

# Indolenta B-cellslymfom och hårcellsleukemi

Nationellt vårdprogram

2023-05-30 Version: 4.0



# Innehållsförteckning

<b>Kapitel 1 .....</b>	<b>10</b>
<b>Sammanfattning .....</b>	<b>10</b>
 <b>Kapitel 2 .....</b>	 <b>11</b>
<b>Inledning .....</b>	<b>11</b>
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	11
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version.....	11
2.3 Standardiserat vårdförlopp .....	12
2.4 Lagstöd .....	12
2.5 Evidensgradering.....	13
 <b>Kapitel 3 .....</b>	 <b>15</b>
<b>Mål med vårdprogrammet.....</b>	<b>15</b>
 <b>Kapitel 4 .....</b>	 <b>16</b>
<b>Bakgrund och orsaker .....</b>	<b>16</b>
4.1 Påverkbara faktorer för att minska risken .....	16
4.2 Bakgrund och orsaker till indolenta B-cellslymfom och hårcellsleukemi .....	16
 <b>Kapitel 5 .....</b>	 <b>17</b>
<b>Ärftlighet .....</b>	<b>17</b>
 <b>Kapitel 6 .....</b>	 <b>18</b>
<b>Symtom och tidig utredning.....</b>	<b>18</b>
6.1 Alarmsymtom.....	18
6.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp.....	18
6.3 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke.....	18
 <b>Kapitel 7 .....</b>	 <b>19</b>
<b>Diagnostik .....</b>	<b>19</b>
7.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp.....	19

7.2	Utredning .....	19
7.3	Stadieindelning .....	20
7.4	Övrig utredning .....	21
7.5	Diagnosbesked .....	22
7.6	Omvårdnad och rehabilitering .....	23
<b>Kapitel 8</b>	<b>.....</b>	<b>24</b>
<b>Patologi</b>	<b>.....</b>	<b>24</b>
8.1	Vävnad för diagnostik .....	24
8.2	Morfologi .....	25
8.2.1	Follikulärt lymfom .....	25
8.2.2	Spleniskt marginalzonslymfom .....	27
8.2.3	Nodalt marginalzonslymfom .....	28
8.2.4	MALT-lymfom .....	28
8.2.5	Klassisk hårcellsleukemi .....	29
8.2.6	Spleniskt B-cellslymfom/leukemi, oklassificerbart .....	29
<b>Kapitel 9</b>	<b>.....</b>	<b>30</b>
<b>Multidisciplinär konferens</b>	<b>.....</b>	<b>30</b>
<b>Kapitel 10</b>	<b>.....</b>	<b>31</b>
<b>Follikulärt lymfom</b>	<b>.....</b>	<b>31</b>
10.1	Bakgrund och orsaker .....	31
10.2	Kliniska prognosfaktorer .....	32
10.2.1	FLIPI .....	32
10.2.2	FLIPI-2 .....	34
10.2.3	PRIMA-PI eller $\beta$ 2-mikroglobulin samt LD .....	35
10.2.4	POD24 och EFS24 .....	35
10.2.5	Övrigt prognostiskt .....	35
10.2.6	Prognosfaktorer som inte är i bruk .....	35
10.3	Speciella former .....	37
10.3.1	Primärt kutant follikelcenterlymfom .....	37
10.3.2	Primärt duodenalt follikulärt lymfom .....	38
10.3.3	Follikulärt lymfom in situ (intrafollikulär neoplasi) .....	38
10.3.4	Follikulärt lymfom grad 3B .....	39
10.4	Primärbehandling .....	39
10.4.1	Behandlingsindikationer .....	39
10.4.2	Primärbehandling av lokaliserad sjukdom (stadium I och begränsat stadium II) .....	40
10.4.3	Spridd sjukdom (II–IV) utan behandlingsindikation .....	41
10.4.4	Primärbehandling av spridd sjukdom med behandlingsindikation .....	41
10.5	Återfall/progress .....	44

10.5.1	Lokalt symtomgivande återfall/progress .....	44
10.5.2	Behandlingskrävande återfall/progress inom 2 år efter rituximab utan cytostatika.....	45
10.5.3	Behandlingskrävande återfall/progress mer än 2 år efter rituximab utan cytostatika.....	46
10.5.4	Behandlingskrävande återfall/progress inom 2 år efter första linjens R-kemo .....	47
10.5.5	Behandlingskrävande återfall/progress mer än 2 år efter första linjens R-kemo .....	48
10.6	Behandling vid upprepade återfall och palliation .....	48
10.7	Rituximab-refraktäritet .....	49
10.8	Rituximab-biverkningar .....	50
10.8.1	Sen neutropeni (LON).....	50
10.8.2	Rituximab-inducerade interstitiella lungförändringar (R-ILD) .....	50
10.8.3	Progressiv multifokal encefalopati (PML).....	50
<b>Kapitel 11</b>	<b>.....</b>	<b>51</b>
<b>Marginalzonslymfom – översikt</b>	<b>.....</b>	<b>51</b>
11.1	Inledning .....	51
11.2	Hepatit-C-associerade marginalzonslymfom .....	51
11.3	Multipla och besvärliga recidiv av marginalzonslymfom .....	52
11.4	Transformation av marginalzonslymfom .....	53
<b>Kapitel 12</b>	<b>.....</b>	<b>54</b>
<b>Nodalt marginalzonslymfom</b>	<b>.....</b>	<b>54</b>
12.1	Bakgrund och orsaker.....	54
12.2	Prognosfaktorer .....	54
12.3	Särskilda aspekter vid utredning av NMZL .....	55
12.4	Primärbehandling.....	55
12.5	Behandling vid symtomgivande progress/behandlingssvikt .....	56
12.6	Multipla recidiv eller besvärlig sjukdom .....	56
<b>Kapitel 13</b>	<b>.....</b>	<b>57</b>
<b>Spleniskt marginalzonslymfom</b>	<b>.....</b>	<b>57</b>
13.1	Bakgrund och orsaker.....	57
13.2	Särskilda aspekter vid utredning av SMZL .....	57
13.3	Särskilda former av spleniska indolenta lymfom.....	58
13.3.1	Spleniskt lymfom med diffust engagemang av mjältens röda pulpa .....	58
13.3.2	Hårcellsleukemivariant.....	58



13.4	Prognosfaktorer .....	58
13.5	Primärbehandling.....	58
13.5.1	Behandlingsindikationer.....	58
13.5.2	Behandlingsalternativ .....	59
13.6	Behandling vid symtomgivande progress/behandlingssvikt .....	60
13.7	Multipla recidiv eller besvärlig sjukdom .....	60
13.8	Särskilda aspekter vid uppföljning av SMZL.....	60

## **Kapitel 14 ..... 61**

### **Extranodala marginalzonslymfom (MALT)..... 61**

14.1	Bakgrund och orsaker.....	61
14.2	Gastriskt MALT (GMALT).....	61
14.2.1	Särskilda aspekter vid utredning av GMALT .....	61
14.2.2	Prognosfaktorer .....	63
14.2.3	Primärbehandling vid begränsat GMALT (tom. paragastriska körtlar; Mushoff stadium I-II <sub>1</sub> ).....	63
14.2.4	Primärbehandling vid spritt GMALT (bortom paragastriska körtlar; Mushoff stadium II <sub>2</sub> -IV).....	65
14.2.5	Multipla recidiv eller besvärlig sjukdom.....	66
14.2.6	Särskilda hänsyn vid uppföljning av GMALT .....	66
14.3	Icke-gastriskt MALT .....	67
14.3.1	Särskilda aspekter vid utredning av icke-gastriskt MALT .....	67
14.3.2	Prognosfaktorer .....	67
14.3.3	Spottkörtel-MALT .....	67
14.3.4	Sköldkörtel-MALT .....	68
14.3.5	Orbita/adnexa-MALT .....	69
14.3.6	Lung-MALT .....	70
14.3.7	Tjocktarms-MALT .....	71
14.3.8	Hud-MALT .....	72
14.3.9	Lever-MALT .....	73
14.3.10	Bröst-MALT .....	73
14.3.11	Dura-MALT .....	73
14.3.12	Multipla recidiv eller besvärlig sjukdom.....	74

## **Kapitel 15 ..... 75**

### **Indolenta B-cellslymfom UNS ..... 75**

## **Kapitel 16 ..... 76**

### **Hårcellsleukemi ..... 76**

16.1	Bakgrund och orsaker.....	76
16.1.1	Tabell för att särskilja HCLc och HCLv [187]:.....	77
16.2	Behandlingsindikationer.....	77
16.3	Klassisk hårcellsleukemi.....	77

16.3.1	Primärbehandling .....	78
16.3.2	Behandling till gravida.....	79
16.3.3	Behandlingskrävande första återfall/progress.....	79
16.3.4	Multipla återfall .....	80
16.4	Hårcellsleukemivariant samt IGHV4-34-uttryckande hårcellsleukemi .....	82
16.4.1	Primärbehandling .....	82
16.4.2	Recidivbehandling .....	82
16.5	Transformation av hårcellsleukemi .....	83
16.6	Responskriterier för hårcellsleukemi.....	83
<b>Kapitel 17</b>	<b>.....</b>	<b>84</b>
<b>Responskriterier</b>	<b>.....</b>	<b>84</b>
17.1	Responsutvärdering med CT.....	84
17.1.1	Komplett remission (CR).....	84
17.1.2	Partiell remission (PR).....	84
17.1.3	Återfall eller progressiv sjukdom (PD).....	85
17.1.4	Stabil sjukdom (SD).....	85
17.1.5	Minor response (MR).....	85
17.2	Responsutvärdering med PET/CT.....	86
<b>Kapitel 18</b>	<b>.....</b>	<b>87</b>
<b>Transformation</b>	<b>.....</b>	<b>87</b>
18.1	Inledning .....	87
18.2	Utredning av misstänkt transformation .....	87
18.2.1	Klinisk transformationsdiagnos .....	88
18.2.2	Morfologisk transformationsdiagnos och MYC/dubbelhit.....	88
18.3	Behandling av transformation .....	89
18.3.1	Konsolidering efter antracyklin-innehållande behandling.....	90
18.3.2	Konsolidering efter icke-antracyklin-innehållande behandling .....	90
18.3.3	CAR-T-cellsbehandling vid transformation.....	90
18.3.4	Annan behandling vid transformation. ....	91
<b>Kapitel 19</b>	<b>.....</b>	<b>92</b>
<b>Stamcellstransplantation</b>	<b>.....</b>	<b>92</b>
19.1	Stamcellsskörd .....	92
19.1.1	Indikationer för stamcellsskörd vid follikulärt lymfom .....	92
19.1.2	Indikationer för stamcellsskörd vid övriga indolenta B-cellslymfom .....	93
19.2	Autolog stamcellstransplantation .....	93
19.2.1	Indikationer .....	93
19.3	Allogen stamcellstransplantation .....	94
19.3.1	Indikationer .....	94



<b>Kapitel 20 .....</b>	<b>96</b>
<b>Understödjande vård .....</b>	<b>96</b>
20.1 Levnadsvanor – generella .....	96
20.2 Levnadsvanor – lymfomspecifika.....	96
20.3 Blodprodukter .....	97
20.4 Infektionsprofylax.....	97
20.4.1 Infektionsprofylax efter högdosterapi .....	97
20.4.2 Hepatit B .....	97
20.4.3 Herpesvirus .....	98
20.4.4 Pneumocystis jiroveci .....	98
20.4.5 Allmän svampprofylax (candida etc.) .....	98
20.4.6 G-CSF .....	98
20.5 Infektionsbehandling.....	98
<b>Kapitel 21 .....</b>	<b>99</b>
<b>Palliativ vård och insatser .....</b>	<b>99</b>
<b>Kapitel 22 .....</b>	<b>101</b>
<b>Omvårdnad och rehabilitering .....</b>	<b>101</b>
22.1 Kontaktsjuksköterska.....	101
22.2 Min vårdplan .....	101
22.3 Aktiva överlämningar .....	102
22.4 Löpande cancerrehabilitering .....	102
22.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående .....	103
22.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering.....	103
22.5 Sexualitet.....	103
22.6 Fertilitet.....	104
22.6.1 Kvinnor .....	104
22.6.2 Män.....	105
22.7 Fysisk aktivitet .....	105
22.8 Hygien och isolering .....	105
22.9 Munvård.....	106
<b>Kapitel 23 .....</b>	<b>107</b>
<b>Egenvård .....</b>	<b>107</b>
23.1 Levnadsvanor .....	107
23.2 Komplementär och alternativ medicin.....	107
23.3 Infektionskänslighet .....	107

23.4	Munhygien .....	107
23.5	Fysisk aktivitet .....	108
23.6	Hud .....	108
23.7	Mage och tarm.....	108
23.8	Vaccinationer .....	108
23.9	Feber .....	109
<b>Kapitel 24</b>	.....	<b>110</b>
<b>Uppföljning</b>	.....	<b>110</b>
24.1	Inledning .....	110
24.2	Mål med uppföljningen.....	110
24.3	Förnyad behovsbedömning för rehabilitering och levnadsvanor ...	111
24.4	Självrapportering av symtom .....	111
24.5	Kontroll av obehandlad patient .....	112
24.6	Kontroll efter avslutad behandling .....	112
24.7	Kontrollernas innehåll .....	112
24.8	Ansvar.....	113
24.9	Avslut av uppföljning.....	113
24.10	Uppföljning av sena biverkningar.....	114
<b>Kapitel 25</b>	.....	<b>115</b>
<b>Nivåstrukturering</b>	.....	<b>115</b>
<b>Kapitel 26</b>	.....	<b>116</b>
<b>Kvalitetsregister</b>	.....	<b>116</b>
26.1	Svenska lymfomregistret .....	116
26.1.1	Syfte och mål .....	116
26.1.2	Innehåll .....	116
26.1.3	Inklusionskriterier.....	117
26.1.4	Exklusionskriterier .....	117
26.2	Cancerregistret .....	117
<b>Kapitel 27</b>	.....	<b>118</b>
<b>Kvalitetsindikatorer</b>	.....	<b>118</b>





<b>Kapitel 28 .....</b>	<b>119</b>
<b>Referenser.....</b>	<b>119</b>
<b>Kapitel 29 .....</b>	<b>139</b>
<b>Vårdprogramgruppen.....</b>	<b>139</b>
29.1 Vårdprogramgruppens medlemmar .....	139
29.2 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen.....	139
29.3 Jäv och andra bindningar .....	140
29.4 Vårdprogrammets förankring .....	140
<b>Bilaga 1.....</b>	<b>142</b>
<b>Termlista.....</b>	<b>142</b>

## KAPITEL 1

# Sammanfattning

I Sverige insjuknar drygt 250 personer årligen i follikulärt lymfom och ytterligare 200-400 personer i annat indolent B-cellslymfom eller hårcellsleukemi. Inte alla patienter med dessa sjukdomar behöver behandling vid diagnos och en del patienter behöver aldrig behandlas. Å andra sidan finns det patienter med påtagligt aggressiv sjukdom. Huvuddelen av patienterna behöver behandling någon gång. Indolenta lymfom betraktas som obotliga sjukdomar men flertalet som insjuknar kan leva många år utan behandling eller i långa remissionsperioder efter behandling, som också ofta framgångsrikt kan ges igen vid återfall. Indolent lymfom kan övergå i aggressivt lymfom, vanligtvis i ett diffust storcelligt B-cellslymfom. Denna händelse kallas transformation och är vanligast vid follikulärt lymfom men förekommer vid alla indolenta B-cellslymfom. Patienter med transformerade lymfom behöver en intensiv behandling med kemoterapi.

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

Sjukdomarna drabbar framförallt medelålders och äldre personer, mindre ofta ungdomar och unga vuxna. Patienterna utreds, följs och behandlas vid hematologisk, onkologisk klinik eller vid invärtesmedicinsk klinik. Vissa patienter kan i undantagsfall följas i primärvården, gäller särskilt äldre och patienter med samsjuklighet.

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

För mer detaljerad information om bakgrund och orsaker, se under varje lymfomtyp.



## KAPITEL 2

# Inledning

## 2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Programmet gäller för patienter  $\geq 18$  år med indolenta B-cellslymfom, inklusive follikulära lymfom (C82.0-C82.9), marginalzonslymfom (spleniskt [C830D], nodalt [C83.0C], extranodalt/MALT [C88.4]), indolent B-cellslymfom UNS (C851.A) och hårcellsleukemi (C91.4) liksom för dem med transformation till aggressiva lymfom som utgår från dessa indolenta lymfom.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2023-05-30. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum syd.

Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2017-02-28	Version 1.0, fastställd av RCC i samverkan
2019-03-12	Version 2.0, fastställd av RCC i samverkan
2020-01-14	Version 3.0, fastställd av RCC i samverkan

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, [info@cancercentrum.se](mailto:info@cancercentrum.se).

## 2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Nytt i denna reviderade version är följande:

- R2 (rituximab-lenalidomid) föreslås som ett alternativ också vid första linjens behandling av follikulärt lymfom
- Prognostiska faktorer har uppdaterats med B2M och LD
- Stycket om behandling vid upprepade återfall vid follikulärt lymfom har utökats med handfasta förslag vid PI3K-hämning samt kortare diskussion utan rekommendation map. CAR-T och bispecifika antikroppar

- Indikationer för CAR-T-cellsbehandling vid transformerat lymfom har införts
- Stycket om multipla återfall av marginalzonslymfom diskuterar nu flera olika alternativ utan rekommendation
- Vi har generellt föreslagit inklusion i prövning som behandlingsalternativ

## 2.3 Standardiserat vårdförlopp

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

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också laddas ned i sin helhet från RCC:s webbplats <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/maligna-lymfom-och-kl/vardforlopp/>

## 2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Primärvården har, sedan juni 2021, ett särskilt ansvar att tillhandahålla förebyggande insatser utifrån såväl befolkningens behov som patientens individuella behov och förutsättningar (13 kap). Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

**Patientlagen** (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap 1–2 § patientlagen). Patienten har också rätt att få information om metoder för att förebygga sjukdom och skada (3 kap. 1 §). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan



region. Vårdgivaren ska även informera patienten om regionens elektroniska system för listning av patienter hos utförare. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos [Försäkringskassan](#).

Enligt **vårdgarantin** ([hälso- och sjukvårdslagen 9 kap. 1§](#)) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter [kontakt samt åtgärder inom vissa tider](#). De [standardiserade vårdförlopp](#) som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap 7 §).

## 2.5 Evidensgradering

Vårdprogrammet använder evidensgraderingsprogrammet GRADE.

Underlaget för de viktigaste rekommendationerna i detta dokument har evidensgraderats. Detta gäller även i de fall där det vetenskapliga underlaget är svagt, men där det icke desto mindre är viktigt att komma med en rekommendation.

Ett flertal klassifikationer för evidensgradering används i dag för utvärdering av insatser i vården. Läs mer om systemet GRADE i [SBU:s metodbok](#). För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

(Styrkan i) underlaget för rekommendationerna graderas i detta system enligt följande:

- Starkt vetenskapligt underlag (++++).  
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++).  
Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

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

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



## KAPITEL 3

# Mål med vårdprogrammet

Målsättningen med detta dokument är att definiera standardbehandling och övrigt omhändertagande av patienter med indolenta B-cellslymfom och hårcellsleukemi.

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

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

Programmet riktar sig i första hand till vårdpersonal som handlägger dessa sjukdomar, men [Kapitel 23 Egenvård](#) riktar sig främst till patienter.

## KAPITEL 4

# Bakgrund och orsaker

### 4.1 Påverkbara faktorer för att minska risken

[Den europeiska kodexen mot cancer](#) lyfter fram tolv råd som kan minska risken att drabbas av cancer. Hälsosamma levnadsvanor och sunda solvanor utgör några av de viktigaste påverkbara åtgärderna för att minska insjuknandet i flera olika cancersjukdomar.

### 4.2 Bakgrund och orsaker till indolenta B-cellslymfom och hårcellsleukemi

Se respektive lymfomtyp.





## KAPITEL 5

# Ärftlighet

Individer med en förstegradssläkting (biologisk förälder, syskon eller barn) som insjuknat i lymfom löper 2–4 gånger högre risk att själva få lymfom. För follikulära lymfom är riskökningen större om man har ett syskon med lymfom än om man har en förälder med lymfom [\[1\]](#).

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

## KAPITEL 6

# Symtom och tidig utredning

### 6.1 Alarmsymtom

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

### 6.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp

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

För aktuell information om inledande undersökningar och definition av välgrundad misstanke se [det standardiserade vårdförloppet för maligna lymfom och kronisk lymfatisk leukemi](#).

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

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



## KAPITEL 7

# Diagnostik

### 7.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

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

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

För aktuell information om utredning enligt det standardiserade vårdförloppet, se [Standardiserat vårdförlopp maligna lymfom och kronisk lymfatisk leukemi - RCC Kunskapsbanken \(cancercentrum.se\)](https://www.cancercentrum.se/kunskapsbanken/standardiserat-vardforlopp-maligna-lymfom-och-kronisk-lymfatisk-leukemi).

### 7.2 Utredning

För att ställa diagnos vid maligna lymfom krävs i första hand en kirurgisk biopsi. Materialet kan härröra från lymfkörtel, mjälte, tonsill, benmärg och annan vävnad. I de fall en punktionscytopatologisk undersökning givit misstanke om lymfom bör knivbiopsin omfatta den lymfkörtel eller motsvarande som befunnits vara patologisk. Vid indolent lymfom biopseras i första hand den mest snabbväxande eller största lymfkörteln. Vid generell lymfadenopati utan variation mellan lokaler, bör biopsin tas från hals eller axill; i andra hand från inguinala körtlar. Vid hårcellsleukemi ställs nästan alltid diagnosen genom benmärgsbiopsi.

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

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

## 7.3 Stadieindelning

### Rekommendation

För stadieindelning bör kontrastförstärkt CT av hals, thorax och buk utföras eller PET/CT av samma område, samt benmärgsbiopsi och benmärgsaspiration för immunhistokemi och/eller flödescytometri. (PET/CT rekommenderas dock inte vid andra indolenta lymfom än follikulära och lung-MALT.)

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

PET/CT rekommenderas som allmän standard i internationella riktlinjer för follikulärt lymfom [2, 3]. Follikulärt lymfom är en FDG-metaboliserande tumör och FDG-PET/CT detekterar fler engagerade lokaler än CT, vilket kan ha praktisk betydelse för patienter som har så liten spridning att de kan komma i fråga för kurativt syftande radioterapi. PET/CT är av särskilt värde om man misstänker transformation, eftersom diskordant FDG-upptag (högre på vissa platser) kan ge stöd åt misstanken och informera om bästa plats för biopsi [4].

Efter behandling är PET/CT bättre än CT på att förutsäga överlevnad och progressionsfri överlevnad [5]. PET/CT kan övervägas efter R-kemo till patienter som skulle kunna komma i fråga för intensifiering av behandling vid inadekvat metabol remission. Eftersom partiell remission är ett acceptabelt svar vid singel-rituximab, har PET/CT inte samma betydelse vid denna behandling. PET/CT ersätter inte benmärgsprov vid follikulärt lymfom [3].

Andra indolenta lymfom är inte alltid aktiva på FDG-PET och därför kan inte PET/CT rekommenderas som standardmetod vid dessa (se också under varje respektive diagnos).

Den rapporten från PET/CT-undersökningen bör beskriva eventuellt diskordant upptag och utformas i enlighet med 5-PS (Deauville-kriterierna) [2, 6]. PET/CT utan jodkontrast kan också övervägas till patienter som inte bör genomgå jodkontrastförstärkt CT.



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

1. oförklarad viktnedgång >10 % under de senaste sex månaderna
2. oförklarad feber med temperatur över 38°
3. oförklarade genomdränkande nattsvetteningar [7].

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

## 7.4 Övrig utredning

### Rekommenderade prover

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

Proverna fyller flera funktioner:

- Lågt Hb och lymfocytal >4/nl är prognostiskt ogynnsamma faktorer. Hb ingår dessutom i FLIPI och FLIPI-2 [8-10].
- TPK ger ett grovt mått på benmärgsfunktionen.
- Lever- och elektrolyt-/njurprover bör undersökas för att utreda allmän organfunktion och för att utesluta organpåverkan.
- LD ingår i FLIPI och  $\beta$ 2-mikroglobulin i FLIPI-2.
- Kraftigt förhöjt LD,  $\beta$ 2-mikroglobulin eller kalcium kan indikera transformerad sjukdom [11].
- CRP, SR och serum-elfores påvisar inflammatoriskt påslag samt identifierar eventuell M-komponent.
- Hepatit B-, C- och HIV-serologi bör göras vid allmän lymfomutredning, även om risken för just follikulärt lymfom inte verkar öka av dessa virus.
- Haptoglobin (i elforesen), Hb, LD samt bilirubin informerar huruvida hemolys föreligger.

## 7.5 Diagnosbesked

### Rekommendation

- Patienter ska få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds.
- Patienter bör få ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.
- Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad saklig information, helst tillsammans med kontaktsjuksköterska. Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre oro [[12](#), [13](#)].

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar.
- Ge praktisk information, t.ex. vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud kontakt med kurator vid behov.
- Bekräfta känslor. Känslor som att ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” bör bekräftas under samtalet.
- Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator vid behov.



- Var uppmärksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.

Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad han eller hon vet om diagnos och planerad behandling. Komplettera därefter med ytterligare information.

## 7.6 Omvårdnad och rehabilitering

### Rekommendation

- Alla patienter bör ha en utsedd kontaktsjuksköterska.
- Min vårdplan bör upprättas för varje patient.
- Man bör kartlägga social och kulturell situation, inklusive förekomst av minderåriga barn.
- Man bör skatta rehabiliteringsbehovet och ge stöd och behandling efter behov.

För mer information, se [Kapitel 22 Omvårdnad och rehabilitering](#).

## KAPITEL 8

# Patologi

### 8.1 Vävnad för diagnostik

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

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

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

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

Information om provtagning finns på webbplatsen för Svensk förening för Patologi, KVASt gruppen i hematopatologi:

<https://svfp.se/kvast/hematopatologi/kvast-dokument/>





## 8.2 Morfologi

### 8.2.1 Follikulärt lymfom

Klassificeringen och till dels benämningen av follikulära lymfom skiljer sig åt mellan de båda klassifikationer som publicerades 2022; ICC 2022 [14] och WHO 2022 [15]. Eftersom det föreligger två konkurrerande klassifikationer sker diagnostiken tills vidare enligt WHO 2016.

Gradering av follikulära lymfom sker enligt WHO 2016 och baseras på centroblasträkning och angivande av follikularitet (andelen vävnad med follikulärt och diffust växtsätt) i material från kirurgisk biopsi. Mellannålsbiopsi och cytologiskt material är inte tillräckligt för gradering och bedömning av follikularitet. Graderingen ska baseras på antalet centroblaster/high power field (hpf). Räkningen av centroblaster ska ske i minst 10 folliklar.

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

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

Follikularitet anges i procent:

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

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

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

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

#### **8.2.1.1 Immunfenotyp**

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

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

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

Primärt kutant follikelcentercellslymfom saknar oftast Bcl-2-uttryck.

#### **8.2.1.2 Genetik**

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

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



### 8.2.1.3 Varianter

Variant	Handläggning
Pediatriiskt follikulärt lymfom (BCL-2, t(14;18), grad 3	Berörs ej i detta vårdprogram
Primärt duodenalt follikulärt lymfom	Se <a href="#">avsnitt 10.3.2 Primärt duodenalt follikulärt lymfom</a>
Andra extranodala follikulära lymfom (okulära adnexa, bröst, testis)	Handläggs som övrigt follikulärt lymfom
Intrafollikulär neoplasia (follikulärt lymfom in situ)	Se <a href="#">avsnitt 10.3.3 Follikulärt lymfom in situ (intrafollikulär neoplasia)</a>
Småcelligt blastiskt (små centroblaster) follikulärt lymfom med högt proliferationsindex (ej särredovisad variant i aktuell WHO-klassifikation)	Bedöms som aggressivt och behandlas som grad 3B
Primärt kutant follikelcenterlymfom	Se <a href="#">avsnitt 10.3.1 Primärt kutant follikelcenterlymfom</a> . Är en egen entitet och sorterar ej under follikulärt lymfom i WHO-klassifikationen.

[16]

## 8.2.2 Spleniskt marginalzonslymfom

Klassificering av marginalzonslymfom skiljer sig åt mellan de båda klassifikationer som publicerades 2022; ICC 2022 [14] och WHO 2022 [15]. Eftersom det föreligger två konkurrerande klassifikationer sker diagnostiken tills vidare enligt WHO 2016.

Morfologiskt ses i mjälten en infiltration av små till medelstora lymfocyter i både den röda och vita pulpan, med ett typiskt mönster av en central mörk zon av cytoplasmafattiga lymfocyter omgiven av en blekare marginalzon där lymfocyterna har rikligare cytoplasma. SMZL har ingen specifik immunfenotyp men cellerna är typiskt positiva för CD20, CD79a och BCL2 samt vanligen för IgM och IgD. Cellerna är negativa för CD10 och BCL6, CD5, CD23, BCL6 och cyklin D1 samt för LEF1, annexin A1 och CD43. Differentialdiagnostiken mellan SMZL och andra indolenta CD5-negativa lymfom är utmanande för patologen om inte mjältvävnad finns att tillgå. När lymfomcellerna återfinns i blodet har de vanligen små villi som kan underlätta diagnostiken. I benmärgen är infiltrationen ofta intrasinusoidal. En grupp av SMZL är CD5+ och karaktäriseras av lymfocytos och diffus infiltration i benmärgen.

SMZL saknar specifika translokationer. 30 % av SMZL har en heterozygot deletion i 7q. Mutationer i *NOTCH2* (25-30 % av fallen) och *KLF2* (10-40 % av fallen) är inte specifika för SMZL [16].

### 8.2.3 Nodalt marginalzonslymfom

Liknar morfologiskt lymfknotor involverade av MALT lymfom eller spleniska lymfom men **saknar** extranodal (borträknat benmärg) och splenisk sjukdom. D.v.s. om patienten har MALT lymfom eller spleniskt lymfom och lymfom i lymfknotor ska man i första hand misstänka spridning av MALT lymfom eller spleniskt lymfom.

Lymfknotor engagerade av NMZL har infiltration i marginalzoner runt folliklar som expanderar in i intrafollikulära områden och kan uppvisa follikulär kolonisering. Cellerna har marginalzonsutseende (centrocyt-lik, monocytoida B-celler), plasmaceller, fåtaliga större celler. Plasmacelldifferentieringen kan vara uttalad. I benmärgen ses interstitiellt, nodulärt eller paratrabekulär distribution och mer sällan intrasinusoidal infiltration.

Immunhistokemiskt är cellerna positiva för CD20, CD79a och kan vara positiva för CD43. CD23 uttrycks i c:a 30 % av fallen, CD5 är positivt i 15 %. Cyclin D1 är negativt och vanligtvis även CD10 och BCL6.

Genetiskt ses ibland trisomi 3 och ibland trisomi 18, ingen av dessa aberrationer är dock specifika. *MYD88* L265P mutation är sällsynt men har beskrivits [16].

### 8.2.4 MALT-lymfom

De neoplastiska cellerna finns i marginalzonen i anslutning till reaktiva B-cellsfolliklar och sprider sig intrafollikulärt och även till folliklarna (follikulär kolonisering). I epitelial vävnad infiltrerar de neoplastiska cellerna epitelet och bildar lymfoepiteliala lesioner. Cellerna har ett heterogent utseende med centrocytlika celler, monocytoida, cytoplasmarika celler och spridda immunoblaster och centroblastlika celler. I vissa fall ses markant plasmacelldifferentiering. Amyloid-depositioner kan förekomma. Spridning till lymfknotor kan förekomma. Cellerna är positiva för CD20, CD79a, ofta för CD43. Vanligtvis är CD5, CD10 och CD23 negativa. BCL6 är negativt.

Genetiskt ses ofta trisomi 3 och ibland trisomi 18, ingen av dessa aberrationer är dock specifika för MALT lymfom. Ett flertal translokationer har beskrivits och varierar i frekvens i olika primära sjukdomslokaler. Gastriska och



intestinala fall med t(11;18)(q21;q21) har beskrivits vara resistent mot *H. pylori* eradication. *MYD88* L265P mutation har beskrivits i 6-9 % av fallen [16].

### 8.2.5 Klassisk hårcellsleukemi

Diagnosen sker bäst i benmärgsbiopsi då cellerna är svåra att aspirera ut pga retikulinfibros. I benmärgen finns ett interstiellt eller diffus infiltrat av små, cytoplasmrika lymfocyter som ligger på visst avstånd från varandra. I utstryk ses håriga lymfocyter. I vissa fall är benmärgen hypocellulär vilket kan misstas som aplastisk anemi. Cellerna är positiva för CD20, CD22, CD11c, CD103, CD25, CD123, CD200, TBX21, Annexin A1 (specifik för HCL) och TRAP och kan vara svagt positiva för cyclin D1. CD10 är positivt i 10-20 % av fallen och CD5 i 0-2 %.

Klassisk hårcellsleukemi har *BRAF* V600E mutation. *BRAF* V600E negativa fall karaktäriseras av IGHV4-34 användning och har *MAP2K1* mutationer.

### 8.2.6 Spleniskt B-cellslymfom/leukemi, oklassificerbart

Flera varianter finns. Klassificeringen och benämningen av dessa skiljer sig åt mellan de båda klassifikationerna som publicerades 2022; ICC 2022 [14] och WHO 2022 [15]. Eftersom det föreligger två konkurrerande klassifikationer sker diagnostiken tills vidare enligt WHO 2016.

- 1) Spleniskt lymfom med diffust engagemang av mjältens röda pulpa (SDRPL) växer diffust i mjältens röda pulpa och i benmärgens sinusoider och engagerar även perifert blod. Cellerna är små B-lymfocyter med villösa cytoplasmiska utskott. Diagnosen är svår att fastställa utan tillgång till splenektomipreparat. Immunhistokemiskt är cellerna positiva för CD20, DBA44 (CD72) och IgG. IgD, Annexin A1, CD25, CD5, CD103, CD123, CD11c, CD10, CD23 och cyclin D1 är negativa.  
Genetisk analys har visat *CCND3* mutationer i en del fall. Mutationer i *NOTCH1*, *MAP2K1* och *TP53* har associerats med sämre prognos.
- 2) Hårcellsleukemivariant (HCL-v). Skiljer sig från HCL genom att debutera med leukocytos och normala monocyter. Cellerna är större än vid HCL, uppvisar nukleoler och kan ha ett blastiskt utseende. Immunfenotypen liknar HCL men CD25, Annexin A1, TRAP, CD200 och CD123 saknas.  
Mutationer i *MAP2K1* har beskrivits. *BRAF* V600E mutation saknas.

## KAPITEL 9

# Multidisciplinär konferens

Multidisciplinär konferens används ofta vid handläggningen av solida tumörer (t ex att behandling planeras mellan onkolog, radiolog och kirurg) och har därför inkorporerats som en egen rubrik i RCC:s vårdprogram. Denna typ av konferens saknar dock betydelse vid behandlingen av indolenta lymfom som handläggs ”unidisciplinärt” av lymfomläkare (behandlande onkolog eller hematolog).



## KAPITEL 10

# Folikulärt lymfom

### 10.1 Bakgrund och orsaker

Folikulärt lymfom är det vanligaste indolenta nodala lymfomet, och utgör omkring 15 % av alla lymfom. Den högsta incidensen finns i Nordamerika och Västeuropa [17]. I Sverige insjuknar drygt 250 nya patienter varje år [18]. Sjukdomen är ovanligare i övriga delar av världen och i Nordamerika drabbas vita dubbelt så ofta som svarta eller asiatiska amerikaner [19]. I Sverige är medianåldern vid diagnos 65 år men patienter i alla åldrar insjuknar [18]. Till skillnad från övriga lymfom drabbar folikulärt lymfom lika ofta kvinnor som män [18, 20].

Sjukdomen stadiindelade liksom de flesta andra lymfom i enlighet med det system som föreslogs vid Ann Arbor-konferensen 1971 [7]. Vid diagnos uppvisar majoriteten både perifert och centralt lymfkörtelengagemang och ungefär två tredjedelar Ann Arbor stadium III eller IV [18, 21]. Benmärgsengagemang vid diagnos ses hos ungefär 40 procent av patienterna [21, 22]. I sällsynta fall finns folikulärt lymfom primärt i extranodal vävnad såsom hud, tolvfingertarm, äggstockar, bröst och testiklar [17].

Eftersom indolent folikulärt lymfom (WHO-grad 1, 2 och 3A) anses obotligt [17], behandlas patienter med spridd sjukdom endast om sjukdomen ger symtom eller växer. Sjukdomen är nyckfull och karaktäriseras av goda behandlingssvar och upprepade återfall, samtidigt som vissa patienter aldrig behöver behandlas. Den individuella överlevnaden efter diagnos är mycket varierande: från mindre än ett år till mer än 40 år. Emellertid har den genomsnittliga överlevnaden kraftigt förbättrats sedan rituximab infördes i primärbehandlingen.

Under 1990-talet var medianöverlevnadstiden nio år efter diagnos [23]. I dag går inte medianöverlevnadstid att beräkna, men sedan 2003 är tioårsöverlevnaden respektive den relativa tioårsöverlevnaden för svenska patienter följande:

- yngre än 50 år: 90 % och 92 %
- 50–59 år: 78 % och 83 %

- 60–69 år: 68 % och 78 %
- 70 år och äldre: 32 % och 64 %
- Totalt: 59 % och 76 % [18].

Liksom vid övriga lymfom ses en ökad risk för follikulärt lymfom hos människor med autoimmuna sjukdomar, nära släktskap till andra lymfompatienter och lösningsmedelsutsatta yrken [24, 25]. I motsats till de flesta andra lymfom uppvisar rökare något ökad risk [26]. Patienter med follikulärt lymfom har också högre risk att utveckla andra cancerformer [27]. Ingen av dessa statistiska associationer har praktisk klinisk betydelse, men rökare anmodas till rökstopp. Immunsuppression p.g.a. HIV eller njurtransplantation ökar inte risken för follikulärt lymfom [28].

En kromosomal translokation i en pre-B-cell i benmärgen förmodas vara det första steget i utvecklingen mot follikulärt lymfom: translokation t(14;18)(q32;q21) innebär överuttryck av det anti-apoptotiska proteinet BCL-2 vilket skyddar cellen mot apoptos [29]. Denna premaligna cell utvecklas normalt och migrerar till ett germinalcentrum (follikelcentrum) i en lymfkörtel. Bara var fjärde normal B-cell överlever antigensselektionen i germinalcentrumet, men cellen med t(14;18) svarar sämre på apoptossignaler, vilket innebär en långsam ackumulering av långlivade t(14;18)+ B-celler [30]. Ett fåtal B-celler med t(14;18) kan påvisas hos mer än hälften av alla friska vuxna [31]. Den premaligna cellens elakartade omvandling till ett manifest follikulärt lymfom sker således ytterst sällan (och förmodas kunna inträffa årtionden efter uppkomsten av den premaligna cellen) och äger rum i germinalcentrumet, varvid en t(14;18)+ B-cell förvärvar ytterligare karyotypi- eller punktmutationer [30, 32, 33]. Den follikulära lymfomcellen behåller flera egenskaper från den normala germinalcentrum-B-cellen, såsom class switch och somatisk hypermutering [33, 34] samt fortsatt kommunikation och beroende av närliggande T-celler och follikulära dendritiska celler (FDC) [35].

## 10.2 Kliniska prognosfaktorer

### Rekommendation

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

### 10.2.1 FLIPI

Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) från 2004 identifierade ett antal oberoende kliniska variabler som förutsade överlevnaden





hos patienter med follikulärt lymfom. Indexet grundar sig på patienter som insjuknat mellan 1985 och 1992 [8].

Fem ogynnsamma faktorer valdes ut:

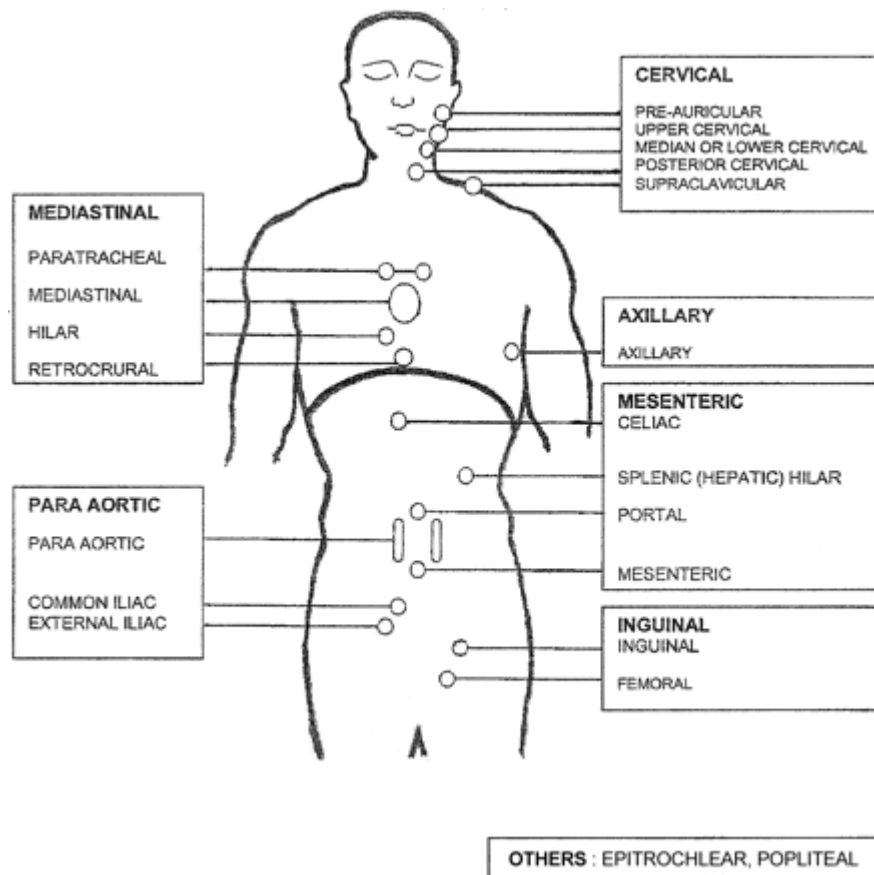
1. Ålder > 60 år
2. Stadium III–IV
3. Hb < 120 g/L
4. Antal engagerade lymfkörtelstationer > 4
5. LD > övre referensområdesgränsen

Lymfkörtelstationerna beskrivs i figuren nedan.

FLIPI delade upp populationen i tre lika stora grupper med stor skillnad i tioårsöverlevnad: lågrisk (0–1 faktorer) 71 %, mellanrisk (2 faktorer) 51 % och högrisk (3–5 faktorer) 36 % [8]. Det har visat sig att FLIPI även fungerar väl när det använts efter introduktionen av rituximab samt vid återfall [36].

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

### Lymfkörtelstationer enligt FLIPI



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

### 10.2.2 FLIPI-2

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

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

Det ursprungliga FLIPI används i mycket större omfattning än FLIPI-2 även om jämförelser visat att FLIPI-2 är väl så bra för förutsäga både PFS och total överlevnad [2]. FLIPI-2 torde dessutom vara lättare att använda för dagligt



kliniskt bruk eftersom det använder ett enda röntgenmått i stället för antal engagerade lymfkörtelstationer [37].

### 10.2.3 PRIMA-PI eller $\beta$ 2-mikroglobulin samt LD

Prima-PI togs fram från PRIMA-studien i vilken man kunde visa att patienter med  $\beta$ 2-mikroglobulin  $> 3$  mg/l före behandling hade dålig PFS efter R-kemo + R-underhåll [38]. Också vid R-singelbehandling är  $\beta$ 2-mikroglobulin kopplat till sämre svar och kortare PFS [39]. Man måste beakta att högt  $\beta$ 2-mikroglobulin också ses vid dålig njurfunktion, vilket kan påverka tolkningen av PFS-kurvor. Ett LD  $\geq 1,5$  x övre normalgränsen är också kopplat till dålig respons vid singel-rituximab [40]. Dessutom har högt LD associerats till stor risk för tidigt återfall efter R-bendamustin [41].

### 10.2.4 POD24 och EFS24

POD24 (progression of disease inom 24 månader efter start av primärbehandling) samt EFS24 (event-free survival 24 månader efter start av primärbehandling) verkar vara en valid surrogatmarkör för långtidsöverlevnad (både OS och PFS), både efter R-kemo och R, [42, 43] men är formellt ingen prognosfaktor.

### 10.2.5 Övrigt prognostiskt

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

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

### 10.2.6 Prognosfaktorer som inte är i bruk

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

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

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

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

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



sämre sjukdomsfri överlevnad och höga nivåer av IL-2R och cytokinerna, IL-1RA, IL-12 och CXCL9 [68].

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

Det enskilt största hotet mot patientens liv och hälsa är transformation till aggressivt B-cellslymfom, vilket drabbar cirka 20–30 % av patienterna under de första tio åren (årlig risk 2-3 %) [11, 72-75]. Det finns inga etablerade prediktorer för transformation. Risken har rapporterats öka med högt stadium [11, 72], LD [72], FLIPI [72], ålder [72], bulkig och extranodal sjukdom [76] och vaksam expektans [72, 75]. I en annan studie rapporterades dock att vaksam expektans minskade risken för transformation [76]. I ytterligare en annan studie minskades risken av tidig behandling med singel-rituximab [75].

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

## 10.3 Speciella former

### 10.3.1 Primärt kutant follikelcenterlymfom

Detta lymfom, som också har de äldre benämningarna ”Crostitis lymfom” och ”dorsalt retikulohistiocytom”, är ett B-cellslymfom med neoplastiska folliklar som oftast presenterar sig som ljusröda tumörer utan sår, på skalpen och ryggsidan av bålen. Även om primärt kutant follikelcenterlymfom är det vanligaste primärt kutana B-cellslymfomet är det betydligt mer sällsynt än follikulärt lymfom. Sjukdomen är en egen entitet och sorterar inte under follikulärt lymfom enligt WHO [87].

Follikulära lymfom kan också sitta enbart i huden och man bör skilja dessa (liksom diffust storcelligt B-cellslymfom av bentypp) från primärt kutana

follikelcenterlymfom. Förutom den kliniska bilden särskiljer sig primärt kutana follikelcenterlymfom genom att de immunhistokemiskt oftast är BCL-2-negativa.

För utredning och behandling se [Nationellt vårdprogram för hudlymfom](#).

### 10.3.2 Primärt duodenalt follikulärt lymfom

Liksom andra follikulära lymfom är duodenalt follikulärt lymfom positivt för BCL-2 och t(14;18) [88]. Mikroskopiskt finns inga stora olikheter jämfört med andra follikulära lymfom, och det klassas inte som en egen entitet av WHO. Tillståndet är sällsynt och den kliniska erfarenheten av det är störst i länder med gastrokopiska screening-program för ventrikelcancer (således är ungefär 50 % av alla rapporterade fall japanska). Det talar för att primärt duodenalt follikulärt lymfom är ytterst stillsamt (endast 15 % av patienterna har symtom vid diagnos i Japan) [89]. I andra länder där gastroskopi utförts på annan indikation är självklart andelen symtomatiska patienter betydligt högre (78 %) [89].

Primärt duodenalt follikulärt lymfom är nästan alltid (93 %) begränsat till tarmslemhinnan. Dödligheten och fallen av progression i primärt duodenalt follikulärt lymfom är ytterst ringa. Man har aldrig lyckats påvisa någon överlevnadsvinst med att behandla lokaliserad sjukdom (varken med cytostatika, antikroppar eller lokal strålning), även om sjukdomen svarar på samma behandling som ges vid follikulärt lymfom [88-90]. Rekommendationen är därför vaksam expektans; sjukdomen bör endast behandlas om den ger symtom eller tydligt progredierar.

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

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

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



### 10.3.4 Follikulärt lymfom grad 3B

Follikulärt lymfom grad 3B definieras av solida centroblastförband ( $> 15$  intrafollikulära centroblaster i sjuk utan mellanliggande centrocyter). Det är ett aggressivt men botbart B-cellslymfom och handläggs som ett aggressivt B-cellslymfom, inte som en indolent sjukdom. Detsamma gäller fall som är en blandning av grad 3B och annat aggressivt B-cellslymfom [22].

## 10.4 Primärbehandling

För utformning av enskilda regimer hänvisas till [nationella regimbiblioteket](#). [91]

Överväg om det finns någon klinisk prövning för patienten.

### 10.4.1 Behandlingsindikationer

#### Rekommendation

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

Behandlingsindikationer:

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

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

GELF-kriterierna anger följande behandlingsindikationer för follikulära lymfom:

- bulk > 7 cm
- $\geq 3$  engagerade lymfkörtelstationer med vardera lymfkörtelförstoring om  $\geq 3$  cm
- förekomst av B-symtom
- betydande mjältförstoring eller cytopenier i blodet (LPK < 1.0/nl eller trombocyter < 100/nl)
- pleuravätska eller ascites
- leukemiserat lymfom > 5/nl
- lymfomorsakat försämrat WHO-status  $\geq 1$  [92].

#### 10.4.2 Primärbehandling av lokaliserad sjukdom (stadium I och begränsat stadium II)

##### Rekommendation

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

För patienter med lokaliserad sjukdom, traditionellt stadium I och II som kan inkluderas i ett strålfält, ges strålbehandling i botande syfte. Notera att PET/CT bör göras för att verifiera att det verkligen rör sig om begränsad utbredning innan man beslutar om strålning.

En randomiserad studie har visat att 24 Gy (2 Gy x 12) är lika verksamt som 40 Gy (2 Gy x 20) avseende behandlingssvar och progress inom behandlingsområdet. [93]. Eftersom follikulärt lymfom kan vara ytterst strålkänsligt har även 24 Gy (2 Gy x 12) jämförts med 4 Gy (2 Gy x 2). Lågdos strålbehandling (2 Gy x 2) är en effektiv behandling, men den högre stråldosen gav bättre lokal kontroll och en längre remission varför denna dosen bör användas vid lokaliserad sjukdom. Som palliation är dock 2 Gy x 2 en utmärkt och enkel behandling som också kan upprepas. [94].

Exspektans kan inte rekommenderas, då en retrospektiv amerikansk studie visat bättre överlevnad hos strålbehandlade patienter [95]. Man räknar med att ungefär hälften av patienterna med begränsad sjukdom botas med lokal strålningbehandling. [96]. Det finns dock en studie som kan motivera användandet av vaksam exspektans när det är indicerat, t.ex. vid graviditet. Den visade goda resultat av enbart kirurgi för patienter med stadium I.





**Om strålbehandling:** Eftersom strålbehandlingen ges som enda behandling och inte i kombination med cytostatika kan man överväga en något större clinical target volume (CTV) för att även täcka in eventuell mikroskopisk sjukdom. Detta innebär att även normalstora körtlar i närheten av gross tumor volume (GTV) inkluderas i CTV.

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

#### Rekommendation

Vaksam exspektans (++++)

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

I litteraturen finns inget som tyder på att patienter som saknar behandlingsindikation skulle ha en överlevnadsvinst av tidig behandlingsstart. Alltså kan man med fördel avvakta med behandling tills en behandlingsindikation uppträder. Det finns randomiserade studier både före [97] och efter [98] införandet av rituximab som inte visar någon överlevnadsfördel av att behandla asymtomatiska patienter med spridd sjukdom. En av studierna visade dessutom att 40 % av alla patienter över 70 år som vid diagnos saknade behandlingsindikation aldrig behövde någon behandling utan att de dog av andra orsaker än sitt lymfom. Spontan remission ses också hos upp till 20 % av patienterna som följs med vaksam exspektans [99].

### 10.4.4 Primärbehandling av spridd sjukdom med behandlingsindikation

#### Rekommendation

- Behandling i lämplig klinisk prövning eller
- Singel-rituximab, 4 veckovisa infusioner och vid behandlingssvar (minor response eller bättre) ytterligare 4 infusioner, 12 veckor efter start (+++) eller
- R-bendamustin x 6 (++++ ) eller
- R-CHOP-21 x 6 (++++), följt av rituximabunderhåll varannan månad i 12 doser (+++) eller
- R2 (rituximab + lenalidomid; se nedan för dosering) (++++)
- Vid aggressiv klinik eller organpåverkan som kräver prompt tumörreduktion bör R-kemo ges (R-bendamustin eller R-CHOP).

Rituximab intravenöst ges alltid som 375 mg/kvm, både ensamt och i kombination.

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

I Sverige ges ofta behandling med enbart rituximab, i syfte att helt undvika cytostatika. I en nordisk studie var 33 % av patienterna fortfarande i remission efter i median fem års uppföljning; för patienter som uppvisade gott behandlingssvar redan efter 4 infusioner var siffran 42 % [\[100\]](#). Liknande goda resultat efter singel-rituximab har publicerats av den schweiziska SAKK-gruppen [\[101\]](#). Ungefär 70 % av patienterna uppvisar minst partiell remission (PR) efter singel-rituximab. En samlad uppföljning efter 10 år av patienter som initialt fått antikroppar utan cytostatika visade en jämförbar överlevnad med PRIMA-studien och 38 % av patienter med follikulärt lymfom hade ännu inte fått någon kemoterapi [\[42\]](#). Rituximab ges i 4 veckovisa doser och interimutvärdering bör ske c:a 8-12 veckor efter behandlingsstart, vid CR, PR eller minor response (MR) fortsätts med ytterligare 4 rituximabdoser, veckovis eller månadsvis.

För patienter som inte svarar på singel-rituximab kan man invänta ett sent svar (se också rituximab-refraktäritet, nedan).

R-bendamustin ger en kort total behandlingstid. I en randomiserad studie med R-bendamustin utan underhållsbehandling med rituximab hade patienterna efter en mediantid på drygt sju års ännu inte nått snittiden till nästa behandling. R-bendamustin var överlägset R-CHOP i en studie [\[102\]](#) och likvärdigt i en annan [\[103\]](#). R-bendamustin har annan toxicitet än R-CHOP (ej håravfall, mindre hjärttoxicitet men oftare djupare benmärgsstamcellsskada). Standarddosen för Bendamustin är 90 mg/m<sup>2</sup> dagligen i två dagar men kan till sköra patienter reduceras till 70 mg/m<sup>2</sup>. Det finns visst stöd för att enbart ge 4 kurer R-Bendamustin till patienter som tidigt uppnår CR, vilket kanske särskilt kan övervägas till skörare patienter [\[104\]](#).

R-CHOP är överlägset CHOP utan rituximab [\[105\]](#). Progressionsfri överlevnad (PFS) kan förlängas efter behandling med R-CHOP genom underhållsbehandling med rituximab varannan månad. Median PFS är 10,5 år hos de som fick underhållsbehandling och 4,1 år hos dem som inte fick det. Rituximab-underhåll kan således ges efter R-CHOP även om ingen skillnad i totalöverlevnad ses (80 % efter 10 år i båda armarna) [\[106\]](#).



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

Efter singel-rituximab är återbehandling med rituximab vid tidigt återfall lika framgångsrik som underhållsbehandling med rituximab, varför underhållsbehandling inte rekommenderas i dessa fall [107].

Lenalidomid kombinerat med rituximab (R2) har visat sig ge bättre PFS än enbart rituximab i bl a den nordisk-schweiziska studien SAKK 35/10 [108] och i RELEVANCE-studien [109] verkade R2 i en annan dosering likvärdigt med R-CHOP och R-Benda, även vid 6 års uppföljning [110]. Dock har R2 inte givit bättre OS än R eller R-kemo. R2 kan således ges i enlighet med SAKK 35/10: rituximab 4 doser veckovis, kombinerat med lenalidomid 15 mg som startas 2 veckor före rituximab och avslutas 2 veckor efter sista rituximabdos, utvärdering efter 8-12 veckor och vid minst MR, fortsättes med en likadan behandlingsomgång. R2 kan också ges i enlighet med RELEVANCE, där behandling gavs i 28-dagarscykler med rituximab dag 1, 8, 15, 22 i cykel 1, därefter dag 1 i cykel 2-6 och därefter underhållsbehandling var 8:e vecka i 12 cykler. Lenalidomid 20 mg dag 2-22 i 6 cykler, därefter 10 mg dag 2-22 i ytterligare 12 cykler. Radiologikontroll rekommenderas före start av cykel 4 samt före start av underhållsbehandling. Lenalidomid bör dosreduceras vid njurpåverkan (10 mg vid GFR 30-60) och vid cytopenier bör man också sänka dosen (samt ge tillväxtfaktorer). Preparatet kan behövas seponeras om det ger för stora besvär. Lenalidomid är teratogent (absolut icke till gravida och fertila av båda könen måste använda preventivmedel) och trombogent (trombosprofylax rekommenderas enligt lokala rutiner med t ex NOAK, lågmolekylärt heparin eller acetylsalicylsyra). Lenalidomid ges med fördel som kvällstablett.

Vid aggressivare klinik eller organpåverkan som kräver snabb tumörreduktion är singel-rituximab tveksamt. I stället rekommenderas R-bendamustin eftersom man därmed sparar antracyklinutrymmet för behandling vid en eventuell framtida transformation. Hos patienter med sjukdom som ter sig kliniskt aggressiv bör transformation misstänkas. Här kan PET/CT ge vägledning för biopsi [4]. Vid misstanke om transformation som inte kan verifieras rekommenderas R-CHOP.

R-CVP rekommenderas inte, eftersom studier där patienter får R-CVP visar sämre progressionsfri och allmän överlevnad än studier där patienter får singel-rituximab [100, 101, 111], även om direkta jämförelser saknas.

Gallium-studien [112, 113] visade bättre PFS för obinutuzumab-kemo än R-kemo (kemoterapi var bendamustin, CHOP eller CVP) följt av 2 års

underhållsbehandling med respektive antikropp. I studien framkom oväntade problem med fatal toxicitet, särskilt infektioner, under underhållsfasen, i synnerhet hos patienter som erhållit bendamustin. Därför rekommenderas fortfarande inte antikroppsbehandling efter bendamustin. Studien visade ingen skillnad mellan antikropparna i totalöverlevnad eller respons efter induktionsbehandling. Därför rekommenderas i dagsläget rituximab som CD20-antikropp i primärbehandling.

Metabol CR vid PET efter R-kemo är en stark prediktor för längre PFS, varför patienter som ej uppvisar metabol CR efter R-kemo eventuellt kan bli föremål för ytterligare behandling. Ny biopsi kan övervägas [5].

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

## 10.5 Återfall/progress

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

### 10.5.1 Lokalt symtomgivande återfall/progress

#### Rekommendation

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

Vid lokaliserade, symtomgivande återfall har strålbehandling goda resultat [114]. Även vid generellt återfall men endast en eller få symtomgivande lokal/-er, kan strålbehandling väljas, då oftast i den låga doseringen.



## 10.5.2 Behandlingskrävande återfall/progress inom 2 år efter rituximab utan cytostatika

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

#### Rekommendation

- Behandling i lämplig klinisk prövning eller
- CD20ak-bendamustin x 6 (++) eller
- CD20ak-CHOP-21 x 6 (++) eller
- CD20ak-lenalidomid (+++)
- Om god respons efter CD20ak-CHOP, underhållsbehandling med rituximab var tredje månad, åtta doser (+++).
- Om tillväxten/återfallet kommer inom 6 månader efter avslutad primär singel-rituximab föreligger rituximab-refraktäritet (se [avsnitt 10.7](#)) och obinutuzumab bör ges istället för rituximab enligt [avsnitt 10.5.4](#) (dock är autolog SCT ej indicerad för tidiga recidiv efter singel-rituximab).

R-bendamustin rekommenderas i första hand, härlett från Rummels studie vid primärbehandling [102]. Det saknas data för rituximab-underhåll efter bendamustin i återfallssituationen.

Efter R-CHOP bör underhållsbehandling med rituximab ges [115]. Randomiserade studier har visat bättre progressionsfri överlevnad efter tillägg av R-underhåll. I en meta-analys har man också sett en överlevnadsvinst [112], något som efter 10 år ej ännu setts i den randomiserade PRIMA-studien. Den regim som rekommenderas för rituximab-underhåll efter återfallsbehandling är en dos var 3:e månad i 2 år (8 doser). Observera att regimen skiljer sig från rituximab-underhåll efter primärbehandling där rekommendationen är behandling varannan månad (12 doser).

AUGMENT-studien [116] har god PFS och OS för rituximab-lenalidomid i recidivsituationen. Dosering i AUGMENT var rituximab dag 1, 8, 15, 22 i cykel 1, därefter dag 1 i 11 följande cykler (på 28 dagar) och lenalidomid 20 mg dag 1-21 i alla 12 cykler. För dosreduktion och trombosprofylax, se förklaring i [avsnitt 10.4.4](#).

Om återfallet kommer inom 6 månader efter avslutad primär- eller underhållsbehandling betraktas sjukdomen som rituximab-refraktär, och obinutuzumab skall då användas istället för rituximab (se [avsnitt 10.7](#)).

### 10.5.3 Behandlingskrävande återfall/progress mer än 2 år efter rituximab utan cytostatika

#### 10.5.3.1 Utan aggressiv klinik

##### Rekommendation

- Behandling i lämplig klinisk prövning eller
- Rituximab-lenalidomid (++++) eller
- Singel-rituximab (++) eller
- R-bendamustin (++)

AUGMENT-studien [116] har visat bättre PFS och OS för rituximab-lenalidomid (R2) än rituximab, vilket innebär att R2 enligt AUGMENT rekommenderas i första hand, särskilt om recidivet kommer tidigare snarare än sent; i samma situation kan även R-bendamustin övervägas. En betydande andel patienter med follikulära lymfom får mycket långa remissioner efter singel-rituximab-behandling. Denna behandling kan då upprepas enligt samma regim som vid primärbehandlingen.

#### 10.5.3.2 Med aggressiv klinik

##### Rekommendation

- Behandling i lämplig klinisk prövning eller
- R-bendamustin x 6 (++) eller
- R-CHOP-21 x 6 (++)
- Om god respons efter R-CHOP, underhållsbehandling med rituximab var tredje månad, åtta doser (++++)
- Rituximab-lenalidomid (++++)

För kommentarer se [avsnitt 10.5.2.1](#).



#### 10.5.4 Behandlingskrävande återfall/progress inom 2 år efter första linjens R-kemo

##### Rekommendation

- Behandling i lämplig klinisk prövning eller
- CD20ak-CHOP-21 om R-bendamustin i första linjen eller
- CD20ak-bendamustin om R-CHOP i första linjen (+++) eller
- CD20ak-lenalidomid (++++)
- Vid metabol CR, autolog SCT till biologiskt yngre patienter (++), övriga patienter med minst PR bör få CD20ak-underhållsbehandling i 2 år (++++), dock finns inte data för R-underhåll efter R-bendamustin.
- Om sjukdomen är CD20+ men rituximab-refraktär (se separat rubrik 9.7) bör CD20ak vara obinutuzumab, övriga patienter rituximab.
- Transformation bör uteslutas med ny biopsi, särskilt vid progress < 6 månader efter avslutad primär R-kemo.

Obinutuzumab i kombination med bendamustin till rituximab-refraktära har visat överlevnadsvinst jämfört med enbart bendamustin [117], och härlett från denna studie rekommenderas därför också tillägg av obinutuzumab till CHOP. AUGMENT-studien [116] har visat god OS och PFS med lenalidomid-tillägg till antikropp. Särskilt för äldre kan därför CD20ak och lenalidomid rekommenderas vid tidig svikt på R-kemo.

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

Underhållsbehandlingen ges i 2 år, var 3:e månad med rituximab eller varannan månad med obinutuzumab [115, 117]. I återfallssituationen ges underhållsbehandling också efter obinutuzumab-bendamustin eftersom dessa patienter med recidiverande sjukdom har dokumenterad överlevnadsvinst med underhåll med obinutuzumab [117]. R-bendamustin med efterföljande R-underhåll är en extrapolering från GADOLIN [117] samt EORTC [115] och R-underhåll efter R-Bendamustin har sålunda sämre evidens.

För diskussion angående autolog SCT, se [Kapitel 19 Stamcellstransplantation](#).

### 10.5.5 Behandlingskrävande återfall/progress mer än 2 år efter första linjens R-kemo

#### Rekommendation

- Behandling i lämplig klinisk prövning eller
- Vid stillsam klinik kan singel-rituximab övervägas (++) eller
- CD20ak-CHOP-21 om R-bendamustin i första linjen eller
- CD20ak-bendamustin om R-CHOP i första linjen (+++) eller
- CD20ak-lenalidomid (++++)
- Hos patienter med respons, CD20ak-underhållsbehandling i 2 år (++++), dock finns inte data för R-underhåll efter R-bendamustin.
- Om sjukdomen är CD20+ men rituximab-refraktär (se [avsnitt 10.7](#)) bör CD20ak vara obinutuzumab, övriga patienter kan ges rituximab.
- Ny biopsi rekommenderas.
- Överväg stamcellsskörd om remission uppnås.
- Autolog SCT kan övervägas för patienter med aggressiv klinik som uppnår metabol remission.

## 10.6 Behandling vid upprepade återfall och palliation

Överväg om det finns lämplig klinisk prövning.

Singel-rituximab kan övervägas vid stillsam klinik.

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

Remissionssyftande kombinationsbehandling med ny regim (t ex CD20ak kombinerad med Bendamustin, CHO(E)P, lenalidomid, IME, DHAP, DHAO/DHAX, IKE, GDP eller GemOx) och, om remission uppnås, konsolidera med autolog SCT (för indikationer, se [avsnitt 19.2.1](#)).

Idelalisib bör övervägas till patienter som fått återfall efter minst 2 linjer och som inte förväntas tolerera remissionssyftande immunokemoterapi [118]. Erfarenhet från senare PI3K-hämmare har visat att dosreduktion verkar minska de annars vanliga biverkningarna i denna preparatklass men med kvarstående klinisk nytta. Därför är det rimligt att om man uppnår respons efter en månads behandling, fortsätta med lägre doser idelalisib än vad FASS





rekommenderar. En sjundedel av kumulativ veckodos (kan t ex delas upp på tre dagar i veckan) har fungerat.

Allogen SCT bör starkt övervägas vid recidiv efter autolog SCT, liksom vid cytostatikrefraktär sjukdom (för indikationer, se [avsnitt 19.3.1](#)).

CAR-T-cellsbehandling på recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom har godkänts i USA samt i EU: tisagenlecleucel efter två eller flera linjer och axikabtagen-ciloleucel efter tre eller fler linjer av systemisk behandling. I skrivande stund är CAR-T-produkter inte prissförhandlade i Sverige för follikulärt lymfom, varför det inte kan rekommenderas. Det finns inga jämförande studier, men det är inte uppenbart att CAR-T-cellsbehandling skulle ge bättre PFS än autolog SCT.

Bispecifika antikroppar ligger något efter CAR-T i klinisk utveckling. I skrivande stund är ett preparat godkänt i EU men inte prissförhandlat i Sverige, och kan därför inte rekommenderas. Det finns inga jämförande studier, men som singelbehandling verkar bispecifika antikroppar ge ungefär samma PFS som CAR-T och autolog SCT.

CD19-antikroppar har använts i kombination med R2 och är under utveckling.

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

## 10.7 Rituximab-refraktäritet

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

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

## 10.8 Rituximab-biverkningar

### 10.8.1 Sen neutropeni (LON)

Efter kombinationsbehandling med rituximab och cytostatika förekommer ibland sen neutropeni ”late onset neutropenia” (LON). LON (neutrofiler  $< 1,0/\text{nl}$ ) har diagnosticerats hos 10–20 % av alla behandlade patienter. Mediantiden för debut av LON är 3 månader (1–6 månader) efter avslutad behandling.

LON är oftast ofarligt och spontant övergående [98]. Om grav neutropeni uppträder ( $<0,2/\text{nl}$ ) rekommenderas enstaka doser med G-CSF (+).

### 10.8.2 Rituximab-inducerade interstitiella lungförändringar (R-ILD)

Enstaka fall av interstitiella lungförändringar har rapporterats i samband med rituximab. Om progredierande andfåddhet uppstår utan infektion/lungembolism bör behandlingen med rituximab avbrytas och högdos steroider ges [99] (+).

### 10.8.3 Progressiv multifokal encefalopati (PML)

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

De immunologiska effekterna av långvarig rituximabbehandling bör också beaktas: man får inget antikroppssvar på vaccination under och flera månader efter rituximabbehandling och efter en tid inträder ofta hypogammaglobulinemi och benägenhet till luftvägsinfektioner. Allvarliga eller upprepade infektioner är ett fullgott skäl att avbryta rituximab-underhåll.



## KAPITEL 11

# Marginalzonslymfom – översikt

### 11.1 Inledning

Marginalzonslymfom (MZL) är en grupp lymfom med sitt ursprung från B-lymfocyter belägna i den så kallade marginalzonen i den sekundära lymfoida follikeln. Marginalzonen är prominent i lymfatisk vävnad som kontinuerligt exponeras för yttre antigen t ex mjälten, mucosa-associerad lymfatisk vävnad och mesenteriska lymfkörtlar. I WHO-klassifikationen återfinns tre olika MZL-entiteter med olika diagnostiska kriterier, olika klinisk presentation och olika behandlingsstrategier: extranodala lymfom (MALT), nodalt MZL (NMZL) samt spleniskt MZL (SMZL). Den genetiska kopplingen mellan dessa tre entiteter är fortfarande oklar. En gemensam faktor är att lymfomutvecklingen antas drivas av en kronisk inflammation som i sin tur kan vara orsakad av mikroorganismer eller autoimmun sjukdom. Handläggningen av de olika formerna av MZL beskrivs i separata kapitel ([Kapitel 12](#), [Kapitel 13](#) och [Kapitel 14](#)), och i detta kapitel ges endast förslag för hur man handlägger hepatit C-associerade ([avsnitt 11.2](#)) samt besvärliga fall av MZL oavsett underform ([avsnitt 11.3](#)).

### 11.2 Hepatit-C-associerade marginalzonslymfom

Hepatit C-infektion kan bidra till uppkomst av MZL och behandling av infektionen kan ge remission av lymfomet [[119](#)]. SMZL, NMZL och MALT har associerats med hepatit C. Det är vanligare vid MALT i hud, spottkörtlar och orbita än vid övriga MALT-lymfom. Det finns data som tyder på att aktiv infektion gör lymfomet mer svårbehandlat. Behandling av Hepatit C hos patienter med lymfom har vidare rapporterats följas av en hög frekvens av CR med avseende på lymfomet. Behandling av påvisbar hepatit C hos patienter med MZL bör därför ges som första behandling och start av lymfombehandlingen kan med fördel vänta [[119](#)].

## 11.3 Multipla och besvärliga recidiv av marginalzonslymfom

Överväg behandling i lämplig klinisk prövning.

Systemiska multipla recidiv av MZL är vanligast vid nodal typ, men den här texten gäller också multipla och besvärliga recidiv av spleniska och extranodala MZL.

Liksom vid andra indolenta lymfom är biopsi viktigt, för att utesluta eller bevisa transformation och för att kunna påvisa andra prognostiska och prediktiva förändringar (t ex CD20-positivitet, p53-positivitet, MYD88-positivitet, et cetera).

Vid transformation (se [Kapitel 18](#)) skall alltid autolog SCT övervägas. Autolog SCT bör också övervägas vid multipla recidiv (samt vid tidigt första recidiv av NMZL) (se [Kapitel 19](#)). Allogen SCT kan övervägas vid recidiv efter autolog SCT, eller vid cytostatika-refraktär sjukdom som svarar på nya läkemedel (se [Kapitel 19](#)).

Strålbehandling med 4 Gy (2 Gy x 2 fraktioner) är ofta lämpligt för att lindra lokala besvär. Biverkningar av en sådan behandling är mycket milda och övergående varför större volymer kan behandlas.

Har patienten tidigare erhållit framgångsrik systemisk behandling med rituximab, kan denna upprepas. Recidiv efter R-Bendamustin kan behandlas med R-CHOP, men R-Bendamustin kan upprepas om R-CHOP inte går att ge. Även tyngre regimer som R-DHAP, R-DHAO, R-IKE, R-IME kan användas.

Om cytostatika bedöms vara av begränsad nytta bör andra läkemedel övervägas. Ibritinib är registrerat på indikationen MZL i USA (men inte i Europa) och PFS i en fas 2 studie var c:a 65% vid 12 månader [\[120\]](#). Andra BTK-hämmare har också visat nytta vid MZL, t ex zanubrutinib med PFS 83 % på 15 månader [\[121\]](#) och akalabrutinib med PFS 67% på 12 månader [\[122\]](#).

Lenalidomid och rituximab har visat sig förlänga OS hos patienter med follikulära lymfom och det finns en mindre behandlingsserie av MALT-lymfom, som uppvisade 80 % OR givet med lenalidomid med rituximab i 6 till 8 cykler [\[123\]](#).

Venetoklax har fungerat vid MZL med median PFS på 21 månader [\[124\]](#).



En annan möjlighet är PI3K-hämmare (idelalisib, duvelisib, copanlisib, parsaklisib, zandelisib) som liksom ibrutinib påverkar B-cellsreceptorsignalering nedströms. De flesta PI3K-hämmare är dock behäftade med mer biverkningar än ibrutinib [125-128]. Allogen SCT bör övervägas vid kemoterapi-resistenta recidiv som svarar på icke-kemoterapeutisk sviktbehandling.

Även vid MZL pågår studier där man prövar CAR-T-cellsbehandling, bispecifika antikroppar och CD19-antikroppar.

## 11.4 Transformation av marginalzonslymfom

Se [Kapitel 18 Transformation](#).

## KAPITEL 12

# Nodalt marginalzonslymfom

### 12.1 Bakgrund och orsaker

NMZL är en mindre vanlig form av MZL, ca 10 % av alla MZL och < 2 % av alla lymfom [129]. Medianålder vid diagnos är mellan 50–60 år [130].

NMZL är ett indolent lymfom och har en liknande klinik som follikulärt lymfom (FL) och småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL), dvs. med engagemang av perifera lymfkörtlar, lymfkörtlar i thorax och i buken [129, 131]. B-symtom och cytopenier är ovanliga, men kan förekomma. Vid diagnosen är det viktigt att bedöma engagemang av mjälten och andra organ för att skilja mellan olika former av MZL [131]. NMZL kan ge frekventa återfall i lymfkörtlar och mer sällan med extranodalt engagemang. Prognosen är tämligen god med 5 års OS mellan 55 och 96 % [131, 132]. Det finns en möjlig association mellan Hepatit C-virusinfektion och NMZL [133–135]. Kryoglobulin kan förekomma vid samtidig HCV-infektion. M-komponent av IgM-typ kan påvisas i ca 10 % av patienter [129]. Det finns även beskrivet viss association med autoimmuna sjukdomar som SLE, Hashimoto tyroidit, hemolytisk anemi, myastenia gravis, atrofisk gastrit, reumatoid artrit och Sjögrens syndrom [131]. Translokationen t(11;18)(q21;q21) som är typiska för MALT förekommer inte vid NMZL. Histologiskt talar sammanhängande sjuk av blaster och Ki67-positivitet i >30 % för mer aggressiv sjukdom.

Transformation till DLBCL uppges ske i 15 % i en studie med en median uppföljningstid på 4,5 år [136].

### 12.2 Prognosfaktorer

Det finns inte något specifikt prognostiskt system för NMZL. FLIPI har använts i olika studier och verkar ha ett prognostiskt värde men inget som kan användas för kliniska beslut [129]. Förhöjt LD kan indikera något sämre prognos och transformation till aggressivt lymfom bör uteslutas [137].



## 12.3 Särskilda aspekter vid utredning av NMZL

NMZL utreds som follikulärt lymfom, se [Kapitel 7 Diagnostik](#). FDG-PET har ingen plats i diagnostiken då tumörcellerna sällan tar upp FDG [138, 139]. Vid misstanke om transformation till aggressivt lymfom kan dock FDG-PET vara av värde.

## 12.4 Primärbehandling

### Rekommendation

- Om samtidig hepatit-C-infektion, i första hand specifik infektionsbehandling i samråd med infektionsspecialist. Detta kan ge remission utan ytterligare behandling.
- Övriga patienter behandlas som follikulärt lymfom (se [avsnitt 10.4](#)): för begränsad sjukdom lokal strålbehandling 24 Gy (2 Gy x 12 fraktioner), för generell sjukdom rituximab eller R-Bendamustin. Dock rekommenderas inte R-CHOP som primärbehandling för NMZL.

Indikationer för behandling anses vara desamma som för follikulärt lymfom (se [avsnitt 10.4.1](#)). Eftersom NMZL är relativt ovanligt finns det inga standardiserade behandlingsrekommendationer. Ovanstående rekommendationer baseras på resultat från olika studier för indolenta lymfom som inkluderat MZL och en mindre andel NMZL [102, 140, 141]. Vid behandlingsindikation är det av stort värde att försöka inkludera patienter i studier.

I en retrospektiv studie var användning av radioterapi associerad med 5- och 10-års överlevnad 87 % and 69 % respektive jämfört med 78 % och 54 % vid icke-radioterapi [140]. I Rummels studie gav R-bendamustin 70 månaders men R-CHOP-21 endast 32 månaders progressionsfri överlevnad för patienter med NMZL [102].

## 12.5 Behandling vid symtomgivande progress/behandlingssvikt

### Rekommendation

- Uteslut (och behandla eventuell) transformation till aggressivt lymfom ([Kapitel 18 Transformation](#)).
- Övriga patienter behandlas som follikulärt lymfom (se [avsnitt 10.5](#)), dvs. patienterna behandlas med rituximab, R2, R-bendamustin eller R-CHOP baserat på klinik och tidigare behandling och autolog stamcellstransplantation bör övervägas vid återfall < 2 år efter R-kemo.

## 12.6 Multipla recidiv eller besvärlig sjukdom

Se [avsnitt 11.3](#).





## KAPITEL 13

# Spleniskt marginalzonslymfom

### 13.1 Bakgrund och orsaker

SMZL är en ovanlig entitet som utgör mindre än 2 % av alla lymfoida maligniteter. Medianåldern vid insjuknande är 69 år. Den typiska patienten kommer med splenomegali. I upp till 20 % av fallen ses också autoimmun trombocytopeni och/eller anemi. SMZL ses i mjälte, benmärg och vanligen också i perifert blod. Även levern kan vara engagerad men sällan lymfkörtlar utanför mjälthilus eller andra extranodala organ (då är det MALT). Förloppet är ofta stillsamt och en medianöverlevnad på 10-15 år [142], men liksom vid andra indolenta lymfom ses ibland transformation till diffust storcelligt B-cellslymfom, vid SMZL i 5-10 % av fallen. En association till Hepatit C har beskrivits i södra Europa [143]. Aktiv hepatit C bör behandlas som första åtgärd.

### 13.2 Särskilda aspekter vid utredning av SMZL

Se också [Kapitel 7 Diagnostik](#).

Definitiv diagnos och subtypning av SMZL bygger på histologisk analys av mjälte. Om splenektomi inte är möjlig eller önskvärd får sannolik SMZL-diagnos ställas på benmärgshistologi samt cellmorfologi och immunfenotyp i blod och benmärg. En viss fördel med splenektomi som behandling är att definitiv diagnos kan erhållas. Mellannålsbiopsi av mjälte innebär en påtaglig blödningsrisk och bör därför endast övervägas vid misstanke om transformation (finnålsaspiration brukar dock inte ge blödning; flödescytometri bör då alltid göras). Om splenektomi planeras skall preoperativ biopsi inte utföras. Patienten bör vaccineras före splenektomi enligt lokala riktlinjer.

FDG-PET/CT har ingen plats i diagnostiken då tumörcellerna sällan tar upp FDG. Vid misstanke om transformation till aggressivt lymfom kan dock FDG-PET/CT vara av värde. Lymfomet stadieindelas med datortomografi [144]

enligt Ann Arbor. Observera att mjälten räknas som en nodal manifestation. Stadium IV-sjukdom innebär således benmärgsengagemang.

## 13.3 Särskilda former av spleniska indolenta lymfom

### 13.3.1 Spleniskt lymfom med diffust engagemang av mjältens röda pulpa

Detta är ett sällsynt indolent lymfom med manlig övervikt (2,4:1) och kunskapen är ringa. Behandlingsrekommendationen skiljer sig inte från SMZL, men erfarenheten är störst med splenektomi som primärbehandling, vilket därför torde rekommenderas före singel-rituximab [145].

### 13.3.2 Hårcellsleukemivariant.

Hårcellsleukemivariant är egentligen ett spleniskt indolent B-cellslymfom; dess behandling beskrivs i under [avsnitt 16.4](#).

## 13.4 Prognosfaktorer

Något allmänt accepterat prognostiskt verktyg finns inte men oberoende studier har pekat ut anemi, LD-stegring och trombocytopeni som negativa prognostiska faktorer [143, 146]. Hög ålder, dåligt performance status och transformation till aggressivt lymfom är också negativa prognostiska faktorer liksom vid övriga indolenta lymfom.

## 13.5 Primärbehandling

### 13.5.1 Behandlingsindikationer

Behandling av SMZL rekommenderas vid symtomgivande splenomegali, cytopenier av signifikant grad, progressiv sjukdom eller vid förekomst av B-symtom. Om avsaknad av dessa förordas expektans.



### 13.5.2 Behandlingsalternativ

#### Rekommendation

- Behandling i lämplig klinisk prövning eller
- Rituximab monoterapi 375 mg/kvm 4 veckovisa doser följ av ytterligare 4 doser som konsolidering start 8-12 veckor senare om CR eller PR uppnåts (++) eller
- Splenektomi (++)

För utformning av enskilda regimer hänvisas till [nationella regimbiblioteket](#).  
[91]

Överväg om det finns någon klinisk prövning för patienten.

Randomiserade studier gällande behandling av SMZL saknas, och det finns således ingen konsensus om vilken behandling som skall ges, varken i första linjen eller vid återfall. Splenektomi ger omedelbar lindring av buksymtom orsakade av mjältförstoring och stegring av blodvärden vid cytopeni orsakad av poolning av blod i mjälten. Långtidsuppföljning av en kohort på 100 patienter behandlade med splenektomi mellan 1997 och 2012 visade 5-årsöverlevnad på 84 % och 10-årsöverlevnad på 67 % [147]. Om cytopenin vid SMZL är orsakad av benmärgsinfiltration kommer denna inte att påverkas av splenektomin och det är därför viktigt att värdera graden av benmärgsinfiltration före operation. Nackdelar med splenektomi är postoperativa komplikationer på kort sikt och immunsuppression på lång sikt. OBS! glöm inte vaccination enligt lokala riktlinjer före splenektomi. Ett likvärdigt alternativ till splenektomi är rituximab i monoterapi, baserat på flera studier med goda responser (> 80 %), dock är uppföljningstiden ännu inte lika lång som vid splenektomi. Då behandlingen är behäftad med mycket liten toxicitet är den ett rimligt alternativ till splenektomi, särskilt för sköra patienter [148]. I de fall SMZL är associerad med HCV-infektion skall infektionen behandlas först vilket i många fall leder till remission i lymfomsjukdomen utan annan behandling [143].

## 13.6 Behandling vid symtomgivande progress/behandlingssvikt

### Rekommendation

- Efter splenektomi föreslås rituximab i monoterapi.
- Inom 2 år efter rituximab i monoterapi föreslås splenektomi eller kombinationsbehandling med rituximab och bendamustin.
- Om progress mer än 2 år efter rituximab, upprepas rituximab.

## 13.7 Multipla recidiv eller besvärlig sjukdom

Se [avsnitt 11.3](#).

## 13.8 Särskilda aspekter vid uppföljning av SMZL

Glöm inte regelbunden vaccination för splenektomerade patienter, samt ev. penicillinprofylax i hemmet, enligt lokala riktlinjer.



## KAPITEL 14

# Extranodala marginalzonslymfom (MALT)

### 14.1 Bakgrund och orsaker

Extranodala marginalzonslymfom i mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) drabbar vanligen vuxna individer med medianålder 60-70 år. Knappt hälften av fallen är belägna i magsäcken. Den relativa 5-årsöverlevnaden för hela gruppen MZL är ca 90 % [129]. I gruppen marginalzonslymfom utgör de icke-gastriska MALT c:a 4 % av alla B-cellslymfom [129]. Dessa kan förekomma i alla epiteliala vävnader och slemhinnor [149]. Miljö, autoimmuna sjukdomar och infektiösa agens kan bidra till uppkomsten av MALT [150]. De vanligaste lokalerna utgörs av magsäck, spottkörtlar, hud ögonadnexa, lungor, sköldkörtel, övre luftvägar, tunntarm, tjocktarm och bröst, men förekommer även i hjärnhinnor och andra vävnader. Icke-gastriska MALT, dvs ej utgångna från magsäcken har också ofta ett stillsamt förlopp, trots upprepade återfall och deras benägenhet att sprida sig till andra MALT-lokaler. Så många som 23 % till 40 % har spridning till multipla extranodala lokaler [129]. Engagemang av benmärg eller lymfkörtlar antyder ett mera aggressivt förlopp än spridning till andra slemhinneleci. B-symptom är sällan förekommande, likaså är LD och beta2-mikroglobulin sällan förhöjda. M-komponent förekommer hos en tredjedel av patienterna [129] och anses vara något vanligare vid benmärgsengagemang. Aktiv hepatit C bör behandlas som första åtgärd vid MALT.

### 14.2 Gastriskt MALT (GMALT)

#### 14.2.1 Särskilda aspekter vid utredning av GMALT

GMALT är nära förknippad med infektion av *Helicobacter Pylori*, vilket kan påvisas hos minst 90 % av patienterna. Patienten diagnosticeras oftast vid gastroskopi utförd på grund av ospecifika övre gastrointestinala symtom. De

endoskopiska fynden utgörs av gastritbild eller ulcerationer, mer sällan tumoriforma manifestationer som är vanligare vid aggressivt lymfom.

Internationella rekommendationer om utredning och behandling finns (ESMO) [151]. Diagnostik av *Helicobacter Pylori* ger prognostiskt viktig information vid diagnos och är viktigt för behandlingsval och i uppföljningen. *Helicobacter Pylori* kan med hög sensitivitet påvisas via gastroskopi med snabbureastest (CLO-test), histologi eller, vid behov, odling och resistensbestämning.

Effekt av eradikering kan utvärderas med fekal *Helicobacter pylori*-antigenpåvisning eller Urea Breath Test (UBT). För tillförlitligt resultat kräver metoderna att man är utan protonpumpshämmare under 1-2 veckor. Serologi kan användas för att utesluta HP, men ej för behandlingskontroll och pos serologi bör bekräftas med annan metod. Serologi är alltså inte särskilt användbart vid GMALT.

Datortomografi av hals-thorax buk rekommenderas jämte basalt status av ÖNH-region och ögon där remiss till specialist utfärdas vid symptom eller statusfynd. Datortomografifynd som ej ger hållpunkter för engagemang bortom paragastriska lymfkörtlar betraktas som begränsad sjukdom (Stadium I-II1 enligt Musshoff).

Endoskopiskt ultraljud kan bättre än datortomografi urskilja infiltrationsdjupet av tumören i ventrikelväggen samt förekomst av paragastriska lymfkörtlar. Undersökningen rekommenderas internationellt och möjliggör en mer detaljerad stadiindelning enligt Paris-kriterier (TNM) [152]. Om sjukdomen når djupare än submucosan och mot muscularis propria är chansen att patienten svarar på eradikeringsbehandling lägre [153-155] och beredskapen att tillgripa onkologisk behandling kan då vara högre. Om endoskopiskt ultraljud finns tillgängligt kan man överväga att använda det.

Molekylärgenetiska metoder såsom FISH för t(11;18) kan stundtals stödja diagnosen och ge prognostisk information, men har begränsad påverkan på behandlingsvalet och behöver därför inte genomföras för alla patienter.

Benmärgsengagemang är relativt ovanligt vid GMALT och benmärgsbiopsi är inte nödvändig om gastroskopi och datortomografi talar för stadium I [156] PET/CT har ingen plats vid stadiindelning av GMALT.



### 14.2.2 Prognosfaktorer

Helicobacterstatus vid diagnos innebär väsentlig prognostisk information vid G-MALT. Stadium enligt endoskopiskt ultraljud och påvisad genetisk translokation såsom t(11;18) har prognostiskt värde (se ovan och nedan). Det finns dessutom ett föreslaget MALT-IPI, enligt vilket patienter kan stratifieras efter prognos med hjälp av; ålder över 70 år, förhöjt LD och Ann Arbor stadium III och IV.

### 14.2.3 Primärbehandling vid begränsat GMALT (tom. paragastriska körtlar; Musshoff stadium I-II<sub>1</sub>)

#### **Rekommendation (se också [avsnitt 14.2.3.1](#) samt [avsnitt 14.2.3.2](#)):**

Eradikeringsbehandling rekommenderas oberoende av fynd av Helicobacter Pylori till alla patienter, se också nedan (+++); vaksam expektans efter eradikering kan rekommenderas för mikroskopisk sjukdom och responderande makroskopisk sjukdom (++)

Strålbehandling 24 Gy (2 Gy x 12 fraktioner), tidigast efter 12 månaders observation, undantagsvis tidigare vid HP-negativ sjukdom (++)

Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> 4 veckovisa doser + 4 ytterligare doser vid respons om strålbehandling är olämplig, tidigast efter 12 månaders observation, undantagsvis tidigare vid HP-negativ sjukdom (++)

#### **14.2.3.1 Om eradikeringsbehandling**

Vid stadium I kan komplett remission förväntas i ca 80 % av fallen med enbart eradikering av Helicobacter Pylori [154]. Vid påvisad kvarvarande infektion med Helicobacter Pylori rekommenderas ny eradikeringsbehandling. Samma antibiotikakur kan upprepas med betoning på compliance. Vid upprepat recidiv eller kvarvarande infektion efter två eradikeringsförsök rekommenderas biopsi för odling och resistensbestämning [16]. För specifika råd kring behandling av resistent HP-infektion hänvisas till speciallitteratur. Även HP-negativa patienter kan ibland svara på eradikeringsbehandling. Orsaken är inte klarlagd [157]. I dessa fall rekommenderas dock tidigt övervägande av annan onkologisk behandling, i synnerhet vid utebliven respons vid första kontrollgastroskopi.

Translokation t(11;18) förekommer i 15-40 % av fallen och dess närvaro tycks prediktera sämre resultat av eradikeringsbehandling. Det korrelerar också till en lokalt mer avancerad sjukdom vid diagnos och är vanligare vid HP-negativ sjukdom. Vid förekomst av translokationen är chansen att

eradikeringsbehandling ger komplett histologisk respons relativt låg och risken för recidiv stor. Omvänt kan sägas att de som når komplett remission med avsaknad av klonala markörer har en extremt god prognos [158-160].

Vid lokalt återfall av GMALT bör i första hand reinfektion med *Helicobacter Pylori* uteslutas och ny eradikering ges vid påvisad infektion.

#### **14.2.3.2 Om kompletterande antitumorala behandlingar efter eradikeringsbehandling**

Symtom och makroskopiska fynd går oftast i regress inom 3-6 månader, men mikroskopiska fynd inklusive i förekommande fall molekyllära klonalitetsfynd kan dröja sig kvar länge och även uppvisa fluktuationer. Sådan mikroskopisk sjukdom kan handläggas med vaksam expectans [153, 160]. I frånvaro av kliniska symtom är en sådan strategi rimlig och säker även i de fall där chansen till komplett remission är relativt lägre såsom vid invasion av muscularis propria eller stadium II<sub>1</sub> eller påvisad cytogenetisk avvikelse (ex t(11;18)). Kompletta remissioner kan dröja mer än 2 år [160]. Risken för transformation till högmalign sjukdom är mycket låg [16]. Med hänsyn till den goda prognosen och tiden det ibland tar innan komplett respons uppnås är det rimligt att avvakta minst 12 månader innan annan lymfombehandling ges. Vid *Helicobacter*-negativ sjukdom bör dock annan terapi övervägas i tidigt skede, t.ex. vid utebliven regress vid första gastroskopikontrollen.

I en randomiserad studie prövades tillägg av klorambucil jämfört med expectans till patienter som svarat på eradikering. Man såg inga vinster avseende överlevnad eller progression, men studien rekryterade dåligt och fick stängas innan planerat antal patienter hade rekryterats [161].

Vid utebliven symtomlindring, regelrätt progress, persisterande makroskopisk sjukdom eller nodalt engagemang kan lokal strålbehandling ges med kurativt syfte och förväntat god sjukdomskontroll och fördelaktig biverkningsprofil [162, 163].

**Om strålbehandling:** CTV inkluderar hela ventrikeln samt engagerade paraventrikulära körtlar. Andningsorsakade rörelser i behandlingsområdet mäts med 4-dimensionell CT (4DCT) och ett internal target volume (ITV) skapas. Dosering vid lokaliserad sjukdom: 24 Gy (2 Gy x 12 fraktioner). Överväg selektivt radiorenoogram då vänster njure ofta ligger i anslutning till behandlingsområdet. Gastroskopi rekommenderas ungefär 3 månader efter avslutad strålning. Asymptomatiskt kvarvarande viabelt lymfom i avsaknad av





progress är ingen behandlingsindikation; patienten kan följas med halvårsvisa kontroller.

Om strålbehandling av någon anledning skulle vara mindre lämpligt kan generell behandling ges enligt principer som för spridd sjukdom. Vårdprogramgruppen rekommenderar i denna situation Rituximab i första hand.

#### 14.2.4 Primärbehandling vid spridd GMALT (bortom paragastriska körtlar; Musshoff stadium II<sub>2</sub>-IV)

##### **Rekommendationer:**

- Eradikeringsbehandling mot *H. pylori* rekommenderas även vid spridd sjukdom (oavsett symtom). Effekt förväntas ej på den generaliserade sjukdomen (+).
- Rituximab x 4, vid respons följt av ytterligare fyra veckovisa doser som startar v. 9 (++) eller
- R-Bendamustin som vid follikulärt lymfom (4-6 cykler) (++) eller
- R-klorambucil (++) eller
- Klorambucil ensamt (++) eller
- Strålbehandling 4 Gy (2 Gy x 2 fraktioner) kan användas för lokal symtomlindring och sjukdomskontroll (++)

Alla patienter bör alltså få antibiotika, men vid spridd sjukdom bör antikroppar och/eller cytostatika förbehållas patienter med symtomatisk eller progredierande sjukdom.

Det finns ingen etablerad standardbehandling. Oavsett val av behandling ses i de flesta fall en hög grad av respons och långtidsprognosen är för de flesta patienter utmärkt vilket bör beaktas inför val av terapi. Preferenser kring behandlingseffekt, praktiska hänsyn, pris och farhågor kring biverkningar såsom cytopenier och tillhörande risk för infektioner samt risk för sekundära maligniteter kan påverka behandlingsvalet.

Rituximab som singelbehandling framstår som ett rimligt förstahandsalternativ för de flesta patienter, men när behandlingsrespons är ett prioriterat mål, liksom vid otillräcklig effekt av rituximab ensamt rekommenderas rituximab-bendamustin. För äldre och sköra patienter kan rituximab och klorambucil, ensamt eller i kombination rekommenderas. Patienter med dokumenterad t(11;18) anses dock svara dåligt på kemoterapi enbart.

I en randomiserad studie (IELSG-19) studerades rituximab, klorambucil samt kombinationen av dessa båda preparat. Klorambucil doserades 6 mg/m<sup>2</sup> d1-42, om ej progressiv sjukdom fortsatt behandling d1-14 i upp till 4 st 28-dagars cykler (total beh. i 22 veckor). R-klorambucil gav bättre event-free survival (68 %, jämfört med c:a 50 % för enbart rituximab eller klorambucil) till priset av en ökad frekvens av hematologiska biverkningar. Det fanns dock ingen skillnad i overall survival som låg kring 90 % efter 5 år i alla armarna [164].

I en fas-2 studie har R-bendamustin i 4-6 cykler visat mycket goda resultat (där endast 4 cykler gavs om CR sågs efter efter 3 cykler). Endast 25 % av patienterna behövde 6 cykler. Man rapporterade 100 % respons med över 90 % komplett respons. Event-free survival angavs här till 88 % efter 7 år. En något högre risk för progress förelåg hos patienter som uppvisade mer än en av riskfaktorerna enligt MALT-IPI (ålder >70 år, Ann Arbor stadium>II, LD-stegring). Av 60 inkluderade patienter har en patient avlidit av transformerat lymfom och två patienter av orsaker som bedömts orelaterade till lymfom eller behandling. 6 fall av sekundär malignitet har konstaterats varav 3 var fall av annan hudcancer än melanom [165].

**Om strålbehandling:** CTV inkluderar hela ventrikeln samt engagerade paraventrikulära körtlar. Andningsorsakade rörelser i behandlingsområdet mäts med 4-dimensionell CT (4DCT) och ett internal target volume (ITV) skapas. Dosering vid generaliserad sjukdom: 4 Gy (2 Gy x 2 fraktioner).

### 14.2.5 Multipla recidiv eller besvärlig sjukdom

Se [avsnitt 11.3](#).

### 14.2.6 Särskilda hänsyn vid uppföljning av GMALT

Eradikering bör verifieras med negativ Hp-påvisning i feces (alt UBT) minst 6 veckor efter eradikering och 2 veckor efter utsatt PPI. Behandlingsresultatet bör följas upp inom 3-6 månader med gastroskopi och biopsier för responsbedömning avseende lymfomet. Endoskopiskt ultraljud rekommenderas inte i uppföljningen. Eventuellt kvarvarande symtom och makroskopiska fynd är viktiga för behandlingsbeslut. Vid persisterande lymfom gastroskopi var 3-6 månad. Vid komplett remission (även efter strålning) rekommenderas enligt ESMO gastroskopi var 6:e månad upp till 2 år och därefter var 12-18 månad, vilket delvis baseras på att man i studier har dokumenterat tidig upptäckt och åtgärd av ventrikeltumor (3 %) med en sådan strategi [166]. Det ter sig dock rimligt att göra en individuell uppföljningsplan med hänsyn till patientens symtom, övriga status och preferenser.



Gastroskopi rekommenderas ungefär 3 månader efter avslutad strålning. Asymptomatiskt kvarvarande viabelt lymfom i avsaknad av progress är ingen behandlingsindikation; patienten kan följas med halvårsvisa kontroller.

## 14.3 Icke-gastriskt MALT

### 14.3.1 Särskilda aspekter vid utredning av icke-gastriskt MALT

Bakomliggande inflammatorisk process bör utredas (infektion, inflammation, autoimmunitet), se de enskilda fenotyperna nedan. Kompletta stadiindelning (CT samt benmärgsbiopsi) skall utföras.

### 14.3.2 Prognosfaktorer

Inga allmänt accepterade prognostiska markörer finns. Det finns emellertid ett föreslaget MALT-IPI, enligt vilket patienter kan stratifieras efter prognos med hjälp av; ålder över 70 år, förhöjt LD och Ann Arbor stadium III och IV. Risken för transformation till aggressivt lymfom finns, men anses vara mindre än 10 %. Extranodala marginalzonslymfomen har enligt en amerikansk studie en genomsnittlig OS på över 12 år [142].

### 14.3.3 Spottkörtel-MALT

Det är vanligt att det hos patienter med denna undergrupp finns Sjögrens sjukdom eller spottkörtelinflammation i anamnesen. Risken för patienter med Sjögren att insjukna i lymfom är 14- till 19-faldig (WHO). Provtagning för specifika Sjögren-antikroppar bör ske och remiss till reumatolog övervägas.

#### 14.3.3.1 Primärbehandling

##### Rekommendation

Lokaliserad sjukdom:

- Strålbehandling till 24 Gy (2 Gy x 12 fraktioner), kurativt syftande (+++)
- Strålbehandling till 4 Gy (2 Gy x 2 fraktioner) vid kormobiditet (+++)
- Spridd sjukdom och behandlingsindikation (se [avsnitt 10.4.1](#)):
- Rituximab som vid follikulärt lymfom (++) eller
- R-Bendamustin som vid follikulärt lymfom (++)

I en större studie uppvisade 84 av 85 patienter med MALT-lymfom, varav 24 hade engagemang i spottkörtel, CR efter strålbehandling till en medianos av

30 Gy [167]. En randomiserad studie för patienter med indolenta lymfom uppvisar långvarig kontroll, om än något lägre, med enbart 4 Gy (2 Gy x 2). [94]. Lågdos strålbehandling kan vara ett alternativ, [168] vid bilateral sjukdom, om patienten har stora besvär med muntorrhet och ibland till äldre.

**Om strålbehandling:** CTV inkluderar hela spottkörteln, men inga adjuvanta körtelvolymer.

#### 14.3.4 Sköldkörtel-MALT

Runt 90 % av patienter med lymfom i sköldkörtel har Hashimoto i sjukhistorien, men endast omkring hälften av sköldkörtel-lymfom är MALT: aggressiva lymfom kan föreligga [169]. Provtagning för sköldkörtelfunktion och specifika antikroppar bör göras.

##### 14.3.4.1 Primärbehandling

###### Rekommendation

Lokaliserad sjukdom:

- Strålbehandling till 24 Gy (2 Gy x 12 fraktioner), kurativt syftande (++++) eller
- Thyreoidektomi (++)

Spridd sjukdom och behandlingsindikation (se [avsnitt 10.4.1](#)):

- Rituximab som vid follikulärt lymfom (++)
- R-Bendamustin som vid follikulärt lymfom (++)
- Strålbehandling 4 Gy (2 Gy x 2) vid spridd sjukdom

Efter strålbehandling återfaller endast 6 % med lång uppföljningstid. Uppföljning av sköldkörtelfunktion anbefalls efter ett halvår och sedan årligen. I vissa fall ställs diagnosen efter thyreoidektomi och om hela organet har borttagits behöver inte strålbehandling ges postoperativt, och prognosen bedöms vara mycket god [169].

**Om strålbehandling:** CTV inkluderar hela thyreoidea, men inga adjuvanta körtelvolymer. Lokaliserad sjukdom: 24 Gy (2 Gy x 12 fraktioner). Generaliserad sjukdom: 4 Gy (2 Gy x 2 fraktioner).



#### 14.3.4.2 Särskilda hänsyn vid uppföljning av sköldkörtel-MALT

Eftersom återfallsrisken är så låg kan kurativt behandlade patienter återremitteras till vårdcentral efter sex månader, för fortsatt kontroll av sköldkörtelfunktion.

#### 14.3.5 Orbita/adnexa-MALT

I denna grupp ingår patienter med engagemang i konjunktiva, orbita, tårkörtel och ögonlock. 25 % har engagemang i konjunktivan och 75 % intraorbitalt engagemang. 10 till 15 % uppvisar bilateral sjukdom. Prognosen är god med 98 % 5-femårsöverlevnad [170].

##### 14.3.5.1 Primärbehandling

###### Rekommendation

Lokaliserad sjukdom:

- Strålbehandling till 24 Gy (2 Gy x 12 fraktioner), kurativt syftande (++++)
- Strålbehandling till 4 Gy (2 Gy x 2 fraktioner) vid komorbiditet (+++)

Spridd sjukdom och behandlingsindikation (se [avsnitt 10.4.1](#)):

- Rituximab som vid follikulärt lymfom (++)
- R-Bendamustin som vid follikulärt lymfom (+++)
- Strålbehandling 4 Gy (2 Gy x 2) vid spridd sjukdom

Det har föreslagits att orbitala MALT kan vara betingat av klamydia och det finns också rapporter om långvariga remissioner efter behandling med enbart antibiotika. Det är dock oklart, om effekten är en direkt eller en indirekt effekt av givet antibiotikum. Fyndet har lett till rekommendationer om behandling med tetracyklin eller med makrolid. Oklart är dock om genesen i Sverige är den samma som i de länder, där antibiotikum varit mest framgångsrikt.

Strålbehandling vid begränsad sjukdom: 24 Gy (2 Gy x 12 fraktioner) är en säker och beprövad metod med 95 % lokal kontroll och närmare 100 % OS. [167, 170]. Utmärkta resultat finns också publicerade med enbart 4 Gy (2Gy x 2 fraktioner), vilket gav 85 % CR och 11 % PR [168, 171]. Valet av en låg stråldos får också stöd av en randomiserad studie mellan 4 och 24 Gy vid indolenta lymfom [24]. Patienter, som uppvisar progress på lågdos, kan återbehandlas med högre dos. Strålbehandling kan också övervägas vid bilateralt orbitalt lymfom. Kirurgi har ingen terapeutisk plats vid orbitala lymfom, men lokalbehandling med Yttrium kan prövas vid enbart konjunktival utbredning [172].

**Om strålbehandling (orbita):** Utred med CT och gärna också MR före start av strålbehandling. Båda orbitae är engagerade i 15 % av fallen och även då ges kurativt syftande strålbehandling. CTV inkluderar hela orbita. Om biverkningarna av behandlingen bedöms överväga den högre risken för lokalt återfall kan man behandla endast makroskopisk sjukdom, eller strålbehandla med lågdos, 2 Gy x 2. Lokaliserad sjukdom: 24 Gy (2 Gy x 12 fraktioner). Generaliserad sjukdom: 4 Gy (2 Gy x 2 fraktioner).

**Om strålbehandling (konjunktiva):** CTV inkluderar hela konjunktivan d.v.s. även insidan av övre och nedre ögonlocket, men inte hela orbita. Man kan behandla med ytlig elektronenergi eller närbestrålning (kilo-Volt, kV). Lokaliserad sjukdom: 24 Gy (2 Gy x 12 fraktioner). Generaliserad sjukdom: 4 Gy (2 Gy x 2 fraktioner).

### 14.3.6 Lung-MALT

Lung-MALT benämns ibland också BALT-lymfom (bronchial-associated lymphoid tissue). 80 % av alla lymfom utgångna från lunga är MALT [173] och anses vara stillsamma och tillväxa långsamt. Hälften av alla fall upptäcks en passant och patienterna är ofta i 50- till 60-årsåldern. Rökning tycks inte vara någon riskfaktor för denna åkomma. Om symptom föreligger så är de oftast specifika såsom hosta, lättare andfåddhet och bröstsmärta. Högst 20 % uppvisar något fynd vid auskultation. CT-mässigt ses bilateralt engagemang i 60-70 % av fallen och multipla lesioner ännu oftare. Hili eller mediastinum uppvisar sjukdom i ca 15 % och pleuravätska förekommer i 10 % av fallen. Hälften av patienterna verkar ha sjukdom begränsad till lunga, medan 25 % till 35 % uppges ha engagemang å andra MALT-loci. medan en 15 % av de övriga hade engagemang i benmärg. PET anses vara positivt i 80 till 100 % vid utvärdering av MALT i lunga. I ett kinesiskt material var 5- och 10-årsöverlevnad högre än 80 % för patienter med lokaliserad sjukdom [174].

#### 14.3.6.1 Primärbehandling

##### Rekommendation

Lokaliserad sjukdom:

- Strålbehandling 24 Gy (2 Gy x 12 fraktioner), kurativt syftande (++++)
- Radikal kirurgi, kurativt syftande (+)
- Rituximab som vid follikulärt lymfom (++)
- R-Bendamustin som vid follikulärt lymfom (+++)

Spridd sjukdom och behandlingsindikation (se [avsnitt 10.4.1](#)):



- Rituximab som vid follikulärt lymfom (++)
- R-Bendamustin som vid follikulärt lymfom (+++)
- Strålbehandling 4 Gy (2 Gy x 2) vid spridd sjukdom

PET/CT bör göras före eventuell strålbehandling för att säkerställa att lokaliserad sjukdom föreligger. Vid lokaliserad sjukdom där diagnosen har ställts med radikal kirurgi behövs ingen ytterligare behandling. Lågdos strålbehandling, 2 Gy x 2, kan räcka för långvarig kontroll åtminstone vid lokaliserad sjukdom hos äldre [175]. Watch and wait kan särskilt hos äldre övervägas [176]. Glöm inte bort att behandla underliggande åkomma som kan ha bidragit till lymfomet [177].

Vid spridd sjukdom kan såväl behandling med antikroppar ensamt [164] eller tillsammans med cytostatika som Bendamustin [102, 165].

Det finns också data för R-klorambucil som vid GMALT, se [avsnitt 14.2.4](#). Lågdos strålbehandling, 2 Gy x 2, kan vara av värde för sköra patienter, i symptomlindrande syfte. Vid återfall eller progression efter rituximab kan återbehandling prövas med rituximab om remissionen förra gången stått längre än 2-3 år.

**Om strålbehandling:** GTV motsvarar kvarvarande restlymfom. Vid irriterande av CTV-marginal får man ta hänsyn till utbredning före eventuell resektion eller cytostatikabehandling. Andningsorsakade rörelser i behandlingsområdet mäts med 4DCT och ett internal target volume (ITV) skapas. Lokaliserad sjukdom: 24 Gy (2 Gy x 12 fraktioner). Generaliserad sjukdom: 4 Gy (2 Gy x 2 fraktioner).

Alltför stora behandlingsområden i lungan kan påverka lungfunktionen permanent och då kan systembehandling med antikroppsbehandling och /eller cytostatikabehandling vara att föredra.

Det är viktigt att uppmuntra patienter som erhållit strålbehandling mot lunga till rökstopp.

### 14.3.7 Tjocktarms-MALT

MALT-lymfom i kolon är sällsynta och uppges utgöra 2,5 % av alla MALT-lymfom [178] och ännu sällsyntare är MALT i rektum, enbart 1 % [179]. Tillståndet kan behandlas med gängse kirurgi eller endoskopisk submukosadissektion [180, 181]. Strålbehandling kan övervägas trots att tarmarna ofta är ett rörligt organ. Hänsyn till detta får tas vid planering av

behandlingen. Antibiotika (ciprofloxacin) kan prövas mot den teoretiska bakgrunden av kronisk Campylobacterinfektion.

#### 14.3.7.1 Primärbehandling

##### Rekommendation:

Lokaliserad sjukdom:

- Submukosa-dissektion (++)
- Strålbehandling 24 (2 Gy x 12 fraktioner) eller vid komorbiditet 4 Gy (2 Gy x 2 fraktioner) (++)
- Rituximab som vid follikulärt lymfom (++)
- R-Bendamustin som vid follikulärt lymfom (+++)

Spridd sjukdom och behandlingsindikation (se [avsnitt 10.4.1](#)):

- Rituximab som vid follikulärt lymfom (++)
- R-Bendamustin som vid follikulärt lymfom (+++)
- Strålbehandling 4 Gy (2 Gyx 2) vid spridd sjukdom

**Om strålbehandling:** Vid strålbehandling mot buken kan rörelse orsakad både av andning och av olika fyllnad av gastrointestinala kanalen orsaka en felkälla. 4DCT över behandlingsområdet rekommenderas för kontroll av andningsorsakad rörelse. Då behandlingsområdet ligger i närheten av njurarna rekommenderas selektivt radiorenoogram för att säkerställa en liksidig njurfunktion mellan hö och vä sida. Lokaliserad sjukdom: 24 Gy (2 Gy x 12 fraktioner). Generaliserad sjukdom: 4 Gy (2 Gy x 2 fraktioner).

#### 14.3.8 Hud-MALT

Hud är den näst vanligaste lokalen för MALT efter magtarmkanalen och hud-MALT utgör 25 % av alla primära B-cellslymfom i hud. Sjukdomen kallas ibland för SALT-lymfom (skin-associated lymphoid tissue). Hud-MALT sprider sig sällan utanför huden. Förändringarna är ofta fasta röda till lila plaques eller knutor. De ulcerar sällan och har ofta telangieektasier. Tumörerna sitter ff. a. på huvud och hals (60 %), övre extremiteter drygt 20 % och på bålén i färre än 20 % av fallen. Enbart 20 % uppvisar lokaliserad sjukdom och spridning utanför huden förekommer hos färre än 10 %. Överlevanden är utmärkt trots att 30 % återfaller efter behandling.

För utredning och behandling se [Nationellt vårdprogram för hudlymfom](#).





### 14.3.9 Lever-MALT

Denna lokal är ytterst ovanlig som primär MALT-lokal och de flesta patienter har rapporterats ha någon form av leversjukdom: infektion eller autoimmunitet [182]. Lymfomet är oftast lokaliserat och asymptomatiskt. Behandling av ev infektion (viral hepatit) i första hand eller lokalbehandling i form av strålterapi eller kirurgi. Rituximab och bendamustin fungerar men då måste ev hepatit kontrolleras och behandlas samtidigt.

### 14.3.10 Bröst-MALT

Patienter med det sällsynta bröst-MALT har god prognos [183]. I en serie på 11 patienter hade 8 stadium IE-sjukdom och strålbehandlades. 6/11 fick återfall (samtliga utanför strålat område), och behandlades med singel-rituximab. En patient fick återfall efter detta och gick i remission på systemisk andra linjes behandling. Efter 8 års uppföljning hade ingen patient avlidit.

**Om strålbehandling:** Oftast rekommenderas att hela bröstet inkluderas i CTV. Man kan dock överväga att stråla endast del av bröstet om risk för biverkningar bedömes hög som tex vid strålbehandling av vänster bröst hos hjärt- eller lungsjuk patient. Överväg gatingteknik, speciellt vid behandling av vänster bröst. Lokaliserad sjukdom: 24 Gy (2 Gy x 12 fraktioner). Generaliserad sjukdom: 4 Gy (2 Gy x 2 fraktioner).

### 14.3.11 Dura-MALT

Detta är sällsynt men kan misstas för meningeom. Mer vanligt hos medelålders kvinnor. Fallbeskrivningar har rapporterat komplett remission efter R-Bendamustin x 6 [184] och efter radikal kirurgi [185]. I den största serien [186] på 23 patienter erhöll 13 lokal strålning (även efter kirurgi), 6 helhjärnsbestrålning, 3 cytostatika och 1 cytostatika + strålning. 22/23 svarade och 4/23 återföll (varav två systemiska recidiv), men alla patienter levde vid sista uppföljning. Prognosen är god.

**Om strålbehandling:** Vid en solitär lesion motsvaras GTV av patologisk kontrastuppladdning på MR. CTV inkluderar områden med risk för mikroskopisk spridning. Vid multifokal sjukdom kan hela duran behandlas med volumetric arc therapy (VMAT). Lokaliserad sjukdom: 24 Gy (2 Gy x 12 fraktioner). Generaliserad sjukdom: 4 Gy (2 Gy x 2 fraktioner) (håravfall kan, trots den låga dosen på 4 Gy, förekomma).

### 14.3.12 Multipla recidiv eller besvärlig sjukdom

Se [avsnitt 11.3](#).



## KAPITEL 15

# Indolenta B-cellslymfom UNS

I en del fall lyckas man trots idoga försök inte fastställa specifik typ av indolent B-cellslymfom. Det beror ofta på otillräckligt diagnostiskt material, men händer även med kirurgiska biopsier. Vid genomgång i lymfomregistret 2010-2015 kan ses att knappt 100 fall totalt per år registrerats i undergrupperna småcelligt indolent lymfom, småcelligt indolent B-cellslymfom, non-Hodgkin lymfom UNS respektive malignt lymfom UNS. Ibland kan sjukdomslokalerna, genetik och kliniska uppgifter ge vägledning om diagnos och terapival. Viktigt att utesluta aggressivt lymfom, kronisk lymfatisk leukemi och mantelcellslymfom så långt det går.

CD20-positiva lymfom av lågmalign art får handläggas som follikulärt lymfom.

## KAPITEL 16

# Hårcellsleukemi

## 16.1 Bakgrund och orsaker

Klassisk hårcellsleukemi (HCLc) och hårcellsleukemivariant (HCLv) är olika B-cellssjukdomar som måste särskiljas. HCLc har typiskt leukopeni, med neutropeni och monocytopeni, benmärgsfibros som kan innebära dåligt utbyte vid benmärgsaspiration, starkt uttryck av CD25, och *BRAF* V600E-mutation, vilka bör ingå i diagnostiken. Den diagnostiska flödespanelen bör även innehålla CD11c, CD103, CD123 och CD200. Annexin är starkt uttryckt i immunfärgning men måste kombineras med en B-cellsmarkör. *BRAF*-mutation kan också påvisas med immunhistokemi, men antikroppen är kostsam. HCLc har typiskt muterad *IGHV*. Både HCLc och HCLv har håriga celler (eg. cytoplasmautskott), CD20-positivitet och splenomegali, men HCLv har lymfocytos, lättaspirerad märm, CD25-negativitet och *BRAF* vildtyp, och är en form av spleniskt lymfom. Det finns även en atypisk form av HCLc som är *BRAF*-negativ, har IgHV4-34, starkt uttryck av CD25 och omuterad *IGHV* samt dålig prognos. HCLc kan i framtiden komma att definieras som klonal B-cellssjukdom med *BRAF* V600E, analogt med kronisk myeloisk leukemi, och variantformerna istället benämnas på annat sätt [129].



### 16.1.1 Tabell för att särskilja HCLc och HCLv [187]:

Kännetecken	HCLc	HCLv
Blodbild	Pancytopeni. Monocytopeni. Få cirkulerande tumörceller.	Ofta leukocytos. Sällan neutropeni. Ingen monocytopeni.
Morfologi	Nukleoler saknas/ej iögonfallande	Prominenta nukleoler
Löslig IL2-receptor	Förhöjd	Normal
Benmärgsaspiration	Ofta dry tap pga fibros	Lättaspirerat
Immunfenotyp	CD19++, CD20++, CD22++, CD11c++, CD25+, CD103+, CD123+, CD200+, FMC7+	Samma förutom CD200- och vanligen CD25- och CD123-
Immunhistokemi	DBA.44+, Annexin A1+, BRAF V600E+	BRAF V600E-
Immunocytokemi	TRAP+	TRAP-
Genetik	De flesta har IGHV somatisk hypermutering. Nästan alltid BRAF V600E+	Saknar ofta somatisk hypermutation. Många har MAP2K1-mutation. Vildtyp BRAF.

## 16.2 Behandlingsindikationer

Progressiv sjukdom med cytopenier (Hb <100 g/L, TPK <100/nL eller neutrofila <1/nL), återkommande eller allvarliga infektioner, progressiv symptomatisk splenomegali. För patienter med asymptomatisk cytopeni i nivå med ovanstående gränser kan det finnas skäl till aktiv expectans, då vissa patienter kan bibehålla detta stabilt under många år utan terapi.

Asymptomatiska patienter och utan oroande blodbild följs med regelbunden provtagning och kontroll (initialt var 3-6:e månad).

De flesta patienter med nydiagnosticerad HCL behöver behandling; det är sällsynt med accidentellt upptäckt HCL.

## 16.3 Klassisk hårcellsleukemi

HCLc har typiskt pancytopeni, särskilt monocytopeni samt benmärgsfibros som kan innebära dåligt utbyte vid benmärgsaspiration ("dry tap"). Lymfocytos är ovanligt. Cellerna har starkt uttryck av CD25 och *BRAF* V600E-mutation. Positivitet föreligger också för CD20, CD11c, CD103, CD200 och annexin.

HCLc är ett lågmalignt lymfom med drygt 30 nya pat/år i Sverige. Medianåldern vid diagnos är drygt 60 år. Sjukdomen är 4-5 gånger vanligare bland män än kvinnor. Relativa överlevnaden med modern behandling är inte skild från normalbefolkningen.

### 16.3.1 Primärbehandling

#### Rekommendation

- Kladribin (CdA, Litak, Leustatin) rekommenderas till icke-gravida: 0,14 mg/kg/dag, alternativt 10 mg/dag, 5 dagar i rad som subkutan injektion (+++)

Gravida:

- Interferon, se [avsnitt 16.3.2](#)

Viktigt är att primärt avgöra om det föreligger aktiv infektion, som i så fall bör behandlas innan kladribin ges. En svår infektion som inte bedöms kunna förbättras utan att man får kontroll på sjukdomen, kan göra att kladribin ändå ges. Ett alternativ är då att starta behandling med vemurafenib för att senare ge kladribin. Efter kladribinbehandling normaliseras trombocyter efter 2-4 veckor, neutrofila granulocyter efter 4 till 8 veckor, och erytrocyter efter 2 till 6 månader. Att trombocyttal efter normalisering återgår till nivåer kring 100 är vanligt och inte uttryck för recidiv. GCSF påverkar inte neutrofil-återhämtning. Herpes simplex-profylax bör ges, medan PCP-profylax kan övervägas även om hudbiverkningar kan uppträda. Kladribin ger en initialt förvärrad immunsuppression, och neutropen feber under veckorna efter behandling förekommer hos 1/3. Bestrålade blodprodukter rekommenderas halvåret efter kladribinbehandling. I studier har tillägg av rituximab visats öka andelen med MRD-negativitet, men data på responsduration och långtidsöverlevnad saknas (+). Behandlingseffekt följes med blodstatus. Benmärgsprov ska inte göras tidigare än 4-6 månader efter primärbehandling, och är inte nödvändigt hos patienter med normaliserat blodstatus, då resultatet endast påverkar prognosen men inte handläggningen [[188](#), [189](#)].

Om tveksam respons ses efter primärbehandling kan kladribinbehandling, tidigast 6 månader efter primärbehandlingen, upprepas i samma dosering med tillägg av rituximab, i enlighet med beskrivningen för behandling av tidiga recidiv nedan.



### 16.3.2 Behandling till gravida

I dessa fall får man ge annan behandling än kladribin. Alfa-interferon, rituximab och vemurafenib har givits till gravida utan kända komplikationer. Gravida patienter med indikation för behandling rekommenderas interferon (IFN)- $\alpha$ . De flesta studierna är gjorda på 1980-90-talen, men idag finns inga skäl att inte använda pegylerat IFN- $\alpha$  (för dosering, se [avsnitt 16.3.3.3](#)). När patienten är förlöst kan man överväga att ge kladribin.

### 16.3.3 Behandlingskrävande första återfall/progress

Recidiv behöver inte behandlas om de är asymptomatiska och utan cytopenier.

#### 16.3.3.1 Symtomatiskt recidiv >5 år efter primärbehandling

##### Rekommendation

- Kladribin upprepas.

#### 16.3.3.2 Symtomatiskt recidiv 1-5 år efter primärbehandling

##### Rekommendation

- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v en gång i veckan 4 veckor i rad samt kladribin 0,14 mg/kg (eller 10 mg) s.c., 5 dagar i rad, alternativt en gång i veckan 4-6 veckor i rad: dvs. samtidigt med varje rituximabdosis (++) . Rituximab i.v. kan bytas till 1400 mg s.c. efter den första dosen.

### 16.3.3.3 Refraktär sjukdom eller recidiv <1 år efter primärbehandling

**Ovanligt och svårbehandlat. Föreligger initialt respons på primärterapi med efterföljande sjukdomsprogress, eller är det primär sjukdomssvikt? Hur var toxiciteten efter primärterapi?**

**Rekommendation:**

- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v en gång i veckan 4 veckor i rad samt kladribin 0,14 mg/kg (eller 10 mg) s.c., 5 dagar i rad, alternativt en gång i veckan 4-6 veckor i rad: dvs. samtidigt med varje rituximabdos (++). Rituximab i.v. kan bytas till 1400 mg s.c. efter den första dosen eller
- IFN- $\alpha$ : Pegasys 180  $\mu$ g s.c. en gång per vecka till tydlig respons, varefter övergång till varannan vecka kan prövas eller
- Splenektomi vid cytopeni med tydlig splenomegali utan stort benmärgsengagemang eller
- Behandling som vid multipla återfall (se avsnitt 16.3.4)

### 16.3.4 Multipla återfall

Vid multipla återfall finns det många behandlingsalternativ som beskrivs nedan. Utöver IFN-alfa saknas dock formellt indikationen hårcellsleukemi för dem.

**Kladribin med tillägg av rituximab** (som beskrivs ovan) om recidiven kommer glest (mer än 2-3 år emellan), men beror också på märgfunktion. Det är ovanligt att patientens märg tolererar mer än totalt 4 kurer kladribin. Vid bristande märgfunktion kan licenspreparatet **pentostatin** 4 mg/m<sup>2</sup> i.v. varannan vecka tills blodvärden har nästintill normaliserats och mjälten inte längre är palpabel vara att föredra.

**IFN- $\alpha$** , för dosering se ovan.

**Splenektomi** kan vara indicerad för patienter med tydlig mjältförstoring och cytopeni, särskilt vid lågradig benmärgsinfiltration.

**R-bendamustin** som vid follikulärt lymfom.

**Vemurafenib** är registrerat för metastaserande melanom, men inte för HCLc. Vemurafenib ger väldokumenterat hög svarsfrekvens och snabb förbättring av cytopeni vid HCLc utan den övergående immunsuppression som kladribin medför. Är därför starkt rekommenderat vid kritisk infektion. De flesta studier har avslutat behandling efter 16 veckor, och responsdurationen är betydligt





kortare än efter övriga rekommenderade terapier. Hudbiverkningar inklusive hudcancer är vanligt, och patienten bör ha kontakt med dermatolog. Standarddoseringen av vemurafenib är 480 mg x 2, men låg dos vemurafenib (240 mg x 2 per dag) är oftast tillräckligt. Långtidsbehandling är inte att rekommendera då data saknas [190].

I en mindre singelcenterstudie med 30 relapserade patienter har rapporterats en hög responsgrad med MRD-negativitet i 65 % av fallen och med PFS 78 % efter 37 månaders medianuppföljning med Vemurafenib i dosen 960 mg x 2 (standarddos för melanombehandling) i 8 veckor i kombination med 8 doser Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> givet över 18 veckor [191]. Dessa resultat ter sig gynnsamma jämfört med kohorter med singelbehandling med Vemurafenib i liknande situation.

Även BRAF-hämmaren **dabrafenib** 150 mg x 2 har prövats i en liten studie som också inkluderade patienter med tidigare vemurafenib med 80 % OR och god överlevnad [192]. Preparatet är inte godkänt för HCLc.

**Obinituzumab** har med viss framgång använts istället för rituximab vid recidivbehandling, systematiska studier pågår.

**Ibrutinib** har prövats i mindre studier, men resultaten är sämre vid HCLv än vid KLL. Toleransen är god, med samma biverkningsspektrum som vid KLL, men effekten kommer mycket sent, ofta efter mer än ett år, och lämpar sig således enbart vid långdragna men måttliga symptom av annars refraktär sjukdom.

**Trametinib** (mitogen-activated protein kinase enzyme [MEK]-hämmare) påverkar signalvägen efter *BRAF*, och mindre studier pågår med påvisad effekt. Trametinib kombinerat med dabrafenib i 55 recidiverande patienter med cHCL med 2-års PFS på mycket goda 94 % har nyligen publicerats [193]. HCLc är inte en godkänd indikation.

**Allogen stamcellstransplantation** kan övervägas för tungt behandlade patienter med multipla recidiv och refraktära mot purinanaloger och rituximab, systematiska data saknas.

Inga data föreligger för venetoclax vid refraktär HCLc [188].

## 16.4 Hårcellsleukemivariant samt IGHV4-34-uttryckande hårcellsleukemi

HCLv är mycket sällsynt (5-8 nya fall per år i Sverige), och ses mest hos äldre män, där cytopeniproblematiken är mindre, men med betydligt sämre prognos. Systematiska studier saknas. Det är viktigt att skilja HCLv mot HCLc eftersom behandlingen skiljer sig. Övergångsformer mellan HCLv och spleniskt marginalzonslymfom förekommer. Lymfomcellerna har drag av prolymfocyter och är håriga. HCLv är positivt för CD11c och CD103 men negativ för annexin, CD25, CD123 och CD200. HCLv liknar HCLc i mjälten, men HCLv har inte fibros i benmärgen. BRAF mutation finns inte.

Även IGHV4-34-uttryckande HCL saknar BRAF-mutation men är CD25-positiv. Prognosen är dålig.

Kladribin monoterapi ger endast kortvarig tumörreduktion utan egentlig klinisk nytta [187, 189, 194].

### 16.4.1 Primärbehandling

#### Rekommendation

- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v en gång i veckan 4 veckor i rad samt kladribin 0,14 mg/kg (eller 10 mg) s.c., 5 dagar i rad, alternativt en gång i veckan 4-6 veckor i rad: dvs. samtidigt med varje rituximabdos (++). Rituximab i.v. kan bytas till 1400 mg s.c. efter den första dosen.

Kladribin ensamt har suboptimal effekt. Upprepade behandlingar var tredje månad alternativt underhållsbehandling med rituximab kan vara motiverat för bättre tumörkontroll (+). Vid uttalad splenomegali kan **splenektomi** vara av värde för såväl förbättrad diagnostik som klinisk nytta [189, 194].

### 16.4.2 Recidivbehandling

#### Rekommendation

- R-Bendamustin som vid follikulärt lymfom.

Vid fortsatta recidiv eller refraktäritet kan alemtuzumab övervägas, liksom trametinib [195], ibrutinib, BRAF-hämmare och moxetumomab pasudotox samt allogen eller autolog stamcellstransplantation [196].



## 16.5 Transformation av hårcellsleukemi

Liksom vid kronisk lymfatisk leukemi kan transformation vid HCL benämnas Richters syndrom. Det är ytterst sällsynt, åtminstone i HCLc, och behandlas i enlighet med [Kapitel 18 Transformation](#).

## 16.6 Responskriterier för hårcellsleukemi

Komplett remission: Inga hårceller i benmärg eller blod. Normalstor mjälte och perifer blodvärden.

Partiell remission: Minst 50 % minskning av förstörd mjälte och hårceller i benmärg och < 5 % cirkulerande hårceller [\[197\]](#).

## KAPITEL 17

# Responskriterier

### 17.1 Responsutvärdering med CT

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

#### 17.1.1 Komplet remission (CR)

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

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

#### 17.1.2 Partiell remission (PR)

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

- > 50 % minskning av summan av produkterna av två perpendikulära diametrar (SPD) i upp till 6 olika lymfkörtlar eller lymfkörtelkonglomerat från olika lokaler. Dessa ska inkludera mediastinum och buk, om de är engagerade.
- Ingen lymfkörtel får ha blivit större och inga nya lesioner.
- För nodulära förändringar i mjälte och lever måste SPD minska med 50 %. Om solitär nodulus räcker det att den största diametern minskat med 50 %.
- Avsaknad av mätbar sjukdom i andra extranodala manifestationer. Inga nya manifestationer får förekomma.



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

### 17.1.3 Återfall eller progressiv sjukdom (PD)

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

- Det tillkommer en ny körtel under eller efter behandling, med längsta diameter mer än 1,5 cm, även om andra körtlar minskar i storlek. Tillkomst av nodulära lungförändringar är oklart som prognostisk faktor.
- Åtminstone 50 % ökning från nadir av SPD i någon tidigare engagerad körtel.
- En lesion i mjälten eller levern har ökat med minst 50 %.
- En körtel med den korta diametern  $< 1$  cm har ökat med minst 50 % till  $1,5 \times 1,5$  cm eller  $> 1,5$  cm i den långa axeln.
- Ökning av den längsta diametern med  $> 50$  % hos en tidigare engagerad lymfkörtel som initialt var  $> 1$  cm i den korta axeln.

Extranodala manifestationer ska mätas på samma sätt som körtlar. För manifestationer som ej är mätbara, som pleuravätska och skelett, används begreppen finns eller frånvarande. Om morfologi finns och den inte visar lymfom betraktas manifestationen som lymfomfri, även om radiologin är patologisk.

### 17.1.4 Stabil sjukdom (SD)

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

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

### 17.1.5 Minor response (MR)

Ett särskilt responskriterium som blott används vid interimkontroll under behandling med rituximab utan kemoterapi. MR är en 25-50 % minskning från

SPD och ingen lymfkörtel får ha blivit större och inga nya lesioner [100]. MR tillåter att man fortsätter med den andra omgången rituximab utan kemoterapi.

## 17.2 Responsutvärdering med PET/CT

Metabol CR anses föreligga om PET-positivitet saknas, d.v.s.  $5PS < 4$  ("Deauville-kriterierna"), oavsett storlek av kvarvarande radiologisk lymfomrest. Detta gäller oavsett om man gjort PET före behandling eller ej. Respons graderas enligt Lugano-kriterierna [3].



## KAPITEL 18

# Transformation

### 18.1 Inledning

Kunskapen om behandlingen av transformerat indolent lymfom baseras framför allt på studier av transformerat follikulärt lymfom. Eftersom systematiska studier för övriga indolenta lymfom saknas, gäller dessa rekommendationer gälla för alla former av transformerade lymfom.

### 18.2 Utredning av misstänkt transformation

#### Rekommendation

Transformation ska misstänkas och utredas vid något av:

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

Vid misstanke om transformation ska kirurgisk biopsi göras och PET-CT kan vägleda vid val av biopsilokal. I andra hand görs biopsi med mellannål, av den förändring som är mest sannolikt transformerad.

Transformationsutredningen ska inbegripa fullständig stadiindelning innefattande benmärgsprov. Vid patologisk bedömning av transformerad sjukdom rekommenderas immunhistokemisk analys av Ki67, TP53, samt FISH för MYC-translokation (split probe).

Transformation drabbar cirka 20–30 % av patienterna med follikulärt lymfom under de första tio åren; den årliga transformationsincidensen är 2–3 % [11, 72, 74, 75]. Transformationsincidensen verkar dock ha minskat sedan rituximab infördes [198]. Prognosen vid transformerat follikulärt lymfom (tFL) har historiskt varit mycket dystert med ungefär ett års medianöverlevnad (25 % femårsöverlevnad) [72]. I rituximab-eran är överlevnaden bättre, med en femårsöverlevnad omkring 50 %, men fortfarande betydligt sämre än vid övriga aggressiva B-cellslymfom [74, 75]. Den förbättring som har setts torde bero på förändringar i behandling, dels vid transformation (tillkomst av

monoklonala antikroppar och autolog SCT), dels innan transformation (färre patienter som redan har fått antracykliner). Man bör lägga sig vinn om att få en adekvat transformationsbiopsi, eftersom det finns tumörspecifika egenskaper som är prediktivt viktiga. Transformationsrisken är lägre vid övriga indolenta B-cellslymfom.

### 18.2.1 Klinisk transformationsdiagnos

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

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

Dessa patienter har lika dålig prognos som de som diagnosticeras med biopsi [11]. Därför kan sådana patienter behandlas som om de hade ett säkerställt tFL. Det är dock ett godtyckligt beslut och det finns kända fall av indolent follikulärt lymfom i CNS.

### 18.2.2 Morfologisk transformationsdiagnos och MYC/dubbelhit

Den transformerade sjukdomen är oftast diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), ibland follikulärt lymfom grad 3B. Inte alltför sällan påvisas dock annan histologi (gråzonslymfom mellan Burkitt och DLBCL eller B-lymfoblastleukemi/lymfom). I extremt ovanliga fall ses transformation till histiocytt/dendritcellssarkom [17].

Translokation av MYC-genen från kromosom 8 till någon annan kromosom (split) detekteras i 21–25 % av transformationerna [199, 200], och är mycket vanlig i fallen med icke-DLBCL-histologi [201]. MYC-translokation innebär närmast definitionsmässigt ”dubbelhit-sjukdom”, eftersom t(14;18) har nedärvt från det follikulära lymfomet. MYC-translokerad transformation medför en ogynnsam prognos och få rapporterade patienter överlever första året efter transformationen [17].





## 18.3 Behandling av transformation

### Rekommendation

CD20-antikropp kombinerad med doxorubicinnehållande cytostatikaregim (t.ex. CHOP-14, CHOP-21, CHOEP-14, DA-EPOCH, Hyper-CVAD/MA, BFM-2004, GMALL-B-ALL/NHL 2002) och starkt övervägande av konsoliderande autolog SCT (++). Exakt behandlingsval styrs av karaktäristika hos patienten och tumören. Patienter med begränsad utbredning av transformationen bör erbjudas konsoliderande strålning.

Om en patient tidigare har fått så mycket antracykliner att den kumulativa dosen skulle överstiga en antracyklinmängd motsvarande doxorubicin 550 mg/m<sup>2</sup>, rekommenderas rituximab kombinerat med DHAP, IKE, DHAO/DHAX eller IME/IMVP-16 följt av autolog SCT för alla patienter som bedöms tåla det (++).

Överväg lämplig klinisk prövning.

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

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

Vid MYC-translokation/dubbelhit bör så många patienter som möjligt få R-DA-EPOCH, baserat på uppmuntrande resultat vid dubbelhit i *de novo* aggressiva lymfom [202, 203]. Detta kan också övervägas för patienter vars tFL överuttrycker MYC- (och BCL-2)-protein ("double expressor lymphoma") [204].

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

### 18.3.1 Konsolidering efter antracyklin-innehållande behandling

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

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

Patienter som har tFL med MYC-translokation bör alltid genomgå autolog SCT om remission ses efter induktion, och tandem-autolog-allogen SCT kan också övervägas [205].

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

Alla som når remission skall erbjudas autolog SCT om de förväntas tåla det.

### 18.3.3 CAR-T-cellsbehandling vid transformation.

Patienter med transformerat lymfom ingår i den kategori patienter som kan behandlas med CAR-T-celler i rutinsjukvård efter 2 linjers systemisk behandling. Se [vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom](#) för mer detaljerad information om själva CAR-T-cellsbehandlingen. Följande patienter bör diskuteras för CAR-T-cellsbehandling på nationell konferens:

- Patienter med progress av ett transformerat lymfom som har behandlats med minst två linjers systemisk behandling
- Patienter med progress av ett transformerat lymfom, där patientens tidigare behandling har innefattat minst två immunokemoterapilinjer där det är uppenbart att transformationen förelåg redan under den första av dessa behandlingslinjer (dvs patientens sjukdom progredierade under eller kort tid efter regimen och påföljande biopsi visade transformation)
- Patienter med tidigare genomgången autolog SCT (antingen pga tidigare transformation eller pga recidiverande indolent lymfom) och med transformation i nuläget—dessa patienter har alltid erhållit antracykliner samt tung kemoterapi tidigare och har ingen framkomlig väg till långvarig remission



#### 18.3.4 Annan behandling vid transformation.

Studier pågår med bispecifika antikroppar, men inga rekommendationer kan göras i skrivande stund. Generellt kan de preparat som ges vid svikt av primärt aggressiva B-cellslymfom också ges till transformerade B-cellslymfom.

## KAPITEL 19

# Stamcellstransplantation

## 19.1 Stamcellsskörd

### 19.1.1 Indikationer för stamcellsskörd vid follikulärt lymfom

#### Rekommendation

För patienter som är yngre,  
bör stamcellsskörd övervägas i samband med

1. behandling av transformation
2. behandling av tidigt eller multipla återfall av follikulärt lymfom

Dessutom kan stamcellsskörd övervägas under eller strax efter primärbehandling av follikulärt lymfom hos yngre patienter med högrisksjukdom, särskilt de med benmärgsengagemang som tack vare primärbehandlingen uppnår CR i benmärgen. (+)

Patienter som inte har haft benmärgsengagemang före behandling kan teoretiskt skördas fr.o.m. andra cytostatikakuren (ofta vill man dock först göra en responsutvärdering). CD20-antikropp får gärna ingå i skördeuren som in vivo-rening av skördeprodukten [206].

Patienter som haft benmärgsengagemang vid behandlingsstart kan genomgå benmärgsbiopsi när en eller två cytostatikakurer i programmet återstår. Vid CR i benmärgen används den/de sista kuren/kurerna för skörd. Detta gäller dock ej bendamustin, som anses vara en olämplig skördekur (även om framgångsrika skördar har rapporterats [207]). På bendamustinbehandlade patienter utvärderas benmärgen därför först efter avslutad behandling. De (liksom andra patienter som uppnår CR i benmärgen först efter den sista cytostatikakuren) kan i icke-brådskande fall skördas tre till sex månader efter behandling. Skördeuren kan då vara cyklofosamid, cytarabin eller enbart G-CSF.



### 19.1.2 Indikationer för stamcellsskörd vid övriga indolenta B-cellslymfom

#### Rekommendation

NMZL: samma indikationer för stamcellsskörd som vid follikulärt lymfom.

Övriga MZL: transformation och remission efter multipla återfall

HCL: transformation

NMZL är det lymfom som kliniskt mest liknar follikulärt lymfom, men överlevnaden är något sämre. Därför är det rimligt att ha samma aktiva inställning till stamcellsskörd här.

## 19.2 Autolog stamcellstransplantation

### 19.2.1 Indikationer

#### Rekommendation

För patienter som bedöms kunna klara autolog SCT är det indicerat vid

- transformation
- follikulärt lymfom eller NMZL refraktärt mot en cytostatika-linje (men som svarar på sviktbehandling)
- första återfall av follikulärt lymfom eller NMZL inom 2 år efter cytostatikainnehållande primärbehandling
- återfall av follikulärt lymfom eller annat indolent B-cellslymfom efter  $\geq 2$  cytostatikalinjer.

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

Autolog SCT bör utföras inom tre till sex veckor efter sista cytostatikakuren och efter det att patienten har uppnått CR. En fördjupad diskussion om autolog SCT vid transformation finns i [avsnitt 18.3 Behandling av transformation](#). De övriga rekommendationerna är modifierade utifrån EBMT:s riktlinjer [208]. Autolog SCT rekommenderas således vid refraktär sjukdom och tidigt/multipelt återfall, baserat på CUP-studien från 2003 [209]. Det saknas prospektiva studier i rituximab-eran, men två studier visar att överlevnaden blir betydligt bättre när autolog SCT ingår i behandlingen vid tidigt återfall (POD24+): 5-års överlevnad 77 % mot 46 % [210] respektive 73 % mot 60 % [211].

Autolog SCT förlänger den progressionsfria överlevnaden men sägs inte bota follikulärt lymfom. Dock verkar 30–40 % av patienterna inte återfalla efter autolog SCT [209, 212, 213] och de patienter som har varit återfallsfria i 15 år efter autolog SCT torde kunna avskrivas från kontroller. Även vid recidiverande MZL är den progressionsfria överlevnaden tämligen god (med 38 % relapser efter 5 år) [214]. Eftersom det har tillkommit en stor arsenal av aktiva läkemedel brukar inte indolent follikulärt lymfom planeras för autolog SCT inför start av primärbehandling, även om tidigare studier visade förlängd progressionsfri (men inte absolut) överlevnad efter autolog SCT i första remission [213, 215, 216].

Transplantations-relaterad mortalitet efter autolog SCT ligger i dag omkring 1-3 % [217].

## 19.3 Allogen stamcellstransplantation

### 19.3.1 Indikationer

#### Rekommendation

Allogen SCT (i första hand med HLA-identiskt syskon eller matchad obesläktad donator, i andra hand haplo-allogen donator) bör övervägas till de som bedöms klara av det och som har

- Recidiv efter autolog SCT (både indolenta och aggressiva recidiv) eller
- Cytostatikarefraktär sjukdom som svarar på nya terapimetoder med i vart fall stabil eller mycket långsamt progredierande sjukdom, eller
- Oförmåga att uppbåda adekvat mängd stamceller för autolog SCT.

I retrospektiva studier tillskrivs allogen SCT sämre överlevnad än autolog SCT vid transformation, och rekommenderas därför inte i första hand vid den situationen [73, 218].

Vid återfall av indolent eller transformerad sjukdom efter autolog SCT bör allogen SCT övervägas. (En andra autolog SCT som behandling på återfall efter autolog SCT rekommenderas generellt inte.)

Allogen SCT kan, i utvalda fall, utföras före autolog SCT, t.ex. då adekvat autolog stamcellsskörd inte går att uppbåda eller vid totalt cytostatikaresistent indolent sjukdom som svarar på nya behandlingsalternativ. EBMT:s riktlinjer anger dessutom allogen SCT som en möjlig behandlingsform för utvalda



patienter med välmatchad donator fr.o.m. andra remission (både med reducerad och fulldos konditionering) [\[214, 219\]](#).

Allogen SCT medför en betydande transplantationsrelaterad dödlighet men har stor potential att bota follikulärt lymfom [\[73, 218-221\]](#).

Det finns uppmuntrade data från Montreal efter tandem-autolog-allogen SCT vid återfall av follikulära lymfom (inklusive transformerade) [\[205\]](#). Även med de nya behandlingsalternativen som har tillkommit (t. ex. PI3K-hämmare, BTK-hämmare, lenalidomid) kvarstår allogen SCT som ett kurativt alternativ, men man måste noga avväga förväntade risker och nytta för den enskilda patienten (som också måste få information om dessa, helst via sin transplantatör). Allogen SCT:s roll efter CAR-T-cellsterapi är i dagsläget iklar.

## KAPITEL 20

# Understödjande vård

### 20.1 Levnadsvanor – generella

Patientens levnadsvanor (tobaksbruk, alkoholbruk, fysisk aktivitet och matvanor) samt nutritionsstatus bör identifieras och bedömas regelbundet från diagnosbeskedet till uppföljning.

I bedömningen bör ingå om patientens ohälsosamma levnadsvanor har betydelse för behandlingen, exempelvis negativ effekt eller interaktion med medicinsk eller kirurgisk behandling. I bedömningen bör också ingå om stöd att förändra levnadsvanorna bör utgöra en del av behandling och rehabilitering samt om levnadsvanorna innebär en risk för återinsjuknande eller insjuknande i andra sjukdomar.

Patientens levnadsvanor och åtgärder vid ohälsosamma levnadsvanor bör dokumenteras i patientens journal enligt gällande rutin för dokumentation av levnadsvanor i respektive region.

Se även det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering, kapitlet [Prehabilitering](#), [Nationellt vårdprogram vid ohälsosamma levnadsvanor – prevention och behandling](#) samt [Nationellt kliniskt kunskapsstöd](#) ([nationelltklinisktkunskapsstod.se](http://nationelltklinisktkunskapsstod.se)).

### 20.2 Levnadsvanor – lymfomspecifika

Rökning ökar risken att insjukna i follikulärt lymfom. Pågående storrökning ( $\geq 36$  paketår) ökar risken med 45 % jämfört med icke-rökare [26].

Måttlig alkoholkonsumtion har rapporterats minska risken att insjukna i de flesta lymfomtyper, men det finns åtminstone inget tydligt samband mellan mängden alkohol och riskminskningen vad gäller follikulära lymfom [222].

Högt BMI (body mass index) har i flera studier visats öka risken för lymfom i allmänhet, men vid analys av olika undergrupper av lymfom verkar den riskökningen framför allt gälla aggressiva lymfom [223].





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

Fenoxyherbicider, en typ av bekämpningsmedel som tidigare användes inom jord- och skogsbruk, har tidigare ansetts ge viss ökad risk att insjukna i lymfom, men en nyligt gjord meta-analys av studier från olika delar av världen kunde inte styrka detta [224].

Att utsättas för organiska lösningsmedel i sitt arbete har i en stor europeisk studie visats öka risken att insjukna i lymfom. Riskökningen var störst för så kallade mogna lymfomtyper som KLL (kronisk lymfatisk leukemi) och follikulärt lymfom. Exponering för benzen var starkast förenad med ökad risk för lymfom. De senaste årtiondena har mängden benzen i tekniska produkter reglerats och exponeringen torde nu ha minskat [225].

## 20.3 Blodprodukter

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

Bestrålade blodprodukter rekommenderas endast inför och efter stamcellstransplantation samt efter purinanaloger (kladribin, fludarabin); se riktlinjer från respektive transplantationscentrum i denna situation.

Trombocytttransfusion ges profylaktiskt om TPK < 10/nl, eller vid blödning. Gränsen för profylaktisk trombocytttransfusion bör vara högre vid feber och vid koagulationsstörning.

Erytrocyter ges i enlighet med lokala riktlinjer.

## 20.4 Infektionsprofylax

### 20.4.1 Infektionsprofylax efter högdosterapi

Transplanterade patienter handläggs enligt lokala transplantationsriktlinjer.

### 20.4.2 Hepatit B

Vid tecken på genomgången hepatit B (anti-HBc+) bör profylax ges i form av entekavir (i andra hand lamivudin), i kombination med monitorering av

HBV-DNA (i samråd med infektionsspecialist). Behandlingen och monitoreringen bör pågå minst 12 månader efter avslutad behandling (+++). Vid HBsAg+ bör profylaktisk behandling initieras i samråd med hepatitspecialist.

### 20.4.3 Herpesvirus

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

### 20.4.4 Pneumocystis jiroveci

Vid cytostatikainnehållande, PI3K-hämmande eller lenalidomidinnehållande behandling för indolenta lymfom bör profylax med trim-sulfa ges (dosering enligt lokala rutiner). Behandlingen bör fortgå minst tre månader efter avslutad behandling. Vid överkänslighet för trimetoprim eller sulfa rekommenderas i första hand inhalation med pentamidin 1 gång/månad eller dapson 50 mg x 2 (licenspreparat).

### 20.4.5 Allmän svampprofylax (candida etc.)

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

### 20.4.6 G-CSF

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

## 20.5 Infektionsbehandling

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



## KAPITEL 21

# Palliativ vård och insatser

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

Patienter som inte bedöms vara aktuella för remissionssyftande behandling bör erbjudas palliativ terapi där målen är bästa möjliga livskvalitet och minimerat behov av sjukhusvård samt i vissa fall även en förhoppning om en något förlängd överlevnad. Patienter bör erbjudas regelbunden symtomskattning och vid otillfredsställande symtomlindring bör enhet med kompetens i palliativ medicin konsulteras även i de fall där sjukdomsspecifik behandling pågår. Patienter och deras anhöriga ska fortlöpande hållas underrättade om planering och målet med vården. När vården inte längre syftar till att förlänga livet och det inte längre är aktuellt med cytostatikabehandling skall patienten och ev närstående erhålla brytpunktsamtal och en rent palliativ vårdplan skall upprättas.

I sent palliativt skede bör patienten erbjudas regelbunden uppföljning av kroppsligt, psykiskt och existentiellt välmående. Ansvarig för vården kan då vara onkologi- eller hematologmottagning i samverkan med hemsjukvård eller palliativ enhet. Hos vissa patienter kan understödande behandling utan cytostatika vara den klokaste palliativa strategin. Hos andra patienter nås bästa palliation genom en kombination av god understödande behandling samt lågintensiv symtomlindrande cytostatikabehandling eller strålbehandling. Patienten ska försäkras tillgång till psykologiskt och existentiellt stöd, tillgång till adekvat medicinsk symtomlindrande vård ex. via hemsjukvård eller hospice, tillgång till omvårdnadsstöd som hemtjänst, hjälpmedel och att få läkemedel utifrån behov, vilket också innebär att läkemedel regelbundet omprövas och seponeras när de inte längre gagnar patienten. Vid svåra symtom bör specialiserad palliativ vård konsulteras. För att höja livskvaliteten kan det vara aktuellt att ge blodtransfusioner.

Vid trombocyt- och blodtransfusion i sent palliativ skede bör det sker en regelbunden värdering av patientens egna önskemål och värde av fortsatta transfusioner. Trombocyttransfusioner bör i regel endast ges vid blödning.

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



## KAPITEL 22

# Omvårdnad och rehabilitering

### 22.1 Kontaktsjuksköterska

Syftet med kontaktsjuksköterskan är att förbättra information och kommunikation mellan patient och vårdenhet, att skapa tillgänglighet, kontinuitet och trygghet samt att stärka patientens möjligheter till att vara delaktig i den egna vården (SOU 2009:11).

Det finns en nationell uppdragsbeskrivning för uppdraget. Kontaktsjuksköterskans uppdrag behöver beskrivas utifrån respektive vårdprocess där diagnosspecifika aspekter lyfts. Att patienten har en kontaktsjuksköterska bör journalföras. Läs mer om kontaktsjuksköterskans uppdrag och om den nationell uppdragsbeskrivningen på [sidan Kontaktsjuksköterska på cancercentrum.se](#).

Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen (2014:821). Kontaktsjuksköterskan kan vara den lagstadgade fasta vårdkontakten. Läs mer om fast vårdkontakt på [sidan Om fast vårdkontakt på kunskapsguiden.se](#).

### 22.2 Min vårdplan

Min vårdplan är ett av RCC:s kunskapsstöd. Planen ägs av patienten, och upprättas och utformas gemensamt av patient och vårdprofession. Min vårdplan är patientens verktyg för att få delaktighet, trygghet och förståelse genom vårdprocessen. Om nationell Min vårdplan finns bör den användas och erbjudas patienten. Nationell Min vårdplan finns tillgänglig digitalt på 1177:s e-tjänster och för pappersutskrift från cancercentrum.se. Att patienten har Min vårdplan bör journalföras och sjukvården bör använda de KVÅ-koder som finns för upprättande och revidering av Min vårdplan. Läs mer om Min vårdplan på [sidan Min vårdplan på cancercentrum.se](#).

Min vårdplan ska innehålla individanpassad information om sjukdomen, vård och behandling, kontaktuppgifter och råd om egenvård. Om behov finns ska

den även innehålla en rehabiliteringsplan med åtgärder, mål, ansvar, tidsplan och uppföljning. Läs mer om rehabiliteringsplan i [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#). Efter avslutad behandling görs en sammanfattning av vården, biverkningar och tydlig information om uppföljning och vem som är ansvarig för fortsatt vård.

Individanpassning av innehållet förutsätter ett strukturerat arbetssätt med återkommande behovsbedömningar, bedömningssamtal och uppdatering av innehåll i Min vårdplan vid nyckeltillfällen i vårdprocessen. Via Min vårdplan ges möjligheter att hålla samman information och skapa tydlighet kring vem som gör vad.

## 22.3 Aktiva överlämningar

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

## 22.4 Löpande cancerrehabilitering

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

Cancerrehabilitering är aktuell för patienter med indolenta lymfom, i hela patientprocessen: diagnos, under behandling och efter behandling eller i palliativ fas. Svår sjukdom kan få förödande sociala och ekonomiska konsekvenser, både för patienten och för närstående. Behovet av psykosocialt stöd både i form av samtalsstöd och behovet av information om samhällsliga rättigheter ska kartläggas och åtgärdas med rehabiliteringsinsatser från professioner med specialkompetens inom rehabiliteringsområdet.

Här omtalas endast de rehabiliteringsinsatser som är speciella för patienter med follikulära lymfom. I övrigt hänvisar vi till [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#).



### 22.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering bör därför bedömas regelbundet. Ett screeninginstrument kan användas ex. Hantering av ångest (fd distresstermometern) eller Hälsoenkät för cancerrehabilitering:

<https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/cancerrehabilitering/bedomning-av-rehabiliteringsbehov/>

Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min Vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, t.ex. lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt Hälso- och sjukvårdslag (2017:30) 5 kap 7 §.

### 22.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

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

## 22.5 Sexualitet

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

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

Cytostatikabehandling ökar risken för erektil dysfunktion hos män, vilket bör efterfrågas. Behandling med potenshöjande läkemedel kan här ofta ha god effekt. Män bör också informeras om att använda kondom eftersom cytostatika kan finnas kvar i sperma upp till 72 timmar efter behandling.

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

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

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

## 22.6 Fertilitet

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

### 22.6.1 Kvinnor

Under cytostatikabehandling mot lymfom inträder i de flesta fall amenorré. Vid CHOP eller CHOP-liknande behandling i första linjen med 6–8 cykler är amenorrén övergående i de flesta fall. Risken för att amenorrén övergår i menopaus ökar kraftigt med stigande ålder (> 30 år). Kvinnor som fått CHOP går i menopaus i genomsnitt fyra år för tidigt [\[226\]](#).

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

Med ovanstående i åtanke ska kvinnor i fertil ålder informeras om risken för infertilitet och erbjudas kontakt med specialiserad fertilitetsenhet för information om och ställningstagande till fertilitetsbevarande åtgärder, helst i





god tid innan cytostatika blir aktuella. Dessa åtgärder kan omfatta skydd med GnRH-agonist [227] och/eller infrysning av skördade ägg [228] eller infrysning av ovarievävnad, helt ovarium eller del därav [229]. Aktivering av ägg inför skörd inbegriper oftast minst 1–2 veckors hormonbehandling *vilket man oftast har tid med vid indolent lymfom*.

## 22.6.2 Män

All cytostatikabehandling vid indolent lymfom innebär hög risk för bestående infertilitet för män. Därför ska män informeras om denna risk samt erbjudas kontakt med specialiserad fertilitetsenhet för ställningstagande till infrysning av spermier före cytostatikabehandling [230].

## 22.7 Fysisk aktivitet

Vid cytostatikabehandling ges upprepade cykler med cytostatika. Illamående, infektioner och fatigue bidrar till nedsatt livskvalitet (QoL). Fysisk aktivitet under och efter cytostatikabehandlingen har visats vara viktig för att förbättra livskvaliteten, med positiva effekter både på fatigue och illamående. Fysisk aktivitet är också viktig för att minska risken för inaktivitetsrelaterade komplikationer, såsom förlust av muskelstyrka [231].

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

I övrigt hänvisar vi till [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#).

## 22.8 Hygien och isolering

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

Den viktigaste åtgärden för att förebygga smittspridning i vårdarbetet är basala hygienrutiner. De ska därför tillämpas av alla som deltar i patientnära

vårdarbete, se Vårdhandboken <http://www.vardhandboken.se/> och lokala rutiner.

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

## 22.9 Munvård

Patienter med lymfom drabbas ofta av infektioner och sår i munhålan, speciellt vid kombinationsbehandling med cytostatika och antikropp.

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

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



## KAPITEL 23

# Egenvård

### 23.1 Levnadsvanor

Levnadsvanorna bör uppmärksammas hos varje patient och patienten bör få personcentrerad information om levnadsvanor (tobak, alkohol, fysisk aktivitet, matvanor), se [Kapitel 20 Understödjande vård](#). Patienten bör delges information om levnadsvanor från Min vårdplan.

### 23.2 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [[232](#), [233](#)] specifika egenvårdsråd för patientgruppen

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

### 23.3 Infektionskänslighet

Allmänna råd till patienten för att undvika infektion:

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

### 23.4 Munhygien

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

## 23.5 Fysisk aktivitet

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

## 23.6 Hud

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

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

## 23.7 Mage och tarm

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

## 23.8 Vaccinationer

Vaccinera dig mot säsongsinfluensan. Socialstyrelsen och Läkemedelsverket rekommenderar att alla som har gravt nedsatt immunförsvar gör detta. Uppmana närstående att också vaccinera sig mot säsongsinfluensa. Även små barn kan vaccineras.

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

Om du har fått eller får behandling med rituximab saknar vaccinationerna dock effekt under 6 månader efter avslutad rituximabbehandling [\[234\]](#).

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



## 23.9 Feber

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

## KAPITEL 24

# Uppföljning

### 24.1 Inledning

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

### 24.2 Mål med uppföljningen

Hos obehandlad patient är målet med besöket att avgöra om behandlingsindikation uppkommit och om inte planera när nästa kontroll bör ske.

Vid uppföljning efter avslutad behandling finns olika målsättningar med besöken:

1. Kontroll av eventuell progress/ny behandlingsindikation
2. Hitta tecken till transformation
3. Kontroll av behandlingsbiverkningar och hjälp att reducera dessa
4. Psykosocialt stöd och värdering av rehabiliteringsbehov
5. Sjukskrivning och andra administrativa åtgärder
6. Uppföljning av sena effekter av behandling

Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete.

Övergången från aktiv behandling till uppföljning ska vara väl definierad och markeras med ett eller flera samtal där patienten får en individuellt anpassad uppföljningsplan. Uppföljningsplanen ska dokumenteras i Min vårdplan och består av flera delar:

- en uppdaterad behovsbedömning och plan för rehabilitering
- en uppdaterad behovsbedömning för stöd vid ohälsosamma levnadsvanor



- en översikt över de kommande årens kontroller inkl. datum för den första kontrollen alternativt ett tydliggörande av när och hur patienten kommer att få tid till den
- en tydlig ansvarsfördelning som tydliggör vem som ansvarar för t.ex. sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och liknande och där även patientens eget ansvar framgår.

## 24.3 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering och levnadsvanor

En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från behandling till uppföljning. Bedömningen ska göras enligt [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#), vilket bland annat innebär användning av validerade bedömningsinstrument och en dokumenterad rehabiliteringsplan.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Målet med rehabiliteringen
- Planerade insatser och vem som är ansvarig för att insatserna genomförs
- Patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd
- Vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- Nästa avstämning

En förnyad bedömning av patientens levnadsvanor (se [Kapitel 20 Understödjande vård](#)) och eventuellt behov av fortsatt stöd

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Har patienten en eller flera ohälsosamma levnadsvanor.
- Föreligger risk för undernäring eller nedsatt fysisk förmåga
- Patientens motivation och förmåga att förändra.

I det fall patienten har en eller flera ohälsosamma levnadsvanor ska stöd erbjudas i enligt lokala rutiner. Patientens ska få information om vart hen kan vända sig vid frågor.

## 24.4 Självrapportering av symtom

Patienten bör uppmanas att vara uppmärksam på följande symtom och höra av sig till kontaktsjuksköterskan om de inträffar:

- Snabbt tillväxande körtlar/knölar
- Nyttillkomna körtlar/knölar
- Oförklarlig feber som håller i sig mer än 2 veckor
- Ofrivillig viktnedgång mer än 10 % av kroppsvikten på 6 månader
- Nattliga profusa svettningar

## 24.5 Kontroll av obehandlad patient

En obehandlad patient med ny diagnos bör undersökas ganska tätt första året. Riktmärket bör vara var tredje till var fjärde månad, därefter glesare enligt nedan (1.6).

## 24.6 Kontroll efter avslutad behandling

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

Efter R-kemo rekommenderas radiologisk utvärdering med PET/CT eller CT inom 2 månader.

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

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

## 24.7 Kontrollernas innehåll

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

Vid återbesöken genomförs en noggrann genomgång av anamnes och status.

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





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

## 24.8 Ansvar

Den behandlande kliniken (hematologisk, medicinsk eller onkologisk klinik) ansvarar för att korrekt uppföljning planeras och genomförs. Behandlande klinik bör ansvara för sjukskrivning och receptförskrivning åtminstone första året efter avslutad behandling. Om det därefter föreligger ett fortsatt behov av sjukskrivning kan detta ske i primärvården.

Patienten ska informeras om vem som har ansvaret för sjukskrivning och receptförskrivning.

## 24.9 Avslut av uppföljning

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

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

När uppföljningen avslutas ska den behandlande enheten ha ett avslutande samtal med patienten. Samtalet bör följa [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) och dokumenteras i Min vårdplan. Patienten bör också få en skriftlig sammanfattning av sin diagnos och behandling inkl. livslånga behov, risker och egenvårdsråd. I denna sammanfattning bör eventuella råd till primärvården framgå. Det bör framgå vart patienten ska vända sig med nya behov.

Vid avslutande av uppföljning bör remiss till primärvården utfärdas, om så inte tidigare skett.

## 24.10 Uppföljning av sena biverkningar

Uppföljning av sena behandlingsbiverkningar kan vara aktuellt för yngre patienter som erhållit strålbehandling eller antracyklinbehandling.

Vid strålbehandling mot halsen inkluderande tyroidea rekommenderas årlig kontroll av tyroideastatus.

Vid strålbehandling mot orbita beakta kataraktutveckling.

Vid strålbehandling mot spottkörtlar beakta risk för muntorrhet och därmed karies.

Vid strålbehandling mot del av bröstparenkym hos kvinnor under 30 år skall mammografi starta 8-10 år efter avslutad strålbehandling.

Patienter som erhållit strålbehandling mot del av hjärta/lunga skall uppmuntras till att inte börja röka alternativt sluta röka.

Antracyklinbehandling ger risk för hjärtsvikt, en risk som ökar vid hereditär belastning för hjärtsjukdom. Hjärtsvikt efter antracyklinbehandling kan ses även om den rekommenderade maxdosen ej överskridits.

Alla patienter bör få noggrann information om att inte börja röka alternativt sluta röka samt om övriga påverkbara riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom. Identifierade kardiovaskulära riskfaktorer följs med fördel upp via primärvården.



## KAPITEL 25

# Nivåstrukturering

Patienter med indolenta lymfom bör utredas, behandlas och följas vid onkologisk/hematologisk klinik eller invärtesmedicinsk klinik. I det senare fallet av hematolog eller hematologiskt inriktad invärtesmedicinsk specialist/blivande specialist. Vid behov måste andra specialister konsulteras för t ex gastroskopi, ÖNH-undersökning, ögonundersökning.

Enheten ska ha:

- minst en specialist i hematologi eller lymfomonkologi
- möjlighet att ge transfusioner av erythrocyter och trombocyter även under helger
- organisation för omhändertagande av patienter med neutropen feber på vårdavdelning utan dröjsmål, dygnet runt, veckans alla dagar; dessa patienter ska kunna vårdas i isoleringsrum
- tillgång till intensivvård
- etablerad samverkan med infektionsspecialist och tandläkare med erfarenhet av patienter som genomgår cytostatikabehandling
- resurser för rapportering till kvalitetsregister och uppföljning av den egna vårdkvaliteten
- hög andel sjuksköterskor med längre erfarenhet av cytostatikabehandling
- tillgång till rehabiliteringsteam
- möjlighet till diagnostisk konferens med hematopatolog
- resurser för att kunna delta i, eller remittera till, kliniska läkemedelsprövningar, patientnära vårdforskning samt nationell biobank.

I undantagsfall kan uppföljning ske i primärvården, gäller särskilt äldre patienter eller dem med samsjuklighet.

Stamcellstransplantationer görs på universitetssjukhus.

## KAPITEL 26

# Kvalitetsregister

### 26.1 Svenska lymfomregistret

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

Registrering till Svenska lymfomregistret förutsätter att patienten har gett sitt samtycke, efter att ha fått muntlig information och efter att ha haft möjlighet att ta del av skriftlig information, se

<https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom-lymfkortelcancer/kvalitetsregister/dokument/>

#### 26.1.1 Syfte och mål

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

#### 26.1.2 Innehåll

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



### 26.1.3 Inklusionskriterier

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

### 26.1.4 Exklusionskriterier

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

## 26.2 Cancerregistret

Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård och förebyggande insatser som epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs hur samtliga vårdgivare (vilket innefattar regioner, kommuner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till cancerregistret. I föreskriften beskrivs också detaljerat vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattas inte bara elakartade tumörsjukdomar utan även vissa tillstånd som är godartade, premaligna, eller har oklar malignitetspotential ingår i registret.

För ytterligare information: <https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerregistret/>

För de diagnoser som beskrivs i detta vårdprogram så inkluderas samtliga i kvalitetsregistret och någon separat canceranmälan till RCC behövs alltså inte.

## KAPITEL 27

# Kvalitetsindikatorer

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

\* Samma målnivåer avses som i SVF är angivna för tid från beslut välgrundad misstanke till start av behandling.

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

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

Ovanstående indikatorer har beslutats av Svenska Lymfomgruppen.



## KAPITEL 28

# Referenser

1. Altieri A, Bermejo JL, Hemminki K. Familial risk for non-Hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative malignancies by histopathologic subtype: the Swedish Family-Cancer Database. *Blood*. 2005;106(2):668-72.
2. Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3048-58.
3. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Lister TA. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
4. Noy A, Schoder H, Gonen M, Weissler M, Ertelt K, Cohler C, et al. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol*. 2009;20(3):508-12.
5. Trotman J, Luminari S, Boussetta S, Versari A, Dupuis J, Tychyj C, et al. Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicentre studies. *The Lancet Haematology*. 2014;1(1):e17-e27.
6. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(8):1257-60.
7. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971;31(11):1860-1.
8. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-65.
9. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4555-62.
10. Sarkozy C, Baseggio L, Feugier P, Callet-Bauchu E, Karlin L, Seymour JF, et al. Peripheral blood involvement in patients with follicular lymphoma: a rare disease manifestation associated with poor prognosis. *Br J Haematol*. 2014;164(5):659-67.

11. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5165-9.
12. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. *World journal of surgery*. 2008;32(6):964-70.
13. Lithner M, Zilling T. Ökar preoperativ information patientens välbefinnande postoperativt?: En litteraturstudie. *Vård i Norden*. 1998;18(1):31-3.
14. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-53.
15. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
16. Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
17. Harris NL, Swerdlow SH, Jaffe ES, Ott G, Nathwani D. Follicular lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC; 2008. p. 220-6.
18. Junlen HR, Peterson S, Kimby E, Lockmer S, Linden O, Nilsson-Ehle H, et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry Study. *Leukemia*. 2015;29(3):668-76.
19. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107(1):265-76.
20. Nabhan C, Aschebrook-Kilfoy B, Chiu BC, Kruczek K, Smith SM, Evens AM. The impact of race, age, and sex in follicular lymphoma: A comprehensive SEER analysis across consecutive treatment eras. *Am J Hematol*. 2014;89(6):633-8.
21. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997;89(11):3909-18.
22. Wahlin BE, Yri OE, Kimby E, Holte H, Delabie J, Smeland EB, et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. *Br J Haematol*. 2012;156(2):225-33.
23. Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, Price CG, Love S, Lim J, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):140-7.
24. Ekstrom Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martinez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin



- lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*. 2008;111(8):4029-38.
25. Linet MS, Vajdic CM, Morton LM, de Roos AJ, Skibola CF, Boffetta P, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for follicular lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014;2014(48):26-40.
  26. Morton LM, Hartge P, Holford TR, Holly EA, Chiu BC, Vineis P, et al. Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (interlymph). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(4):925-33.
  27. Morton LM, Curtis RE, Linet MS, Bluhm EC, Tucker MA, Caporaso N, et al. Second malignancy risks after non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: differences by lymphoma subtype. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4935-44.
  28. Vajdic CM, van Leeuwen MT, Turner JJ, McDonald AM, Webster AC, McDonald SP, et al. No excess risk of follicular lymphoma in kidney transplant and HIV-related immunodeficiency. *Int J Cancer*. 2010;127(11):2732-5.
  29. Bentley G, Palutke M, Mohamed AN. Variant t(14;18) in malignant lymphoma: a report of seven cases. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005;157(1):12-7.
  30. de Jong D. Molecular pathogenesis of follicular lymphoma: a cross talk of genetic and immunologic factors. *J Clin Oncol*. 2005;23(26):6358-63.
  31. Dolken G, Dolken L, Hirt C, Fusch C, Rabkin CS, Schuler F. Age-dependent prevalence and frequency of circulating t(14;18)-positive cells in the peripheral blood of healthy individuals. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2008(39):44-7.
  32. Hoglund M, Sehn L, Connors JM, Gascoyne RD, Siebert R, Sall T, et al. Identification of cytogenetic subgroups and karyotypic pathways of clonal evolution in follicular lymphomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004;39(3):195-204.
  33. Bende RJ, Smit LA, van Noesel CJ. Molecular pathways in follicular lymphoma. *Leukemia*. 2007;21(1):18-29.
  34. Bahler DW, Levy R. Clonal evolution of a follicular lymphoma: evidence for antigen selection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(15):6770-4.
  35. Scott DW, Gascoyne RD. The tumour microenvironment in B cell lymphomas. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(8):517-34.
  36. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood*. 2006;108(5):1504-8.
  37. Press OW, Unger JM, Rimsza LM, Friedberg JW, LeBlanc M, Czuczman MS, et al. A comparative analysis of prognostic factor

- models for follicular lymphoma based on a phase III trial of CHOP-rituximab versus CHOP + 131iodine--tositumomab. *Clin Cancer Res*. 2013;19(23):6624-32.
38. Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM, Gelas-Dore B, Maucourt-Boulch D, Estell JA, et al. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood*. 2018;132(1):49-58.
  39. Kimby E, Lockmer S, Holte H, Hagberg H, Wahlin BE, Brown P, et al. The simplified follicular lymphoma PRIMA-prognostic index is useful in patients with first-line chemo-free rituximab-based therapy. *Br J Haematol*. 2020;191(5):738-47.
  40. Junlén HR, Lockmer S, Kimby E, Wahlin BE. Absolute B cell counts in blood predict long-term response in follicular lymphoma patients treated with rituximab without chemotherapy. *Ann Hematol*. 2020;99(10):2357-66.
  41. Freeman CL, Kridel R, Moccia AA, Savage KJ, Villa DR, Scott DW, et al. Early progression after bendamustine-rituximab is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. *Blood*. 2019;134(9):761-4.
  42. Lockmer S, Ostenstad B, Hagberg H, Holte H, Johansson AS, Wahlin BE, et al. Chemotherapy-Free Initial Treatment of Advanced Indolent Lymphoma Has Durable Effect With Low Toxicity: Results From Two Nordic Lymphoma Group Trials With More Than 10 Years of Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2018;Jco1800262.
  43. Casulo C, Barr PM. How I treat early-relapsing follicular lymphoma. *Blood*. 2019;133(14):1540-7.
  44. Solal-Celigny P, Cahu X, Cartron G. Follicular lymphoma prognostic factors in the modern era: what is clinically meaningful? *Int J Hematol*. 2010;92(2):246-54.
  45. Nomura T, Huang WC, Zhau HE, Josson S, Mimata H, Chung LW. beta2-Microglobulin-mediated signaling as a target for cancer therapy. *Anticancer Agents Med Chem*. 2014;14(3):343-52.
  46. Trotman J, Fournier M, Lamy T, Seymour JF, Sonet A, Janikova A, et al. Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) After Induction Therapy Is Highly Predictive of Patient Outcome in Follicular Lymphoma: Analysis of PET-CT in a Subset of PRIMA Trial Participants. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(23):3194-200.
  47. Drake MT, Maurer MJ, Link BK, Habermann TM, Ansell SM, Micallef IN, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4191-8.
  48. Kelly JL, Salles G, Goldman B, Fisher RI, Brice P, Press O, et al. Low Serum Vitamin D Levels Are Associated With Inferior Survival in Follicular Lymphoma: A Prospective Evaluation in SWOG and LYSA Studies. *J Clin Oncol*. 2015;33(13):1482-90.
  49. Umetsu DT, Esserman L, Donlon TA, DeKruyff RH, Levy R. Induction of proliferation of human follicular (B type) lymphoma cells by cognate interaction with CD4+ T cell clones. *J Immunol*. 1990;144(7):2550-7.

50. Schmitter D, Koss M, Niederer E, Stahel RA, Pichert G. T-cell derived cytokines co-stimulate proliferation of CD40-activated germinal centre as well as follicular lymphoma cells. *Hematol Oncol.* 1997;15(4):197-207.
51. Petrasch S, Kosco M, Perez-Alvarez C, Schmitz J, Brittinger G. Proliferation of non-Hodgkin-lymphoma lymphocytes in vitro is dependent upon follicular dendritic cell interactions. *Br J Haematol.* 1992;80(1):21-6.
52. Lindhout E, Mevissen ML, Kwekkeboom J, Tager JM, de Groot C. Direct evidence that human follicular dendritic cells (FDC) rescue germinal centre B cells from death by apoptosis. *Clin Exp Immunol.* 1993;91(2):330-6.
53. Ame-Thomas P, Maby-El Hajjami H, Monvoisin C, Jean R, Monnier D, Caulet-Maugendre S, et al. Human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow and lymphoid organs support tumor B-cell growth: role of stromal cells in follicular lymphoma pathogenesis. *Blood.* 2007;109(2):693-702.
54. Pangault C, Ame-Thomas P, Ruminy P, Rossille D, Caron G, Baia M, et al. Follicular lymphoma cell niche: identification of a preeminent IL-4-dependent T(FH)-B cell axis. *Leukemia.* 2010;24(12):2080-9.
55. Epron G, Ame-Thomas P, Le Priol J, Pangault C, Dulong J, Lamy T, et al. Monocytes and T cells cooperate to favor normal and follicular lymphoma B-cell growth: role of IL-15 and CD40L signaling. *Leukemia.* 2012;26(1):139-48.
56. Wahlin BE, Sander B, Christensson B, Kimby E. CD8+ T-cell content in diagnostic lymph nodes measured by flow cytometry is a predictor of survival in follicular lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13(2 Pt 1):388-97.
57. Wahlin BE, Aggarwal M, Montes-Moreno S, Gonzalez LF, Roncador G, Sanchez-Verde L, et al. A unifying microenvironment model in follicular lymphoma: outcome is predicted by programmed death-1--positive, regulatory, cytotoxic, and helper T cells and macrophages. *Clin Cancer Res.* 2010;16(2):637-50.
58. Lee AM, Clear AJ, Calaminici M, Davies AJ, Jordan S, Macdougall F, et al. Number of CD4+ Cells and Location of Forkhead Box Protein P3-Positive Cells in Diagnostic Follicular Lymphoma Tissue Microarrays Correlates With Outcome. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):5052-9.
59. Carreras J, Lopez-Guillermo A, Fox BC, Colomo L, Martinez A, Roncador G, et al. High numbers of tumor-infiltrating FOXP3-positive regulatory T cells are associated with improved overall survival in follicular lymphoma. *Blood.* 2006;108(9):2957-64.
60. Carreras J, Lopez-Guillermo A, Roncador G, Villamor N, Colomo L, Martinez A, et al. High numbers of tumor-infiltrating programmed cell death 1-positive regulatory lymphocytes are associated with improved overall survival in follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1470-6.
61. Farinha P, Masoudi H, Skinnider BF, Shumansky K, Spinelli JJ, Gill K, et al. Analysis of multiple biomarkers shows that lymphoma-associated

- macrophage (LAM) content is an independent predictor of survival in follicular lymphoma (FL). *Blood*. 2005;106(6):2169-74.
62. Glas AM, Knoops L, Delahaye L, Kersten MJ, Kibbelaar RE, Wessels LA, et al. Gene-expression and immunohistochemical study of specific T-cell subsets and accessory cell types in the transformation and prognosis of follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(4):390-8.
  63. Wahlin BE, Sander B, Christensson B, Ostenstad B, Holte H, Brown PD, et al. Entourage: the immune microenvironment following follicular lymphoma. *Blood Cancer J*. 2012;2(1):e52.
  64. Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3424-31.
  65. Canioni D, Salles G, Mounier N, Brousse N, Keuppens M, Morschhauser F, et al. High numbers of tumor-associated macrophages have an adverse prognostic value that can be circumvented by rituximab in patients with follicular lymphoma enrolled onto the GELA-GOELAMS FL-2000 trial. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):440-6.
  66. Wahlin BE, Sundstrom C, Holte H, Hagberg H, Erlanson M, Nilsson-Ehle H, et al. T cells in tumors and blood predict outcome in follicular lymphoma treated with rituximab. *Clin Cancer Res*. 2011;17(12):4136-44.
  67. Behl D, Ristow K, Markovic SN, Witzig TE, Habermann TM, Colgan JP, et al. Absolute lymphocyte count predicts therapeutic efficacy of rituximab therapy in follicular lymphomas. *Br J Haematol*. 2007;137(5):409-15.
  68. Mir MA, Maurer MJ, Ziesmer SC, Slager SL, Habermann T, Macon WR, et al. Elevated serum levels of IL-2R, IL-1RA, and CXCL9 are associated with a poor prognosis in follicular lymphoma. *Blood*. 2015;125(6):992-8.
  69. Persky DO, Dornan D, Goldman BH, Braziel RM, Fisher RI, Leblanc M, et al. Fc gamma receptor 3a genotype predicts overall survival in follicular lymphoma patients treated on SWOG trials with combined monoclonal antibody plus chemotherapy but not chemotherapy alone. *Haematologica*. 2012;97(6):937-42.
  70. Ghesquieres H, Cartron G, Seymour JF, Delfau-Larue MH, Offner F, Soubeyran P, et al. Clinical outcome of patients with follicular lymphoma receiving chemoimmunotherapy in the PRIMA study is not affected by FCGR3A and FCGR2A polymorphisms. *Blood*. 2012;120(13):2650-7.
  71. Wahlin BE, Sundstrom C, Sander B, Christensson B, Jeppsson-Ahlberg A, Hjalmarsson E, et al. Higher World Health Organization grades of follicular lymphoma correlate with better outcome in two Nordic Lymphoma Group trials of rituximab without chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(2):288-95.
  72. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, Calaminici M, Norton AJ, Amess J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2426-33.

73. Villa D, Crump M, Panzarella T, Savage KJ, Toze CL, Stewart DA, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed follicular lymphoma: a report of the Canadian blood and marrow transplant group. *J Clin Oncol*. 2013;31(9):1164-71.
74. Ban-Hoefen M, Vanderplas A, Crosby-Thompson AL, Abel GA, Czuczman MS, Gordon LI, et al. Transformed non-Hodgkin lymphoma in the rituximab era: analysis of the NCCN outcomes database. *Br J Haematol*. 2013;163(4):487-95.
75. Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, Ansell SM, Macon WR, Syrbu SI, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3272-8.
76. Conconi A, Ponzio C, Lobetti-Bodoni C, Motta M, Rancoita PM, Stathis A, et al. Incidence, risk factors and outcome of histological transformation in follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;157(2):188-96.
77. Brodtkorb M, Lingjaerde OC, Huse K, Troen G, Hystad M, Hilden VI, et al. Whole-genome integrative analysis reveals expression signatures predicting transformation in follicular lymphoma. *Blood*. 2014;123(7):1051-4.
78. Farinha P, Al-Tourah A, Gill K, Klasa R, Connors JM, Gascoyne RD. The architectural pattern of FOXP3-positive T cells in follicular lymphoma is an independent predictor of survival and histologic transformation. *Blood*. 2010;115(2):289-95.
79. Shiozawa E, Yamochi-Onizuka T, Yamochi T, Yamamoto Y, Naitoh H, Kawakami K, et al. Disappearance of CD21-positive follicular dendritic cells preceding the transformation of follicular lymphoma: immunohistological study of the transformation using CD21, p53, Ki-67, and P-glycoprotein. *Pathol Res Pract*. 2003;199(5):293-302.
80. Lossos IS, Gascoyne RD. Transformation of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011;24(2):147-63.
81. Christie L, Kernohan N, Levison D, Sales M, Cunningham J, Gillespie K, et al. C-MYC translocation in t(14;18) positive follicular lymphoma at presentation: An adverse prognostic indicator? *Leuk Lymphoma*. 2008;49(3):470-6.
82. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Boerma EJ, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood*. 2011;117(8):2319-31.
83. Davies AJ, Rosenwald A, Wright G, Lee A, Last KW, Weisenburger DD, et al. Transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma proceeds by distinct oncogenic mechanisms. *Br J Haematol*. 2007;136(2):286-93.
84. Lo Coco F, Gaidano G, Louie DC, Offit K, Chaganti RS, Dalla-Favera R. p53 mutations are associated with histologic transformation of follicular lymphoma. *Blood*. 1993;82(8):2289-95.
85. O'Shea D, O'Riain C, Taylor C, Waters R, Carlotti E, Macdougall F, et al. The presence of TP53 mutation at diagnosis of follicular lymphoma



- identifies a high-risk group of patients with shortened time to disease progression and poorer overall survival. *Blood*. 2008;112(8):3126-9.
86. Correia C, Schneider PA, Dai H, Dogan A, Maurer MJ, Church AK, et al. BCL2 mutations are associated with increased risk of transformation and shortened survival in follicular lymphoma. *Blood*. 2015;125(4):658-67.
  87. Willemze R, Swerdlow SH, Harris NL, Verger B. Primary cutaneous follicle centre lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008. p. 227-8.
  88. Schmatz AI, Streubel B, Kretschmer-Chott E, Puspok A, Jager U, Mannhalter C, et al. Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: a retrospective study of 63 cases. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1445-51.
  89. Yamamoto S, Nakase H, Yamashita K, Matsuura M, Takada M, Kawanami C, et al. Gastrointestinal follicular lymphoma: review of the literature. *J Gastroenterol*. 2010;45(4):370-88.
  90. Damaj G, Verkarre V, Delmer A, Solal-Celigny P, Yakoub-Agha I, Cellier C, et al. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a study of 25 cases and a literature review. *Ann Oncol*. 2003;14(4):623-9.
  91. Nationella Regimbiblioteket. Antitumoral regimer. Lymfom [Available from: <http://regimbiblioteket.cancercentrum.se/regimregister.html?id=8>.
  92. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol*. 1997;15(3):1110-7.
  93. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol*. 2012;100(1):86-92.
  94. Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, Smith P, Robinson M, Gallop-Evans E, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):457-63.
  95. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer*. 2010;116(16):3843-51.
  96. Jacobson CA, Freedman AS. Early stage follicular lymphoma, current management and controversies. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(5):475-9.
  97. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage

- non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9383):516-22.
98. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):424-35.
  99. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med*. 1984;311(23):1471-5.
  100. Kimby E, Ostenstad B, Brown P, Hagberg H, Erlanson M, Holte H, et al. Two courses of four weekly infusions of rituximab with or without interferon-alpha2a: final results from a randomized phase III study in symptomatic indolent B-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2015:1-10.
  101. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4480-4.
  102. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-10.
  103. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944-52.
  104. Takezaki T, Nakazaki K, Toyama K, Matsuda K, Kogure Y, Chiba A, et al. Reduction of cycles of bendamustine plus rituximab therapy in the cases with good response for indolent B-cell lymphomas. *Hematol Oncol*. 2021;39(4):465-72.
  105. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106(12):3725-32.
  106. Salles G, Seymour JF, Feugier P, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, et al. Long Term Follow-up of the PRIMA Study: Half of Patients Receiving Rituximab Maintenance Remain Progression Free at 10 Years: *Blood*; 2017.
  107. Kahl BS, Hong F, Williams ME, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol*. 2014;32(28):3096-102.
  108. Zucca E, Rondeau S, Vanazzi A, Østenstad B, Mey UJM, Rauch D, et al. Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy. *Blood*. 2019;134(4):353-62.

109. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;379(10):934-47.
110. Morschhauser F, Nastoupil L, Feugier P, Schiano de Colella JM, Tilly H, Palomba ML, et al. Six-Year Results From RELEVANCE: Lenalidomide Plus Rituximab (R(2)) Versus Rituximab-Chemotherapy Followed by Rituximab Maintenance in Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(28):3239-45.
111. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005;105(4):1417-23.
112. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Dreyling M, Ghilmini M, Hsu Schmitz SF, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(4):248-55.
113. Hiddemann W, Barbul AM, Canales MA, Cannell PK, Collins GP, Durig J, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol*. 2018;36(23):2395-404.
114. Haas RL, Poortmans P, de Jong D, Aleman BM, Dewit LG, Verheij M, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol*. 2003;21(13):2474-80.
115. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 2010;28(17):2853-8.
116. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(14):1188-99.
117. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trneny M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1081-93.
118. Cheah CY, Fowler NH. Idelalisib in the management of lymphoma. *Blood*. 2016;128(3):331-6.
119. Arcaini L, Merli M, Volpetti S, Rattotti S, Gotti M, Zaja F. Indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: clinical and virological features and role of antiviral therapy. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:638185.
120. Noy A, de Vos S, Thieblemont C, Martin P, Flowers CR, Morschhauser F, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib



- in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood*. 2017;129(16):2224-32.
121. Opat S, Tedeschi A, Linton K, McKay P, Hu B, Chan H, et al. The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2021;27(23):6323-32.
  122. Strati P, Coleman M, Champion R, Ma S, Patti C, Levy MY, et al. A phase 2, multicentre, open-label trial (ACE-LY-003) of acalabrutinib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. *Br J Haematol*. 2022;199(1):76-85.
  123. Kiesewetter B, Willenbacher E, Willenbacher W, Egle A, Neumeister P, Voskova D, et al. A phase 2 study of rituximab plus lenalidomide for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood*. 2017;129(3):383-5.
  124. Davids MS, Roberts AW, Kenkre VP, Wierda WG, Kumar A, Kipps TJ, et al. Long-term Follow-up of Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma Treated with Venetoclax in a Phase I, First-in-Human Study. *Clin Cancer Res*. 2021;27(17):4690-5.
  125. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, Leppä S, Follows GA, Lenz G, et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibition by Copanlisib in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(35):3898-905.
  126. Flinn IW, Miller CB, Ardeshtna KM, Tetreault S, Assouline SE, Mayer J, et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(11):912-22.
  127. Forero-Torres A, Ramchandren R, Yacoub A, Wertheim MS, Edenfield WJ, Caimi P, et al. Parsaclisib, a potent and highly selective PI3Kdelta inhibitor, in patients with relapsed or refractory B-cell malignancies. *Blood*. 2019;133(16):1742-52.
  128. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 2014;370(11):1008-18.
  129. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
  130. Arcaini L, Lucioni M, Boveri E, Paulli M. Nodal marginal zone lymphoma: current knowledge and future directions of an heterogeneous disease. *Eur J Haematol*. 2009;83(3):165-74.
  131. Bracci PM, Benavente Y, Turner JJ, Paltiel O, Slager SL, Vajdic CM, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for marginal zone lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014;2014(48):52-65.
  132. Ayyappan S, William BM. Marginal Zone Lymphoma: Clinicopathologic Variations and Approaches to Therapy. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(4):33.

133. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, Paulli M, Bruno R, Passamonti F, et al. Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Ann Oncol.* 2007;18(2):346-50.
134. Starr AG, Caimi PF, Fu P, Massoud MR, Meyerson H, Hsi ED, et al. Dual institution experience of nodal marginal zone lymphoma reveals excellent long-term outcomes in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2016;175(2):275-80.
135. Zuckerman E, Zuckerman T, Douer D, Qian D, Levine AM. Liver dysfunction in patients infected with hepatitis C virus undergoing chemotherapy for hematologic malignancies. *Cancer.* 1998;83(6):1224-30.
136. Oh SY, Ryoo BY, Kim WS, Kim K, Lee J, Kim HJ, et al. Nodal marginal zone B-cell lymphoma: Analysis of 36 cases. Clinical presentation and treatment outcomes of nodal marginal zone B-cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2006;85(11):781-6.
137. Angelopoulou MK. Transformed nodal marginal zone lymphoma versus diffuse large B cell lymphoma: the microRNA aspect. *Acta Haematol.* 2015;133(2):212-3.
138. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):571-8.
139. Karam M, Novak L, Cyriac J, Ali A, Nazeer T, Nugent F. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer.* 2006;107(1):175-83.
140. Ling DC, Vargo JA, Balasubramani GK, Beriwal S. Underutilization of radiation therapy in early-stage marginal zone lymphoma negatively impacts overall survival. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6(4):e97-e105.
141. Thieblemont C, Molina T, Davi F. Optimizing therapy for nodal marginal zone lymphoma. *Blood.* 2016;127(17):2064-71.
142. Olszewski AJ, Castillo JJ. Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer.* 2013;119(3):629-38.
143. Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N, Burcheri S, Boveri E, Paulli M, et al. Splenic marginal zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood.* 2006;107(12):4643-9.
144. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-68.
145. Kanellis G, Mollejo M, Montes-Moreno S, Rodriguez-Pinilla SM, Cigudosa JC, Algara P, et al. Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma: revision of a series of cases reveals characteristic clinico-pathological features. *Haematologica.* 2010;95(7):1122-9.
146. Montalbán C, Abaira V, Arcaini L, Domingo-Domenech E, Guisado-Vasco P, Iannitto E, et al. Risk stratification for Splenic Marginal Zone

- Lymphoma based on haemoglobin concentration, platelet count, high lactate dehydrogenase level and extrahilar lymphadenopathy: development and validation on 593 cases. *Br J Haematol*. 2012;159(2):164-71.
147. Lenglet J, Traullé C, Mounier N, Benet C, Munoz-Bongrand N, Amorin S, et al. Long-term follow-up analysis of 100 patients with splenic marginal zone lymphoma treated with splenectomy as first-line treatment. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(8):1854-60.
  148. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2013;24(4):857-77.
  149. Defrancesco I, Arcaini L. Overview on the management of non-gastric MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018;31(1):57-64.
  150. Smedby KE, Ponzoni M. The aetiology of B-cell lymphoid malignancies with a focus on chronic inflammation and infections. *J Intern Med*. 2017;282(5):360-70.
  151. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi144-8.
  152. Ruskoné-Fourmestraux A, Dragosics B, Morgner A, Wotherspoon A, De Jong D. Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. *Gut*. 2003;52(6):912-3.
  153. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut*. 2004;53(1):34-7.
  154. Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, Iijima K, Ono S, Tajika M, et al. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut*. 2012;61(4):507-13.
  155. Vetro C, Chiarenza A, Romano A, Amico I, Calafiore V, Di Raimondo C, et al. Prognostic assessment and treatment of primary gastric lymphomas: how endoscopic ultrasonography can help in tailoring patient management. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(3):179-85.
  156. Park JY, Kim SG, Kim JS, Jung HC. Bone marrow involvement is rare in superficial gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Dig Liver Dis*. 2016;48(1):81-6.
  157. Raderer M, Streubel B, Wöhrer S, Häfner M, Chott A. Successful antibiotic treatment of *Helicobacter pylori* negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. *Gut*. 2006;55(5):616-8.
  158. Inagaki H, Nakamura T, Li C, Sugiyama T, Asaka M, Kodaira J, et al. Gastric MALT lymphomas are divided into three groups based on

- responsiveness to *Helicobacter Pylori* eradication and detection of API2-MALT1 fusion. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(12):1560-7.
159. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestraux A, De Jong D, Pileri S, Thiede C, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1286-94.
  160. Wündisch T, Thiede C, Morgner A, Dempfle A, Günther A, Liu H, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):8018-24.
  161. Hancock BW, Qian W, Linch D, Delchier JC, Smith P, Jakupovic I, et al. Chlorambucil versus observation after anti-*Helicobacter* therapy in gastric MALT lymphomas: results of the international randomised LY03 trial. *Br J Haematol*. 2009;144(3):367-75.
  162. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Bezjak A, Wells W, Hodgson DC, et al. Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(5):1258-64.
  163. Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman BM, Bressel M, Ng A, Chao M, et al. Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1344-51.
  164. Zucca E, Conconi A, Martinelli G, Bouabdallah R, Tucci A, Vitolo U, et al. Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(17):1905-12.
  165. Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, Nicolás C, Bargay J, Muntañola A, et al. Long-term results of a phase 2 study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood*. 2017;130(15):1772-4.
  166. Sinharay R. Long term follow up of *Helicobacter pylori* induced gastric diffuse large B cell MALT lymphoma following eradication treatment alone. *Gut*. 2003;52(9):1385.
  167. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Wells W, Hodgson DC, Sun A, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4157-64.
  168. Pinnix CC, Dabaja BS, Milgrom SA, Smith GL, Abou Z, Nastoupil L, et al. Ultra-low-dose radiotherapy for definitive management of ocular adnexal B-cell lymphoma. *Head Neck*. 2017;39(6):1095-100.
  169. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, Iwaku K, Kunii Y, Suzuki N, et al. Long-Term Outcomes of 107 Cases of Primary Thyroid Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma at a Single Medical Institution in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):732-9.
  170. Harada K, Murakami N, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K, Yoshio K, et al. Localized ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue

- lymphoma treated with radiation therapy: a long-term outcome in 86 patients with 104 treated eyes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(3):650-4.
171. Fasola CE, Jones JC, Huang DD, Le QT, Hoppe RT, Donaldson SS. Low-dose radiation therapy (2 Gy x 2) in the treatment of orbital lymphoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;86(5):930-5.
  172. Regueiro CA, Valcárcel FJ, Romero J, de la Torre A. Treatment of conjunctival lymphomas by beta-ray brachytherapy using a strontium-90-yttrium-90 applicator. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2002;14(6):459-63.
  173. Borie R, Wislez M, Antoine M, Copie-Bergman C, Thieblemont C, Cadranet J. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma revisited. *Eur Respir J*. 2016;48(4):1252.
  174. Wang L, Xia ZJ, Zhang YJ, Huang HQ, Lin TY, Lu Y. Radical surgery may be not an optimal treatment approach for pulmonary MALT lymphoma. *Tumour Biol*. 2015;36(8):6409-16.
  175. Girinsky T, Paumier A, Ferme C, Hanna C, Ribrag V, Leroy-Ladurie F, et al. Low-dose radiation treatment in pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a plausible approach? A single-institution experience in 10 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(3):e385-9.
  176. Wöhrer S, Kiesewetter B, Fischbach J, Müllauer L, Troch M, Lukas J, et al. Retrospective comparison of the effectiveness of various treatment modalities of extragastric MALT lymphoma: a single-center analysis. *Ann Hematol*. 2014;93(8):1287-95.
  177. Leyfman Y, Joffe E, Drill E, Rajeeve S, Zelenetz AD, Palomba MLL, et al. Expectant Management of Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Bronchial-Associated Lymphoid Tissue (BALT). *Blood*. 2019;134(Supplement\_1):2826-.
  178. Abbas H, Niazi M, Makker J. Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma of the Colon: A Case Report and a Literature Review. *Am J Case Rep*. 2017;18:491-7.
  179. Kelley SR. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) variant of primary rectal lymphoma: a review of the English literature. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(3):295-304.
  180. Akasaka R, Chiba T, Dutta AK, Toya Y, Mizutani T, Shozushima T, et al. Colonic mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Case Rep Gastroenterol*. 2012;6(2):569-75.
  181. Takada M, Ichihara T, Fukumoto S, Nomura H, Kuroda Y. Laparoscopy-assisted colon resection for mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in the cecum. *Hepatogastroenterology*. 2003;50(52):1003-5.
  182. Dong S, Chen L, Chen Y, Chen X. Primary hepatic extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(13):e6305.



183. Ludmir EB, Milgrom SA, Pinnix CC, Gunther JR, Westin J, Fayad LE, et al. Emerging Treatment Strategies for Primary Breast Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-associated Lymphoid Tissue. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(4):244-50.
184. Villeneuve A, Rubin F, Bonfils P. Meningeal marginal zone B-cell lymphoma: The meningioma trap. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2018;135(2):131-2.
185. Choi JY, Chung JH, Park YJ, Jung GY, Yoon TW, Kim YJ, et al. Extranodal Marginal Zone B-Cell Lymphoma of Mucosa-Associated Tissue Type Involving the Dura. *Cancer Res Treat*. 2016;48(2):859-63.
186. de la Fuente MI, Haggiagi A, Moul A, Young RJ, Sidani C, Markoe A, et al. Marginal zone dural lymphoma: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center and University of Miami experiences. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(4):882-8.
187. Thompson PA, Ravandi F. How I manage patients with hairy cell leukaemia. *Br J Haematol*. 2017;177(4):543-56.
188. Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, Banerji V, Barrientos J, Blachly JS, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017;129(5):553-60.
189. Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani PL, Buske C. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v100-7.
190. Handa S, Lee JO, Derkach A, Stone RM, Saven A, Altman JK, et al. Long-term outcomes in patients with relapsed or refractory hairy cell leukemia treated with vemurafenib monotherapy. *Blood*. 2022;140(25):2663-71.
191. Tiacci E, De Carolis L, Simonetti E, Capponi M, Ambrosetti A, Lucia E, et al. Vemurafenib plus Rituximab in Refractory or Relapsed Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1810-23.
192. Tiacci E, De Carolis L, Simonetti E, Merluzzi M, Bennati A, Perriello VM, et al. Safety and efficacy of the BRAF inhibitor dabrafenib in relapsed or refractory hairy cell leukemia: a pilot phase-2 clinical trial. *Leukemia*. 2021;35(11):3314-8.
193. Kreitman RJ, Moreau P, Ravandi F, Hutchings M, Gazzah A, Michallet AS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with relapsed/refractory BRAF V600E mutation-positive hairy cell leukemia. *Blood*. 2022.
194. Matutes E, Martínez-Trillos A, Campo E. Hairy cell leukaemia-variant: Disease features and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2015;28(4):253-63.
195. Andritsos LA, Grieselhuber NR, Anghelina M, Rogers KA, Roychowdhury S, Reeser JW, et al. Trametinib for the treatment of IGHV4-34, MAP2K1-mutant variant hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(4):1008-11.
196. Paillassa J, Maitre E, Troussard X. Hairy Cell Leukemia (HCL) and HCL Variant: Updates and Spotlights on Therapeutic Advances. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(9):1133-43.

197. Consensus resolution: proposed criteria for evaluation of response to treatment in hairy cell leukemia. *Leukemia*. 1987;1(4):405.
198. Federico M, Caballero Barrigón MD, Marcheselli L, Tarantino V, Manni M, Sarkozy C, et al. Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis. *Lancet Haematol*. 2018;5(8):e359-e67.
199. Pedersen MO, Gang AO, Poulsen TS, Knudsen H, Lauritzen AF, Nielsen SL, et al. Double-hit BCL2/MYC translocations in a consecutive cohort of patients with large B-cell lymphoma - a single centre's experience. *Eur J Haematol*. 2012;89(1):63-71.
200. Pasqualucci L, Khiabani H, Fangazio M, Vasishta M, Messina M, Holmes AB, et al. Genetics of follicular lymphoma transformation. *Cell Rep*. 2014;6(1):130-40.
201. Geyer JT, Subramaniam S, Jiang Y, Elemento O, Ferry JA, de Leval L, et al. Lymphoblastic transformation of follicular lymphoma: a clinicopathologic and molecular analysis of 7 patients. *Hum Pathol*. 2015;46(2):260-71.
202. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood*. 2014;124(15):2354-61.
203. Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol*. 2014;166(6):891-901.
204. Dunleavy K. Double-hit lymphomas: current paradigms and novel treatment approaches. *ASH Education Program Book*. 2014;2014(1):107-12.
205. Cohen S, Kiss T, Lachance S, Roy DC, Sauvageau G, Busque L, et al. Tandem autologous-allogeneic nonmyeloablative sibling transplantation in relapsed follicular lymphoma leads to impressive progression-free survival with minimal toxicity. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(6):951-7.
206. Arcaini L, Montanari F, Alessandrino EP, Tucci A, Brusamolino E, Gargantini L, et al. Immunochemotherapy with in vivo purging and autotransplant induces long clinical and molecular remission in advanced relapsed and refractory follicular lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19(7):1331-5.
207. Bensinger WI, Holmberg L, Gooley TA, Till BG, Budde LE, Pagel JM, et al. Bendamustine (Treanda®)-Based Regimens Are Effective In Mobilizing Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cells For Autologous Transplantation. *Blood*. 2013;122:2033-.
208. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(8):1217-39.
209. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnson HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and

- survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(21):3918-27.
210. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1172-9.
  211. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1163-71.
  212. Eide MB, Lauritzsen GF, Kvalheim G, Kolstad A, Fagerli UM, Maisenholder M, et al. High dose chemotherapy with autologous stem cell support for patients with histologically transformed B-cell non-Hodgkin lymphomas. A Norwegian multi centre phase II study. *Br J Haematol*. 2011;152(5):600-10.
  213. Sebban C, Mounier N, Brousse N, Belanger C, Brice P, Haioun C, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*. 2006;108(8):2540-4.
  214. Avivi I, Arcaini L, Ferretti VV, Boumendil A, Finel H, Milone G, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in marginal zone lymphomas: a retrospective study by the EBMT Lymphoma Working Party and FIL-GITMO. *Br J Haematol*. 2018;182(6):807-15.
  215. Deconinck E, Foussard C, Milpied N, Bertrand P, Michenet P, Cornillet-LeFebvre P, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood*. 2005;105(10):3817-23.
  216. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004;104(9):2667-74.
  217. Noring K, Carlsten M, Sonnevli K, Wahlin BE. The value of complete remission according to positron emission tomography prior to autologous stem cell transplantation in lymphoma: a population-based study showing improved outcome. *BMC Cancer*. 2021;21(1):500.
  218. Wirk B, Fenske TS, Hamadani M, Zhang MJ, Hu ZH, Akpek G, et al. Outcomes of hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(7):951-9.



219. Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(10):1525-52.
220. Lazarevic VL, Hagglund H, Remberger M, Wahlin A, Hallbook H, Juliusson G, et al. Long-term survival following allogeneic or syngeneic stem cell transplant for follicular lymphoma in Sweden. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(1):69-71.
221. Oliansky DM, Gordon LI, King J, Laport G, Leonard JP, McLaughlin P, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of follicular lymphoma: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(4):443-68.
222. Morton LM, Zheng T, Holford TR, Holly EA, Chiu BC, Costantini AS, et al. Alcohol consumption and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis. *Lancet Oncol*. 2005;6(7):469-76.
223. Larsson SC, Wolk A. Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2011;47(16):2422-30.
224. Jayakody N, Harris EC, Coggon D. Phenoxy herbicides, soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin lymphoma: a systematic review of evidence from cohort and case-control studies. *Br Med Bull*. 2015;114(1):75-94.
225. Cocco P, t'Mannetje A, Fadda D, Melis M, Becker N, de Sanjose S, et al. Occupational exposure to solvents and risk of lymphoma subtypes: results from the Epilymph case-control study. *Occup Environ Med*. 2010;67(5):341-7.
226. Meissner J, Tichy D, Katzke V, Kuhn T, Dietrich S, Schmitt T, et al. Long-term ovarian function in women treated with CHOP or CHOP plus etoposide for aggressive lymphoma. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1771-6.
227. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(5):675-83.
228. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2006;86(1):70-80.
229. Hovatta O. Cryopreservation and culture of human ovarian cortical tissue containing early follicles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;113 Suppl 1:S50-4.
230. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril*. 2004;81(2):342-8.
231. Vermaete N, Wolter P, Verhoef G, Gosselink R. Physical activity, physical fitness and the effect of exercise training interventions in lymphoma patients: a systematic review. *Ann Hematol*. 2013;92(8):1007-21.

- 232. Malekzadeh F ea. Naturläkemedel och hormonpreparat - potentiell risk för bröstcancerpatienter. Läkartidningen. 2005.
- 233. Peterson C. [Natural remedies--self care at your own risk! Danger of unknown adverse effects and interactions with "common" medications]. Läkartidningen. 2005;102(44):3200-1.
- 234. Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, Tierens A, Waalen K, Nordoy T, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. Blood. 2011;118(26):6769-71.



## KAPITEL 29

# Vårdprogramgruppen

### 29.1 Vårdprogramgruppens medlemmar

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

Björn Wahlin, docent, överläkare, Enheten för Hematologi, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Ann-Sofie Johansson, med dr, överläkare, Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Sara Sjöström, med dr, specialistläkare, Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Mats Hellström, docent, ST-läkare, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Mariana Villegas Scivetti, överläkare, Sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Mikael Olsson, överläkare, Medicinkliniken Hallands sjukhus Varberg

Ida Tufvesson, överläkare, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping

Birgitta Sander, professor, överläkare, Patologikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Eva Eriksson, leg. sjuksköterska, Enheten för Hematologi, Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

### 29.2 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat till tidigare versioner av vårdprogrammet:  
Daniel Molin, Christina Goldkuhl, Hans Hagberg

## 29.3 Jäv och andra bindningar

Vårdprogramarbetet har skett utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa parter. Alla som ingår i arbetsgruppen har lämnat jävsdeklarationer. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, kan erhållas från Regionalt cancercentrum Mellansverige.

## 29.4 Vårdprogrammets förankring

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

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer kring organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, och professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från läkemedelsföretag, enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

- Fysioterapeuterna
- Nationell arbetsgrupp Cancerprevention
- Nationell arbetsgrupp Cancerläkemedel NAC
- Nationella primärvårdsrådet
- Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering
- Norra sjukvårdsregionen
- Patient- och närståenderådet RCC Väst
- Region Gävleborg
- Region Halland
- Region Jönköpings län
- Region Kalmar län
- Region Kronoberg
- Region Skåne
- Region Stockholm
- Region Värmland
- Region Västmanland
- Region Örebro län
- Region Östergötland



- Samordningsråd rehabilitering, Västra Götalandsregionen
- Statens beredning för medicinsk och social utvärdering SBU
- Svensk förening för anesthesi och intensivvård
- Svensk förening för palliativ medicin SFPM
- Svensk förening för psykosocial onkologi och rehabilitering SWEDPOS
- Svenska BMT gruppen
- Sveriges arbetsterapeuter
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna och revidering som följd av den har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC:s samverkan.

## BILAGA 1

## Termlista

Term	Förklaring
BFM-2004	intensiv regim ursprungligen framtagen för behandling av Burkitt
CD20-ak	Antikropp mot CD20
CHOEP	cyklofosamid-doxorubicin-vinkristin-etoposid-prednison
CHOP	cyklofosamid-doxorubicin-vinkristin-prednison
CR	komplett remission
CT	datortomografi
CTV	clinical target volume
DA-EPOCH	dosjusterad, långsamt infunderad CHOEP
DHAO eller DHAX	dexametason-högdoscytarabin-oxaliplatin
DHAP	dexametason-högdoscytarabin-cisplatin
exspektans	ett förhållningssätt till medicinska tillstånd där tid tillåts passera innan medicinska ingrepp eller terapi används
extranodal	utanför lymfkörtlar
FDG	fludeoxyglukos; positronstrålande socker
FLIPI	follicular lymphoma international prognostic index
FLIPI-2	follicular lymphoma international prognostic index-2
GMALL-B-ALL/NHL 2002	Intensiv regim ursprungligen framtagen för behandling av B-ALL och aggressiva B-cellslymfom
GMALT	gastriskt-MALT-lymfom
GTV	gross target volume
Hb	hemoglobinnivå i blod (mäts i gram per liter)
HCL	hårcellsleukemi
HCLc	klassisk hårcellsleukemi
HCLv	hårcellsleukemivariant
Hyper-CVAD/MA	Intensiv polykemoterapeutisk regim

IKE	ifosfamid-mesna-karboplatin-etoposid
IME	ifosfamid-mesna-metotrexat-etoposid
IMVP-16	samma som IME
LD	laktatdehydrogenas-nivå i blod
LPK	leukocytpartikelkoncentration i blod (mäts i antal per nanoliter)
MALT	extranodalt marginalzonslymfom (i mucosa-associerad lymfatisk vävnad)
MR	minor response
MZL	marginalzonslymfom
NMZL	nodalt marginalzonslymfom
PET/CT	positronemissionstomografi kombinerad med datortomografi
PR	partiell remission
RIC	reducerad konditionering (vid allogen stamcellstransplantation)
R2	rituximab kombinerat med lenalidomid
R-kemo	rituximab kombinerat med cytostatikainnehållande behandling
SCT	stamcellstransplantation
SMZL	spleniskt marginalzonslymfom
tFL	transformerat follikulärt lymfom
TPK	trombocytpartikelkoncentration (mäts i antal per nanoliter)
UBT	Urea breath test



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