

Nationella riktlinjer för utredning och behandling av Hodgkins lymfom

Giltig t o m 2012 05 31

**Nationella riktlinjer för
utredning och behandling
av Hodgkins lymfom**

Finns publicerad på www.roc.se

Regionalt cancercentrum Uppsala/Örebro
September 2011

Layout: Jana Howe

Förord

I Sverige har vi sedan 1985 haft ett nationellt vårdprogram för utredning och behandling av Hodgkins lymfom. Detta är en omarbetad, modernare och mer kortfattad version utarbetad av den Svenska Hodgkingruppen.

Svenska Hodgkin gruppen består av

Beatrice Melin

Professor
Onkologikliniken
Norrlands Universitetssjukhus Umeå

Gunilla Enblad

Professor, överläkare, verksamhetschef
Onkologikliniken
Akademiska sjukhuset Uppsala

Daniel Molin

Docent, överläkare
Onkologikliniken
Akademiska sjukhuset Uppsala

Mats Merup

Docent, överläkare
Hematologiskt centrum
Karolinska sjukhuset/Huddinge

Magnus Björkholm

Professor, överläkare
Hematologiskt centrum
Karolinska sjukhuset/Solna

Monica Sender

Överläkare, Med dr
Hematologikliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Göteborg

Christina Goldkuhl

Specialistläkare
Jubileumskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Göteborg

Ingemar Lagerlöf

Leg läkare
Hematologikliniken/Lymfomenheten
Universitetssjukhuset i Linköping

Johan Linderöth

Överläkare, Med dr
Skånes onkologiska klinik, Lund
Skånes universitetssjukhus

Anders Rådlund

Överläkare
Skånes onkologiska klinik, Malmö
Skånes universitetssjukhus

Innehåll

Diagnostik	1
Utredning	1
Stadieindelning och riskgruppering	1
Behandling av klassisk HL	2
Stadium IA och IIA, 18 - ≤ 70 år	2
Stadium IB, 18 - ≤ 70 år	2
Stadium IA och IIA, > 70 år	2
Stadium IB, > 70 år	3
Avancerad sjukdom stadium IIB, III och IV, 18 - ≤ 70 år.....	3
RATHL-studien	3
Avancerad sjukdom stadium IIB, III och IV, > 70 år.....	4
Infektionsprofylax.....	4
Bedömning av behandlingsresultat.....	4
Kvarvarande lymfom efter avslutad behandling?	4
Radioterapi	5
Recidiv	5
Recidiv efter 2 ABVD + RT	5
Recidiv efter 4 ABVD + RT	5
Recidiv efter 6-8 cykler cytostatika eller primär progressiv sjukdom.....	5
Högdosbehandling med stamcellsstöd	6
RIC (Reduced Intensity Conditioning transplantation)	6
Nodulär lymfocytrik HL (NLPHL)	6
Behandling stadium I och IIA	6
Behandling av NLPHL avancerade stadier	7
Palliativ behandling	7
Uppföljning	7
Referenser	9

Diagnostik

Diagnosen bör ställas på kirurgisk biopsi enligt WHO-klassifikationen (WHO 2008).

Se KVASt-gruppens rekommendationer för provtagning och provhantering (www3.svls.se/sektioner/pa).

Hodgkins lymfom (HL) indelas i nodulär lymfocytrik HL (NLPHL) och klassisk HL (cHL), som inkluderar nodulär skleros (NScHL), blandad celltyp (MCcHL), lymfocytrik cHL (LRcHL) och lymfocytfattig typ (LDcHL). NScHL och MCcHL är vanligast. LDcHL diagnosen är svår och kan ibland förväxlas med aggressiva lymfom.

Utredning

- Anamnes inkluderande eventuella B-symptom
- Klinisk undersökning
- Blodprover

Blodstatus inkl diff, SR, S-LD, S-Albumin, hepatit B och C samt HIV serologi

- FDG-PET-CT (Cheson et al, 2007)
- Diagnostisk CT hals/thorax/buk

Om PET-CT inte kan utföras bör undersökningen omfatta hela halsen och inkludera båda axillerna. Denna CT bör utföras med patienten på plan brits och med 6 mm raka snitt.

- Benmärgsbiopsi (ej stadium IA och IIA)

Stadieindelning och riskgruppering

Stadieindelning enligt Ann Arbor modifierad enligt Cotswold (Lister et al, 1989).

Riskfaktorer för cHL, stadium IA och IIA, supradiafragmal sjukdom

1 Bulkig sjukdom *

2 > 2 lokaler

3 SR ≥ 50 mm

* Bulkig sjukdom definieras som ett sammanhängande lymfkörtel konglomerat med en diameter av > 10 cm eller en mediastinal tumör som utgör > 1/3 av mediastinums bredd i höjd med Th5-6.

Riskfaktorer för cHL, stadium IA och IIA, infradiafragmal sjukdom

1 Bulkig sjukdom

2 Stadium II eller stadium I med buk/bäcken manifestation (d v s alla lokaler utom isolerat, ljumskengagemang)

3 SR ≥ 50 mm

Risikfaktorer för stadium IIB, III och IV, cHL (International Prognostic Score, IPS) (Hasenclever och Diehl, 1998)	
1	Man
2	> 45 år
3	Stadium IV
4	Hb < 105 g/l
5	S-Albumin < 40 g/l
6	LPK > 15 x 10 ⁹ /l
7	B-lymfocyter < 8% eller < 0,6 x 10 ⁹ /l

Behandling av klassisk HL

Stadium IA och IIA, 18 - ≤ 70 år

Infra- och supradiafragmal sjukdom stadium IA och IIA	
Utan riskfaktorer	2 x ABVD + IN RT 20 Gy
Med riskfaktor/er	4 x ABVD + IN RT 30 Gy
Alternativ vid riskfaktorer ¹	4 x BEACOPPbaseline + IN 20 Gy
Kommentar	<p>I den tyska Hodgkingruppens studie, HD 10, har man randomiserat mellan 20 och 30 Gy Involved field (IF) radioterapi (RT) efter 2 ABVD. Studien visar ingen skillnad i "Freedom from treatment failure" eller överlevnad mellan 20 och 30 Gy.</p> <p>¹ I den tyska Hodgkingruppens studie, HD 14 var BEACOPP-baseline x 4 + IN RT 20 Gy lika bra som ABVD x 4 + IN 30 Gy. Detta är ett alternativ som kan övervägas när man vill minimera strålbehandlingen. Det bör diskuteras centralt, gärna vid nationell telemedicinsk Hodgkinrund.</p>

Stadium IB, 18 - ≤ 70 år

4 x ABVD + IN RT 30 Gy	
eller	
6-8 x ABVD	
Kommentar	<p>Stadium IB är en ovanlig presentation. Stadium IB är i många studier inkluderat i de tidiga stadierna och behandlas då oftast med 4 x ABVD + IF RT 30 Gy. Dock kan stadium IB vara en stor mediastinal tumör som kliniskt är mer aggressiv. Det kan också vara en fördel att välja full cytotatikabehandling om det planerade strålfältet annars blir väldigt stort. Vi har därför valt att ge behandlingsalternativ.</p>

Stadium IA och IIA, > 70 år

Infra- och supradiafragmal sjukdom stadium IA och IIA	
Utan riskfaktorer	2 x CHOP21 + IN RT 30 Gy
Med riskfaktor/er	4 x CHOP21 + IN RT 30 Gy
Kommentar	Valet av cytostatika baseras på erfarenheten av att ABVD inte tolereras särskilt väl i högre åldrar. Internationella studier på äldre HL pågår och cytostatikavalet kan komma att ändras. Överväg G-CSF och pneumocystis jirovecii (PCP) profylax, åtminstone om 4 CHOP planeras (var god, se avancerade stadier). Rekommendationen om 30 Gy även till lågrisk baseras på att effekten av 20 Gy bara är visad i kombination med ABVD samt att RT är väl tolererat hos äldre HL patienter.

Stadium IB, > 70 år

4 x CHOP21 + IN RT 30 Gy
eller
6-8 CHOP21

Avancerad sjukdom, stadium IIB, III och IV, 18 - ≤ 70 år

I Sverige har stadium IIB av tradition betraktats som avancerad sjukdom. Patienter med stadium IIB bulky (IIBX) har i retrospektiva genomgångar en dålig prognos med MOPP/ABV eller MOPP/ABVD (Glimelius et al, 2003). Behandling som vid IPS ≥ 3 rekommenderas för IIBX.

RATHL-studien

Fr o m hösten 2010 kommer stora delar av landet att inkludera patienter med avancerad HL i RATHL-studien (*RATHL - A randomised phase III trial to assess respons adapted therapy using FDG-PET imaging in patients with newly diagnosed, advanced Hodgkin lymphoma*). I korthet innebär studien att alla patienter (IPS 0-7) inleder behandlingen med 2 ABVD. Efter dessa görs en FDG-PET. Om den är negativ randomiseras patienten mellan ytterligare 4 ABVD eller 4 AVD. Om FDG-PET undersökningen är positiv byter patienten behandling till 4 BEACOPP-14 eller 3 BEACOPPescalated. Därefter görs ytterligare en FDG-PET. Om den är negativ får patienten 2 BEACOPP-14 eller 1 BEACOPPescalated till. Om FDG-PET undersökningen är positiv avgör behandlande läkare fortsatt behandling. Studieprotokollet finns tillgängligt via riktlinjernas författare.

Utanför studien rekommenderas

IPS 0-2, 18 - ≤ 70 år	ABVD x 6-8
IPS 0-7, 61 - ≤ 70 år	ABVD x 6-8
IPS > 2, 18 - ≤ 60 år	BEACOPP14 x 6-8 eller BEACOPP escalated x 6-8

Kommentar, se nästa sida.

Kommentar	Internationell standard är 8 cytostatikakurer (ABVD, BEACOPP etc). I Sverige har vi dock haft en tradition att de som uppnår komplett remission (CR) efter 2 cykler kan behandlas med totalt 6 cykler. Vid en retrospektiv genomgång av denna policy fann vi att prognosen var lika bra för båda grupperna (Amini et al, 2000). I praktiken är dock erfarenheten att de flesta patienter i dag får 8 cykler. Om 8 cykler ges bör bleomycin uteslutas i de två sista cyklerna för att undvika lungtoxicitet.
------------------	---

ABVD bör ges med så lite dosreduktion som möjligt. Fulldos om neutrofila är > 0,2 och TPK > 50. G-CSF bör undvikas vid ABVD p g a ökad risk för lungtoxicitet av bleomycin.

Avancerad sjukdom, stadium IIB, III och IV, > 70 år

Alla IPS	CHOP14/21 x 6
Kommentar	Vi har valt att rekommendera 6 cykler i analogi med rekommendationerna för diffusa storcelliga B-cellslymfom. Inga randomiserade studier där antalet cykler studerats för äldre HL patienter existerar.

Infektionsprofylax

Patienter med HL kan ha en defekt cellmedierad immunitet (Enblad et al, 1991). Risk för opportunistinfektioner föreligger vid lång cytostatikabehandling och för äldre patienter. Vid enbart ABVD rekommenderas dock ej infektionsprofylax rutinmässigt om 2-4 cykler planeras. Om fler cykler planeras kan PCP profylax övervägas.

Vid BEACOPP14, BEACOPPescalated eller CHOP rekommenderas PCP profylax. Candida- och herpesprofylax kan övervägas.

Bedömning av behandlingsresultat

Behandlingsresultat bör utvärderas efter 2, 4, 6 och 8 cykler av initialt engagerade lokaler, oftast bedömt med CT. Gäller även de som får RT efter 2 ABVD. Vid behandling med BEACOPP14 blir dock detta praktiskt svårt. En tidig CT efter 2 cykler rekommenderas, därefter efter 5 och 8 cykler.

I de nyligen publicerade Cheson-kriterierna för bedömning av svar vid behandling av lymfom rekommenderas FDG-PET efter avslutad behandling (Cheson et al, 2007). Undersökningen bör göras 3-4 veckor efter avslutad cytostatikabehandling och 6-8 veckor efter avslutad RT. Ingen definitiv rekommendation ges dock ännu.

Flera studier talar för att en FDG-PET undersökning efter 1-2 cykler ABVD har ett stort värde för att förutsäga prognos vid avancerad HL (Gallamini et al, 2007; Gallamini et al, 2006; Hutchings et al, 2006; Kostakoglu et al, 2006). Det pågår eller planeras studier där PET görs tidigt i förloppet och styr behandlingsvalet (vg se ovan angående RATHL studien). FDG-PET görs redan nu på flera sjukhus efter 2 ABVD men det saknas rekommendationer hur patienter med positiv FDG-PET undersökning ska handläggas. Observera att FDG-PET kan vara svårtolkad efter BEACOPP, särskilt om G-CSF givits.

Kvarvarande lymfom efter avslutad behandling?

Resttumör är mycket vanlig. Om resttumören är > 2,5 cm rekommenderas PET. Om PET utförs och den är negativ betraktas patienten som varande i CR. Om PET ej utförs tillämpas CRu. Strålbehandling rekommenderas inte rutinmässigt om CR eller CRu (gäller även initialt bulkig sjukdom).

Om PET är positiv rekommenderas om möjligt biopsi för att verifiera kvarvarande aktiv sjukdom.

Vid partiell remission (PR) d v s kvarvarande sjukdom, rekommenderas verifikation med biopsi. Om biopsin visar kvarvarande sjukdom rekommenderas cytotatikabehandling och högdosbehandling med autologt stamcellsstöd (ASCT).

Om stationär/progressiv sjukdom (SD/PD) rekommenderas sviktterapi och högdosbehandling med ASCT.

Radioterapi

RT kommer huvudsakligen att ges till patienter med låga stadier. Indikationer för RT vid avancerade stadier är begränsade. Vid CR finns ingen indikation för RT och patienter i PR bör i första hand behandlas med högdosbehandling med stamcellsstöd. RT kan dock vara ett behandlingsalternativ för vissa patienter. Äldre patienter med recidiv eller kvarvarande lymfom kan bli föremål för RT samt givetvis i den palliativa situationen.

RT kommer att diskuteras på nationella videokonferenser och nya definitioner av strålningsvolymen kommer att utarbetas.

Rekommenderad fraktionering är 1,75 Gy dagligen (30 Gy = 17 fraktioner) såvida inte target volymen är mycket liten då 2 Gy-fraktioner kan övervägas.

Kontaktperson för videokonferenser

Ingrid Kristensen	
Tel	046 - 17 39 03
E-post	Ingrid.Kristensen@skane.se

Recidiv

Recidiv efter 2 ABVD + RT

Rekommendation	BEACOPP14/escalated x 6-8
Kommentar	Erfarenheten och tillgängliga studier är begränsade. Rekommendationen baseras på en retrospektiv genomgång av den tyska Hodgkingruppen.

Recidiv efter 4 ABVD + RT

Rekommendation	Sviktbehandling (se nedan) följt av högdosbehandling med ASCT.
-----------------------	--

Kommentar, se nästa sida.

Kommentar	Erfarenheten och tillgängliga studier är begränsade. Rekommendationen baseras på en retrospektiv genomgång av den tyska Hodgkingruppen.
------------------	---

Recidiv efter 6-8 cykler cytostatika eller primär progressiv sjukdom

Sviktbehandling – Kurativ intention

MIE/DHAP/IKE

Om cytostatikakänslig sjukdom och patienten bedöms tåla högdosbehandling (riktlinje < 70 år) rekommenderas ASCT. Enbart RT kan övervägas vid begränsat nodalt recidiv och sent återfall. Om patienten ej bedöms tåla ASCT rekommenderas sviktbehandling följt av RT.

Högdosbehandling med stamcellsstöd

Utförs enligt lokala rutiner efter 2-4 cykler cytostatika om patienten är i minst PR. BEAM eller BEAC konditionering är de mest använda och rekommenderas.

RIC (Reduced Intensity Conditioning) transplantation

Indikationer	Recidiv efter ASCT Ung patient, riktlinje biologisk ålder < 60 år Gott AT Cytostatikakänslig sjukdom
---------------------	---

Nodulär lymfocytrik HL (NLPHL)

NLPHL är ett ovanligt lymfom av B-cellsursprung som biologiskt mer liknar follikulära lymfom. NLPHL utgör knappt 5% av alla HL. NLPHL kan transformera till ett aggressivt T-cells rikt B-cellslymfom.

Behandling stadium IA och IIA

Stadium IA	
Standardbehandling	IF RT 30 Gy
Alternativ	2 x ABVD ¹ + IN RT 20 Gy
Stadium IIA	
Behandling	2 x ABVD ¹ + IN RT 30 Gy
Alternativ	IF RT 30 Gy

¹ ABVD ersätts av CHOP-21 om patienten är > 70 år.

Goda erfarenheter finns med behandling med enbart rituximab under 4 veckor, en behandling per vecka, men några entydiga rekommendationer kan ej ges.

Behandling av NLPHL avancerade stadier

Var god, se rekommendationer för cHL. Flera rapporter finns där rituximab ges ensamt eller i tillägg till cytostatika med god effekt men entydiga rekommendationer kan ej ges.

Stadium IIB, III och IV	
Behandling	6-8 x ABVD eller R-ABVD ¹
Alternativ	Rituximab 375 mg/ m ² i 4 veckor.
¹ Definition av R-ABVD	Rituximab 375 mg/ m ² ges dag 1 ABVD om 6-8 cykler planeras.
¹ ABVD ersätts av CHOP-21 om patienten är > 70 år.	

Palliativ behandling

Ett flertal alternativ finns. Som exempel kan nämnas

Gemzar	Prednisolon
Oxaliplatin	Etoposid
Bendamustin	Lomustine
Caelyx	Leukeran
Velbe	RT
Certican	

Uppföljning

En månad efter avslutad behandling rekommenderas CT hals-thorax-buk. Denna undersökning kan ersättas med FDG-PET-CT. FDG-PET-CT kan utslutas i uppföljningen om undersökningen var negativ efter 2 ABVD.

Kliniska kontroller med avseende på recidiv bör begränsas till de första 5 åren (Radford et al, 1997). Kontroller med avseende på seneffekter organiseras enligt lokal tradition.

En månad efter behandling; CT hals-thorax-buk eller FDG-PET-CT				
År	1 år	2 år	3 år	4-5 år
Läkarbesök	var 3:e mån	var 4:e mån	var 6:e mån	1 gång/år
Blodprover				
SR tas vid klinisk kontroll om initialt förhöjd.				
TSH tas 1 gång/år om RT över thyreoidea är given.				

Mammografi rekommenderas fr o m 10 år efter avslutad behandling för kvinnor som fått RT som inkluderar bröstparenkym. Mammografiremissor, med ställningstagande om tillägg med ultraljud, utfärdas för undersökning var 18 - 24:e månad fram till patienten uppnår ålder för ordinarie mammografi-screening.

Referenser

Amini RM, Enblad G, Gustavsson A, Ekman T, Erlanson M, Haapaniemi E, Glimelius B. Treatment outcome in patients younger than 60 years with advanced stages (IIB-IV) of Hodgkin's disease: the Swedish National Health Care Programme experience. *Eur J Haematol* 2000; 65(6): 379-389.

Cheson BD, Pfistner B, Juweid M E, Gascoyne R D, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 579-586.

Enblad G, Glimelius B, Sundstrom C. Treatment outcome in Hodgkin's disease in patients above the age of 60: a population-based study. *Ann Oncol* 1991; 2(4): 297-302.

Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, Patti C, Loft A, Di Raimondo F, D'Amore F, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007; 25(24): 3746-3752.

Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I, Luminari S, Vitolo U, Sancetta R, Iannitto E, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006; 91(4): 475-481.

Glimelius I, Molin D, Amini RM, Gustavsson A, Glimelius B, Enblad G. Bulky disease is the most important prognostic factor in Hodgkin lymphoma stage IIB. *Eur J Haematol* 2003; 71(5): 327-333.

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting--Airlie House, Virginia, November, 1997. *Hematol J* 2000; 1(1): 53-66.

Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998; 339(21): 1506-1514.

Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, Buus S, Keiding S, D'Amore F, Boesen AM, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107(1): 52-59.

Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T, Chandramouly A, Verma S, Kothari P, Coleman M. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer* 2006; 107(11): 2678-2687.

Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7(11): 1630-1636.

Radford JA, Eardley A, Woodman C, Crowther D. Follow up policy after treatment for Hodgkin's disease: too many clinic visits and routine tests? A review of hospital records. *Bmj* 1997; 314(7077): 343-346.

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. 2008. IARC Press.