



**ONKOLOGISKT
CENTRUM**
Västra sjukvårdsregionen

MALIGNA LYMFOM

Regionalt vårdprogram 2000

Onkologiskt centrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg

Beställningsadress:

Onkologiskt centrum
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 GÖTEBORG

Tfn 031-20 05 50
Fax 031-20 92 50

Hemsida

www.oc.gu.se

© Onkologiskt centrum i Västra sjukvårdsregionen
ISSN 1100-1070
Novum Grafiska AB
GÖTEBORG 2000

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

INLEDNING	3
INCIDENS	5
KLASSIFIKATION.....	8
LYMFKÖRTELDIAGNOSTIK	10
UTREDNING.....	13
STADIEINDELNING OCH PROGNOSEDÖMNING	14
REMISSIONSBEDÖMNING.....	17
SPECIFIKA TYPER AV LYMFOM.....	19
STRÅLBEHANDLING	37
SPECIELLA BEHANDLINGSPROBLEM.....	39
KOLONISTIMULERANDE FAKTORER (CSF)	40
HÖGDOSBEHANDLING	41
PALLIATIV BEHANDLING.....	42
FERTILITETSBEVARANDE ÅTGÄRDER	47
CYTOSTATIKASCHEMATA.....	49
REFERENSER	55

Bilaga: Anmälningsblankett. Nationell registrering av non-Hodgkin lymfom och Hodgkins sjukdom

DELTAGARE I ARBETSGRUPPEN FÖR NON-HODGKIN LYMFOM

Per-Ola Andersson	Enheten för hematologi, Division B, SU / Sahlgrenska, 413 45 GÖTEBORG
Helen Carlsson	Medicinska kliniken, Kärnjukhuset, 541 85 SKÖVDE
Ann-Marie Ekelund	Onkologiska kliniken, Södra Älvsborgs sjukhus, Borås lasarett, 501 82 BORÅS
Tor Ekman	Enheten för onkologi, Division H, SU / Sahlgrenska, 413 45 GÖTEBORG
Sverker Hasselblom	Medicinska kliniken, Sjukhuset i Varberg, 43201 VARBERG
Martin Hjorth	Medicinska kliniken, Lidköpings sjukhus, 531 85 LIDKÖPING
Ulla Hultén	Enheten för onkologi, Division H, SU / Sahlgrenska, 413 45 GÖTEBORG
Stefan Jacobsson	Centrallab. klinisk kemi, SU / Sahlgrenska, 413 45 GÖTEBORG
Jan-Erik Johansson	Enheten för hematologi, Division B, SU / Sahlgrenska, 413 45 GÖTEBORG
Peter Johansson	Medicinska kliniken, NU-sjukvården, 451 01 UDDEVALLA
Tore Däldborg	Medicinska kliniken, SU / Mölndal, 431 80 MÖLNDAL
Karl Landys	Enheten för onkologi, Division H, SU / Sahlgrenska, 413 45 GÖTEBORG
Göran Nilsson	Hematologisektionen, Medicin, SU / Östra, 416 85 GÖTEBORG
Herman Nilsson-Ehle	Hematologisektionen, Medicin, SU / Östra, 416 85 GÖTEBORG
Börje Ridell	Enheten för patologi, Division I, SU / Sahlgrenska, 413 45 GÖTEBORG
Monica Sender Baum	Enheten för onkologi, Division H, SU / Sahlgrenska, 413 45 GÖTEBORG
Jaan Väärt	Medicinska kliniken, Kärnjukhuset, 541 85 SKÖVDE
Lena Nilsson	Onkologiskt centrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 GÖTEBORG
Ulla-Britt Wallgren	Onkologiskt centrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 GÖTEBORG

INLEDNING

Behandling av maligna lymfom i Västra Götaland

Varje år insjuknar i Västra Götaland ca 350 patienter i malignt lymfom. Utredning och behandling av dessa tillstånd förutsätter tillgång till enheter för diagnostik inom radiologi, patologi, klinisk kemi, immunologi och virologi/ bakteriologi, samt blodcentral. Utredningens omfattning och tempo bestäms av patientens tillstånd, typ av lymfom samt målsättning med behandling. Utredande/behandlande läkare måste besitta goda kunskaper i sjukdomens biologi, terapeutiska alternativ samt omhändertagande av förväntade eller oväntade komplikationer till given terapi. Hematologisk/ onkologisk kompetens måste finnas tillgänglig under dygnets samtliga timmar. Då kurativ målsättning för närvarande ej är möjlig för en stor del av dessa patienter måste beredskap också finnas för en god palliativ vård som även skall innefatta livets slutskede. På de flesta av regionens sjukhus finns idag denna kompetens. På några mindre sjukhus sker utredning och behandling i samarbete med närliggande onkologisk eller hematologisk klinik. Genom vårdprogramgruppens regelbundna arbete samt genom konsultverksamhet utgående från Jubileumskliniken på SU/S sker ett ständigt utbyte av kunskaper och erfarenheter. Till detta bidrar också gruppens medlemmar genom att delta i nationella och internationella arbetsgrupper.

Vårdprogramgruppen

Den västsvenska vårdprogramgruppen har arbetat sedan 1984 för att garantera patienter med lymfoproliferativa tillstånd en enhetlig och god vård. Gruppen består av hematologer och onkologer från regionens samtliga sjukhus där patienter med lymfoproliferativa tillstånd utreds och behandlas. Sedan starten har två vårdprogram utarbetats med anvisningar om diagnostik och terapi. Patienter registreras

sedan 1995 kontinuerligt i vårdprogrammet där typ av lymfom liksom kliniska data samlas. Härigenom skapas en bas för att utvärdera vårdprogrammets rekommendationer, följsamhet till vårdprogrammet, utredningstempo etc. En solid grund genereras således för hälsoekonomiska beslut. Det återstår att inhämta uppgifter för att utvärdera terapieresultat. Hittills har mycket av arbetet baserats på gruppmedlemmarnas stora engagemang i vårdprogramgruppen och/ eller inom ramen för klinisk verksamhet. Det måste dock understrykas att skall denna källa, som vårdprogramregistret utgör, kunna utnyttjas för kvalitetssäkring och kompetenshöjning förutsätter det en resurstilldelning. Behovet, för att bearbeta registret och leda vårdprogramgruppens arbete, bedömes till anställning motsvarande 1-2 månader/år.

Det nya vårdprogrammet

Sedan föregående vårdprogram skrevs har kunskapen om maligna lymfom ökat. En ny världsomspännande lymfomklassifikation har etablerats. Immunologisk behandling har demonstrerat sin effektivitet vid follikulära lymfom. Infektiösa agens har beskrivits som en etiologisk faktor för utveckling av lymfom, där antiinfektiös behandling kan leda till fullständig regress av tumören. Ökad kunskap har framkommit om nyttan av dosintensifiering. Nya diagnostiska metoder har införts. Slutligen saknade tidigare vårdprogram råd avseende palliativ vård. På grund av detta beslutade gruppen våren 1999 att revidera det befintliga vårdprogrammet från 1995.

Vårdprogrammets rekommendationer när det gäller kurativt syftande behandling ansluter sig till nationella och internationella rekommendationer.

En förändring som skett jämfört med tidigare vårdprogram är att patienter med storcelligt B-cellslymfom som vid diagnos företer högriskkriterier skall erbjudas högdosbehandling med stamcellsstöd vid uppnådd första remission. Detta kommer att utöka antalet stamcellstransplantationer med ≈ 10 /år i Västra Götaland:

Kostnaderna för 10 högdosbehandlingar beräknas till 2,5 miljoner. Troligen kommer 3 patienter att ändå få återfall och erbjuds då, precis som de patienter som behandlats konventionellt och vid återfall ej svarat på första linjens recidivbehandling, palliativt syftande, mindre toxisk behandling.

Vid konventionell behandling beräknas 7 av 10 patienter med högriskkriterier att recidivera och den totala behandlingskosten av dessa 7 beräknas till: 1,4 milj kr för de fyra som responderar på recidivbehandling (2-3 behandlingar på sjukhus till en kostnad av ca 100 000 x 4 patienter) och därefter genomgår transplantation (4 x 250 000). Tillkommer 300 000 kr för de tre som ej svarar på recidivbehandling (3 x 100 000).

Sammanfattningsvis leder denna förändring i vårdprogrammet till att ≈ 3 patienter botas definitivt med åtföljande kostnadsökning på 800 000:-. Jämfört med föregående vårdprogram har dock indi-

kationerna för högdosbehandling skärpts vid transformation av indolent lymfom varför denna kostnadsökning troligen balanseras.

Föreliggande vårdprogram försöker för första gången ge struktur till den palliativa vården. Vi saknar idag solida data för att bedöma resursbehov inom denna viktiga del. Det bör dock påpekas att vårdprogramgruppen, genom sin representation med ett stort antal av regionens mest erfarna kollegor, besitter kompetensen för att i framtiden, om medel för detta avsättes, göra en genomgång av vilka behov som krävs för en god vård av patienter i palliativt skede samt i livets slutskede.

Jag vill slutligen rikta ett stort tack till alla de kollegor, som vid sidan av sin kliniska tjänstgöring inom en idag hårt pressad sjukvård, har visat prov på ett stort engagemang i arbetet för att även i fortsättningen garantera patienter med lymfoproliferativa tillstånd den bästa vården. De ansvariga för olika avsnitt av vårdprogrammet finns angivna på sid 62. Jag vill också tacka Onkologiskt centrum som bidragit till den redaktionella bearbetningen.

Jubileumskliniken 2000-04-25

Tor Ekman
Ordförande vårdprogramgruppen

INCIDENS

Årligen diagnostiseras i Sveriges vuxna befolkning 1 530 fall av lymfom varav ca. 130 är Hodgkin's sjukdom (HD). Den totala åldersjusterade incidensen för non-Hodgkinlymfom (NHL) är globalt i ökande med 2-3 % / år medan nyinsjuknande i HD är i avtagande. I Västra sjukvårdsregionen har en stadig incidensökning iakttagits sedan 70-talet (fig 1.) och årligen insjuknar för närvarande cirka 330 individer i malignt lymfom. Den

åldersstandardiserade incidensen är högre för män (20-25 / 100 000 / år) än för kvinnor (15 / 100 000 / år (fig 1).

Sammantaget utgör maligna lymfom den sjätte vanligast förekommande maligniteten i Sverige. Näst efter malignt melanom, annan hudcancer och lungcancer hos kvinnor är maligna lymfom den tumörform som ökar mest.

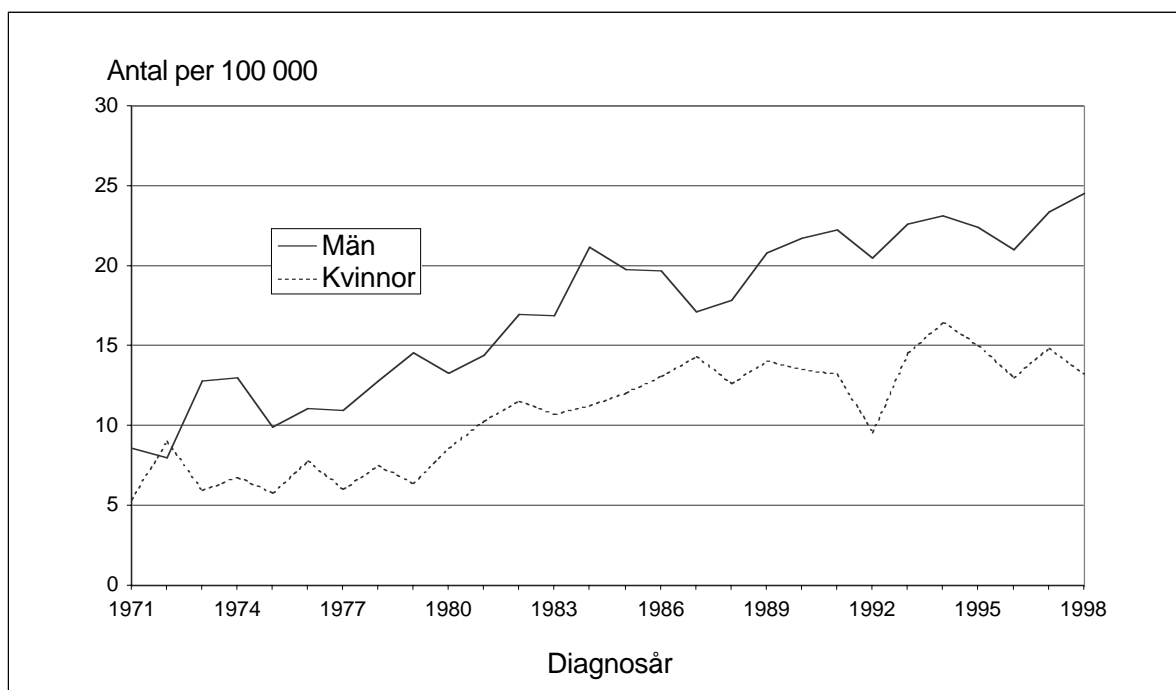


Fig 1. Åldersstandardiserad årlig incidens per 100 000 invånare av non-Hodgkin lymfom i Västra sjukvårdsregionen 1971-1998. (ICD 7-koder: 200.1-3, 202.1-2, 202.4, 204.1, 204.9)

Incidensen ökar med åldern (fig 2). Få insjuknar före 50 års ålder. Medianålder vid diagnos nås för båda könen först vid

70 års ålder enligt Västsvenska lymfomgruppen registrering för åren 1995-97.

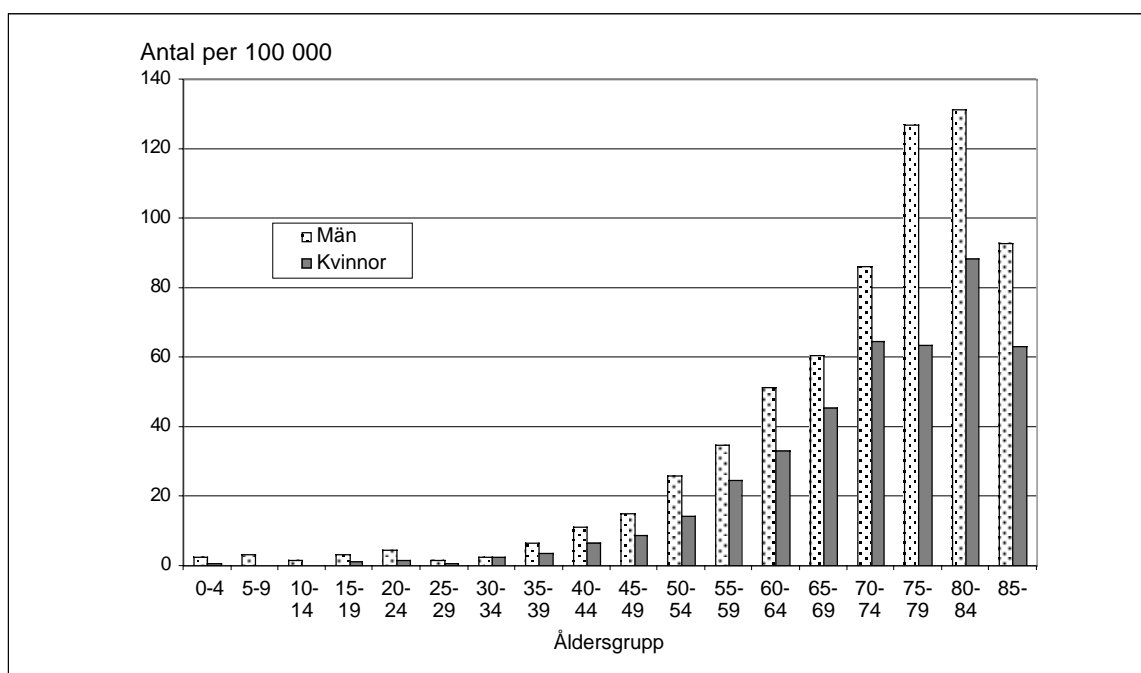


Fig 2. Årlig medelincidens av non-Hodgkin lymfom per 100 000 invånare per åldersgrupp och kön i Västra sjukvårdsregionen 1994-1998. (ICD 7-koder: 200.1-3, 202.1-2, 202.4, 204.1, 204.9)

Nyinsjuknande i lymfom i Västra sjukvårdsregionen har registrerats i cancerregistret sedan 1958. Sedan 1995 anmäls

alla nya NHL och sedan år 2000 även Mb Hodgkin på en gemensam nationell blankett (se bilaga 1).

Tabell 1. Antal nya fall av NHL (ICD 7= 200.1,200.2,200.3,202.1,202.2,202.4,204.1,204.9) per sjukvårdsområde, kön och år i Västra sjukvårdsregionen.

Sjukvårdsområde	Kön	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
N:a Hallands län	Män	41	37	14	18	21	20	16	19	19	17	18	27
	Kvin	12	10	9	12	11	7	14	12	19	15	9	16
Gbg kommun	Män	41	37	41	44	44	51	44	47	51	56	49	42
	Kvin	44	49	34	48	41	39	27	38	51	40	41	49
Bohuslän	Män	22	24	22	31	26	29	38	36	34	32	28	38
	Kvin	17	26	25	25	22	24	18	20	24	21	26	15
Älvsborgs län	Män	42	39	42	43	50	53	43	58	49	47	42	49
	Kvin	29	34	32	30	39	41	33	44	32	41	43	44
Skaraborgs län	Män	34	25	26	35	32	30	28	30	41	41	44	47
	Kvin	22	23	27	24	28	23	13	37	42	29	25	26
Hela regionen	Män	180	162	145	171	173	183	169	190	213	193	181	203
	Kvin	124	142	127	139	141	134	105	151	168	131	144	150
Totalt		304	304	272	310	314	317	274	341	381	324	325	353

FÖRDELNING AV LYMFOMTYP

Majoriteten av lymfomen är B-cells-deriverade. Andelen T-cellslymfom är mindre än 10 %. Västsvenska lymfomgruppens register för åren 1995-97 visar hur lymfomen fördelar sig enligt REAL-klassifikationens gällande terminologi.

Vanligast förekommande är diffust storcelligt B-cellslymfom (DLCL), kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och follikulära

lymfom (FL). Tillsammans står de för 60 % av alla fall (fig. 3). Nya entiteter som mantelcellslymfom (MCL) och marginalzonslymfom (MZL inkl. MALT) samt anaplastiskt storcelligt lymfom (ALCL) är relativt sällsynta.

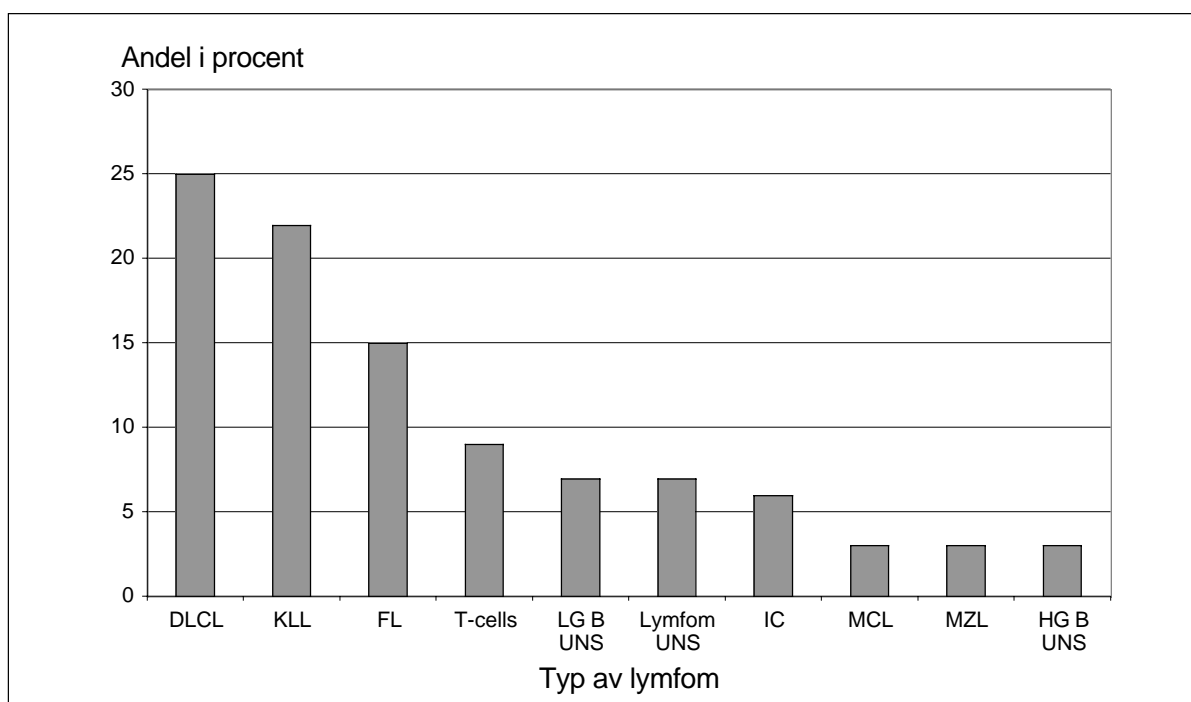


Fig 3. Procentuell fördelning av non-Hodgkin lymfom i Västra sjukvårdsregionen 1995-1997. DLCL= diffust storcelligt lymfom, KLL= Kronisk lymfatisk leukemi, FL= Follikulärt lymfom, T-cells= T-cells lymfom, LG B UNS= Lågmaligna B-cells lymfom utan speciell diagnos, Lymfom UNS= Ospecificerade lymfom, IC= Immunocytom inkl. Mb Waldenström, MCL= Mantelcells lymfom, MZL= Marginalzonslymfom inkl MALT, HG B UNS=Högmaligna B-cellslymfom utan specifik diagnos.

STADIEINDELNING VID DIAGNOS

För att ange utbredningen av lymfomet vid diagnos stadiindelns nodala lymfom enligt Ann Arbor och extranodala lymfom enligt Musshoff. Överlägset vanligaste extranodala lokalisation i det Västsvenska materialet 1995-96 är benmärg (44%). Därefter kommer gastrointestinalkanal (inkl. ventrikel) och hud följt av CNS, lever och lungor/pleura. I övrigt kan lymfom i sällsynta fall förekomma i thyreoidea, muskler, ben, spottkörtlar,

testikel, bröst, öga, munhåla, prostata m.fl. Inom de flesta lymfomentiteterna hade >50 % av fallen spridd sjukdom (stadium III-IV) och för de lymfocytära lymfomen var detta legio (fig. 4). Lokaliserad sjukdom (stadium I-II) var vanligast förekommande bland DLCL och FL. Primärt extranodal sjukdom noterades främst vid DLCL, lymfom UNS och marginalzonslymfom (inkl. MALT).

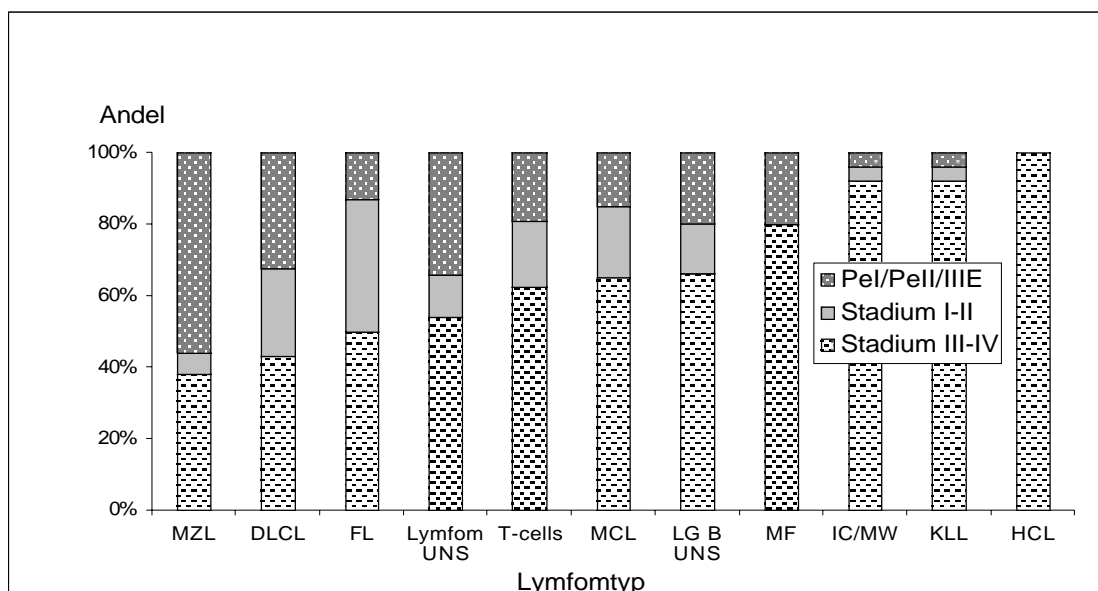


Fig 4. Stadiefördelning inom olika lymfomentiteter i Västra sjukvårdsregionen 1995-1996. PeI = primärt extranodalt stadium I, PeII = primärt extranodalt stadium II, III E = stadium III med extranodalt engagemang. DLCL= diffust storcelligt lymfom, KLL= Kronisk lymfatisk leukemi, FL= Follikulärt lymfom, T-cells= T-cells lymfom, LG B UNS= Lågmaligna B-cells lymfom utan speciell diagnos, Lymfom UNS= Ospecifiserade lymfom, IC= Immunocytom inkl. Mb Waldenström, MCL= Mantelcells lymfom, MZL= Marginalzons-lymfom inkl MALT, HG B UNS=Högmaligna B-cellslymfom utan specifik diagnos, HCL= Hårcellsleukemi.

KLASSIFIKATION

Indelning och klassifikation av maligna lymfom är som en följd av ständigt ökande kunskap om det lymfatiska systemet och dess tumörer alltid under debatt och förändring. Efter en kritisk granskning av KIEL-nomenklaturen och dess underlag sammantagen med negativa effekter av internationell nomenklaturförbistringskapade "The international Lymphoma Study Group" R.E.A.L-klassifikationen (Revised European American Lymphoma Classification). Denna terminologi beskriver en rad morfologiskt och kliniskt kända entiteter och används för närvarande i Sverige. Den nya aktuella R.E.A.L-terminologin är kärnan i den lymfomklassifikation, som WHO nu utarbetar och som för närvarande föreligger i en föreslagen form (se sid 9).

Som en övergripande princip gäller att: Snabbväxande lymfom med omogna celler, kort överlevnad utan behandling

men med potentiell botbarhet benämnes aggressiva eller höggradigt aggressiva lymfom.

Långsamt tillväxande lymfom, med mogna celler och lång överlevnad utan behandling, men som i princip är obotbara men länge behandlingsbara, benämnes indolenta.

Bedömningen av den enskilda patientens prognos baseras även, vid sidan av undergrupp inom REAL, på en rad faktorer såsom laboratoriemässiga, kliniska och radiologiska fynd vid diagnos, val av behandling samt erhållet svar på given behandling. Det bör således betonas att en enkel indelning i indolenta, aggressiva och höggradigt aggressiva lymfom i sig rymmer ett stort mått av förenkling som kan leda till ett allt för mekanistiskt synsätt vid handläggningen av en enskild patient.

UPPDATERAD R.E.A.L. - KLASSIFIKATION AV MALIGNA LYMFOM

B-cellslymfom

1. Precursorlymfom

B-lymfoblastleukemi/lymfom

2. Perifera B-cellslymfom

B-cell kronisk lymfatisk leukemi (B-KLL)/ småcelligt lymfocytärt lymfom

B-cell prolymfocytleukemi (B-PLL)

Lymfoplasmocytärt lymfom

Mantelcellslymfom

Follikulärt lymfom

Grad I-III +/- inslag av diffust växtsätt

Spleniskt marginalzon B-cell lymfom (+/- villösa lymfocyter)

Extranodalt marginalzon B-cell lymfom av MALT typ

Nodalt marginalzon B-cell lymfom (+/- monocytoida B-celler)

Hårcellsleukemi

Plasmocytom/myelom

Diffust storcelligt B-cells lymfom

Burkitt´s lymfom

Övriga

T-cellslymfom

1. Precursorlymfom

T- lymfoblastlymfom/leukemi

2. Perifera T-cellslymfom

T-cell prolymfocytleukemi (T-PLL)

Aggressiv NK-cellsleukemi

Storcellig granulerad lymfatisk leukemi

Mycosis fungoides/Sezarys syndrom

Perifert T-cell lymfom, ospecificerad typ

Angioimmunoblastiskt lymfom

Extranodalt NK/T-cellslymfom, nasal typ

T-cellslymfom av enteropatityp

Anaplastiskt storcelligt lymfom, systemisk typ

Anaplastiskt storcelligt lymfom, kutan typ

Hepatospleniskt – T-cell lymfom

Subkutan pannikulit-liknande T cell lymfom

Adult T-cell leukemi/lymfom (HTLV1+)

Övriga

Hodgkin´s lymfom

Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin´s lymphoma

Classical Hodgkin´s lymphoma

Nodular sclerosis Hodgkin´s lymphoma

Lymphocyte-rich classical Hodgkin´s lymphoma

Mixed cellularity Hodgkin´s lymphoma

Lymphocyte depletion Hodgkin´s lymphoma

LYMFKÖRTELDIAGNOSTIK

Den primära utredningen av patienter med förstörade lymfkörtlar syftar till att skilja benigna tillstånd från maligna. Utredningens omfattning i det enskilda fallet bestäms av flera faktorer, bland annat lymfkörtlarnas storlek och lokalisering, förekomsten av andra symptom och patientens ålder. Följande allmänna riktlinjer kan anges:

- Utredningen bör i första hand inriktas på att utesluta och behandla lokal infektion, att utesluta allmäninfektion och att utesluta regional cancer.
- Malign tumör bör särskilt misstänkas vid fynd av solitär lymfkörtel större än 1 cm, framför allt om den palpationsmässigt är fast och hård och då multipla (mindre) lymfkörtlar kvarstår utan påvisbar orsak efter 2-3 veckors observationstid.
- Vid misstanke om malignt lymfom skall patienten remitteras till onkolog/hematolog/hematologiskt inriktad invärtesmedicinare för fortsatt utredning. Läkare inom denna remissinstans bör se patienten före en eventuell körtelbiopsi, välja biopsimetod och delta i planering av biopsi.

LYMFKÖRTELBIOPSI

Lymfkörtelbiopsi bör utföras av erfaren kirurg. Den eller om möjligt de körtlar som utväljs för biopsi skall tas ut i sin helhet. Körteln måste hanteras med synnerlig varsamhet och får ej klämmas med pincett. Om förstörade körtlar finns på flera lokaler bör biopsin göras från den lymfkörtelstation där de flesta och största körtlarna finns.

Om endast små lymfkörtlar finns bör supraclavikulära eller axillära körtlar väljas framför cervikala eller inguinala. Den läkare, som "beställer" lymfkörtel-

biopsi är också ansvarig för att relevanta data (anamnes, beskrivning av objektiva fynd, laboratorievärden, benmärgsfynd etc) förs in på den remiss som bifogas biopsimaterialet.

I vissa kliniska situationer kan provtagning med nålbiopsi övervägas som ett alternativ till laparotomi eller thoracotomi. Sådana biopsier skall endast tas av speciellt erfaren biopsör och i samråd med patologavdelning.

OMHÄNDERTAGANDE AV LYMF-KÖRTELPREPARAT

Den eller de biopserade lymfkörtlarna skall placeras sterilt i koksaltindränkt kompress och omgående överförs till det egna sjukhusets patologiavdelning eller, där sådan inte finns, snabbt transporteras till närmaste patologiavdelning. Preparat, som omhändertas på detta sätt måste nå patolog inom en timme från extirpationen. Fragila nålbiopsier placeras kompressionsfritt i Ellermanrör helt utfyllt av buffrad koksaltlösning. Också dessa prover kräver omgående transport till patologiavdelning. Patologiavdelning kan nås med taxi inom en timma från de flesta sjukhusen i regionen.

Den histopatologiska undersökningen bör i första hand omfatta sedvanlig ljusmikroskopisk undersökning av paraffin eller plastinbäddat material. Färgningar av det histologiska materialet skall alltid omfatta hematoxylin-eosin, Giemsa, PAS, och retikelfärgning. För adekvat differentialdiagnostik mellan å ena sidan maligna lymfom och å andra sidan reaktiva lymfatiska förändringar eller andra maligna tumörer och för fenotypning av maligna lymfom krävs immunfärgningar i mängd och sort allt efter frågeställningen.

ASPIRATIONS-CYTOLOGI

Cytologisk undersökning av preparat från punktions- (aspirations-, finnåls-) biopsi är inte ensam tillfyllest för säker diagnostik och klassifikation av malignt lymfom. Finspetspunktion med cytologisk undersökning ger i en hög andel av undersökta lymfkörtlar upplysning om lymfom föreligger eller ej. Har undersökning av lymfkörtelpunktat påvisat cellförändringar, som motiverar körtelextirpation, bör den punkterade körteln väljas för histopatologisk undersökning. Denna störs inte av finspetspunktion. Finnåls-punktionsproceduren får inte försena histopatologisk diagnos.

Metoden är av värde i vissa situationer:

- För säkerställande av cancerdiagnos, när en lymfkörtelförstoring snarare misstänks vara orsakad av en cancermetastas än av ett malignt lymfom
- Vid stadiindelning av maligna lymfom, när t.ex. histopatologisk lymfomdiagnos ställts på supradiafragmal körtel och där man önskar morfologisk fastställande av lymfomsjukdom subdiafragmalt. Ultraljuds- eller datorledd punktion kan då tillämpas vid icke palpabla förstörade lymfkörtlar, ex.vis belägna retroperitonealt.
- Vid efter behandling verifikation av misstanke om kvarvarande tumörvävnad.
- Vid misstanke om recidiv.
- Vid misstanke om transformation.

LYMFOMFENOTYPNING

Alla normala och neoplastiska celler har expression av karakteristiska molekyllära egenskaper (epitoper) som sammantagna utgör cellens fenotyp. I morfologisk diagnostik och klassifikation av maligna lymfom är strävan att påvisa för tumör-

cellerna karakteristiska epitoper, som kan beskriva t.ex. cellens ursprung, mognadsgrad och tillväxtkapacitet. Vanligen används för detta ändamål immunfärgningsmetoder, som resulterar i en immunfenotypning av tumörcellerna. Med histologiska metoder för immunfenotypning kan man upptäcka såväl intracellulära som ytbundna epitoper, såvida vävnadsprepareringen ej denaturerat dem, och dessutom beskriva immunarkitektoniken i vävnaden, d.v.s. lokaliseringen för de påvisade cellsorterna.

Metoderna för flödescytometrisk immunfenotypning är mindre vävnadstraumatiska och medger påvisande av flera, vanligen ytbundna epitoper. Med denna metodik kan man rutinmässigt demonstrera två eller tre epitoper på samma cell och ge procentuell redovisning av olika celltyper. Metoden tillåter också i viss mån kvantifiering av epitopmängder på cellytorna. Flödescytometri är den enda tillämpliga undersökningsmetoden för undersökning av blodlymfocyter, som vid leukemiska tillstånd, och är att föredra vid benmärgsundersökningar. Vid undersökning av solida lymfatiska tumörer kompletterar de båda metodikerna varandra och sammanvägda undersökningsresultat kan ge väsentligt underlag för diagnostik och klassifikation. Flödescytometrisk undersökning av lymfomprocesser i benmärgen är av värde i fall där histopatologiskt material från lymfkörtel ej är tillgängligt. Flödescytometri på benmärg bör dock inte generellt tillämpas för stadiindelning.

De epitoper, som obligat skall påvisas vid lymfomimmunofenotypning med histologisk metodik är CD 3 (T-celler), CD 20 (B-celler), kappa, lambda, CD 30, CD 68 (histiocytär markör) och Ki-67 (proliferationsmarkör). Med speciella frågeställningar tillkommer: CD 4, CD 8 (T-cellslymfom), CD 5, Cyklin D1, CD 23 (mantelcellslymfom, oklara follikulära lymfom), bcl-2 (misstänkt follikulärt

lymfom), CD 15, ALK-protein (Hodgkin's lymfom, storcelligt anaplastiskt lymfom).

Vid flödescytometrisk immunfenotypning av misstänkta lymfom utförs tvåfärgs-, trefärgs- eller fyrfärgsundersökningar antigenuttryck. Enfärgsundersökning är inte tillfyllest. En subjektiv bedömning av antigenuttryck bör göras i: avsaknad, svagt, normalt eller förhöjt. Vid misstänkt perifert B-cellslymfom undersöks uttrycket av följande antigen på B-celler: κ , λ , IgM, IgG, IgD, CD 45, HLA-DR, CD 5, CD10, CD23; misstänks hårcellsleukemi dessutom CD 25, CD11c samt CD 103; misstänks prolymfocytleukemi kompletteras med FMC7. Vid misstänkt perifert T-cellslymfom undersöks uttrycket av följande antigen på T-celler: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD15/56 och HLA-DR, i utvalda fall kompletteras med CD 1a, TCR $\alpha\beta/\gamma\delta$ och intercellulärt TdT.

ÖVRIGA UNDERSÖKNINGS-METODER

De mest frekventa metoderna för lymfomdiagnostik och klassifikation, utöver sedvanlig histopatologi, är som nämnts olika former av immunfenotypning.

Kompletterande metoder som avser fastställande av genomiska avvikelser är cytogenetik, som är av stort värde i analys av främst lågmaligna lymfom, där ofta specifika kromosomtranslokationer kan påvisas eller olika former av PCR-undersökningar avseende genomiskt DNA. Med de senare metoderna kan monoklonalitet för t.ex. gener för tung eller lätt Ig-kedja eller olika T-cellsreceptorer påvisas. PCR-metoder kan också tillämpas för påvisande av till immunoglobulingenerna translokerade gener, som t.ex. bcl-1 (mantelcellslymfom), bcl-2 (follikulära lymfom) eller bcl-6 (en del follikulära lymfom och en del storcelliga B-cellslymfom).

UTREDNING

När diagnosen är etablerad görs en utredning för att kartlägga sjukdomens utbredning (stadium) och för att skapa underlag för prognostisk bedömning och terapival.

Anamnes

Hereditet. Hjärt-lunganamnes. Autoimmun sjukdom? Virusinfektioner? Yrkesanamnes. B-symptom?

Status

Performance status (se sidan 16). Inspektion munhåla/svalg. Palpation av lymfkörtelstationer med angivande av största cm-mått på varje station. Palpation lever, mjälte och testis.

Laboratorieprov

Hb, LPK, TPK, Diff, SR, Na, K, s-alb, Ca, kreatinin, urat, ASAT, ALAT, ALP, bilirubin, LD, Beta-2-mikroglobulin (gäller follikulära lymfom), S-protein-elfores, HIV-serologi.

UNDERSÖKNINGAR

Lymfkörtel med en transversell diameter >1 cm skall betraktas som patologiskt förstora. Index-lymfkörtlar (se sid 17).

CT buk/bäcken med 1 cm snittavstånd.

Lungröntgen

CT thorax: Vid aggressiva lymfom med kurativ målsättning. Hos övriga endast vid misstänkt lokaliserat lymfom där radioterapi planeras.

CT hals om radioterapi planeras mot huvud/halsregionen (skall göras före start av cytostatikabehandling).

Cristabiopsi och – aspiration för PAD resp. cytologi. Unilateralt tas en eller flera, ej komprimerade biopsier till minst 2 cm:s totallängd. Om behandlingsvalet påverkas av utfallet, rekommenderas

bilaterala biopsier. Materialet fixeras i neutral 4% formaldehydlösning.

ÖNH-bedömning

Vid i princip alla lymfom. Om tonsill-engagemang skall px även tas från andra tonsillen, även om denna är makroskopiskt normal.

Odontologisk undersökning, särskilt om radioterapi mot munhålan eller intensiv cytostatikabehandling planeras.

Övriga undersökningar

Gastroduodenoskopi med px: vid gastrointestinalt lymfom samt vid lymfom i Waldeyers svalgring (tonsiller, tungbas, nasofarynx), thyreoidea eller spottkörtlar. *Endoskopiskt ultraljud* vid MALT-lymfom i ventrikeln för att skilja stadium Pe I från Pe II 1.

Liquorcytologi vid misstanke om CNS-engagemang (då även *CT hjärna* görs) eller när CNS-profylax ges (se sid 22).

Finspetspunktion av lymfkörtel; på andra sidan diafragma, om stadiet kan påverkas.

MR vid misstanke om engagemang av CNS, spinalkanal, skelett/ mjukdelar/ ryggrad.

Ultraljud (UL) lever vid CT-misstänkta fokala förändringar. Ev. finspetspunktion via UL eller CT.

Pleura- eller ascitestappning, för cytologi och immunofenotypning, endast om stadietillhörigheten påverkas av utfallet.

Tunntarmspassage och coloskopi (eller colonröntgen) vid riktad misstanke. Tarmväggsinfiltration ses sällan på CT.

STADIEINDELNING OCH PROGNOSEDÖMNING

Stadieindelning enligt "Ann Arbor" från 1971, modifierad i Cotswold 1989, utgör fortfarande grunden vid såväl Hodgkins sjukdom som vid övriga lymfom. Vid de senare är extranodala manifestationer vanliga och därför har det funnits ett behov av särskild indelning av extranodala lymfom. Ett flertal modifieringar av Ann

Arbor har föreslagits men ingen av dessa har vunnit allmän acceptans.

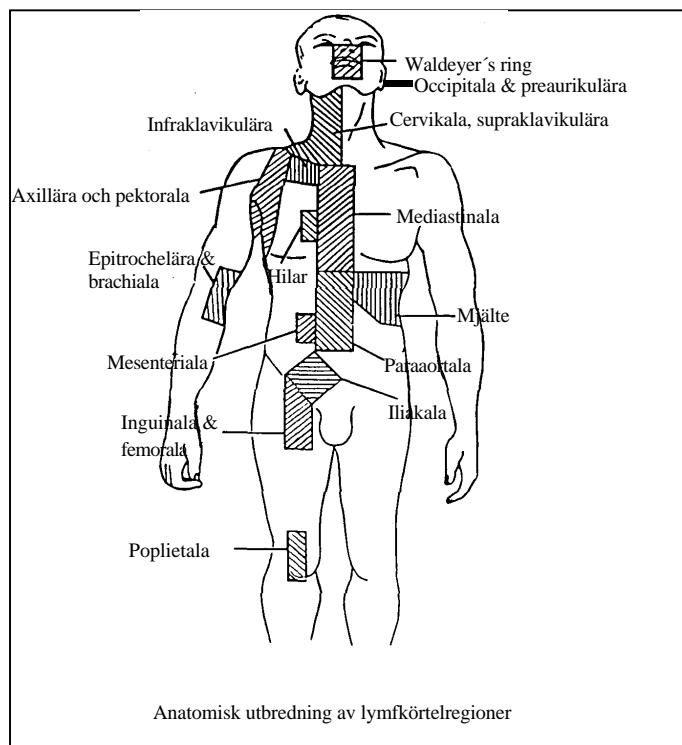
Den Nordiska Lymfomgruppen rekommenderar sedan ett par år en modifierad stadieindelning (enligt Musshoff) för alla primära extranodala lymfom.

NODALA LYMFOM (SE SKISS)

Stadieindelning enligt Ann Arbor, modifierad i Cotswald :

- I** Engagemang av en lymfkörtelregion.
- II** Engagemang av två eller flera lymfkörtelregioner på samma sida diafragma *eller* lokaliserat engagemang av extranodalt organ/vävnad *och* en eller flera lymfkörtelregioner på samma sida diafragma (II E) .
- III** Engagemang av lymfkörtelregioner på båda sidor diafragma *eller* lokaliserat engagemang av extranodalt organ/vävnad *och* lymfkörtelregioner på båda sidor diafragma (III E).
- IV** Se sid 15

Suffixet "E" avser endast lokal *växt per continuitatem* till omgivande extranodal vävnad. Kommentar: Mjälte, tymus och Waldeyers svalgring räknas som nodala manifestationer. För mjältengagemang krävs enligt Cotswold-konsensus antingen palpabel mjälte ensamt eller om tveksamt palpabel även radiologiskt verifierad förstoring eller multipla fokala defekter (ej cystiska; ej vaskulära).



PRIMÄRA EXTRANODALA LYMFOM (= PE)

Stadieindelning enligt Musshoff 1975, modifierad av Nordiska Lymfomgruppen 1997:

- Pe I** Lokaliserat primärt engagemang av ett extranodalt organ (dock ej lever, benmärg, meningier, pleura, peritoneum).
- Pe II E** Som Pe I men med direkt överväxt på ett omgivande organ.
- Pe II 1** Primärt engagemang av ett extranodalt organ med spridning till närmaste regionala lymfkörtlar. (Ex: thyreoidea plus näraliggande lgll på samma sida; paragastriska lgll vid ventrikellymfom; paraintestinala vid tunntarmslymfom).
- Pe II 1E** Som Pe II 1 plus direkt överväxt på ett omgivande organ.
- Pe II 2** Primärt engagemang av ett extranodalt organ med spridning till lymfkörtlar bortom de närmaste regionala, men på samma sida om diafragma. (Ex: mesenteriella vid tarmlymfom; paraaortala, paracavala, inguinala, iliacala för övriga i buken).
- Pe II 2E** Som Pe II 2 samt direkt överväxt på ett omgivande organ.
- IV** Diffust eller disseminerat engagemang av minst ett extranodalt organ, med eller utan lymfkörtelengagemang.

Till stadium IV hör

- lymfom i benmärg, lever eller meningier liksom cytologi-positiv ascites eller pleuravätska. För leverengagemang krävs multipla fokala defekter (ej cystiska; ej vaskulära), påvisade med både CT och ultraljud (om ej vävnadsprov gjorts).
- engagemang av minst två extranodala organ utan kontakt med varandra, oavsett lokalisering till ena eller båda sidorna av diafragma. Inkluderar två eller flera icke-näraliggande tumörer i tarmen, t.ex. i colon + tunntarm.
- primärt extranodalt lymfom med nodalt engagemang på andra sidan diafragma (t.ex. ventrikel+ supradiafragmala lgll).

Tolkningssvårigheter föreligger vid hudlymfom. En riktlinje kan vara att lokaliserad sjukdom (Pe I) skall kunna rymmas inom ett strålfält. Om ej, stadium IV.

B-symptom

A=Avsaknad av B-symptom.

B=Förekomst av minst ett av följande:

- Viktminskning >10% av kroppsvikten senaste halvåret, utan annan påvisbar förklaring.
- Feber >38 grader senaste månaden, utan annan påvisbar förklaring.
- Återkommande nattliga svettningar senaste månaden.

Bulkig sjukdom ("bulky")

Föreligger om en enskild körtel/tumör eller ett körtelkonglomerat är lika med eller större än 10 cm i dess största utbredning. I mediastinum skall dock maximalbredden av tumör på lungröntgen vara lika med eller mer än 1/3 av den inre transversella thoraxdiametern i höjd med Th 5-6. – Bulkig sjukdom anges i förekommande fall med suffixet "X".

Performance status enligt ECOG-skalan:

- 0 Klarar all normal aktivitet utan in-skränkning.
- 1 Symptom men uppegående hela dagen. Klarar dock endast lätt arbete
- 2 Säng- eller stolsbunden <50% av dagen. Klarar ADL.
- 3 Säng- eller stolsbunden >50% av dagen. Begränsad ADL.
- 4 Strikt säng- eller stolsbunden. Behöver hjälp med all ADL.

Klinisk prognos

De olika lymfomgrupperna (inklusive alla stadier) kan grovt indelas i 4 grupper vad gäller 5 års-överlevnad:

- >70% follikulära lymfom (grad I-III), MALT, storcelligt anaplastiskt T/nollcellslymfom
- 50 - 70% lymfocytärt lymfom, lymfoplasmocytärt lymfom, nodalt marginalzonslymfom
- 30 – 50% DLCL, primärt mediastinalt B-cellslymfom, Burkittlymfom
- <30% perifert T-cellslymfom, precursor T-lymfoblastiskt lymfom, mantelcellslymfom

Utöver diagnos och stadium har andra prognostiskt viktiga faktorer identifierats. För aggressiva lymfom (flertalet DLCL) behandlade med antracyclinnehållande cytostatikaregimer, har ett par prognostiska index publicerats. Det numera etablerade International Prognostic Index (IPI), definierar följande vid diagnos befintliga faktorer som prognostiskt ogynnsamma för både sjukdomsfri och total överlevnad:

- ålder >60 år,
- förhöjt S-LD,
- performance status (ECOG) 2-4,
- stadium III-IV,
- >1 extranodal manifestation (benmärg, GI-kanal, lever, lunga, CNS, övriga).

För patienter upp till 60 års ålder gäller "åldersjusterad IPI" med följande faktorer:

- förhöjt S-LD,
- performance status (ECOG) 2-4,
- stadium III-IV.

IPI, alla åldrar (15-92 år):

Ref:Shipp et al 1993

Lågrisk 0-2 faktorer, högrisk 3-5 faktorer.

Riskgrupp:	Antal riskfaktorer:	CR %:	RFS 5år,%:	OS 5år %:
Låg	0 eller 1	87	70	73
Intermediärt låg	2	67	50	51
Intermediärt hög	3	55	49	43
Hög	4 eller 5	44	40	26

IPI, max 60 års ålder:

Lågrisk 0-1 faktor, högrisk 2-3 faktorer.

Riskgrupp:	Antal riskfaktorer:	CR %:	RFS 5år,%:	OS 5år,%:
Låg (L)	0	92	86	83
Intermediärt låg (LI)	1	78	66	69
Intermediärt hög (HI)	2	57	53	46
Hög (H)	3	46	58	32

RFS= recidivfri överlevnad. OS= total överlevnad

IPI ger prognostisk information även vid övriga lymfomtyper, förutom vid storcelligt anaplastiskt T / noll-cellslymfom

(relativt god prognos trots högt IPI) och mantelcellslymfom (relativt dålig prognos även vid lågt IPI).

REMISSIONSBEDÖMNING

Remissionsbedömning är en utvärdering av given behandling. Generellt gäller att man fortlöpande kontrollerar att given behandling har avsedd effekt. En definitiv remissionsbedömning görs efter avslutad behandling. Dess omfattning avgörs av flera faktorer, såsom diagnos, typ av behandling och målsättning med behandling.

I fall med kurativ målsättning, vilket särskilt gäller vid aggressiva lymfom, eller där man i övrigt eftersträvar en ”komplett remission”, är en noggrant genomförd utvärdering viktig.

Alla initialt engagerade lokaler undersöks vid minst ett tillfälle under pågående behandling samt vid remissionsbedömningen.

CT-undersökningar, klinisk undersökning och benmärgs-PAD inkl immunhistokemi/-cytologi utgör grunden för remissionsbedömning och responskriterierna nedan. Flödescytometriska eller molekylärgenetiska undersökningar ingår inte.

En kvarstående lymfkörtelförstoring, intraabdominell eller mediastinal, på platsen för initialt bulkig sjukdom hos en patient som i övrigt ter sig vara i komplett remission (”CRu”), är mycket vanlig, särskilt vid aggressiva men även vid andra lymfom. Förändringarna betingas i flertalet fall av fibros, nekros eller inflammation men kan också innehålla kvarvarande viabel tumörvävnad. Vid kurativ målsättning kan provtagning (px, mellannålsbiopsi eller finspetspunktion) med CT- eller ultraljudsvägledning övervägas men utfallet kan vara svårtolkat. Laparotomi med multipla biopsier kan vara ett alternativ.

RESPONSKRITERIER

SPD = ”summan av produkterna av största diametrarna”; I varje enskilt fall utses på CT ett antal patologiska ”indexlesioner”. Dessa mätes i två mot varandra vinkelräta mått i horisontalplanet så att en produkt kan erhållas. Summan av dessa produkter blir SPD. Samma lesioner mäts sedan på uppföljande CT-undersök-

ningar. Även den kranio-kaudala utbredningen anges.

CR (= komplett remission)

Fullständigt försvinnande av alla kliniska, labmässiga och radiologiska (CT) lymfomtecken. Alla lymfkörtlar måste ha minskat i storlek till *max 1,5 cm* i största transversella diameter för körtlar som initialt var >1,5 cm. För patologisk lymfkörtel som initialt var maximalt 1,5 cm stor, gäller minskning till max 1,0 cm i största transversella diameter eller minskning med mer än 75% av "SPD". Förstorad mjälte måste ha minskat i storlek på CT och får ej vara palpabel. Makroskopiska noduli i mjälte, lever eller i andra organ skall ha försvunnit. Initialt benmärgsengagemang måste ha försvunnit, med morfologisk och immunohistokemisk bedömning av biopsi (minst 20 mm).

CRu (= komplett remission, osäker):

Fullständigt försvinnande av alla kliniska, labmässiga och radiologiska lymfomtecken (som CR), men med:

- Kvarstående lymfkörtelmassa *större än 1,5 cm* i största transversella diametern men där SPD har minskat med mer än 75%. Individuella körtlar som tidigare var konfluerande, måste ha minskat med mer än 75% i SPD jämfört med storleken av originalmassan.

- Tveksamt benmärgsfynd med ökat antal eller storlek av lymfatiska celler utan säker atypi.

PR (= partiell remission):

Minst 50%-ig reduktion av SPD hos de största patologiska lymfkörtlarna. Ingen storleksökning av lever eller mjälte. Minst 50%-ig minskning av SPD hos fokala mjält- och leverförändringar. Inga B-symptom. Inga nya tumörmanifestationer. Benmärgsbilden kan ej "mätas" och är därför inget PR-kriterium.

SD (= stabil sjukdom):

Reduktion mindre än för PR enligt ovan, men inte progressiv sjukdom.

PD (= progressiv sjukdom):

För patient i PR eller "nonresponder": Nyttillkommen tumörmanifestation (under eller i slutet av behandling) eller minst 50%-ig ökning av SPD av någon tidigare patologisk körtel

Recidiv (= relaps, återfall):

För patient i CR eller CRu: Nyttillkommen tumörmanifestation eller minst 50%-ig ökning av största diametern hos någon tidigare identifierad körtel >1cm eller minst 50%-ig ökning av SPD hos fler än en körtel.

SPECIFIKA TYPER AV LYMFOM

FOLLIKULÄRA LYMFOM

Allmänt

Follikulära lymfom (FL) utgör ca. 1/4 av alla NHL. Medianåldern vid diagnos är över 60 år, incidensen 4 / 100 000 / år och medianöverlevnaden ca. 10 år.

Vid diagnos har 75% av patienterna spridd sjukdom (stadium III-IV), hälften har benmärgsengagemang och en tredjedel B-symtom. I flertalet fall progredierar lymfomet initialt långsamt eller inte alls (indolens) och spontan regress ses ibland. Behandling krävs förr eller senare och resulterar ofta i ett gott svar. Emellertid är recidivfrekvensen hög och transformation förekommer i 3-5% av fallen per år. Med tiden blir lymfomet, med eller utan histologisk transformation, alltmer terapiresistent. FL i stadium II-IV är i princip ett icke botbart lymfom (undantaget grad 3).

Morfologi: Tumörvävnaden är follikelimiterande och innehåller små celler (grad 1), små och stora celler (grad 2) eller stora celler (grad 3). Inslag av diffust växande tumörområden ses i varierande omfattning. I sällsynta fall ses ett rent diffust växtsätt (diffust FL). De flesta FL uppvisar cytogenetiskt translokation 14:18 och uttrycker bcl-2 onkogen. Tumörcellerna är sIg+, CD5-, CD10+, CD23+/-.

Behandling

FL grad 3 (10% av alla FL) behandlas som DLCL. För övriga gäller följande:

Målsättning

Val av behandling måste göras med hänsyn till patientens biologiska ålder, tumörbördans storlek och utbredning samt sjukdomens kliniska progressionstakt. FL svarar på flera olika behandlingsmodaliteter som cytostatika, strålning och

immunmodulerare. Varje patient ska inför behandlingsstart värderas med IPI (International Prognostic Index) och det långsiktiga behandlingsmålet klargöras. För äldre patienter syftar behandlingen primärt till god palliation. Ju yngre patienten är ju högre krav ställer man på uppnåendet av komplett remission. För de 15% som har begränsat FL stadium I eftersträvas bot.

FL stadium I

Nodalt FL stadium I behandlas med regional strålbehandling 30 Gy (2 Gy/dag) oavsett lokalisation. Med denna regim fås drygt 80% i komplett remission, 5-årsöverlevnaden är 80% och 50-60% botas. Förbehandling med cytostatika har inte bevisats förbättra prognosen men kan övervägas vid kliniskt aggressiv sjukdomsbild.

FL stadium II-IV

Äldre patienter med stabil icke symptomgivande sjukdom kan handläggas konservativt. Man får inte sämre prognos om man väljer aktiv exspektans som initial strategi.

Behandlingsindikation föreligger vid symptomgivande sjukdom, t.ex. B-symtom, bulky sjukdom, splenomegali, pleuravätska, anemi eller trombocytopeni samt vid snabbt progredierande sjukdom.

För yngre patienter finns en trend att försöka uppnå komplett remission i förhoppning att detta leder till minskad risk för transformation och förlängd överlevnad. Denna tankegång har lett till att man på vissa centra på experimentell bas använder aggressiva behandlingsstrategier initialt. Vår rekommendation är således att sträva efter att uppnå komplett remission hos yngre individer om prognostiskt ogynnsamma karakteristika vid diagnos, som högt IPI eller förhöjt beta-2-mikro-

globulin och/eller behandlingsindikation enligt ovan föreligger. Strikta riktlinjer kan inte ges utan behandlingen får individualiseras.

Chlorambucil är förstahandsmedlet och kan ges kontinuerligt "enligt Lister" eller intermittent "enligt Knospe". Tillägg av prednisolon är indicerat vid allmänsymptom och vid cytopenier. COP ger ofta snabbare tumörregress men är ur prognostisk synpunkt likvärdigt med chlorambucil.

Antracyklinnehållande regim (CHOP) är andrahandsval, men kan användas initialt då snabb tumörreduktion är nödvändig, t.ex. vid bulky sjukdom, trycksymptom, uretär- eller gallgångspåverkan. Efter 3 behandlingsomgångar kan efterbehandling med chlorambucil ges.

Fludarabin är otillräckligt dokumenterat som initial behandling vid FL. Medlet kan provas ensamt eller i kombination med cyklofosfamid eller mitoxantron vid svikt på initial behandling med alkylereare.

Rituximab (monoklonal antikropp mot CD 20), ensamt eller i kombination med cytostatika, rekommenderas ej för initial behandling annat än inom ramen för randomiserade studier.

Generellt oavsett val gäller att ca 80% responderar på initial cytostatikabehandling varav 30% når CR men blott 20% förblir recidivfria efter 10 år.

Interferonbehandling

Underhållsbehandling med alfa-interferon kan övervägas till de patienter med stor initial tumörbörda som svarar med god PR eller CR på given initial cytostatikabehandling, speciellt om denna varit antracyklinnehållande. Flera studier talar för förlängd sjukdomsfrihet. Bör övervägas på biologiskt unga patienter medan äldre patienter kan ha svårt att

tolerera interferonets biverkningar. Behandling bör ges under 1 1/2 år eller till progress.

Behandling vid recidiv och terapivikt

Medianöverlevnad efter första relaps är knappt fem år. Vid första recidiv svarar 80% av patienterna på upprepad initialbehandling, 25% går i CR och mediantiden tills nästa behandling är ett drygt år. Med varje ny behandlingsperiod minskar andelen patienter som svarar med partiell eller komplett remission och varaktigheten av remissionen minskar.

Följande alternativ finns som inbördes ej rangordnas: Antracyklinnehållande regim; fludarabin +/- cyklofosfamid, fludarabin / mitoxantron eller FND. Etoposid ensamt eller i kombination, t.ex. etoposid/chlorambucil eller modifierad CEP-kur; Rituximab. Ett ytterligare alternativ är strålbehandling. Valet av behandlingsregim är avhängigt av patientens ålder, sjukdomens aggressivitet och målet för behandlingen.

På yngre patienter med tidigt recidiv (<1-2 år) efter initial behandling kan högdosbehandling med stamcellsstöd övervägas efter uppnådd andra remission.

DIFFUST STORCELLIGT B-CELLSLYMFOM

Allmänt

Diffust storcelligt B-cellslymfom (Diffuse Large Cell Lymphoma, DLCL) är ett aggressivt växande lymfom som är potentiellt botbart med cytostatika +/- radioterapi. De i KIEL-klassifikationen angivna centroblastiska, B-immunoblastiska och storcelliga anaplastiska B-cells-lymfomen (CD30+), klassas nu enligt REAL-klassifikationen som DLCL. Histopatologiskt karakteriseras tumören av ett diffust växtsätt med celler av blastisk typ och med hög grad av proliferera-

tion. Cytogenetiskt ses ingen typisk avvikelser. Till gruppen DLCL hör även "T-cells-rikt B-cellslymfom". Primärt mediastinalt B-cellslymfom är kliniskt en specialvariant och avhandlas separat.

DLCL är den vanligaste lymfomtypen och utgör knappt 1/3 av alla non-Hodgkinlymfom. Medianåldern är 64 år. 1/3 till 1/2 av fallen är i stadium I eller II vid diagnos. Extranodal växt är vanlig. Benmärgsengagemang ses hos c:a 20-30%, varav en del uppvisar bilden av ett indolent lymfom (diskordant lymfom).

Behandling (gäller också follikulärt lymfom grad 3). Då sjukdomen är potentiellt kurabel, skall i princip alla oavsett symptom behandlas med start så fort primärutredningen är avslutad. Patientens ålder, vitalitet och eventuella komplicerande sjukdomar får också värderas inför detta behandlingsbeslut.

Stadium I

3 CHOP-kurer + radioterapi mot "involved field" som startar 3 veckor efter sista cytostatikabehandlingen. Stråldos: 2 Gy dagligen till 40 Gy om CR och 44 Gy om PR uppnåtts med cytostatika.

Hos äldre, sköra patienter, som inte tros tolerera CHOP, överväg lindrigare cytostatikabehandling, exempelvis COP eller enbart radioterapi.

Stadium II

Vid stadium II:1, d.v.s. engagemang av närbeliggande strukturer, exempelvis tonsill och lymfkörtel på samma sida på halsen och inga riskfaktorer (bulkig sjukdom, LD-stegring, B-symptom), behandla som vid stadium I. Beslut skall föregås av diskussion med strålbehandlande klinik för bedömning av kommande radioterapi. Övriga stadium II skall behandlas som stadium III-IV.

Stadium III - IV

CHOP-regim är etablerad standardbehandling för "lågrisk"-gruppen (enligt "IPI", se sidan 16). För "högrisk"-patienter, däremot, är det kontroversiellt vilken primärbehandling som skall väljas. En del data talar för att man hos yngre med snabbväxande sjukdom, bör överväga multidrogregim (t.ex. V/MACOP-B) med veckovisa kurer för snabbare tumörkontroll. Vidare talar en del data för att högdosbehandling med stamcellsstöd i första remission efter full standardinduktion kan vara av värde, även om ingen prospektiv randomiserad studie entydigt kunnat styrka detta. Vi rekommenderar tills vidare följande:

Yngre patient (max 60 år) med lågrisk, enligt åldersjusterad IPI, (= 0 eller 1 riskfaktorer) eller äldre patient (>60 år) oavsett riskgrupp:

- CHOP-regim; Minst 2 kurer efter uppnådd remission (CR), oftast totalt åtta.

Yngre patient (max 60 år) med högrisk (= 2 eller 3 faktorer):

- VACOP-B 12 veckor och därefter högdosbehandling med perifert stamcellsstöd om CR eller CRu. Förslagsvis stamcellsmobilisering med högdos CHP givet vecka 14.

Övrig behandling (alla åldrar)

CNS-profylax: se nedan.

Vid uttalad neutropeni med infektionskomplikationer, som omöjliggör full dosering, överväg G-CSF-stöd.

Fortsatt handläggning:

CHOP-behandlade: CT efter 3, 6 och 8 kurer. VACOP-B-behandlade: CT efter 6 och 12 veckors behandling.

Remissionsbedömning görs efter avslutad CHOP respektive VACOP-B-regim.

Vid CR/CRu: Radioterapi rekommenderas mot initialt bulkig lokal, om högdosbehandling inte planeras i primärbehandlingen. Strålfält: i princip ”involved field”, se sid 38”.

Vid PR/”slow responder”: Tag prov från kvarstående förändringar för bekräftelse av viabel tumör. Vid viabel tumör rekommenderas hos yngre några få kurer med ESHAP eller IMVP-16 till bästa möjliga tumörstatus. Därefter skördas stamceller och högdosbehandling genomförs. Hos äldre ges antingen IMVP-16 eller radioterapi, beroende på tumörutbredning.

Vid CHOP behandling kan ytterligare information erhållas genom att jämföra responsbedömning efter 6 respektive 8 kurer. Om tumören regredierat efter 8 kurer, jämfört med efter 6 kurer, rekommenderas, om ej konklusivt PAD föreligger, strålbehandling med IF teknik under förutsättning att förväntad morbiditet bedömes acceptabel.

Primärt refraktär sjukdom (PD eller SD): Mycket dålig prognos på konventionell behandling. Hos yngre patient, intensiv ”sviktregim” (se nedan ”Recidiv”) och högdosbehandling med stamcellsstöd om terapisvar. Hos äldre vital patient kan IMVP-16 provas, i övrigt palliativ behandling.

Recidiv: De flesta recidiven inträffar inom 2-5 år men förekommer även senare. ”Sviktregimer” såsom IMVP-16, MIME, MINE, EPOCH, DHAP eller ESHAP ger ny CR/PR i upp till c:a 60% av fallen. Dålig prognos på sikt. För yngre rekommenderas IMVP-16 eller MINE plus eventuellt ESHAP till bästa möjliga tumorsvar och sedan högdosbehandling (krav: minst PR). Konsoliderande radioterapi kan övervägas efter högdosbehandling om bulkig sjukdom förelåg vid recidivet. För äldre rekommenderas IMVP-16.

Intrathekal kemoterapi

ges profylaktiskt, i form av 12,5 mg methotrexat i.t. sammanlagt 6 ggr, i följande situationer:

- vid lymfoblastlymfom/Burkitt
- vid transformation
- vid storcelligt lymfom med engagemang av testis, benmärg (ej småcelligt), CNS-nära växt såsom epifarynx, sinus eller engagemang av minst två extranodala lokaler.

Transformation indolent – aggressivt lymfom

Indolenta lymfom kan övergå i aggressiva lymfom. Vanligen gäller detta follikulära lymfom, som transformerar till DLCL.

Transformationsfrekvensen ligger i flertalet material på 20-30%, men betydligt högre i material enbart innefattande patienter med progressiv sjukdom och i obduktionsmaterial ända upp till 70%. Kan komma tidigt i förloppet (mediantid primär diagnos-transformation 5,5 år). Alltjämt saknas instrument för att förutse transformation. I en studie utföll dock förhöjt beta-2-mikroglobulin, lågt s-albumin och ej CR på primärbehandling som riskfaktorer för transformation. Dessa fynd har dock ej kunnat styrkas i andra studier. Vid transformation uppvisas antingen en lokalt snabbväxande tumör eller en allmän tumörprogress.

Upprepad lymfkörtelprovtagning vid tecken till progress av indolenta lymfom är därför viktig. Diagnosen kan ställas med finspetspunktion men i tveksamma fall görs mellannålsbiopsi, provexcision eller exstirpation av misstänkt lymfkörtel. s-LD är förhöjt i hälften av fallen.

Prognosen är generellt dålig med medianöverlevnad på mindre än ett år. En stor retrospektiv genomgång har dock visat en

bättre prognos, om vissa kriterier föreligger vid transformation, nämligen

- begränsad sjukdom (=lokaliserad transformation med en i övrigt stabil fas av det indolenta lymfomet; normalt LD)
- ingen föregående kemoterapi
- uppnående av komplett remission efter transformation.

Om patienten inte tidigare erhållit antracykliner, välj CHOP (eller EPOCH). Till övriga väljes MIME eller MINE + eventuellt ESHAP (hos yngre) till bästa möjliga tumorsvar. Därefter högdosbehandling med stamcellsstöd om PR eller helst CR uppnås. Undantag: Ej högdosbehandling om samtliga 3 kriterier enligt ovan uppfyllts. Intrathekal profylax skall ges.

MANTELCELLSLYMFOM

Bakgrund

Mantelcellslymfom klassificerades tidigare som centrocytära lymfom i Kielklassifikationen. Med hjälp av immunologiska, cytogenetiska och molekylära metoder har mantelcellslymfom etablerats som en egen entitet.

Patologi, immunologi och cytogenetik

Det finns 3 undergrupper: nodulärt, diffust eller blandat. Det är vanligast med diffust växtsätt med rester av follikelbildningar. Cellerna är små-medelstora med oregelbundna kärnor. Det förekommer en blastisk variant med hög proliferation (Ki-67 positivt eller högt mitotiskt index).

Immunofenotypiskt är cellerna sIg+ (oftast λ), CD5+, CD10-, CD20+, CD23- och skiljer sig därmed från follikulärt lymfom (se sid 19). Cytogenetiskt finner man i ca hälften av fallen t(11;14)

(q13;q32) med åtföljande överuttryck av bcl-1 genen och dess produkt cyklin D1.

Klinik

MCL utgör ca 5% av non Hodgkinlymfomen och är av B-cellsursprung. Medelåldern vid diagnos är ca 65 år och 75% är äldre än 60 år. Tre gånger fler män än kvinnor drabbas.

Trettiofem procent har B-symptom vid diagnos, ca 75 % har stadium IV (framför allt benmärgsengagemang men också gastrointestinalt engagemang). Splenomegali uppträder hos ca 60 %. Medianöverlevnad är idag ca 3-4 år.

Terapi

Mantelcellslymfom har till skillnad från övriga indolenta lymfom ett mer aggressivt förlopp med kortare förväntad medianöverlevnad.

Mantelcellslymfom svarar i regel på alkylare och med CHOP uppnås CR i ca 40% av fallen. Huruvida antracyklinnehållande regimer verkligen innebär en fördel är dock f.n. ofullständigt klarlagt. Patienter med högriskkriterier enligt IPI, leukemisk blodbild eller blastoid variant bör tillsvidare behandlas med antracyklinbaserad regim och intrathekal cytostatikapofylax. Prognosen är dock dålig varför dessa patienter kan vara lämpliga för experimentell behandling inom ramen för kliniska studier. Vid kliniskt mer indolent förlopp rekommenderas i första hand COP eller Chlorambucil enligt Lister vid behandlingskrävande sjukdom.

Som sviktterapi kan följande kombinationer vara av värde (ej rangordnade):

- Fludarabin/cyklofosfamid
- VAD
- MIME
- Chlorambucil/Etoposid
- Rituximab
- EPOCH

KRONISK LYMFATISK LEUKEMI (KLL)

Allmänt

Kronisk lymfatisk leukemi karakteriseras av en långsam progressiv ökning av små B-lymfocyter. Sjukdomen är primärt generaliserad med engagemang av benmärg, blod och lymfkörtlar. Incidensen är åldersrelaterad och medianåldern vid diagnos drygt 70 år. Hos många patienter är sjukdomen asymptomatisk. Ofta ses efter många års stabil sjukdomsbild en successiv övergång till mer aggressiv sjukdom. Morfologiskt ses då ofta samtidigt en ökad andel prolymfocyter och kliniskt en ökande resistens mot cytostatika. I en liten andel ses också transformation till storcelligt B-cellslymfom, s.k. Richters syndrom.

Diagnostik

Minimikrav:

- Lymfocytos $>5 \times 10^9/l$ i perifert blod eller $\geq 30\%$ i benmärgsprov
- Morfologiskt små, mogna lymfocyter i perifert blod eller benmärg
- Typisk immunfenotyp: sIg+, CD19+, CD20+, CD5+, CD10-, CD23+.

Vid lymfkörtelbiopsi finner man en diffus utbredd tumörvävnad bestående av små celler av lymfocytär typ med ibland antydd plasmacellsdifferentiering

Utredning

Hos äldre patienter, som inte är aktuella för mer avancerad behandling, räcker det att fyndet av lymfocytos konfirmeras med typisk immunfenotyp av perifert blod. Benmärgsprov inkluderande biopsi är indicerat vid osäkerhet om diagnosen, vid anemi eller trombocytopeni för uteslutande av annan orsak, samt hos yngre patienter för bättre kartläggning av sjukdomen. Lymfkörtelbiopsi har normalt ingen plats vid utredning av misstänkt KLL om inte misstanke om transformation mot mer aggressiv sjukdom föreligger. Man kan också i normalfallet avstå från sedvanlig lymfomutredning (CT buk/thorax).

Klinisk stadiindelning enligt Rai eller Binet ger den mest solida prognostiska informationen och bör bestämmas på alla patienter.

Stadieindelning enligt Rai			
Stadium		Riskgrupp	Medianöverlevnad
0	Lymfocytos (blod och märg)	Lågrisk	14+
I	Lymfocytos + förstörade lymfkörtlar	Intermediärrisk	6-8
II	Lymfocytos + palpabel lever eller mjälte		
III	Lymfocytos + anemi (Hb<110)	Högrisk	2-4
IV	Lymfocytos + trombocytopeni <100		

Stadieindelning enligt Binet		
Stadium		Riskgrupp
A	Hb $\geq 100g/L$ + TPK $\geq 100 \times 10^9/L$ och max 2 engagerade lokaler	Lågrisk
B	Som ovan men ≥ 3 engagerade lokaler	Intermedär risk
C	Hb och/eller TPK <100	Högrisk

Lokaler: (1) Huvud-hals inklusive Waldeyers halsring (räknas som en lokal även om mer än en körtel är förstörd); (2) Axiller (bägge axiller = en lokal); (3) Ljumskar, inkl. femoralis superficialis (bägge ljumskar = en lokal); (4) Palpabel mjälte; (5) Palpabel lever.

Det finns fler prognostiska markörer som talar för progressiv sjukdom och sämre prognos och som kan vara av värde vid beslut om behandlingsstart, särskilt hos yngre patienter.

- Lymfocytfördubblingstid <12 månader
- Diffus lymfocytinfiltration i crista-biopsi
- Fynd av förhöjd halt av beta-2-mikroglobulin i blod
- Cytogenetiska fynd av trisomi 12, 13q14 deletioner eller 11q22-q23 deletioner

Av dessa är lymfocytfördubblingstiden bäst dokumenterad.

Behandling

Översikt

Behandling av indolent sjukdom (symptomfria patienter i stadium A/0) med chlorambucil kan fördröja övergången till stadium B och C men ger inte förlängd överlevnad jämfört med exspektans. Om behandlingsindikation anses föreligga (se nedan) är det primära behandlingsmålet hos äldre patienter att uppnå symptomfrihet vilket vanligtvis uppnås med chlorambucil. Kompletta remissioner är dock ovanliga vid chlorambucilbehandling i "normaldos" (<10%). Chlorambucil i högre doser kan inducera fler CR (>50%) men på bekostnad av ökad toxicitet.

Vid behandlingssvikt på chlorambucil finns goda möjligheter att få patienten att

svara på behandling med nukleosidanalog, där det finns mest dokumentation på fludarabin. Upp till 40% CR kan uppnås hos tidigare behandlade patienter.

I ett flertal randomiserade studier har fludarabin som primärterapi visat sig ge signifikant fler och längre remissioner än t.ex. chlorambucil och CHOP men ingen av dessa studier har visat någon överlevnads fördel för fludarabin. Kombination av chlorambucil och fludarabin ger inte ett bättre behandlingssvar men högre toxicitet. Kortison tillägg ger ökad risk för infektioner utan att förbättra behandlingsresultatet.

Högdosbehandling med autologt eller allogent stamcellsstöd har utförts i ett flertal okontrollerade studier. Den transplantationsrelaterade mortaliteten har legat under 10% för autolog respektive 20-50% för allogen transplantation med en förbättrad överlevnad under senare år. Återfallsfrekvensen har varit hög vid autolog transplantation (50%) och för allogen 10-15%. Sammantaget ligger den totala överlevnaden på 40-60% för autolog samt 30-40% vid allogen transplantation. Emellertid ses vid allogen transplantation en platå i överlevnadskurvan vilket inte är fallet vid autolog transplantation.

Rekommendationer

Exspektans rekommenderas vid indolent sjukdom, d.v.s. symptomfria patienter i stadium A/0, oavsett ålder. Även för symptomfria patienter i Rai stadium I-II och Binet B gäller exspektans i första hand; hos dessa krävs dock en större observans vad gäller progress till symptomgivande sjukdom. Lämpligt kontrollintervall initialt är 2-3 månader. Vid stabil sjukdom kan intervallet successivt ökas till 6-12 månader.

Indikation för behandling föreligger vid symptomgivande sjukdom, t.ex. B-symptom, anemi eller symptomatisk

lymfkörtelförstoring, samt vid autoimmun anemi eller trombocytopeni. Tecken på progressiv sjukdom t.ex. ökande lymfocytos stärker indikationen men utgör i sig ej behandlingsindikation. Patienter i Rai stadium III-IV och Binet stadium C är som regel alltid behandlingskrävande.

Förstahandsval:

Chlorambucil, kontinuerligt ("enligt Lister") eller intermittent ("enligt Knospe"). Vid allmänsymptom liksom vid neutro och trombocytopeni kan tillägg av kortikosteroider vara av värde.

Vid terapivikt: Fludarabin

Andrahandsval vid avancerad sjukdom:

Vid avancerad aggressiv sjukdom, när snabb behandlingseffekt eftersträvas, kan CHOP, ev. med 30-50% reducerade doser, användas initialt.

Fludarabin som primärterapi kan diskuteras för yngre patienter med avancerad sjukdom, ev. i kombination med cyklofosamid.

Autolog transplantation är endast aktuell inom ramen för kommande studier. Enstaka unga patienter med refraktär sjukdom kan efter individuell prövning komma ifråga för allogen transplantation (i synnerhet minitransplantation).

Speciella synpunkter

Vid immunologiskt betingad anemi eller trombocytopeni skall behandling inledas med kortikosteroider, ev. följt av annan immunsuppressiv behandling, innan cytostatikabehandling övervägs. Behandling med nukleosidanalogue bör inte ges till patienter med DAT-positiv hemolytisk anemi eller till patienter som tidigare utvecklats sådan anemi under eller efter sådan behandling.

Vid behandling med nukleosidanalogue bör profylax mot opportunistiska infek-

tioner ges i form av Bactrim forte i dosen 1 x 2 två dagar per vecka under c:a 1/2 år. Till patienter med anamnes på genomgången herpes simplex eller zosterinfektioner bör även profylax med acyclovir i dosen 200-400 mg x 2 övervägas.

Hos patienter med hypogammaglobulinemi och recidiverande bakteriella infektioner kan profylaktisk behandling med intravenöst eller subkutant gammaglobulin övervägas. Det finns dokumentation på att dosen 400 mg/kg i.v. var 3:e vecka reducerar antalet bakteriella infektioner, dock utan att påverka överlevnaden. Det bör dock finnas utrymme för individuell dosanpassning och att inleda behandling i dosen 10 g var 4:e vecka. Alternativt kan profylaktisk antibiotikabehandling med Kåvepenin eller Bactrim prövas.

Vid behandling med nukleosidanalogue bör tills vidare transfusioner ske med bestrålade blodprodukter under c:a 1/2 år för att undvika GVHD.

Terapivikt

Efter initialt stabilt sjukdomsförlopp eller primärt gott behandlingssvar utvecklar många patienter progressiv sjukdom med tilltagande allmänsymptom, lymfkörtelförstorningar och cytostatikarefraktäritet. Om sjukdomsprogressen i huvudsak manifesterar sig som lymfom bör biopsi utföras. Om biopsin visar transformation till aggressivt lymfom rekommenderas behandling med CHOP eller liknande. Samma rekommendation gäller om den perifera blodbilden talar för transformation till prolymfocyt leukemi. Även vid resistens mot chlorambucil och fludarabin vid kvarstående KLL-morfologi kan antracyklininnehållande cytostatikakombinationer prövas.

HÅRCELLSLEUKEMI

Allmänt

Hårcellsleukemi orsakas av en proliferation av B-lymfocyter med speciella morfologiska karakteristika. Sjukdomen drabbar i första hand yngre och medelålders män och kännetecknas av cytopenier och mjältförstoring, ibland kombinerat med allmänsymptom och lymfkörtelförstorningar. Sjukdomen är unik genom det goda behandlingssvaret på interferon och purinanaloger.

Morfologi: Den typiska hårcellen i perifert blod och benmärg är rund eller oval och något större än en liten lymfocyt, kärnan är oval eller bönformad och cytoplasman gråblå och oskarpt avgränsad, ibland med fina hårliknande utskott. Dessa utskott syns tydligt vid vitalmikroskopi eller elektronmikroskopi. Benmärgsbiopsin är i typiska fall hypercellulär och visar en ökad retikulintekning. Immunfenotypen är karakteristisk: cellerna är klonala och uttrycker B-cellsantigen samt CD11c, CD25, FMC7 och 103. Hårcellsleukemi variant (HCL-V) har identisk immunofenotyp förutom avsaknad av CD25-uttryck.

Diagnostik och utredning

Diagnostiken bygger på påvisande av hårceller med karakteristisk morfologi, cytokemi och immunfenotyp i blod eller benmärg, någon gång i lymfkörtelbiopsi. Förutom påvisande av karakteristisk immunfenotyp kan påvisande av tartatresistent surt fosfatas ibland vara av värde. Aspiration av benmärg är som regel svår genomförbar p.g.a. fibros. Bestämning av mjältstorlek skall göras med lämplig metod. CT thorax och buk behöver normalt inte göras.

Behandling

Behandlingsindikation föreligger vid symptomgivande sjukdom i form av allmänsymptom, symptomgivande mjältförstoring eller ökad infektionsfrekvens,

eller vid progredierande cytopeni. Riktvärden för behandlingsindikation på grund av cytopeni är Hb <110 g/l, neutrofila <1,0 x 10⁹/l och TPK <100 x 10⁹/l.

Behandling med purinanaloger är förstahandsval. Cladribin och pentostatin är sannolikt likvärdiga. Störst erfarenhet i Sverige finns av cladribin. Medlet kan ges subkutant. Standarddosen är 0,1 mg/kg i 7 dagar. Viss erfarenhet finns också av 3-dagarsbehandling med samma dos. Cladribin har en uttalad immunosuppressiv effekt med lymfopeni och markant T-lymfocyt-utarmning som kvarstår under minst 6 månader. Detta motiverar en hög observans mot infektioner. Profylax mot opportunistiska infektioner, fr.a. *Pneumocystis carinii*, kan övervägas

80-90% av patienterna svarar på behandling med cladribin med en normalisering av perifera blodvärden inom 2-3 månader. 60-70% uppnår komplett remission med normaliserad benmärg. Remissionerna är av lång varaktighet med recidivrisk <20% på 5 år.

Feberreaktion ses hos många patienter under 1-2 veckor efter insatt terapi. Hos flertalet av dessa kan ingen infektiös genes påvisas. Cladribin har en uttalad immunosuppressiv effekt med en lymfopeni som kvarstår under minst 6 månader. Detta motiverar en hög observans mot infektionskomplikationer. Infektionsprofylax kan övervägas. Vid transfusionsbehov bör bestrålade eller blodcentralfiltrerade produkter användas.

Interferon-alfa har något lägre responsfrekvens än cladribin och recidivrisk är högre. Interferon bör ges i första hand till patienter där infektionsläget inte är under säker kontroll eller initialt vid mycket uttalad neutropeni. Standarddosen är 3-5 ME 3 ggr/vecka under 6-12 månader eller till bästa respons.

LYMFOCYTÄRT LYMFOM

Allmänt

Lymfocytärt lymfom är lymfomsvårigheten till KLL. Morfologin i benmärg och lymfkörtlar är densamma som vid KLL men monoklonal lymfocytos i perifert blod saknas per definition. Immunfenotypen är densamma som vid KLL.

Diagnostik och utredning

Diagnostiken bygger på påvisande av små B-celler med karakteristisk morfologi och immunfenotyp i lymfkörtelbiopsi eller benmärg. Utredningen är densamma som vid follikulära lymfom.

Behandling

Lymfocytära lymfom behandlas enligt samma principer som follikulära lymfom, se detta kapitel. Mot lymfocytärt lymfom i stadium I ges strålbehandling med kurativ intention. Etablerad praxis är att behandla stadium II-IV endast vid symptomgivande sjukdom och då i första hand med alkylerare, i andra hand med fludarabin, COP eller CHOP.

LYMFOPLASMOCYTÄRT LYMFOM / IMMUNOCYTOM

Bakgrund

De i KIEL-klassifikationen beskrivna lymfoplasmocytoida lymfomen har i REAL-terminologin samgrupperats med de lymfocytära lymfomen-KLL. Lymfoplasmocytära lymfomen kvarstår som en entitet också i REAL-klassifikationen.

Klinik

Förekommer hos äldre med en medelålder vid insjuknande på 65 år och är dubbelt så vanliga hos män. Majoriteten har vid diagnos stadium IV. Hälften uppvisar en M-komponent, vanligen IgM, och är denna signifikant förhöjd rubriceras tillståndet som Waldenströms sjukdom. Vid kraftigt stegrad M-komponent föreligger hyperviskositet med neurologiska sym-

tom (yrsel, synstörningar), trötthet, slemhinneblödningar. Vanligen ligger då M-komponenten över 30 g/l. Demyeliniserande polyneuropati kan också förekomma.

Terapi

Vid hyperviskositetsymtom företas plasmaferes. Parallellt med detta startas antitumoral behandling.

Första behandlingsalternativ är i de flesta fall chlorambucil p.o. där behandling inleds vid hyperviskositet eller symptomgivande sjukdom. En sammanlagd responsfrekvens (CR+PR) på ca 50% kan förväntas. Förväntad medianöverlevnad är 4-5 år.

Som sviktbehandling eller i utvalda fall primärt (enstaka yngre patienter) har nukleosidanaloger prövats. Såväl fludarabin som CDA har effekt både som primärterapi liksom vid terapi-svikt/progression efter alkylerare. I en randomiserad studie jämfördes CAP med fludarabin vid Waldenströms sjukdom, där fludarabin gav fler remissioner och längre responsduration men oförändrad överlevnad. Tillägg med mitoxantron har visats ge en sammanlagd responsfrekvens på 83%.

Ytterligare ett alternativ där preliminära men lovande resultat har rapporterats är Rituximab.

Sammanfattningsvis bör de flesta patienter behandlas primärt med chlorambucil. Vid recidiv rekommenderas i första hand fludarabin ensamt eller kombinerat med mitoxantron. Ett alternativ är CDA. Vid ny behandlingsindikation kan rituximab övervägas.

MARGINALZONSLYMFOM

Dessa indolenta lymfom är småcelliga och av B-cellstyp. Vanligast är de extranodala typerna (MALT-lymfom), mindre vanligt är marginalzonslymfom i mjälte. Primärt nodala marginalzonslymfom är mycket ovanliga. Immunfenotypen är den samma för alla marginalzonslymfom och är väsentligen den som ses på normala B-celler förutom att cellerna är klonala.

MALT-lymfom (Mucosa Associated Lymphoid Tissue Lymphoma)

Dessa extranodala indolenta lymfom kan föregås av en kronisk bakteriell eller autoimmun inflammation, vilken initierar och underhåller lymfomprocessen. Den vanligaste lokalen är magsäcken, men även tarm, spottkörtlar, luftvägar och lungor, thyreoidea, öga, thymus, lever, urogenitalorgan, bröst, hud och dura mater kan drabbas. MALT-lymfom i ventrikeln är vanligast efter 50 års ålder. Debutsymptom är ospecifik dyspepsi. I motsats till andra indolenta B-cellslymfom är sjukdomen oftast lokaliserad (PeI), 30% har regionalt lymfkörtelengagemang (PeII₁). Lymfomet sprider sig mycket långsamt, sannolikt p.g.a. att det är beroende av lokal antigenstimulering, och 10-årsöverlevnaden är 80%. I ventrikeln sitter lymfomet som regel i antrum. Transformation till aggressivt gastriskt lymfom förekommer. Det finns data, som talar för att många aggressiva gastriska B-cellslymfom uppstår ur MALT-lymfom. Trisomi 3 förekommer hos 60%, och t(11;18) samt t(1;14) finns också rapporterat. Infektion med Helicobacter Pylori (H. Pylori) är numera accepterat som orsak till MALT-lymfom i ventrikeln, och eradikering av bakterien kan leda till regress av lymfomet, vilket dock kan ta flera månader. Hos en del patienter kan inte H. Pylori påvisas, vilket kan bero på att de p.g.a. dyspepsi medicinerat med syrasekretionshämmare före lymfomdiagnosen. Prognosen vid eradikeringsbehandling är beroende av lymfomutbredningen i slemhinnan, varför utred-

ning med endoskopiskt ultraljud (EUS) rekommenderas. Vid PeII kan man inte räkna med att eradikering ger komplett remission och behandlingen skall då kompletteras (se nedan). Den näst vanligaste lokalen för MALT-lymfom är spottkörtlar, fr.a. parotis, och vanlig etiologisk faktor är Sjögrens syndrom. Vid generalisering skiljer sig sjukdomen inte från nodalt MZL. MALT-lymfom i lunga består ofta av en solitär liten tumör som oftast reseceras bort. Även här kan generalisering ske.

Behandling av MALT-lymfom i ventrikeln med eller utan påvisad H. Pylori infektion

I första hand skall ventrikelresektion undvikas.

Stadium PeI: Clarithromycin 500mg x 3 + ampicillin 750mg x 2 + omeprazol 20mg x 1 i 14 dagar. Vid recidiv av H Pylori skall ny eradikeringskur ges. Gastroskopikontroll, helst med endoskopisk ultraljudsundersökning, efter 3 och 6 månader. Den histologiska bilden är avgörande vid kontrollerna. Vid partiell eller komplett remission fortsatt expectans och gastroskopikontroller med 3 resp 6-månadersintervall.

Stadium PeII₁ eller stationär PeI efter 6 mån: I första hand rekommenderas lokal strålbehandling 30 Gy (2 Gy/ fraktion) mot hela ventrikeln. Detta får dock vägas mot eventuella strålbiverkningar, fr.a. genom den stråldos som vänster njure kan beräknas få. Alternativ till strålbehandling är cytostatikabehandling som vid generaliserat follikulärt lymfom. **Stadium PeII₂:** i första hand cytostatikabehandling.

Övriga MALT-lymfom stad PeI-II: Se kapitlet om extranodala lymfom. Extranodala lokaliserade MALT-lymfom förekommer i spottkörtlar (fr.a. vid mb Sjö-

gren), thyreoidea, konjunktiva, lunga och bröst.

MALT-lymfom stadium III-IV: behandlas som generaliserat follikulärt lymfom.

Marginalzonslymfom i mjälte

Dessa indolenta B-cellslymfom som oftast debuterar efter 50 års ålder karaktäriseras av måttliga anemisymptom och mjälteförstoring. Så gott som undantagslöst finns såväl lymfocytos i perifert blod som benmärgsengagemang. Det finns en överlappning mellan "splenic marginal zone lymphoma" (SMZL) och "splenic lymphoma with villous lymphocytes" (SLVL). Här föreligger oftast en måttlig lymfocytos med >25% cirkulerande, ibland "villösa" lymfocyter. Autoimmuna fenomen och B-symptom är sällsynta, de senare kan indikera transformation, vilket dock är ovanligt (ca 5% av fallen). Monoklonal gammopati förekommer hos upp till 50% av patienterna. Viktiga differentialdiagnoser är KLL/ HCL, de cirkulerande villösa lymfocyterna är mindre än hårceller och uttrycker inte CD5 eller CD103. Benmärgen uppvisar ofta en nodulär infiltration. Den histopatologiska bilden i mjälten kan oftast skiljas ut från andra lymfom. Det kliniska förloppet är indolent. Prognosen är bättre än för nodala MZL med knappt 80% 5-årsöverlevnad.

Behandling

Behandlingsindikationerna skiljer sig inte från follikulära lymfom, d.v.s. oftast primärt exspektans men behandling vid symptomgivande sjukdom. Vid symptomgivande mjälteförstoring eller hypersplenism är splenektomi indicerad.

Vid hög operationsrisk kan man överväga bestrålning av mjälten (10-15 Gy på två veckor). Vad gäller cytostatika saknas randomiserade studier. Alkylarerare, såsom chlorambucil och cyklofosamid, ger som regel partiella, men sällan kompletta remissioner. Vid transformation rekommenderas CHOP, vilket då ofta har effekt även på kvarvarande marginalzonslymfom. Det finns endast begränsade erfarenheter av nukelosidanaloger. Fludarabin i standarddos har visat sig kunna ge goda remissioner i en del fall. Komplikationer i form av autoimmun hemolys finns beskrivet. Det bör dock kunna användas som förstahandsmedel efter splenektomi.

Nodala marginalzonslymfom (MZL)

De kallas i KIEL-nomenklaturen nodala monocytoida B-cellslymfom och är sällsynta. De drabbar medelålders (medianålder 59 år) personer och är, liksom follikulära lymfom, oftast \geq stadium III från början, knappt 30% har benmärgsengagemang. Över 50% har IPI-score 0-1, endast 7% har score 4-5. Mikroskopiskt syns ofta reaktiva folliklar, kring vilka de monoklonala monocytoida B-cellerna, som är CD5-, CD10- och CD23-, grupperar sig. De vanligaste cytogenetiska förändringarna är trisomi 3, trisomi 18 och strukturella förändringar på kromosom 1.

Behandling

Nodala MZL behandlas som follikulära lymfom, och har lite sämre prognos än extranodala MZL (5 års totalöverlevnad knappt 60% och sjukdomsfri överlevnad ca 30%). Transformation till storcelligt lymfom förekommer i 20% av fallen.

EXTRANODALA LYMFOM

ORBITALA LYMFOM

(Exkluderar intraoculära lymfom vilka betraktas och behandlas som CNS lymfom).

Klinik

Orbitala lymfom står för ca 10% av orbitala tumörer. Huvudsakliga symptomet är svullnad eller ptos. Det förekommer även diplopi, rodnad eller irritation. Lätt överrepresentation hos män samt diagnostiseras oftast i 60-70 års ålder. Bilateral i 10-15%. Lokalisation främst i orbita (>60%) med eller utan engagemang av tårkörtel, samt i konjunktiva och ögonlock. Klar överrepresentation hos patienter med tidigare diagnostiserat lymfom. Risk för disseminering f.f.a. vid högmalign histologi.

Histopatologi

Majoriteten är indolenta samt av B-cells ursprung, inte sällan småcelliga MALT-lymfom. Storcelliga och T-cells-lymfom är ovanliga.

Utredning

Sedvanlig lymfomutredning samt CT eller MRT av orbita.

Terapi

PeI: Vid indolent lymfom rekommenderas lokal strålbehandling till 24 Gy. Bilateral behandling kan behöva ges. Obs linsskydd! Vid aggressivt lymfom rekommenderas cytostatikabehandling, CHOP x 6.

Högre stadier behandlas som generaliserat lymfom. Intracerebralt och intraoculärt lymfom behandlas som CNS-lymfom.

Prognos

De flesta patienter är i stadium PeI vid diagnos och har då liten tumörvolym. Den viktigaste prognostiska faktorn är

den histopatologiska bilden. Storcelliga lymfom är associerade med högre risk för generalisering. Konjunktivala lymfom har bättre prognos än orbitala.

TESTIKEL LYMFOM

Klinik

Skilj mellan primära testislymfom och de som är del i en generaliserad lymfomsjukdom. Vanligaste symptomen är smärtfri testis/skrotal svullnad ibland med flera månaders anamnes. I c:a 40-50 % av fallen är sjukdomen lokaliserad. Ovanligt med B-symptom vid primärt testis lymfom stadium Pe I. Testis lymfom står för 2% av tumörer i testikeln hos yngre män men hos män över 60 år är det den vanligaste testistumören. Medianåldern är c:a 60 år, det finns en statistisk övervikt för högersidiga tumörer. Synkront bilateralt engagemang ses, i olika material, i 5-20 %.

Sjukdomsförloppet är ofta aggressivt. Risk för spridning till CNS föreligger i 5-10%, trots lokal terapi. Enligt vissa författare även risk för spridning till Waldeneyers svalgring, hud och lungor varför generell behandling med cytostatika rekommenderas.

Histopatologi

Huvudsakligen DLCL av B-cellursprung, men andra typer förekommer, även indolenta lymfom.

Utredning

Sedvanlig fullständig lymfom utredning inklusive liquorcytologi och ÖNH undersökning.

Terapi

Stadium Pe I: CHOP (eller annan antracyclinnehållande regim) x 6. Intratekal profylax med 6 injektioner Methotrexate 12.5 mg. Strålbehandling mot kontralaterala testikeln: 2 Gy till 24 Gy efter avslutad cytostatika. Med denna

behandling är den recidivfria överlevnaden cirka 75-80% efter 5 år.

Stadium Pe II-IV: CHOP x 6-8. I övrigt behandling som ovan.

THYREOIDEA

Klinik

Lymfom utgör ca 5 % av alla maligniteter i thyreoidea, och är vanligare hos kvinnor. Det finns ett samband mellan tidigare genomgången tyreoidit (Hashimoto) och lymfom i thyreoidea. Symptomen är oftast en snabbt ökande massa med risk för obstruktion och diagnosen ställs med biopsi men vidare kirurgi förordas ej. Över 80% är diffusa storcelliga B-cells lymfom och ungefär lika stor andel är i stadium Pe I-II vid diagnos. Sjukdomen kan vara associerad med lymfom i gastrointestinkanalen. MALT-lymfom i thyreoidea har bättre prognos, och strålbehandling ger lokal kontroll i över 75% av fallen. CNS – engagemang är ovanligt.

Utredning

Sedvanlig lymfomutredning inklusive CT eller MRT över halsen. Gastroskopi bör göras.

Terapi

Stadium Pe I vid indolent lymfom (MALT) med liten tumörvolym: Enbart strålbehandling till 30Gy.

Stadium Pe I (samt ev Pe II₁) med stor tumörbulk, aggressivt växtsätt eller mikroskopisk storcellig typ: Kombinationsbehandling med CHOP x 3 (eller annan antracyklinnehållande regim) och därpå följande strålbehandling till 40 Gy. Stor risk för utveckling av hypothyreos.

HUD LYMFOM

Utgör ca 10 % av alla primärt extranodala lymfom. T-cells fenotyp är vanligast.

B-cells fenotyp

Follikulära lymfom. Indolenta, vanligen på skalpen eller överkroppen, ovanligt med disseminering. Utan behandling sker tillväxt i antal och storlek. Uttrycker sällan, i motsats till sin nodala motsvarighet, bcl-2 protein. Om kirurgisk radikalitet vid diagnos och för övrigt fri vid lymfomutredning, tveksamt om ytterligare behandling. För övrigt strålbehandling till 30 Gy. Endast vid generaliserad bild eller extrakutan disseminering bör cytostatikaterapi ges.

Immunocytom och MALT lymfom.

Behandling som FL. God prognos.

Diffusa storcelliga lymfom. Oftast patienter >70 år. Vanligare hos kvinnor. Ofta kraftigt bcl-2 uttryck. Sämre prognos än FL. Sedvanlig lymfom utredning. Om begränsad utbredning, ge CHOP x 3 samt därpå följande strålbehandling till 40 Gy eller enbart strålbehandling om cytostatikaterapi ej möjlig.

T-cells fenotyp

Mycosis fungoides. Ansamling i epidermis av små till medelstora T-celler av typiskt utseende. Om det förekommer cirkulerande tumörceller i blodet samt ev lymfadenopati, föreligger *Sezarys syndrom*. Ofta ett indolent förlopp med långsam progression under många år. Behandlas primärt av hudläkare med PUVA, retinoider, interferon. Mer aggressiv behandling ges med lokal strålbehandling, cytostatikaterapi (Mtx-5Fu) eller enbart Mtx p.o. i veckodoser. Vid transformation eller lymfkörtelengagemang, ofta sent i förloppet, bör systemisk antracyklinnehållande cytostatikaterapi övervägas.

Kutana CD30-positiva lymfoproliferativa tillstånd. Dessa är till skillnad från de nodala CD30-positiva lymfomen av annan karaktär.

Lymfomatoid papulos (LyP) är en återkommande papulonodulär hudåkomma med oftast mycket benigt förlopp där de individuella hudlesionerna spontant regredierar på 3-6 veckor. Trots detta är lesionerna monoklonala om bestämning av T-cellsklonalitet görs. Unga kan drabbas. Ingen behandling men skall kontrolleras då detta syndrom i 10-20% av fallen föregår utveckling till mycosis fungoides, CD30⁺ storcelligt T-cells lymfom eller t.o.m. Hodgkins sjukdom.

CD30-positiva kutana storcelliga T-cells lymfom. Drabbar vuxna, män>kvinnor, ofta solitära och ej sällan ulcererande noduli/tumörer. Partiell eller total spontan regress i 25%. Regionala lymfkörtlar engagerade i 25%. De flesta har en mikroskopisk bild som vid nodala anaplastiska CD30⁺ storcelliga T-cells lymfom, men kan ibland vara svåra att skilja från LyP. Behandlas med lokal radioterapi. Föreligger generaliserade hudlesioner eller extrakutan disseminering bör cytostatikaterapi övervägas.

Ytterligare ett flertal kutana lymfom finns men är relativt ovanliga. Behandlas som CD30-positiva kutana storcelliga T-cells lymfom.

WALDEYERS SVALGRING SAMT MUNHÅLA

Klinik

Lymfom i denna region utgör 5-10% av alla lymfom. De flesta engagerar Waldeyers svalgring (= tonsiller och lymfatisk vävnad i nasofarynx och tungbas) och klassas då som nodal sjukdom. Andra förekommande lokaler är mjuka/hårda gommen, gingiva och bucca. Bende-strukturer vid gom- och gingivalengagemang är vanliga. Medelåldern är kring 60 år, något yngre för tonsillymfomen. Majoriteten har lokaliserad sjukdom vid diagnos.

Histopatologi

De flesta är av B-cellsursprung, varav majoriteten är aggressiva, men det finns också en tydlig andel indolenta lymfom, inkluderande MALT-lymfom.

Utredning

Sedvanlig lymfomutredning. CT hals och noggrann ÖNH-undersökning med px (se även sidan 37). Tandläkarkontroll. Gastroskopi.

Terapi

Indolenta lymfom: Vid lokaliserad sjukdom om möjligt lateraliserad strålbehandling med tanke på risk för muntorrhet om samtliga spottkörtlar slås ut. Targetdos 30 Gy. Vid generaliserad sjukdom ges chlorambucil.

Aggressiva lymfom: Vid lokaliserad sjukdom CHOP x 3 och efterföljande strålbehandling till 40 Gy med lateraliserad teknik. Vid generaliserad sjukdom: CHOP x6-8 och utslut strålbehandling.

GASTROINTESTINALA LYMFOM

Detta är den vanligaste lokaliseringen av de primärt extranodala lymfomen, drygt 30%, och anses ha en ökande incidens. De flesta är lokaliserade till ventrikeln och den därefter vanligaste lokaliseringen är tunntarmen.

VENTRIKELLYMFOM

Klinik

Vanligaste symptom är matleda och smärta. Tumöroblockering eller blödning kan förekomma. Diagnos ställs med gastroskopi och px, vid tveksamhet eventuell laparotomi.

Histopatologi

Dessa lymfom är i princip alltid av B-cellstyp, med en relativt jämn fördelning mellan diffusa storcelliga B-cells lymfom och småcelliga MALT lymfom. För MALT-lymfom, v.g. se detta kapitel. Många diffusa storcelliga B-cellslymfom är troligen transformerade småcelliga MALT-lymfom.

Utredning

Utöver sedvanlig lymfomutredning rekommenderas ÖNH undersökning inklusive px från Waldeyers svalgring.

Behandling aggressiva lymfom

Ventrikellymfom av aggressiv typ behandlades tidigare framför allt med kirurgi, postoperativt gavs ofta strålbehandling och/eller cytostatika, fr.a. när lymfomet inte var radikalt avlägsnat eller vid nodalt engagemang. Kirurgi skall undvikas. I kliniskt stadium PeI rekommenderas CHOP x 3 och efterföljande stålbehandling till 40 Gy. Om tumören redan är radikalt kirurgiskt avlägsnad rekommenderas enbart lokal strålbehandling till 40 Gy eller CHOP x 3. Observera risk för strålbiverkningar på vänster njure. Selektivt radiorenogram bör utföras, och om höger njure inte har fullgod funktion bör strålbehandling undvikas. Mer avancerade

stadier (PeII – IV) behandlas och följs upp som disseminerade lymfom (se detta kapitel).

Fortsatt uppföljning

Gastroskopikontroll rekommenderas en månad efter avslutad behandling. Vid kvarvarande sjukdom efter enbart cytostatikabehandling ställningstagande till kirurgi och vid inoperabel sjukdom fortsatt cytostatikabehandling. Vid komplett remission rekommenderas gastroskopikontroller var tredje månad första året, därefter varje halvår ytterligare två år. CT buk bör göras efter 3-4 månader, därefter varje halvår under två års tid.

TUNNTARMSLYMFOM

Tumörer i tunntarmen är relativt ovanliga men av dessa är c:a 20% lymfom.

B-cellslymfom utgör över 60% av fallen, varav DLCL är vanligast. MALT-lymfom utgör cirka 25% och är oftast lokaliserade till distala ileum och ileocaecalregionen. Andra mer ovanliga typer är IPSID (immunoproliferative small intestinal disease) och mantelcellslymfom.

T-cellslymfom utgör 10-25%. Patienter med coeliaki löper c:a 200 x ökad risk för denna lymfomtyp. De progredierar snabbt, diagnosticeras ofta vid akut kirurgi p.g.a. perforation och har en dålig prognos. T-cellslymfom förekommer fr.a. i tunntarmens proximala delar.

Utredning

Sedvanlig lymfomutredning, CT buk även efter radikal operation.

Behandling

Indolenta lymfom av B-cellsursprung är vid diagnos ofta redan radikalt opererade. Om så är fallet rekommenderas ej ytterligare behandling. Till övriga rekommenderas cytostatikabehandling, i första hand chlorambucil. Ett alternativ är bestrålning

av hela buken med låga fraktioner upp till 20-25 Gy, med reservation för njurfunktionsnedsättning.

Aggressiva lymfom skall behandlas med cytostatika, i första hand CHOP. Vid liten tumördiameter (<5cm) och radikal operation (PeI) rekommenderas CHOP x 3, övriga behandlas som generaliserad sjukdom. Strålbehandling rekommenderas endast om cytostatika ej leder till remission, och ges till 40 Gy mot tumörområdet.

T-cellslymfom och mantelcellslymfom behandlas som generaliserad sjukdom.

LYMFOM I COLON OCH REKTUM

Lymfom i dessa lokaler är mycket ovanligt. Vid MALT-lymfom rekommenderas ingen ytterligare behandling efter radikal kirurgi, i övriga fall rekommenderas strålbehandling i mindre fraktioner (1.5-1.75 Gy) till 30-35 Gy. Vid lymfom av aggressiv typ behandling som vid motsvarande tunntarmslymfom, med reservation för att större ingrepp bör undvikas i distala rektum.

MEDIASTINALT

B – CELLSLYMFOM

Klinik

Bedöms av de flesta som en specifik entitet. B-cellsfenotyp med varierande grad av skleros. Aggressiv klinik med ibland överväxt till perikard/pleura, ofta bulky disease vid diagnos, vanligare hos kvinnor, medianålder 37 år vid insjuknande. Extranodala recidiv, oftast inom 1 år efter avslutad primärbehandling. Vanligt med restinfiltrat efter avslutad behandling.

Terapi

VACOP-B rekommenderas p.g.a. högre dosintensitet och lägre totalmängd antracykliner (det sistnämnda med tanke på kommande strålbehandling).

Om högrisk enligt åldersjusterad IPI (2-3 riskfaktorer) – högdosbehandling efter uppnådd CR följt av radioterapi mot involved field (om möjligt).

Om lågrisk – VACOP-B omedelbart följt av radioterapi med involved field. Om involved field ej möjligt, diskutera konsoliderande högdosbehandling.

T-CELLSLYMFOM

Maligna lymfom med T-cellsfenotyp utgör i alla lymfomklassifikationer en heterogen grupp. Detta avsnitt beskriver klinik och terapi vid de vanligaste typerna av postthymiskt T-cellslymfom. Lymfoblastlymfom av T-cellstyp beskrivs tillsammans med lymfoblastlymfom av B-cellstyp.

ANAPLASTISKT STORCELLIGT LYMFOM

(Ki-1 positivt anaplastiskt storcelligt lymfom)

Utgör cirka 2 % i ett oselektat material. Mikroskopiskt har dessa tumörer tidigare ibland misstolkats som odifferentierad cancer. Sedan tillkomst av CD 30 antikroppen (CD 30 = Ki 1 antigenet) har sjukdomen karakteriserats. Majoriteten är av T-cellsfenotyp. CD 30 och EMA är positivt medan CD 15 är negativt. Har en typisk translokation t(2; 5) som kodar för ett chimerprotein (NPM-ALK) som kan påvisas med immunhistokemi. NPM-ALK positivitet innebär en bättre prognos.

Klinik

Jämfört med perifera T-cellslymfom (ospecificerade) har dessa:

- Lägre medelålder (median ca 40 år)
- Mer begränsat stadium
- Mer sällan extranodalt engagemang
- Bättre performance
- Bättre prognos

Terapi

Samma som för storcelliga B-cellslymfom. God prognos även med högriskkriterier varför högdosbehandling i första remission ej kan rekommenderas.

Observera – som en specialvariant förekommer CD-30 positivt lymfom i två varianter lokaliserade till hud, alltid alkaliska negativa – se avsnittet om extranodala lymfom.

PERIFERT T-CELLSLYMFOM

(ospecificerat)

Utgör ca 5 % av alla lymfom i ett oselecterat material. Polymorfa, medel- eller storcelliga tumörer. Ingen specifik translokation. Klonalitätsbestämning (PCR för rearrangering av T-cellsreceptorn) ingår i diagnostik.

Klinik

Ofta ”sjuka” patienter, snabbt förlöpande sjukdom med ofta extranodalt engagemang (lever, hud, benmärg). Stadium III-IV i 80 % av fallen, B symtom i 60 %. International prognostic index (IPI) fungerar, men prognosen är generellt sämre även i lågriskgrupper jämfört med B-cellslymfom.

Terapi

Som för storcelliga lymfom. Ett nordiskt protokoll är under utarbetande med intensiv induktionskemoterapi följt av högdosbehandling. Diskussion med regionklinik.

ANGIOIMMUNOBLASTISKT LYMFOM

Klinik

Ovanlig sjukdom med dissiminerad sjukdom vid diagnos. Hög SR. Högt B2mikroglobulin. Polyglobuli. Feber och allmänsymtom. Brokig patologisk bild med neovaskularisering, förstörd körtelarkitektur.

Terapi

Som för storcelliga B-cellslymfom. Behandling enligt Wollner (se Cytostatikamanual Lund 1993) kan övervägas hos yngre patienter (diskussion med regionklinik).

HTLV-1 POSITIVT ADULT

T-CELLSLYMFOM/ LEUKEMI

förekommer som egen entitet i REAL klassifikationen. HTLV-1 är endemiskt i sydostasien och länderna kring Karibiska sjön; förekommer också i västvärlden. Specifik behandling finns (interferon/zidovudin).

LYMFOBLASTLYMFOM

Förekommer med B- eller T-cellsfenotyp. Yngre patienter (medianålder 28 år).

T-lymfoblastlymfom

Vanligare hos unga män. Presenterar sig oftast i form av stor mediastinal tumör med trycksymtom. Om mer än 30% blaster i benmärgen definieras sjukdomen som T-ALL och behandlas enligt vårdprogram för akut lymfatisk leukemi, Uppsala, 1997.

Om leukemi eller högriskkriterier (förekomst av t(4;11), LPK $>30 \times 10^9 /l$ eller CNS engagemang) ej föreligger rekommenderas Wollner protokollet. Om CR ej uppnås på induktion / konsolidering rekommenderas allogen transplantation med besläktad givare eller om sådan saknas, autolog transplantation. Cyklofosfamid + helkroppsbestrålning användes som konditionering.

B-lymfoblastlymfom

Ovanligt. Vanligare med B-ALL (≥ 30 % blaster i benmärgen). Behandlas enligt vårdprogram för akut lymfatisk leukemi, Uppsala 1997.

BURKITTLYMFOM

Mycket sällsynt. Epstein-Barr-virusnegativ till skillnad från de endemiska (afrikanska) Burkittlymfomen men med samma morfologi. Translokation 8;14. Snabbt progredierande. Oftast buk-engagemang.

Behandlas enligt Riehm 90 (se vårdprogram för akut lymfatisk leukemi, Uppsala 1997).

STRÅLBEHANDLING

Strålbehandling vid maligna lymfom inefattar i första hand kurativt syftande behandling vid lokaliserat stadium av aggressiva eller indolenta maligna lymfom och i andra hand palliativt syftande behandling som alternativ till cytostatika.

I litteraturen är det svårt att klart identifiera vilka strålvolymer som givits. Man skiljer oftast mellan involved field (IF) = engagerad lymfkörtelstation; extended field (EF) = + närliggande körtelstationer - ibland innebärande ett mantelfält eller omvänt Y-fält; TNI=Total (central) nodal irradiation; TBI=Total body irradiation – helkroppstrålning. Som en exklusiv behandlingsmodalitet vid mycosis fungoides finns total hudbestrålning med elektroner, ges f.n. i Malmö.

Strålbehandling kan ges med fotoner där energiinnehållet bestämmer penetrationsdjup och jämnhet i dosdistribution inom ordinerat område eller med elektroner där hudprocesser eller hudnära processer (t.ex. revben) behandlas utan risk för penetration till underliggande strukturer. För att reducera akuta biverkningar ges behandlingen uppdelad i fraktioner med en behandling per dag (ej helger). I enstaka fall (snabbt prolifererande tumörer) kan två fraktioner ges / dag. En vanlig slutdos vid lymfom är 30-44 Gy uppdelat i 2 Gy:s fraktioner. Detta innebär en behandlingstid på 3-5 veckor. Palliativt syftande behandlingar kan, beroende på

lokal etc, ges under kortare tid med högre dos per fraktion.

Vid planering av strålbehandling måste hänsyn tas till normala vävnaders tolerans. Exempelvis tål ryggmärg 45 Gy, njure och lunga 15 Gy, lins 5-10 Gy, CNS (beroende på ålder) 45-50 Gy, gonader 5 Gy; allt detta i fraktioner om 2 Gy.

Vid kontakt med strålbehandlingsavdelning är vissa uppgifter av stor vikt för planering av radioterapi:

- Tidigare strålbehandling? Efter beräkning av biologisk effekt av tidigare given behandling kan samma lokal eventuellt behandlas mer än en gång.
- Kooperabel patient? – konfusionella patienter klarar inte förberedelser samt behandling.
- Given cytostatikabehandling? (t.ex. ger interferon, antracykliner och bleomycin mer oönskade strålreaktioner)

Stadieindelning skall vara komplett – glöm ej bort t.ex. CT hals och ÖNH-konsult vid huvud-halslymfom. Skall strålbehandling ges som enda modalitet rekommenderas biopsier från epifarynx samt tonsiller. Föregås strålbehandlingen av kemoterapi (fr.a. aggressiva lymfom) tas biopsier av öronläkaren enbart vid makroskopiskt förändrade partier.

Skall ventrikeln strålbehandlas bör detta föregås av ett radiorenogram för att bedöma höger njures funktion. Radiorenogram är också önskvärt inför bestrålning av stora bukfält.

Spirometri + UCG bör göras inför bestrålning av mediastinum.

Tandläkare skall konsulteras vid strålbehandling mot huvud/halsregionen (sanering, kariesprofylax).

SPECIFIKA REKOMMENDATIONER

- ansluter sig till nordiskt vårdprogram för primära non-Hodgkinlymfom med lokaliserad sjukdom (Nordiska lymfomgruppen 1999)

Behandlingsfält

Huvudregel:

Involved field skall användas. Detta innebär att en hel region enligt Ann Arbor inte rutinmässigt skall behandlas och ej heller närliggande regioner.

Clinical Target volume (CTV) = Ursprunglig tumörutbredning (Gross Tumour Volume(GTV) + 3 cm:s marginal kranialt och kaudalt. Laterala begränsningar bestäms av omkringliggande vävnaders känslighet för radioterapi. Om kemoterapi har givits före behandling (aggressiva lymfom) kan laterala begränsningar minskas till resttumör med 1 cm:s marginal. För att kompensera för patientrörelser och dagliga variationer vid behandling skall ytterligare 1 cm adderas till CTV vilket innebär att Planning Target Volume (= PTV) blir 4 cm kranialt och kaudalt samt 2 cm lateralt.

Vid extranodalt engagemang får ofta mindre volymer användas (t.ex. orbita, parotis, ventrikel)

Stråldos

Det saknas data från prospektiva randomiserade studier för att bedöma vilken

stråldos som är nödvändig för att uppnå lokal kontroll. En klinisk studie jämför f.n. 24 Gy med 40-45 Gy på indolenta och 30 Gy med 40-45 Gy på aggressiva lymfom. Föreliggande rekommendationer baserar sig således på retrospektiva genomgångar.

1. STADIUM I NODALA OCH EXTRANODALA LYMFOM:

Här ges 30 Gy vid indolent histologi och 40 Gy vid aggressiv histologi (44 Gy om ingen kemoterapi har givits eller enbart PR har uppnåtts på kemoterapi).

Undantag:

- | | |
|--------------------------|-------|
| • Indolenta orbitalymfom | 24 Gy |
| • Skelett | 50 Gy |
| • Plasmocytom | 54 Gy |

2. KONSOLIDERANDE SYFTE

- Aggressivt lymfom med initialt bulky disease som uppnått CR.

Tills vidare rekommenderas konsoliderande strålbehandling mot primärt bulky område om behandlingen bedöms möjlig med acceptabel morbiditet.

Fraktionering 1.5-2 Gy. Slutdos 35 – 40 Gy

- Som konsolidering efter avslutad kemoterapi för stadium II-IV aggressivt lymfom. Se avsnittet om diffust storcelligt B-cellslymfom
- Alltid efter behandling för mediastinalt B-cellslymfom om primär utbredning kan täckas enligt huvudregel - annars skall högdosbehandling diskuteras.

3. PALLIATIVT SYFTE

Diskussion med strålbehandlande enhet. Såväl begränsade som extensiva fält kan ges och kan vara ett alternativ till kemoterapi. Morbiditet av strålbehandling bestäms av patientens allmäntillstånd (nutrition, hematologisk kapacitet etc). Se avsnittet om palliativ vård.

SPECIELLA BEHANDLINGSPROBLEM

Vena cava superior syndrom är ett ofta akut livshotande tillstånd som kan uppstå vid flera olika tumörtyper. Vid lymfom rör det sig oftast om mediastinal tumörväxt som komprimerar och förhindrar flödet i vena cava superior. Akut insätts steroider och om lymfomdiagnosen är känd även kausal behandling. Akut strålbehandling kan övervägas men tumören är oftast kemosensitiv varför detta blir aktuellt först senare i förloppet. Profylax mot tumörlyssyndrom.

Ryggmärgskompression bör oavsett orsak snabbt behandlas med steroider och nivådiagnostiseras med MRT. Därefter skall snabb kontakt tas med närmaste onkologklinik alternativt neurokirurgisk klinik. Cytostatika av typen CHOP ges snarast om patienten ej har accepterats för kirurgisk intervention eller akut strålbehandling. Den fortsatta behandlingsuppläggningsen inklusive eventuell strålbehandling skall diskuteras med regional onkologisk klinik.

Tumörlyssyndrom förekommer vid behandling av alla lymfom (samt leukemier) med större tumörbörda. Risken är störst vid aggressiva lymfom men förekommer också vid indolenta lymfom med stor tumörbörda. Syndromet beror på det snabba tumörcellssönderfallet och kan utvecklas redan innan cytostatikabehandling är insatt. Observera att även anti-kroppsbehandling kan utlösa detta (f.f.a. vid B-KLL och högt antal cirkulerande lymfocyter). Laborrietester visar ofta hyperuricemi, hyperkalcemi, hyperfosfatem och hypokalemi samt varierande grad av uremi. Vid fullt utvecklat syndrom uppvisar patienten matleda, kräkningar, andnöd, njurpåverkan samt cirkulatorisk påverkan.

Förebygg med allopurinol i hög dos, riklig vätsketillförsel, tillförsel av natriumbikarbonat p.o. eller i.v. Noggrann kontroll av diures. Vid svår njurpåverkan skall dialys snabbt sättas in. Kontinuerlig kontroll av vitala funktioner och lab prover. Man bör överväga reducerad cytostatisk behandling initialt ev. i kombination med steroider.

KOLONISTIMULERANDE FAKTORER (CSF)

Primär behandling med CSF

Hos patienter med neutropeni p.g.a. behandling med kraftigt benmärgshämmande cytostatika har behandling med kolonistimulerande faktorer (CSF) visat sig kunna förkorta perioden med grav neutropeni (neutrofila $<0.5 \times 10^9/l$). Hos sådana patientgrupper med hög risk ($>40\%$) för febril neutropeni har man dokumenterat en minskad risk hos de som erhåller CSF som primärbehandling. Vid mindre toxiska cytostatikaregimer är effekten inte lika väl dokumenterad, och behandling med CSF rekommenderas ej rutinemässigt. Hos patienter med neutropeni orsakad inte bara av nyligen given cytostatikabehandling utan även av grundsjukdomen eller tidigare cytostatika/strålbehandling är effekten av CSF än mindre dokumenterad. I sådana fall kan, efter individuell prövning, behandling med CSF provas, fr.a. om risken för infektioner av andra skäl är ökad, t.ex. generellt nedsatt immunförsvar, sår eller andra inkörsportar för bakteriella infektioner.

Sekundär behandling med CSF

Om febril neutropeni inträffat under en cytostatikacykel minskar risken för en ny febril neutropeni om patienten erhåller CSF. I avsaknad av feber kan neutropeni också leda till dosreduktion och intervallförlängning av cytostatika, vilket teoretiskt skulle kunna leda till en sämre prognos. I dagsläget finns inga data som en-

tydligt stöder detta, men tills vidare kan sådan CSF-behandling ges efter individuell bedömning till patienter med befarad långdragen neutropeni. I övrigt bör sådan behandling inte ges utanför kliniska studier.

Behandling av patienter med (kortvarig) neutropeni utan feber

CSF-behandling av dessa patienter rekommenderas ej.

Behandling av patienter med feber

CSF-behandling som tillägg till antibiotikabehandling rekommenderas endast efter individuell prövning till patienter med svåra infektioner (svår pneumoni, sepsis, svampinfektion), ev komplicerade av organsvikt.

Doser av CSF

Den rekommenderade dosen av G-CSF är $5 \mu\text{g} / \text{kg}/\text{d}$, av GM-CSF $250 \mu\text{g} / \text{m}^2 / \text{d}$, i första hand subkutant men intravenöst är ett alternativ. Högre doser rekommenderas ej.

Behandlingsperiod

Behandlingsstart mellan 24 och 72 tim efter cytostatika rekommenderas, behandlingen kan avbrytas när neutrofiltalet har stigit till $10 \times 10^9/l$. I många fall kan dock behandlingen avbrytas efter en kortare period.

HÖGDOSBEHANDLING

AUTOLOG STAMCELLSTRANS-PLANTATION

Aggressiva lymfom

Recidiv

Den s.k. PARMA studien (Philip) visade att patienter med cytostatikakänsligt recidiv efter antracyklinnehållande regim har nytta av högdosbehandling jämfört med fortsatt konventionell behandling. Studien exkluderade patienter med dåligt allmäntillstånd och benmärgsengagemang men det saknas egentliga belägg för att dessa patienter inte skulle ha nytta av behandlingen. I en retrospektiv genomgång av studien visade det sig att s.k. intermediär/högriskpatienter enligt IPI hade allra störst nytta av högdosbehandling, i synnerhet vid recidiv mer än ett år efter diagnos .

Det är också visat i en randomiserad studie att det inte lönar sig att skrida till högdosbehandling direkt vid återfall jämfört med att vänta tills andra kompletta eller partiella remission efter konventionell induktionsbehandling.

Det saknas idag belägg för att patienter med kemorefraktärt återfall skulle ha nytta av högdosbehandling.

Primärterapi

Det saknas idag data från prospektiva randomiserade studier som ger entydigt stöd för nyttan av högdosbehandling i första kompletta remission. Emellertid visar flera retrospektiva genomgångar av randomiserade studier att patienter med prognostiskt ogynnsamma markörer (enl. IPI) kan ha nytta av högdosbehandling som konsolidering efter fullständig konventionell induktionsbehandling förutsatt komplett remission. Man har också prövat att randomiserat primärt behandla

högriskpatienter (enligt IPI) med förkortad induktionsbehandling följt av högdosbehandling jämfört med konventionell induktionsbehandling. Emellertid visade bägge dessa studier att patienter i den högdosbehandlade gruppen klarade sig sämre än de konventionellt behandlade.

Patienter med primär terapivikt (induktionssvikt) har en mycket dålig prognos. Det saknas studier som kan ligga till grund för generella rekommendationer för denna patientgrupp men registerdata ger visst stöd för att vissa patienter kan svara på högdosbehandling.

Indolenta lymfom

Det saknas prospektiva randomiserade studier med tillräckligt lång uppföljningstid som skulle kunna ligga till grund för generella rekommendationer för högdosbehandling vid indolenta lymfom i första kompletta remission eller vid recidiv.

Speciellt intresse har ägnats patienter med follikulärt lymfom med transformation till DLCL. Vissa av dessa patienter (begränsad sjukdomsutbredning, tidigare obehandlade, kemosensitiv sjukdom) kan uppnå en relativt lång överlevnad med konventionell behandling. Som helhet är dock prognosen att betrakta som dålig med en medianöverlevnad på 1-2 år vilket gör att högdosbehandling kan övervägas på vissa patienter.

ALLOGEN STAMCELLSTRANS-PLANTATION

Myeloablativ eller icke myeloablativ (s.k. minitransplantation) behandling med allogena stamceller får tills vidare betraktas som experimentell behandling vid lymfom. Flera centra har dock rapporterat uppmuntrade resultat med acceptabel transplantationsrelaterad mortalitet och

det finns goda skäl att tro att behandlingsresultaten av kroniska lymfoproliferativa sjukdomar kan förbättras av en additiv graft-versus-leukemia (GVL) effekt. Några rekommendationer kan dock inte utformas utifrån dessa begränsade rapporter.

INDIKATIONER FÖR AUTOLOG STAMCELLSTRANSPLANTATION

Etablerad indikation:

- Cytostatikakänsligt recidiv av aggressivt lymfom efter primärterapi med antracyclinnehållande behandling.

Rekommenderade indikationer:

- Konsolideringsbehandling i CR 1, efter komplett konventionell behandling, vid diffust storcelligt B-

cellslymfom (inkl mediastinalt B-cellslymfom) och follikulärt lymfom grad 3 med högriskkriterier enligt åldersjusterat IPI. Se sid 21 och 35.

- Transformerat lymfom se sid 23.
- Diffust storcelligt B-cellslymfom med kvarvarande viabel tumör efter komplett cytostatikabehandling ("slow responders", se sid 22).

Högdosbehandling kan dessutom övervägas vid:

- Utvalda patienter med follikulärt lymfom i CR 2.

PALLIATIV BEHANDLING

Vid konventionell behandling av patienter med s.k. högmaligna NHL kan man förvänta relapsfri överlevnad hos drygt hälften av patienterna och vid s.k. lågmaligna NHL kliniskt stadium III-IV rapporteras relapsfri överlevnad till mindre än 20%. Efter högdosbehandling med stamcellstöd kommer hälften av patienterna att recidivera. Således är det en stor andel patienter med maligna lymfom som kommer att behandlas i palliativt syfte. Trots detta är utfallet av palliativ behandling vid NHL relativt sällsynt analyserad. Definitioner, strukturerad vägledning och prospektiva, randomiserade studier saknas.

Vid palliativ behandling kan inriktningen vara kausal (NHL-relaterad) med syfte att begränsa sjukdomsutbredningen eller rent symptomatisk. Inom palliativ vård bör man beakta helhetsprincipen och utöver medicinskt vårdbehov även vara lyhörd för psykosociala och existentiella behov.

KAUSAL (NHL-RELATERAD) PALLIATIV BEHANDLING

Modifieras med hänsyn till flera faktorer hos patienten såsom *funktionsstatus* (FS) som är viktigt för genomförande av terapi och prognos, *ålder* (för val av palliativ terapi är det den biologiska åldern som är av betydelse), *kliniskt stadium* (CS), som har betydelse för val av behandlingsmodalitet på liknande sätt som vid val av behandling i kurativt syfte, *tidigare given behandling* (ex: vid tidigare kemoterapi med utnyttjande av full kumulativ dos av antracykliner väljs lämpligen monoterapi eller en kombination utan antracykliner) samt *comorbiditet* (cardiomyopati, ischemisk hjärtsjukdom, lever- eller njurinsufficiens är av betydelse vid val av behandling). Toxiciteten vid valda behandlingar måste vara måttlig för undvikande av behandlingsrelaterad morbiditet.

Radioterapi i fraktionering 2,0 Gy/ dag mot lokaliserat symptomgivande tumör-område är den vanligaste strategin. Ku-

mulativ dos är 40-45 Gy mot tidigare ej strålbehandlat område vid nodal sjukdom. Individualiserad radioterapi, med doser upp till 20 Gy mot stora volymer såväl i abdomen som i bäckenet, kan komma i fråga vid cytostatikaterapisvikt hos patienter med symptomgivande perifer bulky sjukdom, bulky abdomen och kritisk splenomegali och ge ett gott resultat. Om strålbehandling tidigare givits med optimal kurativ tumördos mot centralt belägna lymfom (Waldeyers svalgring, mediastinala, retroperitoneala lymfkörtelstationer) samt även CNS nära (medulla spinalis) och mot eller i närheten av kritiska organ (njure, stora volymer av lungparenkym eller tarm) är ytterligare radioterapi i regel uteslutet. Undantagsvis kan vid perifera lymfom ett tillägg med lägre dos övervägas.

Cytostatikaterapi i palliativt syfte väljes vid symptomgivande sjukdom där radioterapi inte är möjlig.

Målet är maximal symptomlindring med minimal toxicitet.

De viktigaste instrumenten för att styra palliativ cytostatikaterapi är: Performance status, Hb-LPK-TPK, snabbt svar på inledd cytostatikaterapi samt patientens symptom.

Monoterapi med låg toxicitetsprofil är att föredra, se bilaga cytostatikascheman, tabell I. Kombinationsbehandling med dosreduktion och veckovis/varannan vecka fraktionering har visat sig effektiv med förlängt symptomfritt intervall och långtids symptomfri överlevnad i vissa fall. Grunden till kombinationen är modifikation av CVP med frekvent fraktionerad lågdos-långtidsbehandling, se cytostatikascheman.

Veckovis administration av cytostatika har inte enbart visat sig högeffektiv som sviktregim efter konventionella cytostati-

karegimer utan även vid återfall efter högdosterapi.

Till nya cytostatika, med låg toxicitetsprofil, som kan få en plats i palliativ terapi hör liposomalt doxorubicin och liposomalt vincristin.

Biologisk behandling med anti-CD20 monoklonala antikroppar utgör en möjlighet. Behandlingssvar på 43-60% har demonstrerats vid återfall eller vid refraktär sjukdom.

Kontraindikation mot kausal palliativ terapi föreligger hos patienter med oförmåga att medverka vid behandling, vid uttalat katabolt tillstånd, vid förutsägbar överlevnad mindre än sex veckor, vid organsvikt avseende lever, njurar eller benmärg, vid akut infektion samt hos patienter som väljer att avstå från behandling.

SYMPTOM- /STÖDBEHANDLING I PALLIATIV VÅRD

Omfattar kompletterande medicinska åtgärder vid kausal terapi och även när kausal behandling inte längre är möjlig/indicerad. Dessa åtgärder inriktar sig på tumörtlösta orsaker, behandlingsrelaterade orsaker samt psykosociala orsaker. Symptombilden är ofta resultatet av en svårbedömbär kombination av olika orsaker.

Psyko-sociala och existentiella symtom

När den kausala terapin inte längre är effektiv dyker tillstånd upp som kan präglas av besvikelse, depression, apati, ångest, oro, exaltation. Fatigue är en sammanfattande beteckning för ´trötthet, utbrändhet och orkeslöshet´ i samband med malign sjukdom. Information och försök att uppnå samförstånd är viktigt vid övergång från kurativ till palliativ behandling och då aktiv tumörkontrollerande behandling måste övergå till en rent symptomlindrande. Samtal och

psykosocialt stöd till patienten och patientens partner/familj rekommenderas för att underlätta. Medikamentellt kan patienten vid den här symtombilden ha nytta av antidepressiva (amitryptilin, imipramin), anxiolytika (hydroxyzin, diazepam, chlorpromazin) samt fentiaziner (methotrimeprazin; haloperidol). Psykiatrisk konsultation kan vara av värde.

Illamående

Hälften av patienterna besväras av illamående under sista levnadsmånaderna. Oro och ångest ökar risken för illamående. Viktigt också vid detta symptom att utvärdera orsakerna och inrikta farmakologiska behandlingen därefter:

Morfinutlöst illamående:

antihistamin, 5HT3-blockerare, cortison

Strålinducerat - :

antihistamin, 5HT3-blockerare

Cytostatikainducerat - :

5HT3-blockerare, metoklopramid, neuroleptika

tarmhinder :

metoklopramid, neuroleptika

allmänt illamående:

antihistamin, metoklopramid, neuroleptika, 5HT3-blockerare, cortison.

Förstoppning/subileus/ileus

Lymfommassor kan förtränga tarmlumen och ge mekanisk ileus. Lymfomväxt kan påverka blodkärl och nerver och ge paralytisk ileus. Opioidbehandling kan ge paralytisk ileus. Symtom i form av smärtor, illamående och kräkningar.

Kirurgi är förstahandsval vid mekanisk ileus om patienten är operabel. Vid inoperabilitet symtom lindras genom avlastning med sond, terapi mot illamående (haloperidol, metoklopramid, antihistamin) samt spasmolytikum i form av buscopan, NSAID, dilaudid-atropin och kombination med octreotid. Övrig smärtlindring parenteralt. Om inflammatoriskt inslag pröva cortison.

Opioidbehandling, dåligt vätskeintag, inaktivitet, depression, hypercalcemi är vanliga orsaker till förstoppning i palliativa fasen. Behandling med laxermedel är obligat vid opioidtillförsel. Förstoppning motverkas genom att försöka med fiberrik kost, stort vätskeintag, fysisk aktivitet, regelbundna toalettrutiner. Osmotiskt verkande läkemedel (Lactulos, Importal) är att föredra framför bulkmedel (Lunelax, Vi-Siblin m fl), vilka kräver stort vätskeintag för att fungera. Motorikstimulerare (Laxoberal, Dulcolax) är lämpliga komplement. Rektalt tillförda (Mikrolax, Klyx, vattenlavemang) kan användas om inte grav trombocytopeni föreligger. Använd då hellre paraffinemulsion 10-30 ml.

Cytostatikautlöst diarré kan behandlas med loperamid eller octreotid.

Hypercalcemi

Kan föreligga vid skelettengagemang. Ger plågsamma symtom av förstoppning, illamående, svår trötthet. Behandlas med rehydrering och bisfosfonater intravenöst.

Anemi

Anemiorsaken bör klarläggas även inom palliativ medicin och hemolys, B12-brist etc. behandlas specifikt. Vanligen är anemin en följd av tidigare behandling och/eller benmärgsinfiltration av sjukdomen. Den har då utvecklats under lång tid och är inte alltid symptomgivande. Patientens uppfattning av symtomen bör vara vägledande för vid vilken Hb-nivå anemin skall behandlas. Livskvaliteten vid symptomgivande anemi kan avsevärt förbättras av återkommande blodtransfusioner eller behandling med erytropoetin. Behandling av anemin ökar syresättningen i tumörvävnaden och ökar därigenom dess strålkänslighet.

Leukopeni

Granulocytstimulerande faktorer (G-CSF/GM-CSF) kan ges vid mörghämning efter tidigare behandling och för att kunna

genomföra en planerad cytostatikabehandling. Vid palliativ behandling bör dock behandlingsintensiteten läggas på en sådan nivå att symtomgivande benmärgspåverkan undviks. Se för övrigt avsnittet om kolonistimulerande faktorer.

Immunosuppression

med infektionsbenägenhet följer såväl grundsjukdomen som behandlingen. Risken för allvarliga infektioner med sepsis är hög. I palliativa fasen är det dock olämpligt att inskränka patientens livsföring genom krav på isolering och hygieniska förhållningsorder. Uppkomna infektioner behandlas på sedvanligt sätt med utgångspunkt från odlingssvar eller med empiriska kombinationer av antibiotika. Endast vid dokumenterat återkommande infektioner kan man rekommendera antibiotikaproylax, då i form av ciprofloxacin peroralt. Svampinfektioner i munhålan behandlas med korta kurer flukonazol, och det avrådes från profylax med hänsyn till risken för resistensutveckling. Vid KLL och övriga tillstånd med dokumenterad hypogammaglobulinemi samt återkommande infektioner kan gammaglobulinsubstitution övervägas. Antiviral profylax i form av gancyklovir eller valacyklovir ges vid infektionsbenägenhet, speciellt till patienter med herpesinsjuknanden i anamnesen.

Trombocytopeni

är likaledes vanligt som följd av tidigare lymfombehandling / benmärgsinfiltration, men även här måste andra orsaker tas med i bedömningen, t.ex. autoimmuna orsaker som kräver behandling med steroider. Trombocytopeni med spontan blödning utgör indikation för trombocyttransfusion, ej trombocytnivån i sig. Cyklokapron kan med fördel användas vid blödningsbenägenhet.

Smärta

Smärta vid lymfom beror ofta på stor tumörmassa i buken, skelettengagemang

eller påverkan på nervbanor. I terminala skedet har >50% smärtor.

Smärtbehandlingen bör föregås av smärtbeskrivning och - analys och dokumenteras i journalen. Terapin bör utvärderas med ny smärtanalys inför ställningstagande till ytterligare åtgärder.

Nociceptiva smärtan svarar ofta bra på en kombination av perifert verkande (paracetamol, NSAID) och centralt verkande (kodein, dextropropoxifen, morfin, ketobemidon, metadon) analgetika. Dessa kan med fördel också kombineras med antidepressiva och anxiolytika. Långvarig nociceptiv smärta kräver kontinuerlig, schemalagd, profylaktisk analgetikabehandling. Peroral behandling i långtidsberedning är att föredra, alternativen är (särskilt vid förstoppning) depotplåster, injektionsbehandling, smärt pump samt epidural/intratekal tillförsel i utvalda fall. Beakta behovet av laxantia och antiemetika redan från början. Vid neurogen smärta ofta god effekt av tilläggsbehandling med antidepressiva eller antiepileptika (karbamazepin, gabapentin). Lokal anestetisk blockad kan behöva tillgripas. Vid svår refraktär smärta kan neurolytisk/ neuroablativ blockad alternativt ablativ neurokirurgi vara till hjälp. Övrig adjuvant behandling är steroider, särskilt vid stor inflammatorisk komponent, samt TENS.

Malnutrition

är ett tillstånd som försämrar FS, livskvalitet och kan leda till metaboliska rubbningar och marasmus/kakexi. Allmänna diétråd och åtgärder som att servera små, attraktiva portioner, undvika fet mat och mjölkprodukter samt anpassning till patientens önskemål kan redan tidigt ge god effekt. ”Kosten måste anpassas till patientens önsknings, inte till närings- eller kaloritabeller”. Malnutrition kan leda till protein-, vitamin-, järn- och enzymbrist och andra tillstånd med allvarliga metaboliska konsekvenser. RT eller

CT orsakad epitelit kan leda till resorptionsbrist i magtarmkanalen. Även kontinuerlig behandling med antibiotika, antacida och omeprazol kan medföra risk för malabsorption. Näringsdrycker med extra protein- och/eller kaloritillförsel kan vara indicerat. Aptitstimulerande åtgärder ökar livskvaliteten. Vid apati eller terminalt kan aptiten ofta stimuleras genom en kort kur av höga cortisondoser eller med megestrolacetat. Viktigt behandla illamående, vg se separat avsnitt. God munvård och behandling av svampinfektioner i munhålan är viktigt för att motverka aptitlöshet. För vissa patienter kan livskvaliteten förbättras väsentligt genom aktiv nutritionsbehandling (stöddropp, parenteral näringstillförsel), men i regel hör inte parenteral eller enteral näringstillförsel till god omvårdnad i livets slutskede.

Metabola rubbningar

Dessa uppstår till följd av grundsjukdom eller behandling. Hypothyreos är vanligt förekommande hos såväl cytostatika- som strålbehandlade patienter. Tyreoidastatus bör kontrolleras ofta. Sekundär binjurebarkinsufficiens syns fr.a. hos långtidsbehandlade med kortikosteroider där behandlingen trappats ned för snabbt eller blivit utsatt. Hyperhomocysteinemi (HHC) kan indikera brist på B-vitaminer (B₁₂, folsyra och B₆), vilket ytterligare förvärrar de slemhinneförändringar och den megaloblastiska anemi som flera vanliga cytostatika orsakar. Hyperhomocysteinemi är dessutom på lång sikt en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom och venös/arteriell trombos. HHC orsakas inte endast av vitaminbrist utan även av behandling med folat antagonister (t.ex. metotrexat), njurinsufficiens, hypothyreos samt medfödda enzymdefekter. Oavsett orsak brukar HHC minska på behandling med vitamin B₁₂, folsyra och B₆ varför detta kan övervägas i sådana fall.

ÖVRIGA SYNPUNKTER

Sist, men inte minst bidrar patientens totala psykosociala situation där även eko-

nomiska aspekter ingår. Sjukskrivning, frekventa resor mellan bostaden och sjukhus ger ekonomiska förluster. Långa väntetider för vård (de blir aldrig tillfredsställande korta), osäkerhet i informationen som gör att patienten pendlar mellan hopp och besvikelse och mycket annat som förblir osagt och oskrivet kan göra livet bittert och smärtsamt för såväl patienten som hans/hennes närmaste under vårdtiden. Medvetna om allt detta kan vi bidra till bättre vård genom att inleva oss i denna situation, ta emot patienten som vore det vår närmaste och handla med mänsklig värme och närhet med goda kunskaper och samtidigt hålla ett professionellt avstånd.

Sammanfattning

Palliativ behandling av patienter med maligna lymfom är en övergripande process med såväl diagnostiska som vårdtekniska svårigheter. Grunden är en aktiv tumörbehandling, där man genom att ge en väl avvägd cytostatika- och strålbehandling kan åstadkomma en god tillvaro för patienten under lång tid, månader till år. Palliativ vård ställer höga krav på att mobilisera och samordna alla vårdyrkeskategorier och specialiteter. De flesta patienter har i det här skedet önskemål att vistas så mycket som möjligt i hemmet och onödig sjukhusvistelse skall undvikas. Detta innebär ofta att betydande insatser utförs av öppenvården i samarbete med den slutna onkologiska vården. För att kunna svara upp mot de olika kraven på omvårdnad och stöd till patient och anhöriga har man nytta av att arbeta i team med läkare, sjuksköterskor och kurator samt utse patientansvarig läkare och sjuksköterska/kontaktsköterska.

Parallellt med klinisk forskning av non-Hodgkin lymfom är det av stor betydelse att skapa förutsättningar för forskning om kvalitetssäkring av ovan beskrivna palliativa behandlingsprinciper.

FERTILITETSBEVARANDE ÅTGÄRDER

Strålbehandling och cytostatikabehandling kan nedsätta eller helt slå ut fertiliteten hos både kvinnor och män. Kombination av dessa har en potentiellt negativ verkan.

Strålbehandling

I samband med strålbehandling bör man sikta på att minska gonaddosen till ett minimum. Hos män kan detta innebära att man vid gonadnära strålfält använder blyskydd över testiklarna och hos kvinnor att man övervägar ovarietransposition. Man bör eftersträva en gonaddos på <5 Gy. Känsligheten för strålning hos kvinnor stiger påtagligt efter 25 års ålder. Tänk på spridd strålning.

Cytostatikabehandling

Det är främst alkylereare såsom cyklofosfamid, melphalan och chlorambucil som tillskrivs gonadskadande effekt, men även cisplatin och vinca alkaloider samt kombinationsbehandlingar är klart fertilitetsnedsättande. Det rör sig framför allt om en successiv progredierande skada, men i fall av högdosbehandling kommer den skadande effekten inom något dygn. Man har även sett att TBI i samband med konditionering inför högdosbehandling kan ge förändringar i angioarkitekturen i endometrieslemhinnan, vilket skulle kunna omöjliggöra implantation av ägg och därmed minimera chanserna för graviditet, exempelvis med tidigare frusna embryon eller donerade oocyter. Spontan återhämtning av fertilitet efter strålbehandling/cytostatika förekommer, varför patienten bör rekommenderas antikonception.

Det finns möjligheter till spontan återhämtning av fertiliteten efter strålbehandling och cytostatika varför patienten bör rekommenderas att använda tillförlitlig antikonception under de perioder barnönskan inte finns.

Män

Alla män i fertil ålder bör erbjudas spermiedfrysning. Befruktning med nedfrysta spermier kan sedan enbart ske med hjälp av IVF och tekniken kan i bästa fall vara lyckosam i 50% av fallen. Man finner att många män i samband med spermiefrysningen har en sänkt spermiekoncentration och ibland försämrad kvalitet, dessa bör dock ändå erbjudas nedfrysning då man även vid mycket dåligt prov med s.k. intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI) kan få en befruktning till stånd. Ny kontroll med bedömning av spermaprov bör göras 1-2 år efter avslutad behandling om barnönskan finns.

Kvinnor

För kvinnor finns idag vissa redan tillämpade behandlingsalternativ, samt ytterligare möjliga utvecklingslinjer.

Man har föreslagit behandling för att förhindra rekrytering av primordialfolliklar in i poolen av prolifererande folliklar genom administrering av p-piller eller ännu hellre GnRH analog som tycks stoppa follikelutvecklingen på en nivå före den där exempelvis cyklofosfamid angriper. GnRH behandling är behäftad med påtagliga biverkningar som dock är helt reversibla.

Kryoförvaring av fertiliserade oocyter

In vitro fertilisering (IVF-behandling) och kryoförvaring av fertiliserade oocyter är rutinbehandling på de flesta IVF-enheter, som dock kräver att kvinnan har en fast partner, samt tillräcklig tid för hormonstimulering (c:a 4-5 veckor), vilken måste föregå äggutplockning och fertilisering. Vid framtida återförande av befruktande embryon kan 25-30% graviditetsfrekvens/embryo transfer förväntas. I de fall tid för hormonstimulering ej finns, men kvinnan är nära ägglossning

kan punktion av spontant utvecklad follikel och nedfrysning av enstaka embryon ske, dock med sämre graviditetsmöjligheter.

Kryoförvaring av obefruktade oocyter

Man har hittills haft begränsad framgång med kryoförvaring av omogna oocyter för framtida upptining och fertilisering. Däremot har redan nu graviditetsfrekvenser på 20-25% graviditeter/återförande presenterats efter nedfrysning, senare upptining och fertilisering, samt återförande av mogna oocyter, där man dock i en del fall använt sig av hormonstimulering före äggutplockning skett.

Kryoförvaring av ovarialvävnad

Man har funnit att primordialfolliklar i ovariekortex är mindre känsliga för skador i samband med kryoförvaring. I olika djurmodeller och med flera species har man rapporterat graviditeter efter uthämtande av ovarialvävnad, nedfrysning och sedan återtransplantation. Omfattande metodutveckling pågår för att kunna överföra motsvarande teknik till människa, där hittills dock inga graviditeter rapporterats.

Operationstekniken att med laparoskopisk teknik erhålla ovarialbiopsier för frysning när start av kemoterapi hastar finns redan utvecklad. Återtransplantation av ovarialvävnaden kan teoretiskt sedan ske då patienten återhämtat sig efter behandling. Man bör i framtida studier också beakta risken för återtransplantation av lymfom.

I väntan på ett genombrott för den kliniska användningen har enstaka patienter inför cytostatikabehandling erbjudits och man har genomfört ovarialbiopsi med nedfrysning av vävnad enligt beskriven modell.

Oocytdonation

IVF-behandling med användning av donerade oocyter är ej ännu tillåten i Sveri-

ge (jmf spermiedonation). Behandlingen kräver IVF-teknik, hormonstimulering samt normal endometrieslemhinna. Behandlingen är tillgänglig i Danmark, Finland, samt i en rad andra länder.

PRAKTISKA RÅD

Regionens kliniker kan från Kvinnokliniken SU/Sahlgrenska, IVF lab (sperma lab) beställa remisser samt provtagningsutrustning för spermaprov inför nedfrysning. Man bör således ha några på lager inför eventuellt behov. Patienterna skall vara **testade** och **negativa för Hepatit och HIV** då man inte annars kan omhänderta dessa prov. Patienterna bör ha en originalremiss och kan även via telefon få praktisk rådgivning. Man kan där ställa upp med omhändertagande av prov på mycket kort varsel, men behöver per telefon ha förvarning någon dag innan. **Telefon nr: 031-342 36 12.**

Unga kvinnor som redan står på p-piller bör stå kvar på dessa såvida kontraindikation ej föreligger (ex tromboembolisk sjukdom). Om GnRH analog övervägs bör diskussion med gynekolog ske.

Man kan även vända sig till kollegor på IVF enheten KK SU/SS om man även vill diskutera möjligheten till nedfrysning av ovarialbiopsier. Man bör dock redan när detta primärt förs på tal med patient framhålla att tekniken med återtransplantation fortfarande ej är i kliniskt bruk. Om man däremot anser att tid finnes för oocytstimulering skall naturligtvis detta diskuteras.

Kollegor med ansvar för IVF enheten på KK SS är:

Prof. P.O Jansson
Dr Inger Bryman,
Dr Lars Nilsson

CYTOSTATIKASCHEMATA

CHLORAMBUCIL – ENLIGT LISTER

Preparat	Dos	Administrering
Chlorambucil	10 mg x 1	per os dagligen i 6 v

För äldre patienter och de med primärt påverkad benmärgsfunktion rekommenderas blodprovskontroller ex var annan vecka. För övriga kontroll först efter avslutad 6 v period.

Vid PR eller CR ges ytterligare 3 st 2-veckors kurer med 2 v paus mellan perioderna.

Alternativ vid PR: ny 6 v behandling ges 1-2 gånger med 2-4 v uppehåll emellan.

CHLORAMBUCIL –ENLIGT KNOSPE

Preparat	Dos	Administrering
Chlorambucil	0.4 mg/kg	per os dag 1

Behandlingen upprepas med 14 dagars intervall. Dosen ökas med 0.1 mg/kg, om tolerabelt.

COP

Preparat	Dos mg/m ²	Administrering	Max engångsdos
Cyklofosamid	800	i.v. dag 1	1 750 mg
Vinkristin	1,4	i.v. dag 1	2 mg
Prednison	50	per os dag 1 - 5	100 mg

Kuren ges var 3:e vecka. För övriga synpunkter: se under CHOP

CHLORAMBUCIL + ETOPOSID

Preparat	Dos	Administrering
Etoposid	200 mg	per os dag 1- 3
Chlorambucil	20 mg	per os dag 1- 3

Kuren ges var 3:e vecka.

MODIFIERAD CEP

Preparat	Dos	Administrering
Lomustine (CCNU)	80 mg/m ²	per os dag 1
Etoposid	100 mg/m ²	per os dag 1-5
Chlorambucil	10 mg/m ²	per os dag 1-5
Prednison	50 – 100 mg	per os dag 1-5

Kuren ges var 3:e vecka.

FLUDARABIN-REGIMER

Preparat	Dos	Administrering
Fludarabin (monoterapi)	25 mg/m ²	i.v. 30 min, dag 1-5
Fludarabin	25 mg/m ²	i.v. 30 min, dag 1-3
Cyklofosfamid	250 mg/m ²	i.v. 15-20 min, dag 1-3
Fludarabin	25 mg/m ²	i.v. 30 min, dag 1-3
Mitoxantron	10 mg/m ²	i.v. 5min, dag 1
FND:		
Fludarabin	25 mg/m ²	i.v. 30 min, dag 1-3
Mitoxantron	10 mg/m ²	i.v. 5 min, dag 1
Dexametason	20 mg	i.v./per os, dag 1-5

Kurerna ges var 4:e vecka.

Att uppmärksamma: Ge pneumocystis-profylax under FND-regimen.

Fludarabin kan även ges som bolusinjektion i.v.

CLADRIBIN (=2-CdA)

Preparat	Dos	Administrering
Cladribin (= 2-CdA)	0,1 mg/kg	i.v. kontin. inf; 7 dygn.
Alternativ dosering vid hårcellsleukemi	5,0 mg/m ²	sc dag 1-3; Totalt 1-2 kuror.

RITUXIMAB

Preparat	Dos	Administrering
Rituximab	375 mg/m ²	i.v. x1/vecka i 4 veckor.

VAD

Preparat	Dos	Administrering
Vincristin	0,2 mg x2 (absolut dos)	i.v. kontin/dygn i 4 dygn
Doxorubicin	4,5 mg/m ² x 2	” ”
Dexametason	40 mg (absolut dos)	i.v./per os dag 1-4, 9-12, 17-20.

Vincristin och doxorubicin sätts tillsammans i 500ml NaCl per 12 timmar x 2. Ett alternativ är administrering i bärbar pump.

Kuren ges var 4:e vecka.

CHOP

Preparat	Dos mg/m ²	Administrering	Max engångsdos
Vinkristin	1,4	i.v. dag 1	2 mg
Doxorubicin	50	i.v. dag 1	100 mg
Cyklofosfamid	750	i.v. dag 1	1 750 mg
Prednison	50	per os dag 1 - 5	100 mg

Kuren ges var 3:e vecka.

Vincristin ges som i.v. injektion på 1-2 min under pågående snabbinfusion med NaCl.

Doxorubicin ges under 15-30 min.

Cyklofosfamid ges som i.v. infusion under 15-20 min.

Dosreduktion:

Adriamycin	Cyklofosfamid	LPK x 10 ⁹ /l	Neutrofila x 10 ⁹ /l	TPK x 10 ⁹ /l
100%	100%	≥ 3,0	≥ 1,9	≥ 75
75%	75%	2,0 - 2,9	1,5 - 1,8	50- 74
Behandling uppskjutes		≤ 1,9	≤ 1,4	≤ 49

Att uppmärksamma:

Såväl doxorubicin som vincristin är vävnadstoxiska substanser med risk för svår mjukdelsskada vid eventuell extravasal injektion. Strikt i.v. administrering är därför nödvändig.

VACOP-B

Preparat	Dos mg/m ²	Administrering
Doxorubicin	50	i.v. v 1, 3, 5, 7, 9, 11
Cyklofosfamid	350	i.v. v 1, 5, 9
Vinkristin	1,2	i.v. v 2, 4, 6, 8, 10, 12 (ingen max dos!)
Bleomycin	10	i.v. v 2, 4, 6, 8, 10, 12
Etoposid	50	i.v dag 1, v 3, 7, 11
Etoposid	100	p.o dag 2 o 3, v 3, 7, 11
Prednison	45	dagligen första veckan, sedan samma dos varannan dag i 11 veckor.

Att uppmärksamma: Ge pneumocystis-profylax.

Dosreduktion:

Neutrofila x 10 ⁹ /l	Cytostatikados	Trombocytopeni:
Minst 1,0	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion
0,1 – 0,9	65% av planerad dos ges	
Under 0,1	Behandlingen uppskjutes 1 vecka	

EPOCH

Preparat	Dos mg/m ²	Administrering
Etoposid	50	i.v. kontin/dygn, dag 1-4 (96 tim)
Vincristin	0,4	i.v. kontin/dygn, dag 1-4 (96 tim)
Doxorubicin	10 (12,5)	i.v. kontin/dygn, dag 1-4 (96 tim)
Cyklofosamid	750	i.v. inj dag 6
Prednison	60	per os dag 1-6

Etoposid blandas i 500 ml NaCl (max koncentration 0,4 mg/ml).

Vincristin och doxorubicin blandas i 100 ml NaCl.

Cyklofosamid blandas i 100 ml NaCl och ges under 15-20 min.

Kuren ges var 3:e vecka.

Dosreduktion:

Neutrofila x 10 ⁹ /l	TPK x 10 ⁹ /l	Preparat, % av fulldos
		1 2 3 4 5
1,0 - 1,4	75- 99	100 100 100 75 100
< 1,0	< 75	Behandlingen uppskjutes.

IMVP-16

Preparat	Dos mg/m ²	Administrering
Ifosfamid	1000	i.v. dag 1-5
Methotrexat	30	i.v. dag 3 och 10
Etoposid	100	i.v. dag 1-3

Kuren ges var tredje vecka

Ifosfamid ges som i.v. infusion i 1000 ml glukos på 1 timma.

Methotrexat ges som i.v. injektion.

Etoposid ges som i.v. infusion i 1000 ml NaCl på 2 timmar.

Mesna skall ges i samband med Ifosfamidadministreringen; Dosering enligt FASS.

MIME

Preparat	Dos mg/m ²	Administrering
Methyl-GAG	500	i.v. dag 1+14
Ifosfamid	1000	i.v. dag 1-5
Methotrexat	30	i.v. dag 3
Etoposid	100	i.v. dag 1-3

Regimen ges var tredje vecka.

Mesna skall ges i samband med Ifosfamidadministreringen; Dosering enligt FASS.

Methyl-GAG är licenspreparat.

MINE

Preparat	Dos mg/m ²	Administrering
Mesna	enligt FASS	
Ifosfamid	1330	i.v. 1 tim, dag 1-3
Mitoxantrone	8	i.v. 15 min, dag 1
Etoposid	65	i.v. 1 tim, dag 1-3

ESHAP

Preparat	Dos	Administrering
Etoposid	60 mg/m ²	i.v. dag 1-4
Metylprednisolon	500 mg	i.v. dag 1-4
Cisplatin	25 mg/m ²	i.v. dag 1-4
Cytarabin	2000 mg/m ²	i.v. dag 5

Etoposid ges som i.v. infusion på 1 timme.

Cisplatin ges som kontinuerlig i.v. infusion under 96 timmar. Obs: forcerad diures och elektrolytkorrigerig.

Dosreducera vid nedsatt njurfunktion.

Cytarabin ges som i.v. infusion på 2 timmar efter avslutad cisplatinbehandling. Ge tårsubstitut (ögondroppar).

Kuren ges var 3:e-4:e vecka.

DHAP

Preparat	Dos	Administrering
Cisplatin	100 mg/m ²	i.v. dag 1
Cytarabin	2000 mg/m ²	i.v. x 2, dag 2
Dexametason	40 mg	i.v. dag 1-4

Cisplatin ges som kontinuerlig i.v. infusion på 24 timmar.

Cytarabin ges som i.v. infusion under 3 timmar, 2 doser.

Kuren ges var 3:e-4:e vecka.

HÖGDOS CHP (=HD CHP)

Preparat	Dos	Administrering
Cyklofosfamid	2000 mg/m ²	i.v. dag 1-2 (-3)
Doxorubicin	50 mg/m ²	i.v. dag 1
Metylprednisolon	1000 mg	i.v. dag 1-2 (-3)
Mesna	400 mg/m ²	i.v. x 6, dag 1-2 (-3)

Cyklofosfamid blandas i 1000 ml 5% glukos och ges på 4 timmar i.v.

Mesna ges som i.v. infusion på 15-30 min vid tidpunkt -1/4, +2, +4, +6, +9 och +12 tim.

Doxorubicin blandas i 500 ml NaCl och ges på 30 min i.v.

G-CSF startas på kvällen dag 3 och ges dagligen sc x 1 (inför kommande stamcellsskörd).

Att uppmärksamma: Forcerad diures; minst 0,5 liter/ 3-4 tim.

METHOTREXAT - INTRATEKAL BEHANDLING

Preparat	Dos	Administrering
Methotrexat	profylaktiskt syfte: 12,5 mg	var 7:e-14:e dag.
	I terapeutiskt syfte: 15 mg	Antal behandlingar: 6 varje vecka. Antal behandlingar individuellt

Administrationssätt:

Methotrexat 5 mg/ml 2,5-3 ml ges under minst 1 minuts injektionstid via lumbalpunktion (eller via ventrikelreservoir) under strikt sterila förhållanden. Efter injektionen vilar patienten minst 1 tim liggande i horisontalläge.

Om benmärgstoxisk effekt vill undvikas, ges med start 24 tim efteråt Tabl Leukovorin 15 mg var 6:e timme, sammanlagt 6 doser.

PALLIATIV CYTOSTATIKATERAPI – MONOTERAPI

Preparat	Dos	Administrering
Vincristin	1,0-2,0 mg	i.v. dag 1, var-varannan vecka
Vinblastin	5,0-10,0 mg	i.v. dag 1, var-varannan vecka
Cyklofosfamid	500 -1000 mg	i.v. dag 1, var-varannan vecka eller
	150 mg	per os dag 1-5, varannan vecka
Methotrexat	25-50 mg	i.v. dag 1, varje vecka eller
	5-10 mg	per os dag 1-5, varannan vecka
Etoposid	50 mg	per os 1x1 dagligen
Mitoxantron	5 mg/m ²	i.v dag 1-3, var 3:e-4:e vecka.

PALLIATIV CYTOSTATIKATERAPI - KOMBINATIONER

Preparat	Dos	Administrering
COP		
Enligt Luce	se COP sidan 49	
Variant 1	Cyklofosfamid	400 mg/m ² per os dag 1-5
	Vincristin	1-2 mg i.v. i.v. dag 1
	Prednison	100 mg/m ² per os dag 1-5
Variant 2	Vinblastin	5mg i.v. dag 1
	Cyklofosfamid	1000 mg i.v. dag 1

Variantkurerna kan ges varannan vecka.

VADRIAC

Preparat	Dos	Administrering
Vinblastin	3 mg	i.v. dag 1
Doxorubicin	30 mg	i.v. dag 1
Cyklofosfamid	300 mg	i.v. dag 1

Kuren kan ges varje vecka initialt, därefter varannan till var tredje vecka. En variant är VADRIAC varannan vecka alternerande med BOM varannan vecka.

BOM

Preparat	Dos	Administrering
Bleomycin	10 mg	i.v. 15-30 min, dag 1
Vincristin	1 mg	i.v. dag 1
Methotrexat	25 mg	i.v. dag 1

Kuren kan ges varje vecka.

REFERENSER

KAPITEL: KLASSIFIKATION

Blood, vol 89, No 11 (june 1), 1997: 3909 – 3918. A clinical evaluation of NHL. By the NHL Classification Project.

KAPITLEN: STADIEINDELNING OCH PROGNOSEBEDÖMNING SAMT REMISSIONSBEDÖMNING

Armitage J. "A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma". Blood, Vol 89, No 11 (June 1), 1997, pp 3909-3918.

Carbone P.P. "Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification". Cancer research 31, 1860-61, November 1971 ("Ann Arbor").

Cheson B. "Report of an International Workshop to standardize response criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas". J Clin Oncol 17: 1244-53 . 1999.

Coiffier B. "Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: Description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy". J Clin Oncol 9:211-219. 1991.

Lister T.A. "Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting". J Clin Oncol 7:1630-36, 1989.

Musshoff K. "Klinische Stadieneinteilung der Nicht-Hodgkin-Lymphome" Strahlentherapie 153 (1977), 218-221 (nr 4).

Rohatiner A. "Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma". Annals of Oncology 5: 397-400, 1994.

Shipp M. "A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma". N Engl J Med 1993; 329: 987-94.

KAPITEL: SPECIFIKA TYPER AV LYMFOM

KLL Lymfocytärt lymfom

Is the CHOP regimen a good treatment for advanced CLL? Results from two randomized clinical trials. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. Leuk Lymphoma 1994;13(5-6):449-56.

Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. J Natl Cancer Inst 1999;91(10):861-8.

Byrd JC, Rai KR, Sausville EA, Grever MR. Old and new therapies in chronic lymphocytic leukemia: now is the time for a reassessment of therapeutic goals. Semin Oncol 1998;25(1):65-74.

Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood 1996;87(12):4990-7.

de Lima M, O'Brien S, Lerner S, Keating MJ. Chronic lymphocytic leukemia in the young patient. Semin Oncol 1998;25(1):107-16.

Diehl LF, Ketchum LH. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. Semin Oncol 1998;25(1):80-97.

Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia [see comments]. *N Engl J Med* 1998;338(21):1506-14.

Giles FJ, O'Brien SM, Keating MJ. Chronic lymphocytic leukemia in (Richter's) transformation. *Semin Oncol* 1998;25(1):117-25.

Jaksic B, Brugiarelli M, Krc I, Losonczi H, Holowiecki J, Planinc-Peraica A, et al. High dose chlorambucil versus Binet's modified cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone regimen in the treatment of patients with advanced B-cell chronic lymphocytic leukemia. Results of an international multicenter randomized trial. International Society for Chemo-Immunotherapy, Vienna. *Cancer* 1997;79(11):2107-14.

Johnson S, Smith AG, Loffler H, Osby E, Juliusson G, Emmerich B, et al. Multicentre prospective randomized trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL [see comments]. *Lancet* 1996;347(9013):1432-8.

Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, Koller C, Beran M, Robertson LE, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood* 1998;92(4):1165-71.

Keating MJ. Chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 1999;26(5 Suppl 14):107-14.

Khouri IF, Keating M, Korbling M, Przepiora D, Anderlini P, O'Brien S, et al. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine- based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2817-24.

Morrison VA. The infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 1998;25(1):98-106.

Zwiebel JA, Cheson BD. Chronic lymphocytic leukemia: staging and prognostic factors. *Semin Oncol* 1998;25(1):42-59.

Hårcellsleukem

Juliusson G, Heldal D, Hippe E, Hedenus M, Malm C, Wallman K, et al. Subcutaneous injections of 2-chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 1995;13(4):989-95.

Pettitt AR, Zuzel M, Cawley JC. Hairy-cell leukaemia: biology and management. *Br J Haematol* 1999;106(1):2-8.

Tallman MS, Peterson LC, Hakimian D, Gillis S, Polliack A. Treatment of hairy-cell leukemia: current views. *Semin Hematol* 1999;36(2):155-63.

Lymfocytärt lymfom

Pangalis GA, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP, Siakantaris MP, Kittas C. B-chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic lymphoma, and lymphoplasmacytic lymphoma, including Waldenstrom's macroglobulinemia: a clinical, morphologic, and biologic spectrum of similar disorders. *Semin Hematol* 1999;36(2):104-14.

Folikulära lymfom

Armitage JO, Cavalli F, Longo DL : Text Atlas of Lymphomas. Martin Dunitz Ltd 1999.

Bastion Y et al: Incidence, predictive factors and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. *JCO*, Vol 15, No 4 (April), 1997: pp 1587-94.

Bierman PJ et al: High-dose therapy with autologous Hematopoietic Rescue for Follicular Low-grade Non-hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncology*, Vol 15, No 2 (February), 1997: pp 445-450.

Bosch F et al *Cancer*;1998;82:567-575

Coiffeur B et al: Prognostic factors in follicular lymphomas. *Seminars in Oncology*, Vol 20, No 5, Supplement 5 (October), 1993: pp 89-95.

Fludarabine-mitoxantrone combination-containing regimen in recurrent low-grade non-Hodgkins lymphoma. PL Zinzani et al. *Ann Oncol* 1997 Apr;8(4):379-83.

Gallagher CJ et al : Follikular Lymphoma : Prognostic Factors for Response and Survival. *J Clin Oncology*, Vol 4, No 10 (October), 1986: pp 1470-80.

Horning SJ, Rodemberg SA: The natural history of untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *NEJM* vol 311 No 23 1471-1475.

Johnsson PWM et al: Patterns of Survival in patients with recyrrant Follicular Lymphoma : A 20-year study from a single center. *J Clin Oncology*, Vol 13, No 1 (January), 1995: pp 140-147.

Lymfoplasmacytära lymfom

Lymphoplasmacytoid and small centrocytic lymphoma-a retrospective analysis from St Bartholomews Hospital 1972-1986. *Haematol Oncol* 1989;7:19

Multicenter phase II study of Fludarabine Phosphate for patients with newly diagnosed lymfoplasmacytoid lymphoma, Waldenströms macroglobulinemia and mantle-cell lymphoma. JM Foran et al. *J Clin Oncol* 1999;17(2):546-53.

Results of a multicentric randomized study comparing the efficacy of cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone to that of fludarabine in patients with Waldenströms macroglobulinemia in first relapse or primary refractory disease. V Leblond et al *Ann Oncol* 1999;10(66) (suppl 3 abstract 223)

Treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with 2-chlorodeoxyadenosine. MA Dimopoulos et al. *Ann Intern Med* 1993 Feb 1;118(3):195-8

Waldenstrom's macroglobulinemia: Clinical features, complications and management. Zucca E et al *Ann Oncol* 1995 6:257-262,1995

Mantelcellslymfom

MA Dimopoulos et al. *J Clin Oncol* 2000;18(1):214-26

Meusers P et al *Hematol-Oncol* 1989 sep-oct;7(5):365-80

Marginalzonslymfom

Isaacson PG. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Semin Hematol* 1999;36:139-47.

Catovsky D, Matutes E. Splenic lymphoma with circulating villous lymphocytes splenic marginal-zone lymphoma. *Semin Hematol* 1999;36:148-54.

Montalban C, Manzanal A, Boixeda D, Redondo C, Alvarez I, Calleja JL, et al. Helicobacter pylori eradication for the treatment of low-grade gastric malt lymphoma: follow-up together with sequential molecular studies. *Ann Oncol* 1997;8 Suppl 2:37-9.

Nathwani BN, Drachenberg MR, Hernandez AM, Levine AM, Sheibani K. Nodal monocytoid B-cell lymphoma (Nodal marginal-zone B-cell lymphoma). *Semin Hematol* 1999;36:128-38.

Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, Neubauer A, Thiede C, Schulz H, et al. Regression of gastric malt lymphoma after eradication of helicobacter pylori is predicted by endosonographic staging. Malt lymphoma study group. *Gastroenterology* 1997;**113**:1087-90.

Diffust storcelligt B-cellslymfom och Histologisk transformation

Armitage J. "A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma". *Blood*, Vol 89, No 11 (June 1), 1997, pp 3909-3918

Aviles A. "Adjuvant radiotherapy to sites of previous bulky disease in patients stage IV diffuse large cell lymphoma". *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 30(4): 799-803, 1994 Nov 15.

Bastion Y. "Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients". *J Clin Oncol* , vol 15, no 4(april), 1997 :pp 1587-94.

Gianni A. "High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma". *N Engl J Med* ,vol 336, no 18, may 1, 1997: pp 1290-97.

Haioun C. "Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH87-2". *J Clin Oncol* ,vol 15, no 3 (march), 1997: pp 1131-37.

Martelli M. "High-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation versus dexamethasone, Cisplatin, and Cytarabine in aggressive non-Hodgkin's lymphoma with partial response to front-line chemotherapy: A prospective randomized Italian Multicenter study". *J Clin Oncol* ,vol 14, no 2(febr), 1996: pp 534-542.

Miller T. "Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma". *N Engl J Med* ,vol 339, no 1, july 2, 1998 pp 21-26.

Ottensmeier C, Mead G : Histological transformation of indolent (follicular) lymphoma. *Annals of Oncology* 7; 849-853,1996.

Philip T. "Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma". *N Engl J Med* ,vol 333, no 23,dec 5, 1995 : pp 1540-1545.

Rodriguez-Monge E. "Long term follow-up of platinum-based lymphoma salvage regimens". *Hematology/Oncology Clinics of North America*, vol 11, no 5, okt 1997.

Santini G. "VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: Results of a prospective randomized trial by the Non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group". *J Clin Oncol* ,vol 16, no 8(aug) 1998: pp 2796-2802.

Shipp M. "International Consensus Conference on high-dose therapy with hematopoietic stem-cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Report of the jury". *Annals of Oncology* 10: 13-19. 1999.

Salles G & Coiffier B. "Histologic transformation in follicular lymphoma".(editorial). *Annals of Oncology* 9: 803-5, 1998.

Yuen AR, Kamel OW, Halpem J, Homing SJ. Long-term survival after histologic transformation of low-grade follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 1995; 13(7):1726-1733.

KAPITEL: SPECIELLA BEHANDLINGSPROBLEM

ASCOS guidelines (Internet) och lokal tradition.

KAPITEL: HÖGDOSBEHANDLING

Blay J, Gomez F, Sebban C, Bachelot T, Biron P, Guglielmi C et al. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive Lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. Parma Group. *Blood* 1998; 92(10):3562-3568.

Bosly A, Sonet A, Salles G. Superiority of late over early intensification in relapsing/refractory aggressive non-Hodgkin's Lymphoma: A randomized study from the GELA:LNH RP 93. *Blood* 1997; 90(Suppl 1): 594a.

Foran JM, Apostolidis J, Papamichael D, Norton AJ, Matthews J, Amess JA et al. High-dose therapy with autologous haematopoietic support in patients with transformed follicular Lymphoma: a study of 27 patients from a single centre [see comments]. *Ann Oncol* 1998; 9(8):865-869.

Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Bastion Y, Coiffier B, Brice P et al. Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's Lymphoma: updated results of the prospective study LNH87-2. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1997; 15(3):1131-1137.

Kaiser U, Uebelacker I, Havemann, on behalf of the German high grade Lymphoma study group MG. High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in high grade NHL: First analysis of a randomized multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(suppl 1):S177.

Khoury IF, Keating M, Korbling M, Przepiorka D, Anderlini P, O'Brien S et al. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine- based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for Lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1998; 16(8):2817-2824.

Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der LH, Bron D et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive nonHodgkin's Lymphoma [see comments]. *N Engl J Med* 1995; 333(23): 1540-1545.

Reyes F, Lepage E, Morel P. Failure of first-line inductive high-dose chemotherapy (HDC) in poor-risk patients (PTS) with aggressive Lymphoma: Updated results from the randomized LNH93-3 study. *Blood* 1997; 90(suppl 1):594a.

Santini G, Salvagno L, Leoni P, Chisesi T, De Souza C, Sertoli MR et al. VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's Lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16(8):2796-2802.

Vose J. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for relapsed or refractory diffuse large-cell non Hodgkin's Lymphoma. *Ann Oncol* 1998; 9(suppl 1):S1-S3.

KAPITEL: PALLIATIV BEHANDLING

Demetri GD, Kris M, Wade J et al: Quality-of-Life Benefit in Chemotherapy Patients Treated With Epoetin Alfa Is Independent of Disease Response or Tumor Type: Results From a Prospective Community Oncology Study. *J Clin Oncol* Vol 16, 10:3412-25, 1998

Du X and Williams D: Interleukin-11: Review of Molecular, Cell Biology, and Clinical Use. *Blood*, Vol 89, 11:3897-908, 1997

Eggersten R, Nilsson T, Lindstedt G et al: Prevalence and diagnosis of cobalamin deficiency in older people. *J Am Geriatr Soc* 44:1273, 1996

Fisher RI: Treatment of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas. *Cancer Suppl*. Vol 74, 9:2657-61, 1994

Gelmon KA, Tolcher A, Diab AR, et al: Phase I Study of Liposomal Vincristine. *J Clin Oncol* Vol 17, 2:697-705, 1999

Gilbert C, Meissenberg B, Vredenburg J et al: Sequential Prophylactic Oral and Empiric Once-Daily Parenteral Antibiotic for Neutropenia and Fever After High-Dose Chemotherapy and Autologous Bone Marrow Support. *J Clin Oncol* Vol 12, 5:1005-11, 1994

Gómez H, Hildago M, Casanova L et al: Risk Factors for Treatment-Related Death in Elderly Patients With Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Results of a Multivariate Analysis. *J Clin Oncol* Vol 16:6:2065-9, 1998

Hammerlid E, Mercke C, Sullivan M et al: A prospective quality of life study of patients with oral or pharyngeal carcinoma treated with external beam irradiation with or without brachytherapy. *Eur J Cancer*, Vol 33, 3:189-96, 1997

Hoffman R: Interleukin-3: A Potentially Useful Agent for Treating Chemotherapy-Related Thrombocytopenia. *J Clin Oncol* Vol 11, 11:2057-60, 1993

Hoskin PJ: Weekly chemotherapy using PMitCEBO in the palliation of recurrent non-Hodgkin's Lymphoma. *Acta Oncol* Vol 36, 6:573-6, 1997

Jacobs JP, Murray KJ, Schultz CJ et al: Central Lymphatic Irradiation for Stage III Nodular Malignant Lymphoma: Long-Term Results. *J Clin Oncol* Vol 11, 2:233-8, 1993

Johnsson PWM, Rohatiner AZS, Whealan JS et al: Patterns of Survival in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: A 20-Year Study From a Single Center. *J Clin Oncol* Vol 13, 1:140-7, 1995

Landys K and Hultén U: Primary Gastric Lymphoma: a 23-Year Follow-up of 6 Cases. *Acta Med Austriaca*, Suppl 49:11-12, 1999

Landys K, Berg G, Michanek A: Prophylactic Use of Oral Ciprofloxacin and Ketoconazole in Patients with Advanced Lymphoma: A Clinical Study of 50 Consecutive Patients. In *Ciprofloxacin in Hematology and Oncology*, ed C.G Gemmel. Raven Press, New York, pp 57-63, 1993

Landys K, Hultén U: Long-term outcome in patients treated for low-grade malignancy non-Hodgkin's lymphoma: A retrospective study. Abstract 24, XVII International Congress of Lymphology, 19-25th Sept 1999

Little R, Wittes R, Longo DL, et al: Vinblastine for Recurrent Hodgkin's Disease Following Autologous Bone Marrow Transplant. *J Clin Oncol* Vol 16, 2:5848, 1998

Mahé M-A, Bourdin S, Le Mevel A et al: Long-Term Results of Total Abdominopelvic Irradiation in Non-Hodgkin's Lymphomas After Failure of Chemotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* Vol 41 1:117-21, 1998

Menichetti F, Del Favero A, Martino P et al: Intravenous Fluconazole Oral Solution as Prophylaxis for Fungal Infections in Neutropenic Patients with Hematologic Malignancies: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Clin Infect Dis*, 28:250-5, 1999

Paryani SB, Hoppe R, Cox R et al: The Role of Radiation Therapy in the Management of Stage III Follicular Lymphomas. *J Clin Oncol* Vol 2, 7:841-8, 1984

Piro LD, Whitte CA, Grillo-Lopez AJ, et al: Extended Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* Vol 10, 6:655-61, 1999

Rohatiner AZS, Johnsson PWM, Price CGA et al: Myeloablative Therapy With Autologous Bone Marrow Transplantation as Consolidation Therapy for Recurrent Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*, Vol 12, 6:1177-84, 1994

Single-Agent Monoclonal Antibody Efficacy in Bulky Non-Hodgkin's Lymphoma: Results of a Phase II Trial of Rituximab. *J Clin Oncol* 17:1851-7, 1999

Strang P, Jakobsson M: Illamående vanligt symptom i den palliativa vården. Läkartidningen Vol 96, 14:1743-5, 1999

Tirelli U, Errante M, Van Glabbeke I et al: CHOP Is the Standard Regimen in Patients >70 Years of Age With Intermediate-Grade and High Grade Non-Hodgkin's Lymphoma: Results of a Randomized Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. J Clin Oncol Vol 16:27-34, 1998

Tupule A, Justice G, Espina BM et al: Pegylated Liposomal Doxorubicin is Active in the Treatment of Relapsed/Refractory Lymphomas. Blood Vol 92, 10(Suppl) 1:241, 1998

Wadler S, Benson III AB, Engelking C et al: Recommended Guidelines for the Treatment of Chemotherapy-Induced Diarrhea. J Clin Oncol Vol 16, 9:3169-78, 1998

Wong CS, Hill RP. Experimental radiotherapy. In: The basic science of oncology. Tannock IF, Hill RP(Eds). 3rd ed. New York:McGraw-Hill, pp322-49, 1998

Ansvariga för de olika kapitlen har varit:

Inledning	Tor Ekman
Incidens	Göran Nilsson/Börje Ridell
Klassifikation	Göran Nilsson/Börje Ridell
Lymfkörteldiagnostik	Börje Ridell/Stefan Jacobsson
Utredning	Sverker Hasselblom
Stadieindelning och prognosbedömning	Sverker Hasselblom
Remissionsbedömning	Sverker Hasselblom
<i>Specifika typer av lymfom:</i>	
Follikulära lymfom	Jaan Väärt/Göran Nilsson
Diffust storcelligt B-Cellslymfom	Sverker Hasselblom/Tor Ekman
Mantelcellslymfom	Peter Johansson/Tor Ekman
KLL	Jan-Erik Johansson/Martin Hjorth
Lymfoplasmacytärt lymfom/immunocytom	Tor Ekman
Marginalzonslymfom	Herman Nilsson-Ehle
Extranodala lymfom	Monika Sender/Martin Hjorth
Mediastinala B-cellslymfom	Tor Ekman
T-Cellslymfom	Tor Ekman
Lymfoblastlymfom	Tor Ekman
Strålbehandling	Tor Ekman/Ulla Hultén
Speciella Behandlingsproblem	Monica Sender Baum
Kolonistimulerande faktorer (Csf)	Herman Nilsson-Ehle
Högdosbehandling	PO Andersson/Jan-Erik Johansson
Palliativ behandling	Karl Landys/Helen Carlsson
Fertilitetsbevarande åtgärder	Monika Sender Baum

Nationell registrering av non-Hodgkin lymfom och Hodgkins sjukdom

Anmälningsblankett

Personnr

Namn

Blanketten ifylles och insändes efter behandlingsbeslut till: **Onkologiskt centrum Sahlgrenska Universitetssjukhuset 413 45 Göteborg**

Inrapporterande sjukhus/klinik

Inrapporterande läkare

Diagnos Datum

Ar	Mån	Dag
_	_	_

 (datum för vävnadsdiagnos) PAD/Cyt nr:

Histopatologisk diagnos	<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	Om ja: <input type="checkbox"/> kirurgisk biopsi <input type="checkbox"/> nål biopsi
Cytologisk diagnos	<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	Om ja: <input type="checkbox"/> finnål <input type="checkbox"/> exsudat/liquor <input type="checkbox"/> blodutstryk/märgutstryk
Immunfenotyp utförd	<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	Om ja: <input type="checkbox"/> B-cell <input type="checkbox"/> T-cell <input type="checkbox"/> 0-cell <input type="checkbox"/> Ej konklusivt
Vid vilken typ(er) av sjukvårdsinrättning har vävnads diagnosen fastställts:	<input type="checkbox"/> Primärvård <input type="checkbox"/> Länsdelssjh <input type="checkbox"/> Länssjh <input type="checkbox"/> Regionsjh <input type="checkbox"/> Övrig	
Morfologisk diagnos enl REAL;	ICD-10 kod <input type="text" value="C"/> _ _ . _ _	
Diskordant	<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	(Om diskordant anges två koder) ICD-10 kod <input type="text" value="C"/> _ _ . _ _

Utredning

Fullständig stadietredning utförd. (Klinisk undersökning; blodstatus inkl b-diff; benmärgsundersökning, aspiration och biopsi; thoraxundersökning röntgen alt CT alt MR; buk- och bäckenundersökning CT alt ultraljud alt MR).

nej ja

Stadium (se baksida)

Hodgkins sjukdom, nodalt non-Hodgkin lymfom (enl Ann Arbor)

I II III IV (ange nedan vilken/vilka extranodala lokaler som är engagerade) oklart

Engagemang ovan diafragma
 Engagemang nedom diafragma

E(Extension) = överväxt på annat organ / vävnad nej ja Waldeyer's svalgring engagerad nej ja

Primärt extranodalt non-Hodgkin lymfom (enl Musshoff)

Pe I Pe II_E Pe II₁ Pe II_{1E} Pe II₂ Pe II_{2E} oklart

Engagerade extranodala lokaler (anges vid nodala lymfom stadium IV, samt vid primärt extranodalt lymfom)

<input type="checkbox"/> ¹ Benmärg	<input type="checkbox"/> ² Bihålor	<input type="checkbox"/> ³ Bröst	<input type="checkbox"/> ⁴ CNS	<input type="checkbox"/> ⁵ Hud	<input type="checkbox"/> ⁶ Lever
<input type="checkbox"/> ⁷ Lunga	<input type="checkbox"/> ⁸ Munhåla	<input type="checkbox"/> ⁹ Muskulatur	<input type="checkbox"/> ¹⁰ Njure	<input type="checkbox"/> ¹¹ Orbita	<input type="checkbox"/> ¹² Ovarier
<input type="checkbox"/> ¹³ Pancreas	<input type="checkbox"/> ¹⁴ Peritoneum (ascites)	<input type="checkbox"/> ¹⁵ Pleura	<input type="checkbox"/> ¹⁶ Skelett	<input type="checkbox"/> ¹⁷ Spottkörtlar	<input type="checkbox"/> ¹⁸ Subcutis
<input type="checkbox"/> ¹⁹ Testikel	<input type="checkbox"/> ²⁰ Thyreoida	<input type="checkbox"/> ²¹ Tjocktarm	<input type="checkbox"/> ²² Tunntarm	<input type="checkbox"/> ²³ Tårkörtel	<input type="checkbox"/> ²⁴ Urinblåsa/uretär
<input type="checkbox"/> ²⁵ Uterus	<input type="checkbox"/> ²⁶ Vagina	<input type="checkbox"/> ²⁷ Ventrikel	<input type="checkbox"/> ²⁸ Öga	<input type="checkbox"/> ²⁹ Övrig	

B-symtom nej ja Om ja: Viktminskning Feber >38°C Återkommande nattsvettningar

"Bulkgig sjukdom": Enskild körtel eller konglomerat av körtlar >10 cm eller lymfom i mediastinum >1/3 av thoraxdiametern i nivå Th5–Th6.
 nej ja

Prognostiska faktorer

Performance status enl WHO

0 Full daglig aktivitet 1 Uppegående 2 Sängliggande <50 % 3 Sängliggande >50 % 4 Helt sängliggande

S-LD |_|_|_|_|. |_| μkat/l normalt värde förhöjt värde

Behandling

Behandlingskrävande sjukdom nej ja Om ja, vilken typ av beh

Tumörspecifik behandling nej ja

Behandling enl studieprotokoll* (se baksida) nej ja Om ja, ange vilket

Datum för start av behandling

Ar	Mån	Dag
_	_	_

Vid vilken typ av sjukvårdsinrättning har beslut om behandlingsuppläggning skett? Primärvård Länsdelssjh Länssjh Regionsjh

Har annan typ av sjukvårdsinrättning konsulterats? nej ja Om ja, ange vilken typ

Typ av konsultation tel/brev läkarbesök

NHL enl REAL-klassifikation

B-cellslymfom

Prekursor lymfom	
C83.5	B-lymfoblastlymfom
Perifera B-cellslymfom	
C83.8A	B-cells lymfocytiskt lymfom (B-KLL-typ)
C83.8B	Lymfoplasmacytiskt lymfom (immunocytom)
C83.8C	Mantelcellslymfom
C82.7A	Follikulärt follikelcenterlymfom grad I
C82.7B	Follikulärt follikelcenterlymfom grad II
C82.2	Follikulärt follikelcenterlymfom grad III
C83.8D	Marginalzonslymfom extranodalt (MALT-lymfom) nodalt marginalzonslymfom i mjälte (SLVL)
C90.2	Plasmocytom
C83.3	Diffust storcelligt B-cellslymfom subtyp: mediastinalt B-cellslymfom
C83.7	Burkitt's lymfom
C85.1A	B-cellslymfom, lågmalignt, ospecificerat
C85.1B	B-cellslymfom, högmalignt, ospecificerat

T-cells- och NK-cells lymfom

Prekursor lymfom	
C84.5B	T-lymfoblastlymfom
Perifera T-cellslymfom	
C84.5A	T-cells lymfocytiskt lymfom (T-KLL-typ)
C91.7	Storcellig granulerad lymfatisk leukemi (LGL)
C84.0	Mycosis fungoides
C84.1	Sezarys syndrom
C84.3	Perifert T-cellslymfom, ospecificerat
C84.4	Angioimmunoblastiskt lymfom
C84.4	Angiocentriskt lymfom
C84.5C	Intestinalt T-cellslymfom
C91.5	Adult T-cells lymfom/leukemi (ATL)
C84.5D	Anaplastiskt storcelligt lymfom
C84.5E	T-cellslymfom, lågmalignt, ospecificerat
C84.5F	T-cellslymfom, högmalignt, ospecificerat
C85.9A	NHL, lågmalignt, ospecificerat
C85.9B	NHL, högmalignt, ospecificerat
C85.9C	NHL, ospecificerat
Hodgkins sjukdom	
C81.0	Hodgkins sjd, lymfocytpredominans
C81.1	Hodgkins sjd, nodulär skleros
C81.2	Hodgkins sjd, blandad cellularitet
C81.3	Hodgkins sjd, lymfocytfattig
C81.9	Hodgkins sjd, ospecificerad

Nodala lymfom

Stadieindelning enligt Ann Arbor (Cancer Research 1971)

- I engagemang av en lymfkörtelregion
- II engagemang av 2 eller flera lymfkörtelregioner på samma sida om diafragma eller lokaliserat engagemang av extranodalt organ/vävnad och en eller flera lymfkörtelregioner på samma sida om diafragma (IIE)
- III engagemang av lymfkörtelstationer på båda sidor av diafragma eller lokaliserat engagemang av extranodalt organ/vävnad och engagemang av lymfkörtelregioner på båda sidor om diafragma (IIIE)
- IV(...) diffust eller disseminerat engagemang av ett eller flera extranodalt organ/vävnader med eller utan associerat lymfkörtelengagemang (ange inom parentes vilket/vilka organ som är engagerade)

Mjälte, thymus, Waldeyer's svalgring räknas som nodala lokalisationer

Primärt extranodala lymfom

Stadieindelning enligt Musshoff (Strahlentherapie 1975)

Modifierad enligt Nordisk lymfomgrupp 1997

- Pe I primärt engagemang av extranodalt organ/vävnad
- Pe II primärt engagemang av extranodalt organ/vävnad med överväxt på annat organ/vävnad
- Pe II_E engagemang av extranodalt organ med spridning till regionala lymfkörtlar
- Pe II₁ primärt engagemang av extranodalt organ med spridning till regionala lymfkörtlar och överväxt på annat extranodalt organ/vävnad
- Pe II_{1E}
- Pe II₂ primärt engagemang av extranodalt organ med spridning till lymfkörtlar bortom de regionala, men på samma sida om diafragma
- Pe II_{2E} primärt engagemang av extranodalt organ med spridning till lymfkörtlar bortom de regionala, men på samma sida om diafragma samt överväxt på annat extranodalt organ/vävnad

B-symptom

- Viktminskning 10% av kroppsvikten under senaste halvåret utan påvisbar förklaring.
- Feber över 38 °C bestående eller återkommande under den senaste månaden, utan påvisbar förklaring.
- Återkommande dränkande nattsvett under senaste månaden.

* Med studieprotokoll avses behandlingsprotokoll där resultaten rapporteras. Ej sedvanlig typ av vårdprogram.