjuksköterskan

- är tydligt namngiven för patienten
- har speciell tillgänglighet och kan hänvisa till annan kontakt när han/hon inte är tillgänglig
- informerar om kommande steg
- förmedlar kontakt med andra yrkesgrupper utifrån patientens behov
- ger stöd till patienten och närstående vid normal krisreaktion och vid behov hänvisar vidare till kurator och psykolog utifrån patient/närståendes behov
- säkerställer patientens delaktighet och inflytande i sin vård
- bevakar aktivt ledtider.

Kontaktsjuksköterskan har dessutom

- ett tydligt skriftligt uppdrag
- kunskaper som regleras av innehåll och avgränsningar i varje patientprocess
- ansvar för att en individuell skriftlig vårdplan upprättas (även om den kan upprättas av andra)
- ansvar för aktiva överlämningar till en ny kontaktsjuksköterska
- uppgiften att delta i multidisciplinära ronder/möten.”

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

Kontaktsjuksköterskans roll och funktion ska utgå från den nationella beskrivningen men anpassas specifikt efter den process det gäller. Varje vårdenhet ska förtydliga hur kontaktsjuksköterskans uppdrag ska uppfyllas.

8.2 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, benämnd Min vårdplan, ska tas fram av behandlande läkare och kontaktsjuksköterska för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011).

Min vårdplan är ett samlat dokument som ska uppdateras kontinuerligt. Namnet Min vårdplan tydliggör att vårdplanen skrivs för och med patienten. Exempel på dokument för vårdplan:
http://www.cancercentrum.se/sv/Projekt/Individuella-vardplaner/

Min vårdplan ska innehålla:

- Kontaktuppgifter till läkare, kontaktsjuksköterska och kurator samt andra viktiga personer
- Tider för undersökningar och behandlingar samt en beskrivning av när olika åtgärder ska ske
- Stöd, råd och åtgärder under behandling och rehabilitering
- Svar på praktiska frågor och på vad patienten kan göra själv
- Information om patientens rättigheter, t.ex. rätten till second opinion
- Efter avslutad behandling: Tydlig information om hur den fortsatta uppföljningen ser ut, t.ex. vem patienten ska vända sig till.
- Efter avslutad behandling: En sammanfattning av vården som beskriver vad patienten har varit med om och vad som är viktigt att tänka på.

8.3 Rehabilitering

Cancerrehabilitering är aktuell för alla patienter med aggressiva lymfom, i hela patientprocessen från diagnos, under behandling samt efter behandling eller i palliativ fas. Här omtalas endast de rehabiliteringsinsatser som är speciella för patienter med aggressiva lymfom. I övrigt hänvisar vi till Nationellt vårdprogram för rehabilitering:
http://cancercentrum.se/sv/Vardprogram/Rehabilitering/

8.3.1 Sexualitet

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

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

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

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

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

8.3.2 Fertilitet

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

8.3.2.1 Kvinnor

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

Med ovanstående i åtanke ska kvinnor i fertil ålder informeras om risken för infertilitet och erbjudas kontakt med specialiserad fertilitetsenhet för information om och ställningstagande till fertilitetsbevarande åtgärder. Dessa åtgärder kan omfatta skydd med GnRH-agonist [38] och/eller infrysning av skördade aktiverade ägg [39] eller infrysning av ovarievävnad, helt ovarium eller del därav [40]. Aktivering av ägg inför skörd inbegriper oftast minst 1–2 veckors hormonbehandling varför detta måste vägas mot risken att under denna period inte behandla lymfomet.

8.3.2.2 Män

All kurativt syftande behandling för aggressiva B-cellslymfom innebär hög risk för bestående infertilitet för män. Därför ska män informeras om denna risk samt erbjudas kontakt med specialiserad fertilitetsenhet för ställningstagande till infrysning av spermier [41].

8.3.3 Fysisk aktivitet

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

Fysisk aktivitet under och efter cytostatikabehandlingen har visats vara viktig för att förbättra livskvaliteten, med positiva effekter både vad gäller minskad fatigue och minskat illamående. Fysisk aktivitet är också viktig för att minska risken för inaktivitetsrelaterade komplikationer, såsom förlust av muskelstyrka [42].

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

8.3.4 Primärt CNS-lymfom

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

8.3.5 Hygien och isolering

Patienter med aggressiva lymfom löper risk att drabbas av allvarliga infektioner, främst bakteriella, under fasen med cytostatikainducerad neutropeni. Infektionen härrör då i de flesta fall från patientens egen bakterieflora. Virus- och svampinfektioner ses framför allt hos patienter med hög dosintensitet avseende steroider (CHOP-14 och CHOEP-14). För att skydda patienten mot infektioner under och mellan cytostatikabehandlingarna krävs strikta vårdhygieniska principer. Patienten ska skyddas mot såväl sin egen som omgivningens bakterieflora.

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

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

8.3.6 Munvård

Patienter med aggressiva lymfom drabbas ofta av infektioner och sår i munhålan, speciellt i samband med cytostatikaregimer innehållande högdos metotrexat eller vid R-CHOEP-14. Munslemhinnelesioner kan innebära ett stort lidande för patienten och komplicerar den medicinska behandlingen med risk för såväl nutritionsproblem som bakteremi och sepsis. Infektionerna

orsakas ofta av mikroorganismer (bakterier, virus och svamp) som normalt finns i munhålan. En god munhygien kan i viss mån förebygga dessa infektioner samt reducera svårighetsgraden och längden av munhålekomplikationerna. Patienter med dåligt tandstatus bör bedömas av tandläkare före start av cytostatikabehandling.

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

8.3.7 Nutrition

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

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

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

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

8.3.8 Skötsel av central infart till blodkärl

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

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

8.3.9 Information om biverkningar

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

8.3.9.1 Alopeci – håravfall

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

8.3.9.2 Fatigue

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

8.3.9.3 Benmärgspåverkan

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

8.3.9.4 Neuropati

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

8.3.9.5 Illamående

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

8.3.9.6 Förstoppning

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

9. PRIMÄR BEHANDLING

9.1 Diffust storcelligt B-cellslymfom

Primärbehandlingen för DLBCL delas in enligt åldersjusterat Internationellt Prognostiskt Index (aaIPI). I texten förekommer också hänvisning till IPI (Internationellt Prognostiskt Index). För beskrivningar av dessa, se avsnitt 6.2. Inför behandlingsstart bör alltid övervägas om patienten kan inkluderas i en klinisk studie.

9.1.1 aaIPI = 0 (patienter <80 år)

Rekommenderad behandling:

R-CHOP-21 x 6 [43-45] (++++)

Alternativ för stadium IA, tumörstorlek <10 cm:

R-CHOP-21 x 3 och radioterapi med 2 Gy/fraktion till 30 Gy [46] (+++)

OBS! Vid tumörstorlek ≥10 cm: R-CHOP-14 x 6 (++)

R-CHOP-21 x 6 rekommenderas som förstahandsval för denna grupp. Kombinerad behandling med R-CHOP-21 x 3 och radioterapi med 2 Gy/fraktion till 30 Gy föreslås dock, p.g.a. förväntad lägre toxicitet vid sådan behandling, främst till äldre patienter, exempelvis stadium I, ljumske. Tillägg av rituximab rekommenderas dock även till denna grupp, eftersom rituximab som tillägg till 6–8 cykler CHOP vid mer avancerad sjukdom visats förlänga sjukdomsfri och total överlevnad[43-45, 47, 48]. Någon randomiserad studie mellan R-CHOP-21 x 3 och CHOP-21 x 3 i kombination med strålbehandling finns dock ej.

9.1.2 aaIPI = 1 (patienter <80 år)

Rekommenderad behandling:

R-CHOP-14 x 6 [47, 48] (++++)
eller
R-CHOP-21 x 8 [43-45] (++++)

Två randomiserade jämförelser mellan R-CHOP-14 och R-CHOP-21 har visat jämförbara resultat mellan dessa två regimer (++++) [49, 50]. Kortare behandlingstid kan dock motivera 14-dagarsregimen. Valet avgörs av lokala traditioner och av vad som bedöms som mest gynnsamt för den enskilda patienten.

R-ACVBP har i en randomiserad studie för patienter under 60 år uppvisat förbättrad progressionsfri och total överlevnad jämfört med R-CHOP-21. Risken för svår toxicitet och frånvaro av praktisk erfarenhet av denna regim i landet har medfört att denna ännu inte kan rekommenderas som standardbehandling [51].

9.1.3 aaIPI = 2–3

Rekommenderad behandling:

≤65 år:

R-CHOEP-14 x 6 (++)

>65 år:
R-CHOP-14 x 6 [47, 48] (++++)

För yngre högriskpatienter saknas evidensbaserad terapi. Den ogynnsamma prognosen kan motivera maximalt intensiv behandling för denna grupp. Vid tillägg av rituximab finns dock ännu inga bevis för att tillägg av etoposid förbättrar resultatet. Konsoliderande högdosbehandling har i en nyligen publicerad randomiserad studie [52] visats förlänga överlevnaden för patienter med IPI 4–5. Dock fick endast cirka hälften av patienterna rituximab i denna studie, och resultatet utgör en på förhand oplanerad subgruppsanalys. På grund av svag evidens kan därför detta inte rekommenderas som standardbehandling, men det kan utgöra ett alternativ för patienter utan komorbiditet och med 4–5 riskfaktorer enligt IPI (+).

9.1.4 Särskild behandling för speciella patientgrupper

Rekommenderad behandling:

Nedsatt allmäntillstånd:
Förbehandling med högdos steroider och allopurinol under 5–7 dygn (+)

Nedsatt hjärtfunktion:
Doxorubicin ersätts med etoposid (CEOP) (++)

Alternativ: Infusionstiden av doxorubicin förlängs till > 6 timmar (+++)

Ålder > 80 år:
Dosreduktion vid nedsatt allmäntillstånd

Testisengagemang/engagemang av njure/binjure eller förhöjt S-LD och mer än en extranodal manifestation:
CNS profylax med i v cytarabin och i v metotrexat, ev. i kombination med intratekalt metotrexat 12 mg x 4–6 (++)

Primärt CNS-engagemang:
Regim inkluderande högdos metotrexat (+)
Överväg konsolidering med högdosbehandling med autologt stamcellsstöd (+)

9.1.4.1 Konsoliderande strålbehandling

Skelettengagemang

Vid skelettengagemang, i synnerhet vid begränsad sjukdomsutbredning, utgör konsoliderande strålbehandling [53] med 30 Gy, med 2 Gy/fraktion ett behandlingsalternativ (++).

Arbetsgruppen var inte enig i denna fråga, och värdet av konsoliderande strålbehandling i fall med CR enligt PET, är oklart.

Bulkig sjukdom

Vid initialt bulkig sjukdom (> 7,5 cm), utgör konsoliderande strålbehandling till initialt involverad sjukdom med 30–36 Gy, med 2 Gy/fraktion, ett behandlingsalternativ (++) [54].

Arbetsgruppen kunde dock inte enas i denna fråga, varför det inte rekommenderas som standardbehandling. Randomiserade studier saknas ännu som stöder denna rekommendation.

9.1.4.2 Nedsatt allmäntillstånd

Till patienter med nedsatt allmäntillstånd till följd av lymfomsjukdomen, liksom till alla patienter >75 år, bör förbehandling med högdos steroider (dosering som i CHOP) och allopurinol, ges under 5–7 dygn. (+) [55].

9.1.4.3 Nedsatt hjärtfunktion

Till patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion (ejektionsfraktion <50%) kan doxorubicin ersättas med etoposid (CEOP) (++) [57]. Hos patienter med endast lätt nedsatt funktion, kan istället infusionstiden av doxorubicin förlängas till > 6 timmar (+++)[56].

9.1.4.4 Ålder >80 år

För denna patientgrupp måste hänsyn tas till samtidig komorbiditet vid beslut om behandlingsintention och regim. En andel av dessa patienter kan tolerera R-CHOP-21 x 6 i full eller lätt reducerad dos [58], men för majoriteten måste doserna av främst cyklofosfamid och doxorubicin reduceras. Publicerade resultat med dosreducerad R-CHOP, s.k. R-miniCHOP x 6 [59] uppvisar god

behandlingseffekt och hög tolerabilitet också efter dosreduktion. I denna regim ges 50% dos av vinkristin och doxorubicin, cyklofosfamid 400 mg/m^2.

9.1.4.5 CNS-profylax

Bör ges till följande grupper:

- Patienter med engagemang av testis eller njure/binjure
- Patienter med förhöjt S-LD och mer än en extranodal manifestation [60, 61] (+++)

För dessa grupper finns en substantiell risk för CNS-recidiv/progress, varför det också får anses som motiverat att ge profylaktisk behandling i någon form. Det är dock inte klarlagt i vilken mån CNS-profylax minskar risken för recidiv.

Förslag till profylax: 1 cykel i v metotrexat efterföljt av 1 cykel i v cytarabin efter avslutad induktionsbehandling i dosering enligt nedan [62] (++), eventuellt i kombination med intratekalt metotrexat 12 mg x 4–6 (+).

- Cytarabin ges i dosen 3 000 mg/m^2, 2 doser per dygn i 2 dagar. (Patienter > 60 år får 2 000 mg/m^2.)
- Metotrexat ges i dosen 3 000 mg/m^2 i v, under 3 timmar, med kalciumfolinatrescue. (Patienter >60 år får 1 500 mg/m^2).

Andra alternativ för administration av högdos metotrexat och cytarabin kan också användas, såsom i Hyper-CVAD-protokollet. Tillägg av rituximab och etoposid (CHOEP) har också associerats med lägre risk för CNS-recidiv [63].

9.1.4.6 Primärt CNS-engagemang

Detta avser patienter med engagemang såväl inom som utanför CNS, men inte patienter med primärt CNS-lymfom. Bör behandlas med regim inkluderande högdos metotrexat som föreslagits under Burkittlymfom (BFM-2004 eller Hyper-CVAD) (+). För äldre patienter kan behandling ges med R-CHOP-21 med tillägg av metotrexat 3 000 mg/m^2 i v, under 3 timmar, dag 15, med kalciumfolinatrescue. Konsolidering med högdosbehandling med autologt stamcellsstöd kan också övervägas [64] (+).

9.1.4.7 Bulkig sjukdom

I MInT-studien[45] noterades att bulkig sjukdom utgjorde en prognostiskt ogynnsam faktor, varför dosintensifierad behandling (R-CHOP-14 x 6) rekommenderas för denna grupp, även vid aaIPI 0–1 (+).

9.1.4.8 Double-hit lymfom eller enbart MYC translokation

Patienter med translokation av *MYC* med eller utan translokation av *BCL2* (det senare benämnt s.k. double hit lymfom) bör erhålla behandling som vid Burkittlymfom (se kap 9.3)

9.1.4.9 Testisengagemang

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

9.2 Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom

Rekommenderad behandling:

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

>65 år: R-DA-EPOCH x 6 alt. R-CHOP-14 x 6 (+)

För denna grupp saknas randomiserade studier. Från retrospektiva studier noteras en fördel för dosintensiva regimer, såsom VACOP-B eller MACOP-B framför CHOP-21 [66-68]. Av toxicitetsskäl förordas dock de likaledes dosintensiva regimerna R-CHOEP-14, R-DA-EPOCH och R-CHOP-14. Inför behandlingsstart bör alltid övervägas om patienten kan inkluderas i en klinisk studie.

9.3 Burkittlymfom

Rekommenderad behandling

Samtliga patienter med Burkittlymfom bör få dosintensiv behandling inkluderande CNS-profylax. De regimer som rekommenderas i första hand är:

- BFM 2004 (barnlymfomprotokoll – förordas främst för patienter ≤50 år)
- Hyper-CVAD [69]
- Dosjusterad EPOCH – främst för patienter >50 år [70]

Dessa regimer bör ges med tillägg av rituximab (++) i samband med varje cykel [71].

Ovanstående regimer rekommenderas även för patienter med B-cellslymfom, intermediärt mellan Burkittlymfom och DLBCL, vilket bl. a. inkluderar s. k. double-hit lymfom (se Kapitel 5.3). Randomiserade studier för vuxna patienter med Burkittlymfom saknas. Vid >25% lymfomceller i benmärg

klassificeras sjukdomen som Burkittleukemi, och behandling sker enligt Nationellt vårdprogram för ALL.

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

Ovanstående regimer används beroende av lokala traditioner och förekomst av komplicerande sjukdomar. Behandlingsschemat vid BFM 2004 bestäms efter riskgruppering enligt BFM [72].

9.3.1 Riskgruppering enligt BFM (stadium enligt St Jude)

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

*nv: övre normalvärdesgränsen för S-LD.

9.3.2 Behandlingsschema för BFM 2004

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

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

9.4 HIV-associerat B-cellslymfom

Rekommendationer

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

Vid nyupptäckt eller okontrollerad HIV: överväg sc-EPOCH-RR [73].

Huruvida antiviral behandling ska fortgå under cytostatikabehandling är inte klarlagt.

Vid låga CD4-nivåer, <50, är evidensläget oklart avseende val av behandling, inklusive värdet av rituximab. I en randomiserad studie noterades högre grad av respons, men ingen förbättring av överlevnad med tillägg av rituximab till CHOP-21, troligen till följd av ökat antal infektioner, men denna studie utfördes under tidsperioden innan effektiv antiviral behandling fanns tillgänglig [74].

9.5 Primärt CNS lymfom

9.5.1 Primärbehandling för yngre patienter

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

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

Ett av nedanstående alternativ används som induktionsbehandling. Det finns ingen evidens för att rekommendera det ena alternativet före det andra. Valet avgörs av lokala traditioner och vad som anses mest gynnsamt för patienten.

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

9.5.1.1 Induktion

A. R-MPV

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

Behandlingen ges i 5-7 cykler, 5 cykler om CR uppnåtts vid denna tidpunkt. Cykelintervall 14 dagar [75](+++).
Ev it metotrexat 12 mg dag 8 – endast vid lymfomceller i likvor. Ges tills likvor är fri från lymfomceller.

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

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

B. MATRIX

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

Behandlingen ges med 3 veckors cykelintervall [76](+++), totalt 4 cykler. Stamcellsskörd efter cykel 3. Cykel 3 startas på en torsdag, dubbel dos G-CSF fr o m dag 6, skörd dag 12.

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

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

9.5.1.2 För patienter med PR eller CR efter induktion:

Högdosbehandling med autologt stamcellsstöd[77](+++)

- BCNU/thiotepa (BCNU 400 mg/m2 dag - 6, thiotepa 5 mg/kg x 2 dag -5 och -4)

9.5.1.3 Eventuell underhållsbehandling:

Påbörjas tidigast 2 månader efter högdosbehandling.

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

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

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

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

- R-MPV x 5 enligt ovan
- Detta efterföljs av Cytarabin 3 gram/m2 (max 6 gram), vid ålder >70 år: 2 gram/m2 (max 4 g) iv givet på 3 tim x 1 dag 1-2, 2 kurer med 3 veckors mellanrum. G-CSF-stöd rekommenderas, dag 6 – max dag 12
- Därefter strålbehandling, hela hjärnan samt bakre 2/3 av ögonbulben (WBRT), 1,8 Gy till 23,4 Gy[78]

B. Enligt NLG-PCNSL-studien för äldre [79](++)

Efter såväl alternativ A som B: underhållsbehandling med Temozolomid 150 mg/m2 dag 1-5, behandlingscykel 28 dagar, 12 månaders behandling

9.5.3 Primärbehandling för patienter som ej anses tåla högdos metotrexat

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

9.6 Att tänka på vid behandling av CNS-lymfom

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

10. RESPONSKRITERIER

Basen för responsbedömningen är sedan flera år Cheson-kriterierna, numera Lugano-kriterierna, som uppdaterades senast 2014 [80]. I dessa regleras också responser om man inte har tillgång till PET eller om man inte har utnyttjat det. Grunden för respons är att man initialt har gjort en korrekt utredning, inkluderande blodprovstagning, radiologi, anamnes, morfologi och benmärgsbiopsi.

10.1 PET i behandlingsutvärdering

- PET/CT eller CT bör genomföras i utvärderingen efter avslutad behandling. PET-CT är särskilt indicerat för patienter där tilläggsbehandling med cytostatika och eller strålbehandling bedöms ha kurativ potential, med kvarvarande resttumör (++++) [80].
- För värdering av PET rekommenderas att i klinisk rutin använda 5-punktsskalan (5PS) (Deauville-kriterierna), där negativ PET definieras som 5PS grad 1–3 och positiv PET som grad > 3[1]. 5PS grad 1-3 innebär således komplett remission(CR).Utlåtanden för PET-undersökningar vid lymfom bör därför alltid innehålla denna uppgift.
- För att minimera risken för falskt positiv PET bör PET utföras tidigast 6 veckor efter avslutad cytostatikabehandling och 8–12 veckor efter avslutad strålbehandling [81].
- Om PET är negativ vid behandlingsutvärdering (CR), föreslås endast uppföljning. Konsoliderande strålbehandling kan dock övervägas vid initialt bulkig sjukdom och vid skelettengagemang (se kap 9.1.4.1).
- Om PET är positiv bör biopsi, om möjligt öppen sådan, utföras. Vid positiv biopsi rekommenderas konsolidering med radioterapi eller högdosbehandling. Om biopsi inte är tekniskt genomförbar, kan istället en ny PET eller CT utföras 6 veckor senare.
- PET efter 1–3 cykler, för tidig värdering av tumörsvar, kan inte rekommenderas som standardförfarande [82] p.g.a. risk för falskt positiva fynd.

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

10.2 Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom

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

10.3 Komplett remission (CR)

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

Om PET utförts i responsbedömningen:

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

Om PET inte utförts i responsbedömningen:

- Alla lymfkörtlar ska ha minskat till normala och tvärdiametern får inte vara mer än 1,5 cm om den primära lymfkörteln var större. Om körteln var 1–1,5 cm i sin längsta diameter och mer än 1 cm i tvärdiametern måste tvärdiametern krympa till mindre än 1 cm.
- Vid förstorad mjälte och/eller lever före behandlingen:
  Mjälten/levern ska ha återgått till "normal" storlek och förekomsten av nodulära förändringar ska ha försvunnit.
  Observera att det är svårt att bedöma mjälten, dels vad som kan vara en normal storlek, dels oklar genes till vissa nodulära förändringar.
- Vid benmärgsengagemang före behandlingen:
  Ny representativ benmärgsbiopsi (>20 mm lång) ska tas och den ska vara normal, om oklar morfologi ska immunohistokemi göras.

Observera att begreppet CRu inte ska användas.

10.4 Partiell remission (PR)

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

- 50 % minskning av summan av produkten av två peripendikulära diametrar (SPD) av upp till 6 olika lymfkörtlar eller lymfkörtelkonglomerat från olika lokaler. Dessa ska inkludera mediastinum och buk, om de är engagerade.
- Ingen annan lymfkörtel får ha blivit större.
- För nodulära förändringar i mjälte och lever måste SPD minska med 50 %. Om solitär nodulus räcker det att den största diametern minskat med 50%.
- Avsaknad av mätbar sjukdom i andra extranodala manifestationer. Inga nya manifestationer får förekomma.
- Om PET är gjord ska den vara positiv, 5PS >3 i åtminstone en manifestation.

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

10.5 Relaps eller progressiv sjukdom (PD)

Relaps eller progressiv sjukdom ska anses föreligga om något följande kriterier är uppfyllt:

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

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

10.6 Stabil sjukdom (SD)

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

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

11. BEHANDLING AV ÅTERFALL

Rekommenderad behandling

Kurativ intention:

- DHAP, GDP, IKE, IME +/- rituximab
- Konsoliderande högdosbehandling med autologt stamcellsstöd

Remissionssyftande:

- GEMOX, Bendamustin, IKE, IME, +/- rituximab

Symtomlindrande:

- Lokal strålbehandling
- Klorambucil, steroider, etoposid

11.1 Kurativ intention

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

Vid kurativ intention bör andra linjens cytostatikabehandling ges, med DHAP, IKE, GDP eller IME. Detta gäller om patienten förväntas tolerera konsolidering med högdosbehandling med stamcellsstöd [83], d.v.s. ålder ≤ 70 år, där hänsyn också tas till funktionsstatus och förekomst av komplicerande sjukdomar (++++). Inför behandlingsstart bör också alltid övervägas om patienten kan inkluderas i en klinisk studie.

Om patienten fått rituximab > 6–12 månader före recidiv rekommenderas tillägg av detta (R-DHAP, R-IKE, R-GDP, etc) (+) [84].

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

Allogen stamcellstransplantation kan övervägas för patienter < 60 år med recidiv efter högdosbehandling i gott allmäntillstånd, och med minst 2–3 månaders förväntad remissionsduration.

11.2 Remissionssyftande behandling

Remissionssyftande behandling gäller för patienter som inte är aktuella för högdosbehandling, men som är i gott allmäntillstånd. Behandling kan då ges i form av kombinationscytostatikabehandling, såsom R-IKE, R-IME/IMVP-16, R-GEMOX, eller R-bendamustin. Inför behandlingsstart bör dessutom alltid övervägas om patienten kan inkluderas i en klinisk studie.

11.3 Symtomlindrande behandling

Som symtomlindrande behandling rekommenderas lågtoxisk cytostatikabehandling, exempelvis klorambucil, cyklofosfamid, trofosfamid, steroider, etoposid, var för sig eller i kombination. Ett annat alternativ är radioterapi – 4 Gy, med 2 Gy per fraktion. Vid otillräckligt svar på denna dos ges istället 30 Gy på 15 fraktioner

11.4 Behandling av recidiv i CNS

11.4.1 Recidiv begränsat till CNS

Behandling bör ges som vid primärt CNS-lymfom.

11.4.2 Recidiv samtidigt i CNS och systemiskt

DHAP – ev. alternerande med IKE, 5 cykler, samt i t behandling (+).

11.4.3 Konsolidering efter CNS-recidiv

Konsolidering med högdosbehandling med autologt stamcellsstöd hos patienter ≤ 70 år (+) föreslås vid dessa bägge ovanstående situationer. Thiotepa-baserad konditionering bör då användas (+) [85].

11.5 Burkittlymfom

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

11.6 Primärt CNS-lymfom

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

- Om långvarig remission kan tidigare metotrexatinnehållande behandling upprepas
- Ifosfamidinnehållande-regimer, t ex IKE
- Om ej tidigare givet, högdosbehandling med autologt stamcellsstöd.
- Ara C – innehållande regimer, om ej tidigare givet
- Temozolomid
- Strålbehandling WBRT 1,8 Gy x 22 om ej tidigare givet, alternativt 3 Gy x 10 eller 4 Gy x 5 beroende på patientens AT och förväntade överlevnad.
- Kortikosteroider

12. HEMOFAGOCYTERANDE LYMFOHISTIOCYTOS (HLH)

12.1 Bakgrund

Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH) är ett tillstånd som karaktäriseras av okontrollerad inflammation och kraftigt cytokinpåslag på basen av olika ärftliga eller förvärvade störningar i immunsystemet.
De vanligaste symtomen/fynden är feber, hepatosplenomegali och cytopenier. Tillståndet är mycket allvarligt och leder oftast till döden utan adekvat behandling.
Patogenesen vid HLH är inte fullständigt känd. En defekt i den cytotoxiska aktiviteten hos T-celler och makrofager/histiocyter är emellertid central. Defekten förorsakar en ökning av inflammatoriska cytokiner (IFN-γ, TNF-α, IL-6, IL-10, M-CSF m.fl.). En kraftig proliferation av defekta makrofager i benmärg leder till fagocytos av blodceller (erytrocyter, leukocyter, trombocyter). Fagocytos och cytokinpåslag leder till cytopenier i perifert blod. Makrofaginfiltration ses även i lever och mjälte vilket leder till organförstoring och ibland leverdysfunktion. Infiltration kan även ses i CNS, lymfkörtlar och hud.HLH förekommer i ärftlig form, men kan också utlösas av lymfom, andra maliginiteter, virusinfektioner (f. f .a. EBV, men även CMV, HSV, VZV) och ibland av bakteriella infektioner och svampar.

12.2 Kliniska och laboratoriemässiga kriterier för malignitetsassocierad HLH

1. Feber
2. Splenomegali
3. Cytopeni ≥ 2 cellinjer (ex anemi och trombocytopeni)
4. Minskad eller upphörd NK-cellsaktivitet (då denna ffa ses vid primär HLH, kan kriteriet uteslutas vid misstanke på malignitetsassocierad HLH)
5. Hypertriglyceridemi (faste-TG > 3 mmol/L) och/eller hypofibrinogenemi (fibrinogen < 1,5 g/L)
6. Ferritinstegring (≥ 2000 µg/L). Värden > 10 000 µg/L ger mycket stark indikation på HLH.
7. sCD25 ≥ 2400 U/mL (löslig IL-2-receptor)
8. Hemofagocytos vid histologisk/cytologisk undersökning av benmärg, cerebrospinalvätska eller lymfkörtlar

Fem av 8 kriterier krävs för diagnos. Ytterligare stöd för diagnosen är cerebrala symtom med måttlig pleocytos och/eller proteinstegring i likvor, förhöjda nivåer av transaminaser, bilirubin och LDH.

12.3 Behandling av lymfom-associerad HLH

Vid misstanke om HLH är det mycket viktigt att snabbt starta behandling och diagnostiken får inte dra ut på tiden. Det finns annars risk för att det HLH-associerade cytokinpåslaget inte går att bryta.

Det är eftersträvansvärt att initialt undvika långdragna penier, eftersom dessa kan leda till infektioner som stimulerar HLH. Enligt våra rekommendationer bör man därför vid fastställd lymfomdiagnos och hemofagocytos primärt behandla hemofagocytos och infektioner under 1-2 veckors tid och därefter gå över till aktuell cytostatikabehandling, som gärna får inkludera etoposid.

Ett koncept som prövats med framgång, är immunglobulinbehandling (IVIG) i kombination med högdos steroider under 5-7 dagar[86]. Till skillnad från det tidigare frekvent använda HLH-94 protokollet, vilket bl a inkluderar högdos etoposid, undviker man genom immunglobulinbehandling att kompromettera patientens immunförsvar, utan stärker istället detsamma.

Vår rekommendation är därför att inleda behandling med immunglobuliner och steroider enligt dosering nedan i 5-7 dagar. Om patienten därefter inte blir behandlingsbar med aktuell cytostatikaregim, eller tillståndet progredierar, rekommenderas övergång till etoposidbaserad behandling med utgångspunkt i HLH-protokollet under ytterligare 1-2 veckor (se nedan).

Om patienten däremot kraftigt försämras, kan behandling med hämmare av IL1, IL6 och sIL2R övervägas enligt instruktioner i följande stycke.

12.3.1 Primärbehandling av lymfom-associerad HLH

1. IVIG 0,4 g/kg en gång dagligen i 5-7 dagar
2. Dexametason 10 mg/m² p.o. dagl
3. Vid CD20 positiv tumör och/eller förekomst av EBV i plasma bör rituximab eller ofatumumab ges tillsammans med behandling i gängse veckodoser.

Denna behandling ges under 5-7 dagar (+). Vid otillräckligt svar, se nedan.

12.3.2 Vid otillräckligt svar på primärbehandling – behandling enligt HLH-94

1. Etoposid 50-100 mg/m² iv 2 ggr/vecka
2. Dexametason 10 mg/m² p.o. dagl
3. Metotrexat intratekalt max 2 gånger vid progressiva neurologiska symtom.
4. Vid CD20 positiv tumör och/eller förekomst av EBV i plasma bör rituximab eller ofatumumab ges tillsammans med behandling i gängse veckodoser.

Denna behandling ges under 1-2 veckor (++). Om inte dexametason finns snabbt tillgängligt; välj istället betametason (Betapred) i samma doser.

12.3.3 Behandling av svår lymfomassocierad HLH

För patienter som är intensivvårdspatienter eller som snabbt försämras i sin leverfunktion trots HLH-behandling, föreslås tillägg av anakinra och tocilizumab i nedan angiven dosering utan dröjsmål. Vid utebliven förbättring eller försämring efter 5 dagar görs tillägg av basiliximab. Anakinra ges dagligen under en veckas tid, medan tocilizumab och basiliximab ges som engångsdoser.

Då erfarenheten av kombinationen av dessa preparat är ytterst begränsad, bör särskilt lever-och benmärgsfunktion följas noggrant så väl under, som 6 månader efter behandling. Särskild uppmärksamhet bör riktas till de fall där behandlingen kombineras med cytostatika.

12.3.4 Sammanfattning förslag på tilläggsbehandling vid HLH

- Dag 1: Infusion tocilizumab som engångsdos(+)
- Dag 1-7: Anakinra s c x 2(+)
- Dag 5: Ställningstagande till engångsdos basiliximab(+)

12.3.5 Tocilizumab

Tocilizumab binder specifikt till både membranbundna och lösliga IL-6-receptorer (mIL-6R och sIL-6R). Tocilizumab har visats hämma sIL-6R- och mIL-6R-medierad signalering. IL-6 är en pleiotropisk pro-inflammatorisk cytokin som produceras av flera olika celltyper inklusive T- och B-celler, monocyter och fibroblaster. IL-6 är involverat i olika fysiologiska processer såsom T-cellsaktivering, induktion av immunoglobulinsekretion, induktion av syntes av hepatiska akutfasproteiner och stimulering av hematopoes.

Tocilizumab kan reaktivera virusinfektioner och ska ej ges vid tidgare eller pågående viral hepatit.

Då tocilizumab kan leda till bukperforation bör man följa laktatnivåer i två veckor efter administration hos dessa patienter.

Biverkningar:

- Normaliserat CRP oavsett infektionsstatus.
- Bukperforation/divertikelruptur med enbart måttliga symptom
- Leukopeni
- Slemhinnepåverkan/mucosit
- Stegrade levervärden

Dosering:

8 mg/kg (maxdos 800 mg) ges som infusion i 100 ml NaCl under 1 timme. Ingen premedicinering behövs. Ges som engångsdos.

12.3.6 Anakinra

Anakinra neutraliserar den biologiska aktiviteten för interleukin-1α (IL-1α) och interleukin-1β (IL-1β) genom att kompetitivt hämma deras bindning till interleukin-1-receptorer av typ I (IL-1RI). Interleukin-1 (IL-1) är en essentiell proinflammatorisk cytokin som medierar många cellulära responser.

Anakinra ska ej ges vid latent tuberkulos och endast efter övervägande till patienter med tidigare eller pågående viral hepatit.

Dosering:

100 mg x 2 som sc inj i engångsspruta, normalt under 7 dagars tid.

Biverkningar:

- Reaktion vid instickssstället
- Neutropeni

12.3.7 Basiliximab

Basiliximab binder till IL-2 receptorn (CD25). Därmed förhindras bindning av IL-2 som är den kritiska signalsubstansen för T-cellsproliferation i det cellulära immunsvaret. Fullständig och jämn blockering av IL-2receptorn upprätthålls så länge serumnivån av basiliximab överstiger 0,2 µg/ml (vilket normalt varar i upp till 4–6 veckor efter administrering). In vitro studier med human vävnad indikerar att basiliximab endast binder till aktiverade lymfocyter och till makrofager/monocyter.

Basiliximab har indikationen profylax mot akut avstötningsreaktion efter allogen de novo transplantation av njure hos vuxna patienter och barn. Det skall då användas tillsammans med ciklosporin och kortikosteroidbaserad immunsuppression eller i trippelregim för immunsuppressiv underhållsbehandling.

Dosering:

Standarddos är 40 mg iv, givet som bolus eller infusion under 20 till 30 minuter. Ges som engångsdos. Patienten ska stå på immunsuppressiv behandling med minst högdos steroider vid administrationstillfället.

Biverkningar:

- Immunsuppression
- Överkänslighetsreaktioner

12.3.8 Fortsatt HLH-behandling:

Under fortsatt etoposidinnehållande cytostatikabehandling, bör underhållsdos av IVIG, 0,4 mg/kg, ges som engångsdos var 4:e vecka. Steroider bör ges i individualiserade doser.En vanlig HLH-relaterad dödsorsak är djupa svampinfektioner och därför bör intensiv svampprofylax sättas in i ett tidigt skede.

Allogen benmärgstransplantation bör övervägas på vida indikationer. Ett riktmärke kan vara okontrollerad hemofagocytos under mer än en månad.

12.3.9 Uppföljning av HLH

Inneliggande vård:

- Dagligen: Hb, Vita, TPK, neutro, CRP
- Varannan dag: ASAT, ALAT, ALP, GT, bilirubin, ferritin, fibrinogen, LD, faste-triglycerider
- En gång/v: s-IL2R,

Hemmavarande patient:

- Måndagar och torsdagar: Hb, Vita, TPK, neutro, CRP, ASAT, ALAT, ALP, GT, bilirubin, ferritin
- Måndagar: fibrinogen, faste-triglycerider, s-IL2R, LD

13. EGENVÅRD

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

13.1 Infektionskänslighet

Allmänna råd till patient och närstående för att undvika infektion:

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

13.2 Munhygien

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

13.3 Fysisk aktivitet

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

13.4 Hud

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

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

13.5 Vaccinationer

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

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

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

Om man fått eller får behandling inkluderande rituximab, saknar vaccinationer dock effekt under 6 månader efter avslutad rituximabbehandling [87].

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

13.6 Feber

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

14. UPPFÖLJNING

Vid uppföljning efter avslutad behandling får man skilja mellan olika målsättningar med besöken:

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

Alla dessa aspekter är viktigast under den första tiden efter avslutad behandling och har i stort sett försvunnit två år efter avslutad behandling. Efter två år är risken för återfall av DLBCL ca 8% och överlevnaden för patienter som är utan återfall efter två år är densamma som för normalbefolkningen [88].

Rekommenderade återbesök för patienter i komplett remission:

- Första året
  - efter genomförd responsutvärdering - ca 8 veckor efter avslutad behandling
  - därefter var tredje månad
- Andra året
  - var sjätte månad
- Följande år
  - Patienter som fått strålbehandling mot halsen: kontroller av S-TSH årligen i 10 år.
  - Kvinnor <30 år, som fått strålbehandling mot thorax: mammografi var 18:e månad med start 10 år efter avslutad primärbehandling tills ordinarie mammografikontroller tar vid.
  - Övriga patienter: patienten får själv kontakta behandlande enhet vid misstanke om återfall

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

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

15. UNDERSTÖDJANDE VÅRD

15.1 Blodprodukter

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

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

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

Erytrocyter ges i enlighet med lokala riktlinjer.

15.2 Infektionsprofylax

15.2.1 Infektionsprofylax efter högdosterapi

För handläggning av transplanterade patienter hänvisas till lokala transplantationsriktlinjer.

15.2.2 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) [89]. Behandlingen och monitoreringen bör pågå minst 6 månader efter avslutad behandling (+++). Vid HBsAg+ bör profylaktisk behandling initieras i samråd med hepatitspecialist.

15.2.3 Herpesvirus

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

15.2.4 Pneumocystis jiroveci

Profylax med trim-sulfa (ex. Bactrim forte® med dosen 1x1 må, on, fr, alt 1x2 mån, tors, alt. Bactrim® 1x1, i enlighet med dosrekommendation från ECIL5) rekommenderas vid behandling medR-CHOP-14 eller R-CHOEP-14 [90], och även i andra situationer där långvarig steroidbehandling givits. Behandlingen bör fortgå minst 1 månader efter avslutad behandling. Vid

överkänslighet för trimetoprim eller sulfa kan inhalation med pentamidin 1 ggr/månad övervägas. Atovakvon har inte samma dokumentation för profylaxindikation men bör, om det ändå ges, ordineras i behandlingsdos.

15.2.5 Allmän svampprofylax (candida etc.)

Rekommenderas inte.

15.2.6 G-CSF

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

15.3 Infektionsbehandling

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

15.4 Tumörlyssyndromprofylax

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

I de flesta fall kan TLS undvikas genom god hydrering samt insättande av allopurinol dagen före start av cytostatikabehandling. Genomgående bör allopurinol enbart ges under den första behandlingscykeln. Allopurinol bör dock minimeras vid behandling med bendamustin på grund av en, vid denna kombination, förhöjd risk för Steven-Johnsons syndrom [91].

Vid mycket hög risk för TLS, i första hand vid Burkittlymfom rekommenderas profylaktisk användning av rasburikas (Fasturtec®) med dosering i enlighet med lokala riktlinjer. Rasburikas bör även övervägas vid DLBCL med hög proliferation och njurengagemang/påverkad njurfunktion eller förhöjt S-Urat, S-Fosfat eller S-Kalium [92].

15.5 Handläggning av biverkningar relaterade till rituximab

15.5.1 Sen neutropeni (LON)

Efter kombinationsbehandling med rituximab och cytostatika har sena neutropenier, ”late onset neutropenia” (LON), blivit ett allt mer uppmärksammat problem. LON (neutrofiler < 1.0 x 10^9/l) diagnosticeras hos 10–20% av behandlade patienter. Mediantiden för debut av LON är 3 månader (1–6 månader) efter avslutad behandling. LON är oftast ofarligt och spontant övergående [93]. Om grav neutropeni uppträder (<0.2 x 10^9/l) rekommenderas enstaka doser med G-CSF (+).

15.5.2 Rituximab-inducerade interstitiella lungförändringar (R-ILD)

Enstaka fall av interstitiella lungförändringar har rapporterats i samband med rituximab. Om progredierande andfåddhet uppstår utan infektion/lungembolism bör behandlingen med rituximab avbrytas och högdos steroider ges [94] (+).

15.5.3 Akuta transfusionsreaktioner

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

16. PALLIATIV VÅRD OCH INSATSER

Här omtalas endast de palliativa insatser som är speciella för patienter med aggressiva lymfom. I övrigt hänvisar vi till Nationellt vårdprogram för palliativ vård: http://cancercentrum.se/sv/Vardprogram/Palliativ-vard/

Patienter som inte bedöms vara aktuella för kurativ behandling bör erbjudas palliativ vård där målen är bästa möjliga livskvalitet och minimerat behov av sjukhusvård samt i vissa fall även en förhoppning om en något förlängd överlevnad. Patienter där syftet med vården enbart är att lindra symtom och inte inkluderar tumörbehandling kan skötas av antingen onkologi- eller hematologimottagning, kommunal hemsjukvård och primärvård eller specialiserad palliativ vårdenhet. Det varierar runtom i landet i vilken grad man kan ge blod- eller trombocyttransfusioner inom hemsjukvård eller specialiserad palliativ vård i hemmet. Lokala rutiner får gälla. Ett informativt samtal om vårdens inriktning ska ske med patienten och närstående (brytpunktssamtal till vård i livets slutskede), vilket ska dokumenteras i journalen.

16.1 Palliativ behandling av aggressiva B-cellslymfom

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

Exempel på palliativa cytostatikaregimer är p o klorambucil, p o cyklofosfamid, p o trofosfamid, med eller utan tillägg av steroider och/eller p o etoposid, alternativt regimer med lågdos doxorubicin. Effekten värderas i första hand avseende lindring av sjukdomassocierade symtom. För att höja livskvaliteten kan det vara aktuellt att ge blodtransfusioner. Ett riktmärke för detta kan vara uttalad trötthet i kombination med Hb <90 g/L. Trombocyttransfusioner bör i regel begränsas till att ges vid blödning.

17. UNDERLAG FÖR NIVÅSTRUKTURERING

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

Behandling med högdos metotrexat (Burkittlymfom, CNS lymfom, CNS-profylax) samt stamcellstransplantation bör begränsas till specialiserade enheter, i allmänhet universitetssjukhus.
Minimikrav för att bedriva diagnostik och behandling av patienter med aggressiva B-cellslymfom anser vi vara följande:

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

18. KVALITETSREGISTER

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

18.1 Syfte och mål

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

18.2 Innehåll

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

18.2.1 Inklusionskriterier

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

18.2.2 Exklusionskriterier

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

19. KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER

Kvalitetsindikator	**Målnivå**
Täckningsgrad i Svenska lymfomregistret.	≥ 95 %
Anmälningsblanketter inrapporterade i registret 3 månader efter diagnosdatum.	≥ 80 %
Andel patienter i kliniska prövningar avseende primärbehandling.	≥ 10 % av patienterna
Överlevnad efter 2 år för patienter <60 år	≥ 80 %
Andel där kirurgisk biopsi utförts för diagnostik	> 75%

Ledtider är också viktiga kvalitetsmått. För detaljer kring dessa hänvisas till Standardiserat Vårdförlopp för Lymfom.

Ovanstående indikatorer har beslutats av Svenska Lymfomgruppen.

20. REFERENSER

1. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood 2010;116:3724-3734.
2. van Leeuwen MT, Turner JJ, Joske DJ, et al. Lymphoid neoplasm incidence by WHO subtype in Australia 1982-2006. Int J Cancer 2014;135:2146-2156.
3. Szekely E, Hagberg O, Arnljots K, et al. Improvement in survival of diffuse large B-cell lymphoma in relation to age, gender, International Prognostic Index and extranodal presentation: a population based Swedish Lymphoma Registry study. Leukemia & lymphoma 2014.
4. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood 2006;107:265-276.
5. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2006;15:2069-2077.
6. Goldin LR, Landgren O, Kristinsson SY, et al. Infection in infancy and subsequent risk of developing lymphoma in children and young adults. Blood 2011;117:1670-1672.
7. Morton LM, Hartge P, Holford TR, et al. Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (interlymph). Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2005;14:925-933.
8. Hagner PR, Mazan-Mamczarz K, Dai B, et al. Alcohol consumption and decreased risk of non-Hodgkin lymphoma: role of mTOR dysfunction. Blood 2009;113:5526-5535.
9. Larsson SC, Wolk A. Obesity and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. Int J Cancer 2007;121:1564-1570.
10. 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;47:2422-2430.
11. Altieri A, Bermejo JL, Hemminki K. Familial risk for non-Hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative malignancies by histopathologic subtype: the Swedish Family-Cancer Database. Blood 2005;106:668-672.
12. Goldin LR, Bjorkholm M, Kristinsson SY, et al. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. British journal of haematology 2009;146:91-94.
13. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and

provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. Blood 2013;122:61-67.
14. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 2000;403:503-511.
15. Visco C, Li Y, Xu-Monette ZY, et al. Comprehensive gene expression profiling and immunohistochemical studies support application of immunophenotypic algorithm for molecular subtype classification in diffuse large B-cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. Leukemia 2012;26:2103-2113.
16. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 1993;329:987-994.
17. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood 2007;109:1857-1861.
18. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010;28:2373-2380.
19. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood 2014;123:837-842.
20. Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. N Engl J Med 2008;359:2313-2323.
21. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 2004;103:275-282.
22. Gutierrez-Garcia G, Cardesa-Salzmann T, Climent F, et al. Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. Blood 2011;117:4836-4843.
23. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. J Clin Oncol 2011;29:200-207.
24. Ott G, Ziepert M, Klapper W, et al. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. Blood 2010;116:4916-4925.
25. Seki R, Ohshima K, Fujisaki T, et al. Prognostic impact of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. Cancer science 2009;100:1842-1847.

26. Culpin RE, Sieniawski M, Angus B, et al. Prognostic significance of immunohistochemistry-based markers and algorithms in immunochemotherapy-treated diffuse large B cell lymphoma patients. Histopathology 2013;63:788-801.
27. Batlle-Lopez A, Gonzalez de Villambrosia S, Francisco M, et al. Stratifying diffuse large B-cell lymphoma patients treated with chemoimmunotherapy: GCB/non-GCB by immunohistochemistry is still a robust and feasible marker. Oncotarget 2016;7:18036-18049.
28. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2--associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Blood 2003;101:4279-4284.
29. Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. J Clin Oncol 2010;28:3360-3365.
30. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. Blood 2009;114:3533-3537.
31. Green TM, Nielsen O, de Stricker K, et al. High levels of nuclear MYC protein predict the presence of MYC rearrangement in diffuse large B-cell lymphoma. Am J Surg Pathol 2012;36:612-619.
32. Horn H, Ziepert M, Becher C, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2013;121:2253-2263.
33. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol 2012;30:3452-3459.
34. Cox MC, Nofroni I, Laverde G, et al. Absolute lymphocyte count is a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol 2008;141:265-268.
35. Vaidya R, Witzig TE. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. Ann Oncol 2014.
36. Jardin F, Delfau-Larue MH, Molina TJ, et al. Immunoglobulin heavy chain/light chain pair measurement is associated with survival in diffuse large B-cell lymphoma. Leukemia & lymphoma 2013;54:1898-1907.
37. Maurer MJ, Micallef IN, Cerhan JR, et al. Elevated serum free light chains are associated with event-free and overall survival in two independent cohorts of patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2011;29:1620-1626.
38. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, 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;40:675-683.

39. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. Fertility and sterility 2006;86:70-80.
40. 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:S50-54.
41. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. Fertility and sterility 2004;81:342-348.
42. Vermaete N, Wolter P, Verhoef G, et al. Physical activity, physical fitness and the effect of exercise training interventions in lymphoma patients: a systematic review. Annals of hematology 2013;92:1007-1021.
43. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002;346:235-242.
44. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2006;24:3121-3127.
45. Nickenig C, Dreyling M, Hoster E, et al. Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Cancer 2006;107:1014-1022.
46. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1998;339:21-26.
47. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol 2008;9:105-116.
48. Sonneveld P, van Putten W, Holte H, et al. Intensified CHOP with Rituximab for Intermediate or High-Risk Non-Hodgkin's Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial in Elderly Patients by the Dutch HOVON and Nordic Lymphoma Groups. Blood 2005;106:Abstract 16.
49. Cunningham D, Smith P, Mouncey P, et al. R-CHOP14 versus R-CHOP21: Result of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma (abstract 8000). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2011;29.

50. Delarue R, Tilly H, Salles G, et al. R-CHOP14 Compared to R-CHOP21 in Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of the Interim Analysis of the LNH03-6B GELA Study (Abstract 406). Blood 2009;114.
51. Recher C, Coiffier B, Haioun C, et al. A Prospective Randomized Study Comparing Dose Intensive Immunochemotherapy with R-ACVBP vs Standard R-CHOP In Younger Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). Groupe d'Etude Des Lymphomes De l'Adulte (GELA) Study LNH03-2B. ASH Annual Meeting. Orlando; 2010.
52. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med;369:1681-1690.
53. Held G, Zeynalova S, Murawski N, et al. Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology;31:4115-4122.
54. Held G, Murawski N, Ziepert M, et al. Role of Radiotherapy to Bulky Disease in Elderly Patients With Aggressive B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2014.
55. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood;116:5103-5110.
56. van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, et al. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. The Cochrane database of systematic reviews 2009:CD005008.
57. Moccia A, Schaff K, Hoskins P, et al. R-CHOP with Etoposide Substituted for Doxorubicin (R-CEOP): Excellent Outcome in Diffuse Large B Cell Lymphoma for Patients with a Contraindication to Anthracyclines. ASH Annual Meeting. New Orleans; 2009. p 408.
58. Hasselblom S, Stenson M, Werlenius O, et al. Improved outcome for very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma in the immunochemotherapy era. Leuk Lymphoma 2012;53:394-399.
59. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol;12:460-468.
60. Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, et al. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma--a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2007;18:149-157.
61. van Besien K, Ha CS, Murphy S, et al. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. Blood 1998;91:1178-1184.

62. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. Blood 2003;102:4284-4289.
63. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, et al. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: An analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group (DSHNHL). Blood 2009.
64. Kasamon YL, Jones RJ, Piantadosi S, et al. High-dose therapy and blood or marrow transplantation for non-Hodgkin lymphoma with central nervous system involvement. Biol Blood Marrow Transplant 2005;11:93-100.
65. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. N Engl J Med;368:1408-1416.
66. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2006;17:123-130.
67. Todeschini G, Secchi S, Morra E, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. Br J Cancer 2004;90:372-376.
68. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. Haematologica 2002;87:1258-1264.
69. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2006;106:1569-1580.
70. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. N Engl J Med 2013;369:1915-1925.
71. Wasterlid T, Brown PN, Hagberg O, et al. Impact of chemotherapy regimen and rituximab in adult Burkitt lymphoma: a retrospective population-based study from the Nordic Lymphoma Group. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO;24:1879-1886.
72. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. Blood 2005;105:948-958.
73. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2010;115:3017-3024.

74. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. Blood 2005;106:1538-1543.
75. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. Blood 2015;125:1403-1410.
76. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. The Lancet Haematology 2016;3:e217-227.
77. Illerhaus G, Muller F, Feuerhake F, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. Haematologica 2008;93:147-148.
78. Shah GD, Yahalom J, Correa DD, et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2007;25:4730-4735.
79. Pulczynski EJ, Kuittinen O, Erlanson M, et al. Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating induction and introducing temozolomide maintenance: results from a phase II study by the Nordic Lymphoma Group. Haematologica 2015;100:534-540.
80. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2014.
81. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of Positron Emission Tomography for Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2007.
82. Terasawa T, Lau J, Bardet S, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2009;27:1906-1914.
83. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1995;333:1540-1545.

84. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2005;23:4117-4126.
85. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Societe Francaise de Greffe de Moelle Osseuse-Therapie Cellulaire. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2008;26:2512-2518.
86. Rajajee S, Ashok I, Manwani N, et al. Profile of hemophagocytic lymphohistiocytosis; efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. Indian journal of pediatrics 2014;81:1337-1341.
87. Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, 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;118:6769-6771.
88. Maurer MJ, Ghesquieres H, Jais JP, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2014;32:1066-1073.
89. Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2009;27:605-611.
90. Brusamolino E, Rusconi C, Montalbetti L, et al. Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity. Haematologica 2006;91:496-502.
91. Fallon MJ, Heck JN. Fatal Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis induced by allopurinol-rituximab-bendamustine therapy. Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners 2014.
92. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. Br J Haematol 2010;149:578-586.
93. Lai GG, Lim ST, Tao M, et al. Late-onset neutropenia following RCHOP chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma. American journal of hematology 2009.
94. Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. American journal of hematology 2007;82:916-919.



Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan ÅÅÅÅ-MM-DD.