

Vårdprogram för lymfom

2003

Gäller 03 06 01 – 05 05 31

Vårdprogram för lymfom i Uppsala/Örebroregionen

Gäller 03 06 01 – 05 05 31



Beställningsadress:

Regionalt Onkologiskt Centrum

i Uppsala/Örebroregionen
Akademiska sjukhuset
751 85 UPPSALA

Tfn 018 - 15 19 10

Fax 018 - 71 14 45

Vårdprogrammet finns på

www.roc.se

ISBN 91-87934-80-9

Reviderad upplaga 2003

Layout: Jana Howe

Tryckt på Regionalt Onkologiskt Centrum
Uppsala, juni 2003

Förord

Detta är en ny version av vårdprogrammet för maligna lymfom i Uppsala/Örebroregionen. Jämfört med föregående utgåva har ändrade behandlingsrekommendationer främst gjorts för storcelliga B-cellslymfom med låga stadier. Hela vårdprogrammet finns på Regionalt Onkologiskt Centrums hemsida, www.roc.se. I slutet av vårdprogrammet finns cytostatikascheman samt den obligatoriska anmälningsblanketten för nydiagnostiserade patienter.

Vårdprogrammet har utgått från Onkologikliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, med övriga onkologi- och hematologikliniker i regionen som remissinstanser. Målsättningen med vårdprogrammet är att det skall fungera som ett praktiskt verktyg och en samordning i regionen vid den kliniska handläggningen av patienter med lymfom och inte som en lärobok. Rekommendationer om utredning och uppföljningsrutiner har inkluderats.

Enstaka mycket ovanliga histologiska undergrupper har medvetet utelämnats.

Uppsala 03 05 30

Hans Hagberg, Magdalena Adde, Gunilla Enblad,
Bengt Glimelius, Anna Johnson, Christer Sundström

10 vanligaste lymfomtyper år 2000 i Sverige			
		Antal	%
1	Kronisk lymfatisk leukemi/lymfocytärt lymfom (B-KLL)	474	24.7
2	Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)	401	20.9
3	Follikulärt lymfom grad I-II (FL grad I-II)	172	9.0
4	Hodgkins lymfom, klassisk typ (HL)	123	6.4
5	Lymfoplasmacytiskt lymfom (LPCL)	92	4.8
6	Lågmalignt B-cellslymfom UNS	92	4.8
7	Högmalignt B-cellslymfom UNS	81	4.2
8	Mantelcellslymfom (MCL)	67	3.6
9	Marginalzonslymfom (MZL)	59	3.1
10	Follikulärt lymfom grad III (FL grad III)	40	2.1
Summa		1 601	83.4

Källa: Svenska Lymfomregistret. Rapport för år 2000. Svenska Lymfomgruppen. Sveriges Onkologiska Centra.

Innehåll

Introduktion	1
Klinisk lymfomutredning	3
Studier	5
Pågående studier	5
Planerade studier	7
B-lymfoblastlymfom (B-LB)	8
B-cells lymfocytiskt lyfom, B-cells kronisk lymfatisk leukemi (B-KLL)	9
Lymfoplasmacytiskt lyfom (Immunocytom) inkl Mb Waldenström	12
Mantelcellslymfom	14
Follikulärt lyfom grad 1-2	16
Extranodalt marginalzonslymfom (MALT-lymfom)	18
Marginalzonslymfom i mjälten (SLVL)	19
Hårcellsleukemi (HCL)	20
Plasmocytom	21
Diffust storcelligt B-cellslymfom, Follikulärt lyfom grad 3 och diskordanta lyfom	22
Burkitts lyfom	25
T-lymfoblastlymfom (T-LB)	27
T-prolymfocytileukemi (T-PLL)	28
Mycosis Fungoides/Sezarys syndrom	29
Perifert T-cellslymfom, Angioimmunoblastiskt lyfom, Angiocentriskt lyfom och Intestinalt T-cellslymfom	30
Anaplastiska storcelliga lyfom (ALC)	32
Hodgkins lyfom	33
Post transplantationslyfom	36
CNS-profylax	37
Infektionsprofylax	37
Tumörlyssyndrom-profylax	38
Speciella extranodala lyfom	
Primära CNS-lyfom	39
Ventrikellymfom	40
Testislyfom	41
Konjunktivala/orbitala lyfom	41
Kutana lyfom	42
Rekommendationer för högdosbehandling	43
Rekommendationer för strålbehandling	44
Uppföljningsrutiner	46
Svensk nomenklatur för WHO-klassifikationen	49
Stadiumindelning	51
Åldersjusterat Internationellt Prognostiskt Index (IPI)	52
Performance status ECOG	52
Svenska lyfomregistret	53

Referenser	55
Bilaga 1. Patologföreskrifter	59
Bilaga 2. Cytostatikascheman	
Perorala.....	63
CVIP	63
Leukeran [®] enligt Knospe.....	63
Leukeran [®] enligt Lister.....	63
Leukeran [®] - Vepesid [®]	63
Fludarabin/Cyklofosfamid [®]	64
Thalidomid.....	64
Parenterala.....	65
ABVD	65
Standard BEACOPP	65
Dosintensiv BEACOPP	66
BEACOPP-14	67
DHAP.....	68
CHOEP-14	69
Cytosar (efter CHOEP-14)	69
CHOEP-21	70
IKE.....	71
CHOP-14	72
CHOP-21	72
Maxi-CHOP	73
Högdos Cytosar.....	73
EPOCH	74
Fludarabin	74
Fludarabin/cyklofosfamid.....	74
Fludarabin/Novantron [®]	74
Leustatin/Novatron [®]	74
MIME.....	75
MFL	75
VACOP-B.....	76
VAD	76
Hyper-CVAD.....	77
Hyper-CVAD del II: Mtx/HIDAC	78
MPV	79
Mabthera tillsammans med cytostatika (Behandling 1).....	79
Mabthera tillsammans med cytostatika (Behandling 2-8)	80
Mabthera ensamt.....	81
Bilaga 3. Utredningsschema för KLL vid Akademiska sjukhuset, Uppsala	83
Anmälningssblankett	

Introduktion

Lymfatiska maligniteter (lymfom) är en heterogen grupp av sjukdomar. Svenska Lymfomregistret har registrerat 1 919 nydiagnostiserade fall år 2000. Lymfom är den sjätte vanligaste maligniteten.

WHO-klassifikationen

WHO-klassifikationen som är en utveckling av REAL-klassifikationen har blivit den gällande (se sid 49-50). Skillnaderna mellan WHO- och REAL-klassifikationen är mycket liten. Fortfarande används REAL-klassifikationen vid registrering i Nationella lymfomregistret.

Ibland är det omöjligt att undergruppera ett lymfom enligt WHO-klassifikationen. I dessa fall är det av kliniskt värde att använda beteckningen ”aggressiva” eller ”högmaligna” respektive ”indolenta” eller ”lågmalignt” lymfom trots att dessa begrepp inte ingår i WHO-klassifikationen. Dessa benämningar används också vid olika behandlingsdiskussioner. Indelningen nedan är vår egen.

Aggressiva (högmaligna) lymfom

- B och T-lymfoblastlymfom
- Diffust storcelligt B-cellslymfom
- Burkitts och Burkitts-liknande lymfom
- Follikulärt lymfom grad 3
- Perifert T-cellslymfom, ospec
- Angioimmunoblastiskt lymfom
- Angiocentriskt lymfom
- T-cellslymfom, enteropatityp
- Hepatospleniskt T-cellslymfom
- Anaplastiskt storcelligt lymfom

Indolenta (lågmalignt) lymfom

- B-KLL
- Immunocytom
- Follikulärt lymfom grad 1 och 2
- Extranodalt marginalzonslymfom av MALT-typ
- Marginalzonslymfom i mjälten
- Mycosis fungoides

Grundregeln är att patienter med aggressiva lymfom har en snabb tumörtillväxt och obehandlade en kort överlevnad, men är potentiellt botbara med konventionell cytostatikabehandling. Patienter med indolenta lymfom har obehandlade lång förväntad överlevnad, men är ej botbara med konventionell cytostatikabehandling.

Flera undergrupper t ex mantelcellslymfom och Hodgkins lymfom kan inte grupperas i aggressivt respektive indolent lymfom.

Stadieindelning av lymfom är en viktig del vid terapival. Stadieindelning enligt Ann Arbor (med vidarutveckling vid mötet i Cotswolds) rekommenderas för majoriteten av patienterna. Undantag är B-KLL, Burkitts lymfom och lymfoblastlymfom i vars avsnitt de speciella stadieindelningarna finns redovisade. I Norden har en arbetsgrupp tolkat Ann Arbor/Cotswolds stadiumindelning enligt sidan 51.

Ett prognostisk instrument som blivit allt mer använt vid behandlingsbeslut är Internationellt Prognostiskt Index (se sid 52). Underlaget för detta index är skapat för gruppen **"aggressiva lymfom"** men det har visat sig att detta index kan användas för de flesta histologiska undergrupperna. Indexet kan begränsas till patienter ≤ 60 år s k åldersrelaterat Internationellt Prognostiskt Index, vilket är det kliniskt mest använda. Hodgkins lymfom har egna prognostiska parametrar.

Klinisk lymfomutredning

Diagnostik

För biopsier med lymfomfrågeställning har Sveriges hematopatologer utformat provtagningsanvisningar samt praktiska rekommendationer om hur materialet skall omhändertas och analyseras enligt sidan 59-62.

Utredning

- Anamnes och klinisk undersökning
- Datortomografi av thorax och buk
- Benmärgsprov
Biopsi (minst 2.0 cm märg d v s kortex ej medräknat) och utstryk (rulla biopsin på objektglas). Om ej 2.0 cm benmärg – utför en benmärgsaspiration eller biopsi från annat punktionsställe.
- Hb, LPK, diff, TPK, SR, CRP, PK, APTT, S-albumin, S-Ca, B-glukos, S-bilirubin, S-alkaliska fosfataser, S-ASAT, S-ALAT, S-LD (vid 2 tillfällen om Prognostiskt Index används för behandlingsval), S-Na, S-K, S-urat, S-kreatinin, P-elfores. Urinsticka för glukos, erythrocyter och albumin.

Undantag datortomografi	För äldre patienter med KLL och lymfoplasmacytiskt lymfom kan man avstå från datortomografi.
Undantag benmärgsprov	Vid stadium I-IIA Hodgkins lymfom behövs ej benmärgsprov. Vid KLL-lymfom och lymfoplasmacytiskt lymfom kan benmärgsaspiration/blod med fenotypning vara tillräckligt.

KLL-lymfom, se ett speciellt förslag till extra utredning enligt Bilaga 3, sid 83.

Anmäl patienten till ROC enligt blanketten i vårdprogrammet.

Utvidgad utredning

- Undersökning av öron-näsa halsspecialist med epipharynxbiopsi om lokaliserat aggressivt lymfom alt Hodgkins lymfom i halsregionen ovanför larynx (för stadieindelning och för att undvika diagnosen nasopharynxcancer)
- HIV + Hepatit B och C för riskgrupper
- HTLV 1 vid atypiska T-cellslymfom
- LP med cytologi om
 - a** B- och T lymfoblastlymfom, och Burkitts lymfom
 - b** Övriga aggressiva lymfom i stadium IV
 - c** Aggressiva lymfom med CNS-nära lokalisation (epiduralt, sinus, orbita)
 - d** Aggressiva lymfom med testikelengagemang

- DAT (erythrocytantikroppar) vid KLL-lymfom
- Urin immunoglobulinkedjor (kappa och lambda) vid misstänkt lymfoplasmacytiskt lymfom (immunocytom) samt plasmocytom. Tag 100 ml av dygnsmängd urin.
- Kreatininclearance för patient som skall få cisplatin eller högdos metotrexat.
- Benmärgsaspiration med flödescytometri (fenotypning) om lymfomdiagnosen ställs på benmärgspreparat (kan ersättas med perifert blod om leukemisk bild).
- Kromosomanalys av benmärg vid B och T-lymfoblastlymfom samt Burkitts lymfom.
- *Helicobacter pylori* vid MALT-lymfom i ventrikeln. Enklast är histopatologisk undersökning av ventrikelbiopsin.
- Skelettscintigrafi om skelettengagemang. Vid plasmocytom är skelettscintigrafi av mindre värde.
- Skelettröntgen enligt myelomprogrammet vid plasmocytom.
- Tandläkarkonsult om strålbehandling mot munhåla eller högdosbehandling planeras.
- Ögonkonsult (utgångsstatus) inför strålbehandling av lymfom i orbita (t ex konjunktivalt lymfom) samt vid CNS-lymfom med frågeställning: glaskroppsenngagemang.
- PET-undersökning med FDG¹⁸ vid diagnos och uppföljning förefaller ge tilläggsinformation till vanlig utredning. Exakt hur PET skall användas är inte klarlagt. I detta vårdprogram rekommenderas PET vid utredning av resttumör hos yngre patienter med potentiellt botbart lymfom.
- Infrysning av spermier före cytostatikabehandling. Kontakta

Fertilitetslab	Fertilitetslab
Akademiska sjukhuset	Regionsjukhuset i Örebro
Tel 018 – 611 57 48	Tel 019 – 602 18 95

- Kontrollera om patienten kan vara med i någon pågående studie.

Studier

Pågående studier

KLL (primärbehandling)

Randomiserad 3-armad fas-III studie.
Leustatin[®], fludarabin, klorambucil (se sidan 9).

Martin Höglund

Medicin kliniken

Akademiska sjukhuset Uppsala

Familjära lymfomprojektet

Familjer där minst 2 eller fler medlemmar har lymfom eller annan hematologisk malignitet och dessa är i livet, d v s det finns möjlighet till provtagning.

Gunilla Enblad

Onkologikliniken

Akademiska sjukhuset Uppsala

Mantelcellslymfom

Högdosbehandling för patienter ≤ 65 år (se sidan 14). Fas II-studie i Norden.

Anna Johnson

Onkologikliniken

Akademiska sjukhuset Uppsala

Diffust storcelliga B-cellslymfom

Patienter ≤ 60 år utan högriskprofil, randomiseras till CHOEP \pm Mabthera[®] (MINT-studien). Studien beräknas vara klar hösten 2003.

Hans Hagberg

Onkologikliniken

Akademiska sjukhuset Uppsala

Hodgkins lymfom, stadium III - IV

Patienter ≤ 60 år med ≥ 3 riskfaktorer randomiseras mellan ABVD x 8 och dosintensiv BEACOPP x 4 + standard BEACOPP x 4.

Bengt Glimelius

Onkologikliniken

Akademiska sjukhuset Uppsala

Hodgkins lymfom, stadium I - IIA

Behandling enligt Nordiskt protokoll med ABVD x 2-4 (beroende på antalet riskfaktorer) och strålbehandling.

Bengt Glimelius

Onkologikliniken

Akademiska sjukhuset Uppsala

Perifera T-cellslymfom + alk-negativa anaplastiska lymfom

Fas II-studie i Norden, (se sidan 30).

Gunilla Enblad

Onkologikliniken

Akademiska sjukhuset Uppsala

Follikulära lymfom och andra lågmaligna lymfom

Randomisering av nydiagnostiserade fall eller < 6 mån klorambucil. Fas III-studie. Mabthera ± alfa-interferon.

Hans Hagberg

Onkologikliniken

Akademiska sjukhuset Uppsala

Ulf Bandman

Onkologikliniken

Mälarsjukhuset Eskilstuna

Lena Malmberg

Onkologikliniken

Centralsjukhuset Karlstad

Ulf Pettersson

Onkologikliniken

Centrallasarettet Västerås

Kristina Wallman

Medicinska kliniken

Lasarettet Falun

Follikulära lymfom efter CHOP-kurer

Fas III-studie. ± Zevalin för patienter med PR eller CR.

Hans Hagberg

Onkologikliniken

Akademiska sjukhuset Uppsala

Diffusa storcelliga B-cellslymfom

Patienter ≥ 65 år med ≥ 1 riskfaktor enligt åldersjusterat IPI randomiseras till CHOP-14 x 8, ± Mabthera (Hovon studien).

Planerade studier

Diffusa storcelliga B-cellslymfom

Patienter ≤ 65 år med recidiverande sjukdom efter CHOP/CHOP-liknande behandling randomiseras till IKE x 3 + högdos eller DHAP x 3 + högdos, samt efter högdos underhåll med Mabthera under 1 år (Coral studien).

B-lymfoblastlymfom (B-LB)

Introduktion

Mycket ovanlig grupp. Förstorade lymfkörtlar eller subkutana infiltrat vanligast. Behandlas enligt vårdprogram för akut lymfatisk leukemi. Induktion/reinduktion och underhållsbehandling i 2 år om ej högrisk då allogen transplantation eftersträvas. Samma tumörcell som vid pre B-ALL. Samma behandlingsprogram så mer en semantisk fråga om det är B-LB eller B-ALL. Vanligaste definition är B-LB om $\leq 30\%$ benmärgsinfiltration.

Tänk på

Kromosomanalys	Benmärg (eller tumör) skickas för kromosomanalys samt PCR för bcr/abl
Tumörlyssyndrom	Prehydrering och allopurinol före behandlingsstart. Om njurfunktionen är nedsatt alt vid stor tumörbörda, alt om patienten är svårt sjuk, ge Fasturtec i.v. i 3 dagar.
CNS-profylax	Se ”Akut lymfatisk leukemi. Nationellt program för behandling av vuxna patienter”. Svenska ALL-gruppen.
Högriskkriterier	<ul style="list-style-type: none">– Philadelphiakromosom eller bcr/abl positiv– LPK $> 30 \times 10^9/l$– CNS-engagemang– Ej remission vid första utvärdering

Behandling

Enligt protokoll för – Akut lymfatisk leukemi. Nationellt program för behandling av vuxna patienter.

B-cells lymfocytiskt lymfom, B-cells kronisk lymfatisk leukemi (B-KLL)

Introduktion

Småcelligt diffust lymfom. Patienterna är oftast äldre. De flesta har generaliserad sjukdom med benmärgsengagemang vid diagnos. Stadiindelning enligt Rai (se sidan 11) används ofta vid generaliserad sjukdom. Långsam lymfomtillväxt. Behandlas först vid symtom alt mörghsvikt. Ej botbara med konventionell behandling. Eftersom sjukdomen är kronisk behövs många olika behandlingsalternativ.

Tänk på

Förenklad basal utredning kan utföras hos äldre patienter med KLL-lymfom d v s avstå från CT och diagnos kan ställas via benmärg/blod med fenotypning (se sid 3).

Förslag till speciellt utredningsschema (se Bilaga 3, sidan 83) finns för patienter ≤ 70 år. Högrisk föreligger vid något av följande kriterier

- tumörceller med omuterad Ig-gen
- del(11 q)
- del(17 p)

Behandling

Stadium I enligt Ann Arbor (mycket sällsynt)

Strålbehandling till engagerad lymfkörtelregion 30 Gy (2 Gy/fraktion)

Övriga stadier utan symtom och utan benmärgssvikt

Exspektans

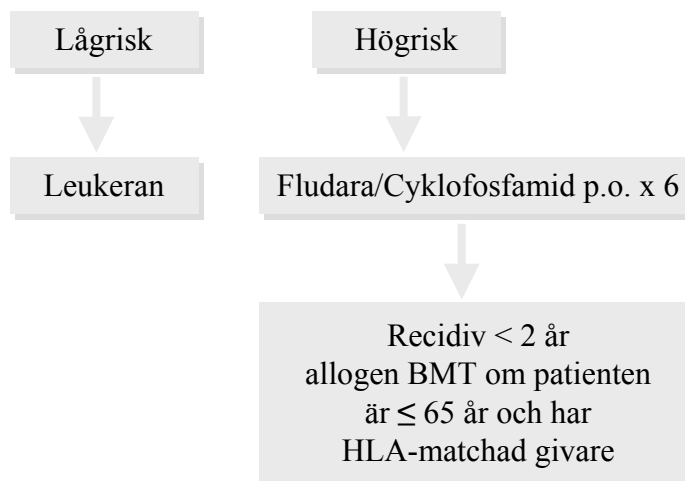
Vid symtom och/eller benmärgssvikt ≤ 70 år ↓

Leukeran[®] – många behandlingsmodeller finns, se Bilaga 2. Kan upprepas.

För yngre patienter med aggressiv klinik rekommenderas Fludarabin/cyklofosfamid p.o.

Om speciellt utredningsschema (enligt Bilaga 3, sid 83) används, se behandlingsschemat nedan (sid 10).

⇒ Delar av regionen deltar i 3-armad randomiserad studie (Leustatin[®], Fludara[®], Leukeran[®]), se sidan 5.



Vid symtom och/eller benmärgssvikt > 70 år

Leukeran[®] – många behandlingsmodeller finns, se Bilaga 2. Kan upprepas.

Vid recidiv efter Leukeran[®] – fludarabin/cyklofosfamid alternativt fludarabin.

Övriga alternativ (ej rangordnade)

- dosreducerad CHOP alt VAD
- Fludarabin/Novantron[®]
- Mabcampath

► Speciella behandlingsval

Autoimmunitet

Vanligast är autoantikroppar mot röda blodkroppar (DAT+). Vid autoimmun hemolys, behandla med Prednisolon 1 mg/kg/dag. Sänk dosen succesivt till underhållsdos 5-10 mg/dag. Cyklosporin är ett alternativ vid steroidsvikt liksom splenektomi.

Hypogammaglobulinemi

Vid infektionsbenägenhet p g a hypogammaglobulinemi ge i första hand antibiotika, antingen T Kåvepenin 1 g x 1 alt T Eusaprim 1 x 1 kontinuerligt. I andra hand gammaglobulintillförsel. Infektionstendens förekommer sällan om Ig-G > 2g/l.

Allogen benmärgstransplantation

Yngre patienter (≤ 65 år) som sviktar på eller recidiverar snabbt (< 2 år) efter behandling med purinanaloger bör utredas med avseende på allogen benmärgstransplantation.

Splenektomi

Om stor mjälte bör splenektomi övervägas i alla skeden av sjukdomen. OBS! Pneumokock- och Hemophilus influenza-vaccinering före splenektomi.

mi. Strålbehandling av mjälte bör undvikas och enbart ges till patienter som av medicinska skäl ej kan opereras (mycket ovanligt). Om strålbehandling, ge 0.5 Gy/fraktion till högst 5 Gy.

Lokal strålbehandling

Enstaka lokaler som progredierar, vid generell sjukdom, strålbehandlas till 18 Gy (3 Gy/dag) alternativt 4 Gy x 2.

Infektionsprofylax

Viktigt att vid fludarabin-behandling och MabCampath-behandling ge profylax mot pneumocystis carini, samt mot herpes zoster enligt sid 37. Behandlingen pågår tills 3 månader efter avslutad antitumoral behandling.

Transformation till diffust storcelligt B-cellslymfom

Om transformation till diffust storcelligt B-cellslymfom uppkommer behandla enligt samma principer som diffust storcelligt B-cellslymfom.

Undersök EBV-status med PCR i plasma eftersom EBV-associerade transformation förekommer och behandlas enligt sid 36.

Stadieindelning enligt Rai

Stadium 0	lymfocytos enbart
Stadium I	lymfocytos + lggl förstoring
Stadium II	lymfocytos +/- lggl förstoring + lever eller mjältförstoring
Stadium III	lymfocytos +/- lggl förstoring +/- lever eller mjältförstoring + Hb < 110 g/l
Stadium IV	som ovan men TPK < 100 x 10 ⁹ /l (Hb utan betydelse)

Lymfoplasmacytiskt lymfom (Immunocytom) inkl Mb Waldenström

Introduktion

Småcellig diffust lymfom. M-komponent är inte ovanligt. Om M-komponenten är Ig-M benämns lymfomet Mb Waldenström. Generaliserad sjukdom som behandlas först vid symptom alt mörghsvikt. Generaliserat lymfom som inte är botbart med konventionell behandling. Eftersom sjukdomen är kronisk behövs många olika behandlingsalternativ.

Tänk på

Förenklad basal utredning kan utföras hos äldre patienter med lymfoplasmacytiskt lymfom som har leukemisk bild utan lymfkörtelförstoringer d v s avstå från CT och diagnos kan ställas via benmärg/blod med fenotypning (se sid 3).

Behandling

Stadium I enligt Ann Arbor

Strålbehandling till engagerad lymfkörtelregion 30 Gy (2 Gy/fraktion).

Övriga stadier

Vid symptom eller benmärgssvikt

Leukeran[®] – många behandlingsmodeller finns, se Bilaga 2. Kan upprepas.

För yngre patienter med aggressiv klinik rekommenderas Fludarabin/cyklofosfamid p.o.

Vid recidiv efter Leukeran[®] – fludarabin/cyklofosfamid alternativt fludarabin.

Övriga alternativ (ej rangordnade)

- Dosreducerad CHOP alternativt VAD
- Mabthera
- Fludarabin/Novantron[®]
- FLAG
- Mabcampath
- Thalidomid/dexamethason

Speciella behandlingsval

Autoimmunitet

Vanligast är autoantikroppar mot röda blodkroppar (DAT+). Vid autoimmun hemolys, behandla med Prednisolon 1 mg/kg/dag. Sänk dosen succesivt till underhållsdos 5-10 mg/dag. Cyklosporin är ett alternativ vid steroidsvikt liksom splenektomi.

Hypogammaglobulinemi

Vid infektionsbenägenhet p g a hypogammaglobulinemi ge i första hand antibiotika, antingen T Kåvepenin 1 g x 1 alt T Eusaprim 1 x 1 kontinuerligt. I andra hand gammaglobulintillförsel. Infektionstendens förekommer sällan om Ig-G > 2g/l.

Hyperviskositet

Om hög nivå av M-komponent av Ig-M typ finns kan hyperviskositet förekomma. Behandla med plasmaferes tills cytostatika ger effekt.

Allogen benmärghstransplantation

Yngre patienter (≤ 65 år) som sviktar på eller recidiverar snabbt (< 2 år) efter behandling med purinanaloger bör utredas med avseende på allogen benmärghstransplantation.

Splenektomi

Om stor mjälte bör splenektomi övervägas i alla skeden av sjukdomen. OBS! Pneumokock- och Hemophilus influenza-vaccinering före splenektomi. Strålbehandling av mjälte bör undvikas och enbart ges till patienter som av medicinska skäl ej kan opereras (mycket ovanligt). Om strålbehandling, ge 0.5 Gy/fraktion till högst 5 Gy.

Lokal strålbehandling

Enstaka lokaler som progredierar, vid generell sjukdom, strålbehandlas till 18 Gy (3 Gy/dag), alternativt 4 Gy x 2.

Infektionsprofylax

Viktigt att vid fludarabin-behandling och MabCampath-behandling ge profylax mot pneumocystis carini, samt mot herpes zoster enligt sid 37. Behandlingen pågår 3 månader efter avslutad antitumoral behandling.

Transformation till diffust storcelligt B-cellslymfom

Om transformation till diffust storcelligt B-cellslymfom uppkommer behandla enligt samma principer som diffust storcelligt B-cellslymfom.

Undersök EBV-status med PCR i plasma eftersom EBV-associerade lyfom förekommer och behandla enligt sid 36.

Mantelcellslymfom

Introduktion

Småcelligt lymfom men med dålig prognos. Mest äldre män. Oftast utbredd sjukdom vid diagnos med bl a benmärgsengagemang, utbredd sjukdom i mag/tarmkanalen och mjältengagemang. Leukemisering innebär dålig prognos. Kromosomförändring t(11;14) är typisk. Mantelcellslymfom är ej botbar med konventionell cytostatika. Stadium I är sällsynt (ca 10%).

Tänk på

Cyklin D-1 Färgning av cyklin D-1 på lymfkörtelbiopsi.
Ytmarkörprofil CD5+ och CD23-

Stadium I och begränsad stadium II

Strålbehandling till engagerade lymfkörtelregioner 30 Gy (2 Gy/fraktion).

Behandling

≤ 65 år		> 65 år
Nordisk studie	Se Behandlingsöversikt, sid 15.	Leukeran[®] alt CHOP alt dosreducerad hyper-CVAD beroende på klinisk bild och ålder
Ej med i studie	CHOP alt hyper-CVAD	
Sviktbehandling (ej rangordnade)		
Leukeran [®] /Vepesid [®] DHAP MIME Mabthera [®] VAD Leustatin/Novatron		

Speciella behandlingsval

Lokal strålbehandling

Vid generell sjukdom men progress av enstaka tumörlokal ge strålbehandling; 3 Gy/fraktion till totalt 18 Gy alternativt 4 Gy x 2.

Behandlingsöversikt Nordiska mantelcellslymfom studien ≤ 65 år

Vecka	
1	Maxi-CHOP + G-CSF dag 4-11 ↓
4	Cytosar [®] 3 g /m ² x 2 x II + Mabthera [®] + G-CSF dag 4-11 ↓
7	Maxi-CHOP + Mabthera [®] + G-CSF dag 4-11 ↓
10	Cytosar [®] + Mabthera [®] + G-CSF dag 4-11 ↓
13	Maxi-CHOP + Mabthera [®] + G-CSF dag 4-11 ↓
15	Utvärdering Om CR/PR och < 20% lymfomceller i benmärg ↓
16	⇒ Cytosar [®] + Mabthera [®] + G-CSF dag 4-11 ↓
17	Mabthera [®] ↓
18	Stamcellsskörd + ev Maxi-CHOP (valfritt) ↓
19 alt 21	Högdosbehandling BEAC + stamceller åter

I Nordiska mantelcellsprotokollet finns ett speciellt uppföljningsprogram där man genom PCR-teknik försöker spåra recidiv tidigt och då behandla med Mabthera.

Follikulärt lymfom grad 1-2

Introduktion

Follikulära lymfom är en av de vanligaste undergrupperna. Oftast indolent förlopp. Undantag är de patienter med dåliga prognostiska faktorer (Int Index kan användas) och de mindre vanliga follikulära grad 3 som ofta är mer aggressiva. Follikulärt lymfom grad 3 behandlas som diffust storcelligt B-cellslymfom enligt sidan 22. Follikulära lymfom kan transformera till diffust storcelligt B-cellslymfom. Denna risk beräknas till 5-10% per år (i varje fall under de första åren). Follikulära lymfom har vanligtvis kromosomförändring t(14;18) och uttrycker bcl-2. Eftersom generaliserad sjukdom ej är botbar med konventionell cytostatikabehandling behövs många olika behandlingsalternativ.

Tänk på

Benmärgsbiopsi	Benmärgsengagemang vanligt. Extra viktigt med benmärgsbiopsi av god kvalitet speciellt om du misstänker stadium I-II.
Studier	Observera att det pågår flera viktiga kliniska studier under vårdprogrammets giltighetsperiod (se nedan).

Behandling - follikulärt lymfom grad 1-2

Stadium I

Strålbehandling 30 Gy (2 Gy/fraktion) mot involverad lymfkörtelregion (se sid 44).

Stadium II

Strålbehandling 30 Gy (2 Gy/fraktion) mot involverade lymfkörtelregioner, om rimlig storlek på strålfält t ex tonsill + lymfkörtel på halsen (se sid 44). Ej rimligt om stora strålfält t ex axiller bilateralt. Bulkig stadium II i buken är ett undantag där stora strålfält kan övervägas efter tumörreducerande kemo-terapi.

Stadium III-IV, utan behandlingsindikation

Exspektans

Stadium III-IV, med symtom eller annan behandlingsindikation

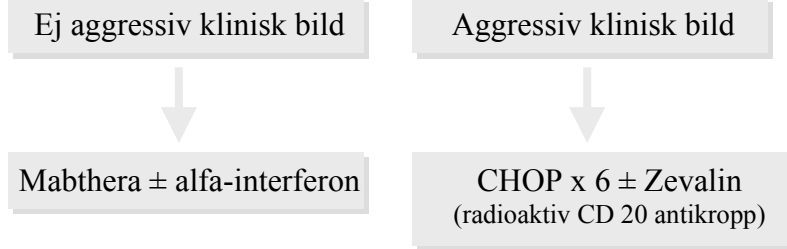
Föreslå patienten att delta i pågående studie enligt studieöversikt sid 17.

Övriga

Leukeran[®] – många behandlingsmodeller finns, se Bilaga 2, kan upprepas.

CHOP x 3 följt av Leukeran[®] ca 3 mån alt CHOP x 6 om livshotande tumörväxt, t ex avflödeshinder av uretär d v s om snabb effekt eftersträvas.

Studieöversikt



Sviktbehandling (ej rangordnade)

- CHOP
- Peroral Vepesid[®] + Leukeran[®]
- Fludarabin +/- cyklofosamid alt Novantron[®]
- Mabthera[®]

► Speciella behandlingsval

Lokal strålbehandling

Enstaka lokaler som progredierar strålbehandlas till 18 Gy (3 Gy/fraktion) alternativt 4 Gy x 2.

Högdosbehandling

Patienter, ≤ 67 år, med behandlingskrävande sjukdom, < 2 år efter avslutad primär cytostatikabehandling och som har kort remission, < 12 månader av Mabthera[®] bör högdosbehandlas.

Folikulärt lymfom primärt i huden

Mycket indolent förlopp. Lokal strålbehandling eller exspektans så länge som möjligt (se sid 42), därefter mild cytostatikabehandling i första hand Leukeran[®].

Transformation

Transformation är ett dåligt prognostiskt tecken och patienter ≤ 67 år bör högdosbehandlas om lymfomet är cytostatikakänsligt på konventionell cytostatikabehandling. Om patienten redan vid diagnos har transformation s k diskordant lymfom ges primärbehandling som vid diffust storcelligt B-lymfom enligt sid 22.

Extranodalt marginalzonslymfom (MALT-lymfom)

Introduktion

Småcelligt lymfom med indolent klinik. Stadium Pe I mycket vanligt. Mucosa associerade lymfom (MALT-lymfom) oftast i ventrikeln och då vanligtvis associerad med *Helicobacter pylori*. Näst vanligast är att MALT-lymfomet utgår från spottkörtel, ofta hos patienter med Sjögrens syndrom. Andra lokaler är tyreoida, konjunktiva, orbita, lunga och bröst.

Behandling

Stadium Pe I-II i ventrikeln med/utan *Helicobacter pylori* infektion

Losec MUPS HP[®] (Klacid[®] + Imacillin[®] + Omeprazol) i 7 dagar. Gastroskopi 3 respektive 6 månader senare avgör fortsatt behandling. Vid partiell eller komplett remission fortsatt exspektans.

Vid stationär eller progressiv sjukdom lokal strålbehandling 30 Gy (2 Gy/fraktion).

MALT-lymfom i ventrikeln med bulkig sjukdom eller spridning utanför ventrikeln svarar sämre på *Helicobact*-inriktad terapi.

Stadium Pe I-II, övriga lokaler (förutom konjunktivala, orbitala och lunglymfom, se sid 41-42)

Strålbehandling 30 Gy (2 Gy/fraktion)

Stadium III-IV

Leukeran[®] - många behandlingsmodeller finns, se Bilaga 2, kan upprepas.

Speciella behandlingsval

Lokal strålbehandling

Enstaka lokaler som progredierar strålbehandlas till 18 Gy (3 Gy/fraktion) alternativt 4 Gy x 2.

Transformation

MALT-lymfom kan transformera till diffust storcelligt B-cellslymfom. Patienter ≤ 67 år bör högdosbehandlas om lymfomet är cytostatikakänsligt på konventionell cytostatikabehandling. Om patienten redan vid diagnos har transformation s k diskordant lymfom ges primärbehandling som vid diffust storcelligt B-lymfom enligt sid 22.

Marginalzonslymfom i mjälten (SLVL)

Introduktion

Marginalzonslymfom i mjälten är en distinkt klinisk och patologisk undergrupp. Lymfomet kallas också "splenic lymphoma with villous lymphocytes" (SLVL).

Behandling

Splenektomi

Sviktbehandling

Fludara/cyklofosamid, Leukeran, Mabthera

Transformation

Marginalzonslymfom i mjälten kan transformera till diffust storcelligt B-cellslymfom. Patienter ≤ 67 år bör högdosbehandlas om lymfomet är cytostatikakänsligt på konventionell cytostatikabehandling. Om patienten redan vid diagnos har transformation s k diskordant lymfom ges primärbehandling som vid diffust storcelligt B-lymfom enligt sid 22.

Hårcellsleukemi (HCL)

Introduktion

Ovanlig grupp (ca 25 patienter/år) i Sverige. Långsamt växande lymfom i främst benmärg och mjälte. Glesa infiltrat i benmärg med fiberökning. Symtom till följd av pancytopeni. Män dominerar 4:1. Med behandling (Leustatin[®]) har dödligheten i HCL så gott som försvunnit.

Tänk på

Dry-tap

Ofta svårt aspirera benmärg (s k dry tap) p g a benmärgsfibros. Benmärgsbiopsi och immunfenotypning av tumörceller krävs för diagnos.

Behandling

Inj. Leustatin[®] 0.1 mg /kg s.c i 7 dagar + infektionsprofylax ↓ i 3 månader.

OBS! Dela upp Leustatindosen (p g a volymen, totalt 6-10 ml) i 2 sprutor. En i vardera skinkan.

► Speciella behandlingsval vid recidiv

Upprepa Leustatin

Behandling med Leustatin[®] kan upprepas vid recidiv.

Mabthera[®]

Vid upprepade recidiv med Leustatin[®] kan Mabthera[®] ges i standarddos.

Splenektomi

Splenektomi kan övervägas om recidiv efter Leustatin[®] och huvuddelen av sjukdomen finns i mjälten. **OBS!** Pneumokock- och hemophilusvaccination.

Alfa-interferon

Vid upprepade recidiv med Leustatin[®] kan alfa-interferon ges i dosen 3 miljoner enheter 3 gånger/vecka.

⇒ **Infektionsprofylax** T Eusaprim forte[®] 1 x 2, 2 dagar/vecka
 T Geavir[®] 400 mg x 2 dagligen

Plasmocytom

Introduktion

Lokaliserad plasmacellstumör. Relativt ovanliga. Kan delas upp i skelettala och extra-skelettala. De skelettala utvecklas oftare till myelom. De extra-skelettala är ofta lokaliserade till ÖNH-regionen. Utredning enligt Nordiska myelomgruppens vårdprogram, www.nordic-myeloma.org.

Tänk på

Utredning

Fullständig myelomutredning skall vara utförd innan diagnosen plasmocytom kan ställas.

Behandling

Strålbehandling till 50 Gy (2 Gy/fraktion). För medullanära tumörer eventuellt lägre dos.

Uppföljning

Följ patienten regelbundet med blodstatus, Ca, immunglobuliner i serum och urin samt skelettröntgen vid skelettsmärter.

Diffust storcelligt B-cellslymfom, Follikulärt lymfom grad 3 och diskordanta lymfom

(d v s med både diffust storcelligt B-cellslymfom och follikulärt lymfom vid diagnos)

Introduktion

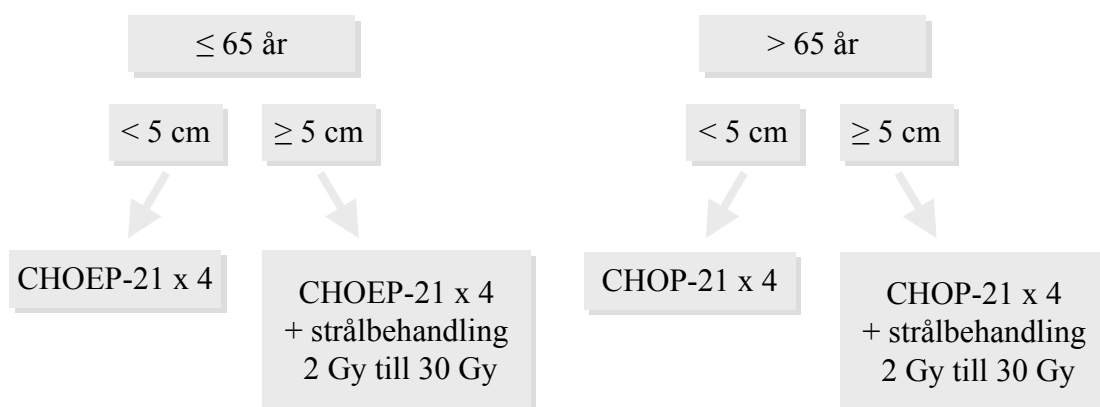
Diffust storcelliga B-cellslymfom är en vanlig grupp. Aggressiv klinik vilket skall föranleda snabb utredning. Mediastinala storcelliga B-cells-lymfom och storcelliga B-cells-lymfom med många reaktiva T-lymfocyter (s k T-cellsrikt B-cellslymfom) ingår också i denna grupp. Follikulärt lymfom grad 3 behandlas som diffust storcelligt B-cellslymfom. Unga patienter (≤ 40 år) med storcelligt B-cells-lymfom med mycket hög proliferation ($> 95\%$) behandlas som Burkitts lymfom enligt sidan 25.

Tänk på

Förbehandling	Många patienter (särskilt de med inflammatorisk reaktion) klarar behandlingen bättre om T Deltison 75-100 mg ges i 5 dagar före cytostatikastart.
Bcl-2, bcl-6	Färga för bcl-2, bcl-6 och CD10. Preliminära resultat talar för att positivitet för bcl-2 predikterar för Mabthera-känslighet.

Behandlingsöversikt

Stadium IA med normalt S-LD ↓



⇒ Stadium I. Ventrikellymfom, CNS och testis behandlas som generaliserande lymfom med vissa variationer, se sid 39-41.

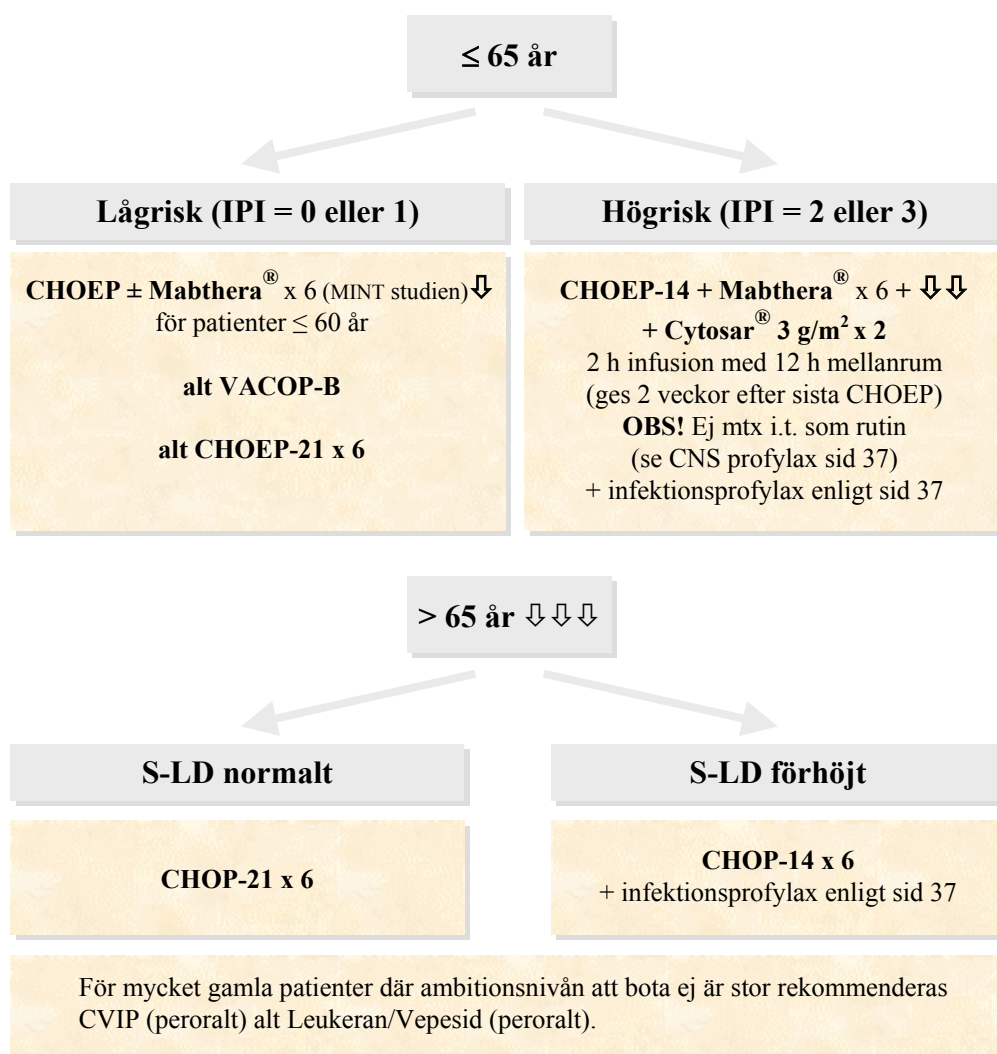
Risikfaktorer, patienter ≤ 65 år

Patienten bedöms vara högrisk om 2 eller 3 av åldersjusterade riskkriterierna finns enligt åldersjusterat Internationellt Prognostiskt Index (sid 52) vilka är

- stadium III eller IV
- S-LD $>$ övre normalgränsen (**OBS!** kontrollera 2 prover)
- ECOG performance status ≥ 2

Behandlingsöversikt

Övriga stadier (stadium II-IV, stadium IA med högt S-LD och IB)



- ⇒ MINT studien inkluderar patienter ≤ 60 år. Studien beräknas vara klar hösten 2003.
- ⇒⇒ Under hösten 2003 planeras en Nordisk fas-II studie som kan skilja sig något från ovanstående rekommendation.
- ⇒⇒⇒ Under hösten 2003 planeras studie med CHOP-14 x 8 ± Mabthera, s k Hovon studien.

Speciella behandlingsval

Strålbehandling av resttumör

Värdet av att bestråla en resttumör är inte klarlagt. Försök alltid få biopsier från resttumören och överväg strålbehandling om kvarvarande lymfom. PET undersökning är den bästa icke invasiva metoden att hitta kvarvarande aktivt lymfom. Om viabel tumör bör högdosbehandling genomföras före ev strålbehandling för yngre patienter (om ≤ 67 år). Om icke-viabel tumör enligt biopsi undvik strålbehandling.

Dosnivåer se sidan 45.

Recidivbehandling

Det finns flera alternativ. MIME, DHAP och IKE är de mest använda. Vid remission ges högdosbehandling med stamcellsstöd efter 3-4 kurer om patienten är ≤ 67 år.

Om inte Mabthera givits i primärbehandling eller sent recidiv (> 12 mån) efter tidigare Mabthera-behandling skall Mabthera övervägas som tillägg till cytostatika, om högdosbehandling planeras.

Till hösten 2003 startar en randomiserad studie som jämför IKE med DHAP samt dessutom värdet av underhållsbehandling med Mabthera efter högdosbehandling i den s k Coral studien.

Burkitts lymfom

Introduktion

Burkitts lymfom är snabbt progredierande lymfom hos barn och unga vuxna. Burkitts lymfom kräver akut omhändertagande och snabbutredning. Stadielin- delning och riskgruppering enligt Murphy. Risk för tumörlyssyndrom p g a stor tumörbörda och hög proliferation.

Morfologiskt finns en glidande övergång mellan Burkitt och diffust storcelligt B-cellslymfom.

Patienter > 40 år behandlas enligt schemat för storcelligt B-cellslymfom med högrisk kriterier, se sidan 23.

Tänk på

Tumörlyssyndrom

Ge vätska/bikarbonat och allopurinol med start dagen före behandlingsstart för att förhindra tumörlyssyndrom. Om dåligt allmäntillstånd, stor tumörbörda eller njurpåverkan ge Fasturtec® i.v. i 3 dagar

CNS-profylax

Viktig

Kromosomanalys

Kromosomanalys, t(8;14) är önskvärt.

Riskgruppering enligt Murphy

- 1 Radikalt resecerad tumör
- 2 Ej eller inkomplett resecerad tumör
 - extraabdominellt
 - intraabdominellt om S-LD < 16 ukat/l
- 3 Ej eller inkomplett resecerad tumör med minst ett av
 - intraabdominellt och S-LD ≥ 16 ukat/l
 - CNS engagemang
 - benmärgsengagemang
 - multifokalt skelettengagemang

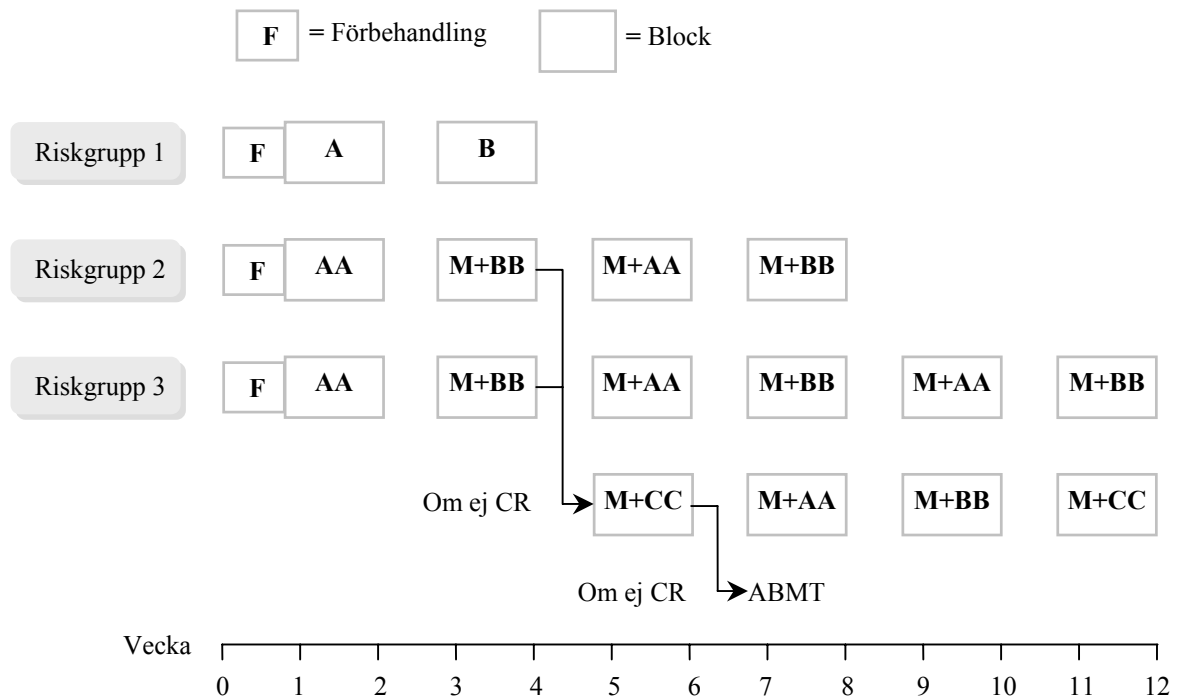
Behandling

Förbehandling med steroider. Kortvarig kemoterapi enligt Riehm 90. Ge tillägg med Mabthera fr o m andra kuren. G-CSF rekommenderas.

Riehm-protokoll, se sid 26 och ”Cytostatikamanual”[⇩].

⇨ Cytostatikamanual. Utgiven av Onkologiskt centrum för Södra Sjukvårdsregionen, Universitetssjukhuset, Lund.

Behandlingsöversikt Riehm-protokoll (≤ 40 år)



M	Mabthera
F	Prednisolan 50 mg/m ² x 5 dagar
AA	Vincristin, Ifosfamid, Metotrexat, Etoposid, Cytarabin + intratekalt Metotrexat, Cytarabin och Precortalon [®]
BB	Vincristin, Cyclofosfamid, Metotrexat, Doxorubicin + intratekalt Metotrexat, Cytarabin och Precortalon [®]
CC	Vindesin, Cytarabin, Etoposid + intratekalt Metotrexat, Cytarabin och Precortalon [®]
Vid primärt CNS-engagemang intensifieras behandlingen med intratekala injektioner både dag 1 och dag 5 i varje kur jämfört med dag 1 för de utan CNS-engagemang.	

T-lymfoblastlymfom (T-LB)

Introduktion

Vanligast hos barn och unga vuxna, främst män. Typiskt är stor tumör i mediastinum utgående från thymus, med trycksymtom och pleura/perikardvätska. Vanligt med benmärgsengagemang.

Den vanligaste definitionen för att skilja T-LB från T-ALL är $\leq 30\%$ benmärgsinfiltration.

Tänk på

Tumörlyssyndrom

Prehydrering och allopurinol före behandlingsstart. Om dåligt allmäntillstånd, njurpåverkan eller stor tumörbörda ge Fasturtec[®] i 3 dagar.

CNS-profylax

Viktigt

Högriskkriterier

- LPK $> 100 \times 10^9/l$
- CNS-engagemang
- ej remission vid första remissionsbedömning

Strålbehandling

Vid resttumör i mediastinum rekommenderas strålbehandling 2 Gy till 30 Gy.

Behandling

- Hyper CVAD x 4
- CNS profylax
- Underhåll

Underhållsbehandling under 2 år. Se ALL vårdprogram.

För högriskpatienter rekommenderas allogen transplantation.

T-Prolymfocytleukemi (T-PLL)

Introduktion

De flesta patienterna har aggressiv generaliserad sjukdom med benmärgs- och mjältengagemang vid diagnos. Mycket dålig prognos.

Enstaka patienter har indolent kliniskt förlopp.

Behandling

Patienter ≤ 65 år

Allogen benmärgstransplantation rekommenderas efter att remission uppnåtts. Bästa chansen till remission är Mabcampath 30 mg s.c. 3 gånger i veckan i 12 veckor.

Andra behandlingar som används är CHOP och purinanalog-innehållande kurer såsom Fludara/cyklofosfamid.

Patienter > 65 år

För dessa patienter är behandlingen palliativ. Behandlingsalternativ är CHOP, Fludara, Fludara/cyklofosfamid.

Mycosis fungoides/Sezarys syndrom

Introduktion

Långsamt växande lymfom som växer i huden. Består av mogna T-lymfocyter, oftast CD4+. Om det finns cirkulerande tumörceller i blodet (Sezarys syndrom) är prognosen sämre. Transformation till blastiskt T-cells-lymfom förekommer sent i förloppet.

Behandling

PUVA

PUVA och eventuell tillägg med syntetiska retinoider.

Vid PUVA-svikt

Överväg alfa-interferon 3MU/dag s.c tills effekt (vänta minst 3 mån) och där efter underhållsdos 3MU/dag 3 gånger/vecka.

Lokal strålbehandling

Var frikostig med lokal strålbehandling i alla skeden av sjukdomen. Rekommenderad dos 3 Gy/fraktion till 18 Gy alternativt 4 Gy/fraktion till 8 Gy.

Cytostatika

Cytostatika är ofta av begränsat värde. Dessa kurer kan prövas

- MFL (metotrexat/5FU/Leukovorin[®]) var 14:e dag
- Metotrexat peroralt 10 mg/m² 1 gång/vecka som ensamt cytostatikum
- Gemzar[®] 1 000 mg/m² dag 1, 8, 15 med ny kur dag 28.

Campath[®] (CD52-antikropp)

30 mg 3 ggr i veckan s.c. i 12 veckor.

Helkroppsbestrålning med elektroner

Komplicerad teknik som inte är tillgänglig i regionen men praktiseras i Malmö.

Transformation

Vid tecken på transformation rekommenderas CHOP.

Perifert T-cellslymfom, Angioimmunoblastiskt lymfom, Angiocentriskt lymfom, Intestinalt T-cellslymfom

Introduktion

Alla ovanstående grupper har oftast en aggressiv klinisk bild och behandlas i första hand som "aggressiva" lymfom. De olika grupperna har olika särdrag. Alla har tendens till paramaligna autoimmuna sjukdomar och ökad infektionskänslighet.

Perifert T-cellslymfom

Finns både storcelliga och småcelliga former. Jämfört med diffust storcelliga B-cellslymfom har patienterna sämre prognos. Ofta extranodal sjukdom.

Angioimmunoblastiskt lymfom (AILD)

Generell lymfadenopati. B-symtom. Polyklonal hypergammaglobulinemi. Opportunistiska infektioner är extra vanliga. Enstaka patienter har indolent sjukdom.

Angiocentriskt lymfom

Lunga, sinus eller i medellinjen i ansiktskelettet är vanligaste tumörlokaler. Avgränsning mot Wegeners granulomatos och letalt medellinjesgranulom kan vara svår och kan kräva rearrangemangsundersökning av T-cellsreceptorn.

Intestinalt T-cellslymfom

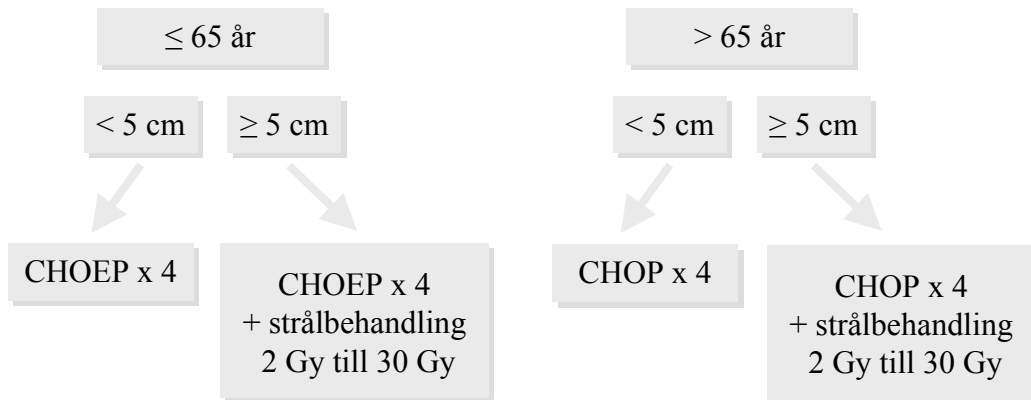
Associerat till glutenenteropati. Ibland diagnostiseras enteropatin samtidigt som lymfomet.

Tänk på

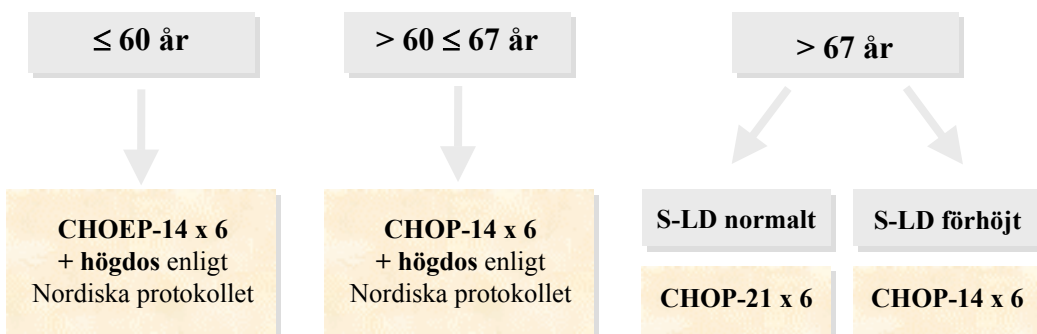
Prognostiskt index	Används ej. T-cellslymfom i sig innebär högrisk.
Infektionsprofylax	Viktigt med infektionsprofylax (enligt sid 37) för stadium II-IV. Behövs ej för stadium IA.
Förbehandling	Många patienter (särskilt de med inflammatorisk reaktion) klarar behandlingen bättre om T Delti-son 75-100 mg ges i 5 dagar före cytostatikastart.

Behandlingsöversikt

Stadium IA med normalt S-LD



Övriga stadier (stadium II-IV, stadium IA med högt S-LD och IB)



Recidivbehandling

De finns flera alternativ. IKE, MIME och DHAP är de mest använda.

Andra alternativ är

Leustatin[®] 0.1 mg/kg s.c. x i 5 dagar som upprepas var 28:e dag, 6 gånger.
Fludara/cyklofosfamid p.o.

Anaplastiskt storcelligt lymfom (ALC)

Introduktion

Aggressiv klinisk bild. T eller O-cells fenotyp. CD30+. Yngre har oftast kromosomförändring t(2;5). Patienter med t(2;5) s k alk-positiva har bättre prognos jämfört med de som saknar denna kromosomförändring (alk-negativa). Oftast generaliserad sjukdom med extranodalt engagemang i hud och skelett. Primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom har ett indolent kliniskt förlopp.

Tänk på

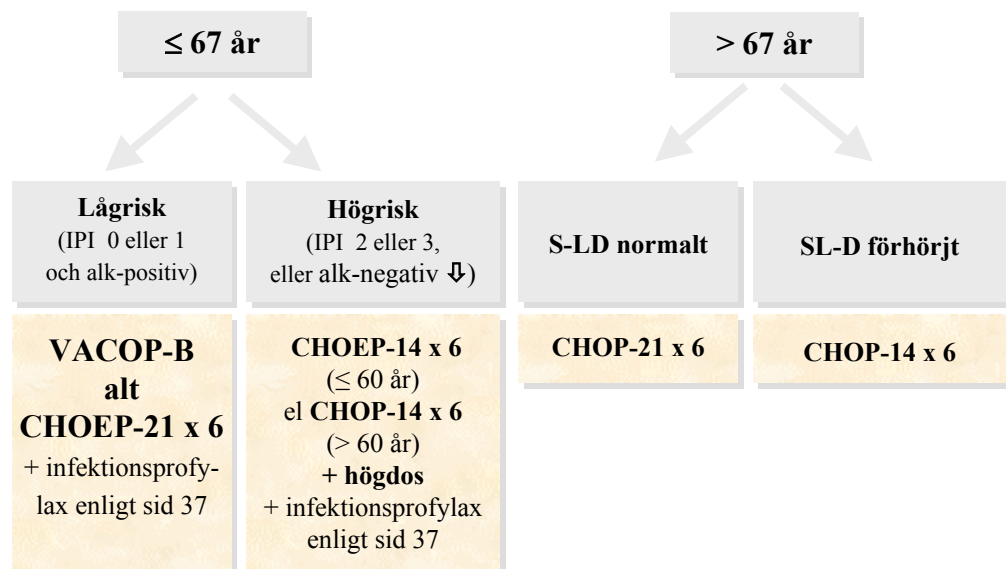
ALK färgning av histologiskt material för prognosbedömning.

Förbehandling Många patienter (särskilt de med inflammatorisk reaktion) klarar behandlingen bättre om T Deltison 75-100 mg ges i 5 dagar före cytostatikastart.

Behandlingsöversikt

Stadium I med normal S-LD, (som vid perifera T-cellslymfom, se sidan 30)

Övriga stadier (stadium II-IV, stadium IA med högt S-LD och IB)



Speciella behandlingsval

Primärt kutant anaplastiskt lymfom

Exspektans eller lokal strålbehandling.

⇒ Alk-negativt lymfom inkluderas i Nordiska protokollet – Perifera T-cellslymfom.

Hodgkins lymfom

Introduktion

Ett gemensamt Nordiskt protokoll för låga stadier finns. Detta protokoll går att återfinna på ROC:s hemsida under rubriken ”Kliniska studier”.

Vid behandling kan Hodgkins undergrupper sammanföras till 2 grupper.

Klassisk Hodgkins lymfom (97%)

Nodulärskleros, blandad typ, lymfocytfattig och lymfocytrik klassisk Hodgkins lymfom.

Nodulär lymfocytdominerad Hodgkins lymfom (3%)

Mer likt follikulära B-cellslymfom grad 1-2. Enstaka patienter utvecklar transformation till storcelligt B-cellslymfom.

Tänk på

Patienter < 18 år	Behandlas enligt Svenska barnprotokollet.
Benmärgsprov	Ej nödvändigt vid stadium I och II utan B-symtom.
Lymfocytfattig typ	Om ”lymphocytic depletion” ifrågasätt diagnosen. Mycket ovanligt.
Infektionsprofylax ↓	Till alla patienter i avancerade stadier > 60 år och för patienter som får BEACOPP.

Behandling av ”klassisk” Hodgkins lymfom

(nodulärskleros, blandad typ, klassisk lymfocytrik)

Låga stadier (Stadium IA-IIA)

Riskfaktorer för låga stadier **supradiafragmalt**

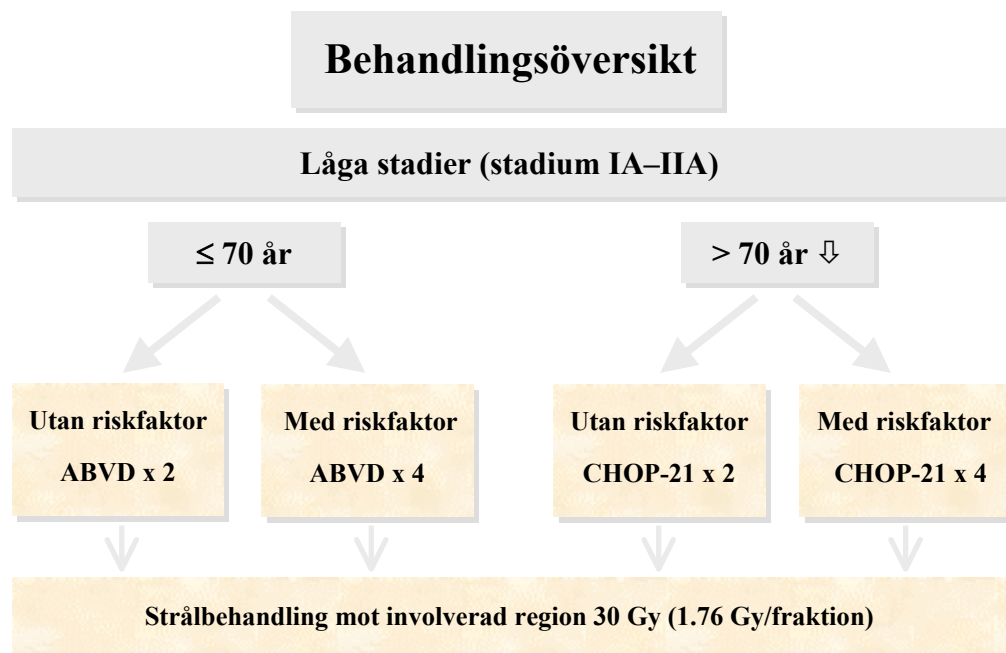
- $SR \geq 50$
- bulkig sjukdom (≥ 10 cm i diameter)
- > 2 lokaler

Riskfaktorer för låga stadier **infradiafragmalt**

- $SR \geq 50$
- bulkig sjukdom (≥ 10 cm i diameter)
- engagemang centralt eller bäckenet
- stadium II

⇒ **Infektionsprofylax** T Eusaprim forte[®] 1 x 2; 2 dagar/vecka
T Geavir[®] 400 mg x 2 dagligen

Detaljerat behandlingsförslag för låga stadier finns i Nordiska protokollet för Hodgkins lymfom låga stadier.

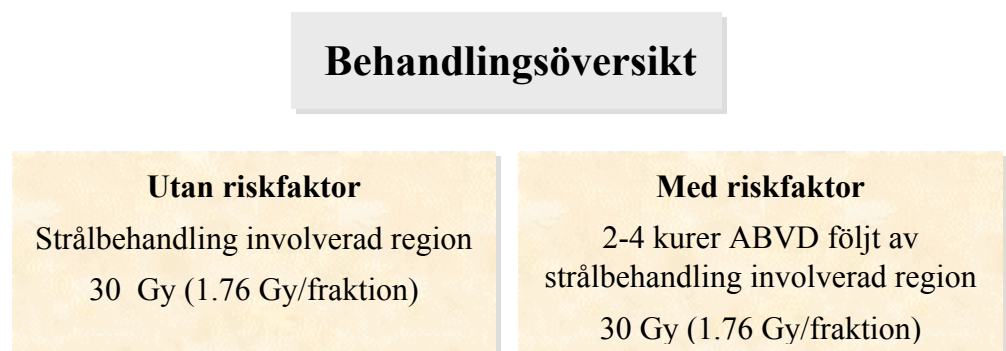


Stadium I B är ej inkluderad i Nordiska protokollet. Mycket ovanlig presentation. Oftast vid bulkig tumör i mediastinum. Behandlas som höga stadier.

Behandling av låga stadier (IA – IIA) Nodulär lymfocytdominerande typ (supra- och infradiafragmalt)

Riskfaktorer

- SR ≥ 50
- bulkig sjukdom (≥ 10 cm i diameter)
- 2 lymfkörtelregioner som inte är belägna intill varandra
- > 2 lymfkörtelregioner

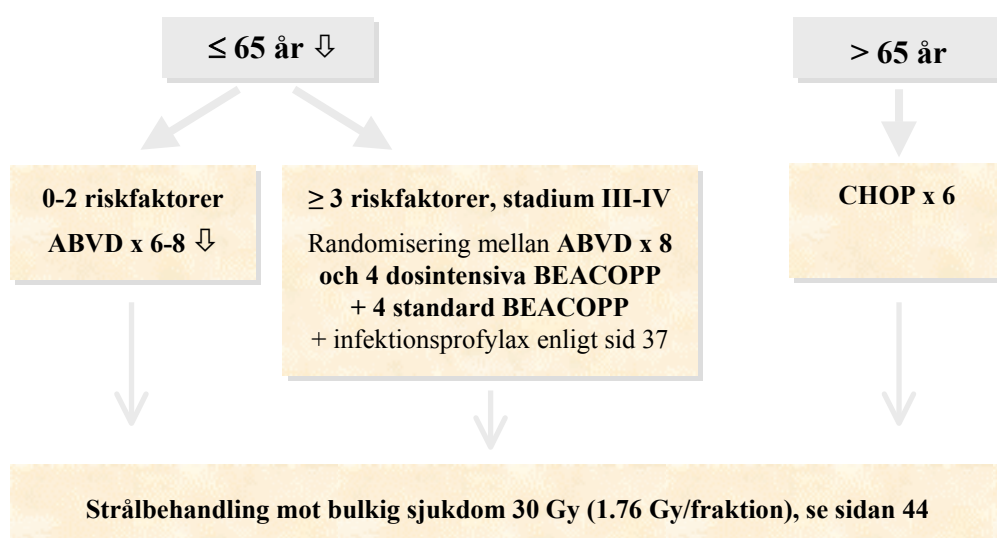


Behandling av avancerad sjukdom, stadium IIB-IV

Riskfaktorer för avancerade stadier

- Man
- > 45 år
- Stadium IV
- Hb < 105 g/l
- S-Albumin < 40 g/l
- LPK > 15 x 10⁹/l
- B-lymfocyter < 8% eller < 0.6 x 10⁹/l

Höga stadier (stadium IIB-IV)



Stadium IIB X inkluderas ej i den randomiserade studien. Denna grupp har haft sämsta prognosen av alla stadier. BEACOPP-14 x 6 rekommenderas.

Utvärdering

Utvärdering efter varannan cykel till komplett remission. Utför de undersökningar som var patologiska vid behandlingstart.

► Speciella behandlingsval

Högdosbehandling

Högdosbehandling vid recidiv efter konventionell behandling om patienten är ≤ 67 år och har en fortsatt cytostatikakänslig sjukdom. Högdosbehandling rekommenderas även vid enbart partiell remission (skall verifieras med biopsi) på primärbehandling (se sid 43).

Post transplantationslymfom

Reaktivering eller primärinfektion av EBV kan ge ett EBV-associerat lymfom. Risken ökar ju mer immunsuppressiv behandling som ges. Nästan alla post transplantationslymfom är B-cellslymfom.

Tänk på

Kontrollera LMP1 på tumörcellerna.
Mät EBV med PCR i plasma.

Behandling

Stadium I

Strålbehandling eller kirurgi.

Övriga stadier

EBV-aktivering

Sänk immunsuppression så mycket som möjligt och ge Mabthera 375 mg/m² 1 gång per vecka, 4 gånger. Mät EBV-titrar i plasma. Om dålig effekt av behandlingen ge cytostatika med CHOP-21 x 6.

EBV-aktivering saknas

Sänk immunsuppression och ge CHOP-21 + Mabthera x 6.

Övrigt

Antiviral behandling

Antiviral behandling (förutom Mabthera), har inte varit framgångsrik hitills.

Cyklosporin

Man brukar kunna vara utan cyklosporin under cytostatikabehandlingstiden. Cyklosporin ökar biverkningsrisken av cytostatika.

CNS-profylax

För följande grupper rekommenderas CNS-profylax med i.t. mtx

- T- och B- lymfoblastlymfom
- Burkitts lyfom
- ”Aggressiva” lyfom med CNS-nära lokalisation (epiduralt, sinus och orbita)
- ”Aggressiva” lyfom med testikelengagemang

Behandling

För lymfoblastlymfom och Burkitts lyfom finns speciella anvisningar i Riehm- och akut leukemischemat. För storcelliga B-lymfom ≤ 65 år som får CHOEP-14 + Mabthera[®] ges Cytosar[®] i högdos istället för mtx i.t. förutom patienter med testikelengagemang och CNS-nära lokalisation som får både mtx i.t. x 6 och högdos Cytosar[®].

Metotrexat i.t. ger en måttlig systemeffekt. T Isoverin[®] 7.5 mg var 6:e timma 6 gånger med start 24 h efter metotrexat rekommenderas.

Tänk på

Patienten skall ligga plant minst 1 timma efter given injektion.

Undvik provtagning av likvor under profylaxbehandlingen. Metotrexat kan öka antalet lymfocyter i likvor som kan misstolkas som CNS-recidiv.

Infektionsprofylax

I vårdprogrammet finns rekommendationer om infektionsprofylax t ex vid CHOP-14, CHOEP-14, BEACOPP, fludarabin, Leustatin[®] samt och vid behandling av vissa T-cellslymfom och äldre patienter med Hodgkins lyfom.

T Eusaprim forte[®] 1 x 2, 2 gånger/vecka

T Geavir[®] 400 mg x 2

Vid överkänslighet mot Eusaprim rekommenderas Pentamidininhalationer.

Tumörlyssyndrom-profylax

Till alla cytostatikabehandlade patienter med stor tumörbörda ges allopurinol (t ex T Zyloric[®]) 300 mg dagligen fram till kur 2. Vid bra behandlingssvar utsätts därefter allopurinol! Detta innebär att patienter stadium I och II som regel ej skall ha allopurinol.

Extra åtgärder vidtages vid lymfoblastlymfom (se sid 27) och Burkitts lymfom (se sidan 25).

Fasturtec i.v. i 3 dagar rekommenderas om dåligt allmäntillstånd eller påverkad njurfunktion.

Speciella extranodala lymfom

Primära CNS-lymfom

Introduktion

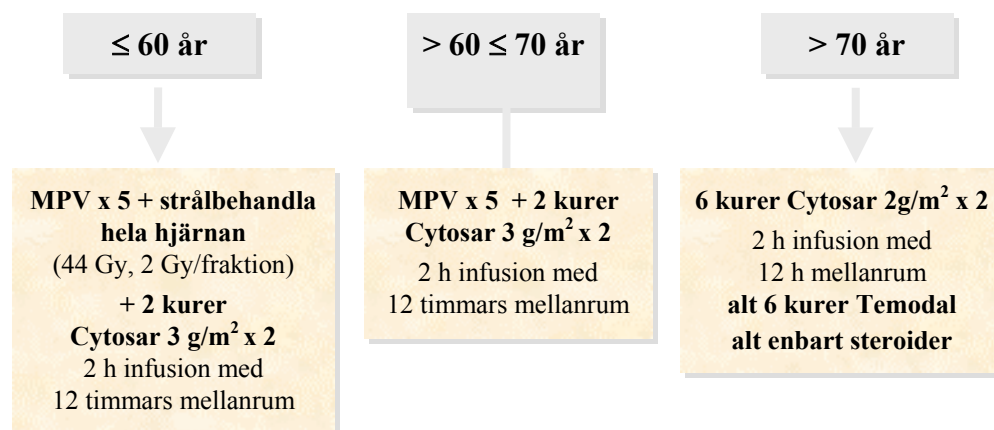
Primära CNS-lymfom skiljer sig från övriga extranodala lokaliserade lymfom genom att lokala recidiv efter strålbehandling är vanliga och att prognosen är mycket dålig. Strålbehandling innebär stor risk för demens om patienten är > 60 år gammal.

Tänk på

HIV	Ökad risk med CNS-lymfom hos HIV infekterade.
Biopsi	Diagnosen primärt CNS-lymfom bör ske genom biopsi förutom de ca 30% av patienterna där man hittar lymfomceller i spinalvätskan och hos HIV patienter där fynd av EBV (PCR metod) i spinalvätskan räcker för diagnos.
Ögonkonsult	Ögonkonsult med frågeställning glaskroppsengagemang. Om engagemang av glaskropp skall ev strålbehandling även omfatta ögonen.

Behandling

Metotrexat, Procarbazin och Vincristin (MPV) enligt sidan 79.



Ventrikellymfom

Introduktion

Vanligast är diffusa storcelligt B-cellslymfom (sid 22). Troligtvis finns 2 uppkomstvägar antingen via transformerat MALT-lymfom eller via primärt storcelligt B-cellslymfom. Näst vanligast är MALT-lymfom (sid 18).

Diagnosen ventrikellymfom ställs numera oftast via biopsier utförda vid gastroskopi. Detta vårdprogram förordar organbevarande behandling och kirurgi bör om möjligt undvikas.

Tänk på

Helicobacter pylori

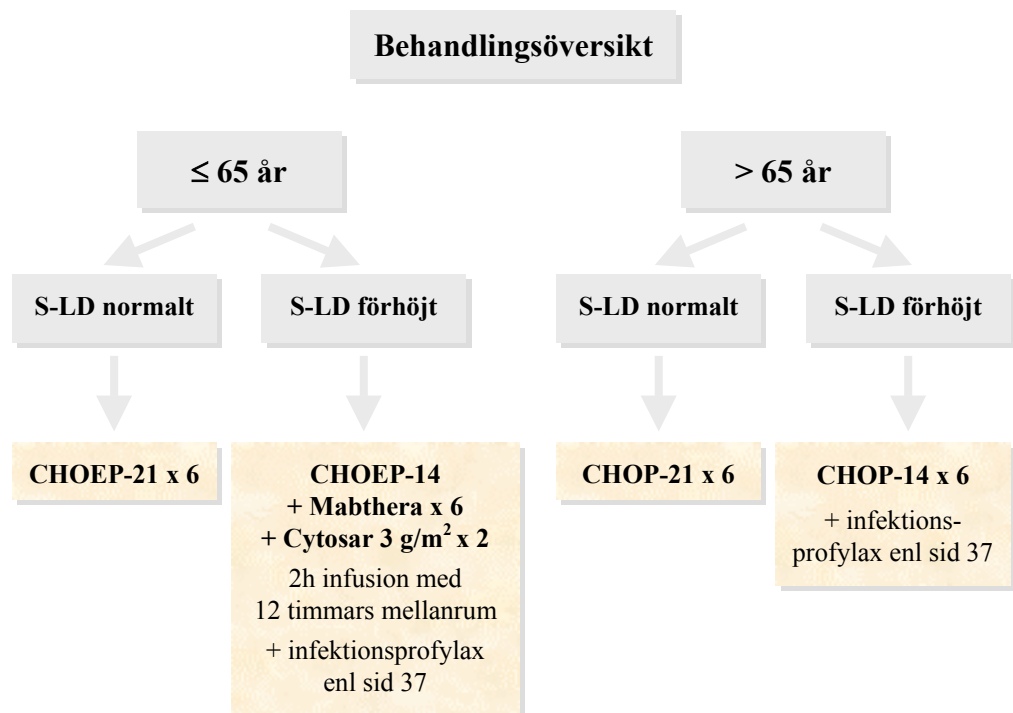
Behandla alla ventrikel lymfom med Helicobact-inriktad terapi (se sid 18) oavsett om organismen är påvisad.

Behandling stadium Pe I eller Pe II₁

MALT-lymfom

Se Marginalzonslymfom sid 18, d v s eradikering av Helikobakter pylori och strålbehandling (30 Gy) först efter 6 mån vid utebliven effekt.

Storcelliga B-cellslymfom (diagnos via biopsi)



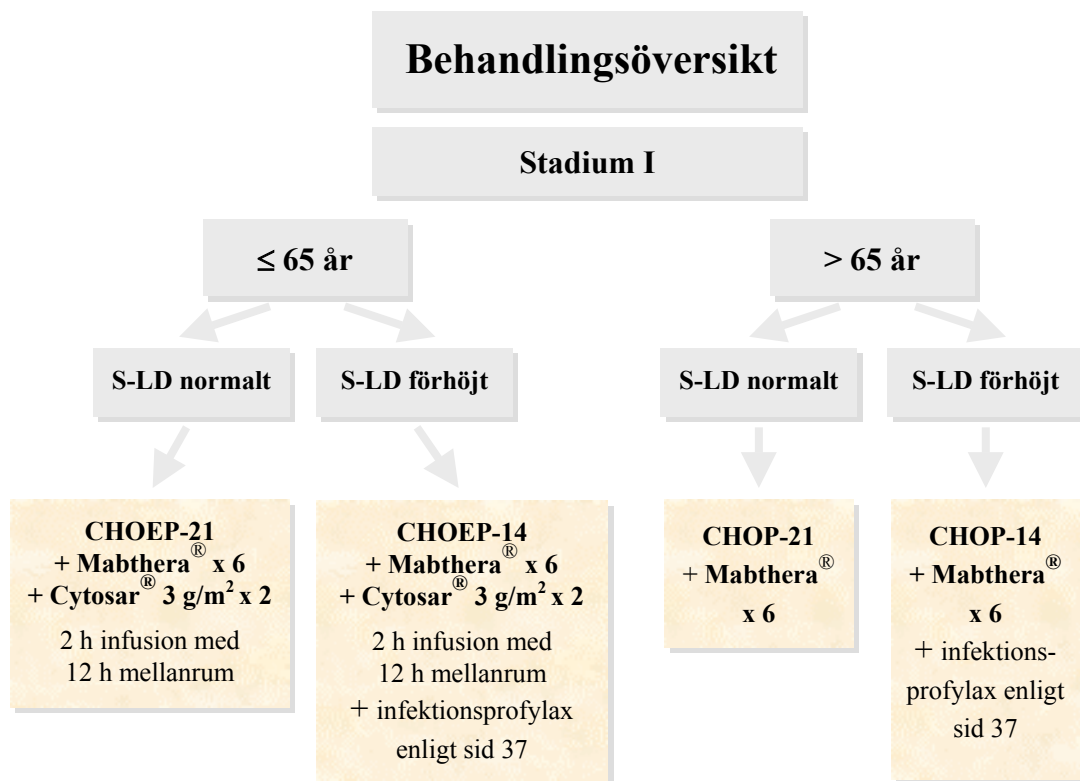
Strålbehandling alternativt kirurgi om kvarvarande viabelt lymfom.

Testislymfom

Introduktion

Stadium I

Oftast äldre patienter. Trots stadium I är det få som blir botade med enbart lokal behandling. Risk för recidiv i CNS och kontralaterala testikeln.



Övrigt

+ profylax metotrexat i.t. vid varje cytostatikabehandling + strålbehandling av kvarvarande testikel 24 Gy (2 Gy/fraktion) alternativt ablatio.

Konjunktivala/orbitala lymfom

Introduktion

Oftast MALT-lymfom eller follikulära lymfom. Mycket indolenta. Ibland bilaterala. Enstaka aggressiva lymfom förekommer.

Behandling

Strålbehandling 24 Gy (2 Gy/fraktion). Om bilateralt engagemang ge strålbehandling mot båda sidorna. De sällsynta aggressiva lymfom som förekommer är oftast diffust storcellig B-cellslymfom och behandlas enligt sid 22.

Kutana lymfom

Skiljer sig kliniskt i hög grad från motsvarande WHO-entiteter utanför huden. Kutana lymfom sprider sig sällan utanför huden och har som regel god prognos, även om lymfomet är storcelligt. Kan vara av B eller T-cellstyp.

Kutana B-cellslymfom

Det finns 2 prognostiska grupper, indolenta respektive högmaligna.

Indolenta

Follikulära lymfom som oftast är lokaliserade till överkropp och skalp.

Immunocytom är vanligast på underbenen.

Marginalzonslymfom (MALT) är vanligast på överkroppen.

Behandling – Stadium I

Lokal strålbehandling.

Högmaligna

Diffust storcelligt lymfom på benen (oftast kvinnor). Oftast stadium I, men ibland bilaterala eller multifokala.

Behandling - Stadium I

4 CHOP + lokal strålbehandling 30 Gy, 2 Gy/fraktion.

Kutana T-cellslymfom

- Mycosis fungoides är vanligast. (Behandling, se sid 29).
- CD30+ anaplastiskt T-cellslymfom har benigt förlopp, exspektans alternativt lokal strålbehandling.

Rekommendationer för högdosbehandling

Autologa stamceller

Patienter ≤ 67 år vars tumör är cytostatikakänslig

”Aggressiva” lymfom (definition se sid 1)

- Recidiv efter konventionell behandling. Gäller även för patienter som fått begränsad cytostatikabehandling (t ex 4 CHOP).
- Partiell remission eller primär behandlingssvikt efter konventionell behandling. **OBS!** Kvarvarande lymfom skall vara PAD verifierat.
- Enligt Nordiska mantelcellsprotokollet och Nordiska perifera T-cells protokollet.

Follikulära lymfom

- Om cytostatika behöver upprepas med täta intervall. En riktlinje är att erbjuda behandling till de som återfår behandlingskrävande sjukdom < 2 år efter avslutad behandling med cytostatika och som inte svarar på Mabthera[®] alternativt recidiv < 12 månader efter Mabthera.
- Transformation till diffust storcelligt B-cellslymfom.

Hodgkins lymfom

- Recidiv efter full cytostatikabehandling. För patienter som recidiverar efter begränsad cytostatikabehandling (t ex 2-4 ABVD) avgör kliniska bilden om högdosbehandling skall ges. Om kort tid till recidiv och/eller aggressiv sjukdom rekommenderas högdosbehandling. Om lång tid mellan primärt begränsad cytostatikabehandling och ett begränsat recidiv rekommenderas BEACOPP-14.
- Partiell remission eller primär behandlingssvikt efter konventionell behandling. **OBS!** Kvarvarande lymfom skall vara PAD verifierat.

Allogena stamceller

Indikationen för högdosbehandling med allogena stamceller är ännu ej helt fastställda. Vid lymfom har i regionen enstaka behandlingar utförts på yngre patienter. Allogen stamcellstransplantation med reducerad induktionsbehandling s k TRIC (Transplantation with Reduced Intensity Condition) rekommenderas. Allogen stamcellstransplantation bör övervägas till yngre patienter med lågmaligna lymfom, Hodgkins lymfom och mantelcellslymfom med kort förväntad överlevnad på sedvanlig behandling.

Rekommendationer för strålbehandling

Introduktion

Strålbehandlingen av lymfom har minskat. Doserna har också sänkts. Nedan ges en schematisk översikt av behandling samt praktiska råd om vanligaste behandlingsfälten. Måtten som anges är marginal till gränsen för PTV (Planning Tumour Volume).

Tänk på

Munhåla	Vid strålbehandling av munhåla försök spara någon av de stora spottkörtlarna.
Tandläkarremiss	Tandläkarremiss före behandlingsstart.
Infektionsprofylax	Profylaktisk behandling med Mycostatin [®] alt Diflucan [®] 100 mg x 1, till alla som får strålbehandling mot munhåla, svalg eller oesophagus.

”Aggressiva lymfom”

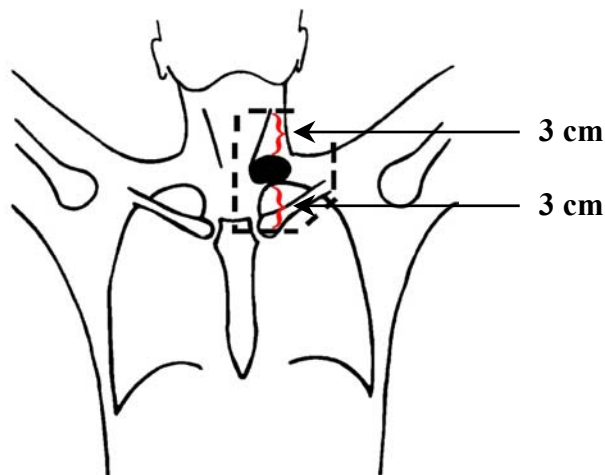
(Definition aggressiva lymfom, se sid 1)

Stadium I, lymfom ≥ 5 cm

Fältstorlek

Om förbehandling med cytostatika (majoriteten av patienterna)

– Ursprunglig tumör med 3 cm marginal. Dosering 30 Gy med 2 Gy/fraktion.



Figur 1. Exempel på behandlingsfält.

Om ej förbehandling med cytostatika

– Dosering 40 Gy med 2 Gy/fraktion.

Stadium III-IV med resttumör

Behandling vid negativ biopsi

Rekommenderas ej i primärbehandling utan efter cytostatikabehandlat recidiv.

Fältstorlek (gränser)

Kraniellt-Kaudalt Ursprunglig tumörutbredning med 2 cm marginal.

Lateralt Kvarvarande resttumör med 2 cm marginal.
Dosering 30 Gy (2 Gy/fraktion)

Behandling vid kvarvarande sjukdom enligt biopsi

OBS! Om patienten ≤ 67 år rekommenderas högdos enligt sid 43.

Fältstorlek (gränser)

Kraniellt-Kaudalt Ursprunglig tumörutbredning med 2 cm marginal.

Lateralt Kvarvarande resttumör med 2 cm marginal.
Dosering 44 Gy (2 Gy/fraktion)

Palliativ behandling

Dosering 21 Gy (3 Gy/fraktion)

”Indolenta” lymfom och mantelcellslymfom

(Definition indolenta lymfom, se sid 1).

Stadium I och Pe I-II

Fältstorlek (gränser)

Kraniellt-Kaudalt Ursprunglig tumör med 3 cm marginal.

Dosering 30 Gy (2 Gy/fraktion)

Palliativ behandling

Dosering 18 Gy (3 Gy/fraktion) alt 8 Gy (4 Gy/fraktion)

Hodgkins lymfom

Stadium IA-IIA – se Nordisk vårdprogram, Hodgkins lymfom låga stadier.

Stadium III-IV med initialt bulkig sjukdom.

Fältstorlek (gränser)

Kraniellt-Kaudalt Ursprunglig tumörutbredning med 3 cm marginal.

Lateralt Resttumör med 2 cm marginal. Alltid dock anatomiska begränsningen t ex mediastinum + hilus.
Dosering 30 Gy (1.76 Gy/fraktion)

Uppföljningsrutiner

”Aggressiva” lymfom

Under pågående eller nyligen avslutad behandling

Initialt engagerade lokaler undersöks efter halva behandlingen (efter 3 kurer) för patienter som får 6 kurer. Samma lokaler undersöks 3-4 veckor efter avslutad behandling.

Fortsatta kontroller

Klinisk kontroll + Hb, LPK, TPK, SR, S-LD med följande intervall

- var 3:e månad till 2 år efter avslutad behandling
- var 6:e månad till 5 år efter avslutad behandling

Därefter kan kontroller avbrytas förutom hos de som fått strålbehandling mot större delen av tyreoidea, som skall kontrollera S-TSH 1 gång/år.

Radiologiska kontroller med CT thorax/buk rekommenderas 12 månader efter avslutad behandling. Om resttumör finns rekommenderas dessutom radiologisk kontroll av resttumören 4 månader efter avslutad behandling (d v s 3 månader efter remissionsutvärderingen). PET rekommenderas vid utredning av resttumör där kurativ behandling är möjlig vid kvarvarande lymfom (främst patienter ≤ 67 år som är kandidater för högdosbehandling).

Hodgkins lymfom

Under pågående eller nyligen avslutad behandling

Initialt engagerade lokaler undersöks efter varannan kur till komplett remission alternativt oförändrat status. Initialt engagerade lokaler undersöks alltid 3-4 veckor efter avslutad behandling.

Fortsatta kontroller

Låga stadier (enligt sid 34)

Enligt Nordiska protokollet.

Avancerade stadier (enligt sid 35)

Klinisk kontroll + Hb, LPK, TPK, SR med följande intervall efter avslutad behandling

- var 3:e månad till 2 år
- var 6:e månad till 5 år
- varje år till 10 år

Därefter kan kontroller avbrytas förutom hos de som fått strålbehandling mot större delen av tyreoidea och kvinnor som fått strålbehandling mot bröstet.

För dessa gäller

- TSH årligen för de som fått strålbehandling mot tyreoidea
- Mammografi varje år med start 10 år efter strålbehandling mot bröstkörtlar. För patienter < 30 år rekommenderas ultraljud.

Radiologiska kontroller med CT thorax/buk rekommenderas 12 månader efter avslutad behandling. Om resttumör finns rekommenderas dessutom radiologisk kontroll av resttumören 4 månader efter avslutad behandling (d v s 3 månader efter remissionsutvärderingen). PET rekommenderas vid utredning av resttumör där kurativ behandling är möjlig vid kvarvarande lymfom (främst patienter ≤ 67 år som är kandidater för högdosbehandling).

”Indolenta” lymfom

För dessa lymfom går inte att ge några rekommendationer eftersom sjukdomen utvecklas så individuellt och därmed också kontrollbehovet.

Svensk nomenklatur för förkortad WHO-klassifikation

B-cellslymfom

B-lymfoblastlymfom (B-LB)

Kronisk lymfatisk leukemi (B-KLL)/lymfocytiskt lymfom

B-prolymfocytileukemi (B-PLL)

Lymfoplasmacytiskt lymfom (immunocytom)

Marginalzonslymfom i mjälten

Mantelcellslymfom

Follikulärt lymfom

Grad	1	Småcelligt
	2	Blandat små- och storcelligt
	3	Storcelligt

Extranodalt marginalzonslymfom (MALT-lymfom)

Nodalt marginalzonslymfom

Hårcellsleukemi (HCL)

Plasmocytom

Solitärt plasmocytom i skelett

Extraskelettalt plasmocytom

Diffust storcelligt B-cellslymfom

Mediastinalt (thymiskt) B-cellslymfom

Burkitts lymfom

T-cellslymfom

T-lymfoblastlymfom

T-prolymfocytileukemi (T-PLL)

Granulerär lymfatisk leukemi (LGLL)

Adult T-cellsleukemi

Mycosis fungoides

Sezarys syndrom

Perifert T-cellslymfom, ospec

Angioimmunoblastiskt lymfom

Primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom

Anaplastiskt storcelligt lymfom (ALC)

NK/T-cellslymfom, nasal typ

T-cellslymfom, enteropatityp

Hepatospleniskt T-cellslymfom

Subkutant pannikulit-liknande T-cellslymfom

Hodgkins lymfom

Nodulärt lymfocytdominerad Hodgkinlymfom

Klassisk Hodgkins lymfom

Nodulärskleros

Lymfocytrik

Blandad

Lymfocytfattig

Stadiumindelning

Primärt extranodala lymfom

Stadiumindelning enligt Musshoff Modifierad enligt Nordisk lymfomgrupp 1997

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

Nodala lymfom

Stadiumindelning enligt Ann Arbor

I	Engagemang av en lymfkörtelregion
II	Engagemang av 2 eller flera lymfkörtelregioner på samma sida om diafragma eller Lokaliserad engagemang av extralymfatiskt organ/vävnad och en eller flera lymfkörtelregioner på samma sida om diafragma (IIE)
III	Engagemang av lymfkörtelstationer på båda sidor av diafragma eller Lokaliserad engagemang av extralymfatiskt organ/vävnad och engagemang av lymfkörtelregioner på båda sidor om diafragma (IIIE)
IV	Diffust eller disseminerat engagemang av ett eller flera extralymfatiska organ/vävnader med eller utan associerat lymfkörtelengagemang
OBS!	<p>a Lokaliserat betyder i detta sammanhang i nära anslutning till engagerad lymfkörtel där direkt överväxt – per continuitatem kan förmodas</p> <p>b Lever eller benmärgsengagemang innebär alltid stadium IV</p>

A = avsaknad av B-symtom

B = förekomst av B-symtom (oförklarad feber > 38°, nattsvettningar, vikttnedgång > 10% senaste 6 mån)

X = bulk = enskilt tumör eller konglomerat med tvärsnittsdiаметer ≥ 10 cm. I mediastinum defineras bulk som > 1/3 av thoraxvidden i höjd med TH $\overline{\text{V}}$ – Th $\overline{\text{VI}}$

Åldersjusterat Internationellt Prognostiskt Index (IPI)

Riskfaktorer

- serum LD > övre normalgräns
- performance status ECOG ≥ 2
- stadium III eller IV

Vid åldersjusterad index är lågrisk 0 eller 1 riskfaktor och högrisk ≥ 2 riskfaktorer

Performance status ECOG (Eastern Central Oncology Group)

0	full daglig aktivitet
1	uppegående
2	sängliggande < 50%
3	sängliggande > 50%
4	helt sängliggande

Svenska lymfomregistret

Omfattning

Det nationella lymfomregistret startade den 1 januari 2000.

Registret omfattar

- Alla nyupptäckta fall av lymfom enligt förteckning på baksidan av blanketten.
- Barn under 16 år ingår ej.
- Registret omfattar inte 16-19-åringar som handläggs vid pediatrika kliniker.
- Registret omfattar ej obduktionsupptäckta fall.

Registreringsrutiner

Blanketten ifylls när utredningen är klar och insändes till Regionalt Onkologiskt Centrum i Uppsala/Örebroregionen.

Efter matchning mot cancerregistret efterhörs saknade registreringsblanketter på respektive klinik.

Aidentifierade data skickas årligen till Onkologiskt Centrum i Lund som tillsammans med referensgruppen ansvarar för sammanställning och analys av nationella data.

Redovisning av data

Redovisning av regionala och nationella data sker vid regionmöten samt finns tillgängliga på ROC:s hemsida.

Varje rapporterande klinik äger sina egna data och kan begära uttag av dessa från det regionala registret. Övriga uttag av data från registret kan beviljas, efter ansökan hos ROC.

Anvisningar för ifyllande av blanketten

Blanketten ifylls när utredningen är klar.

- Nodala lymfom och Hodgkins sjukdom stadielindelas enligt Ann Arbor.
- Primärt extranodalt lymfom stadielindelas enligt Musshoff. För dessa anges alltid engagerade extranodala lokaler.
- KLL är alltid stadium IV i stadielindelning enligt Ann Arbor. För samtliga i stadium IV anges vilken/vilka extranodala lokaler som är engagerade.
- Engagerad Waldeyer's svalgring anges efter klinisk bedömning.

Registeransvariga

Hans Hagberg

Onkologikliniken
Akademiska sjukhuset
Uppsala

Gunilla Enblad

Onkologikliniken
Akademiska sjukhuset
Uppsala

Karin Hellström

Regionalt Onkologiskt Centrum
i Uppsala/Örebroregionen

Referenser

Klinisk lymfomutredning

Cheson BD et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. J Clin Oncol 1999; 17(4): 1244.

ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed large cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncology 2001; 12: 1209-10.

ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up for Hodgkin's disease. Ann Oncology 2001; 12: 1213-14.

Harris N et al. The WHO classification of neoplastic disease. Histopathology 2000; 36: 69-87.

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds). World Health Organisation classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2001.

Shipp M, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 329-994.

B-cells lymfocytiskt lymfom, B-cells kronisk lymfatisk leukemi (B-KLL)

Damble JN, et al. Jg V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999; 94: 1840-1847.

Döhner H, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 200; 343: 1910-1916.

Hamblin TJ, et al. Unmutated Jg V₄ genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999; 94: 1848-1854.

Rai KR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000; 343: 1750-7.

Lymfoplasmacytiskt lymfom (Immunocytom)

Gertz MA et al. Treatment recommendations in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin Oncol 2003 Apr; 30(2): 121-6.

Leblond V et al. Multicenter, randomized comparative trial of fludarabine and the combination of cyclophosphamide-doxorubicin-prednisone in 92 patients with Waldenstrom macroglobulinemia in first relapse or with primary refractory disease. Blood 2001 Nov 1; 98(9): 2640-4.

Mantelcellslymfom

Barista I, et al. Mantle-cell lymphoma. Lancet Oncology 2001; 2(3): 141-8. Review.

Follikulärt lymfom grad 1-2

Reiser M and Diehl V. Current treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma. Eur J of Cancer 2002; 1167-72. Review.

Extranodalt marginalzonslymfom (MALT-lymfom)

Ming-Quing Du and Isacson PG. Gastric MALT lymphoma: from aetiology to treatment. Lancet Oncology 2002, 3: 97-104.

Marginalzonslymfom i mjälten

Thieblemont C, et al. Splenic marginal-zone lymphoma: a distinct clinical and pathological entity. Lancet Oncology 2003; 4: 95-102.

Hårcellsleukemi (HCL)

Mey U, et al. Advances in the treatment of hairy-cell leukemia. Lancet Oncology 2003; 4: 86-94.

Diffust storcelligt B-cellslymfom, Follikulärt lymfom grad 3 och diskordanta lymfom

Barth T. Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: where do we stand? Lancet Oncology 2002; 3: 229-234.

Fillet G, et al. Radiotherapy is unnecessary in elderly patients with localized aggressive non Hodgkin's lymphoma: Results of the GELA LNH 93-4 study. Abstracts of the 44th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Abstract 337, Blood 2002.

Pfreundschuh M, et al. 2-weekly vs. 3-weekly CHOP with and without Etoposide in young patients with low-risk (low LDH) aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Results of the completed NHL-B-1 trial of the DSHNHL. Abstracts of the 44th Annual Meeting of the American Society of hematology, Abstract 340, Blood 2002.

Pfreundschuh M, et al. 2-weekly vs. 3-weekly CHOP with and without Etoposide for Patients > 60 years of age with aggressive non-Hodgking's lymphoma (NHL): Results of the completed NHL-B-2 trial of the DSHNHL. Abstracts of the 44th Annual Meeting of the American Society of hematology, Abstract 3060, Blood 2002.

Reyes F, et al. Superiority of chemotherapy alone with the ACVBP regimen over treatment with three cycles of CHOP plus radiotherapy in low risk localized aggressive lymphoma: The LNH 93-1 GELA study. Abstracts of the 44th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Abstract 343, Blood 2002.

Burkitts lymfom

Cabanillas ME et al. Outcome with hyper-CVAD and rituximab in Burkitt's lymphoma. American society 39th annual meeting, Abstract 2309, Chicago 2003.

Cairo MS et al. Burkitt's and Burkitt-like lymphoma in children and adolescents: a review of the Children's Cancer Group experience. Br J Haematol 2003 Feb; 120(4): 660-70.

T-lymfoblastlymfom (T-LB)

Dabaja BS, et al. The role of local radiation therapy for mediastinal disease in adults with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Cancer* 2002 May 15; 94(10): 2738-44.

Kantarjian HM, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000 Feb; 18(3): 547-61.

Steinherg P, et al. Treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia with bulky extramedullary disease and T-cell phenotype or other poor prognostic features. *Cancer* 1998; 82: 600-12.

T-PLL

Dearden CE et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. *Blood* 2001 Sept 15; 98(6): 1721-6.

Mycosis Fungoides/Szarys syndrom

Lundin J et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Szary syndrome. *Blood* 2003 Jun 1; 101(11): 4267-72.

Siegel RS et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current concepts. *J Clin Oncol* 2000 Aug; 18(15): 2908-25. (Erratum in: *J Clin Oncol* 2001 Nov 1; 19(21): 4185.

Perifert T-cellslymfom, Angioimmunoblastiskt lymfom, Angiocentriskt lymfom och Intestinalt T-cellslymfom

Au WY, Liang R. Peripheral T-cell lymphoma. *Curr Oncol Rep* 2002 Sep; 4(5): 434-42.

Anaplastiska storcelliga lymfom (ALC)

Stein H, et al. CD30⁺ anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood* 2000; 96: 3681-3695.

Hodgkins lymfom

Sieber M, et al. 14-day variant of the bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone regimen in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003 May 1; 21(9): 1734-9.

Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2003 Mar 15; 361(9361): 943-51.

Post transplantations lymfom

Meijer, et al. Prevention and treatment of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders in recipients of bone marrow and solid organ transplants. *British Journal of Haematology* 2002; 119: 596-607.

Primära CNS-lymfom

Abrey LE, et al. Long-term survival in primary CNS lymphoma. J Clin Oncology 1998; 859-863.

Abrey LE, et al. Treatment for primary CNS lymphoma: The next step. J Clin Oncol 2000 Sep; 18(17): 3144-50.

Basso V and Brandes AA. Diagnostic advances and new trends for the treatment of primary central nervous system lymphoma. Eur J Cancer 2002; 38: 1298-1312.

Ventrikellymfom, stadium I

Koch P et al. Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma: II. Combined Surgical and Conservative or Conservative Management Only in Localized Gastric Lymphoma – Results of the Prospective German Multi-center Study GIT NHL 01/92. J Clin Oncol 2001 Sep; 19(18): 3874-3883.

Testislymfom, stadium I

Zucca E, et al. Patterns of Outcome and Prognostic Factors in Primary Large-Cell Lymphoma of the Testis in a Survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 2003; 21: 20-27.

Konjunktivala/orbitala lymfom, stadium I

Quynh-Thu L, et al. Primary radiotherapy for localized orbital MALT lymphoma. Int J Radiation 2002; 52: 657-63.

Bhatia S et al. Curative radiotherapy for primary orbital lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Nov 1; 54(3): 818-23.

Kutana lymfom

Tomi L et al. Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: Review and Current Concepts. J Clin Oncol 2000 May; 18(10): 2152-2168.

Bilaga 1. Patologföreskrifter

KVASTs Hematologigrupp

Reviderad version 1998-10-14

BIOPSIER MED LYMFOMFRÅGESTÄLLNING – DIAGNOSTIK AV MALIGNT LYMFOM

I. Allmänna krav

Enligt KVASTs kravbild.

II. Provtagningsanvisning

- 1 I första hand baseras diagnosen på histologisk undersökning av biopsi-material. Materialet kan härröra från lymfkörtel, mjälte, tonsill, benmärg och annan vävnad. I de fall en punktionscytologisk undersökning givit indikation om diagnos och lokalisation bör biopsin omfatta den lymfkörtel eller motsvarande som befunnits vara patologisk. Om lymfkörtelbiopsi är aktuell och förstorade lymfkörtlar finns på flera lokaler bör man välja axillära eller supraklavikulära lymfkörtlar i första hand, i andra hand cervikala och i tredje hand inguinala. I de fall lymfomengagemang misstänks på svåråtkomliga lokaler (retroperitoneum, buk) kan nålbiopsi bli aktuell. I speciella situationer är kirurgisk biopsi kontraindicerad och mellannålsbiopsi omöjlig att genomföra, varför diagnosen baseras på punktionscytologiskt material. Om diagnostiken baseras på punktionscytologi görs lämpligen 2-3 lufttorkade utstryk för morfologisk bedömning. Ytterligare utstryk kan användas för immunfärgningar – bäst blir dock resultatet om man använder cellsuspension (material från ett antal punktioner sprutas ned i ett EDTA-rör innehållande ca 1 ml buffrad koksaltlösning).
- 2 Det är av synnerlig vikt att en **ordentlig förstorad** lymfkörtel extirperas. I övrigt finns inga särskilda krav på provvolym mer än att ju större materialet är desto större blir möjligheten att komma till en konklusiv diagnos.
- 3 Biopserade lymfkörtlar ska tas ut i helt tillstånd (d v s får inte delas) och hanteras varsamt. Om materialet kan transporteras till patologavdelningen inom loppet av några timmar läggs materialet i steril fysiologisk koksaltlösning. Provet bör nå laboratoriet så snart som möjligt, helst samma dag och senast påföljande morgon. Mellanbiopsier och små gastrointestinala biopsier hanteras med försiktighet och placeras lämpligen i eppendorffrör (cave gasväv) **helt** fyllt med koksaltlösning.
- 4 Kan biopsimaterialet inte sändas så att det i färskt tillstånd når laboratoriet senast påföljande morgon läggs biopsin i neutral, buffrad 10% formalinlösning [om lymfkörteln är minst 1 cm delas den först och imprint görs av en snittyta].

III Anamnestisk remissinformation

- 1 Relevanta tidigare PAD/CD, hematologiska laboratoriefynd, tidigare sjukdomar, statusfynd.
- 2 Klinisk bedömning/diagnos.
- 3 Typ av provtagning och lokal.
- 4 Ev preparatmärkningar.
- 5 Vad som sänts in.

IV Utskrifningsanvisningar

Vid ankomsten delas körteln och imprintpreparat görs från färsk snittyta. Detsamma gäller annat större biopsimaterial. Relevant material fördelas för morfologisk undersökning samt eventuellt för flödescytometri och nedfrysning. Extirperade mjältar med primär lymfomfrågeställning snittas upp i tunna (0.5-1 cm) skivor innan fixering. Synliga hårdformiga förändringar skärs ut och fixeras separat. Lymfomsuspekta förändringar i andra organ bör skäras ut och fixeras separat. I flertalet fall av hud- och gastrointestinala lymfom krävs för immunfärgning ofta förnyad biopsitagning, som insänts i färskt tillstånd.

V Analyser

- 1 Snittjocklek är normalt 3 μ . Parafinbäddat material färgas med htx-eosin och Giemsa samt retikelfärgning för bedömning av växtmönster. Punktionsutstryk färgas enligt May-Grünvald-Giemsa.
- 2 Diagnosen baseras på morfologiska kriterier i kombination med immunfenotypningsresultat. I flertalet fall ger flödescytometrisk analys av antigenuttryck och immunhistokemisk färgning av snittat material ekvivalenta resultat och ger upplysning om en tumörs cellinjetillhörighet, dess klonalitet och uttryck av diagnosspecifika fenotypkaraktäristika. Ett minimikrav är att immunfärgning utförs på paraffinsnitt alternativt på cytologiskt material. Resultatet av den immunologiska typningen med flödescytometer ska tolkas med kännedom om den morfologiska bilden.
 - I kombination med morfologi kan med följande antikroppspanel för immunfenotypning flertalet (> 85%) maligna lymfom diagnostiseras: CD3, CD4, CD5, CD8, CD19 eller 20, CD23, κ , λ och MIB-1.
 - Om analysen utförs med flödescytometer rekommenderas dubbelinfärgning av minst följande kombinationer: CD5/20, CD19/3 och CD4/8.
 - Vid misstänkt HCL rekommenderas tillägg av CD103, CD11c och CD25 (ej paraffin) alt DB44 (paraffin).
 - Vid misstänkt LGLL rekommenderas tillägg av CD3/16+56, ev CD3/16 och CD3/56 (paraffin och flöde).
 - Vid misstänkt mantelcellslymfom rekommenderas tillägg av DCS6 (cyklinD1-antikropp, paraffin).

- Ki-67-färgning (MIB1) rekommenderas för att skilja mellan lågproliferativt och högproliferativt lymfom samt för avgränsning av Burkitts lymfom mot övriga högmaligna B-cellslymfom.
- Bcl-2-färgning av snittpreparat kan i vissa situationer vara av värde för att skilja mellan follikulärt lymfom och follikulär hyperplasi.
- För att avgränsa Hodgkins lymfom från andra typer av malignt lymfom och reaktiva tillstånd kan följande antikroppspanel vara till hjälp: CD3, CD15, CD20, CD30, EMA, κ , λ , ALK.
- Misstanke på myelosarkom eller AML-engagemang bör föranleda färgning för myeloperoxidas och vid behov CD34 och CD68 (AML M0 och M5).

VI Information i remissens svarsdelen

A Makroskopisk beskrivning

Materialets storlek anges och beskrivs, särskilt om det rör sig om extriperad mjälte eller organdel med lymfomengagemang.

B Mikroskopiutlåtande

Tumörtyp anges enligt WHO-klassifikationen (Harris N et al. The WHO classification of neoplastic disease. Histopathology 2000; 36: 69-87). *Oklassificerbara* lymfom indelas i B- och T-cells-lymfom respektive lågmaligna och högmaligna enligt de kriterier som gäller i Kiel-klassifikationen. Vid lågproliferativt lymfom bedöms om tecken till transformation finns och vid högproliferativt lymfom om en lågmalign komponent föreligger och om den högproliferativa komponenten i så fall utgör en transformation. Diagnostiken baseras så långt det är möjligt på histologiskt material.

VII Rekommendation för utformning av diagnostext

Förutom en diagnos enligt WHO-klassifikationen anges resultat av immunfenotypning.

VIII Administrativt

SNOMED koder för registrering av malignt lymfom. [Ännu ej fastställt].

IX Övrigt

KVASTs hematopatologigrupp består av Christer Sundström, sammankallande, Birger Christensson, Michael Dictor, Annika Elmhorn-Rosenborg, Anna Porwit-McDonald, Göran Roos och Åke Öst.

X Appendix

Om särskilt material sänds till avdelningen bör, där möjlighet finns, efter utförd immunfenotypning material sparas för framtida behov. Biopsibitar för nedfrysning placeras då lämpligen på små korkbitar med klister (exv. *Tissue-Tek*) varefter materialet snabbfrysas i isopentan-torris-blandning. Bitarna placeras därefter i ellermanrör med fryst droppe koksaltlösning i botten och förvaras i -70°.

Om immunfenotypning utförs med flödescytometer på cellsuspension bör överblivna celler nedfrysas i frysmedium (20% DMSO, 25% fetalt kalvserum och 55% odlingsmedium). I varje ampull som nedfrysas bör cellkoncentrationen ligga mellan 10-100 x 10⁶ celler/ml. Nedfrysning kan ske maskinellt med 1° C/minut eller manuellt genom att först fryssas i -70°-box under 1 timme, varefter ampullen flyttas till tank med flytande kväve.

Bilaga 2. Cytostatikascheman

Perorala

CVIP

Preparat	Totaldos	Administrering
Cyklofosfamid	150 mg/dag	per os dag 1-3
Vepesid	150 mg/dag	per os dag 1-3
Zavedos	15 mg/dag	per os dag 1-2
Eskalera till Zavedos 15 mg/dag, dag 1-3 om nadir granulocyter $> 0.5 \times 10^9/L$. Mät perifert blodstatus dag 10 och 14.		
Cykelintervall	21 dagar	

Leukeran enligt Knospe

Preparat	Dos	Administrering
Leukeran	0.3 mg/kg (succesivt ökning till 1 mg/kg)	per os dag 1
Deltison	75 mg totaldos	per os dag 1-3
Cykelintervall	14 dagar	
Om snabb effekt önskas kan startdosen Leukeran vara 0.4-0.5 mg/kg per os.		

Leukeran enligt Lister

Preparat	Dos	Administrering
Leukeran	10 mg x 1	6 v
Vid remission (PR eller CR) ges ytterligare 3 st 2 veckors perioder med Leukeran 10 mg x 1 med 2 veckors vila mellan perioderna.		
För äldre patienter och de med primärt påverkad benmärgsfunktion rekommenderas regelbundna blodprovskontroller under behandlingstiden.		
För övriga patienter rekommenderas blodprovskontroll enbart efter avslutad 6-veckors period.		

Leukeran-Vepesid

Preparat	Totaldos	Administrering
Vepesid	200 mg	per os dag 1-3
Leukeran	20 mg	per os dag 1-3
Cykelintervall	21dagar	

Fludarabin/cyklofosfamid		
Preparat	Dos	Administrering
Fludara	40 mg/m ²	per os dag 1-3
Cyklofosfamid	250 mg/m ²	per os dag 1-3
Cykelintervall	28 dagar	

Parenterala

Riktlinjer för dosreduktion gäller kurativ behandling

ABVD

Preparat		Dos	Administrering
Doxorubicin		25 mg/m ²	iv dag 1 och 14
Bleomycin		10.000 IE/m ²	iv eller i.m dag 1 och 14
Velbe		6 mg/m ² (max 10 mg)	iv dag 1 och 14
DTIC		375 mg/m ²	iv dag 1 och 14
Cykelintervall	28 dagar		
Dosreduktion för doxorubicin, velbe och DTIC			
Neutrofila (x 10 ⁹ /L)	B-TPK (x 10 ⁹ /L)		
≥ 0.5	≥ 75	100%	
≥ 0.2 men < 0.5	50 till < 75	75%	
< 0.2	< 50	Beh uppskjutes 3-7 dagar	

Standard BEACOPP

Preparat	Dos	Administrering	
Cyklofosfamid	650 mg/m ²	iv inf 10-15 min	dag 1
Doxorubicin	25 mg/m ²	iv inf 2 tim	dag 1
Etoposid fosfat	100 mg/m ² ↓	iv inj 5-10 min	dag 1
Vepesid	200 mg/m ² ↓	kapsel	dag 2-3
Natulan	100 mg/m ²	kapsel	dag 1-7
Deltison	40 mg/m ²	tablett	dag 1-14
Vinkristin	1.4 mg/m ² (max 2.0 mg)	iv bolus 2-5 min	dag 8
Bleomycin	10.000 IE/m ²	iv bolus 2-5 min	dag 8
⇒ vid lågt S-albumin < 30 g/L reduceras Etoposiddosen till 75%			
Premedicinering	Enligt cytostatikaschema		
Blodstatus	Ca dag 8, 12 och 15		
Cykelintervall	21 dagar		
Dosreduktion för cyklofosfamid, doxorubicin, etoposid, Natulan			
Neutrofila (x 10 ⁹ /L)	B-TPK (x 10 ⁹ /L)		
≥ 0.5	≥ 75	100%	
≥ 0.2 men < 0.5	50 till < 75	75%	
< 0.2	< 50	Beh uppskjutes 3-7 dagar	

Dosintensiv BEACOPP			
Preparat	Dos	Administrering	
Cyklofosfamid	1250 mg/m ²	iv inf 30 min	dag 1
Uromitexan	250 mg/m ²	iv inj bolus	dag 1 tim 0
Uromitexan	500 mg/m ²	tablett	dag 1 tim 2 och 6
Doxorubicin	35 mg/m ²	iv inf 2 tim	dag 1
Etoposid fosfat	200 mg/m ² ↓	iv inj 5-10 min	dag 1-3
Natulan	100 mg/m ²	kapsel	dag 1-7
Deltison	40 mg/m ²	tablett	dag 1-14
Vinkristin	1.4 mg/m ² (max 2.0 mg)	iv bolus 2-5 min	dag 8
Bleomycin	10.000 IE/m ²	iv bolus 2-5 min	dag 8
G-CSF	standarddos	s.c	dag 9 till LPK >10 x 10 ⁹ /L (efter nadir)
⇒ vid lågt S-albumin < 30 g/L reduceras Etoposiddosen till 75%			
Premedicinering	Enligt cytostatikaschema		
Blodstatus	Ca dag 8, 12 och 15		
Cykelintervall	21 dagar		
Dosreduktion för cyklofosfamid, doxorubicin, etoposid och Natulan			
Neutrofila (x 10 ⁹ /L)	B-TPK (x 10 ⁹ /L)		
≥ 0.5	≥ 75		100%
≥ 0.2 men < 0.5	50 till < 75		75%
< 0.2	< 50		Beh uppskjutes 3-7 dagar

BEACOPP-14

Preparat	Dos	Administrering	
Cyklofosfamid	650 mg/m ²	iv inf 10-15 min	dag 1
Doxorubicin	25 mg/m ²	iv inf 2 tim	dag 1
Etoposid fosfat	100 mg/m ² ↓	iv inj 5-10 min	dag 1
Vepesid	200 mg/m ² ↓	kapsel	dag 2-3
Natulan	100 mg/m ²	kapsel	dag 1-7
Deltison	40 mg/m ²	tablett	dag 1-8
Vinkristin	1.4 mg/m ² (max 2.0 mg)	iv bolus 2-5 min	dag 8
Bleomycin	10.000 IE/m ²	iv bolus 2-5 min	dag 8
G-CSF	standarddos	s.c	dag 9-14
⇒ vid lågt S-albumin < 30 g/L reduceras Etoposiddosen till 75%			
Premedicinering	Enligt cytostatikaschema		
Blodstatus	Ca dag 8 och 10		
Cykelintervall	14 dagar		
Dosreduktion för cyklofosfamid, doxorubicin, etoposid och Natulan			
Neutrofila (x 10 ⁹ /L)	B-TPK (x 10 ⁹ /L)		
≥ 0.5	≥ 75	100%	
≥ 0.2 men < 0.5	50 till < 75	75%	
< 0.2	< 50	Beh uppskjutes 3-7 dagar	

DHAP			
Preparat	Dos	Administrering	
Betapred	40 mg	tablett	dag 1-4
Cisplatin	100 mg/m ² totaldos, uppdelat på 2 doser	iv inf 6 tim x 2	dag 1
Cytosar	4000 mg/m ² totaldos, uppdelat på 2 doser	iv inf 2 tim x 2	dag 2
Premedicinering	Enligt cytostatikaschema		
Blodstatus	Ca dag 8, 12 och 15		
Cykelintervall	21 dagar		
Dosreduktion för cisplatin och cytosar			
Neutrofila (x 10 ⁹ /L)	B-TPK (x 10 ⁹ /L)		
≥ 0.5	≥ 75	100%	
≥ 0.2 men < 0.5	50 till < 75	75%	
< 0.2	< 50	Beh uppskjutes 3-7 dagar	

CHOEP-14

Preparat	Dos	Administrering	
Vinkristin	1.4 mg/m ² (max 2.0 mg)	iv bolus 2-4 min	dag 1
Cyklofosfamid	750 mg/m ²	iv inf 10-15 min	dag 1
Doxorubicin	50 mg/m ²	iv inf 2 tim	dag 1
Etoposid fosfat	100 mg/m ² ↓	iv inj 5-10 min	dag 1
Vepesid	200 mg/m ² ↓	kapsel	dag 2-3
Deltison	50 mg/m ²	tablett	dag 1-5
G-CSF	standarddos	s.c	dag 4-11
⇒ vid lågt S-albumin < 30 g/L reduceras Etoposiddosen till 75%			
Premedicinering	Enligt cytostatikaschema		
Blodstatus	Ca dag 8 och 10		
Cykelintervall	14 dagar		
Dosreduktion för cyklofosfamid, doxorubicin och etoposid			
Neutrofila (x 10 ⁹ /L)	B-TPK (x 10 ⁹ /L)		
≥ 0.5	≥ 75	100%	
≥ 0.2 men < 0.5	50 till < 75	75%	
< 0.2	< 50	Beh uppskjutes 3-7 dagar	

Cytosar (efter CHOEP-14)

Preparat	Dos	Administrering
Cytosar	6000 mg/m ² totaldos, uppdelat på 2 doser med 12 tim mellanrum	iv inf 2 tim dag 1
Premedicinering	Enligt cytostatikaschema	
Cykelintervall	Cytosar ges 2 veckor efter CHOEP-14, endast 1 kur	
Dosreduktion		
Neutrofila (x 10 ⁹ /L)	B-TPK (x 10 ⁹ /L)	
≥ 0.5	≥ 75	100%
≥ 0.2 men < 0.5	50 till < 75	75%
< 0.2	< 50	Beh uppskjutes 3-7 dagar

CHOEP-21			
Preparat	Dos	Administrering	
Vinkristin	1.4 mg/m ² (max 2.0 mg)	iv bolus 2-4 min	dag 1
Cyklofosfamid	750 mg/m ²	iv inf 10-15 min	dag 1
Doxorubicin	50 mg/m ²	iv inf 2 tim	dag 1
Etoposid fosfat	100 mg/m ² ↓	iv inj 5-10 min	dag 1
Vepesid	200 mg/m ² ↓	kapsel	dag 2-3
Deltison	50 mg/m ²	tablett	dag 1-5
⇒ vid lågt S-albumin < 30 g/L reduceras Etoposiddosen till 75%			
Premedicinering	Enligt cytostatikaschema		
Blodstatus	Ca dag 8, 12 och 15		
Cykelintervall	21 dagar		
Dosreduktion för cyklofosfamid, doxorubicin och etoposid			
Neutrofila (x 10 ⁹ /L)	B-TPK (x 10 ⁹ /L)		
≥ 0.5	≥ 75	100%	
≥ 0.2 men < 0.5	50 till < 75	75%	
< 0.2	< 50	Beh uppskjutes 3-7 dagar	

IKE			
Preparat	Dos	Administrering	
Etoposid fosfat	100 mg/m ²	iv inj 5-10 min	dag 1-3
Ifosfamid	5000 mg/m ²	iv inf 24 tim	dag 2
Uromitexan	1250 mg/m ² + 2500 mg/m ² + 1250 mg/m ²	iv inf	dag 2-3
Uromitexan	2400 mg x 2 totaldos	tablett	dag 3
Carboplatin	5 AUC Maxdos 800 mg	iv inf 30 min	dag 2
G-CSF	standarddos	s.c	dag 5-12

Calverts formel	Totaldos Carboplatin i mg = (GFR+25) x AUC (area under the curve)	
Premedicinering	Enligt cytostatikaschema	
Inför första kuren	P Cystatin C och S-kreatinin	
Före varje kur	S-kreatinin	
Blodstatus	Ca dag 8 och 10	
Cykelintervall	14 dagar	
Dosreduktion för etoposid, ifosfamid och carboplatin		
Neutrofila (x 10 ⁹ /L)	B-TPK (x 10 ⁹ /L)	
≥ 0.5	≥ 75	100%
≥ 0.2 men < 0.5	50 till < 75	75%
< 0.2	< 50	Beh uppskjutes 3-7 dagar

CHOP-14			
Preparat	Dos	Administrering	
Vinkristin	1.4 mg/m ² (max 2.0 mg)	iv bolus 2-4 min	dag 1
Cyklofosfamid	750 mg/m ²	iv inf 10-15 min	dag 1
Doxorubicin	50 mg/m ²	iv inf 2 tim	dag 1
Deltison	50 mg/m ²	tablett	dag 1-5
G-CSF	standarddos	s.c	dag 4-11
Premedicinering	Enligt cytostatikaschema		
Blodstatus	Ca dag 8 och 10		
Cykelintervall	14 dagar		
Dosreduktion för cyklofosfamid och doxorubicin			
Neutrofila (x 10 ⁹ /L)	B-TPK (x 10 ⁹ /L)		
≥ 0.5	≥ 75	100%	
≥ 0.2 men < 0.5	50 till < 75	75%	
< 0.2	< 50	Beh uppskjutes 3-7 dagar	

CHOP-21			
Preparat		Dos	Administrering
Vinkristin		1.4 mg/m ² (max 2.0 mg)	iv bolus 2-4 min dag 1
Cyklofosfamid		750 mg/m ²	iv inf 10-15 min dag 1
Doxorubicin		50 mg/m ²	iv inf 2 tim dag 1
Deltison		50 mg/m ²	tablett dag 1-5
Premedicinering	Enligt cytostatikaschema		
Blodstatus	Ca dag 8, 12 och 15		
Cykelintervall	21 dagar		
Dosreduktion för cyklofosfamid och doxorubicin			
Neutrofila (x 10 ⁹ /L)	B-TPK (x 10 ⁹ /L)		
≥ 0.5	≥ 75	100%	
≥ 0.2 men < 0.5	50 till < 75	75%	
< 0.2	< 50	Beh uppskjutes 3-7 dagar	

Maxi-CHOP (Nordiskt mantelcellprotokoll) kur 1, 3, 5, 7			
Preparat	Dos	Administrering	
Vinkristin	1.4 mg/m ² (max 2.0 mg)	iv bolus 2-4 min	dag 1
Cyklofosfamid	1200 mg/m ²	iv inf 30 min	dag 1
Doxorubicin	75 mg/m ²	iv inf 2 tim	dag 1
Uromitexan	250 mg/m ²	iv inj tim 0	dag 1
Uromitexan	500 mg/m ²	tablett tim 2 och 6	dag 1
Deltison	50 mg/m ²	tablett	dag 1-5
G-CSF	standarddos	s.c	dag 4-11
Premedicinering	Enligt cytostatikaschema		
Blodstatus	Ca dag 8, 10 och 15		
Cykelintervall	21 dagar (Alternande Högdos Cytosar)		
Dosreduktion	Enligt Nordiskt mantelcellsprotokoll		

Högdos Cytosar (Nordiskt mantelcellprotokoll) kur 2, 4, 6, (8)				
Preparat		Dos	Administrering	
Cytosar				
< 60 år	3000 mg/m ² tim 0 och 12 (totaldos 6 g)	iv inf 2 tim	dag 1-2	
> 60 år	2000 mg/m ² tim 0 och 12 (totaldos 4 g)	iv inf 2 tim	dag 1-2	
Rituximab	Ges före cytostatika, separat ordination			
G-CSF	standarddos	s.c	dag 4-11	
Premedicinering	Enligt cytostatikaschema			
Blodstatus	2 gånger per vecka			
Cykelintervall	21 dagar (Alternande Maxi-CHOP)			
Dosreduktion	Enligt Nordiskt mantelcellsprotokoll			

EPOCH		
Preparat	Dos mg/m ² /dag	Administrering
Vepesid	50	dag 1-4 (kontinuerlig inf 96 tim)
Doxorubicin	15 (sviktbeh 10 mg)	dag 1-4 (kontinuerlig inf 96 tim)
Vincristin	0.4	dag 1-4 (kontinuerlig inf 96 tim)
T Deltison	60	dag 1-6
Sendoxan	750	dag 6
Cykelintervall	21 dagar	

Fludarabin			
Preparat		Dos	Administrering
Fludarabin		25 mg/m ²	iv dag 1-5
Cykelintervall	28 dagar		
Infektionsprofylax enligt sid 37.			

Fludarabin/cyklofosfamid		
Preparat	Dos	Administrering
Fludarabin	25 mg/m ²	iv dag 1-3
Cyklofosfamid	250 mg/m ²	iv dag 1-3
Cykelintervall	28 dagar	
Infektionsprofylax enligt sid 37.		

Fludarabin/Novantron		
Preparat	Dos	Administrering
Fludarabin	25 mg/m ²	dag 1-3
Novantron	10 mg/m ²	dag 1
Deltison	50 mg/m ²	dag 1-3
Cykelintervall	28 dagar	
Infektionsprofylax enligt sid 37.		

Leustatin/Novantron		
Preparat	Dos	Administrering
Leustatin	5 mg/m ²	dag 1-3
Novantron	12 mg/m ²	dag 1
Cykelintervall	28 dagar	
Infektionsprofylax enligt sid 37.		

MIME			
Preparat	Dos	Administrering	
Ifosfamid	1000 mg/m ²	iv inf 30 min	dag 1-5
Uromitexan	200 mg/m ²	iv inj tim 0	dag 1-5
Uromitexan	400 mg/m ²	tablett tim 2 och 6	dag 1-5
Methyl-GAG	500 mg/m ²	iv inf 1 tim	dag 1
Metotrexat	30 mg/m ²	iv inj 5-10 min	dag 3
Etoposid fosfat	100 mg/m ²	iv inj 5-10 min	dag 1-3
Methyl-GAG	500 mg/m ²	iv inf 1 tim	dag 15
Premedicinering	Enligt cytostatikaschema		
Blodstatus	Ca dag 8, 12 och 15		
Cykelintervall	21 dagar		
Dosreduktion för ifosfamid och etoposid			
Neutrofila (x 10 ⁹ /L)	B-TPK (x 10 ⁹ /L)		
≥ 0.5	≥ 75	100%	
≥ 0.2 men < 0.5	50 till < 75	75%	
< 0.2	< 50	Beh uppskjutes 3-7 dagar	

MFL		
Preparat	Dos	Administrering
Metotrexat	250 mg/m ²	inf 2 tim dag 1
Fluorouracil	500 mg/m ² (max 1 000 mg)	Inj 2-4 min iv dag 1-2
Inj Isovorin 7.5 mg i.m x 1, tim 24 + T Isovorin 7.5 mg var 6:e tim, Totalt 7 st tabletter.		
Urinalkalisering	T Natriumbikarbonat 1 g, 2 tabletter kvällen före kur, därefter 2 x 4 dag 1-2.	
Cykelintervall	14 dagar	

VACOP-B		
Preparat	Dos	Administrering
Doxorubicin	50 mg/m ²	iv vecka 1, 5, 9
Cyklofosfamid	350 mg/m ²	iv vecka 1, 5, 9
Vincristin	1.2 mg/m ² (ingen maxdos)	iv vecka 2, 4, 6, 8, 10, 12
Bleomycin	10.000 IE/m ²	iv vecka 2, 4, 6, 8, 10, 12
Inf Etoposid	50 mg/m ²	iv dag 1, vecka 3, 7, 11
Kaps Vepesid	100 mg/m ²	per os dag 2-3, vecka 3, 7, 11
Doxorubicin	50 mg/m ²	iv dag 1, vecka 3, 7, 11
T Deltison 45 mg/m ² (avrundas till närmaste 25 mg) dagligen vecka 1, därefter varannan dag i 11 veckor. Därefter snabb nedtrappning.		
Dosreduktion för doxorubicin, cyklofosfamid och etoposid		
Neutrofila x 10 ⁹ /L	Cytostatikados	
≥ 1.0	Ingen dosreduktion	
0.1-0.9	65% av planerad dos	
≤ 0.1	Behandling uppskjutes 1 vecka	
Infektions- profylax	T Eusaprim forte 1 x 2, 2 dagar/vecka T Geavir 400 mg x 2 dagligen T Diflucan 100 mg x 1 alt Mixt Mycostatin alt sugtablett Fungizon	
Vid stamcellsskörd ge vecka 11 Doxorubicin 50 mg/m ² och Cyklofosfamid 700 mg/m ² följt av G-CSF.		

VAD		
Preparat	Dos	Administrering
Doxorubicin	9 mg/m ² /dag	kont inf dag 1-4
Vincristin	0.4 mg/dag↕	kont inf dag 1-4
Betapred	40 mg/dag/per os	dag 1-4, 9-12, 17-20
Cykelintervall	28 dagar	

⇒ **OBS!** Fast dos d v s ej doserat /m².

Hyper-CVAD (kur 1, 3, 5 och 7)			
Preparat	Dos	Administrering	
Cyklofosfamid	600 mg/m ² totaldos/dag	iv inf 3 tim x 2	dag 1-3
Uromitexan	60 mg/m ²	iv inj bolus tim 0	dag 1-3
Uromitexan	400 mg	tablett tim 2 och 6	dag 1-3
Metotrexat	12.5 mg	i.t	dag 1
Doxorubicin	50 mg/m ²	iv inf 30 min	dag 4
Betapred	20 mg/m ²	tablett	dag 1-4, 11-14
Vinkristin	2.0 mg	iv bolus 2-5 min	dag 4 och 11
G-CSF	standarddos	s.c	dag 5-12
Premedicinering	Enligt cytostatikaschema		
Blodstatus	Ca dag 8, 10 och 12		
Cykelintervall	14 dagar		
Dosreduktion för cyklofosfamid och doxorubicin			
Neutrofila (x 10 ⁹ /L)	B-TPK (x 10 ⁹ /L)		
≥ 0.5	≥ 75		100%
≥ 0.2 men < 0.5	50 till < 75		75%
< 0.2	< 50		Beh uppskjutes 3-7 dagar

Hyper-CVAD del II: Mtx/HIDAC (kur 2, 4, 6 och 8)

Preparat	Dos	Administrering	
Metotrexat	200 mg/m ²	iv inf 2 tim	dag 1
Metotrexat	800 mg/m ² totaldos/dag	iv inf 24 tim	dag 1
Metotrexat	12.5 mg	i.t	dag 1
Isovorin	7.5 mg x 8 var 6:e tim	tablett	Start 24 tim efter avslutad Mtx inf
Cytosar	6000 mg/m ² totaldos/dag	iv inf 2 tim x 2	dag 2-3
Solu-Medrol	40 mg x 2	iv inj	dag 1-3
G-CSF	standarddos	s.c	dag 4-11
Timme 0 varje dag = starta samma tid varje dag			
Mtx koncentration tim 26, 50, 62, 74 (efter Mtx start).			
Isovorin 7.5 mg per os/iv ges var sjätte timme tills Mtx konc < 0.2 mmol/L och därefter ytterligare 4 gånger			
T Natriumbikarbonat 1 g x 4 i fyra dagar			
Urin pH vid varje miktionstillfälle tills mtx konc < 0.2 mmol/L. Om U-pH < 6 ge Inf Natriumbikarbonat 100 ml iv.			
Premedicinering	Enligt cytostatikaschema		
Blodstatus	Ca dag 8, 10 och 12		
Cykelintervall	14 dagar		
Dosreduktion för metotrexat och cytosar			
Neutrofila (x 10 ⁹ /L)	B-TPK (x 10 ⁹ /L)		
≥ 0.5	≥ 75	100%	
≥ 0.2 men < 0.5	50 till < 75	75%	
< 0.2	< 50	Beh uppskjutes 3-7 dagar	

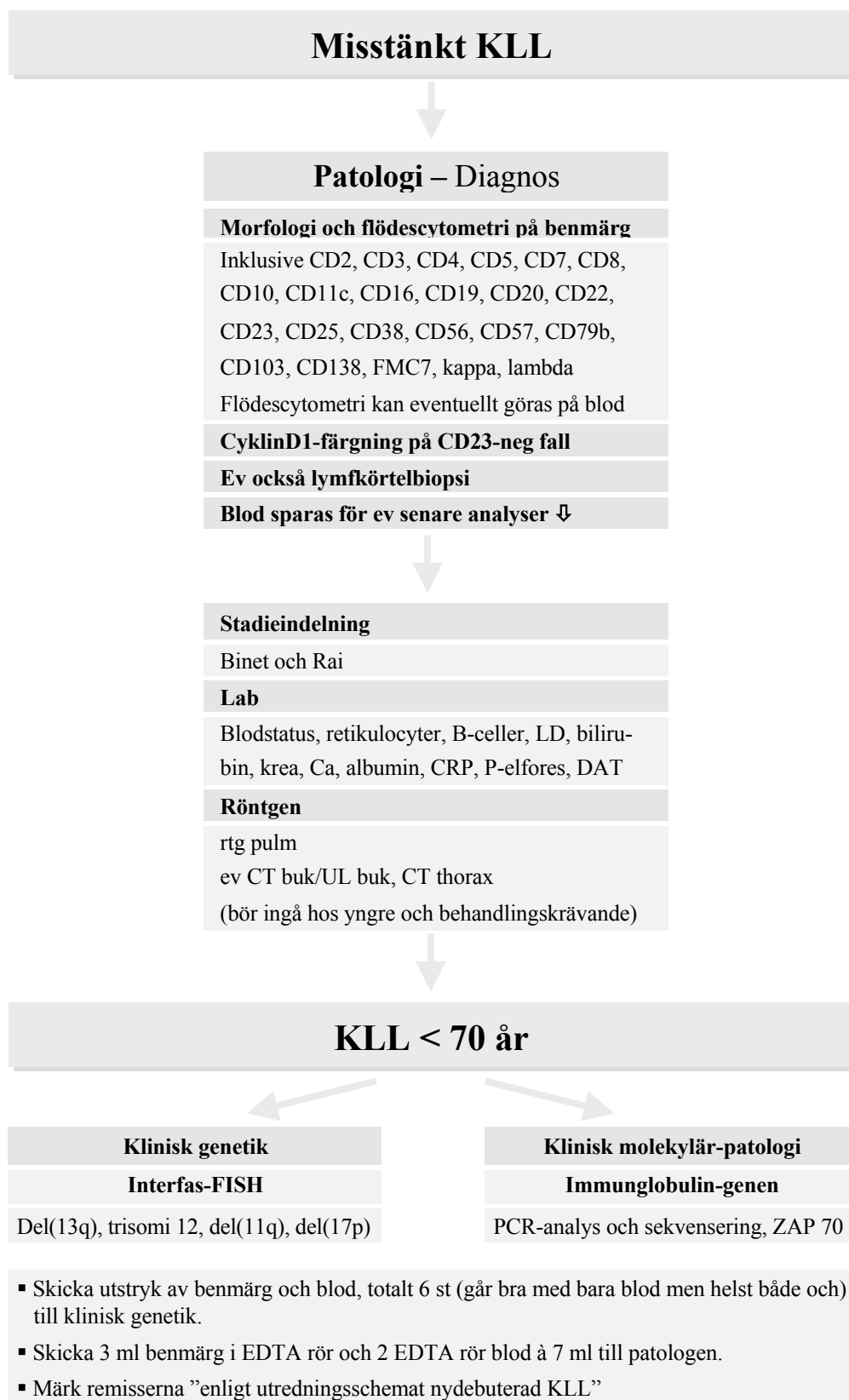
MPV		
Preparat	Dos	Administrering
Metotrexat	3 500 mg/m ²	2 tim inf dag 1
Isovorin	7.5 mg (totaldos) x 12	var 6:e tim start 24 tim efter mtx
Procarbazin	100 mg/ m ²	per os dag 1-7, kur 1, 3, 5
Vincristin	1.4 mg/ m ² (max dos 2.8 mg)	iv dag 1
Mtx koncentration tim 26, 50, 62, 74 (efter Mtx start).		
Isovorin 7.5 mg per os/iv ges var sjätte timme tills Mtx konc < 0.2 mmol/L och därefter ytterligare 4 gånger		
T Natriumbikarbonat 1 g x 4 i fyra dagar		
Cykelintervall	14 dagar	
Dessutom ges Metotrexat 10 mg i.t vid varje kur. Efter avslutad behandling (5 kurer) ges 45 Gy mot hela hjärnan och 2 kurer med Cytosar 3 000 mg/m ² (inf 3 tim med 12 tim mellan kurer).		

Mabthera ensamt (1 ggr/v, 4 ggr)			
Preparat	Dos	Administrering	
Mabthera	375 mg/m ² (avrunda till närmaste 100-tal uppåt)	iv inf 2-4 tim	dag 1, 8, 15 och 22
Premedicinering	Enligt flödesschema		
Cykelintervall	7 dagar		

Högrisk	Lymfocytos > 10 x 10 ⁹ /L eller om rejäla biverkningar vid föregående behandling (WHO 3)
Mellanrisk	Patienter med manifest lymfom med lymfocyter < 10 x 10 ⁹ /L eller om måttliga biverkningar vid föregående behandling (WHO 2)
Lågrisk	Patienter med minimal tumörbörda samt purging. Lågrisk föreligger om föregående behandling varit komplikationsfri. Lågrisk är den vanligaste situationen.

Starthastighet i varje grupp	
Högrisk	Starta med 25 mg/tim. Öka till 50 mg/tim efter 30 min. Därefter ökning med 50 mg/tim var 30:e min, max 400 mg/tim. BT/puls var 15:e min i 2 tim därefter vid varje höjning.
Mellanrisk	Starta med 50 mg/tim. Därefter ökning med 50 mg/tim var 30:e min, max 400 mg/tim. BT/puls var 15:e min i 1 tim, därefter vid symtom.
Lågrisk	Starta med 100 mg/tim. Dubbla var 30:e min, max 400 mg/tim. BT/puls första 15 min, därefter vid symtom.

Bilaga 3. Utredningsschema för KLL vid Akademiska sjukhuset, Uppsala



Schema enligt Anna Åleskog.

⇒ Godkänt enligt FEK beslut Ups 01-080.

