

T-cellslymfom

Nationellt vårdprogram

2017-05-16 Version: 1.0

Versionshantering

| Datum | Beskrivning av förändring |
|------------|---|
| 2017-05-16 | Version 1.0. Fastställd av RCC i samverkan. |
| | |

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2017-05-16.

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 T-cellscancer 2017

ISBN: 978-91-87587-68-9

Maj 2017

Innehållsförteckning

| | |
|---|-----------|
| Kapitel 1 | |
| Sammanfattning | 7 |
| Kapitel 2 | |
| Inledning | 8 |
| 2.1. Vårdprogrammets giltighetsområde | 8 |
| 2.2. Standardiserat vårdförlopp | 8 |
| 2.3. Evidensgradering | 8 |
| Kapitel 3 | |
| Mål med vårdprogrammet | 10 |
| Kapitel 4 | |
| Bakgrund och orsaker | 11 |
| Kapitel 5 | |
| Primär prevention | 13 |
| 5.1. Levnadsvanor | 13 |
| Kapitel 6 | |
| Symtom och tidig utredning | 14 |
| 6.1. Ärfthlighet..... | 14 |
| 6.2. Symtom och kliniska fynd..... | 14 |
| 6.3. Ingång till standardiserat vårdförlopp | 14 |
| 6.4. Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke | 14 |
| Kapitel 7 | |
| Diagnostik | 15 |
| 7.1. Utredning enligt standardiserat vårdförlopp..... | 15 |
| 7.2. Utredning | 15 |
| 7.2.1. Radiologisk utredning..... | 15 |
| 7.2.2. Övrig utredning | 16 |
| 7.2.3. Performance status (WHO/ECOG)..... | 16 |
| 7.3. Diagnosbesked | 16 |
| Kapitel 8 | |
| Kategorisering av tumören | 18 |
| 8.1. Patologins roll i den diagnostiska processen..... | 18 |
| 8.2. Klassificering av tumören | 18 |
| 8.2.1. Patologi | 18 |
| 8.2.1.1. T-lymfoblastlymfom (T-LBL) och leukemi (T-ALL) | 18 |
| 8.2.1.2. Perifert T-cellslymfom UNS | 19 |
| 8.2.1.3. Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom..... | 20 |
| 8.2.1.4. Follikulärt T-hjälparlymfom..... | 20 |
| 8.2.1.5. ALK-positivt storcelligt anaplastiskt lymfom..... | 21 |
| 8.2.1.6. ALK-negativt storcelligt anaplastiskt lymfom..... | 22 |
| 8.2.1.7. ALK-negativt storcelligt anaplastiskt lymfom associerat med bröstimplantat..... | 22 |

| | |
|--|----|
| 8.2.1.8. Extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ | 23 |
| 8.2.1.9. Enteropatiassocierat T-cellslymfom | 23 |
| 8.2.1.10. Monomorft epiteliotrop intestinalt T-cellslymfom | 24 |
| 8.2.1.11. Indolent T-lymfoproliferativ sjukdom i gastrointestinalkanalerna | 24 |
| 8.2.1.12. Hepatospleniskt T-cellslymfom | 24 |
| 8.2.1.13. Subkutant pannikulitliknande T-cellslymfom | 25 |
| 8.2.1.14. T-cellsprolymfocytisk leukemi | 25 |
| 8.2.1.15. Granulär lymfatisk T-cellsleukemi (T-LGL-leukemi) | 26 |
| 8.2.1.16. Kronisk NK-lymfoproliferativ sjukdom (CLPD-NK) | 26 |
| 8.2.1.17. Aggressiv NK-cellsleukemi | 27 |
| 8.2.1.18. Systemisk EBV-positiv lymfom hos ungdomar och barn | 27 |
| 8.2.1.19. Kronisk aktiv EBV-infektion hos ungdomar och barn | 27 |
| 8.2.1.20. Adult T-cellsleukemi eller -lymfom | 28 |

Kapitel 9

Stadieindelning och prognosfaktorer 29

| | |
|-------------------------------------|----|
| 9.1. Stadieindelning | 29 |
| 9.2. Kliniska prognosfaktorer | 29 |

Kapitel 10

Multidisciplinär konferens 31

Kapitel 11

Primär behandling 32

| | |
|--|----|
| 11.1. PTCL UNS, ALCL ALK-negativ och AITL | 32 |
| 11.2. Specialfall: ALK-positiv ALCL | 33 |
| 11.2.1. Adult T-cellsleukemi eller -lymfom | 33 |
| 11.2.2. Granulär lymfatisk leukemi och kronisk NK-lymfoproliferativ sjukdom (LGL-leukemi) | 34 |
| 11.2.3. Bröstimplantat-associerat ALCL (BIA-ALCL) | 34 |
| 11.2.4. Hepatospleniskt T-cellslymfom | 35 |
| 11.2.5. Subkutant pannikulitliknande T-cellslymfom | 35 |
| 11.2.6. Enteropatiassocierat T-cellslymfom (EATL) och monomorft epiteliotrop intestinalt T-cellslymfom | 35 |
| 11.2.7. Extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ: lokaliserad sjukdom i och kring näskaviteten | 36 |
| 11.2.8. Extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ: lokaliserad sjukdom utanför näskaviteten | 36 |
| 11.2.9. Extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ: avancerad sjukdom | 37 |
| 11.2.10. T-PLL | 37 |
| 11.3. Primärbehandling T-LBL | 38 |

Kapitel 12

Hemofagocyterande lymfocytos (HLH) 40

| | |
|---|----|
| 12.1. Bakgrund | 40 |
| 12.2. Kliniska och laboriemässiga kriterier för malignitetsassocierad HLH | 40 |
| 12.3. Behandling av lymfomassocierad HLH | 41 |

Kapitel 13

Responskriterier 42

| | |
|--|----|
| 13.1. Inledning | 42 |
| 13.2. PET i behandlingsutvärdering | 42 |
| 13.3. Komplet remission (CR) | 42 |
| 13.4. Partiell remission (PR) | 43 |
| 13.5. Relaps eller progressiv sjukdom (PD) | 43 |
| 13.6. Stabil sjukdom (SD) | 44 |

| | |
|--|-----------|
| Kapitel 14 | |
| Behandling av återfall | 45 |
| 14.1. Kurativ intention | 45 |
| 14.1.1. PTCL UNS, AITL och EATL..... | 45 |
| 14.1.2. ALK-positivt ALCL och ALK-negativt ALCL | 45 |
| 14.2. Recidivbehandling T-LBL | 46 |
| 14.3. Palliativ intention | 46 |
| 14.3.1. Symtomlindrande behandling | 47 |
| 14.4. CNS-recidiv | 47 |
| Kapitel 15 | |
| Understödjande vård..... | 48 |
| 15.1. Blodprodukter..... | 48 |
| 15.2. Infektionsprofylax | 48 |
| 15.2.1. Infektionsprofylax efter högdosbehandling med stamcellsstöd..... | 48 |
| 15.2.2. Hepatit B..... | 48 |
| 15.2.3. Herpesvirus | 48 |
| 15.2.4. Pneumocystis jiroveci..... | 48 |
| 15.2.5. Allmän svampprofylax (candida etc.)..... | 49 |
| 15.2.6. G-CSF | 49 |
| 15.3. Infektionsbehandling | 49 |
| 15.4. Tumörlyssyndrom-profylax | 49 |
| 15.5. Akuta transfusionsreaktioner | 49 |
| Kapitel 16 | |
| Palliativ vård och insatser | 50 |
| 16.1. Inledning | 50 |
| 16.2. Palliativ behandling av aggressiva T-cellslymfom..... | 50 |
| Kapitel 17 | |
| Omvårdnad och rehabilitering..... | 51 |
| 17.1. Lagstöd..... | 51 |
| 17.2. Kontaktsjuksköterska | 51 |
| 17.3. Min vårdplan | 51 |
| 17.4. Aktiva överlämningar..... | 51 |
| 17.5. Löpande cancerrehabilitering | 52 |
| 17.5.1. Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående | 52 |
| 17.5.2. Grundläggande och specialiserad rehabilitering..... | 52 |
| 17.6. Sexualitet | 52 |
| 17.7. Fertilitetsbesparande åtgärder | 53 |
| 17.7.1. Kvinnor | 53 |
| 17.7.2. Män | 53 |
| 17.8. Fysisk aktivitet..... | 53 |
| 17.9. Hygien och isolering..... | 54 |
| 17.10. Munvård..... | 54 |
| 17.11. Nutrition | 55 |
| 17.12. Skötsel av central infart till blodkärl | 55 |
| 17.13. Psykosocialt stöd | 55 |
| 17.14. Information om biverkningar | 55 |
| 17.14.1. Alopeci – håravfall | 55 |
| 17.14.2. Fatigue | 56 |

| | |
|--|----|
| 17.14.3. Kognitiv funktionsnedsättning | 56 |
| 17.14.4. Benmärgspåverkan | 56 |
| 17.14.5. Neuropati | 56 |
| 17.14.6. Illamående | 56 |

Kapitel 18

Egenvård..... 57

| | |
|--|----|
| 18.1. Inledning | 57 |
| 18.2. Infektionskänslighet..... | 57 |
| 18.3. Munhygien | 57 |
| 18.4. Fysisk aktivitet..... | 57 |
| 18.5. Hud | 57 |
| 18.6. Mage och tarm | 58 |
| 18.7. Vaccinationer | 58 |
| 18.8. Feber | 58 |
| 18.9. Nationella riktlinjer..... | 58 |
| 18.10. Rökning..... | 58 |
| 18.11. Komplementär och alternativ medicin | 58 |
| 18.12. Alkohol..... | 58 |

Kapitel 19

Uppföljning 59

Kapitel 20

Underlag för nivåstrukturering..... 60

Kapitel 21

Kvalitetsregister 61

| | |
|-----------------------------------|----|
| 21.1. Syfte | 61 |
| 21.2. Innehåll | 61 |
| 21.2.1. Inklusionskriterier..... | 61 |
| 21.2.2. Exklusionskriterier | 61 |

Kapitel 22

Kvalitetsindikatorer och målnivåer 62

Kapitel 23

Referenser 63

Kapitel 24

Förslag på fördjupning 71

Kapitel 25

Vårdprogramgruppen..... 72

| | |
|--|----|
| 25.1. Vårdprogramgruppens sammansättning | 72 |
| 25.2. Vårdprogramgruppens medlemmar..... | 72 |
| 25.3. Jäv och andra bindningar | 72 |
| 25.4. Vårdprogrammets förankring..... | 73 |

KAPITEL 1

Sammanfattning

I Sverige insjuknar årligen ca 100 personer i någon typ av T-cellslymfom. Detta är alltså en ovanlig tumörtyp som dessutom kan delas upp i mer än 10 olika subtyper, vilka sinsemellan är väldigt olika vad gäller klinisk presentation, mikroskopisk bild och prognos. Enstaka subtyper av T-cellslymfom är att betrakta som indolenta, men de flesta är aggressiva och prognosen är sämre än vid aggressiva B-cellslymfom. Vid de vanligaste formerna lever färre än hälften av patienterna efter 5 år trots behandling som syftar till bot.

Nya läkemedel kan framöver förbättra behandlingsresultaten, och vår målsättning med detta vårdprogram är att alla patienter i Sverige ska ha tillgång till samma behandlingsmöjligheter oavsett bostadsort. Behandlingsregimerna som nämns i vårdprogrammet finns, med få undantag, i det nationella regimbiblioteket på: <http://regimbiblioteket.cancercentrum.se/>

NOPHO-protokollet som beskrivs i kapitlet om T-lymfoblastlymfom är lösenordsskyddat och tillgängligt för centra som behandlar akut lymfatisk leukemi.

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



KAPITEL 2

Inledning

2.1. Vårdprogrammets giltighetsområde

Programmet gäller för patienter som fyllt 18 år och täcker följande sjukdomar:

- perifer T-cellslymfom (PTCL)
 - perifert T-cellslymfom UNS (PTCL UNS)
 - storcelligt anaplastiskt T-cellslymfom (ALCL),
ALK-positivt eller ALK-negativt (anaplastic lymphoma kinase)
 - angioimmunoblastiskt T-cellslymfom (AITL)
 - bröstimplantatassocierat storcelligt anaplastiskt ALK-negativt T-cellslymfom (BIA-ALCL)
 - intestinala T-cellslymfom (inkluderande enteropatiassocierat T-cellslymfom, EATL)
 - heptospleniskt T-cellslymfom (HSTL)
- extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ (ENKTL)
- T-lymfoblastlymfom (T-LBL)
- granulär lymfatisk T-cellsleukemi (T-LGL)
- T-prolymfocyt-leukemi (T-PLL)
- adult T-cellslymfom/-leukemi (ATLL).

Dessutom ingår några ytterligare ovanliga entiteter som beskrivs i [patologiavsnittet](#). För primärt kutana lymfom hänvisas till separat vårdprogram för hudlymfom.

2.2. Standardiserat vårdförlopp

För maligna lymfom finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget som gäller från och med år 2016.

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

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också laddas ned i sin helhet från [RCC:s webbplats](#).

2.3. Evidensgradering

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

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

Starkt vetenskapligt underlag (++++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studie har låg kvalitet eller studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet här:

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



KAPIEL 3

Mål med vårdprogrammet

Målsättningen med detta dokument är att definiera en standardbehandling och övrigt omhändertagande av vuxna patienter med T-cellslymfom av olika subtyper. Vårdprogrammet omfattar både huvudsakligen nodala (utgående från lymfkörtlar) och extranodala lymfom, såväl aggressiva som indolenta, men inte primära hudlymfom, vilka omfattas av separat vårdprogram.

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

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

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

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

T-cellslymfom är ett samlingsnamn för en rad sjukdomar med sinsemellan varierande och delvis distinkt skilda kliniska symtom. Ett flertal av sjukdomarna är aggressiva lymfom medan ett fåtal har ett mer indolent förlopp. För ytterligare detaljer kring klassificeringen av de olika typerna av T-cellslymfom hänvisas till kapitlet ”Kategorisering av tumören” i detta vårdprogram.

T-cellslymfom utgör en minoritet av lymfomfallen i alla populationer, och lymfomen som grupp domineras stort av sjukdomar med ursprung i B-celler. I populationer med främst europeiskt ursprung brukar andelen T-cellslymfom uppskattas till ca 10 % av alla non-Hodgkinlymfom. I Sverige insjuknar knappt 100 personer/år i någon form av T-cellslymfom, vilket motsvarar drygt 7 % av alla lymfom (1). Det finns inga säkra uppgifter om incidensutvecklingen av T-cellslymfom under senare år.

I vissa områden, mest tydligt i Ostasien, är T-cellslymfom vanligare och kan utgöra upp emot 20 % av lymfomen (2). Även fördelningen av de individuella subtyperna av T-cellslymfom varierar mellan geografiska områden, där NK/T-cellslymfom (natural killer cell/T cell) är särskilt vanligt förekommande i Ostasien och delar av Centralamerika, ATLL huvudsakligen förekommer i Japan och Karibien, medan EATL (enteropatiassocierat T-cellslymfom) är vanligare i Nordeuropa än i andra områden (3).

Liksom vid många andra typer av lymfom drabbas fler män än kvinnor, och könsfördelningen i den svenska registerkohorten var 1,5:1 (män: kvinnor). Medianåldern vid insjuknandet var 67 år för den svenska patientgruppen som helhet, men åldersfördelningen varierar mellan diagnoserna. ALK-positiv ALCL, SPTCL, HSTL och T-LBL drabbar oftare yngre patienter än övriga T-cellslymfom och medianåldern för de svenska patienterna var 41, 58, 47 respektive 40 år (1).

Bakomliggande orsaker till att utveckla T-cellslymfom är till stora delar okända, men ATLL har en tydlig koppling till humant T-cellslymfotropt virus typ 1 (HTLV-1). Virusinfektionen ses hos alla med ATLL, och lymfomsjukdomens globala utbredning följer virusets utbredning i olika befolkningar. Långt ifrån alla som smittas av HTLV-1 utvecklar dock lymfomsjukdomen och latenstiden mellan virusmitta och lymfomutveckling är mycket lång. Därmed finns det andra, i nuläget okända faktorer, som också inverkar på risken att utveckla denna sjukdom.

Epstein-Barr-virus (EBV) tycks ha en koppling till NK/T-cellslymfom, då tumörcellerna nästan undantagslöst är infekterade med detta virus. EBV är ett vanligt virus globalt, medan NK/T-cellslymfom uppvisar en tydlig skillnad i incidens mellan olika geografiska områden. Därmed tycks det också finnas genetiska faktorer och miljöfaktorer som i samspel med virusinfektionen påverkar risken för att utveckla denna typ av lymfom.

Även vid ATLL har det spekulerats i om EBV kan spela en etiologisk roll eftersom B-celler som omger tumörcellerna är EBV-positiva, även om mekanismerna hittills är oklara.

EATL har en tydlig koppling till celiaki, och den underliggande tarmsjukdomen diagnostiseras ibland först i samband med lymfominsjuknandet. Den höga incidensen av celiaki bland individer med nordeuropeisk härkomst förklarar därför den geografiska fördelningen av sjukdomen (4).



Vidare har man påvisat en koppling mellan immunsuppressiv behandling vid inflammatorisk tarmsjukdom (Morbus Crohn och ulcerös kolit) och risken för HSTCL. Initialt uppmärksammades detta hos patienter som behandlades med TNF-alfa-hämmare, men senare studier pekar snarare på att långvarig azatioprinbehandling kan vara den mest betydelsefulla faktorn för denna riskökning (5).

KAPITEL 5

Primär prevention

5.1. Levnadsvanor

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

Långvarig rökning (> 40 år) ger en nära fördubblad risk att insjukna i PTCL. Måttlig alkoholkonsumtion förefaller minska risken att insjukna i de flesta lymfomtyper, inklusive PTCL UNS, ALCL och AITL. En något ökad risk att insjukna i T-cellslymfom har setts bland personer som någon gång jobbat som textilarbetare eller elektriker (6).

Högt BMI (body mass index) har i flera studier visats öka risken för lymfom i allmänhet, men denna riskökning förefaller inte gälla perifera T-cellslymfom (7).

Det finns inga tydliga belägg för att vissa födoämnen påverkar risken att insjukna i T-cellslymfom, men diagnostiserad celiaki (glutenintolerans) är förenat med en kraftigt ökad risk (18 gånger) att insjukna i T-cellslymfom i tarmen (8).

Bröstimplantatassocierat ALK-negativt T-cellslymfom förefaller uppträda hos ca 1 av 30 000 kvinnor som fått bröstimplantat.



KAPITEL 6

Symtom och tidig utredning

6.1. Ärftlighet

Individer med en förstegradssläkting (biologisk förälder, syskon eller barn) som insjuknat i lymfom löper ca 2–4 gånger högre risk att själv få lymfom. Risken för just T-cellslymfom är ca 2 gånger större (10, 11). Även om den familjära riskökningen förefaller stor måste risken för den enskilde individen bedömas som mycket liten och screening rekommenderas inte.

6.2. Symtom och kliniska fynd

Symtomen vid aggressiva T-cellslymfom uppkommer vanligen under en kort tidsperiod på veckor upp till några månader. Sjukdomen kan uppträda som tumörer, vanligast i lymfkörtlarna men även i andra organ. De huvudsakligen extranodala varianterna av T-cellslymfom kan ge upphov till lokala symtom såsom buksmärtor (EATL) eller tumörer i näskaviteten (ENKTL). Vid T-cellslymfom är hudengagemang något vanligare än vid B-cellslymfom. Benmärgspåverkan kan ses både vid aggressiva och vid indolenta T-cellslymfom.

Vanliga debutsymtom är:

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

6.3. Ingång till standardiserat vårdförlopp

Vid misstanke om lymfom ska patienten i ett första steg utredas med blodstatus och fysikalisk status. Om undersökningarna leder till välgrundad misstanke om lymfom ska patienten, utifrån de lokala rutinerna, remitteras till utredning enligt det standardiserade vårdförloppet.

För aktuell information om inledande undersökningar och definition av välgrundad misstanke, se <http://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom-lymfkortelcancer/vardforlopp-lymfom/>

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

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

KAPITEL 7

Diagnostik

7.1. Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

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

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

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

7.2. Utredning

För att ställa diagnos vid maligna lymfom krävs i första hand en kirurgisk biopsi från lymfkörtel, mjälte, tonsill eller annan vävnad; ibland räcker benmärgsbiopsi.

Om en punktionscytologisk undersökning ger misstanke om lymfom bör den kirurgiska biopsin omfatta den lymfkörtel eller motsvarande som befunnits vara patologisk.

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

Vid engagemang i torax förordas en torakotomi alternativt mediastinoskopi, och vid intraabdominellt engagemang rekommenderas en laparoskopisk biopsi.

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

Vid misstänkt hudengagemang rekommenderas en biopsi.

Vid misstänkt bröstimplantatassocierat ALK-negativt T-cellslymfom rekommenderas CD30-färgning av cytospin (centrifugat av celler) av seromvätska före kirurgi och därmed mer vävnad för diagnostik.

7.2.1. Radiologisk utredning

För stadiindelning av lymfomet krävs datortomografi av hals, torax och buk med intravenös kontrastvätska. Om möjligt bör FDG-PET/CT utföras i primärutredningen och rekommenderas enligt Luganokriterierna (9).

Fördelarna med att utföra PET/CT är att man får en mer exakt stadiindelning och att responsbedömningen blir lättare att utföra.



7.2.2. Övrig utredning

Övrig utredning bör omfatta:

- benmärgscytologi och -biopsi
- Blodprov: Hb, LPK, differentialräkning trombocyter, kreatinin, leverstatus, LD, urat, P-proteinprofil, albumin och Ca
- serologi för HIV, hepatit C, hepatit B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs) och EBV
- lumbalpunktion och/eller MR av hjärna vid klinisk misstanke om CNS-engagemang
- angivande av performance status enligt WHO/ECOG (se nedan)
- flödescytometri av blod vid lymfocytos

7.2.3. Performance status (WHO/ECOG)

Patientens performance status enligt WHO/ECOG anges enligt följande skala:

- 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.

7.3. Diagnosbesked

Rekommendation

Patienter bör få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett välgrundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. Vid diagnosbeskedet bör om möjligt någon anhörig och en kontaktsköterska närvara, utöver patienten och läkaren.

Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad och saklig information. Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre oro (16, 17).

Patienter bör även få ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

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

KAPITEL 8

Kategorisering av tumören

8.1. Patologins roll i den diagnostiska processen

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

Om en punktionscytologisk undersökning ger misstanke om lymfom bör den kirurgiska biopsin omfatta den lymfkörtel eller motsvarande vävnad som befunnits vara patologisk.

I första hand excideras förstörade lymfkörtlar på halsen eller i axillerna. I andra hand tas inguinala körtlar eftersom morfologin tenderar att vara mer svårbedömd (fibros, inflammation) på denna lokal.

Vid engagemang i torax förordas en torakotomi alternativt mediastinoskopi, och vid intraabdominellt engagemang rekommenderas en laparoskopisk biopsi.

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

En portion av materialet bör sparas i $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ för att ge möjlighet till kompletterande analyser på DNA- eller RNA-nivå. Man bör undvika att ställa diagnos enbart utifrån punktionscytologi (möjligt undantag är en recidivsituation).

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

8.2. Klassificering av tumören

8.2.1. Patologi

8.2.1.1. T-lymfoblastlymfom (T-LBL) och leukemi (T-ALL)

Beteckningarna T-LBL och T-ALL representerar olika manifestationer av samma biologiska entitet. Vanligtvis ger $> 20\%$ blaster i benmärgen diagnosen T-ALL, men i vissa behandlingsprotokoll är gränsen $> 25\%$ blaster.

Epidemiologi

T-ALL omfattar ca 15% av alla ALL-fall bland barn och är vanligast bland äldre barn, särskilt pojkar. Av vuxna ALL-fall utgörs ca 25% av T-ALL. T-LBL utgör $85\text{--}90\%$ av alla lymfoblastlymfom med högst incidens bland unga vuxna, särskilt män.

Morfologi

T-cellslymfom har likartad morfologi som B-lymfoblaster: små till medelstora blaster med ringa eller måttlig mängd blågrå cytoplasma, oftast utan uttalad vakuolisering. Ibland finns en liten fokal indragning av kärnmembranet med underliggande cytoplasmisk upplärning.

Immunfenotyp

Positiva: TdT (terminalt deoxynukleotidyltransferas), oftast cytoplasmiskt CD3 (linjespecifik) och CD7. Variabel positivitet: CD1a, CD2, CD4, CD5, CD8, CD10, CD13, CD33, CD79a (ovanligt) och CD117 (ovanligt).

Genetik

Monoklonala TCR-rearrangemang, ibland också samtidigt med monoklonala IgH-rearrangemang (20 %) förekommer. En abnorm karyotyp hittas i 50-70 % av fallen. Det finns flera olika genetiska avvikelser beskrivna, varav den vanligaste är translokationer till TCR-loci som leder till aktivering av olika transkriptionsfaktorer, t.ex. HOX11, MYC, RBTN1, RBTN2, LYL1, LCK, SIL eller TAL1. Det finns även beskrivningar av deletioner (t.ex. CDKN2A) eller aktiverande mutationer (t.ex. NOTCH1) eller inaktiverande mutationer (t.ex. hCDC4).

8.2.1.2. Perifert T-cellslymfom UNS

Typen perifert T-cellslymfom UNS representerar en grupp av framför allt nodala (mer sällan extranodala) T-cellslymfom som inte ingår i någon av övriga specifika entiteter. Lymfomcellerna uppvisar oftast en aktiverad T-cellsfenotyp. Gruppen inkluderar flera lymfom som beskrivits i tidigare klassifikationer, t.ex. i Kielklassifikationen: T-zons lymfom, lymfoepitelioitt lymfom, T-immunoblastiskt lymfom och pleomorft T-cellslymfom. Majoriteten har avancerad sjukdom med B-symtom (feber, svettningar och viktneidgång), ibland med paraneoplastiska fenomen såsom eosinofili eller klåda.

Epidemiologi

Perifert T-cellslymfom UNS står för 30 % av alla mogna (perifera) T-cellslymfom, med manlig övervikt (2:1). Typen drabbar nästan bara vuxna individer.

Morfologi

Diffusa infiltrat av lymfomceller med varierande storlek och ibland med pleomorfa kärnor. HRS-liknande celler kan förekomma. Vanligen ses ökad mängd kärl. Ofta ses eosinofila granulocyter, plasmaceller och grupper av epiteloida celler.

Immunfenotyp

Positiva: CD3 (oftast), CD4 (oftast). Variabel positivitet: Övriga ”pan-T”-cellsmarkörer, cytotoxiska molekyler, CD30 (ofta positiv i storcelliga varianter), GATA3, TBX21.

Genetik

Oftast monoklonala TCR-rearrangemang. Oftast komplex karyotyp. Mutationer i GATA3, TBX21, cytotoxiska gener, epigenetiska mediatorer (KMT2D, TET2, KDM6A, ARID1B, DNMT3A, CREBBP, MLL, ARID2), signalväggsgener (TNFAIP3, CHD8, ZAP70, TNFRSF14, TRAF3) och tumörsuppressorgener (TP53, APC, NF1, FOXO1, BCORL1, ATM). I lymfoepiteloidcellvariant förekommer ofta trisomi 3.

Varianter

Lymfoepiteloid typ (Lennerts lymfom), T-zonstyp (perifollikulärt växtmönster), Nodalt EBV-positivt T-cellslymfom (äldre och/eller immundefekta patienter).



8.2.1.3. Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom

Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom karaktäriseras av systemisk sjukdom (B-symtom, hudförändringar, polyklonal hypergammaglobulinemi, pleuravätska, ascites och ledvärk) samt generell lymfadenopati.

Epidemiologi

Lymfomtypen står för 15–20 % av alla mogna (perifera) T-cellslymfom, och är vanligast bland medelålders och äldre.

Morfologi

Små rester av folliklar kan ses, men ett expanderat dendritiskt retikelcells nätverk och rikligt med arboriserande små kärl är karaktäristiskt. Medelstora lymfoida celler med ljus cytoplasma ("clear cells") dominerar. Varierande mängd reaktiva celler (eosinofila, makrofager, plasmaceller) ses. Stora immunoblaster förekommer. Hodgkin-Reed-Sternberg-liknande celler kan ses. Ofta finns öppna marginalsinus.

Immunfenotyp

Positiva: CD3, CD2, CD5, CD4, CD10, CXCL13, PD1, BCL6, ICOS, SAP, CCR5. Stora immunoblaster är positiva för B-cellsmarkörer. Dendritiska celler är positiva för CD21 och CD23.

Genetik

Oftast monoklonala TCR-rearrangemang. I 10 % av fallen ses även IgH-rearrangemang, troligen pga. expanderade EBV-positiva B-cellskloner. Mutationer i TET2, IDH2, DNMT3A, RHOA och CD28. ITK-SYK eller CTLA4-CD28 genfusioner.

8.2.1.4. Follikulärt T-hjälparlymfom

Follikulärt T-hjälparlymfom uppvisar många genotypiska och immunfenotypiska likheter med angioimmunoblastiskt T-cellslymfom, men med annan morfologi och stillsammare klinik. Oftast saknas systemiska symtom och det är vanligt med lokaliserad nodal sjukdom.

Epidemiologi

Lymfomtypen är ovanlig och drabbar främst medelålders och äldre.

Morfologi

Det finns flera varianter av lymfomtypen: Intrafollikulära aggregat som morfologiskt liknar follikulärt lymfom, små nodulära infiltrat mot en bakgrund av progressiv transformation av germinalcentra som morfologiskt liknar nodulärt lymfocytdominerat Hodgkinlymfom, parakortikal ofta nodulär expansion med hyperplastiska benigna folliklar som morfologiskt liknar nodalt marginalzonslymfom. Varierande mängd reaktiva celler (eosinofila, makrofager, plasmaceller). Stora immunoblaster förekommer. HRS-liknande celler kan ses. I samtliga varianter saknas expanderat dendritiskt retikelcells nätverk och arboriserande kärlnätverk som är mer typiska för angioimmunoblastiskt T-cellslymfom.

Immunfenotyp

Positiva: CD3, CD2, CD5, CD4, CD10, CXCL13, PD1, BCL6, ICOS, SAP, CCR5. Stora immunoblaster är positiva för B-cellsmarkörer.

Genetik

Oftast monoklonala TCR-rearrangemang. Mutationer i TET2, IDH2, DNMT3A, RHOA och CD28. ITK-SYK eller CTLA4-CD28 genfusioner.

8.2.1.5. ALK-positivt storcelligt anaplastiskt lymfom

CD30-positivt lymfom med ALK-positivitet. Nodalt eller extranodalt engagemang förekommer. Både ALK-positivt storcelligt anaplastiskt lymfom och ALK-negativt storcelligt anaplastiskt lymfom ALCL uppvisar ofta mutationer som ger en konstitutivt aktiv JAK-STAT3-signalering, vilket motiverar distinktionen mellan dessa entiteter och perifera T-cellslymfom UNS. Dessa båda lymfom har en bättre prognos än perifera T-cellslymfom UNS, med bäst prognos för ALK-positivt storcelligt anaplastiskt lymfom. Majoriteten har avancerad sjukdom, ofta med B-symtom och särskilt hög feber.

Epidemiologi

Lymfomtypen är ovanlig (3 % av alla lymfom bland vuxna och 10–20 % av alla barnlymfom). Den drabbar oftare yngre patienter (< 30 år) med manlig övervikt (1,5:1).

Morfologi

Det finns ett brett morfologiskt spektrum. Alla fall uppvisar varierande antal cytoplasmrika celler som oftast är stora. Cellerna har en excentrisk njurformad eller hästskoliknande kärna, ofta med eosinofilt område nära kärnan ("hallmark cells"). Ibland förekommer Reed-Sternbergliknande celler. Vid lymfkörtelengagemang ses ofta ett sinusoidalt växtsätt. Det finns flera morfologiska varianter: Klassiskt ("common") består till övervägande del av "hallmark cells". Lymfocytärt innebär att tumörcellerna är uppblandade med en stor mängd histiocyter (PGM-1positiva) som kan göra det svårt att upptäcka tumörcellerna, som ofta är mindre än i den klassiska varianten och ofta belägna kring blodkärl. Småcelligt innebär en dominerande population av små till medelstora lymfoceller med oregelbundna kärnor; "hallmark cells" finns alltid, ofta ackumulerade kring blodkärl. Andra ovanliga varianter finns beskrivna inkluderande jättecellsrik variant, sarkomatoid variant, signetringslik variant och neutrofilrik variant.

Immunfenotyp

Positiva: CD30 (membranpositivitet och i Golgizonen; diffus cytoplasmatisk infärgning är av tvivelaktig valör). CD30-positiviteten är starkast i stora tumörceller. Mindre tumörceller kan vara svagt positiva eller negativa. ALK cytoplasmatisk och/eller nukleär beroende på translokationstyp (se nedan under Genetik). EMA (oftast), cytotoxiska molekyler (oftast) som TIA-1, granzym B och/eller perforin, oftast uttryck av ett eller flera T-cellsantigen. CD25 (oftast). Variabelt positiva: CD3 (25 % av fallen), CD2 (ofta), CD4 (ofta), CD5 (ofta), CD43 (oftast), CD45 (ofta), CD45RO. Negativa: Bortfall av olika T-cellsmarkörer, CD8 (oftast), BCL2, CD15 (oftast), Pax5. Tumörceller utan T-cellsfenotyp förekommer (s.k. nollcellsfenotyp). Dessa har dock oftast T-cellsfenotyp.

Genetik

Av patienterna med ALK-positivt storcelligt anaplastiskt lymfom uppvisar 90 % monoklonala rearrangemang av TCR-gener. ALK-överuttrycket beror på en translokation, oftast t(2;5) mellan ALK (som kodar för en tyrosinkinaserceptor) och nukleofosmin (NPM), en hushållsgen. Varianttranslokationer mellan ALK och andra gener på andra kromosomer förekommer. Klassisk t(2;5) resulterar oftast i ALK-positivitet i både kärna och cytoplasma medan varianttranslokationerna ofta uppvisar positivitet endast i cytoplasman eller cellmembranen. Tumörcellerna är EBV-negativa.



8.2.1.6. ALK-negativt storcelligt anaplastiskt lymfom

CD30-positivt lymfom, ALK negativt. Denna subtyp kan morfologiskt inte säkert skiljas från ALK-positivt storcelligt anaplastiskt lymfom. Det är viktigt att skilja detta lymfom från primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom och andra subtyper av CD30-positiva anaplastiska B- och T-cellslymfom samt från Hodgkinlymfom. Konstitutivt aktiv JAK-STAT3-signalering som vid ALK-positivt storcelligt anaplastiskt lymfom. Majoriteten har avancerad sjukdom, ofta med B-symtom.

Epidemiologi

Lymfomtypen är ovanlig med högst incidens bland medelålders (40–65 år) med manlig övervikt (1,5:1). Sjukdomen är ovanlig bland barn och yngre vuxna < 30 år.

Morfologi

Sinusoidala och parakortikala lymfkörtelinfiltrat liknande karcinommetastas. Stora celler liknande de i ALK-positiva fall men ofta större och ännu mer pleomorfa. Morfologiska varianter som vid ALK-positiva fall (utom småcellig variant).

Immunfenotyp

Positiva: CD30 (membranpositivitet och i Golgizonen; diffus cytoplasmatisk infärgning är av tvivelaktig valör). CD30-positiviteten är starkast i stora tumörceller. Mindre tumörceller kan vara svagt positiva eller negativa. Cytotoxiska molekyler (oftast) såsom TIA-1, granzym B och/eller perforin, oftast uttryck av ett eller flera T-cellsantigen. CD43 (oftast). Variabelt positiva: CD3 (ofta), CD2 (ofta), CD4 (ofta), CD5 (mer sällan), CD45 (ofta), CD45RO, EMA (ibland). Negativa: ALK, bortfall av olika T-cellsmarkörer, CD8 (oftast), CD15 (oftast), Pax5. Tumörceller utan T-cellsfenotyp förekommer (s.k. nollcellsfenotyp). Dessa har dock oftast T-cellsfenotyp.

Genetik

Oftast monoklonala rearrangemang av TCR-gener. Ibland rearrangemang av DUSP22 och IRF4 på kromosom 6p25 (ofta mer monomorf morfologi med avsaknad av cytotoxiska molekyler och bättre prognos) eller TP63 (aggressiv klinik). EBV-negativ.

8.2.1.7. ALK-negativt storcelligt anaplastiskt lymfom associerat med bröstimplantat

Bröstimplantatassocierat ALK-negativt T-cellslymfom är en unik form av storcelligt anaplastiskt lymfom med lymfomceller som oftast är belägna i seromvätska mellan bröstimplantatet och den omgivande fibrösa kapseln. Lymfomet kan invadera kapseln med risk för systemisk spridning.

Epidemiologi

Lymfomtypen är mycket ovanlig och är definitionsmässigt associerad med bröstimplantat (oftast silikon men även koksalt). Medianlatenstiden är 10 år mellan implantatkirurgi och lymfomutveckling.

Morfologi

I seromvätska och/eller kapseln finns ett varierande antal cytoplasmrika celler som oftast är stora. Cellerna har en excentrisk njurformad eller hästskoliknande kärna, ofta med eosinofilt område nära kärnan ("hallmark cells").

Immunfenotyp

Immunfenotypen är densamma som för ALK-negativt storcelligt anaplastiskt lymfom.

Genetik

Vid denna lymfomtyp ses oftast monoklonala rearrangemang av TCR-gener.

8.2.1.8. Extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ

Denna lymfomtyp har typiskt en extranodal presentation med variabel morfologi och är ofta associerat med nekrotiska lesioner. Vanligast lokaliserat till slemhinnor i övre luftvägar, men även slemhinnor i mag-tarmkanalen kan engageras. Många har avancerad sjukdom, ibland med B-symtom. Det är en EBV-associerad sjukdom, som möjligen är associerad till immunsuppression eller -defekt. Prognosen är densamma för extranodala lymfom som är positiva för EBV, CD3e och cytotoxiska markörer, men som är CD56-negativa, och de kan inkluderas i denna grupp.

Epidemiologi

Incidensen är högre bland asiater och ursprungsbefolkning från Central- och Sydamerika och Mexiko.

Morfologi

Ulcerationer i mucosa: Diffust och angiocentriskt eller angiodestruktivt utbredda lesioner med nekroser. Variabel cellbild, från små lymfoida celler till anaplastisk morfologi. Azurofila granula i imprints. Påvisande av EBV och cytotoxiska markörer krävs för diagnos.

Immunfenotyp

Positiva: CD56, CD2, cCD3e, TIA-1, granzym B, perforin. Variabelt positiva: CD43, CD45RO, HLA-DR, CD25, CD95, CD95L, CD7, CD30. Negativa: sCD3, CD5, CD4, CD8, TCR β , TCR δ , CD16, CD57.

Genetik

TCR-gener är inte rearrangerade vid denna lymfomtyp.

8.2.1.9. Enteropatiassocierat T-cellslymfom

Enteropatiassocierat T-cellslymfom är en intestinal celiakiassocierad tumör utgående från intraepiteliale T-celler som framför allt drabbar ileum och jejunum. I föregående klassifikation (WHO 2008) betecknas det som enteropatiassocierat T-cellslymfom, typ 1. Sjukdomen debuterar ofta med buksmärtor som är associerade med tarmperforation. Refraktär celiaki diagnostiseras ibland före tumöruppkomsten.

Epidemiologi

Celiakiassocierad och ses huvudsakligen vid den adulta formen av celiaki. Lymfomtypen är vanligare i länder med hög prevalens av celiaki, särskilt norra Europa.

Morfologi

I tunntarmen finner man multipla ulcererande lesioner, ibland exofytiska, med invasion av muskulära vägglager. Vanligen ses monomorfa medelstora till stora lymfomceller med tydliga nukleoler och riklig ljus cytoplasma, men morfologiska varianter förekommer och ibland är de ALCL-lik. Inflammation med histiocytos och eosinofili är vanligt. I angränsande tarmepitel, särskilt i jejunum, ses enteropatiassocierade förändringar, ofta med infiltration av tumörceller.

Immunfenotyp

Positiva: CD3, CD7, CD103, TIA-1, granzym B, perforin. Variabelt positiva: CD8, TCR $\alpha\beta$ (oftast), TCR $\gamma\delta$, CD30. Negativa: CD4, CD5.

Genetik

Patienterna har ofta en HLA-genotyp som vid celiaki. Monoklonala rearrangemang av TRB@ och TRG@. Komplexa amplifieringar av 9q31.3qter eller deletioner i 16q12.1. Kromosomalt överskott av 1q och 5q.



8.2.1.10. Monomorft epiteliotrop intestinalt T-cellslymfom

Monomorft epiteliotrop intestinalt T-cellslymfom är en intestinal tumör som utgår från intraepiteliala T-celler utan koppling till celiaki. I föregående klassifikation (WHO 2008) betecknas det som ett enteropatiassocierat T-cellslymfom, typ 2. Sjukdomen debuterar ofta med buksmärtor som är associerade med tarmperforation.

Epidemiologi

Incidensen är högre i Asien, bland spansktalande populationer och i regioner med låg celiakiprevalens.

Morfologi

Vanligen ses monomorfa medelstora lymfomceller med tydliga nukleoler och sparsam cytoplasma med uttalad infiltration av tarmepitelet.

Immunfenotyp

Positiva: CD3, CD8 (80 %), CD 56 (90 %), MAPK, TIA-1, granzym B, perforin. Variabelt positiva: TCR $\gamma\delta$ (oftast), TCR $\alpha\beta$, CD30. Negativa: CD4, CD5.

Genetik

Monoklonala rearrangemang av TRB@ och TRG@. Komplexa amplifieringar av 9q31.3qter eller deletioner i 16q12.1. Ofta amplifiering av 8q24 involverande MYC. Ofta STAT5B-mutationer.

8.2.1.11. Indolent T-lymfoproliferativ sjukdom i gastrointestinalkanalen

Indolent T-lymfoproliferativ sjukdom i mag-tarmkanalen är en gastrointestinal tumör med cytotoxisk fenotyp och indolent kliniskt förlopp. Vanligen ses multipla lesioner, oftast lokaliserade till tunntarm eller kolon, men de kan också finnas i ventrikel, esofagus eller munhåla. Sjukdomen debuterar ofta med diarré, ibland associerad med buksmärtor, och kan kliniskt härma inflammatorisk tarmsjukdom. Morfologiskt kan den också misstolkas som annat T-cellslymfom. Systemisk progress är ovanligt.

Epidemiologi

Lymfomtypen är ovanlig. Medianåldern vid insjuknande är 48 år, men den förekommer i alla åldrar utom bland barn < 15 år.

Morfologi

Ett tätt infiltrat av små mogna T-celler utan påtaglig atypi infiltrerar och expanderar lamina propria utan, eller endast med diskret, infiltration i epitel, muscularis mucosa eller submucosa. I munhålan kan ulcerationer förekomma.

Immunfenotyp

Positiva: CD2, CD3, CD5, CD7 (oftast), CD8 (oftast), TIA1, TCR $\alpha\beta$. Negativa: CD4 (oftast), CD56, CD30, TCR $\gamma\delta$. Lågt Ki67-index (< 5 %).

Genetik

Monoklonalt rearrangemang av TRG@. EBV negativt.

8.2.1.12. Hepatospleniskt T-cellslymfom

Neoplasi utgången från cytotoxiska T-celler, oftast av $\gamma\delta$ -typ. Lymfomet uppträder företrädesvis med sinusoidal lokalisering i lever, mjälte och benmärg. Sjukdomen presenterar sig ofta med hepatosplenomegali, pancytopeni och B-symtom.

Epidemiologi

Lymfomtypen är ovanlig (< 1 % av alla lymfom). Incidensen är högst bland ungdomar och unga vuxna, och drabbar oftast män.

Morfologi

Företrädesvis ses ett diffust engagemang av mjältens röda pulpa och leverns och benmärgens sinussystem. Cellbilden är monoton med medelstora lymfoida celler med ringa mängd cytoplasma och utan uttalade nukleoler.

Immunfenotyp

Positiva: CD3, TCR $\gamma\delta$ (vanligen), TIA-1, granzym M. Variabelt positiva: CD30, CD56, TCR $\alpha\beta$ (ovanligt). Negativa: CD4, CD5, CD8, granzym B, perforin, MPO, CD33.

Genetik

Monoklonalt rearrangemang av TCG@. Isokromosom 7q. Ofta STAT5B-mutationer. Ibland STAT3-mutationer. EBV-negativt.

8.2.1.13. Subkutant pannikulitliknande T-cellslymfom

Neoplasi som uppfattas som utgången från cytotoxiska T-celler. Initialt isolerade subkutana noduli utan andra sjukdomstecken. Lymfomet kan ibland presentera sig som hemofagocytiskt syndrom med feber, pancytopeni och hepatosplenomegali. Fall med uttryck av TCR $\gamma\delta$ är exkluderade och klassificeras som primärt kutant $\gamma\delta$ T-cellslymfom.

Epidemiologi

Lymfomtypen är ovanlig (< 1 % av alla lymfom), med liten övervikt för kvinnor. Medianåldern för insjuknande är 35 år och 20 % är yngre än 20 år. Ibland är lymfomet associerat med autoimmuna sjukdomar, oftast systemisk lupus erytematosus.

Morfologi

Den kliniska presentationen utmärks av subkutana noduli, vanligast på bål och extremiteter. Djupa subkutana infiltrat av lymfoida celler förekommer, utan engagemang av epidermis eller dermis. De små till medelstora lymfocellerna omger på ett typiskt sätt individuella fettceller. Fagocytiskt aktiva histiocyter ses ofta och ibland vaskulär invasion och nekroser.

Immunfenotyp

Positiva: TCR $\alpha\beta$ (vanligen), CD3, CD8, TIA-1, granzym B, perforin, β F1. Negativa: CD56, TCR $\gamma\delta$.

Genetik

Oftast monoklonala rearrangemang av TCR-gener. EBV-negativt.

8.2.1.14. T-cellsprolymfocytisleukemi

T-cellsprolymfocytisleukemi är en aggressiv leukemi av mogna T-celler. Den engagerar benmärg, blod, lymfkörtlar, lever och mjälte samt i ca 20 % av fallen även huden.

Epidemiologi

Lymfomtypen är ovanlig och står för endast 2 % av alla mogna lymfatiska leukemier. Medianåldern för insjuknande är 65 år.



Morfologi

Små till medelstora lymfoida celler som i blodutstryk har en icke-granulerad basofil cytoplasma. Kärnformen kan variera från avrundad till kraftigt veckad och ibland utan tydlig nukeol. Ofta ses cytoplasmatiska ”knoppar” eller ”utskott”.

Immunfenotyp

Positiva: CD2, CD3 (variabel intensitet), CD7, TCL1. Variabla: CD4+/CD8- (60 %) CD4+/CD8+(25 %), CD4-/CD8+(15 %). Negativa: TdT, CD1a.

Genetik

Monoklonala rearrangemang av TRB@ och TRG@. Kromosom 14(q11, q32) aberrationer (80 %) och kromosom 8 aberrationer.

8.2.1.15. Granulär lymfatisk T-cellsleukemi (T-LGL-leukemi)

Granulär lymfatisk T-cellsleukemi är en persisterande (> 6 månader) lymfocytos (> 0,5 x 10⁹/L) med ökat antal granulerade lymfocyter utan någon annan identifierbar orsak. Oftast ses ett indolent förlopp.

Epidemiologi

Lymfomtypen är ovanlig och står endast för 2–3 % av alla mogna lymfatiska leukemier. Majoriteten (73 %) hör till åldersgruppen 45–75 år vid insjuknandet. Lymfomet är associerat med autoimmuna sjukdomar, särskilt reumatoid artrit.

Morfologi

Typiskt ses lymfoida celler med ljus, riklig cytoplasma innehållande grova azurofila granula.

Immunfenotyp

Positiva: CD3, TCRα/β (80 %), CD8 (oftast). Varianter finns.

Genetik

Monoklonalt rearrangemang av TRG@. STAT3-mutationer vanligt. STAT5B-mutationer är ovanliga och förknippas med aggressiv sjukdom.

8.2.1.16. Kronisk NK-lymfoproliferativ sjukdom (CLPD-NK)

Kronisk NK-lymfoproliferativ sjukdom är en persisterande (> 6 månader) NK-lymfocytos (> 0,5 x 10⁹/L) utan någon annan identifierbar orsak. Oftast ses ett indolent och asymtomatiskt förlopp. Sjukdomen räknas till gruppen LGL-leukemier.

Epidemiologi

Detta är en ovanlig och heterogen grupp där medianåldern för insjuknande är 60 år. Lymfomtypen är ofta associerad med autoimmuna sjukdomar, men i mindre utsträckning jämfört med T-LGL.

Morfologi

Mikroskopiskt ses cirkulerande NK-celler med medelstora runda kärnor, basofil cytoplasma och azurofila granula.

Immunfenotyp

Positiva: cCD3ε, CD16, CD56, TIA1, granzym B. Variabla: CD2, CD7, CD57, CD5, CD8. Negativa: sCD3, CD2, CD7, CD57.

Genetik

TCR-gener är icke rearrangerade. STAT3-mutationer vanligt. STAT5b-mutationer är ovanligt och förknippas med mer aggressiv sjukdom.

8.2.1.17. Aggressiv NK-cellsleukemi

Aggressiv NK-cellsleukemi är en aggressiv klinisk sjukdom med systemisk proliferation av NK-celler. Den är nästan alltid EBV-associerad.

Epidemiologi

Lymfomtypen är ovanlig. Incidensen är högre i Asien. Medianåldern för insjuknande är 42 år.

Morfologi

Leukemiska celler är varierande från normalstora till små eller stora atypiska. vanligen något större än LGL-celler. Stor, ljus basofil cytoplasma med fina azurofila granula. Ofta hemofagocytos i benmärgen. Ofta nekroser och apoptos i vävnader.

Immunfenotyp

Positiva: CD56, CD3e (intracellulärt), CD2, TIA1, granzym B, perforin. Variabla: CD11b, CD16 (75 %), CD7. Negativa: sCD3, CD57.

Genetik

TCR-gener icke rearrangerade. Del(6)(q21q25). Episomalt EBV vanligt.

8.2.1.18. Systemisk EBV-positivt lymfom hos ungdomar och barn

EBV-positivt lymfom hos barn och unga är en systemisk livshotande klonal EBV-relaterad sjukdom med snabbt förlopp. Lever, mjälte, lymfkörtlar och benmärg är engagerade med hemofagocytosyndrom och patienterna har ett defekt cytotoxiskt immunförsvar mot EBV. Sjukdomen kan ibland föregås av ett mononukleosliknande tillstånd.

Epidemiologi

Sjukdomen drabbar barn, ungdomar och unga vuxna. Incidensen är högre i Asien och Mexiko.

Morfologi

Små, ofta icke atypiska T-celler. Levern och mjälten har sinusoidal infiltrat med hemofagocytos. Lymfkörtlarna har bevarad arkitektur, sinushistiocytos och hemofagocytos. I benmärgen ses histiocytär proliferation med hemofagocytos.

Immunfenotyp

Positiva: CD2, CD3, TIA-1, CD8. CD4 om föregående mononukleosliknande tillstånd. Negativ: CD56.

Genetik

Monoklonala TCR-rearrangemang. EBV finns episomalt. De flesta cellerna är EBER-positiva.

8.2.1.19. Kronisk aktiv EBV-infektion hos ungdomar och barn

Kronisk aktiv EBV-infektion bland barn och unga finns i två former: 1) Mononukleosliknande sjukdom med eller utan kutant engagemang som är associerad med höga titrar mot EBV-antigen utan association till malignitet, immundefekt eller autoimmuna sjukdomar. 2) EBV-positivt kutant lymfom (Hydroa vacciniforme-liknande kutant lymfom) med koppling till insektsbett och solöverkänslighet och defekt cytotoxiskt immunförsvar mot EBV. Detta är en indolent, kutan malignitet med progress över tiden och kan bli systemisk.



Epidemiologi

Sjukdomen drabbar barn, ungdomar och unga vuxna. Incidensen är högre bland asiater och ursprungsbefolkning från Central- och Sydamerika och Mexiko.

Morfologi

- 1) Mononukleosliknande förändringar i lymfkörtlar, lever, mjälte och benmärg ses vid den ena formen.
- 2) Kutana och subkutana infiltrat av små till medelstora, oftast icke atypiska lymfocyter ses vid den andra formen, där epidermis kan bli ulcererat. Mikroskopiskt ses nekros och angiocentriska infiltrat.

Immunfenotyp

- 1) Positiva: CD3, CD2, TIA-1. Negativ: CD56.
- 2) CD3, CD2, TIA-1, granzym B, ibland NK-fenotyp med CD56. Negativ: LMP.

Genetik

- 1) TCR-gener är icke rearrangerade vid den första formen.
- 2) Vid den andra formen finns oftast monoklonala TCR-rearrangemang. NK-cellsvarianter saknar TCR-rearrangemang. De flesta cellerna är EBER-positiva.

8.2.1.20. Adult T-cellsleukemi eller -lymfom

Adult T-cellsleukemi är en T-cells malignitet förorsakad av ett retrovirus (HTLV-1). Det finns flera kliniska varianter: akuta, kroniska, pyrande och lymfomatösa.

Epidemiologi

Incidensen är högre i Japan, Karibien och delar av Centralafrika. Sjukdomen drabbar ca 3 % av HTLV-1-positiva efter lång latens.

Morfologi

Lymfomtypen kan uppträda som leukemi eller lymfom med eller utan hudengagemang. Det finns flera morfologiska varianter. I blodet ses medelstora till stora lymfoida celler med uttalad kärnpleomorfism, s.k. ”flower cells”. Sällsynt kan förändringar i lymfkörtlar simulera Hodgkinlymfom, med EBV-positiva B-celler som uttrycker CD30 och CD15- och som uppfattas som sekundära till den underliggande immundefekten.

Immunfenotyp

Positiva: CD2, CD3, CD5, CD4 (oftast), CD25, CCR4, FOXP3. Variabelt positiva: CD30, CD4-/CD8+, CD4+/CD8+. Negativa: CD7, TIA-1, granzym B, ALK.

Genetik

Monoklonalt integrerat HTLV-1. Monoklonala TCR-rearrangemang.

KAPITEL 9

Stadieindelning och prognosfaktorer

9.1. Stadieindelning

Nodala lymfom delas in i följande fyra stadier (Ann Arbor, Cotswolds):

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

Primärt extranodala lymfom delas in i sex stadier (Mussloff):

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

9.2. Kliniska prognosfaktorer

Internationellt Prognostiskt Index (IPI) publicerades 1993 och identifierar 5 kliniska faktorer som oberoende av varandra predikterar överlevnaden hos patienter med aggressiva lymfom som får doxorubicin-innehållande behandling. Var och en av faktorerna ger en poäng; summan är IPI:

1. stadium III eller IV
2. förhöjt LD-värde
3. funktionsstatus (ECOG/WHO) 2–4
4. ålder > 60 år
5. engagemang av > 1 extranodalt organ.



Den prognostiska betydelsen av IPI har validerats för PTCL-patienter som grupp, och indexet har relativt god precision för vissa specifika entiteter såsom ospecificerat PTCL (PTCL UNS) och ALK-negativt ALCL. För patienter med PTCL innebär ett lågt IPI inte samma goda prognos som för patienter med aggressivt B-cellslymfom. Vid ALK-negativt ALCL är 5-årsöverlevnad vid IPI 0–1 74 % och vid PTCL UNS 52 % (12).

I litteraturen förekommer ofta ett alternativt index, ”PIT-index”, som bygger på ålder > 60 år, WHO-funktionsstatus > 1, förhöjt LD-värde och benmärgsengagemang. Detta index verkar relativt likvärdigt IPI när det gäller att identifiera riskgrupper, åtminstone för PTCL NOS (13).

För AITL och de huvudsakligen extranodala subtyperna har IPI sämre precision i att förutsäga överlevnaden, och andra specifika index har föreslagits för flera av sjukdomarna. Dessa specifika index saknar dock tydlig klinisk implikation i nuläget.

Ålder tycks vara den enskilt viktigaste prognostiska faktorn och reflekteras möjligen bättre av NCCN-IPI (14), men detta index är ännu inte validerat för PTCL.

För den biologiskt avvikande entiteten T-lymfoblastlymfom är det svårt att se någon koppling mellan kliniska faktorer och överlevnad. En nyligen publicerad studie visar däremot att genetiska faktorer tycks ha en tydlig association med överlevnad (15).

KAPITEL 10

Multidisciplinär konferens

T-cellslymfom utreds och behandlas i allmänhet inom en och samma enhet och därför finns inget oundgängligt behov av multidisciplinära konferenser, till skillnad från vad som är fallet vid solida tumörsjukdomar.

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

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

KAPITEL 11

Primär behandling

11.1. PTCL UNS, ALCL ALK-negativ och AITL

Rekommenderad behandling

Icke-bulkig sjukdom stadium I och begränsat stadium II:

CHOP x 3 följt av strålbehandling till 40 Gy/20 fraktioner. (++)

Cytostatikaregimerna som beskrivs i detta kapitel finns definierade i det nationella regimbiblioteket: <http://regimbiblioteket.cancercentrum.se/>

Vid aggressiva lymfom utan specificerad fenotyp har man sett goda resultat efter 3 cykler CHOP följt av strålbehandling jämfört med 8 cykler CHOP (32).

Trots att prognosen generellt är sämre vid T- än vid B-cellslymfom har man sett identiska överlevnadssiffror vid aggressiva B- och T-cellslymfom som behandlats med detta upplägg, vilket talar för att strålbehandling är en viktig komponent i behandling av PTCL i begränsade stadier (33). Med begränsat stadium II avses sjukdom som lätt kan fås in i en strålvolym, såsom två angränsande lymfkörtelregioner. Vid sjukdomstadium I–II i buken, särskilt om mesenteriet är engagerat, rekommenderas full cytostatikabehandling enligt nedan.

Rekommenderad behandling

Övriga stadier, patienter som kan tolerera högdosbehandling:

CHOEP-14 x 6 följt av konsoliderande högdosbehandling med autologt stamcellsstöd. (++)

Patienter som inte är aktuella för högdosbehandling:

CHOP-14 x 6. (++)

CHOP-baserad behandling är att betrakta som standard vid de vanligaste typerna av nodala T-cellslymfom. Trots att resultaten för CHOP-behandling är otillfredsställande finns det ingen annan regim med bevisat bättre effekt eller med bevisad långtidsöverlevnad hos en del av patienterna. Värdet av tillägg av etoposid till CHOP är osäkert. Enligt prospektiva tyska studier sågs förbättrad respons och EFS (event-free survival) vid CHOEP jämfört med CHOP-behandling hos yngre patienter, men utan förbättrad totalöverlevnad (34). Detta kan tala för tillägg av etoposid och vi rekommenderar CHOEP när man vill ha maximal respons, t.ex. inför högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation (ASCT).

CHOEP + högdosbehandling motsvarar behandlingsupplägget i Nordiska lymfomgruppens studie NLG-T01, vars resultat publicerades 2012 efter en medianuppföljningstid på 5 år (35). Detta är den största prospektiva studie som genomförts av T-cellslymfom. Behandlingen var väl genomförbar, och efter 5 år var totalöverlevnaden 51 % och den progressionsfria överlevnaden 44 %. Patienter \geq 60 år fick CHOP utan etoposid som induktion. Högdosbehandling (ASCT) genomfördes efter konditionering med BEAM alternativt BEAC hos patienter som svarat minst med PR vid interimsevaluering efter 3 kemoterapicykler. I denna studie var överlevnaden bättre vid ALK-negativt ALCL än vid övriga subtyper av T-cellslymfom, vilket också sågs i studien från International Peripheral T-cell lymphoma Project (12). I Tyskland har en liknande fas-II studie med högdosbehandling i första remission genomförts, och resultaten är snarlika (36). Ett gemensamt problem är att en betydande andel (närmare 30 % av patienterna) har sjukdom som är refraktär mot förstalinjens kemoterapi. Värdet av högdosbehandling i primärbehandling av T-cellslymfom har aldrig undersökts i randomiserade studier. Som konditioneringsregim rekommenderas BEAM eller BEAC.

Äldre patienter och patienter med samsjuklighet rekommenderas CHOP utan konsoliderande högdosbehandling, där cykellängden (CHOP-14 eller CHOP-21) får avgöras från fall till fall.

11.2. Specialfall: ALK-positivt ALCL

Rekommendation:

CHOEP-14 x 6. (++)

Prognosen vid ALK-positivt ALCL är bättre än vid övriga PTCL inkluderande ALK-negativa ALCL (37). Det har diskuterats huruvida den goda prognosen beror på inneboende biologiska faktorer hos ALK-positivt ALCL eller på det faktum att patienterna är relativt unga (38). Internationell standardbehandling av vuxna bygger på CHOP. ALK-positivt ALCL förekommer också bland barn, där man har mycket goda behandlingsresultat med relativt intensiva behandlingsregimer som ges varannan vecka (5 års EFS 81 %) (39), inkluderande metotrexat (ALCL-99-protokollet; BFM) (40). Hos unga vuxna kan barnonkologiska behandlingsprogram övervägas. Det finns inga jämförande studier mellan CHOP-liknande och mer intensiva protokoll. Högdosbehandling rekommenderas inte i första linjen.

11.2.1. Adult T-cellsleukemi eller -lymfom

ATLL-diagnos baseras på klinisk bild, cellmorfologi och förekomst av antikroppar mot HTLV-1. Prognosen för aggressiv ATLL är mycket dålig men sjukdomen är heterogen och kan variera från indolenta fall som bara involverar huden till spridd sjukdom. För riskbedömning används en indelning i fyra grupper baserat på sjukdomslokalisering, blodvärden, LD och förekomst av lymfkörtlar och s.k. ”flower cells”, se patologiavsnittet 8.2.1.20.

Antiviral terapi med interferon-alfa och zidovudine är en hörnsten i behandlingen (referens (41)). För indolenta fall kan detta vara enda behandlingen, eventuellt i kombination med radioterapi. För aggressiva fall kan cytostatikakombinationer såsom CHOP och EPOCH ge remissioner, vilket bör konsolideras med allogen stamcellstransplantation för lämpliga patienter (42).



11.2.2. Granulär lymfatisk leukemi och kronisk NK-lymfoproliferativ sjukdom (LGL-leukemi)

Rekommendation

Vid behandlingskrävande sjukdom: metotrexat i veckodos alternativt cyklofosamid per os. (++)

LGL-leukemi (large granular lymphocytic leukemia) utgör en grupp oftast indolenta tillstånd som involverar cytotoxiska T-celler eller NK-celler. Sjukdomen definieras av att en population cytotoxiska T-celler (T-LGL-celler) eller NK-celler finns i perifert blod ($> 0,5 \times 10^9/L$) i mer än 6 månader. I WHO grupperas entiteterna granulär lymfatisk leukemi (T-LGL) och kronisk NK-lymfoproliferativ sjukdom (CLP-NK) båda som delar av LGL-begreppet. Dessa ska särskiljas från den aggressiva NK-cellsleukemin som oftast är EBV-positiv och som har en dramatisk klinisk bild och helt annan handläggning.

Reaktiva LGL-proliferationer (både av T-LGL- och NK-celler) kan ses vid splenektomi och olika infektioner inkluderande HIV.

Vid granulär lymfatisk leukemi (T-LGL) involveras T-celler och klonalitet kan oftast påvisas med flödescytometri eller molekylärgenetiska metoder (T-cellsreceptorgenrearrangemang). Diagnos kan ställas med blodutstryk och flödescytometri på perifert blod, men en benmärgsundersökning bör genomföras, särskilt i fall där diagnosen är osäker. Många fall förekommer tillsammans med autoimmuna sjukdomar, särskilt reumatoid artrit. T-LGL-liknande sjukdom, både klonal och oligoklonal, kan också förekomma efter allogen stamcellstransplantation och organtransplantation (lever och njure), och det är associerat med indolenta B-lymfoproliferativa sjukdomar såsom B-KLL och hårcellsleukemi.

Kronisk NK-lymfoproliferativ sjukdom är oftast mycket indolent och flertalet patienter är symtomfria under långa perioder. Diagnos kan ställas med flödescytometri på perifert blod men en benmärgsundersökning bör genomföras, särskilt i fall där diagnosen är osäker. En del fall förekommer tillsammans med annan tumörsjukdom eller med splenektomi, neuropati, vaskulit eller autoimmun sjukdom.

Neutropeni, ofta i kombination med bakteriella infektioner, är den vanligaste kliniska manifestationen av LGL (både T-LGL och CLP-NK) men anemi eller trombocytopeni kan också ses.

Patienter som behöver behandling svarar ofta på immunosuppressiva terapier med metotrexat, cyklofosamid eller cyklosporin. Steroider ensamt ger sällan bestående effekter men kan ges i kombination med ovanstående. Dokumentationen för behandling av aggressiv NK-cellsleukemi är begränsad men purinanaloger och alemtuzumab har använts (43).

11.2.3. Bröstimplantat-associerat ALCL (BIA-ALCL)

Rekommendation

Behandling: Kirurgi vid lokaliserad sjukdom. (++)

BIA-ALCL är ett sällsynt förekommande T-cellslymfom som startar i anslutning till bindvävskapseln omkring bröstimplantatet. Teorin är att antigenstimulering av bröstimplantatet i sig eller bakteriell kontaminering av implantatet är bakomliggande orsak. BIA-ALCL är CD30-positiv och ALK-negativ. Debutsymtom är oftast tillväxande serom i bröstet. Misstänkt diagnos bekräftas med cytologi där färgning för CD30 är avgörande för om man ska gå vidare med kirurgi, och i så fall är rekommendationen av avlägsna både kapsel och implantat. Cytostatika eller strålbehandling ges vid lymfomspridning utanför kapseln med samma strategi som för övriga ALCL (44).

11.2.4. Hepatospleniskt T-cellslymfom

Rekommendation

Behandling: IKE + allogen benmärgstransplantation. (++)

Hepatospleniskt lymfom är ett sällsynt förekommande T-cellslymfom som angriper lever, mjälte och benmärg. Lymfomcellerna uttrycker oftast T-cellsreceptor av gamma/deltatyp men kan även uttrycka alfa/beta. Hepatospleniska T-cellslymfom är svårbehandlade (45, 46). Oftast väljer man en strategi med cytostatikabehandling med IKE följt av allogen benmärgstransplantation (alternativt autolog benmärgstransplantation om det finns kontraindikationer för allogen alternativt ingen donator hittas) om remission uppnås. Splenektomi har i fallrapporter varit av värde för de patienter vars hypersplenism försvårar cytostatikabehandlingen. Alemtuzumab har i enstaka fall rapporterats vara av värde.

11.2.5. Subkutant pannikulitliknande T-cellslymfom

Pannikulitiskt T-cellslymfom är ett sällsynt förekommande T-cellslymfom som utgår från subkutan vävnad. T-cellerna uttrycker vanligtvis alfa/beta (se Kapitel 8 Kategorisering av tumören). Gamma/deltavarianter innebär sämre prognos, klassificeras som kutant gammadeltalymfom och ska troligen behandlas annorlunda. Pannikulitiskt lymfom är inte så aggressivt som många andra perifera T-cellslymfom. Det finns inga klara riktlinjer för behandling men på senare år har metotrexat eller cyklosporin använts i första hand. Pannikulitiskt T-cellslymfom har en tendens att utveckla hemofagocytos som då kräver speciell hemofagocytosriktad behandling (47).

11.2.6. Enteropatiassocierat T-cellslymfom (EATL) och monomorft epiteliotropiskt intestinale T-cellslymfom

Rekommendation

Behandling (alla stadier): CHOP eller CHOEP-14 + konsoliderande autolog SCT för yngre. (++)

Enteropatiskt T-cellslymfom är ett sällsynt förekommande T-cellslymfom som utgår från tarmen. Celiaki är ofta en bakomliggande orsak. I senaste WHO-versionen skiljer man mellan de intestinala T-cellslymfomen med eller utan celiaki, vilka har olika fenotyp. Båda debuterar ofta med tarmperforation och PAD fås i samband med akut kirurgi. Vid start av behandling är patienter med EATL ofta nyopererade och i medtaget skick. Första behandlingen kan därför behöva reduceras. EALT behandlas som de övriga perifera T-cellslymfomen enligt ovan inkluderande högdosbehandling (35, 48).

11.2.7. Extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ: lokaliserad sjukdom i och kring näskaviteten

Rekommendation

Extern strålbehandling till 40-50 Gy (2 Gy per fraktion) med konkomittant Cisplatin 30 mg/m² veckovis. (++)

Eventuellt 3 kurer cytotatika adjuvant (VIPD). (+)

Det finns endast små behandlingsstudier av NK/T-cellslymfom som är ovanliga i västvärlden och omfattar ca 1 % av alla maligna lymfom. Undergruppen är betydligt vanligare i Asien och bland vissa folkgrupper i Sydamerika och på Grönland. Strålbehandling är den viktigaste behandlingen vid lokaliserad sjukdom med responser upp mot 80–100 %. Dock ses många systemiska återfall, vilket talar för att kombinationsbehandling med cytotatika kan vara att föredra (49). Om FDG-PET inkluderas i utredningen ökar den diagnostiska säkerheten vad gäller sant lokaliserad sjukdom. Möjligen leder detta till färre systemiska återfall då patienter med icke-lokaliserad sjukdom primärt får kombinationskemoterapi enligt nedan.

Antracyklinbaserad cytotatikabehandling har i flera studier visat dåliga resultat och bör undvikas. Kombinationsbehandling med konkomittant Cisplatin veckovis under strålbehandling till 40 och ibland 50 Gy följt av 3 kurer VIPD (etoposid, ifosfamid, cisplatin, dexametason) har gett lovande resultat i en fas II-studie (50). Det finns dock inga övertygande data gällande adjuvant cytotatika efter strålbehandling. Enbart strålbehandling kan övervägas och då bör slutdosen överstiga 50 Gy (51).

11.2.8. Extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ: lokaliserad sjukdom utanför näskaviteten

Rekommendation

L-asparginasbaserad cytotatikabehandling, t.ex. SMILE eller DDGP. (++)

Sant lokaliserad sjukdom utan engagemang av näskaviteten är en mycket ovanlig presentation som bör behandlas som avancerad sjukdom, eventuellt med tillägg av strålbehandling mot primärt engagerad lokal.

11.2.9. Extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ: avancerad sjukdom

Rekommendation

L-aspariginasbaserad cytostatikabehandling, t.ex. SMILE eller DDGP. (++)

Antracyklinbaserad cytostatikabehandling bör undvikas då NK/T-cellslymfom ofta har ett högt uttryck av P-glykoprotein (Pgp) och är därmed resistent mot bland annat antracykliner. Det är klart att L-aspariginas har en viktig plats i behandlingen och bör kombineras med droger som undgår Pgp-beroende cytostatikaresistens (52). Kombinationen SMILE (dexametason, Metotrexat 2 g/m², Ifosfamid, Aspariginas, Etoposid) har använts både i och utanför studier med relativt goda resultat men med betydande biverkningar (53). Observera att behandling med aspariginas ger förvärvad antitrombinbrist och ökad risk för framför allt tromboser. Beakta lokala riktlinjer för koagulationsmonitorering under aspariginasbehandling. En alternativ regim är DDGP, en variant på GDP (gemcitabin, dexametason, cisplatin) med tillägg av PEG-aspariginas. Den har visat lovande resultat med lägre toxicitet än SMILE och kan övervägas (54).

För unga patienter i god remission på induktionsbehandling kan högdosbehandling och ASCT övervägas. Det finns bara begränsade data och inga randomiserade studier. En nylig genomgång av 62 patienter med extranodalt NK/T-cellslymfom som genomgick högdosbehandling och ASCT i första remission har dock visat en 3-årsöverlevnad på 60 %. Uppnådd CR (komplett remission) eller god PR (partiell remission) på induktionsbehandlingen var förenligt med bättre prognos (55).

11.2.10. T-PLL

Rekommendation

Behandling: Alemtuzumab intravenöst. (++)

T-PLL är en aggressiv sjukdom som svarar dåligt på konventionell cytostatikabehandling. Ett mindre antal patienter har dock en indolent klinisk presentation och i dessa fall är expektans en rimlig strategi. Vid behandlingskrävande sjukdom är alemtuzumab förstahandsval och bör ges intravenöst då subkutant alemtuzumab varit förknippat med en sämre responsfrekvens (56). Responsdurationen är dock ofta kort och därför bör allogen SCT eller i andra hand autolog SCT övervägas som konsolidering för patienter i lämplig ålder och funktionsgrad. Alemtuzumab är endast tillgängligt via licens och speciellt compassionate use program. Vid utebliven respons på alemtuzumab kan tillägg med purinanalog såsom pentostatin övervägas.

Vid relaps övervägs i första hand ny behandling med alemtuzumab, vilket kan ge ett behandlingssvar hos ungefär hälften av patienterna. Andra alternativ vid relaps eller refraktär sjukdom är bendamustin, fludarabin och nelarabin (56, 57).



11.3. Primärbehandling T-LBL

Rekommendation (++)

Yngre patienter (upp till ca 60 år) utan betydande samsjuklighet:

- NOPHO 2008 IR-armen

Äldre patienter (över ca 60 år) eller yngre patienter med betydande samsjuklighet:

- LSA2-L2

Samtliga patienter som bedöms tåla någon form av ALL-inriktad terapi ska erbjudas sådan, inklusive konsolideringsbehandling.

Det finns inga randomiserade studier som jämför utfallet efter olika induktionsbehandlingar, men studier med ALL-inriktad terapi har upprepade gånger visat en tydligt högre långtidsöverlevnad jämfört med CHOP-liknande behandling (58).

Konsolidering med högdosbehandling och autologa stamceller har i en randomiserad studie visat sig vara likvärdig med underhållsbehandling (59), men valet av konsolidering bör anpassas till given primärbehandling och patientens önskemål. I en retrospektiv jämförelse mellan konsolidering med allogen SCT och autolog SCT var långtidsöverlevnaden likartad (60), och det finns ingen tydlig indikation för allogen SCT i primärbehandlingen.

NOPHO 2008-protokollet är inte publikt tillgängligt då det används inom kliniska studier. I korthet innebär IR-armen en induktionsbehandling med kortison, vinkristin, antracyclin och asparaginas samt intratekala metotrexatinjektioner. Efter denna behandling ges konsolideringsbehandlingar med högdosmetotrexat intravenöst och asparaginas. De ges också fortsatt, omväxlande med vinkristin och dexametason, i början av en per os-underhållsbehandling med metotrexat och merkaptopurin som fortsätter i sammanlagt 2,5 år.

LSA2L2 är en behandling som ibland går under benämningen ”Wollner” efter en publikation. Protokollet är fritt tillgängligt, till exempel via cytostatikaregimer som finns publicerade på www.ocsyd.se/Cytostatika. Liksom NOPHO-protokollet bygger behandlingen på en induktions- och konsolideringsfas med ett flertal cytostatika. Till skillnad från NOPHO-protokollet ges mer cytostatika i underhållsfasen som pågår tills patienten har fått sammanlagt två års behandling.

T-LBL har stora biologiska likheter med T-ALL, och behandlingen av dessa sjukdomar har ofta varit likartad. Flera av de större publicerade studierna utgörs av subgruppsanalyser av T-LBL-patienter som är inkluderade i ALL-studier. Det finns inga studier som direkt jämför olika ALL-terapiers effekt, men i den största publicerade studien användes ett modifierat pediatrikt ALL-protokoll, vilket resulterade i en 3-årsöverlevnad på 69 %. I sammanhanget är det en hög andel (15).

Det finns ingen tydlig association mellan kliniska riskfaktorer såsom IPI och risk för relaps eller överlevnad vid T-LBL. Sjukdomens genetiska profil verkar däremot vara associerad med överlevnaden, men det finns ännu inga data som stöder att genetiskt olika grupper ska behandlas olika. Monitorering av behandlingseffekt med MRD, liksom vid T-ALL, är inte väletablerad och inte möjlig för patienter som saknar benmärgsengagemang. Värdet av PET/CT i behandlingsutvärdering är inte fastslaget, men tillgängliga data talar för att normal PET/CT inte förutsäger en lägre risk för relaps.

Det finns inte vetenskapliga evidens för att rekommendera en ALL-behandling framför en annan, men gruppen har gjort bedömningen att det finns fördelar om behandlingen av svenska patienter är någorlunda homogen. Vid behandling med komplexa pediatriiska regimer är det viktigt att kliniken har betydande erfarenhet av att använda ett enskilt protokoll, och därför bedöms det vara olämpligt med en introduktion av ett separat protokoll för T-LBL-patienter. NOPHO-protokollet används för närvarande vid behandling av T-ALL och vi har därför valt att rekommendera denna regim, även om det inte finns några publicerade resultat för T-LBL.

För patienter som inte bedöms tåla ALL-inriktad terapi pga. ålder eller samsjuklighet kan CHOP-behandling eller en CHOP-liknande terapi ge tillfällig remission och symtomlindring.

KAPITEL 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 eller 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 eller 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 benmärgen 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 maligniteter, virusinfektioner (framför allt EBV men även CMV, HSV, VZV) och ibland av bakteriella infektioner och svampar.

12.2. Kliniska och laboriemässiga kriterier för malignitetsassocierad HLH

Nedan listas de kliniska och laboriemässiga kriterierna för malignitetsassocierad HLH. För att ställa diagnos ska 5 av 8 kriterier uppfyllas.

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

Ytterligare stöd för diagnosen är cerebrala symtom med måttlig pleocytos och/eller proteinstegetring i likvor och förhöjda nivåer av transaminaser, bilirubin och LD.

12.3. Behandling av lymfomassocierad HLH

Vid misstanke om HLH är det mycket viktigt att snabbt starta behandling, och diagnostiken får inte dra ut på tiden. Annars finns risk för att det HLH-associerade cytokinpåslaget inte går att bryta. Det finns ingen entydig konsensus om behandling av HLH vid lymfom och bland annat diskuteras i vilken utsträckning behandling mot lymfomet ska prioriteras framför behandling av inflammation vid HLH. I det nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom finns detaljerade behandlingsförslag vid HLH

http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom/natvp_aggr.bcellslymfom_v1.1_25aug15.pdf

KAPITEL 13

Responskriterier

13.1. Inledning

Responsbedömningen bygger sedan flera år på Cheson-kriterierna, numera Lugano-kriterierna, som uppdaterades senast 2014 (9). I dessa regleras också responser om man inte har tillgång till fluorodeoxyglukos-positronemissionstomografi (FDG-PET) eller om man inte har utnyttjat tekniken. Grunden för respons är att man initialt har gjort en korrekt utredning, inkluderande blodprovstagning, radiologi, anamnes, morfologi och benmärgsbiopsi.

13.2. PET i behandlingsutvärdering

FDG-PET/CT bör genomföras i utvärderingen efter avslutad behandling, speciellt för patienter med kvarvarande resttumör för vilka tilläggsbehandling med cytostatika och/eller strålbehandling bedöms ha kurativ potential (++++) (9).

För att värdera PET-resultatet rekommenderas att i klinisk rutin använda 5-punktsskalan (5PS) (Deauville-kriterierna), där negativ PET kan definieras som 5PS grad 1–3, dvs. komplett remission (CR), och positiv PET (förhöjt metabolt upptag) definieras som grad > 3. Utlåtanden för PET-undersökningar vid lymfom bör därför alltid innehålla denna uppgift.

För att minimera risken för falskt positiv PET bör undersökningen utföras tidigast 4 veckor efter avslutad cytostatikabehandling och 8–12 veckor efter avslutad strålbehandling (61).

Om PET är negativ vid behandlingsutvärderingen (CR) föreslås endast uppföljning. Observera dock att en konsoliderande strålbehandling kan övervägas vid initialt bulkig sjukdom och vid skelettengagemang.

Om PET är positiv bör biopsi utföras, om möjligt en öppen sådan. Vid positiv biopsi rekommenderas konsolidering med radioterapi eller högdosbehandling. Om biopsi inte är tekniskt genomförbar kan man i stället göra en ny PET eller CT 6 veckor senare.

PET efter 1–3 cykler, för att tidig värdera tumörsvaret, kan inte rekommenderas som standardförfarande (62) på grund av risken för falskt positiva fynd.

13.3. Komplet remission (CR)

Sjukdomen anses vara i komplett remission (CR) om alla påvisbara lymfommanifestationer och lymfomassocierade symtom som fanns före behandling är helt försvunna. Nedan anges vad som gäller för CR i olika situationer:

- Om PET *har utförts* i responsbedömningen anses det råda CR om PET-positivitet saknas, dvs. 5PS < 4, oavsett storlek på kvarvarande radiologisk lymfomrest. Detta gäller oavsett om man gjorde PET före behandling eller inte.
- Om PET *inte har utförts* i responsbedömningen ska alla lymfkörtlar ha minskat till normal storlek 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 ska mjälten eller levern ha återgått till "normal" storlek och nodulära förändringar ska ha försvunnit. Observera att det är svårt att bedöma mjälten, dels vad som kan vara en normal storlek, dels genesen till vissa nodulära förändringar.
- Vid *benmärgsengagemang* före behandlingen ska man ta en ny representativ benmärgsbiopsi (> 20 mm lång) och den ska vara normal. Om morfologin är oklar ska immunohistokemi göras.

Observera att begreppet CRu inte ska användas.

13.4. Partiell remission (PR)

Sjukdomen anses vara i partiell remission (PR) om samtliga dessa kriterier är uppfyllda:

- Summan av produkten av två perpendikulära diametrar (SPD) ska ha minskat med 50 %, mätt utifrån 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 det gäller en solitär nodulus räcker det att den största diametern minskat med 50 %.
- Det ska inte finnas någon 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 inte för att fastställa att det gäller PR. Om sjukdomen är i CR enligt ovan men har kvarvarande benmärgsengagemang räknas responsen dock som PR, liksom om man inte har gjort en andra benmärgundersökning efter att den första var positiv.

13.5. Relaps eller progressiv sjukdom (PD)

Patienten anses ha relaps eller progressiv sjukdom om något av följande kriterier är uppfyllt:

- En ny körtel tillkommer under eller efter behandling, med längsta diameter > 1,5 cm, även om andra körtlar minskar i storlek. Om den metabola aktiviteten ökat på ett ställe där det initialt inte fanns ökat upptag krävs verifikation med annan modalitet. Tillkomst av nodulära lungförändringar är en oklar prognostisk faktor. Även om de är PET-positiva måste de verifieras morfologiskt.
- Någon tidigare engagerad körtel har ökat SPD med åtminstone 50 % från nadir.
- En lesion i mjälten eller levern har ökat med minst 50 %.
- 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.
- En tidigare engagerad lymfkörtel som initialt var > 1 cm i den korta axeln har ökat med > 50 % i den längsta diametern.
- Nyttillkomna lesioner är PET-positiva i alla körtlar som är > 1,5 cm.



Extranodala manifestationer ska mätas på samma sätt som körtlar. För manifestationer som inte är mätbara, såsom 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. Observera att radiologisk normalisering av lymfomengagerad lokal kan ta flera år även vid uppnådd remission.

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

13.6. Stabil sjukdom (SD)

Patienten anses ha en stabil sjukdom när varken kriterierna för CR, PR eller PD är uppfyllda.

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

KAPITEL 14

Behandling av återfall

14.1. Kurativ intention

14.1.1. PTCL UNS, AITL och EATL

Rekommendation

DHAP, IKE, GDP följt av autolog eller allogen SCT. (++)

Cytostatikaregimerna som nämns i nedanstående stycken finns beskrivna i det nationella regimbiblioteket: <http://regimbiblioteket.cancercentrum.se/>

Det finns ingen evidens för att rekommendera en cytotatikaregim framför en annan. Flera studier visar på värdet av autolog eller allogen SCT i återfallssituationen (63, 64). De flesta patienter som är aktuella för kurativt syftande remissionsbehandling torde ha genomgått högdosbehandling + autolog SCT redan i första remission. Allogen SCT bör övervägas för yngre patienter och patienter 60–65 år i gott allmäntillstånd utan betydande samsjuklighet.

Vissa patienter med AITL eller PTCL UNS kan uppvisa en indolent sjukdomsbild och sannolikt behandlas med försiktighet enligt palliativ intention nedan.

14.1.2. ALK-positivt ALCL och ALK-negativt ALCL

Rekommendation

Brentuximab-Vedotin, eventuellt autolog eller allogen SCT. (++-+++)

Vid återfall i systemiskt CD30-positivt ALCL, oavsett ALK-status, har Brentuximab vedotin (BV) visat övertygande responsiffror (65) och är den enda entitet av T-cellslymfom där man kan rekommendera en regim framför en annan. Brentuximab-Vedotin är en monoklonal antikropp riktad mot CD30 konjugerad med ett cytotatikum och är registrerat för behandling av recidiverande ALCL. Vid god respons bör konsoliderade behandling med högdosbehandling och autolog SCT övervägas för de patienter som bedöms tolerera detta. För de patienter som genomgått autolog SCT i första remission (ALK-negativt ALCL) kan BV fungera som en brygga till allogen SCT för yngre patienter i gott allmäntillstånd. Nya data tyder också på att långvariga remissioner kan uppnås efter BV utan konsoliderande SCT. I en 4-årsuppföljning sågs i median drygt 3 års progressionsfri överlevnad hos patienter som uppnått CR efter BV och inte genomgått SCT (66). Inför konsoliderande högdosbehandling + SCT bör man ge BV i 4–6 kurer, och upp till 16 kurer ges om högdosbehandling + SCT inte planeras.



14.2. Recidivbehandling T-LBL

Recidiv av T-LBL är förknippat med ytterst dålig prognos i samtliga publicerade studier trots intensiv behandling i andra linjen. Det finns ingen enskild regim som kan rekommenderas framför andra, och recidivbehandling bör väljas utifrån individuella faktorer såsom given primärbehandling och recidivlokal (exempelvis CNS). För yngre patienter med responderande sjukdom är konsolidering med allogen SCT rimligt. För äldre patienter med relaps av T-LBL rekommenderas symtomlindrande behandling.

14.3. Palliativ intention

När det gäller palliativ intention bör man skilja på remissionssyftande och symtomlindrande indikation.

I remissionssyfte kan flera regimer vara aktuella oavsett subgrupp:

- Bendamustin.
- Gemcitabin ensamt eller i kombinationer (Gemcitabin-Oxaliplatin; Gemcitabin, dexametason, cisplatin).
- Vinblastin i veckodos, i synnerhet vid ALK-positivt ALCL.
- Brentuximab vedotin (endast ALCL).

Bendamustin har visat responssiffror på ca 50 % för AITL och PTCL efter 1–3 tidigare regimer och är den återfallsbehandling som rekommenderas i första hand vid dessa subgrupper (67). Responsdurationen var dock endast drygt 3 månader.

Gemcitabin kan vara en effektiv substans vid T-cellslymfom och responsfrekvensen anges till 51 % i en mindre studie av patienter med PTCL eller mycosis fungoides (68).

Brentuximab vedotin rekommenderas på basen av övertygade data endast för CD30-positivt ALCL (oavsett ALK-status) även om andra subgrupper av T-cellslymfom också kan vara CD30-positiva. BV kan ge god palliation med begränsad toxicitet och även långa remissioner har rapporterats (66). I aktuella studier har upp till 16 kurer givits men det går inte att ge någon entydig rekommendation gällande antalet kurer i den palliativa situationen. Det torde dock i många fall räcka med färre kurer (6–8 stycken).

BV har även studerats som recidivbehandling av recidiverande PTCL NOS och AITL. Man fann responsrat på 41 % i hela gruppen och 54 % vid AITL och inkluderade kompletta remissioner. Man fann ingen korrelation till uttrycket av CD30 i tumörerna (69). Dessa resultat är intressanta och det återstår att se om de kommer att påverka behandlingen av recidiverande T-cellslymfom i klinisk rutin.

Alemtuzumab har en bevisad effekt vid PTCL men dess plats i behandlingen är ännu oklar. Data från de nordiska förstalinjesstudierna ACT-1 och ACT-2 inväntas och inga rekommendationer kan ges i nuläget. Preparatet har dragits tillbaka från marknaden av tillverkaren och kan endast förskrivas på licens och efter kontakt med tillverkaren.

14.3.1. Symtomlindrande behandling

För att lindra symtom ges

- Strålbehandling 4 Gy x 2 alternativt 8 Gy x 1
- Klorambucil.
- Cyklofosfamid peroralt.
- Etoposid peroralt.
- Steroider.

Lokal strålbehandling som symtomlindring kan vara ett bra alternativ för många patienter. Andra fraktioneringsmönster kan vara aktuella enligt lokal tradition.

14.4. CNS-recidiv

Rekommendation

MPV x 5

Strålbehandling till 20 Gy/5 fraktioner. (++)

Återfall i CNS ses i knappt 5 % av fallen vid T-cellslymfom och inträffar oftast kort tid efter primärdiagnosen (70). Leptomeningealt engagemang är vanligare än manifestation i hjärnparenkymet. Prognosen vid återfall i CNS är generellt dålig. Behandling sker enligt samma principer som vid återfall i CNS av B-cellslymfom. Om patienten inte har genomgått högdosbehandling + autologSCT i första remissionen bör detta övervägas, särskilt om återfallsbehandlingen gett gott behandlingsvar.



KAPITEL 15

Understödjande vård

15.1. Blodprodukter

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

Användning av bestrålade blodprodukter rekommenderas endast inför och efter autolog eller allogen stamcellstransplantation samt efter behandling med alemtuzumab; se riktlinjer från respektive transplantationscentrum i denna situation.

Trombocytttransfusion och erytrocytttransfusion ges i enlighet med lokala riktlinjer

15.2. Infektionsprofylax

15.2.1. Infektionsprofylax efter högdosbehandling med stamcellsstöd

För handläggning av transplanterade patienter hänvisas till lokala transplantationsriktlinjer.

15.2.2. Hepatit B

Vid tecken på genomgången hepatit B (anti-HBc-positiv) bör profylax ges i form av lamivudin, i kombination med monitorering av HBV-DNA (i samråd med infektionsspecialist) (71).

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

15.2.3. Herpesvirus

Profylax (aciclovir 400 mg, 1 x 2 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

I samband med all remissionssyftande behandling för aggressiva lymfom rekommenderas profylax med trim-sulfa (t.ex. dosen Bactrim/Eusaprim forte® 1 x 1 måndag, onsdag, fredag, alternativt 1 x 2 måndag, torsdag, alternativt Bactrim/Eusaprim® 1 x 1, i enlighet med dosrekommendation från ECIL5). Rekommendationen gäller även om risken vid behandling med CHOP-21 är betydligt lägre än med CHOP-14 eller CHOEP-14 (72).

Behandlingen bör fortgå i minst 1–3 månader efter avslutad behandling. Vid överkänslighet för trimetoprim eller sulfa kan inhalation med pentamidin 1 gång/månad övervägas. Atovakvon har inte samma dokumentation för profylaxindikation men bör, om det ändå ges, ordinerars i behandlingsdos.

15.2.5. Allmän svampprofylax (candida etc.)

Rekommenderas inte.

15.2.6. G-CSF

Vissa cytostatikaregimer kräver stöd med G-CSF, såsom CHOP-14 och CHOEP-14, och förutom det rekommenderas även att ge G-CSF till äldre patienter (> 65 år) som får annan kurativt syftande eller remissionssyftande behandling (t.ex. CHOP-21).

15.3. Infektionsbehandling

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

15.4. Tumörlyssyndrom-profylax

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 och 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 och 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 att denna kombination innebär förhöjd risk för Steven-Johnsons syndrom (73).

Vid mycket hög risk för TLS rekommenderas profylaktisk användning av rasburikas med dosering i enlighet med lokala riktlinjer (74).

15.5. Akuta transfusionsreaktioner

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

KAPITEL 16

Palliativ vård och insatser

16.1. Inledning

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

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/rehabilitering-och-palliativ-varld/palliativ-varld/vardprogram/>

Patienter som inte bedöms vara aktuella för kurativ behandling bör erbjudas palliativ terapi där målen är bästa möjliga livskvalitet och minimerat behov av sjukhusvård samt i vissa fall även en förhoppning om en något förlängd överlevnad. Om vården är uttalat palliativ och inte inkluderar cytostatika kan patienten skötas av antingen en onkologi- eller hematologimottagning, hemsjukvården eller en palliativ enhet. Det varierar i landet i vilken grad man kan ge blod- eller trombocytttransfusioner inom hemsjukvård eller avancerad sjukvård i hemmet. Lokala rutiner får gälla.

16.2. Palliativ behandling av aggressiva T-cellslymfom

Hos vissa patienter kan understödjande behandling utan cytostatika vara den klokaste palliativa strategin. Hos andra patienter nås bästa palliation genom en kombination av god understödjande behandling och lågintensiv symtomlindrande cytostatikaterapi. Strålbehandling i smärtlindrande eller tumörkrympande syfte kan också vara värdefull.

Exempel på palliativa cytostatikaregimer är peroral behandling med klorambucil, cyklofosfamid, etoposid eller trofosfamid, med eller utan tillägg av steroider, alternativt regimer med lågdos doxorubicin. För att höja livskvaliteten kan det vara aktuellt att ge blodtransfusioner.

Trombocytttransfusioner bör i regel endast ges vid blödning.

KAPITEL 17

Omvårdnad och rehabilitering

17.1. Lagstöd

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

17.2. Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin SOU 2009:11 (19) styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken. Syftet är att förbättra informationen till och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och att stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården. Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (hälso- och sjukvårdslagen 1982:763).

Staten och Sveriges Kommuner och Landsting har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på

<http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/>

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

17.3. Min vårdplan

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

17.4. Aktiva överlämningar

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



17.5. Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering är aktuell för alla patienter med T-cellslymfom, genom hela patientprocessen från diagnos, under behandling och efter behandling eller i palliativ fas. Här diskuteras endast de rehabiliteringsinsatser som är speciella för patienter med T-cellslymfom. I övrigt hänvisar vi till Nationellt vårdprogram för rehabilitering:

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

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

17.5.1. Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

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

Rehabiliteringsinsatser omfattar inte bara patienterna utan även deras närstående, exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården enligt 2g § hälso- och sjukvårdslagen har skyldighet att ge dem information, råd och stöd.

17.5.2. Grundläggande och specialiserad rehabilitering

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

17.6. Sexualitet

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

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

För män ger cytostatikabehandling ökad risk för erektil dysfunktion, vilket man bör fråga efter. Behandling med potenshöjande läkemedel kan här ofta ha god effekt. Män bör också informeras om att använda kondom eftersom cytostatika kan finnas kvar i sperma i upp till 24 timmar efter

behandling.

Män som fått intensiv cytostatikabehandling eller strålbehandling mot testiklarna kan drabbas av hypogonadism med låga P-testosteronnivåer och åtföljande symtom såsom initiativlöshet och nedsatt libido. Sannolikt är detta tillstånd underdiagnostiserat, och P-testosteron bör kontrolleras på vida indikationer.

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

17.7. Fertilitetsbesparande åtgärder

Alla typer av kurativt syftande behandling för T-cellslymfom innebär en risk för långvarig eller permanent påverkan av fertiliteten, i varierande utsträckning. Störst risk innebär alkylerande cytostatika (t.ex. cyklofosamid). Högdosbehandling planeras ofta redan i första linjen vid aggressiva T-cellslymfom och innebär större risk för fertilitetspåverkan än cytostatikabehandling i standarddos.

17.7.1. Kvinnor

Det största problemet för kvinnliga patienter är s.k. ”premature ovarian failure”. Under kurativt syftande cytostatikabehandling för T-cellslymfom får de flesta amenorré. Vid CHOP-liknande behandling i första linjen med 6–8 cykler är amenorrén vanligen övergående men risken för permanent ovariepåverkan ökar med högdosbehandling, vilket rekommenderas många patienter med T-cellslymfom. Risken för bestående amenorré ökar också med stigande ålder (> 30 år). Därför ska kvinnor i fertil ålder informeras om risken för infertilitet och erbjudas kontakt med en specialiserad fertilitetsenhet för information om och ställningstagande till fertilitetsbevarande åtgärder. Dessa åtgärder kan omfatta skydd med GnRH-agonist (21) och/eller infrysning av skördade aktiverade ägg (22) eller infrysning av ovarievävnad, helt ovarium eller del därav (23). Aktivering av ägg inför skörd inbegriper oftast minst 1–2 veckors hormonbehandling, vilket måste vägas mot risken det innebär att inte behandla lymfomet under denna period (24).

17.7.2. Män

All kurativt syftande behandling av T-cellslymfom hos män innebär hög risk för bestående infertilitet. Därför ska män informeras om denna risk samt erbjudas kontakt med en specialiserad fertilitetsenhet för ställningstagande till infrysning av spermier (25-27).

17.8. Fysisk aktivitet

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

Fysisk aktivitet under och efter cytostatikabehandling har visats vara viktig för att förbättra livskvaliteten, genom både minskad fatigue och minskat illamående (28). Fysisk aktivitet är också viktig för att minska risken för inaktivitetsrelaterade komplikationer, såsom förlust av muskelstyrka (29). En av fysioterapeutens 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 problemen med fatigue, behålla rörligheten och optimera ventilationen.

17.9. Hygien och isolering

Patienter med T-cellslymfom löper risk att drabbas av allvarliga infektioner, främst bakteriella, under fasen med cytostatikainducerad neutropeni. Infektionen härrör då i de flesta fall från patientens egen bakterieflora. Virus- och svampinfektioner ses framför allt hos patienter som får steroider med hög dosintensitet (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/Texter/Basala-hygienrutiner-och-kladregler/Oversikt/>

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

17.10. Munvård

Patienter med T-cellslymfom drabbas ofta av infektioner och sår i munhålan, speciellt i samband med cytostatikaregimer innehållande högdosmetotrexat eller vid CHOEP-14-behandling och i ännu högre grad i samband med högdosbehandling med autologt stamcellsstöd.

Munslemhinneslesioner kan innebära ett stort lidande för patienten och komplicerar den medicinska behandlingen med risk för såväl nutritionsproblem som bakteriemi och sepsis.

Infektionerna orsakas ofta av mikroorganismer (bakterier, virus och svamp) som normalt finns i munhålan. En god munhygien kan i viss mån förebygga dessa infektioner och reducera munhålekomplikationernas svårighetsgrad och varaktighet. Patienter med dålig tandstatus bör bedömas av tandläkare före start av cytostatikabehandling. Man bör överväga remiss till tandläkare för patienter som får strålbehandling mot huvud-hals området >20 Gy.

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

17.11. Nutrition

Ofrivillig vikt förlust är ett av symtomen på en tumörsjukdom. Denna vikt förlust påverkar muskelstyrka, fysisk aktivitet och kognitiva funktioner. Undernäring minskar också livskvaliteten betydligt och orsakas av nedsatt aptit, illamående, smakförändringar och problem i munhåla och svalg. Patientens nutritionsstatus måste därför bedömas regelbundet, och man måste vara observant på nutritionsrelaterade problem som kan kräva dietistkontakt.

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

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

17.12. Skötsel av central infart till blodkärl

Cytostatikabehandling av T-cellslymfom kräver i de flesta fall en central infart (central venkateter, PICC-line eller subkutan venport). En central infart kan dock vara ingångsport för infektioner, och en vårdhygieniskt korrekt skötsel av patientens centrala infart är därför en mycket viktig infektionsförebyggande åtgärd. För utförlig beskrivning av principer och tekniker vid handhavande av venkateter eller venport, se Vårdhandboken <http://www.vardhandboken.se/Texter/Central-venkateter/Oversikt/>

17.13. Psykosocialt stöd

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

17.14. Information om biverkningar

Information om biverkningar bör ges muntligen och skriftligen före behandlingsstarten. Den behandlande läkaren bör också regelbundet fråga efter biverkningar under pågående behandling. Även närstående bör få denna information. Nedan beskrivs några vanliga biverkningar.

17.14.1. Alopeci – håravfall

De flesta patienter som cytostatikabehandlas drabbas av alopeci, vilket beror på att cytostatikan är utformad för att döda snabbväxande celler. Detta innebär att de även påverkar de friska snabbväxande cellerna såsom cellerna i hårsäckarna. Håravfallet är övergående och kommer oftast ca 3 veckor efter start av cytostatikabehandling.



17.14.2. Fatigue

Fatigue är ett vanligt symtom vid tumörsjukdom (28). Det är en trötthet som beror både på cancer och på cancerbehandlingen, och den försvinner inte av vila. Man kan sova hela natten och vara precis lika trött när man vaknar som vid sängdags.

17.14.3. Kognitiv funktionsnedsättning

Många patienter berättar om kognitiva problem vid cancerbehandling. De refererar till koncentrationssvårigheter, inlärningssvårigheter, minnessvårigheter, problem med rumsuppfattning och problem med språket såsom ordflöde och svårigheter med att hitta ord. Den kognitiva funktionsnedsättningen skulle även kunna vara ett resultat av fatigue, stress eller en kombination av andra läkemedel (30).

17.14.4. Benmärgspåverkan

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

17.14.5. Neuropati

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

17.14.6. Illamående

Illamående kan förekomma vid cytostatikabehandling. Det viktigaste är att förebygga detta med antiemetika. Förutom farmakologisk behandling kan även akupunktur och akupressur förebygga, behandla och mildra cytostatikainducerat illamående (31).

KAPITEL 18

Egenvård

18.1. Inledning

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

18.2. Infektionskänslighet

Allmänna råd till patienter för att undvika infektion:

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

18.3. Munhygien

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

18.4. Fysisk aktivitet

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

18.5. Hud

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

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



18.6. Mage och tarm

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

18.7. Vaccinationer

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

Vaccinera dig även mot pneumokocker om du nyligen fått cellgifter eller annan immunhämmande behandling. Andra vaccinationer bör diskuteras med din behandlande läkare.

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

18.8. Feber

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

18.9. Nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning.

18.10. Rökning

På grund av rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling rekommenderas rökstopp. Kontaktsjuksköterskan kan, hänvisa till rökavvänjning via primärvården eller till specialiserad vård (75-81). Man kan också ringa den nationella [Sluta röka-linjen](#) 020-84 00 00.

18.11. Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel (82, 83).

18.12. Alkohol

Som patient bör man vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar (84-86).

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 (www.alkohollinjen.se).

KAPITEL 19

Uppföljning

Vid uppföljning efter avslutad behandling finns 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.

Rekommenderade återbesök för patienter i komplett remission:

Första året

- responsutvärdering ca 6–8 veckor efter avslutad behandling
- därefter var tredje månad

Andra året

- var sjätte månad

År 3–5

- 1 gång/år

I samband med besöken **rekommenderas** rutinblodprovtagning. För patienter med osäker remission bör ny datortomografi/PET-CT utföras 3–4 månader efter avslutad behandling. För patienter som bedöms vara i komplett remission utförs datortomografi enbart vid klinisk misstanke om återfall.



KAPITEL 20

Underlag för nivåstrukturering

T-cellslymfom utgör en betydande diagnostisk utmaning och därför ska diagnostiken inkludera en bedömning gjord av en specialiserad hematopatolog på ett region- eller universitetssjukhus.

T-cellslymfom omfattar en samling kliniskt heterogena och ovanliga sjukdomar där behandlingsupplägget bör bestämmas i samråd med en hematolog eller onkolog som är erfaren på området.

Behandling av T-cells lymfoblastlymfom och NK/T-cellslymfom med kurativt syfte ska utföras vid ett region- eller universitetssjukhus.

För övriga T-cellslymfom bör cytostatikabehandling bedrivas vid specialiserade onkologi- eller hematologienheter, där det finns tillräckligt med kunskap och resurser dygnet runt och året runt för att hantera komplikationer till behandlingen.

Vi anser att följande minimikrav bör vara uppfyllda för att bedriva behandling av T-cellslymfom:

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

KAPITEL 21

Kvalitetsregister

21.1. Syfte

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

Målet med kvalitetsregistret är att

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

21.2. Innehåll

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

21.2.1. Inklusionskriterier

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

21.2.2. Exklusionskriterier

Lymfomfall ska inte registreras om det gäller:

- B-KLL.
- barn under 16 år och 16–19-åringar som handläggs vid pediatrika kliniker.
- obduktionsfynd.

KAPITEL 22

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

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

Ovanstående indikatorer har beslutats av Svenska Lymfomgruppen.

KAPITEL 23

Referenser

1. Ellin F, Landstrom J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood*. 2014;124(10):1570-7.
2. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN, MacLennan KA, Muller-Hermelink HK, Bast M, et al. Non-Hodgkin lymphoma in the Far East: review of 730 cases from the international non-Hodgkin lymphoma classification project. *Annals of hematology*. 2016;95(2):245-51.
3. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(25):4124-30.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
5. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9(1):36-41.e1.
6. Wang SS, Flowers CR, Kadin ME, Chang ET, Hughes AM, Ansell SM, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for peripheral T-cell lymphomas: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2014;2014(48):66-75.
7. Murphy F, Kroll ME, Pirie K, Reeves G, Green J, Beral V. Body size in relation to incidence of subtypes of haematological malignancy in the prospective Million Women Study. *British journal of cancer*. 2013;108(11):2390-8.
8. Delabie J, Holte H, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Savage KJ, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the international peripheral T-cell lymphoma project. *Blood*. 2011;118(1):148-55.
9. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3059-68.
10. Altieri A, Bermejo JL, Hemminki K. Familial risk for non-Hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative malignancies by histopathologic subtype: the Swedish Family-Cancer Database. *Blood*. 2005;106(2):668-72.

11. Goldin LR, Bjorkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *British journal of haematology*. 2009;146(1):91-4.
12. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2008;111(12):5496-504.
13. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, Bellei M, Mattei D, Vitolo U, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 2004;103(7):2474-9.
14. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837-42.
15. Lepage S, Touzart A, Vermeulin T, Picquenot JM, Tanguy-Schmidt A, Salles G, et al. Pediatric-Like Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy in Adults With Lymphoblastic Lymphoma: The GRAALL-LYSA LL03 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(6):572-80.
16. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. *World journal of surgery*. 2008;32(6):964-70.
17. Lithner MZ, T. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery (in Swedish). *Vård i Norden* 1998/1998. p. 31-3, 9.
18. Patientlag 2014:821. In: Socialdepartementet, editor.
19. Socialdepartementet. En nationell cancerstrategi för framtiden, SOU 2009:11. Stockholm: Fritzes offentliga publikationer; 2009.
20. Insatser för fler kontaktsjuksköterskor inom cancervården. Ännu bättre cancervård - delrapport 8 2012 [Available from: https://www.cancercentrum.se/globalassets/patient-och-narstaende/samverkan/delrapport-8_kontaktsjukskoterskor_1310131.pdf].
21. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer treatment reviews*. 2014;40(5):675-83.
22. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2006;86(1):70-80.
23. Hovatta O. Cryopreservation and culture of human ovarian cortical tissue containing early follicles. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2004;113 Suppl 1:S50-4.
24. Kim SS, Donnez J, Barri P, Pellicer A, Patrizio P, Rosenwaks Z, et al. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2012;29(6):465-8.

25. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertility and sterility*. 2004;81(2):342-8.
26. van Casteren NJ, van Santbrink EJ, van Inzen W, Romijn JC, Dohle GR. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertility and sterility*. 2008;90(6):2245-50.
27. Rasmusson EM, Plantin L, Elmerstig E. 'Did they think I would understand all that on my own?' A questionnaire study about sexuality with Swedish cancer patients. *European journal of cancer care*. 2013;22(3):361-9.
28. Vermaete N, Wolter P, Verhoef G, Gosselink R. Physical activity and physical fitness in lymphoma patients before, during, and after chemotherapy: a prospective longitudinal study. *Annals of hematology*. 2014;93(3):411-24.
29. Vermaete N, Wolter P, Verhoef G, Gosselink R. Physical activity, physical fitness and the effect of exercise training interventions in lymphoma patients: a systematic review. *Annals of hematology*. 2013;92(8):1007-21.
30. Baudino B, D'Agata F, Caroppo P, Castellano G, Cauda S, Manfredi M, et al. The chemotherapy long-term effect on cognitive functions and brain metabolism in lymphoma patients. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the So*. 2012;56(6):559-68.
31. Sjövall K. Patienters perspektiv och upplevelser av cancersjukdom och cancervård. In: Thomé B. HM, editor. *Perspektiv på onkologisk vård*. Lund: Studentlitteratur; 2011. p. 131-48.
32. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 1998;339(1):21-6.
33. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2004;15(10):1467-75.
34. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010;116(18):3418-25.
35. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(25):3093-9.

36. Reimer P, Rudiger T, Geissinger E, Weissinger F, Nerl C, Schmitz N, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(1):106-13.
37. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, Chhanabhai M, Skinnider BF, Greiner TC, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 1999;93(11):3913-21.
38. Sibon D, Fournier M, Briere J, Lamant L, Haioun C, Coiffier B, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(32):3939-46.
39. Marky I, Bjork O, Forestier E, Jonsson OG, Perkkio M, Schmiegelow K, et al. Intensive chemotherapy without radiotherapy gives more than 85% event-free survival for non-Hodgkin lymphoma without central nervous involvement: a 6-year population-based study from the nordic society of pediatric hematology and oncology. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2004;26(9):555-60.
40. Brugieres L, Le Deley MC, Rosolen A, Williams D, Horibe K, Wrobel G, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(6):897-903.
41. Hermine O, Bouscary D, Gessain A, Turlure P, Leblond V, Franck N, et al. Brief report: treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with zidovudine and interferon alfa. *The New England journal of medicine*. 1995;332(26):1749-51.
42. Kato K, Akashi K. Recent Advances in Therapeutic Approaches for Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. *Viruses*. 2015;7(12):6604-12.
43. Steinway SN, LeBlanc F, Loughran TP, Jr. The pathogenesis and treatment of large granular lymphocyte leukemia. *Blood reviews*. 2014;28(3):87-94.
44. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, Hunt KK, Fanale MA, Horwitz S, et al. Complete Surgical Excision Is Essential for the Management of Patients With Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(2):160-8.
45. Voss MH, Lunning MA, Maragulia JC, Papadopoulos EB, Goldberg J, Zelenetz AD, et al. Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphoma: a single institution experience. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2013;13(1):8-14.
46. Tanase A, Schmitz N, Stein H, Boumendil A, Finel H, Castagna L, et al. Allogeneic and autologous stem cell transplantation for hepatosplenic T-cell lymphoma: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Leukemia*. 2015;29(3):686-8.
47. Chen CC, Teng CL, Yeh SP. Relapsed and refractory subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with excellent response to cyclosporine: a case report and literature review. *Annals of hematology*. 2016;95(5):837-40.

48. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, Chasty R, Davies J, Forsyth P, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2010;115(18):3664-70.
49. Tse E, Kwong YL. How I treat NK/T-cell lymphomas. *Blood*. 2013;121(25):4997-5005.
50. Kim SJ, Kim K, Kim BS, Kim CY, Suh C, Huh J, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(35):6027-32.
51. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015;92(1):11-31.
52. Jaccard A, Petit B, Girault S, Suarez F, Gressin R, Zini JM, et al. L-asparaginase-based treatment of 15 western patients with extranodal NK/T-cell lymphoma and leukemia and a review of the literature. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2009;20(1):110-6.
53. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, Maeda Y, Hashimoto C, Suh C, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(33):4410-6.
54. Li X, Cui Y, Sun Z, Zhang L, Li L, Wang X, et al. DDGP versus SMILE in Newly Diagnosed Advanced Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Randomized Controlled, Multicenter, Open-label Study in China. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016.
55. Yhim HY, Kim JS, Mun YC, Moon JH, Chae YS, Park Y, et al. Clinical Outcomes and Prognostic Factors of Up-Front Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Extranodal Natural Killer/T Cell Lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(9):1597-604.
56. Dearden CE, Khot A, Else M, Hamblin M, Grand E, Roy A, et al. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukemia: comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route. *Blood*. 2011;118(22):5799-802.
57. Dearden C. Management of prolymphocytic leukemia. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2015;2015:361-7.
58. Bassan R, Maino E, Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. *European journal of haematology*. 2016;96(5):447-60.

59. Sweetenham JW, Santini G, Qian W, Guelfi M, Schmitz N, Simnett S, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(11):2927-36.
60. Levine JE, Harris RE, Loberiza FR, Jr., Armitage JO, Vose JM, Van Besien K, et al. A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. *Blood*. 2003;101(7):2476-82.
61. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(5):571-8.
62. Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(11):1906-14.
63. Beitinjaneh A, Saliba RM, Medeiros LJ, Turturro F, Rondon G, Korbling M, et al. Comparison of survival in patients with T cell lymphoma after autologous and allogeneic stem cell transplantation as a frontline strategy or in relapsed disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(5):855-9.
64. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, Shenkier T, Klasa R, Sehn LH, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(16):1970-6.
65. Jiang W, Xie H, Ghoorah D, Shang Y, Shi H, Liu F, et al. Conjugation of functionalized SPIONs with transferrin for targeting and imaging brain glial tumors in rat model. *PloS one*. 2012;7(5):e37376.
66. Pro B, Advani, R., Brice, P., Bartlett, N. L., Rosenblatt, J. D., Illidge, T., Matous, J., Ramchandern, R., Fanale, M. A., Connors, J. M., Wang, Y., Huebner, D., Kennedy, D. A., Shustov, A. R. . Four-Year Survival Data from an Ongoing Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma *Blood* 2014 124:3095; ed: Blood; 2014.
67. Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, Cartron G, Choufi B, Gyan E, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(1):104-10.

68. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, Fina M, Pellegrini C, Derenzini E, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010;21(4):860-3.
69. Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, Jacobsen ED, Sharman JP, O'Connor OA, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood*. 2014;123(20):3095-100.
70. Ellin F, Landstrom J, Jerkeman M, Relander T. Central nervous system relapse in peripheral T-cell lymphomas: a Swedish Lymphoma Registry study. *Blood*. 2015;126(1):36-41.
71. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(4):605-11.
72. Brusamolino E, Rusconi C, Montalbetti L, Gargantini L, Uziel L, Pinotti G, et al. Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity. *Haematologica*. 2006;91(4):496-502.
73. 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*. 2015;21(5):388-92.
74. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *British journal of haematology*. 2010;149(4):578-86.
75. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(2):153-62.
76. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2006;13(3):300-7.
77. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2013;22(5):634-8.
78. Prochazka M, Granath F, Ekbohm A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2002;38(11):1520-5.
79. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer*. 2007;109(4):650-7.

80. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(3):392-8.
81. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(3):367-71.
82. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . *Läkartidningen*. 2005:102.
83. Malekzadeh F, et al. Naturläkemedel och hormonpreparat - potentiell risk för bröstcancerpatienter 2005:102.
84. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *British journal of anaesthesia*. 2009;102(3):297-306.
85. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(11):1732-41.
86. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. *Journal of general internal medicine*. 2011;26(2):162-9.

KAPITEL 24

Förslag på fördjupning

ESMO guidelines för behandling av T-cellslymfom:

<http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Peripheral-T-Cell-Lymphomas>

NCCN (National comprehensive cancer network) guidelines för behandling av T-cellslymfom (USA):

<https://www.nccn.org/patients/guidelines/cancers.aspx#nhl-peripheral>



KAPITEL 25

Vårdprogramgruppen

25.1. Vårdprogramgruppens sammansättning

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

25.2. Vårdprogramgruppens medlemmar

Mats Ehinger, docent, överläkare, Patologisk/cytologisk klinik, Laboratoriemedicin Skåne, Lund

Fredrik Ellin, med.dr, överläkare, Medicinkliniken, Länssjukhuset i Kalmar

Anette Ahlin Gullers, forskningssjuksköterska, VO hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

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

Hanna Hellberg, patientrepresentant, socionom, Ängelholm

Ann-Sofie Johansson, med.dr, överläkare, Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Mats Merup, docent, överläkare, Medicinkliniken, Sundsvalls sjukhus, Sundsvall

Stefan Norin, med.dr, överläkare, Hematologiskt Centrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Thomas Relander, docent, överläkare, VO hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

25.3. 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 (TR) har eller har haft tidsbegränsade arvoderade uppdrag för läkemedelsföretaget Takeda. RCC:s samverkansgrupp har bedömt att uppdragen inte påverkar arbetet med vårdprogrammet.

25.4. Vårdprogrammets förankring

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

I en första remissrunda lämnade nedanstående organisationer synpunkter på vårdprogrammets innehåll:

- Blodcancerförbundet
- Hematologisjuksköterskornas organisation (HEMSIS)
- Läkemedelsindustriföreningen (LIF)
- Nätverksgruppen för Cancerrehabilitering
- Regionala kontaktpersoner på respektive RCC
- Sjuksköterskor i cancervård
- Sjuksköterskor för palliativ omvårdnad
- Svensk Förening för Allmänmedicin (SFAM)
- Svensk Förening för Hematologis (SFH) styrelse
- Svensk Förening för Medicinsk Genetik (SFMG)
- Svensk Förening för Medicinsk Radiologi (SFMR)
- Svensk Förening för Palliativ Medicin (SFPM)
- Svensk Förening för Patologis hematopatologisektion
- Svensk Förening för nuklearmedicin
- Svensk Onkologisk Förenings (SOF) styrelse
- Svensk sjuksköterskeförening
- Svenska Benmargstransplantationsgruppen (SBMT)
- Svenska Lymfomgruppen (SLG)
- Svenska Läkaresällskapet

En patientrepresentant har deltagit i vårdprogramarbetet. Patientföreningen Blodcancerförbundet har tillfrågats om representant men inte kunnat delta.

De inkomna synpunkterna från första remissrundan sammanställdes och vårdprogrammet reviderades, och därefter skickades vårdprogrammet på ytterligare en remissrunda. Denna gick till landstingens linjeorganisationer för kommentarer kring organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet. Efter den andra remissrundan har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen, fastställt av RCC:s samverkansnämnd och publicerats på RCC:s respektive SLG:s och SFH:s webbplatser.



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