

# T-cellslymfom

Nationellt vårdprogram

2023-10-24 Version: 2.1

# Innehållsförteckning

<b>Kapitel 1</b> .....	<b>9</b>
<b>Sammanfattning</b> .....	<b>9</b>
<b>Kapitel 2</b> .....	<b>10</b>
<b>Inledning</b> .....	<b>10</b>
2.1 Målgrupp .....	10
2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	10
2.3 Förändringar jämfört med tidigare version .....	11
2.4 Standardiserat vårdförlopp .....	11
2.5 Lagstöd .....	12
2.6 Evidensgradering .....	13
<b>Kapitel 3</b> .....	<b>14</b>
<b>Mål med vårdprogrammet</b> .....	<b>14</b>
<b>Kapitel 4</b> .....	<b>15</b>
<b>Bakgrund och orsaker</b> .....	<b>15</b>
<b>Kapitel 5</b> .....	<b>17</b>
<b>Ärftlighet</b> .....	<b>17</b>
<b>Kapitel 6</b> .....	<b>18</b>
<b>Symtom och tidig utredning</b> .....	<b>18</b>
6.1 Symtom och kliniska fynd .....	18
6.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp.....	18
6.3 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke.....	19
<b>Kapitel 7</b> .....	<b>20</b>
<b>Diagnostik</b> .....	<b>20</b>
7.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp .....	20
7.2 Utredning .....	20
7.2.1 Biopsi.....	20

7.2.2	Radiologisk utredning .....	21
7.2.3	Övrig utredning .....	21
7.2.4	Allmäntillstånd (WHO/ECOG).....	22
7.3	Diagnosbesked .....	22
<b>Kapitel 8</b>	<b>.....</b>	<b>24</b>
<b>Kategorisering av tumören</b>	<b>.....</b>	<b>24</b>
8.1	Patologins roll i den diagnostiska processen .....	24
8.2	Anvisningar för provtagarens hantering av provet .....	25
8.3	Anamnestisk remissinformation.....	26
8.4	Klassificering av tumören – patologi .....	26
8.4.1	Perifert T-cellslymfom UNS (PTCL UNS).....	27
8.4.2	(Nodalt) Follikulär T-hjälparcellslymfom: Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom (AITL).....	28
8.4.3	(Nodalt) Follikulär T-hjälparcellslymfom: Follikulärt T-cellslymfom .....	29
8.4.4	(Nodalt) Follikulär T-hjälparcellslymfom: UNS .....	30
8.4.5	ALK-positivt storcelligt anaplastiskt lymfom (ALCL, ALK+).....	30
8.4.6	ALK-negativt storcelligt anaplastiskt lymfom (ALCL ALK-).....	32
8.4.7	ALK-negativt storcelligt anaplastiskt lymfom associerat med bröstimplantat (BIA-ALCL) .....	33
8.4.8	Extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ (ENKTL).....	34
8.4.9	Enteropatiassocierat T-cellslymfom (EATL) .....	35
8.4.10	Monomorft epiteliotropt intestinalt T-cellslymfom (MEITL) .....	36
8.4.11	Indolent T-lymfoproliferativ sjukdom i gastrointestinalkanalen .....	36
8.4.12	Hepatospleniskt T-cellslymfom (HSTCL) .....	38
8.4.13	Subkutant pannikulitliknande T-cellslymfom (SPTCL) .....	39
8.4.14	T-cellsprolymfocyt leukemi (T-PLL).....	39
8.4.15	Granulär lymfatisk T-cellsleukemi (T-LGL-leukemi) .....	40
8.4.16	Kronisk NK-lymfoproliferativ sjukdom (CLPD-NK) .....	41
8.4.17	Aggressiv NK-cellsleukemi (ANKL) .....	41
8.4.18	Systemisk EBV-positivt lymfom hos ungdomar och barn.....	42
8.4.19	Adult T-cellsleukemi eller -lymfom (ATLL).....	43
8.4.20	Primärt kutant gamma-delta T-cellslymfom (PCGDTCL) .....	43
8.4.21	Primärt kutant CD8-positivt aggressivt epidermotropt cytotoxiskt T-cellslymfom (provisorisk entitet) .....	44
<b>Kapitel 9</b>	<b>.....</b>	<b>46</b>
<b>Stadieindelning och prognosfaktorer</b>	<b>.....</b>	<b>46</b>
9.1	Stadieindelning.....	46
9.2	Kliniska prognosfaktorer .....	48
<b>Kapitel 10</b>	<b>.....</b>	<b>49</b>
<b>Multidisciplinär konferens</b>	<b>.....</b>	<b>49</b>

<b>Kapitel 11</b> .....	<b>50</b>
<b>Primär behandling</b> .....	<b>50</b>
11.1 PTCL UNS och TFH-TCL, stadium I.....	50
11.2 PTCL UNS och TFH-TCL, stadium II-IV .....	51
11.3 Storcelligt anaplastiskt T-cellslymfom (ALCL), ALK-positiv+ och ALK-negativt .....	52
11.4 Adult T-cellsleukemi eller T-cellslymfom (ATLL).....	53
11.5 Granulär lymfatisk leukemi (LGL-leukemi) och kronisk NK- lymfoproliferativ sjukdom (NK-LGLL).....	54
11.6 Bröstimplantatsassocierat ALCL (BIA-ALCL).....	56
11.7 Hepatospleniskt T-cellslymfom (HSTCL) .....	57
11.8 Subkutant pannikulitliknande T-cellslymfom (SPTCL).....	57
11.9 Primärt kutant gamma-delta T-cellslymfom.....	57
11.10 Enteropatiassocierat T-cellslymfom (EATL) och monomorft epiteliotropt intestinalt T-cellslymfom (MEITL) .....	58
11.11 Extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ (ENKTL).....	59
11.11.1 Bakgrund och utredning.....	59
11.11.2 Behandling.....	60
11.11.3 Strålbehandling.....	61
11.12 T-prolymfocytleukemi (T-PLL).....	62
<b>Kapitel 12</b> .....	<b>63</b>
<b>Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH)</b> .....	<b>63</b>
12.1 Bakgrund.....	63
12.2 Kliniska och laboriemässiga kriterier för malignitetsassocierad HLH.....	64
12.3 Behandling av lymfomassocierad HLH.....	64
<b>Kapitel 13</b> .....	<b>65</b>
<b>Responskriterier</b> .....	<b>65</b>
13.1 Inledning .....	65
13.2 PET i behandlingsutvärdering .....	65
13.3 Komplet remission (CR) .....	66
13.4 Partiell remission (PR).....	66
13.5 Återfall eller progressiv sjukdom (PD) .....	67

13.6	Stabil sjukdom (SD)	68
<b>Kapitel 14</b>		<b>69</b>
<b>Behandling av återfall</b>		<b>69</b>
14.1	Kurativ intention	69
14.1.1	ALCL och andra CD30-positiva T-cellslymfom	69
14.1.2	CD30-negativa PTCL UNS, TFH-TCL och EATL	70
14.2	Övrig återfallsbehandling	70
14.3	Extranodala NK/T-cellslymfom	71
14.4	Symtomlindrande behandling	72
14.5	Återfall i CNS	72
<b>Kapitel 15</b>		<b>73</b>
<b>Understödjande vård</b>		<b>73</b>
15.1	Blodprodukter	73
15.2	Infektionsprofylax och kroniska infektioner	73
15.2.1	Infektionsprofylax efter högdosbehandling med stamcellsstöd	73
15.2.2	Hepatit B och C	73
15.2.3	Herpesvirus	74
15.2.4	Pneumocystis jiroveci	74
15.2.5	Allmän svampprofylax (candida etc.)	74
15.2.6	G-CSF	74
15.3	Infektionsbehandling	74
15.4	Tumörllyssyndrom-profylax	75
15.5	Akuta transfusionsreaktioner	75
<b>Kapitel 16</b>		<b>76</b>
<b>Omvårdnad och rehabilitering</b>		<b>76</b>
16.1	Kontaktsjuksköterska	76
16.2	Min vårdplan	76
16.3	Aktiva överlämningar	77
16.4	Löpande cancerrehabilitering	77
16.4.1	Återkommande behovsbedömning för patienter och närstående	77
16.4.2	Grundläggande och specialiserad rehabilitering	78
16.5	Sexuell hälsa	78
16.6	Fertilitetsbevarande åtgärder	79
16.6.1	Kvinnor	79
16.6.2	Män	79

16.7	Fysisk aktivitet.....	80
16.8	Hygien och isolering.....	80
16.9	Munvård.....	81
16.10	Nutrition.....	81
16.11	Skötsel av central infart till blodkärl .....	82
16.12	Psykosocialt stöd .....	82
16.13	Information om biverkningar.....	82
16.13.1	Alopeci – hårfall .....	82
16.13.2	Fatigue.....	83
16.13.3	Kognitiv funktionsnedsättning .....	83
16.13.4	Benmärgspåverkan .....	83
16.13.5	Neuropati .....	83
16.13.6	Illamående.....	83
16.13.7	Förstoppning.....	84
<b>Kapitel 17</b>	<b>.....</b>	<b>85</b>
<b>Egenvård</b>	<b>.....</b>	<b>85</b>
17.1	Inledning .....	85
17.2	Levnadsvanor .....	85
17.3	Infektionskänslighet.....	85
17.4	Munhygien .....	86
17.5	Fysisk aktivitet.....	86
17.6	Hud .....	86
17.7	Mage och tarm .....	86
17.8	Vaccinationer.....	87
17.9	Feber .....	87
17.10	Nationella riktlinjer .....	87
17.11	Tobak .....	87
17.12	Komplementär och alternativ medicin.....	87
17.13	Alkohol .....	88
<b>Kapitel 18</b>	<b>.....</b>	<b>89</b>
<b>Palliativ vård och insatser</b>	<b>.....</b>	<b>89</b>
<b>Kapitel 19</b>	<b>.....</b>	<b>90</b>
<b>Uppföljning</b>	<b>.....</b>	<b>90</b>

19.1	Mål med uppföljningen .....	90
19.2	Förnyad behovsbedömning för rehabilitering .....	91
19.3	Självrapportering av symtom .....	92
19.4	Kontroll av återfall .....	92
19.5	Förslag till uppföljningsintervall .....	93
19.6	Ansvar .....	93
19.7	Avslut av uppföljning .....	94
19.8	Livslång seneffektskontroll .....	94
<b>Kapitel 20</b>	<b>.....</b>	<b>96</b>
<b>Nivåstrukturering</b>	<b>.....</b>	<b>96</b>
<b>Kapitel 21</b>	<b>.....</b>	<b>98</b>
<b>Uppföljning av cancervården</b>	<b>.....</b>	<b>98</b>
21.1	Svenska Lymfomregistret .....	98
21.1.1	Innehåll .....	98
21.2	Cancerregistret .....	99
21.3	Svenska palliativregistret .....	99
<b>Kapitel 22</b>	<b>.....</b>	<b>100</b>
<b>Kvalitetsindikatorer och målnivåer</b>	<b>.....</b>	<b>100</b>
<b>Kapitel 23</b>	<b>.....</b>	<b>101</b>
<b>Referenser</b>	<b>.....</b>	<b>101</b>
<b>Kapitel 24</b>	<b>.....</b>	<b>112</b>
<b>Förslag på fördjupning</b>	<b>.....</b>	<b>112</b>
<b>Kapitel 25</b>	<b>.....</b>	<b>113</b>
<b>Vårdprogramgruppen</b>	<b>.....</b>	<b>113</b>
25.1	Vårdprogramgruppens sammansättning .....	113
25.2	Vårdprogramgruppens medlemmar .....	113
25.3	Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen .....	114
25.4	Jäv och andra bindningar .....	114
25.5	Vårdprogrammets förankring .....	114

<b>Bilaga 1</b> .....	<b>115</b>
<b>Kvalitetsdokument för patologi</b> .....	<b>115</b>
Utskärningsanvisningar och hantering av prover på laboratorium .....	115
Analyser .....	116
Information i remissens svarsdel.....	116
Koder och beteckningar .....	117
Kvalitetsarbete för patologin .....	117
<b>Bilaga 2</b> .....	<b>118</b>
<b>Bedömning av allmäntillståndet (performance status)</b> .....	<b>118</b>





## KAPITEL 1

# Sammanfattning

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

Nya läkemedel kan framöver förbättra behandlingsresultaten, och vår målsättning med detta vårdprogram är att alla patienter i Sverige ska ha tillgång till samma behandlingsmöjligheter oavsett bostadsort. Behandlingsregimerna som nämns i vårdprogrammet finns, med få undantag, i [det nationella regimbiblioteket](#).

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

Detta är den tredje versionen av det nationella vårdprogrammet för T-cellslymfom sedan 2017-05-16. Kapitlet om T-lymfoblastlymfom har tagits bort och flyttats till vårdprogrammet för Akut lymfatisk leukemi. Behandlingen av bröstimplantat-associerade T-cellslymfom beskrivs i ett omarbetat stycke. Mindre justeringar har gjorts i övriga kapitel.

## KAPITEL 2

# Inledning

## 2.1 Målgrupp

Vårdprogrammets huvudsakliga målgrupp är professionen, men många läsare är också patienter, anhöriga, politiker och andra som är berörda av svensk cancervård. Kapitlen Sammanfattning samt Bakgrund och orsaker är skrivna med denna bredare målgrupp i åtanke, medan övriga kapitel i första hand är skrivna för professionen.

## 2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2023-10-24. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Ansvarigt Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Syd.

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

- Perifera T-cellslymfom (PTCL).
  - Perifert T-cellslymfom UNS (PTCL UNS).
  - Storcelligt anaplastiskt T-cellslymfom (ALCL), ALK-positivt eller ALK-negativt (anaplastic lymphoma kinase).
  - T-hjälparcelllymfom (TFH-TCL)
  - Bröstimplantatassocierat storcelligt anaplastiskt ALK-negativt T-cellslymfom (BIA-ALCL).
  - Intestinala T-cellslymfom (inkluderande enteropatiassocierat T-cellslymfom, EATL, och monomorft epiteliotropiskt intestinalt T-cellslymfom, MEITL).
  - Hepatospleniskt T-cellslymfom (HSTL).
- Extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ (ENKTL).
- Granulär lymfatisk T-cellsleukemi (T-LGL).
- T-prolymfocyt-leukemi (T-PLL).
- Adult T-cellslymfom/-leukemi (ATLL).
- Primärt kutant perifert T-cellslymfom, primärt kutant gamma-delta-lymfom och primärt kutant aggressivt CD8-positivt cytotoxiskt T-cellslymfom.

- Subkutant pannikulitliknande T-cellslymfom (SPTCL).

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

#### Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2017-05-16	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2021-02-16	Version 2.0 fastställd av RCC i samverkan

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

## 2.3 Förändringar jämfört med tidigare version

I version 2.1 har följande ändrats:

- Kapitlet om T-lymfoblastlymfom har avlägsnats då behandlingen numera beskrivs i vårdprogrammet för ALL.
- Follikulärt T-hjälparcelllymfom (TFH-TCL) introduceras som samlingsbegrepp för lymfom med ursprung i follikulära T-hjälparceller inklusive AITL.
- Möjligheten att inkludera azacitidin i behandlingen av vissa T-cellslymfom i recidivsituationer omnämns.
- Handläggning av bröstimplantatsassocierade T-cellslymfom beskrivs i mer detalj.

## 2.4 Standardiserat vårdförlopp

För maligna lymfom finns ett standardiserat vårdförlopp vars ursprungsversion gäller från och med år 2016.

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

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också [läsas i sin helhet i Kunskapsbanken](#).

## 2.5 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i hälso- och sjukvårdslagen (2017:30). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla det. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Primärvården har enligt hälso- och sjukvårdslagen ett särskilt ansvar att tillhandahålla förebyggande insatser utifrån såväl befolkningens behov som patientens individuella behov och förutsättningar (13 kap.). I lagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap. 7 §).

Enligt vårdgarantin (hälso- och sjukvårdslagen 2017:30 9 kap. 1 §) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider. De standardiserade vårdförlopp som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

Annan relevant lagstiftning som berör cancervården är patientlagen och patientrörlighetsdirektivet.

Patientlagen (2014:821 3 kap.) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bland annat möjliga alternativ för vård, förväntade väntetider, risk för biverkningar och om metoder för att förbygga sjukdom eller skada. Patienten har också rätt att få information om att hen har möjlighet att själv välja mellan likvärdiga behandlingar, att få en ny medicinsk bedömning och att få en fast vårdkontakt.

Enligt det så kallade **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, till exempel hur och när ersättning betalas ut, finns på sidorna om [planerad vård utomlands hos Försäkringskassan](#).



## 2.6 Evidensgradering

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

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

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

Läs mer om systemet här:

[http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUsHandbok\\_Kapitel10.pdf](http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUsHandbok_Kapitel10.pdf)

## KAPITEL 3

# Mål med vårdprogrammet

Målsättningen med detta dokument är att definiera en standardbehandling och övrigt omhändertagande av vuxna patienter med T-cellslymfom av olika subtyper. Vårdprogrammet omfattar både huvudsakligen nodala (utgående från lymfkörtlar) lymfom och extranodala lymfom, såväl aggressiva som indolenta, men i allmänhet inte primära hudlymfom, vilka omfattas av ett separat vårdprogram. Behandlingen av T-lymfoblastlymfom beskrivs i vårdprogrammet för ALL sedan 2023.

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

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

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



## KAPITEL 4

# Bakgrund och orsaker

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

T-cellslymfom utgör en minoritet av lymfomfallen i alla populationer, och lymfomen som grupp domineras stort av sjukdomar med ursprung i B-celler. I populationer med främst europeiskt ursprung brukar andelen T-cellslymfom uppskattas till ca 10 % av alla non-Hodgkinlymfom. I Sverige insjuknar ca 100 personer/år i någon form av T-cellslymfom, vilket motsvarar drygt 7 % av alla lymfom [1]. I en färsk studie från Svenska lymfomregistret beskrivs en viss ökning av incidensen av T-cellslymfom de senaste åren [2].

I vissa områden, mest tydligt i Ostasien, är T-cellslymfom vanligare och kan utgöra upp emot 20 % av lymfomen [3]. Även fördelningen av de individuella subtyperna av T-cellslymfom varierar mellan geografiska områden. NK/T-cellslymfom (natural killer cell/T cell) är särskilt vanligt förekommande i Ostasien och delar av Centralamerika, ATLL förekommer huvudsakligen i Japan och Karibien, medan EATL (enteropatiassocierat T-cellslymfom) är vanligare i Nordeuropa än i andra områden [4].

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

Bakomliggande orsaker till att utveckla T-cellslymfom är till stora delar okända, men ATLL har en tydlig koppling till humant T-cellslymfotropt virus typ 1 (HTLV-1). Virusinfektionen ses hos alla med ATLL, och lymfomsjukdomens globala utbredning följer virusets utbredning i olika befolkningar. Långt ifrån

alla som smittas av HTLV-1 utvecklar dock lymfomsjukdomen och latenstiden mellan virusmitta och lymfomutveckling är mycket lång. Därmed finns det andra, i nuläget okända faktorer, som också inverkar på risken att utveckla denna sjukdom.

En distinkt form av anaplastiskt storcelligt lymfom som utvecklar sig i serom i anslutning till bröstimplantat har kopplats till texturerade implantat. Sannolikt är en lågvirulent bakteriell infektion i implantatets ytskikt avgörande för lymfomutvecklingen [5].

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

EATL har en tydlig koppling till celiaki (glutenintolerans), och den underliggande tarmsjukdomen diagnostiseras ibland först i samband med lymfominsjuknandet. Den höga incidensen av celiaki bland individer med nordeuropeisk härkomst förklarar därför den geografiska fördelningen av sjukdomen [6].

Vidare har man påvisat en koppling mellan immunsuppressiv behandling vid inflammatorisk tarmsjukdom (Morbus Crohn och ulcerös kolit) och risken för HSTCL. Initialt uppmärksammades detta hos patienter som behandlades med TNF-alfa-hämmare, men senare studier pekar snarare på att långvarig azatioprinbehandling kan vara den mest betydelsefulla faktorn för denna riskökning [7].





## KAPITEL 5

# Ärftlighet

Individer med en förstegradssläkting (biologisk förälder, syskon eller barn) som insjuknat i lymfom löper ca 2–4 gånger högre risk att själv få lymfom. Risken för just T-cellslymfom är ca 2 gånger högre [8, 9]. Även om den familjära riskökningen förefaller stor måste risken för den enskilda individen bedömas som mycket liten och screening rekommenderas inte.

## KAPITEL 6

# Symtom och tidig utredning

### 6.1 Symtom och kliniska fynd

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

Vanliga debutsymtom är:

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

### 6.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp

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

För aktuell information om inledande undersökningar och definition av välgrundad misstanke, se [det standardiserade vårdförloppet i Kunskapsbanken](#).



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

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

## KAPITEL 7

# Diagnostik

### 7.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

För lymfom finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, gällande från och med år 2016, reviderat 2020. Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också [läsas i sin helhet i Kunskapsbanken](#).

### 7.2 Utredning

#### 7.2.1 Biopsi

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

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

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

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

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



Vid misstänkt hudengagemang rekommenderas en stansbiopsi.

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

## 7.2.2 Radiologisk utredning

För stadiindelning utförs PET-DT (PET + datortomografi) med kontrast, alternativt datortomografi av hals, torax och buk med intravenös kontrast.

Fördelarna med att utföra PET-DT är att man erhåller en mer exakt stadiindelning, och att responsbedömningen blir lättare att utföra.

Undersökningen kan vara av särskilt värde för att identifiera de patienter med begränsat stadium som kan vara aktuella för strålbehandling. Svårigheter är att PET-DT är en kostsam undersökning och inte finns tillgänglig vid alla enheter som behandlar lymfompatienter.

## 7.2.3 Övrig utredning

Övrig utredning bör omfatta:

- Fysikalisk undersökning inkl. lymfkörtelpalpation.
- Benmärgsaspirat (för cytologi) och -biopsi (helst > 25 mm).
- Blodprov: Hb, LPK, differentialräkning, trombocyter, kreatinin, leverstatus, LD, urat, P-proteinprofil, albumin och Ca.
- Serologi för HIV, hepatit C, hepatit B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs) och HTLV-1/2.
- Lumbalpunktion och/eller MRT av hjärna vid klinisk misstanke om CNS-engagemang.
- Angivande av allmäntillstånd enligt WHO/ECOG (se nedan).
- Flödescytometri av blod vid lymfocytos.
- Vid känd hjärt-kärlsjukdom (även hypertoni) eller hög ålder, överväg ekokardiografi och kontroll av P-NT-proBNP.
- Överväg fertilitetsbevarande åtgärder före start av behandling.

### 7.2.4 Allmäntillstånd (WHO/ECOG)

Patientens allmäntillstånd (performance status) enligt WHO/ECOG anges enligt följande skala:

<b>0</b>	Klarar all normal aktivitet utan begränsning.
<b>1</b>	Klarar inte fysiskt krävande aktivitet men är uppegående och i stånd till lättare arbete.
<b>2</b>	Är uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta, är uppegående mer än 50 % av dygnets vakna timmar.
<b>3</b>	Kan endast delvis sköta sig själv, är bunden till säng eller stol mer än 50 % av dygnets vakna timmar.
<b>4</b>	Klarar inte någonting, kan inte sköta sig själv, är helt bunden till säng eller stol.

## 7.3 Diagnosbesked

### Rekommendation

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

Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad och saklig information. Patienter bör även vid behov få ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Efter besöket kan den personen då komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten att få en ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar. Patienten kan med fördel också erhålla information om lokal patientförening, och om webbaserad



information, såsom 1177.se. Ge praktisk information, t.ex. om vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.

- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen och om olika högkostnadsskydd.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomsten. Erbjud kontakt med kurator vid behov.
- Patienter med minderåriga barn ska erbjudas tid hos kurator i samband med diagnosbeskedet.
- Vid krisreaktion: Hjälپ patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator vid behov.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.
- Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad han eller hon vet om diagnosen och den planerade behandlingen. Komplettera därefter med ytterligare information.

## KAPITEL 8

# Kategorisering av tumören

### 8.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

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

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

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

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

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

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





## 8.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

### Provmaterial

- Lymfomdiagnostik bör baseras på knivbiopsimaterial från tumörensagerad vävnad, som ska skickas ofixerad till patologen.
- Diagnosen baseras i första hand på histologisk och immunologisk (immunhistokemisk, flödescytometrisk och i sällsynta fall immuncytokemisk) undersökning. Ibland krävs även molekyllärgenetisk analys.
- Materialet kan härröra från lymfkörtel, mjälte, tonsill, benmärg eller annan vävnad.
- I de fall en punktionscytologisk undersökning givit misstanke om lymfom bör knivbiopsin omfatta den lymfkörtel eller motsvarande som befunnits vara patologisk.
- Vid generaliserad lymfadenopati excideras i första hand förstörade lymfkörtlar på hals eller i axill. I andra hand tas inguinala körtlar.
- I speciella situationer när kirurgisk biopsi är kontraindicerad eller mellannålsbiopsi omöjlig att genomföra, kan diagnosen baseras på punktionscytologiskt material. Om diagnostiken baseras på punktionscytologi görs 4–5 lufttorkade utstryk (ska vara helt torra innan de paketeras). Dessutom görs en cellsuspension (material från ett antal punktioner sprutas ned i ett EDTA- eller heparinrör innehållande ca 1 ml buffrad koksaltlösning) för flödescytometrisk analys och andra analyser.
- Det är av synnerlig vikt att en ordentligt förstörad lymfkörtel extirperas i sin helhet. Ju större materialet är desto större blir möjligheten att komma till en konklusiv diagnos redan vid första undersökningen.
- Exciderade lymfkörtlar ska tas ut i helt tillstånd (dvs de får inte delas) och ska hanteras varsamt.
- Om materialet kan transporteras till patologiavdelningen 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.
- Vid klinisk misstanke om bröstimplantatsassocierat storcelligt anaplastiskt lymfom (BIA-ALCL) bör eventuell seromvätska undersökas cytomorfologiskt. Om cytomorfologisk misstanke uppkommer bör denna bekräftas med immunfenotypning (CD30) med flödescytometrisk teknik och/eller immuncytokemisk analys på cellblock alternativt cytospinpreparat.

I avsaknad av cytomorfologiska fynd är dock immunfenotypning av begränsat värde. Kapselvävnaden bör avlägsnas intakt och skickas till patologen för morfologisk undersökning.

- Mellannålsbiopsier och små biopsier hanteras enligt lokala provtagningsanvisningar. Nackdelen med mellannålar jämfört med kirurgisk biopsi är mindre material att bedöma morfologiskt, vilket ofta försvårar diagnostiken. Det är därför önskvärt med så många mellannålsbiopsier som möjligt och gärna finnålspunktion, som sprutas ner i steril fysiologisk koksaltlösning, för eventuell flödescytometrisk diagnostik. Materialet kan antingen formalinfixeras direkt i neutral buffrad 10 % formalinlösning eller skickas in färskt beroende på lokala provtagningsanvisningar. Klonalitätsbedömning kan göras med flödescytometri på färskt material eller med PCR på fixerat material.
- **Hudbiopsier** bör formalinfixeras direkt i neutral buffrad 10 % formalinlösning. Biopsier från två *olika* lokaler är önskvärt, eftersom lymfommisstanke kan stärkas med identiska monoklonala genrearrangemang (PCR) från två lokaler. Använd så stor stans som möjligt (minst Ø4 mm). Undvik biopsitagning dag före helg, eftersom PCR-analysen kan försvåras av för lång formalinfixering. Flödescytometri kan göras i undantagsfall med riktad frågeställning och på ofixerad biopsi.

### 8.3 Anamnestisk remissinformation

Remissuppgifter

1. Relevanta tidigare PAD eller cytologiska diagnoser, hematologiska laboratoriefynd, tidigare sjukdomar, särskilt infektionsanamnes/immunsuppression, kliniska statusfynd och fynd vid radiologiska undersökningar, kliniska sjukdomstecken och medicinering.
2. Klinisk bedömning/diagnos.
3. Typ av provtagning och lokal.
4. Eventuella preparatmärkning.
5. Vad som sänts in.

### 8.4 Klassificering av tumören – patologi

Sedan 2022 finns två konkurrerande lymfomklassifikationer, WHO [10] och International Consensus Classification; ICC [11]. Vad beträffar T-cellslymfom är klassifikationerna mycket lika, huvudsakligen med små variationer i entitetsnamnen snarare än i genomgripande skillnader, varför den gamla terminologin



från WHO 2017 behållits i vårdprogrammet [12]. Terminologin beträffande lymfom utgående från folliculära T-hjälparceller har förtydligats i båda klassifikationerna. Två nya T-cellsneoplasier har också tillkommit:

- Primärt nodalt EBV-positivt T/NK-cellslymfom
- Indolent NK-cell lymfoproliferativ sjukdom i gastrointestinalkanalen.

### 8.4.1 Perifert T-cellslymfom UNS (PTCL UNS)

Typen perifert T-cellslymfom UNS representerar en grupp av framför allt nodala (mer sällan extranodala) T-cellslymfom som inte ingår i någon av övriga specifika entiteter. Lymfomcellerna uppvisar oftast en aktiverad T-cellsfenotyp. Gruppen inkluderar flera lymfom som beskrivits i tidigare klassifikationer. En variant är så kallat lymfoepiteloitt lymfom (Lennerts lymfom) som är CD8+ och möjligen har en något bättre prognos. Det finns också sällsynta primärt nodala NK-T-cellslymfom som tills vidare betraktas som PTCL UNS. Majoriteten av patienterna med PTCL UNS har avancerad sjukdom med B-symtom (feber, svettningar och viktnedgång), ibland med paraneoplastiska fenomen såsom eosinofili eller klåda.

#### Epidemiologi

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

#### Morfologi

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

#### Immunfenotyp

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

#### Genetik

Oftast monoklonala TCR-rearrangemang. Komplex karyotyp, ofta med extra kromosomalt material av 7q och 8q. Två molekyllära subtyper med överuttryck av GATA3 (särskilt dålig prognos) respektive TBX21. Mutationer i cytotoxiska gener, epigenetiska mediatorer (KMT2D, TET2, KDM6A, ARID1B, DNMT3A, CREBBP, MLL, ARID2), signalväggsgener (TNFAIP3, CHD8,

ZAP70, TNFRSF14, TRAF3) och tumörsuppressorgener (TP53, TP63, CDKN2A, PTEN, APC, NF1, FOXO1, BCORL1, ATM). I lymfoepitelioidcellvariant förekommer ofta trisomi 3. Mutationer i RHOA och IDH2 är ovanliga till skillnad från i T- follikulära hjälparcellslymfom.

### **Varianter**

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

## **8.4.2 (Nodalt) Follikulär T-hjälparcellslymfom: Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom (AITL)**

Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom utgör tillsammans med de två följande lymfomen de sk T-follikulär hjälparcellslymfomen (TFH-TCL).

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

### **Epidemiologi**

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

### **Morfologi**

Man skiljer mellan olika mönster (mönster 1, 2 och 3). I mönster 1 ses normal grundarkitektur med follikulär hyperplasi med foci av lymfomceller i parakortex, ofta runt folliklarna. Detta mönster kan vara mycket svårt att skilja från reaktiv follikulär hyperplasi utan immunfenotypning (T-hjälparcellsmarkörer, ki67). I mönster 2 ses rester av folliklar med ett expanderat dendritiskt retikelcells nätverk. I mönster 3 är grundarkitekturen i det närmast helt utplånad utan folliklar. I samtliga mönster är lymfomcellerna medelstora; celler med ljus cytoplasma ("clear cells") dominerar ofta. Varierande mängd reaktiva celler (eosinofila, makrofager, plasmaceller) ses. Stora immunoblaster förekommer. HRS-liknande celler kan ses. Ofta finns öppna marginalsinus. Rikligt med arboriserande små kärl är karaktäristiskt.

### **Immunfenotyp**

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



### Genetik

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

## 8.4.3 (Nodalt) Follikulär T-hjälparcellslymfom: Follikulärt T-cellslymfom

Follikulärt T-cellslymfom har många kliniska, genotypiska och immunfenotypiska likheter med angioimmunoblastiskt T-cellslymfom, men har en annan morfologi.

### Epidemiologi

Lymfomtypen är ovanlig (< 1 % av alla T-cellslymfom) och drabbar främst medelålders och äldre med något högre incidens hos män.

### Morfologi

Två huvudvarianter: Intrafollikulära aggregat som morfologiskt liknar follikulärt lymfom eller små nodulära infiltrat som liknar progressiv transformation av germinalcentra. Varierande mängd reaktiva celler (eosinofila, makrofager och plasmaceller), men som regel mindre uttalad inflammatorisk bakgrund jämfört med angioimmunoblastiskt T-cellslymfom. Stora immunoblastar, HRS-liknande celler, kan ses. I båda varianterna saknas dock ett expanderat dendritiskt retikelcellsnätverk och arboriserande kärlnätverk som är mer typiska för angioimmunoblastiskt T-cellslymfom.

### Immunfenotyp

Positiva: CD3, CD2, CD5, CD4, CD10, CXCL13, PD1, BCL6, ICOS, dvs T-hjälparcellsfenotyp. Stora immunoblastar kan vara positiva för B-cellsmarkörer och ibland för EBV. HRS-liknande celler kan uppvisa en fenotyp karakteristisk för Hodgkins lymfom (CD30+, CD15+, PAX5+(svagt) och EBV+), men utan andra B-cellsmarkörer.

### Genetik

Oftast monoklonala TCR-rearrangemang. Mutationsmönster som vi angioimmunoblastiskt T-cellslymfom. t(5;9)(q33;q22)/ITK::SYK är typiskt (ovanligt i angioimmunoblastiskt T-cellslymfom).

#### 8.4.4 (Nodalt) Follikulär T-hjälparcellslymfom: UNS

Nodalt T-hjälparcellslymfom UNS har många kliniska, genotypiska och immunfenotypiska likheter med angioimmunoblastiskt T-cellslymfom, men med en annan morfologi.

##### **Epidemiologi**

Lymfomtypen är ovanlig och drabbar främst medelålders och äldre.

##### **Morfologi**

Utslättad grundarkitektur med infiltration av medelstora till stora lymfomceller. Kan uppvisa likheter med angioimmunoblastiskt T-cellslymfom men som regel med mindre uttalad inflammatorisk bakgrund jämfört med angioimmunoblastiskt T-cellslymfom, och framför allt med avsaknad av expanderat dendritiskt retikelcellsnätverk och arboriserande kärlnätverk.

##### **Immunfenotyp**

Positiva: CD3, CD2, CD5, CD4, CD10, CXCL13, PD1, BCL6, ICOS. Enligt WHO 2016 bör två T-hjälparcellsmarkörer utöver CD4, idealiskt tre, vara positiva för att ett lymfom ska hamna i denna kategori.

##### **Genetik**

Oftast monoklonala TCR-rearrangemang. Mutationsmönster som vi angioimmunoblastiskt T-cellslymfom utom att mutation i IDH2 förefaller ovanligt i follikulär T-hjälparcellslymfom UNS.

#### 8.4.5 ALK-positivt storcelligt anaplastiskt lymfom (ALCL, ALK+)

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

##### **Epidemiologi**

Lymfomtypen är ovanlig (3 % av alla lymfom bland vuxna och 10–20 % av alla



barnlymfom). Den drabbar oftare yngre patienter (< 30 år) med manlig övervikt (1,5:1).

### **Morfologi**

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

### **Immunfenotyp**

Positiva: CD30 (membranpositivitet och i Golgizonen; diffus cytoplasmatisk infärgning är av tvivelaktig valör). CD30-positiviteten är starkast i stora tumörceller. Mindre tumörceller kan vara svagt positiva eller negativa. ALK cytoplasmatisk och/eller nukleär beroende på translokationstyp (se nedan under Genetik). EMA (oftast), cytotoxiska molekyler (oftast) som TIA-1, granzym B och/eller perforin, oftast uttryck av ett eller flera T-cellsantigen. CD25 (oftast).

Variabelt positiva: CD3 (25 % av fallen), CD2 (ofta), CD4 (ofta), CD5 (ofta), CD43 (oftast), CD45 (ofta), CD45RO.

Negativa: Bortfall av olika T-cellsmarkörer, CD8 (oftast), BCL2, CD15 (oftast), Pax5. Tumörceller utan T-cellsfenotyp förekommer (s.k. nollcellsfenotyp). Dessa har dock oftast T-cellsfenotyp.

### **Genetik**

Av patienterna med ALK-positivt storcelligt anaplastiskt lymfom uppvisar 90 % monoklonala rearrangemang av TCR-gener. ALK-överuttrycket beror på en translokation, oftast t(2;5) mellan ALK (som kodar för en tyrosinasreceptor) och nukleofosmin (NPM). Varianttranslokationer mellan ALK och andra gener på andra kromosomer förekommer. Klassisk t(2;5) resulterar oftast i ALK-positivitet i både kärna och cytoplasma medan

varianttranslokationerna ofta uppvisar positivitet endast i cytoplasman eller cellmembranen. Tumörcellerna är EBV-negativa.

#### 8.4.6 ALK-negativt storcelligt anaplastiskt lymfom (ALCL ALK-)

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

##### **Epidemiologi**

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

##### **Morfologi**

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

##### **Immunfenotyp**

Positiva: CD30 (membranpositivitet och i Golgizonen; diffus cytoplasmatisk infärgning är av tvivelaktig valör). CD30-positiviteten är starkast i stora tumörceller. Mindre tumörceller kan vara svagt positiva eller negativa. Cytotoxiska molekyler (oftast) såsom TIA-1, granzym B och/eller perforin, oftast uttryck av ett eller flera T-cellsantigen. CD43 (oftast).

Variabelt positiva: CD3 (ofta), CD2 (ofta), CD4 (ofta), CD5 (mer sällan), CD45 (ofta), CD45RO, EMA (ibland).

Negativa: ALK, bortfall av olika T-cellsmarkörer, CD8 (oftast), CD15 (oftast), Pax5. Tumörceller utan T-cellsfenotyp förekommer (s.k. nollcellsfenotyp). Dessa har dock oftast T-cellsfenotyp.

##### **Genetik**

Oftast monoklonala rearrangemang av TCR-gener. Ibland rearrangemang av DUSP22 och IRF4 på kromosom 6p25 (ofta mer monomorf morfologi med





avsaknad av cytotoxiska molekyler och bättre prognos) eller TP63 (aggressiv klinik). EBV-negativ.

#### 8.4.7 ALK-negativt storcelligt anaplastiskt lymfom associerat med bröstimplantat (BIA-ALCL)

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

##### **Epidemiologi**

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

##### **Morfologi**

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

##### **Immunfenotyp**

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

##### **Genetik**

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

#### 8.4.7.1 Primärt nodalt EBV-positivt T/NK-cellslymfom

EBV-positivt lymfom med ursprung i lymfkörtlar av T- eller NK-cellsfenotyp. Kan involvera extranodala lokaler, särskilt lever och/eller benmärg (nasalt engagemang saknas definitionsmässigt). De flesta har avancerad sjukdom med B-symptom och ofta trombocytopeni.

##### **Epidemiologi**

Ovanligt lymfom som framför allt förekommer hos äldre vuxna i östra Asien.

##### **Morfologi**

Diffus infiltration av medelstora eller stora lymfomceller, ofta utan nekros eller angiocentrisk växt. Lymfomcellerna liknar oftast centroblastar men är ibland pleomorfa.

**Immunfenotyp**

Lymfomcellerna uttrycker pan T-cells antigen (t ex CD3 och CD2) och cytotoxiska molekyler (TIA1, granzym B och perforin). CD8 är oftast positiv och CD56 kan vara positiv. CD4 och CD5 är ofta negativa. Lymfomcellerna är oftast TCR-beta-positiva och sällan TCR-gamma-positiva. Ibland (25 %) avsaknad av både TCR-beta och TCR-gamma. Majoriteten uppvisar så kallat typ 2 EBV latent mönster med uttryck av EBNA1, LMP1 och LMP2A med frånvaro av EBNA2. EBV in situ hybridisering (EBER) är positiv i majoriteten av lymfomcellerna.

**Genetik**

TCR-gener rearrangerade vid T-cellsfenotyp (80 %) men inte vid NK-cellsfenotyp (20 %). Oftast förlust av 14q11.2 (inkluderande TCR loci) ibland 3q26.1 och 22q11.23. Ibland tillskott av 6p22.1, 14q32.33, 3p14.1 och 22q11.23. Ofta mutationer i TET2 och ibland i PIK3CD, DDX3X och STAT3.

**8.4.8 Extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ (ENKTL)**

Denna lymfomtyp har typiskt en extranodal presentation med variabel morfologi och är ofta associerat med nekrotiska lesioner. Vanligast lokaliserat till slemhinnor i övre luftvägar, men även slemhinnor i mag-tarmkanalen kan engageras. Många har avancerad sjukdom, ibland med B-symtom. Det är en EBV-associerad sjukdom, som möjligen är associerad till immunsuppression eller -defekt. Prognosen är densamma för extranodala lymfom som är positiva för EBV, CD3ε och cytotoxiska markörer, men som är CD56-negativa, och de kan inkluderas i denna grupp.

**Epidemiologi**

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

**Morfologi**

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

**Immunfenotyp**

Positiva: CD56, CD2, cCD3ε, TIA-1, granzym B, perforin.

Variabelt positiva: CD43, CD45RO, HLA-DR, CD25, CD95, CD95L, CD7, CD30.



Negativa: sCD3, CD5, CD4, CD8, TCR $\beta$ , TCR $\delta$ , CD16, CD57.

### Genetik

TCR-gener ofta icke rearrangerade. Komplexa kromosomförändringar, särskilt deletion av 6q21-25. Mutationer i JAK-STAT signaleringsgener (STAT3, JAK3, STAT5B), epigenetiska relererare (BCOR, KMT2D, ARID1A, EP300) och tumörsuppressorgener (TP53, MGA). Överuttryck av BIRC5, MYC, RUNX3, AURKA, EZH2 och PD-L1. Hypermetylering av cellcykel reglerare (CDKN2A, CDKN2B och CDKN1A) och tumörsuppressorgener (BCL2L1, DAPK1 och PTPN6). Dereglering av miRNAs, inkluderande miR-26, miR-101, miR-146a, miR-155 och miR21.

## 8.4.9 Enteropatiassocierat T-cellslymfom (EATL)

Enteropatiassocierat T-cellslymfom är en intestinal celiakiassocierad tumör utgående från intraepiteliala T-celler som framför allt drabbar ileum och jejunum. Sjukdomen debuterar ofta med buksmärtor som är associerade med tarmperforation. Refraktär celiaki diagnostiseras ibland före tumöruppkomsten.

### Epidemiologi

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

### Morfologi

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

### Immunfenotyp

Positiva: CD3, CD7, CD103, TIA-1, granzym B, perforin.

Variabelt positiva: CD8, TCR alfa-beta (oftast), TCR gamma-delta, CD30.

Negativa: CD4, CD5.

### Genetik

Patienterna har ofta en HLA-genotyp som vid celiaki. Monoklonala rearrangemang av TRB@ och TRG@. Komplexa amplifieringar av 9q34.3qter

eller deletioner i 16q12.1. Kromosomalt överskott av 1q och 5q. Mutationer i JAK1-STAT3 signaleringsgener (JAK1 och STAT3), epigenetiska reglerare (TET2, KMT2D och DDX3X), NF-κB signalering (TNFAIP3/A20, TNIP3), DNA reperationsgener (POT1, TP53) och ”immune escape” gener (CD58, FAS, B2M).

#### 8.4.10 Monomorft epiteliotrop intestinalt T-cellslymfom (MEITL)

Monomorft epiteliotrop intestinalt T-cellslymfom är en intestinal tumör som utgår från intraepiteliala T-celler utan koppling till celiaki. Sjukdomen debuterar ofta med buksmärtor som är associerade med tarmperforation.

##### **Epidemiologi**

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

##### **Morfologi**

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

##### **Immunfenotyp**

Positiva: CD3, CD8 (80 %), CD 56 (90 %), MAPK, TIA-1, granzym B, perforin.

Variabelt positiva: TCR gamma-delta (oftast), TCR alfa-beta, CD30.

Negativa: CD4, CD5.

##### **Genetik**

Monoklonala rearrangemang av TRB@ och TRG@. Vissa likheter med enteropatiassocierat T-cellslymfom t. ex. tillskott av 9q34.3qter eller deletioner i 16q12.1 och mutationer i JAK1-STAT3 signaleringsgener (JAK1 och STAT3 som i EATL, men även STAT5B, JAK3 och ibland SOCS3). Ofta amplifiering av 8q24 involverande MYC och inaktiverande SET2D mutation (till skillnad från EATL).

#### 8.4.11 Indolent T-lymfoproliferativ sjukdom i gastrointestinalkanalerna

Indolent T-lymfoproliferativ sjukdom i mag-tarmkanalen är en gastrointestinal tumör med cytotoxisk fenotyp och indolent kliniskt förlopp. Vanligen ses



multipla lesioner, oftast lokaliserade till tunntarm eller tjocktarm, men de kan också finnas i matstrupe, magsäck eller munhåla. Sjukdomen debuterar ofta med diarré, ibland associerad med buksmärtor, och kan kliniskt härma inflammatorisk tarmsjukdom. Morfologiskt kan den också misstolkas som annat T-cellslymfom. Systemisk progress är ovanligt.

### **Epidemiologi**

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

### **Morfologi**

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

### **Immunfenotyp**

Positiva: CD2, CD3, CD5, CD7 (oftast), CD8 (oftast), TIA1, TCR alfa-beta.

Negativa: CD4 (oftast), CD56, CD30, TCR gamma-delta.

Lågt Ki67-index (< 5 %).

### **Genetik**

Monoklonalt rearrangemang av TRG@. EBV negativt. JAK-STAT signalering ofta derangerad. Ofta mutationer i epigenetiska reglerare (TET2, KMT2D). Ibland IL2 mutation.

#### **8.4.11.1 Indolent NK-cell lymfoproliferativ sjukdom i gastrointestinalkanalen**

Gastrointestinal tumör med NK-cellsfenotyp (EBV-negativ definitionsmissigt) och indolent kliniskt förlopp som oftast engagerar ventrikeln, ibland tunntarmen och/eller tjocktarmen och i sällsynta fall gallblåsan, vagina eller lokala lymfkörtlar. Patienterna kan vara asymptomatiske eller uppvisa diffusa bukbesvär inklusive smärta. Endoskopiskt enstaka eller multipla små ytliga 10–20 mm stora upphöjda förändringar, ofta blåslänkande med blödning och ödem eller erosioner/ulcerationer som kan involvera ett eller flera ställen längs gastrointestinalkanalen.

### **Epidemiologi**

Ovanligt, vuxna patienter.

### **Morfologi**

Ett tätt relativt välavgränsat infiltrat av medelstora celler med oregelbundna kärnor med klumpigt kromatin, ibland indistinkta nukleoler och måttlig blek

cytoplasma, ofta med paranukleära eosinofila cytoplasmatiska granulae. Körtlarna är destruerade eller förvrängda, ibland med lymfoepiteliala lesioner. Nekros ses ibland i anslutning till ulcerationer. Andra inflammatoriska celler ses ofta (plasmaceller, neutrofila, eosinofila). Muskularis mukosa är intakt.

### **Immunfenotyp**

Positiva: CD2, CD56, CD7, cytoplasmatisk CD3 (positiv med immunhistokemi cCD3 $\epsilon$ , negativ med flödescytometri), TIA-1, Granzym B, CD8 (ibland). Negativa: CD3, TCR $\alpha\beta$ , TCR $\gamma\delta$ , CD5, CD4, CD10. Oftast lågt Ki67-index, men kan vara upp mot 40–50 %.

### **Genetik**

TCR-gener icke rearrangerade. JAK3-STAT5 signalering ofta derangerad. Mutationer i JAK3, RUNX1T1, CIC, ERBB4 och SETD5 har beskrivits.

## **8.4.12 Hepatospleniskt T-cellslymfom (HSTCL)**

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

### **Epidemiologi**

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

### **Morfologi**

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

### **Immunfenotyp**

Positiva: CD3, TCR gamma-delta (vanligen), TIA-1, granzym M.

Variabelt positiva: CD30, CD56, TCR alfa-beta (ovanligt).

Negativa: CD4, CD5, CD8, granzym B, perforin, MPO, CD33.

### **Genetik**

Monoklonalt rearrangemang av TCG@. Isokromosom 7q och trisomi 8. Förlust av 7p22.1p14.1 och tillskott av 7q22.11q31.1 förekommer. JAK-STAT signalering ofta derangerad. Ofta mutationer i STAT5B, SETD2, INO80, TET3, ibland i STAT3. EBV negativt.



### 8.4.13 Subkutant pannikulitliknande T-cellslymfom (SPTCL)

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

#### **Epidemiologi**

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

#### **Morfologi**

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

#### **Immunfenotyp**

Positiva: TCR alfa-beta (vanligen), CD3, CD8, TIA-1, granzym B, perforin,  $\beta$ F1.

Negativa: CD56, TCR gamma-delta.

#### **Genetik**

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

### 8.4.14 T-cellsprolymfocytileukemi (T-PLL)

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

#### **Epidemiologi**

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

#### **Morfologi**

Små till medelstora lymfoida celler som i blodutstryk har en icke-granulerad basofil cytoplasma. Kärnformen kan variera från avrundad till kraftigt veckad

och ibland utan tydlig nukleol. Ofta ses cytoplasmatiska ”knoppar” eller ”utskott”.

### **Immunfenotyp**

Positiva: CD2, CD3 (variabel intensitet), CD7, TCL1.

Variabla: CD4+/CD8- (60 %) CD4+/CD8+(25 %), CD4-/CD8+(15 %).

Negativa: TdT, CD1a.

### **Genetik**

Monoklonala rearrangemang av TRB@ och TRG@. Kromosom 14(q11, q32) aberrationer (80 %) med TCL1A eller MTCP1 genrearrangemang i samtliga fall. Kromosom 8 aberrationer vanligt. Aktiverande mutationer i IL2RG, JAK1/3 och STAT5B vanliga. Mutationer i EZH2, FBXW10 och CHEK2 förekommer.

## **8.4.15 Granulär lymfatisk T-cellsleukemi (T-LGL-leukemi)**

Granulär lymfatisk T-cellsleukemi är en persisterande (> 6 månader) lymfocytos (> 0,5 x 10<sup>9</sup>/L) med ökat antal granulerade lymfocyter utan någon annan identifierbar orsak. Oftast ses ett indolent förlopp.

### **Epidemiologi**

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

### **Morfologi**

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

### **Immunfenotyp**

Positiva: CD3, TCR alfa-beta (80 %), CD8 (oftast).

Varianter finns.

### **Genetik**

Monoklonalt rearrangemang av TRG@. STAT3-mutationer vanligt. STAT5B-mutationer ovanligt och förknippat med aggressiv sjukdom (CD8+) eller CD4+ fenotyp. Mutationer i TET2, TNFAIP3, BCL11B, FLT3 och PTPN23 är vanliga.





### 8.4.16 Kronisk NK-lymfoproliferativ sjukdom (CLPD-NK)

Kronisk NK-lymfoproliferativ sjukdom är en persisterande (> 6 månader) NK-lymfocytos (>  $0,5 \times 10^9/L$ ) utan någon annan identifierbar orsak. Oftast ses ett indolent och asymtomatiskt förlopp. Sjukdomen räknas till gruppen LGL-leukemier.

#### **Epidemiologi**

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

#### **Morfologi**

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

#### **Immunfenotyp**

Positiva: cCD3ε, CD16, CD56, TIA1, granzym B.

Variabla: CD2, CD7, CD57, CD5, CD8.

Negativa: sCD3, CD2, CD7, CD57.

#### **Genetik**

TCR-gener icke rearrangerade. Mutationer i STAT3 och TET2 är vanliga och förekommer ibland samtidigt. STAT5b-mutationer är ovanligt och förknippat med aggressiv sjukdom. Mutation i CCL22 förekommer, men inte samtidigt med STAT3- eller STAT5b-mutationer.

### 8.4.17 Aggressiv NK-cellsleukemi (ANKL)

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

#### **Epidemiologi**

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

#### **Morfologi**

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

**Immunfenotyp**

Positiva: CD56, CD3 $\epsilon$  (intracellulärt), CD2, TIA1, granzym B, perforin.

Variabla: CD11b, CD16 (75 %), CD7.

Negativa: sCD3, CD57.

**Genetik**

TCR-gener icke rearrangerade. Del(6)(q21q25), i(7)(q10) och 11q deletion förekommer. Episomalt EBV vanligt (EBER+). Mutation i TP53 vanligt. Mutationer i gener involverade i JAK/STAT och RAS/MAPK signalering förekommer liksom i histonmodifierande gener (TET2, CREBBP, KMT2D, DDX3X) och immuncheckpoint gener (PD-L1, PD-L2).

**8.4.18 Systemisk EBV-positivt lymfom hos ungdomar och barn**

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

**Epidemiologi**

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

**Morfologi**

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

**Immunfenotyp**

Positiva: CD2, CD3, TIA-1, CD8. CD4 om associerad med kronisk aktiv EBV-infektion bland barn och unga.

Negativ: CD56.

**Genetik**

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



### 8.4.19 Adult T-cellsleukemi eller -lymfom (ATLL)

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

#### Epidemiologi

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

#### Morfologi

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

#### Immunfenotyp

Positiva: CD2, CD3, CD5, CD4 (oftast), CD25, CCR4, FOXP3.

Variabelt positiva: CD30, CD4-/CD8+, CD4+/CD8+.

Negativa: CD7, TIA-1, granzym B, ALK.

#### Genetik

Monoklonalt integrerat HTLV-1. Monoklonala TCR-genrearrangemang. Ofta mutationer i gener involverade i TCR/NF-kappa B signalering (PLCG1, PRKCB, och CARD11 samt CTLA4::CD28 och ICOS::CD28 fusioner), i transkriptionsfaktorer/coregulatorer (CIC-ATXN1, IKZF2, TBL1XR1), epigenetiska reglerare (ARID2 och EP300), tumörsuppressorgener (TP53 och CDKN2A), immuncheckpointgener (PDL1) och STAT3.

### 8.4.20 Primärt kutant gamma-delta T-cellslymfom (PCGDTCL)

Primärt kutant gamma-delta T-cellslymfom är ett primärt hudlymfom uppbyggt av mogna gamma-delta-T-celler med cytotoxisk fenotyp. Subkutana pannikulitliknande T-cellslymfom är exkluderade från denna grupp (definitionsmissigt TCR alfa-beta-positiva), liksom ovanliga varianter av mycosis fungoides eller lymfomatoid papulos med gamma-delta-fenotyp. Sjukdomen presenterar sig ofta med generaliserade hudutslag, företrädesvis på extremiteterna. En del

patienter utvecklar dermala eller subkutana tumörer. Spridning till mucosa eller andra extranodala lokaler ses ofta, men lymfadenopati, splenomegali eller benmärgsengagemang är ovanligt. Hemofagocytiskt syndrom och B-symtom är vanligt.

### **Epidemiologi**

Lymfomtypen är ovanlig (cirka 1 % av alla kutana T-cellslymfom) och drabbar främst vuxna.

### **Morfologi**

Lymfomcellerna kan sitta i epidermis, dermis eller subkutis eller i kombinationer av dessa lokaler hos olika patienter eller hos samma patient. Vid subkutant engagemang ses nästan alltid en dermal eller epidermal komponent. Lymfomcellerna är medelstora eller stora med klumpigt kromatin. Apoptos och nekros är vanligt, ofta med kärlinvasion.

### **Immunfenotyp**

Positiva: TCR gamma-delta, CD3, CD2, CD56, granzym B, perforin, TIA-1.

Negativa: TCR alfa-beta, CD5, CD4, CD8 (oftast)

### **Genetik**

Monoklonala TCRG- och TCRD-rearrangemang. Ibland TCRB-rearrangemang. STAT5B- eller STAT3-mutationer (ovanligt). Aktiverad JAK/STAT-signalering. EBV-negativ.

## **8.4.21 Primärt kutant CD8-positivt aggressivt epidermotropt cytotoxiskt T-cellslymfom (provisorisk entitet)**

Primärt kutant CD8-positivt aggressivt epidermotropt cytotoxiskt T-cellslymfom är ett kutant T-cellslymfom med aggressiv klinik uppbyggt av CD8-positiva cytotoxiska T-celler. Distinktionen gentemot andra CD8-positiva T-cellslymfom som engagerar huden baseras på kliniskt förlopp och histologi (uttalad epidermotropism med epidermal nekros).

### **Epidemiologi**

Lymfomtypen är ovanlig (< 1 % av alla kutana T-cellslymfom) och drabbar främst vuxna.

### **Morfologi**

Varierande, allt från lichenoidt-mönster med uttalad epidermotropism och subepidermalt ödem, till djupa infiltrat med mer blygsam epidermotropism,



men ofta med destruktion av adnexstrukturer och ibland kärl. Ofta ses blåsbildning, ulceration och nekroser. Lymfocellerna är medelstora eller stora med pleomorfa eller blastlika kärnor.

**Immunfenotyp**

Positiva: TCR alfa-beta, CD3, CD8, granzym B, perforin, TIA-1.

Negativa: CD5, CD2, CD4, CD30 (oftast).

**Genetik**

Monoklonala TCRG-rearrangemang. EBV-negativ.

## KAPITEL 9

# Stadieindelning och prognosfaktorer

## 9.1 Stadieindelning

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

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

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

<b>PeI</b>	Primärt engagemang av extranodalt organ eller extranodal vävnad.
<b>PeII E</b>	Primärt engagemang av extranodalt organ eller extranodal vävnad med överväxt på annat organ eller annan vävnad.
<b>PeII1</b>	Primärt engagemang av extranodalt organ eller extranodal vävnad med spridning till regionala lymfkörtlar.
<b>Pe II1 E</b>	Primärt engagemang av extranodalt organ eller extranodal vävnad med spridning till regionala lymfkörtlar samt överväxt på annat extranodalt organ eller annan extranodal vävnad.
<b>PeII2</b>	Primärt engagemang av extranodalt organ eller extranodal vävnad med spridning till lymfkörtlar bortom de regionala, men på samma sida av diafragma.
<b>PeII2 E</b>	Primärt engagemang av extranodalt organ eller extranodal vävnad med spridning till lymfkörtlar bortom de regionala, men på samma sida av diafragma, samt överväxt på annat extranodalt organ eller annan extranodal vävnad.

För bröstimplantat-associerat ALCL används stadiindelning enligt TNM-klassificering [13].

#### TNM klassifikation – Tumör

<b>T1</b>	Begränsad till serom eller ett lager på kapselns luminalsida
<b>T2</b>	Tidig kapselinfiltration
<b>T3</b>	Cellaggregat eller tumör som infiltrerar kapseln
<b>T4</b>	Lymfomet infiltrerar bortom kapseln

#### TNM klassifikation – Lymfknotor

<b>N0</b>	Inget lymfkörtelengagemang
<b>N1</b>	En regional lymfkörtel engagerad
<b>N2</b>	Flera regionala lymfkörtlar engagerade

#### TNM klassifikation – Metastaser

<b>M0</b>	Ingen spridning
<b>M1</b>	Spridning till andra organ/lokaler

#### TNM stadiindelning

<b>1A</b>	T1 N0 M0
<b>1B</b>	T2 N0 M0
<b>1C</b>	T3 N0 M0
<b>IIA</b>	T4 N0 M0
<b>IIB</b>	T1-3 N1 M0
<b>III</b>	T4 N1-2 M0
<b>IV</b>	T1-4 N0-2 M1

## 9.2 Kliniska prognosfaktorer

Internationellt Prognostiskt Index (IPI) publicerades 1993 och identifierar 5 kliniska faktorer som oberoende av varandra predikterar överlevnaden hos patienter med aggressiva lymfom som får doxorubicin-innehållande behandling.

Var och en av faktorerna ger en poäng; summan är IPI:

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

Den prognostiska betydelsen av IPI har validerats för PTCL-patienter som grupp, och indexet har relativt god precision för ospecificerat PTCL (PTCL UNS), ALK-positivt och ALK-negativt ALCL. För patienter med PTCL innebär dock ett lågt IPI inte samma goda prognos som för patienter med aggressivt B-cellslymfom. Vid ALK-negativt ALCL är 5-årsöverlevnad vid IPI 0–1 74 % och vid PTCL UNS 52 % [14].

I litteraturen förekommer ofta ett alternativt index, ”PIT-index”, som bygger på ålder > 60 år, WHO-funktionsstatus > 1, förhöjt LD-värde och benmärgsengagemang. Detta index, liksom utvecklingen av IPI benämnt NCCN-IPI förefaller relativt likvärdigt IPI när det gäller att identifiera riskgrupper [15].

För AITL och de huvudsakligen extranodala subtyperna har IPI betydligt sämre precision i att förutsäga överlevnaden, och andra specifika index har föreslagits för flera av sjukdomarna. Dessa specifika index saknar dock tydlig klinisk implikation, med undantag för PINK-E som är utvecklat för extranodala NK/T-cellslymfom av nasal typ. Detta index integrerar förekomst av cirkulerande EBV, vilket bidrar till riskbedömningen [16].





## KAPITEL 10

# Multidisciplinär konferens

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

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

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

## KAPITEL 11

# Primär behandling

Behandlingsregimerna i vårdprogrammet finns beskrivna i [det nationella regimbiblioteket](#).

## 11.1 PTCL UNS och TFH-TCL, stadium I

### Rekommenderad behandling

Icke-bulkg sjukdom utredd med FDG-PET-DT:  
CHOP x 3 följt av strålbehandling till 40 Gy/20 fraktioner.

alternativt

CHO(E)P x6 för fall där strålfältet bedöms som allt för utbrett. (++)

Behandling med CHOP x 3 + RT kan vara aktuellt för vissa patienter med stadium II som har en sjukdomsutbredning som lämpar sig för strålbehandling.

I en äldre studie av aggressiva lymfom utan specificerad fenotyp har man sett någorlunda likvärdiga resultat efter 3 cykler CHOP följt av strålbehandling jämfört med 8 cykler CHOP [17]. En nordisk registerstudie fokuserad på PTCL kunde inte påvisa någon säker skillnad i överlevnad mellan full cytotatikabehandling och kombinerad kemoradioterapi enligt ovan. Däremot var överlevnaden i denna studie sämre än vad som rapporterats för aggressiva B-cellslymfom behandlade med denna strategi [18].

Med begränsat stadium II avses sjukdom som lätt kan fås in i en strålvoly, såsom två angränsande lymfkörtelregioner. Vid sjukdomsstadium I–II centralt i buken, till exempel om mesenteriet är engagerat, rekommenderas full cytotatikabehandling enligt nedan. Inför ställningstagande till strålbehandling bör utredning ske med PET-DT.



## 11.2 PTCL UNS och TFH-TCL, stadium II-IV

### Rekommenderad behandling

Patienter som kan tolerera högdosbehandling:

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

Patienter som inte är aktuella för högdosbehandling:

CHOP-14 x 6. (++)

CHOP-baserad behandling är att betrakta som standard vid de vanligaste typerna av nodala T-cellslymfom. Trots att resultaten vid CHOP-behandling är otillfredsställande finns det ingen annan regim med bättre effekt eller med bevisad långtidsöverlevnad hos en del av patienterna. Värdet av tillägg av etoposid till CHOP är osäkert. Enligt prospektiva tyska studier sågs förbättrad respons och EFS (event-free survival) vid CHOEP jämfört med CHOP-behandling hos yngre patienter, men utan förbättrad totalöverlevnad [19]. Tillägg av etoposid kan övervägas hos yngre patienter och vi rekommenderar CHOEP när man vill ha maximal respons, t.ex. inför högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation. Hos patienter över 60 år kan man behöva dosreducera eller avstå från etoposid på grund av toxicitet vad gäller slemhinnor och benmärg. Upplägget med CHO(E)P-14 x 6 följt av högdosbehandling med autologt stamcellsstöd hos responderande patienter har undersökts i den nordiska lymfomgruppens studie NLG T-01, vilken inkluderade T-cellslymfom oavsett CD30-status [20]. En annan fas-II-studie har genomförts med likartade resultat [21].

Ett gemensamt problem är att en betydande andel (närmare 30 % av patienterna) har en sjukdom som är refraktär mot första linjens cytostatikabehandling och inte blir aktuella för högdosbehandling. Värdet av högdosbehandling i primärbehandling av T-cellslymfom har aldrig undersökts i randomiserade studier och har ifrågasatts i två retrospektiva studier [22, 23]. Som konditioneringsregim inför återgivning av autologa blodstamceller rekommenderas BEAM eller BEAC. Enligt EBMT är konsoliderande högdosbehandling indicerat i CR1 medan allogen SCT i första hand reserveras för återfallssituationer [24].

Äldre patienter och patienter med måttlig samsjuklighet rekommenderas CHOP utan konsoliderande högdosbehandling. Cykellängden (CHOP-14 eller CHOP-21) får avgöras från fall till fall. För patienter  $\geq 80$  år samt yngre med samsjuklighet kan mini-CHOP övervägas.

## 11.3 Storcelligt anaplastiskt T-cellslymfom (ALCL), ALK-positivt+ och ALK-negativt

### Rekommendation

#### Låga stadier, icke-bulkig sjukdom utredd med FDG-PET-DT:

BV-CHP x 3 följt av strålbehandling till 40 Gy/20 fraktioner. (++)

#### Övriga stadier:

BV-CH(E)P x 6. (++++)

Högdosbehandling med autologt stamcellsstöd kan övervägas som konsolidering (ej vid ALCL ALK+). (++)

För behandling av primärt kutana ALCL hänvisas till [vårdprogrammet för hudlymfom](#).

Brentuximab vedotin (BV) är en monoklonal antikropp som konjugerats med cytostatikat monometyl auristatin E (MMAE). Antikroppen binder till CD30, som uttrycks på tumörcellerna hos vissa T-cellslymfom och Hodgkins lymfom. BV tillsammans med CHP (CHOP utan vinkristin) jämfördes med CHOP vid behandling av CD30-positiva T-cellslymfom i studien ECHELON-2, vilken publicerades 2019 [25]. Drygt två tredjedelar av patienterna hade ALCL med eller utan uttryck av ALK. Övriga patienter hade T-cellslymfom av andra subtyper med ett uttryck av CD30 på minst 10 % av tumörcellerna. Studien visade en fördel för BV-CHP både vad gäller progressionsfri och total överlevnad utan ökning av biverkningsfrekvensen. Cirka 20 % av patienterna genomgick konsoliderande högdosbehandling i enlighet med lokal praxis. Etoposid tillägg till (BV-)CHP studerades inte. Resultaten kvarstår med 5 års uppföljning [26].

Som följd av resultaten från denna studie rekommenderas BV-CHP i primärbehandlingen vid ALCL i enlighet med indikationen för BV. I ECHELON-2 studien hade 30 % av patienterna CD30+ T-cellslymfom av andra subtyper än ALCL, men i Europa har myndigheterna, i motsats till i USA, inte godkänt brentuximab vedotin som tillägg till CHP i primärbehandling vid dessa subtyper.

Etoposid tillägg kan övervägas (BV-CHEP), särskilt då man siktar på högdosbehandling, men erfarenheten av kombinationen är begränsad.

I studien var cykellängden 21 dagar. Behandling med 14-dagarsintervall är dock genomförbar, vid behov med dosjustering av BV (normaldos 1,8 mg/kg; reducerad dos 1,2 mg/kg). Det finns klinisk men inte publicerad erfarenhet av BV-CHP och BV-CHEP givet var 14:e dag. Hos yngre patienter som får full cytostatikabehandling kan konsoliderande högdosbehandling med autologt stamcellsstöd övervägas vid alla subtyper utom ALCL ALK+.

Prognosen vid ALCL ALK+ är bättre än vid övriga PTCL, inklusive ALK-negativa ALCL [27]. Det har diskuterats huruvida den goda prognosen beror på inneboende biologiska faktorer hos ALCL ALK+ eller på det faktum att patienterna är relativt unga [28]. ALK-positivt ALCL förekommer också hos barn, där man har mycket goda behandlingsresultat med relativt intensiva behandlingsregimer som ges varannan vecka (5 års EFS 81 %) [29]. Det finns inga jämförande studier mellan CHOP-liknande och mer intensiva protokoll. Högdosbehandling rekommenderas inte i första linjens behandling vid ALCL ALK+.

## 11.4 Adult T-cellsleukemi eller T-cellslymfom (ATLL)

Ovanligt tillstånd med enstaka fall/år i Sverige. ATLL-diagnos baseras på klinisk bild, cellmorfologi och förekomst av antikroppar mot HTLV-1. Prognosen för aggressiv ATLL är mycket dålig men sjukdomen är heterogen och kan variera från indolenta fall som bara involverar huden till spridd sjukdom. För riskbedömning används en indelning i fyra grupper baserat på sjukdomslokalisering, blodvärden, LD och förekomst av lymfkörtlar och s.k. ”flower cells”, se patologiavsnittet [8.4.19](#).

Antiviral behandling med alfa-interferon och zidovudine kan vara lämplig behandling vid indolenta fall [30, 31]. Vid akut och vid lymfomatös variant rekommenderas i riktlinjer från Japan intensiv kemoterapi med flera cytostatika, av vilka en del inte är tillgängliga i Sverige, t.ex. VCAP-AMP-VECP (vinkristin, cyklofosfamid, doxorubicin, prednison, ranimustin, vindesin, etoposid och karboplatin) följt av allogen stamcellstransplantation [32]. I en fas-3 studie jämfördes denna intensiva kombination med CHOP och i båda armarna hade man svårigheter att få patienterna till transplantation; ca 1/3 lyckades. Vid den intensivare behandlingen sågs mer toxicitet och något bättre respons och överlevnad. Man har även studerat tillägget av mogamulizumab, en monoklonal antikropp mot CCR4 vid behandling av ATLL med tendens till förbättrade resultat men nya biverkningar, och risk för komplikationer vid transplantation [33]. Mogamulizumab är i Sverige endast tillgängligt på

indikationen Mycosis fungoides, och dess användning rekommenderas inte generellt i Vårdprogrammet för Hudlymfom; det krävs en diskussion på nationell Hudlymfom-MDK. [34].

## 11.5 Granulär lymfatisk leukemi (LGL-leukemi) och kronisk NK-lymfoproliferativ sjukdom (NK-LGLL)

### Rekommendation

Vid behandlingskrävande sjukdom rekommenderas tablettbehandling: metotrexat i veckodos kontinuerlig eller behandling med cyklofosamid (max 12 mån).

Cyklosporin A rekommenderas framför allt vid recidiv. (++)

LGL-leukemi (large granular lymphocytic leukemia) utgör en grupp oftast indolenta tillstånd som involverar cytotoxiska T-celler eller NK-celler. Sjukdomen definieras av att en population cytotoxiska T-celler (T-LGL-celler) eller NK-celler finns i perifert blod ( $> 0,5 \times 10^9/L$ ) i mer än 6 månader. I WHO-klassifikationen [12] grupperas entiteterna T-cell large granulär lymfatisk leukemi (T-LGLL) (vanligast förekommande) och kronisk NK-lymfoproliferativ sjukdom (NK-LGLL) båda som delar av LGL-begreppet. Dessa ska särskiljas från den sällsynta och aggressiva NK-cellsleukemin (ANKL) som oftast är EBV-positiv och som har en dramatisk klinisk bild och helt annan handläggning.

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

Vid granulär lymfatisk leukemi (T-LGL) involveras T-celler och klonalitet kan oftast påvisas med flödescytometri eller molekylärgenetiska metoder (T-cellsreceptorgenrearrangemang).

Mutationer i STAT3 respektive STAT5b kan påvisas hos ca 40 % av patienterna. Mutationer i STAT3 noteras framför allt i CD8+ T-LGLL och gamma/delta T-LGLL vilka är associerade med neutropeni och sämre överlevnad. STAT5b mutationer noteras vid den mer sällsynta CD4+ T-LGLL och har sämre prognos än CD8+ T-LGLL [35].

Diagnos kan ställas med blodutstryk och flödescytometri på perifert blod, men en benmärgsundersökning bör genomföras, särskilt i fall där diagnosen är



osäker. Medianåldern vid insjuknande är ca 60 år och tillståndet lika vanligt hos män som hos kvinnor. Många fall förekommer tillsammans med autoimmuna sjukdomar, särskilt reumatoid artrit. T-LGL-liknande sjukdom, både klonal och oligoklonal, kan också förekomma efter allogen stamcellstransplantation och organtransplantation (lever och njure), och det är även associerat med indolenta B-lymfoproliferativa sjukdomar såsom B-KLL och hårcellsleukemi.

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

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

Patienter som behöver behandling (transfusionsberoende, grav neutropeni  $<0.5 \times 10^9/L$  alt. moderat neutropeni i kombination med återkommande infektioner) svarar ofta på immunsuppressiva behandlingar [36] med metotrexat (10–15 mg/v po) som ges kontinuerligt alternativt cyklofosamid (100 mg per dag i 2 veckor och sedan 50 mg/dag). Den sistnämnda behandlingen rekommenderas inte längre än 12 månader. Hematologisk respons ses oftast först efter 3–4 månader. Steroider ensamt ger sällan bestående effekter men kan ges i kombination med ovanstående [37-39].

Vid behandlingssvikt kan man växla mellan dessa två preparat. Cyklosporin (50–100 mg po 2 ggr/dag) har oftast använts vid relapserande/refraktär sjukdom. Dock kan man inom CD8+ T-LGLL särskilja den mindre vanliga T gamma/delta varianten, vilken inte är lika indolent (mer frekvent anemi, neutropeni och oftare behandlingskrävande), med kortare OS. Denna variant svarar bättre på cyklosporin jämfört med den vanligare T alfa/beta varianten [35].

G-CSF har tveksam effekt vid T-LGLL och rekommenderas inte förutom vid neutropen feber.

Andra behandlingar som har prövats vid T-LGLL är purinanaloger, alemtuzumab, rituximab (T-LGLL associerad med RA), JAK 1/3 inhibitor tofacitinib, JAK2 hämmaren ruxolitinib. Splenektomi kan övervägas vid symptomatisk splenomegali.

Dokumentationen för behandling av aggressiv NK-cellsleukemi är begränsad men behandling enligt SMILE protokollet följt av HSCT [40] samt även purinanaloger och alemtuzumab har använts [41].

## 11.6 Bröstimplantatsassocierat ALCL (BIA-ALCL)

### Rekommendation

Behandling: Kirurgi vid lokaliserad sjukdom. (++)

BIA-ALCL är ett sällsynt förekommande T-cellslymfom med CD30-positivitet och ALK-negativitet. I ledande teorier gällande etiologin resonerar man kring antigenstimulering av bröstimplantatet i sig eller bakteriell kontaminering. Det finns även data tydande på förekomst av genetisk predisposition [42].

Stadieindelning baserad på TNM-klassificering (se avsnitt [9.1 Stadieindelning](#)) vägleder behandlingsvalet.

Vid behandlingen av BIA-ALCL spelar kirurgi en central roll och målsättningen är komplett kirurgisk excision (ref: nationella riktlinjer skrivna av svensk plastikkirurgisk förening (<https://slf.se/spkf/mer/pm-och-riktlinjer/>)).

BIA-ALCL är en både ny och ovanlig sjukdomsentitet och därför är det vetenskapliga underlaget för behandlingsrekommendationer är svagt. Nedanstående rekommendationer baseras på NCCN:s riktlinjer från 2019 [43].

Vid radikalt opererad patient med stadium 1A eller 1B behövs ingen ytterligare behandling.

För patienter som ej är radikalt opererade eller för dem med lokal sjukdom som ej går att avlägsna kirurgiskt rekommenderas strålbehandling 24-36 Gy mot primärt engagerat område.

Vid TNM-stadium IIB-IV rekommenderas systemisk behandling med samma strategi som för övriga ALCL.

I svensk plastikkirurgisk förenings riktlinjer (<https://slf.se/spkf/mer/pm-och-riktlinjer/>) rekommenderas, förutom kliniska kontroller, upprepad radiologisk uppföljning. Betydelsen av detta är oklar och därför rekommenderas inte extra radiologisk uppföljning.





## 11.7 Hepatospleniskt T-cellslymfom (HSTCL)

### Rekommendation

Behandling: IKE eller Hyper-CVAD + allogen stamcellstransplantation.  
(++)

Hepatospleniskt lymfom är ett sällsynt förekommande T-cellslymfom som angriper lever, mjälte och benmärg. Lymfomcellerna uttrycker oftast T-cellsreceptor av gamma-deltatyp men kan även uttrycka alfa-beta. Hepatospleniska T-cellslymfom är svårbehandlade [44]. Oftast väljer man en strategi med cytostatikabehandling med IKE eller Hyper-CVAD följt av allogen stamcellstransplantation (alternativt autolog benmärgstransplantation om det finns kontraindikationer för allogen, alternativt ingen donator hittas) om remission uppnås [45]. Splenektomi har i fallrapporter varit av värde för de patienter vars hypersplenism försvårar cytostatikabehandlingen.

## 11.8 Subkutant pannikulitliknande T-cellslymfom (SPTCL)

Pannikulitiskt T-cellslymfom (SPTCL) är ett sällsynt förekommande T-cellslymfom som utgår från subkutan vävnad. T-cellerna uttrycker TCR alfa-beta (se [kapitel 9 Kategorisering av tumören](#)).

Fall med uttryck av TCR gamma-delta exkluderas och klassificeras som primärt kutant gamma-delta T-cellslymfom (se avsnitt [8.4.13](#) och [8.4.20](#)). SPTCL är inte så aggressivt som många andra perifera T-cellslymfom. Det finns inga klara riktlinjer för behandling, men på senare år har immunhämmande behandling med steroider kombinerat med metotrexat eller cyklosporin A använts. SPTCL har en tendens att utveckla hemofagocytos (HLH), Man kan överväga polykemoterapi vid bristfällig effekt av immunhämmande behandling [46].

## 11.9 Primärt kutant gamma-delta T-cellslymfom

Primärt kutant gamma-delta T-cellslymfom (PCGDTCL) är ett ovanligt kutant T-cellslymfom med dålig prognos. Behandling såsom vid hepatospleniskt T-cellslymfom, inklusive allogen stamcellstransplantation, har använts [47]. Sjukdomen är oftare förknippad med HLH jämfört med SPTCL [48].

## 11.10 Enteropatiassocierat T-cellslymfom (EATL) och monomorft epiteliotropt intestinalt T-cellslymfom (MEITL)

### Rekommendation

Behandling (alla stadier): Operation ofta nödvändig på grund av stenoser eller perforation och leder till diagnos. CHOP/CHOEP-14/21 med konsoliderande högdosbehandling med autologt stamcellsstöd hos yngre med responsiv sjukdom. (++)

Enteropatiskt T-cellslymfom är ett sällsynt förekommande T-cellslymfom som utgår från tunntarmen. Celiaki är en bakomliggande orsak men inte alltid känd före insjuknandet i lymfom. I WHO-klassifikationen skiljer man mellan de intestinala T-cellslymfomen med (EATL) eller utan celiaki (monomorft epiteliotropt intestinalt T-cellslymfom, MEITL). Båda debuterar ofta med tarmperforation och PAD fås i samband med akut kirurgi. Vid tunntarmslymfom är det viktigt att patienten opereras för att snabbt åtgärda perforation och/eller symtomatisk stenosering men troligen även för att öka chanserna att uppnå tumörkontroll och minska risken för perforation under den efterföljande systemiska behandlingen. Kirurgisk debulking kan övervägas [\[49-51\]](#).

Vid start av behandling är patienter med tunntarmslymfom ofta nyopererade och i medtaget skick. Första behandlingen kan därför behöva dosreduceras. Tunntarmslymfom behandlas som de övriga perifera T-cellslymfomen enligt ovan inkluderande högdosbehandling [\[20, 25, 52\]](#)



## 11.11 Extranodalt NK/T-cellslymfom av nasal typ (ENKTL)

### 11.11.1 Bakgrund och utredning

#### Rekommendation

ENKTL utreds som övriga T-cellslymfom, men med tillägg av:

- PET-DT hals/torax/buk
- MRT ansikte/hals
- EBV-PCR

ENKTL är sällsynt hos individer med europeiskt ursprung, men oftare förekommande i befolkningen i östra Asien, och i delar av Sydamerika. Även på dessa platser är det ett ovanligt lymfom vilket gör att de flesta studier endast inkluderar små patientgrupper och någon optimal behandling finns därför inte fastslagen. Sjukdomen är så gott som alltid extranodal och engagerar hos 80 % nasopharynx/oropharynx, ofta med lokal vävnadsdestruktion. Även extranasal presentation förekommer, framför allt med engagemang av hud, testis eller gastrointestinkanalen eller primärt spridd sjukdom.

Lymfomcellerna är undantagslöst EBV-positiva och höga nivåer cirkulerande EBV är förenat med sämre respons och överlevnad och används därför som monitorering av sjukdomen. Kontinuerligt höga nivåer, eller återuppträdande under/efter behandling, förebådar behandlingssvikt eller återfall varför det är av värde att följa EBV med kvantitativ PCR av blod/plasma. EBV-PCR ingår därför också i den primära utredningen [53].

Eftersom behandlingsvalet styrs av om sjukdomen är lokaliserad eller ej är stadiindelning med PET-DT hals/torax/buk viktig. Vid lokaliserad sjukdom är tidig strålbehandling centralt och utredningen bör då kompletteras med MRT ansikte/hals för en optimal definition av behandlingsområdet.

Ålder > 60 år, Stadium III/IV, extranasal presentation, hög EBV-nivå och lymfkörtelspridning räknas som riskfaktorer, men styr inte behandlingsvalet [16].

## 11.11.2 Behandling

### Rekommenderad behandling

#### Stadium I (och II som ryms inom en rimlig strålvoly) )

DDGP (dexametason, cisplatin, gemcitabin och pegasparginas) [54] eller P-GemOX (Pegasparginas 2500 IE/m<sup>2</sup> im, Gemcitabin och Oxaliplatin) x 2 givet med 14 dagars intervall följt av strålbehandling 50 Gy (2 Gy per fraktion). Därefter konsolidering med DDGP eller P-GemOX x 2-4 [55, 56]. (++)

*För patienter som inte bedöms tåla DDGP eller P-GemOX:*

Extern strålbehandling till 50 Gy (2 Gy per fraktion) med konkomitant Cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup> veckovis [57]. (++)

*För mycket sköra patienter med övertygande lokaliserad sjukdom:*

Enbart strålbehandling där ca 54 Gy (2 Gy per fraktion) bör eftersträvas. (++)

#### Stadium III-IV (samt stadium II om strålbehandling inte kan genomföras)

L-asparaginasbaserad kombinationscytostatika, t.ex. DDGP eller SMILE. (++)

*För patienter som inte bedöms tolerera intensiv behandling:*

GDP, singel Gemcitabin.

Det är inte bevisat att cytostatikabehandling som tillägg till strålbehandling förbättrar överlevnaden vid begränsad sjukdom. Flera studier med enbart strålbehandling har dock visat en hög risk för återfall utanför strålfältet, varför vi i likhet med internationella riktlinjer rekommenderar kombinerad cytostatika- och strålbehandling för dessa patienter. Strålbehandlingen ska dock ges tidigt i behandlingen [58].

Till skillnad från andra lymfom har doxorubicinbaserad cytostatikabehandling inte någon effekt vid behandling av ENKTL, eftersom lymfocellerna har ett överuttryck av P-glykoprotein (Pgp) som medför resistens mot bl.a. antracykliner. L-asparaginas har en viktig plats i behandlingen och bör kombineras med läkemedel som undgår Pgp-beroende cytostatikaresistens [59].



Lokaliserad sjukdom utanför nasopharynx (exempelvis solitära hudförändringar) är mycket ovanligt och har rapporterats ha en dålig prognos. Sjukdomen bör därför i sådana fall betraktas och behandlas som generaliserad.

Eftersom ENKTL är en ovanlig sjukdom finns inga prospektiva, randomiserade studier som jämför olika behandlingsupplägg. I litteraturen rekommenderas dock asparaginas-innehållande regimer samt kombinationsbehandling vid låga stadier. I en artikel från Korea och Japan från 2020 verkade risken för CNS-recidiv vid ENKTL minskas med intermediärdos metotrexat ( $\geq 2 \text{ g/m}^2$ ) [60].

Observera att behandling med asparaginas ger en förvärvad antitrombinbrist och ökad risk för framför allt trombos. Beakta därför lokala riktlinjer för koagulations- och lipidmonitorering under asparaginasbehandling. Ofta rekommenderas lågmolekylärt heparin under 5 dagar.

DDGP (dexametason, cisplatin, gemcitabin och pegasparaginas) har jämförts med SMILE (dexametason, metotrexat, ifosfamid, L-asparaginas och etoposid) i en liten randomiserad studie, där man såg bättre överlevnad och tolerans för DDGP [61]. SMILE har väl belagd effekt men är behäftad med avsevärd toxicitet. Modifierad SMILE finns beskriven och har något lägre doser samt Pegasparaginas vilket förenklar administrationen [62]. Vid SMILE-behandling rekommenderas därför denna variant, som finns i det nationella regimbiblioteket. Gemcitabin ensamt har lägre toxicitet och kan vara ett alternativ vid tveksamhet om patienten klarar intensiv cytostatikabehandling.

Det finns begränsade data och ingen randomiserad studie som har utvärderat konsoliderande autolog SCT eller allogena SCT efter primärbehandling. För patienter med spridd sjukdom och god respons på behandlingen kan autolog SCT övervägas som konsolidering av primärbehandling [63].

### 11.11.3 Strålbehandling

Strålbehandling är en viktig del i behandling av lokaliserad sjukdom och bör ges tidigt i behandlingsförloppet. ENKTL växer ofta lokalt destruktivt med engagemang av intilliggande skelett och submucosa. Det är därför viktigt att inkludera hela den engagerade håligheten och omgivande strukturer. Riktlinjer för targetdefinition finns i: *Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Radiation Oncology Group* [64]. VMAT teknik bör användas. Med tanke på den radiopotentiellande effekten av gemcitabin bör det gå åtminstone två veckor mellan gemcitabininnehållande cytostatikabehandling och start av strålbehandling.

## 11.12 T-prolymfocyt leukemi (T-PLL)

### Rekommendation

Behandling: Alemtuzumab intravenöst. (++) [65, 66].

T-PLL är en aggressiv sjukdom som svarar dåligt på konventionell cytostatikabehandling. Cirka 20 % har dock en indolent klinisk presentation och i dessa fall rekommenderas exspektans. Internationella riktlinjer har uppdaterats 2019 [67]. Vid behandlingskrävande sjukdom är alemtuzumab förstahandsval och ska ges intravenöst 3 gånger per vecka under 10–12 veckor. Subkutant alemtuzumab ska undvikas (lägre ORR) men kan övervägas i undantagsfall av praktiska skäl. Respons ses hos > 90 % av patienterna men durationen är dock ofta kort (8–11 månader) och därför bör allogen SCT genomföras efter uppnådd respons när så är möjligt.

Underhållsbehandling med alemtuzumab ska undvikas. Alemtuzumab är endast tillgängligt via licensförfarande och ett ”free access program”, kontakta t.ex. någon ur vårdprogramgruppen för diskussion.

Vid otillräcklig respons på alemtuzumab kan pentostatin läggas till för att nå allogen SCT.

Blodprodukter som ges i anslutning till behandling med alemtuzumab ska vara bestrålade.

Vid återfall efter behandlingsfritt intervall övervägs i första hand ny behandling med alemtuzumab. För andra alternativ gäller mycket begränsad evidens (ofta baserat på enstaka fallrapporter). Preparat där effekt har rapporterats vid återfall eller refraktär sjukdom inkluderar bl a pentostatin, bendamustin eller cladribin, ev i kombination med venetoclax och/eller HDAC- och JAK-inhibitorer [67]. Vid relapsrad/refraktär T-PLL rekommenderas uppdaterad litteratursökning och diskussion med vårdprogramgruppen.

## KAPITEL 12

# Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH)

För utförlig beskrivning av HLH hänvisas till [det nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom](#).

## 12.1 Bakgrund

Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH) är ett tillstånd som karaktäriseras av okontrollerad inflammation och kraftigt cytokinpåslag på basen av olika ärftliga eller förvärvade störningar i immunsystemet.

De vanligaste symtomen eller fynden är feber, hepatosplenomegali och cytopenier. Tillståndet är mycket allvarligt och leder oftast till döden utan adekvat behandling.

Malignitetsassocierad HLH kan delas in i två olika kategorier, dels HLH som triggas av maligniteten i sig och som uppstår innan maligniteten börjat behandlas och ibland innan den ens diagnostiserats (malignancy-triggered HLH), dels HLH som uppstår efter det att cancerbehandlingen inletts när patienten är immunosupprimerad (HLH during chemotherapy). De vanligaste orsakerna till malignitetstriggad HLH är T- och NK-cellslymfom/leukemier, diffust storcelligt B-cellslymfom och Hodgkins lymfom. Den vanligaste orsaken till HLH under cytostatikabehandling är infektioner, vanligen virusinfektioner men även svamp- och bakterieinfektioner. Hos patienter med HLH ökar risken att det är en malignitetsassocierad HLH ju äldre de är.

## 12.2 Kliniska och laboriemässiga kriterier för malignitetsassocierad HLH

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

- 1) feber
- 2) splenomegali
- 3) cytopeni  $\geq 2$  cellinjer (Hb  $< 90$  g/L, neutrofila  $< 1,0 \times 10^9$ /L, trombocyter  $< 100 \times 10^9$ /L)
- 4) hypertriglyceridemi (faste-TG  $> 3$  mmol/L) och/eller hypofibrinogenemi (fibrinogen  $< 1,5$  g/L)
- 5) ferritinstegring ( $\geq 500$   $\mu$ g/L). Värden  $> 10\ 000$   $\mu$ g/L ger mycket stark indikation på HLH
- 6) sCD25  $\geq 2400$  U/mL (löslig IL-2-receptor)
- 7) hemofagocytos vid histologisk/cytologisk undersökning av benmärg, cerebrospinalvätska eller lymfkörtlar
- 8) minskad eller upphörd NK-cellsaktivitet (kan analyseras vid enstaka lab för klinisk immunologi).

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

## 12.3 Behandling av lymfomassocierad HLH

I [det nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom](#) finns detaljerade behandlingsförslag vid HLH.





## KAPITEL 13

# Responskriterier

### 13.1 Inledning

Responsbedömningen bygger sedan flera år på Cheson-kriterierna, numera Lugano-kriterierna, som uppdaterades senast 2014 [68]. I dessa regleras också responser om man inte har tillgång till fluorodeoxyglukos-positronemissionstomografi (FDG-PET) eller om man inte har utnyttjat tekniken. Grunden för respons är att man initialt har gjort en korrekt utredning, inkluderande blodprovstagnig, radiologi, anamnes, morfologi och benmärgsbiopsi.

### 13.2 PET i behandlingsutvärdering

FDG-PET-DT bör genomföras i utvärderingen efter avslutad behandling, speciellt för patienter med resttumör för vilka tilläggsbehandling med cytostatika och/eller strålbehandling bedöms ha kurativ potential (++++) [68].

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

För att minimera risken för falskt positiv PET bör undersökningen utföras tidigast 6–8 veckor efter avslutad cytostatikabehandling och 8–12 veckor efter avslutad strålbehandling [69].

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

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

PET efter 1–3 cykler, för att tidigt värdera tumörsvaret, kan inte rekommenderas som standardförfarande [70] på grund av risken för falskt positiva fynd.

### 13.3 Komplet remission (CR)

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

- Om PET *har utförts* i responsbedömningen anses det råda CR om PET-positivitet saknas, dvs. 5PS < 4, oavsett storlek på kvarvarande radiologisk lymfomrest. Detta gäller oavsett om man gjorde PET före behandling eller inte.
- Om PET *inte har utförts* i responsbedömningen ska alla lymfkörtlar ha minskat till normal storlek och tvärdiametern får inte vara mer än 1,5 cm om den primära lymfkörteln var större. Om körteln var 1–1,5 cm i sin längsta diameter och mer än 1 cm i tvärdiametern måste tvärdiametern krympa till mindre än 1 cm.
- Vid *förstorad mjälte och/eller lever* före behandlingen ska mjälten eller levern ha återgått till ”normal” storlek och nodulära förändringar ska ha försvunnit. Observera att det är svårt att bedöma mjälten, dels vad som kan vara en normal storlek, dels genesen till vissa nodulära förändringar.
- Vid *benmärgsengagemang* före behandlingen ska man ta en ny representativ benmärgsbiopsi (> 20 mm lång) och den ska vara normal. Om morfologin är oklar ska immunhistokemi göras.

Observera att begreppet CRu inte ska användas.

### 13.4 Partiell remission (PR)

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

- Summan av produkten av två perpendikulära diametrar (SPD) ska ha minskat med 50 %, mätt utifrån upp till 6 olika lymfkörtlar eller lymfkörtelkonglomerat från olika lokaler. Dessa ska inkludera mediastinum och buk, om de är engagerade.
- Ingen annan lymfkörtel får ha blivit större.



- För nodulära förändringar i mjälte och lever måste SPD minska med 50 %. Om det gäller en solitär nodulus räcker det att den största diametern minskat med 50 %.
- Det ska inte finnas någon mätbar sjukdom i andra extranodala manifestationer. Inga nya manifestationer får förekomma.
- Om PET är gjord ska den vara positiv, 5PS > 3 i åtminstone en manifestation.

Benmärgsbedömning behövs inte för att fastställa att det gäller PR. Om sjukdomen är i CR enligt ovan men har kvarvarande benmärgsengagemang räknas responsen dock som PR, liksom om man inte har gjort en andra benmärgundersökning efter att den första var positiv.

### 13.5 Återfall eller progressiv sjukdom (PD)

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

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

Extranodala manifestationer ska mätas på samma sätt som körtlar. För manifestationer som inte är mätbara, såsom pleuravätska och skelett, används begreppen finns eller frånvarande. Om morfologi finns och den inte visar lymfom betraktas manifestationen som lymfomfri, även om radiologin är patologisk. Observera att radiologisk normalisering av lymfomengagerad lokal kan ta flera år även vid uppnådd remission.

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

## **13.6 Stabil sjukdom (SD)**

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

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



## KAPITEL 14

# Behandling av återfall

### 14.1 Kurativ intention

#### 14.1.1 ALCL och andra CD30-positiva T-cellslymfom

**Rekommendation**

DHAP, GDP eller IKE

alternativt

Brentuximab-Vedotin (om ej givet i primärbehandlingen)

Konsolidering med högdosbehandling med autologt stamcellsstöd (om ej redan genomförd) eller allogen stamcellstransplantation. (+ + - + + +)

Vid återfall i systemiskt CD30-positivt ALCL, oavsett ALK-status, har Brentuximab-Vedotin (BV) visat övertygande responsiffror hos patienter som inte fått BV i primärbehandlingen. Många patienter har numera fått BV som del av primärbehandlingen och effekten av återbehandling med BV vid recidiv i denna situation är inte väl dokumenterad. Resultaten vid CD30-positivt icke-ALCL är inte lika goda, men behandlingen kan övervägas om BV inte givits i primärbehandlingen [71, 72]. För patienter som tidigare fått brentuximab vedotin rekommenderas valfri platinabaserad cytostatikaterapi.

Vid god respons bör konsoliderade behandling med högdosbehandling och autolog SCT övervägas. För yngre patienter i gott allmäntillstånd som genomgått autolog SCT i första remission kan BV fungera som en brygga till allogen SCT. Det finns data som tyder på att långvariga remissioner kan uppnås efter BV även utan konsoliderande SCT [73]. Inför konsoliderande högdosbehandling + SCT bör man ge BV i 4–6 kurer, och upp till 16 kurer ges om högdosbehandling + SCT inte planeras.

Vid återfallsbehandling med BV efter tidigare behandling som innehållit BV har man sett responser men tilltagande neuropati [74]. Bendamustin i kombination med BV har rapporterats vara en effektiv behandling med rimlig toxicitet, men erfarenheten av behandling vid T-cellslymfom är mycket begränsad eftersom de flesta patienter i en rapporterad studie hade Hodgkins

lymfom [75]. För patienter vars sjukdom progredierat under BV-baserad behandling eller fått återfall kort efter behandlas som vid CD30-negativ sjukdom (nedan).

### 14.1.2 CD30-negativa PTCL UNS, TFH-TCL och EATL

#### Rekommendation

DHAP, IKE, GDP följt av högdosbehandling med autologt stamcellsstöd (om ej redan genomförd) eller allogen stamcellstransplantation. (++)

Det finns ingen evidens för att rekommendera en cytostatikaregim framför en annan. Flera studier visar på värdet av autolog eller allogen SCT i återfallssituationen [76, 77]. De flesta patienter som är aktuella för kurativt syftande remissionsbehandling torde ha genomgått högdosbehandling + autolog SCT redan i första remission. Allogen SCT bör övervägas för patienter i gott allmäntillstånd utan betydande samsjuklighet.

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

## 14.2 Övrig återfallsbehandling

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

I **remissionssyfte** kan flera regimer vara aktuella:

- Bendamustin.
- Gemcitabin ensamt eller i kombinationer (Gemcitabin-Oxaliplatin; Gemcitabin, Dexametason, Cisplatin).
- Vinblastin i veckodos, i synnerhet vid ALK-positivt ALCL.
- Brentuximab vedotin (CD30-positiv T-cellslymfom).
- Bendamustin-Brentuximab vedotin, se avsnitt [14.1.1](#)
- Azacitidin vid TFH-TCL (sc inj 5 dagar som vid behandling av myelodysplastiskt syndrom)
- Krizotinib (vid ALK+ ALCL)

Bendamustin har visat responsiffror på ca 50 % för ATTL och PTCL efter 1–3 tidigare regimer och är den återfallsbehandling som rekommenderas i



första hand vid dessa subgrupper [78]. Responsdurationen var dock endast drygt 3 månader.

Gemcitabin kan vara en effektiv substans vid T-cellslymfom och responsfrekvensen anges till 51 % i en mindre studie av patienter med PTCL eller mycosis fungoides [79].

Brentuximab-Vedotin rekommenderas för behandling av CD30-positiv T-cellslymfom hos patienter som inte tidigare behandlats med detta. BV kan ge god palliation med begränsad toxicitet och även långa remissioner har rapporterats [80]. I aktuella studier har upp till 16 kurer givits men det går inte att ge någon entydig rekommendation gällande antalet kurer i den palliativa situationen. Det torde dock i många fall räcka med färre kurer (6–8 stycken).

BV har även studerats som återfallsbehandling av återfall av PTCL NOS och AITL. Man fann respons på 41 % i hela gruppen och 54 % vid AITL och inkluderade kompletta remissioner. Man fann ingen korrelation till uttrycket av CD30 i tumörerna [71].

Alemtuzumab kan leda till responser vid återfall av PTCL men medför långvarig immunsuppression och stora risker för infektioner [81]. Läkemedlet är svårhanterat på grund av immunsuppression och har dragits tillbaka från marknaden av tillverkaren och kan endast förskrivas på licens och efter kontakt med tillverkaren.

En nyligen avslutad randomiserad studie jämförde oralt azacytidin med ”konventionell” behandling vid återfall av TFH-TCL. Konventionell behandling bestod av antingen bendamustin, gemcitabin eller romidepsin. Studien har presenterats på kongress, och ingen skillnad i överlevnad kunde ses mellan grupperna. Notabelt var att vissa patienter hade mycket långvarig behandlingseffekt av azacytidin, något som rapporterats i tidigare studier [82]. Azacytidin har också kombinerats med cytostatika utan påtagligt ökad toxicitet, bl.a. i primärbehandling kombinerat med CHOP [83].

Kritzotinib har visat effekt på tumorsjukdomar med ALK-rearrangemang, inklusive ALK+ ALCL. Preparatet har använts både ensamt och i kombination med cytostatika, ofta som brygga till SCT [84].

### 14.3 Extranodala NK/T-cellslymfom

Skulle asparaginas inte varit del av första linjens behandling bör detta ges i andra linjens behandling i kombination med cytostatika. Återfall och refraktär

sjukdom efter asparaginas-innehållande regim är mycket svårbehandlade och även intensiv polykemobehandling har små utsikter att ge remission. Daratumumab var lovande i fallstudier, men vid en uppföljande fas II studie var resultaten nedslående (ORR 25 %, 0 CR) [85]. Däremot har man, i små studier, sett lovande resultat vid behandling med PD1 hämmare [86], men preparatets roll i denna situation är fortsatt oklar. CD 30 uttrycket vid ENKTL är ca 50 % och brentuximab vedotin har i fallrapporter visat effekt som singelbehandling eller i kombination med bendamustin [87]. En långvarig remission är inte att förvänta, varför dessa behandlingar bara kan övervägas i utvalda fall. Vid remission efter andra linjens behandling bör allogena SCT övervägas för patienter som bedöms tolerera detta.

## 14.4 Symtomlindrande behandling

För att lindra symtom ges

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

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

## 14.5 Återfall i CNS

### Rekommendation

MPV x 5.

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

Återfall i CNS ses i knappt 5 % av fallen vid T-cellslymfom och inträffar oftast kort tid efter primärdiagnosen [88]. Leptomeningealt engagemang är vanligare än manifestation i hjärnparenkymet. Prognosen vid återfall i CNS är generellt dålig. Behandling sker enligt samma principer som vid återfall i CNS av B-cellslymfom. Om patienten inte har genomgått högdosbehandling + autolog SCT i första remissionen bör detta övervägas (i enlighet med rutinen vid B-cellslymfom i CNS ges konditionering med karmustin och tiotepa).





## KAPITEL 15

# Understödjande vård

### 15.1 Blodprodukter

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

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

Trombocytttransfusion och erytrocytttransfusion ges i enlighet med lokala riktlinjer.

### 15.2 Infektionsprofylax och kroniska infektioner

#### 15.2.1 Infektionsprofylax efter högdosbehandling med stamcellsstöd

För handläggning av transplanterade patienter hänvisas till lokala transplantationsriktlinjer.

#### 15.2.2 Hepatit B och C

Alla patienter som ska få lymfombehandling bör screenas för hepatit B (HBsAg, anti-HBc och anti-HBs) och hepatit C.

Vid tecken på genomgången hepatit B bör kontroller och profylaktisk behandling ske i enlighet med [rekommendationer från Referensgruppen för Aniviral Terapi \(RAV\)](#).

Handläggning bör i de flesta fall ske i samråd med en infektionsspecialist.

Vid tecken på kronisk hepatit C-infektion bör samråd sökas med en infektionsspecialist.

### 15.2.3 Herpesvirus

Profylax (aciclovir 400 mg, 1 x 2 eller valaciklovir 500 mg, 1 x 2 t.o.m. 3–4 veckor efter avslutad cytostatikabehandling) rekommenderas för äldre (> 60 år) samt i de fall patienten genomgått behandling för klinisk herpesinfektion under lymfombehandling. Herpesprofylax rekommenderas till alla patienter som får intensiv behandling såsom SMILE, DDGP, P-GemOx och Alemtuzumab.

### 15.2.4 Pneumocystis jiroveci

I samband med all remissionssyftande behandling för aggressiva lymfom rekommenderas profylax med trim-sulfa (t.ex. dosen Bactrim/Eusaprim forte® 1 x 1 måndag, onsdag, fredag, alternativt 1 x 2 måndag, torsdag, alternativt Bactrim/Eusaprim® 1 x 1, i enlighet med dosrekommendation från ECIL5). Rekommendationen gäller även om risken vid behandling med CHOP-21 är betydligt lägre än med CHOP-14 eller CHOEP-14 [89].

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

### 15.2.5 Allmän svampprofylax (candida etc.)

Rekommenderas inte.

### 15.2.6 G-CSF

Vissa cytostatikaregimer kräver stöd med G-CSF, såsom CHOP-14 och CHOEP-14 samt annan intensiv remissionssyftande behandling som SMILE och DDGP. Återfallsbehandlingar som t.ex. DHAP, IKE och GDP. G-CSF rekommenderas även till äldre patienter (> 65 år) som får annan kurativt syftande eller remissionssyftande behandling (t.ex. CHOP-21).

## 15.3 Infektionsbehandling

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



## 15.4 Tumörlyssyndrom-profylax

Tumörlyssyndrom (TLS) beror på snabbt sönderfall av ett stort antal tumörceller och kan uppstå såväl före behandlingsstart som under induktionsbehandlingens inledningsskede. Vid TLS ses hyperuricemi, hyperfosfatemi och akut njursvikt. Riskfaktorer för utveckling av TLS är främst högproliferativ sjukdom, högt LPK, högt S-urat, dehydrering och njurpåverkan före behandlingsstart.

I de flesta fall kan TLS undvikas genom god hydrering och insättande av allopurinol dagen före start av cytostatikabehandling. Genomgående bör allopurinol enbart ges under den första behandlingscykeln. Allopurinol bör dock minimeras vid behandling med bendamustin på grund av att denna kombination innebär förhöjd risk för Steven-Johnsons syndrom [90].

Vid mycket hög risk för TLS rekommenderas profylaktisk användning av rasburikas med dosering i enlighet med lokala riktlinjer [91].

## 15.5 Akuta transfusionsreaktioner

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

## KAPITEL 16

# Omvårdnad och rehabilitering

### 16.1 Kontaktsjuksköterska

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

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

### 16.2 Min vårdplan

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

Min vårdplan ska innehålla individanpassad information om sjukdomen, vård och behandling, kontaktuppgifter och råd om egenvård. Om behov finns ska den även innehålla en rehabiliteringsplan med åtgärder, mål, ansvar, tidsplan och uppföljning. Läs mer om rehabiliteringsplan i [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering på cancercentrum.se](#).



Efter avslutad behandling görs en sammanfattning av vården, biverkningar och tydlig information om uppföljning och vem som är ansvarig för fortsatt vård.

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

## 16.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara aktiva.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt med nästa instans, muntligt och skriftligt. Den överlämnande parten har fortsatt ansvar till dess att den mottagande instansen bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

## 16.4 Löpande cancerrehabilitering

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

Cancerrehabilitering är aktuell för alla patienter med T-cellslymfom, genom hela processen från diagnos, under behandling och efter behandling eller i palliativ fas. I det här kapitlet diskuteras rehabiliteringsinsatser som är speciella för patienter med T-cellslymfom. För ytterligare information kring aktuella insatser hänvisar vi till [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

### 16.4.1 Återkommande behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas återkommande. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds.

I patientens skriftliga vårdplan, Min Vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, t.ex. lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

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

### 16.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

Det team som ansvarar för patientens cancervård ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

## 16.5 Sexuell hälsa

Innan patienten påbörjar behandling med cytostatika bör information ges om hur olika faktorer såsom fysiska, psykologiska, sociala och existentiella kan påverka sexualiteten. Läkare eller kontaktsjuksköterska bör även aktivt efterfråga symtom från underlivet under den fortsatta behandlingsperioden [92]. Mer om sexualitet och cancer finns att läsa på [sidan Sex och cancer på Cancerfondens hemsida](#).

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

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

För män genererar cytostatikabehandling ofta en ökad risk för erektil dysfunktion, vilket bör efterfrågas. Behandling med potenshöjande läkemedel kan här ofta ha god effekt. Män bör också informeras om att använda kondom eftersom cytostatika kan finnas kvar i sperma i upp till 72 timmar efter behandling.



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

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

## 16.6 Fertilitetsbevarande åtgärder

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

### 16.6.1 Kvinnor

Det största problemet för kvinnliga patienter är s.k. ”premature ovarian failure”. Under kurativt syftande cytostatikabehandling för T-cellslymfom inträder i de flesta amenorré. Vid CHOP-liknande behandling i första linjen med 6–8 cykler är amenorrén vanligen övergående men risken för permanent ovariepåverkan ökar vid högdosbehandling, vilket rekommenderas många patienter med T-cellslymfom. Risken för bestående amenorré ökar också med stigande ålder (> 30 år). Därför ska kvinnor i fertil ålder informeras om risken för infertilitet och erbjudas kontakt med en specialiserad fertilitetsenhet för information om och ställningstagande till fertilitetsbevarande åtgärder [93]. Dessa åtgärder kan omfatta skydd med GnRH-agonist [94] och/eller infrysning av skördade ägg eller infrysning av ovarievävnad, helt ovarium eller del därav [95]. Stimulering av ovarier inför skörd av äggceller inbegriper oftast minst 1–2 veckors hormonbehandling, vilket måste vägas mot risken det innebär att inte behandla lymfomet under denna period [96].

### 16.6.2 Män

All kurativt syftande behandling av T-cellslymfom hos män innebär hög risk för bestående infertilitet. Därför ska män informeras om denna risk samt erbjudas kontakt med en specialiserad fertilitetsenhet för ställningstagande till infrysning av spermier [92, 97, 98].

## 16.7 Fysisk aktivitet

Vid kurativt syftande behandling av T-cellslymfom får patienten upprepade cykler med cytostatika med risk för biverkningar i form av illamående, infektioner och fatigue som kan bidra till nedsatt livskvalitet (QoL).

Kunskap pekar på att fysisk aktivitet vid cancersjukdom har en positiv betydelse för patienter såväl under som efter behandling [99]. Fysisk aktivitet under och efter cytostatikabehandling har visat sig ge minskad fatigue och illamående samt en förbättrad sömnkvalitet [100, 101]. Fysisk aktivitet är också viktig för att minska risken för inaktivitetsrelaterade komplikationer, såsom förlust av muskelstyrka [102]. En av fysioterapeutens viktigaste uppgifter är att motivera patienten till fysisk aktivitet, med målsättningen att minska risken för inaktivitetskomplikationer, minska reduktionen av muskelstyrka, minska illamåndet, minska smärtan, minska problemen med fatigue, behålla rörligheten och optimera ventilationen.

## 16.8 Hygien och isolering

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

Den viktigaste åtgärden för att förebygga smittspridning i vårdarbetet är basala hygienrutiner. De ska därför tillämpas av alla som deltar i patientnära vårdarbete, se [Vårdhandboken](#) och lokala rutiner.

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





## 16.9 Munvård

Patienter med T-cellslymfom drabbas ofta av infektioner och sår i munhålan, speciellt i samband med olika cytostatikabehandlingar och i ännu högre grad i samband med högdosbehandling med autologt stamcellsstöd. Munslemhinnan utgör första linjens infektionsförsvar. I munhålan finns en stor variation av mikroorganismer, svampar, virus och bakterier vilka vanligtvis är ofarliga men vid behandling med cytostatika kan dessa orsaka infektioner [99].

Munslemhinnelesioner kan innebära ett stort lidande för patienten och komplicerar den medicinska behandlingen med risk för såväl nutritionsproblem som bakteriemi och sepsis. En god munhygien kan i viss mån förebygga dessa infektioner och reducera munhålekomplikationernas svårighetsgrad och varaktighet. Patienter med dålig tandstatus bör bedömas av tandläkare före start av cytostatikabehandling. Man bör överväga remiss till tandläkare för patienter som får strålbehandling > 20 Gy mot huvud-halsområdet. Se mer på [Vårdhandbokens sidor om munhälsa](#).

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

## 16.10 Nutrition

Ofrivillig vikt förlust är ett av symtomen på en tumörsjukdom. Denna vikt förlust påverkar muskelstyrka, fysisk aktivitet och kognitiva funktioner. Undernäring minskar också livskvaliteten betydligt och orsakas av nedsatt aptit, illamående, smakförändringar och problem i munhåla och svalg. Screening gällande patientens risk för undernäring bör göras regelbundet. Det finns flera instrument att tillgå för att kunna genomföra en nutritionsbedömning t.ex. Subjective Global Assessment (SGA), Mini Nutritional Assessment (MNA) samt Nutritional Risk Screening (NRS).

Patienterna har ibland redan förlorat i vikt innan diagnosen är ställd, och när cytostatikabehandlingen sätts in blir födointaget än viktigare. Energiintag bedöms utifrån aktuellt energibehov.

Om patienten är undernärd eller har risk för undernäring enligt screening bör protein- och energiberikad mat rekommenderas och en dietistkontakt etableras.

Om planerad onkologisk behandling i sig utgör en risk för undernäring bör en dietistkontakt etableras så snart som möjligt i preventivt syfte. En god nutritionsstatus minskar problem med fatigue. Tidig kontakt med dietist rekommenderas, i synnerhet vid högdosbehandling.

## 16.11 Skötsel av central infart till blodkärl

Cytostatikabehandling av T-cellslymfom kräver i de flesta fall en central infart (central venkateter, PICC-line eller subkutan venport). En central infart kan dock vara ingångsport för infektioner, och en vårdhygieniskt korrekt skötsel av patientens centrala infart är därför en mycket viktig infektionsförebyggande åtgärd. För utförlig beskrivning av principer och tekniker vid handhavande av venkateter eller venport, se [Vårdhandboken](#).

## 16.12 Psykosocialt stöd

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

## 16.13 Information om biverkningar

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

### 16.13.1 Alopeci – håravfall

De flesta patienter som behandlas med cytostatika drabbas av alopeci. Alopeci beror på att cytostatikan är utformad för att döda snabbväxande celler vilket innebär att de även påverkar de friska snabbväxande cellerna såsom cellerna i hårsäckarna. Håret faller oftast av ca 3 veckor efter start av cytostatikabehandling och är övergående. Håravfall upplevs oftast som en besvärad biverkning vid cytostatikabehandling och patienten bör erbjudas samtal om håravfall samt få möjlighet till utprovning av peruk innan cytostatikabehandling påbörjas [99].



### 16.13.2 Fatigue

Fatigue är ett vanligt symptom vid tumörsjukdom [101]. Det är en trötthet som beror både på cancern och på cancerbehandlingen, och den försvinner inte av vila. Man kan sova hela natten och vara precis lika trött när man vaknar som vid sängdags. Fatigue kan pågå under varierande tid ibland upp till flera år efter avslutad behandling [99].

### 16.13.3 Kognitiv funktionsnedsättning

Många patienter berättar om kognitiva problem vid cancerbehandling. De refererar till koncentrationssvårigheter, inlärningssvårigheter, minnessvårigheter, problem med rumsuppfattning och problem med språket såsom ordflöde och svårigheter med att hitta ord. Den kognitiva funktionsnedsättningen skulle även kunna vara ett resultat av fatigue, stress eller en kombination av andra läkemedel [103, 104].

### 16.13.4 Benmärgspåverkan

Cytostatika påverkar bildandet av blodkroppar i benmärgen. Detta kan leda till lågt Hb-värde, lågt antal vita blodkroppar och även lågt antal trombocyter. Blodprover tas regelbundet för att upptäcka avvikande provsvar. Ofta ges G-CSF i injektion mellan behandlingarna för att minska risken för infektioner. Som biverkan ses ofta skelettsmärter, särskilt de sista dagarna i varje behandling.

### 16.13.5 Neuropati

Vissa cytostatika, i synnerhet vinca-alkaloider och BV (Brentuximab-vedotin), kan påverka perifera nerver. Detta kan ge bl.a. stickningar och känselbortfall i händer och fötter. Ytterligare information om neuropati finns att tillgå i [vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

### 16.13.6 Illamående

Illamående kan förekomma vid cytostatikabehandling. Det viktigaste är att förebygga detta med antiemetika. Förutom farmakologisk behandling kan även akupunktur och akupressur förebygga, behandla och mildra cytostatikainducerat illamående [105].

### 16.13.7 Förstoppning

En vanlig biverkning vid behandling med understödjande läkemedel såsom antiemetika (5-HT<sub>3</sub>-antagonister) och opiater är förstoppning. Information bör ges muntligt och skriftligt kring vikten av tidig återkoppling gällande denna biverkan så att behandling med osmotiskt verkande laxantia kan sättas in i ett mycket tidigt skede.



## KAPITEL 17

# Egenvård

### 17.1 Inledning

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

### 17.2 Levnadsvanor

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

Långvarig rökning (> 40 år) ger en nära fördubblad risk att insjukna i PTCL. En något ökad risk att insjukna i T-cellslymfom har setts bland personer som någon gång jobbat som textilarbetare eller elektriker [106].

Högt BMI (body mass index) har i flera studier visats öka risken för lymfom i allmänhet, men denna riskökning förefaller inte gälla perifera T-cellslymfom [107].

Det finns inga tydliga belegg för att vissa födoämnen påverkar risken att insjukna i T-cellslymfom, men diagnostiserad celiaki (glutenintolerans) är förenat med en kraftigt ökad risk (18 gånger) att insjukna i T-cellslymfom i tarmen [108].

Bröstimplantatsassocierat T-cellslymfom uppträder hos ca 1 av 30 000 kvinnor som fått bröstimplantat.

### 17.3 Infektionskänslighet

Allmänna råd till patienter för att undvika infektion:

- Var noggrann med handhygien, det gäller både patient och närstående.
- Träffa gärna folk – men undvik infekterade personer (speciellt luftvägssmitta).

- Undvik gärna folksamlingar och köer om det går, speciellt under influensatider.
- Om man kommer i kontakt med någon som är smittad med vattkoppor – ta snarast kontakt med behandlande läkare för diskussion kring eventuella åtgärder. Vattkoppor kan vara farligt men risken att bli sjuk är dock liten om man har haft vattkoppor tidigare eller intar förebyggande virusprofylax (aciclovir eller valaciclovir).
- Undvik att vistas i närheten av husrenoveringar eller ombyggnationer, och undvik att gräva i jord. I jord och byggdamm kan det finnas svampsporer som kan ge farliga infektioner när man är infektiöskänslig.

## 17.4 Munhygien

God munvård är viktig, speciellt tiden närmast efter cytostatikabehandlingen. Använd gärna en mjuk tandborste med mild tandkräm och rengör även försiktigt mellan tänderna varje dag.

## 17.5 Fysisk aktivitet

Fortsätt gärna med de motionsaktiviteter eller andra fysiska aktiviteter som man tidigare har ägnat sig åt men i den utsträckning som man för tidpunkten orkar och kan.

## 17.6 Hud

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

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

## 17.7 Mage och tarm

Förstoppning är en vanlig biverkning under cytostatikabehandling. Den kan orsakas av läkemedel mot illamående (exempelvis Ondansetron), av morfinpreparat, av vissa cytostatika eller av mindre fysisk aktivitet. Fysisk aktivitet utifrån den egna förmågan kan vara av hjälp. Det finns också flera olika läkemedel mot förstoppning som din läkare kan förskriva.



## 17.8 Vaccinationer

Socialstyrelsen och Läkemedelsverket rekommenderar alla som har gravt nedsatt immunförsvar att vaccinera sig mot säsongsinfluensan, så även närstående och barn.

Vaccination mot pneumokocker bör genomföras även om patienten nyligen fått cellgifter eller annan immunhämmande behandling. Andra vaccinationer bör diskuteras med behandlande läkare.

Om patienten har genomgått en allogen eller autolog stamcellstransplantation ska ett särskilt vaccinationsschema planeras.

## 17.9 Feber

Det är mycket viktigt att omedelbart kontakta sitt hemsjukhus om feber över 38,5 °C, hosta, andfåddhet, blödning, blåsor i huden (bältros) eller andra nya sjukdomssymtom uppstår. Kontaktuppgifter finns i Min vårdplan.

## 17.10 Nationella riktlinjer

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

## 17.11 Tobak

På grund av rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling rekommenderas rökstopp. Kontaktsjuksköterskan kan hänvisa till rökavvänjning via primärvården eller till specialiserad vård [109-115]. Kontakt kan även tas med den nationella [Sluta röka-linjen](#), 020-84 00 00.

## 17.12 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [116, 117].

## 17.13 Alkohol

Vid alla typer av cancerbehandling bör patienten vara uppmärksam på sina alkoholvanor, då alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar [[118-120](#)].

Stöd för att förändra sina alkoholvanor finns via den nationella [Alkohollinjen](#), 020-84 44 48.





## KAPITEL 18

# Palliativ vård och insatser

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

I övrigt hänvisar vi till [det nationella vårdprogrammet för palliativ vård](#).

## KAPITEL 19

# Uppföljning

### 19.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningen har två huvudsakliga syften: Att tidigt upptäcka återfall, metastasering eller ny primärtumör samt att följa patientens behov av rehabilitering. Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete.

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

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

Vid uppföljning efter avslutad behandling finns olika målsättningar med besöken:

1. Kontroll av ev. återfall.
2. Kontroll av ev. biverkningar och hjälp att reducera dessa.
3. Psykosocialt stöd och värdering av rehabiliteringsbehov.
4. Sjukskrivning och andra administrativa åtgärder.

Alla dessa aspekter är viktigast under den första tiden efter avslutad behandling.



## 19.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering

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

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Målet med rehabiliteringen.
- Patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd.
- Vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov.
- Nästa avstämning.

Följande behov bör särskilt uppmärksammas för patientgruppen:

- Rökning – information om vikten av att inte börja röka. Hjälp till rökstopp vid behov.

En förnyad bedömning av patientens levnadsvanor (se [kapitel 15 Understödjande vård](#)) och eventuellt behov av fortsatt stöd

Vid bedömningen ska följande klargöras:

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

I det fall patienten har en eller flera ohälsosamma levnadsvanor ska stöd erbjudas i enlighet med lokala rutiner. Patienterna ska få information om vart de kan vända sig vid frågor

### 19.3 Självrapportering av symtom

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

- Nyttillkommen knöl.
- Oförklarlig feber.
- Oförklarlig viktnedgång, ca 10 % av kroppsvikten på 6 månader.
- Nattsvettningar.

### 19.4 Kontroll av återfall

Responstvärdering med DT eller PET-DT rekommenderas 6–8 veckor efter avslutad behandling. Valet mellan DT och PET-DT styrs av vilken metod som använts i primärutredningen samt av tumörlokalisering och behandlingsintention. För patienter som bedöms vara i komplett remission utförs sedan datortomografi under uppföljningen enbart vid klinisk misstanke om återfall. För patienter med osäker remission bör ny DT eller PET-DT utföras 3–4 månader efter avslutad behandling.

Kliniska kontroller med avseende på återfall bör begränsas till de första 5 åren. Längre uppföljningstid kan behövas i vissa fall, t.ex. vid långdragna behandlingsbiverkningar eller högrisksjukdom. Se tabell nedan för förslag till uppföljningsintervall efter primärbehandling samt återfallsbehandling. Uppföljning efter autolog eller allogen SCT görs enligt lokala riktlinjer.

I samband med besöken rekommenderas blodprovstagning med kontroll av blodstatus, SR, CRP, LD samt kreatinin. Blodprovskontroller efter autolog och allogen SCT enligt lokala riktlinjer.



## 19.5 Förslag till uppföljningsintervall

		DT/PET-DT*	Läkarbesök, blodprover	Transplantations- kontroller efter autolog/allogen SCT	Förnyad behovsbedömning, rehabilitering
<b>År 1</b>	6 veckor	x	x	Lokala riktlinjer	
	4 månader		x		x
	8 månader		x		
	12 månader		x		x
<b>År 2</b>	18 månader		x		
	24 månader		x		x
<b>År 3</b>	30 månader		x		
	36 månader		x		x
<b>År 4</b>	48 månader		x		x
<b>År 5</b>	60 månader		x		x**

\* För val av metod, se avsnitt 19.4

\*\*Inklusive samtal som avslutar uppföljningen

## 19.6 Ansvar

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

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

Patienten har också ett eget ansvar att kontakta sjukvården om planerad uppföljning ej genomförs, samt att meddela eventuellt byte av bostadsort som innebär byte av uppföljande klinik.

## 19.7 Avslut av uppföljning

När uppföljningen avslutas ska den behandlande enheten ha ett avslutande samtal med patienten. Samtalet bör följa det [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) och dokumenteras i Min vårdplan. Det rekommenderas att läkaren vid det avslutande besöket lämnar muntlig och skriftlig information om given behandling, samt vart patienten ska vända sig vid frågor som rör lymfom eller misstanke om återfall. Vid detta besök bör sammanfattningen även sändas till den vårdcentral där patienten är listad. En avslutande bedömning av rehabiliteringsbehov bör även göras, och vid behov bör patienten remitteras för fortsatt rehabilitering, t.ex. till vårdcentral eller fysioterapeut.

Vid samtalet bör yngre patienter särskilt uppmärksammas på följande:

- Vikten av att inte röka.
- Risk för tidigt klimakterium för kvinnor efter cytostatikabehandling.
- Fertilitet.
- Information om riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom (om antracyclinbehandling och/eller strålbehandling mot mediastinum).
- Behov av uppföljning av sena biverkningar efter behandling.

När uppföljningen avslutas efter 5 år, beakta om patienten är i behov av uppföljning med avseende på sena biverkningar enligt avsnitt 19.8. Om så är fallet kan detta motivera glesa uppföljningsbesök om möjligt på särskild uppföljningsmottagning.

## 19.8 Livslång seneffektskontroll

Uppföljning av sena behandlingsrelaterade biverkningar gäller personer som fått sin behandling i unga år, dvs. har en förväntad livslängd efter avslutad behandling som uppgår till flera decennier.

Hur uppföljningen av eventuella sena biverkningar organiseras är upp till varje region. Så kallade seneffektsmottagningar/uppföljningsmottagningar kan samla patienter med olika tumörtyper som genomgått cytostatika- eller strålbehandling i unga år och som bedöms ha ökad risk för att utveckla sena biverkningar av behandlingen. Efter antracyclinbehandling bör ultraljud av hjärtat göras vid graviditet och elitidrott samt vid symtom som kan orsakas av hjärtsvikt. Alla patienter bör få noggrann information om att inte börja röka alternativt sluta röka, samt om övriga påverkbara riskfaktorer för hjärt- och



kärlsjukdom såsom hypertoni, hyperlipidemi och diabetes. Identifierade kardiovaskulära riskfaktorer följs med fördel upp via primärvården.

Viktigast är dock att patienten är välinformerad; hen ska ha fått både skriftlig och muntlig information om sina individuella risker för sena behandlingsrelaterade biverkningar, och kan gärna själv ta ansvar för att de rekommenderade kontrollerna verkligen genomförs. Överlämning till primärvården bör vara aktiv, vilket innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att kontakt tagits med patienten.

## KAPITEL 20

# Nivåstrukturering

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

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

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

För övriga T-cellslymfom bör cytostatikabehandling bedrivas vid specialiserade onkologi- eller hematologienheter, där det finns tillräckligt med kunskap och resurser dygnet runt och året runt för att hantera komplikationer till behandlingen. *Behandling med högdos metotrexat samt stamcellstransplantation bör begränsas till specialiserade enheter, i allmänhet universitetssjukhus.*

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

- Minst en specialist i lymfomonkologi eller hematologi, med tillgång till specialist dygnet runt.
- Möjlighet att ge transfusioner av erythrocyter och trombocyter även under helger.
- Organisation för omhändertagande av patienter med neutropen feber på vårdavdelning utan dröjsmål, dygnet runt, veckans alla dagar. Dessa patienter bör kunna vårdas i isoleringsrum.
- Tillgång till intensivvård.
- En organisation som säkrar tillgång till central venkateter inom ett dygn.
- Upparbetade rutiner för fertilitetsbevarande åtgärder hos kvinnor och män.
- Etablerad samverkan med infektionsspecialist, lungspecialist och tandläkare med erfarenhet av patienter som genomgår intensiv cytostatikabehandling.





- Möjlighet att säkerställa att patienter som genomgår intensiv cytostatikabehandling inte vårdas som överbeläggnings- eller satellitpatienter.
- Resurser för rapportering till kvalitetsregister och uppföljning av den egna vårdkvaliteten.
- Hög andel sjuksköterskor med > 1 års erfarenhet av cytostatikabehandling (> 50 %).
- Tillgång till rehabiliteringsteam.
- Rutiner för regelbundna diagnostiska konferenser med hematopatolog.
- Resurser för att kunna inkludera patienter i kliniska studier.

## KAPITEL 21

# Uppföljning av cancervården

## 21.1 Svenska Lymfomregistret

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

Målet med kvalitetsregistret är att:

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

### 21.1.1 Innehåll

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

#### 21.1.1.1 Inklusionskriterier

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



### 21.1.1.2 Exklusionskriterier

Lymfomfall ska inte registreras om det gäller:

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

## 21.2 Cancerregistret

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

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

För ytterligare information, se [sidan Cancerregistret på cancercentrum.se](#).

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

## 21.3 Svenska palliativregistret

[Svenska palliativregistret](#) är ett nationellt kvalitetsregister där vårdgivare registrerar hur vården av en person i livets slutskede varit.

Syftet är att förbättra vården i livets slut oberoende av diagnos och vem som utför vården.

## KAPITEL 22

# Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Kvalitetsindikator	Målnivå
Täckningsgrad i Svenska Lymfomregistret.	≥ 95 %
Anmälningssblanketter inrapporterade i registret 3 månader efter diagnosdatum.	≥ 80 %
Tider från remiss till behandlingsstart.	Se Standardiserat vårdförlopp för lymfom
Riktlinjer följda avseende primärbehandling för patienter < 70 år.	≥ 95 %
Andel patienter där kirurgisk biopsi utförd för diagnostik.	≥ 75 %
Andel biopsier där CD30-uttryck i tumören undersökts.	≥ 95 %

## KAPITEL 23

## Referenser

1. Ellin F, Landstrom J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood*. 2014;124(10):1570-7.
2. Ekberg S, K ES, Glimelius I, Nilsson-Ehle H, Goldkuhl C, Lewerin C, et al. Trends in the prevalence, incidence and survival of non-Hodgkin lymphoma subtypes during the 21st century - a Swedish lymphoma register study. *British journal of haematology*. 2020.
3. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN, MacLennan KA, Muller-Hermelink HK, Bast M, et al. Non-Hodgkin lymphoma in the Far East: review of 730 cases from the international non-Hodgkin lymphoma classification project. *Annals of hematology*. 2016;95(2):245-51.
4. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(25):4124-30.
5. Walker JN, Hanson BM, Pinkner CL, Simar SR, Pinkner JS, Parikh R, et al. Insights into the Microbiome of Breast Implants and Periprosthetic Tissue in Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Scientific reports*. 2019;9(1):10393.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
7. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9(1):36-41.e1.
8. Altieri A, Bermejo JL, Hemminki K. Familial risk for non-Hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative malignancies by histopathologic subtype: the Swedish Family-Cancer Database. *Blood*. 2005;106(2):668-72.
9. Goldin LR, Bjorkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *British journal of haematology*. 2009;146(1):91-4.
10. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization

- Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
11. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-53.
  12. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
  13. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, Hunt KK, Fanale MA, Horwitz S, et al. Complete Surgical Excision Is Essential for the Management of Patients With Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(2):160-8.
  14. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2008;111(12):5496-504.
  15. Ellin F, Maurer MJ, Srour L, Farooq U, Jerkeman M, Connors JM, et al. Comparison of the NCCN-IPI, the IPI and PIT scores as prognostic tools in peripheral T-cell lymphomas. *British journal of haematology*. 2019;186(3):e24-e7.
  16. Kim SJ, Yoon DH, Jaccard A, Chng WJ, Lim ST, Hong H, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis. *The Lancet Oncology*. 2016;17(3):389-400.
  17. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 1998;339(1):21-6.
  18. Ludvigsen Al-Mashhadi A, Cederleuf H, Kuhr Jensen R, Holm Nielsen T, Bjerregård Pedersen M, Bech Mortensen T, et al. Outcome of limited-stage peripheral T-Cell lymphoma after CHOP(-like) therapy: A population based study of 239 patients from the Nordic lymphoma epidemiology group. *American journal of hematology*. 2023;98(3):388-97.
  19. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010;116(18):3418-25.
  20. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(25):3093-9.

21. Reimer P, Rudiger T, Geissinger E, Weissinger F, Nerl C, Schmitz N, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(1):106-13.
22. Fossard G, Broussais F, Coelho I, Bailly S, Nicolas-Virelizier E, Toussaint E, et al. Role of up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma for patients in response after induction: an analysis of patients from LYSA centers. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(3):715-23.
23. Park SI, Horwitz SM, Foss FM, Pinter-Brown LC, Carson KR, Rosen ST, et al. The role of autologous stem cell transplantation in patients with nodal peripheral T-cell lymphomas in first complete remission: Report from COMPLETE, a prospective, multicenter cohort study. *Cancer*. 2019;125(9):1507-17.
24. Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone marrow transplantation*. 2019;54(10):1525-52.
25. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10168):229-40.
26. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Trümper L, Iyer S, Advani R, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2022;33(3):288-98.
27. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, Chhanabhai M, Skinnider BF, Greiner TC, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 1999;93(11):3913-21.
28. Sibon D, Fournier M, Briere J, Lamant L, Haioun C, Coiffier B, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(32):3939-46.
29. Marky I, Bjork O, Forestier E, Jonsson OG, Perkkio M, Schmiegelow K, et al. Intensive chemotherapy without radiotherapy gives more than 85% event-free survival for non-Hodgkin lymphoma without central nervous involvement: a 6-year population-based study from the nordic society of pediatric hematology and oncology. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2004;26(9):555-60.
30. Hermine O, Bouscary D, Gessain A, Turlure P, Leblond V, Franck N, et al. Brief report: treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with

- zidovudine and interferon alfa. *The New England journal of medicine*. 1995;332(26):1749-51.
31. Hermine O, Ramos JC, Tobinai K. A Review of New Findings in Adult T-cell Leukemia-Lymphoma: A Focus on Current and Emerging Treatment Strategies. *Advances in therapy*. 2018;35(2):135-52.
  32. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(34):5458-64.
  33. Shichijo T, Nosaka K, Tatetsu H, Higuchi Y, Endo S, Inoue Y, et al. Beneficial impact of first-line mogamulizumab-containing chemotherapy in adult T-cell leukaemia-lymphoma. *British journal of haematology*. 2022;198(6):983-7.
  34. Kato K, Akashi K. Recent Advances in Therapeutic Approaches for Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. *Viruses*. 2015;7(12):6604-12.
  35. Barilà G, Grassi A, Cheon H, Teramo A, Calabretto G, Chahal J, et al. T $\gamma$  $\delta$  LGLL identifies a subset with more symptomatic disease: analysis of an international cohort of 137 patients. *Blood*. 2023;141(9):1036-46.
  36. Loughran TP, Jr., Zickl L, Olson TL, Wang V, Zhang D, Rajala HL, et al. Immunosuppressive therapy of LGL leukemia: prospective multicenter phase II study by the Eastern Cooperative Oncology Group (E5998). *Leukemia*. 2015;29(4):886-94.
  37. Gazitt T, Loughran TP, Jr. Chronic neutropenia in LGL leukemia and rheumatoid arthritis. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2017;2017(1):181-6.
  38. Oshimi K. Clinical Features, Pathogenesis, and Treatment of Large Granular Lymphocyte Leukemias. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2017;56(14):1759-69.
  39. Sanikommu SR, Clemente MJ, Chomczynski P, Afable MG, 2nd, Jerez A, Thota S, et al. Clinical features and treatment outcomes in large granular lymphocytic leukemia (LGLL). *Leukemia & lymphoma*. 2018;59(2):416-22.
  40. Ishida F. Aggressive NK-Cell Leukemia. *Front Pediatr*. 2018;6:292.
  41. Steinway SN, LeBlanc F, Loughran TP, Jr. The pathogenesis and treatment of large granular lymphocyte leukemia. *Blood reviews*. 2014;28(3):87-94.
  42. Longo B, Di Napoli A, Curigliano G, Veronesi P, Pileri S, Martelli M, et al. Clinical recommendations for diagnosis and treatment according to current updated knowledge on BIA-ALCL. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2022;66:332-41.
  43. Clemens MW, Jacobsen ED, Horwitz SM. 2019 NCCN Consensus Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet Surg J*. 2019;39(Suppl\_1):S3-s13.
  44. Yabe M, Miranda RN, Medeiros LJ. Hepatosplenic T-cell Lymphoma: a review of clinicopathologic features, pathogenesis, and prognostic factors. *Human pathology*. 2018;74:5-16.



45. Pro B, Allen P, Behdad A. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a rare but challenging entity. *Blood*. 2020;136(18):2018-26.
46. Michonneau D, Petrella T, Ortonne N, Ingen-Housz-Oro S, Franck N, Barete S, et al. Subcutaneous Panniculitis-like T-cell Lymphoma: Immunosuppressive Drugs Induce Better Response than Polychemotherapy. *Acta dermato-venereologica*. 2017;97(3):358-64.
47. Geller S, Myskowski PL, Pulitzer M, Horwitz SM, Moskowitz AJ. Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), rare subtypes: five case presentations and review of the literature. *Chinese clinical oncology*. 2019;8(1):5.
48. Kheterpal M, Mehta-Shah N, Virmani P, Myskowski PL, Moskowitz A, Horwitz SM. Managing Patients with Cutaneous B-Cell and T-Cell Lymphomas Other Than Mycosis Fungoides. *Current hematologic malignancy reports*. 2016;11(3):224-33.
49. Nijeboer P, de Baaij LR, Visser O, Witte BI, Cillessen SA, Mulder CJ, et al. Treatment response in enteropathy associated T-cell lymphoma; survival in a large multicenter cohort. *American journal of hematology*. 2015;90(6):493-8.
50. Nijeboer P, Malamut G, Mulder CJ, Cerf-Bensussan N, Sibon D, Bouma G, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: improving treatment strategies. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2015;33(2):231-5.
51. van de Water JM, Nijeboer P, de Baaij LR, Zegers J, Bouma G, Visser OJ, et al. Surgery in (pre)malignant celiac disease. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(43):12403-9.
52. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, Chasty R, Davies J, Forsyth P, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2010;115(18):3664-70.
53. Kim HS, Kim KH, Kim KH, Chang MH, Ji SH, Lim DH, et al. Whole blood Epstein-Barr virus DNA load as a diagnostic and prognostic surrogate: extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2009;50(5):757-63.
54. Zheng Y, Yang C, Liang T, Yang D, Liu Z. Combined use of DDGP and IMRT has a good effect on extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Hematological oncology*. 2020;38(1):103-5.
55. Wang L, Wang ZH, Chen XQ, Li YJ, Wang KF, Xia YF, et al. First-line combination of gemcitabine, oxaliplatin, and L-asparaginase (GELOX) followed by involved-field radiation therapy for patients with stage IE/IIIE extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer*. 2013;119(2):348-55.
56. Wei W, Wu P, Li L, Zhang ZH. Effectiveness of pegaspargase, gemcitabine, and oxaliplatin (P-GEMOX) chemotherapy combined with radiotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIIE, nasal-type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2017;22(6):320-9.
57. Kim SJ, Kim K, Kim BS, Kim CY, Suh C, Huh J, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD

- chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(35):6027-32.
58. Qi F, Chen B, Wang J, Lin X, Qi S, Yang J, et al. Upfront radiation is essential for high-risk early-stage extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: comparison of two sequential treatment modalities combining radiotherapy and GDP (gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin) in the modern era. *Leukemia & lymphoma*. 2019;60(11):2679-88.
  59. Yamaguchi M, Kita K, Miwa H, Nishii K, Oka K, Ohno T, et al. Frequent expression of P-glycoprotein/MDR1 by nasal T-cell lymphoma cells. *Cancer*. 1995;76(11):2351-6.
  60. Kim H, Jeong H, Yamaguchi M, Sohn I, Yoon SE, Byeon S, et al. Prediction and prevention of central nervous system relapse in patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Blood*. 2020;136(22):2548-56.
  61. Li X, Cui Y, Sun Z, Zhang L, Li L, Wang X, et al. DDGP versus SMILE in Newly Diagnosed Advanced Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Randomized Controlled, Multicenter, Open-label Study in China. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016.
  62. Yang L, Liu H, Xu XH, Wang XF, Huang HM, Shi WY, et al. Retrospective study of modified SMILE chemotherapy for advanced-stage, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T cell lymphoma, nasal type. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2013;30(4):720.
  63. Kim SJ, Park S, Kang ES, Choi JY, Lim DH, Ko YH, et al. Induction treatment with SMILE and consolidation with autologous stem cell transplantation for newly diagnosed stage IV extranodal natural killer/T-cell lymphoma patients. *Annals of hematology*. 2015;94(1):71-8.
  64. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015;92(1):11-31.
  65. Dearden C. Management of prolymphocytic leukemia. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2015;2015:361-7.
  66. Dearden CE, Khot A, Else M, Hamblin M, Grand E, Roy A, et al. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukemia: comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route. *Blood*. 2011;118(22):5799-802.
  67. Staber PB, Herling M, Bellido M, Jacobsen ED, Davids MS, Kadia TM, et al. Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood*. 2019;134(14):1132-43.

68. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3059-68.
69. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(5):571-8.
70. Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(11):1906-14.
71. Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, Jacobsen ED, Sharman JP, O'Connor OA, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood*. 2014;123(20):3095-100.
72. Lamarque M, Bossard C, Contejean A, Brice P, Parrens M, Le Gouill S, et al. Brentuximab vedotin in refractory or relapsed peripheral T-cell lymphomas: the French named patient program experience in 56 patients. *Haematologica*. 2016;101(3):e103-6.
73. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2017;130(25):2709-17.
74. Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, Brice P, Gopal A, Smith SE, et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *Journal of hematology & oncology*. 2014;7:24.
75. O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, Amengual JE, Deng C, Kalac M, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(2):257-66.
76. Beitinjaneh A, Saliba RM, Medeiros LJ, Turturro F, Rondon G, Korbling M, et al. Comparison of survival in patients with T cell lymphoma after autologous and allogeneic stem cell transplantation as a frontline strategy or in relapsed disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(5):855-9.
77. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, Shenkier T, Klasa R, Sehn LH, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(16):1970-6.

78. Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, Cartron G, Choufi B, Gyan E, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(1):104-10.
79. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, Fina M, Pellegrini C, Derenzini E, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010;21(4):860-3.
80. Pro B, Advani, R., Brice, P., Bartlett, N. L., Rosenblatt, J. D., Illidge, T., Matous, J., Ramchandern, R., Fanale, M. A., Connors, J. M., Wang, Y., Huebner, D., Kennedy, D. A., Shustov, A. R. . Four-Year Survival Data from an Ongoing Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma *Blood* 2014 124:3095; ed: *Blood*; 2014.
81. Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, Lundin J, MacDonald AP, Repp R, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood*. 2004;103(8):2920-4.
82. Lemonnier F, Dupuis J, Sujobert P, Tournillhac O, Cheminant M, Sarkozy C, et al. Treatment with 5-azacytidine induces a sustained response in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(21):2305-9.
83. Ruan J, Moskowitz A, Mehta-Shah N, Sokol L, Chen Z, Kotlov N, et al. Multicenter phase 2 study of oral azacitidine (CC-486) plus CHOP as initial treatment for PTCL. *Blood*. 2023;141(18):2194-205.
84. Chen MT, Fu XH, Huang H, Wang Z, Fang XJ, Yao YY, et al. Combination of crizotinib and chemotherapy in patients with relapsed or refractory anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive anaplastic large cell lymphoma (ALCL). *Leukemia & lymphoma*. 2021;62(3):571-80.
85. Huang H, Zhu J, Yao M, Kim TM, Yoon DH, Cho SG, et al. Daratumumab monotherapy for patients with relapsed or refractory natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: an open-label, single-arm, multicenter, phase 2 study. *Journal of hematology & oncology*. 2021;14(1):25.
86. Kwong YL, Chan TSY, Tan D, Kim SJ, Poon LM, Mow B, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase. *Blood*. 2017;129(17):2437-42.
87. Kim HK, Moon SM, Moon JH, Park JE, Byeon S, Kim WS. Complete remission in CD30-positive refractory extranodal NK/T-cell lymphoma with brentuximab vedotin. *Blood Res*. 2015;50(4):254-6.
88. Ellin F, Landstrom J, Jerkeman M, Relander T. Central nervous system relapse in peripheral T-cell lymphomas: a Swedish Lymphoma Registry study. *Blood*. 2015;126(1):36-41.

89. Brusamolino E, Rusconi C, Montalbetti L, Gargantini L, Uziel L, Pinotti G, et al. Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity. *Haematologica*. 2006;91(4):496-502.
90. Fallon MJ, Heck JN. Fatal Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis induced by allopurinol-rituximab-bendamustine therapy. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2015;21(5):388-92.
91. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *British journal of haematology*. 2010;149(4):578-86.
92. Rasmusson EM, Plantin L, Elmerstig E. 'Did they think I would understand all that on my own?' A questionnaire study about sexuality with Swedish cancer patients. *European journal of cancer care*. 2013;22(3):361-9.
93. Salama M, Anazodo A, Woodruff TK. Preserving fertility in female patients with hematological malignancies: a multidisciplinary oncofertility approach. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019;30(11):1760-75.
94. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer treatment reviews*. 2014;40(5):675-83.
95. Hovatta O. Cryopreservation and culture of human ovarian cortical tissue containing early follicles. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2004;113 Suppl 1:S50-4.
96. Kim SS, Donnez J, Barri P, Pellicer A, Patrizio P, Rosenwaks Z, et al. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2012;29(6):465-8.
97. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertility and sterility*. 2004;81(2):342-8.
98. van Casteren NJ, van Santbrink EJ, van Inzen W, Romijn JC, Dohle GR. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertility and sterility*. 2008;90(6):2245-50.
99. Hellbom M, Thomé B. Perspektiv på onkologisk vård. Lund: Studentlitteratur; 2011.
100. Liu L, He X, Feng L. Exercise on quality of life and cancer-related fatigue for lymphoma survivors: a systematic review and meta-analysis. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2019;27(11):4069-82.

101. Vermaete N, Wolter P, Verhoef G, Gosselink R. Physical activity and physical fitness in lymphoma patients before, during, and after chemotherapy: a prospective longitudinal study. *Annals of hematology*. 2014;93(3):411-24.
102. Vermaete N, Wolter P, Verhoef G, Gosselink R. Physical activity, physical fitness and the effect of exercise training interventions in lymphoma patients: a systematic review. *Annals of hematology*. 2013;92(8):1007-21.
103. Baudino B, D'Agata F, Caroppo P, Castellano G, Cauda S, Manfredi M, et al. The chemotherapy long-term effect on cognitive functions and brain metabolism in lymphoma patients. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the So.* 2012;56(6):559-68.
104. Krolak D, Collins B, Weiss L, Harris C, Van der Jagt R. Cognitive function and its relationship to other psychosocial factors in lymphoma survivors. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2017;25(3):905-13.
105. Sjövall K. Patienters perspektiv och upplevelser av cancersjukdom och cancervård. In: Thomé B. HM, editor. *Perspektiv på onkologisk vård*. Lund: Studentlitteratur; 2011. p. 131-48.
106. Wang SS, Flowers CR, Kadin ME, Chang ET, Hughes AM, Ansell SM, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for peripheral T-cell lymphomas: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2014;2014(48):66-75.
107. Murphy F, Kroll ME, Pirie K, Reeves G, Green J, Beral V. Body size in relation to incidence of subtypes of haematological malignancy in the prospective Million Women Study. *British journal of cancer*. 2013;108(11):2390-8.
108. Delabie J, Holte H, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Savage KJ, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the international peripheral T-cell lymphoma project. *Blood*. 2011;118(1):148-55.
109. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(2):153-62.
110. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*. 2006;13(3):300-7.
111. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant



- radiotherapy for breast cancer. *Breast* (Edinburgh, Scotland). 2013;22(5):634-8.
112. Prochazka M, Granath F, Ekbom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2002;38(11):1520-5.
113. Jaggi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer*. 2007;109(4):650-7.
114. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(3):392-8.
115. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(3):367-71.
116. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . *Läkartidningen*. 2005:102.
117. Malekzadeh F, et al. Naturläkemedel och hormonpreparat - potentiell risk för bröstcancerpatienter 2005:102.
118. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *British journal of anaesthesia*. 2009;102(3):297-306.
119. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(11):1732-41.
120. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. *Journal of general internal medicine*. 2011;26(2):162-9.

## KAPITEL 24

# Förslag på fördjupning

ESMO:s riktlinjer för behandling av T-cellslymfom:

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

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

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site)





## KAPITEL 25

# Vårdprogramgruppen

### 25.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

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

### 25.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Fredrik Ellin, ordförande, med.dr, överläkare, hematolog, Medicinkliniken, Länssjukhuset i Kalmar, RCC Sydöst

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

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

Christina Goldkuhl, överläkare, onkolog, Onkolog- och hematologkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, RCC Väst

Catharina Lewerin, docent, överläkare, hematolog, Sektionen för hematologi- och koagulation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, RCC Väst

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

Daniel Molin, docent, överläkare, onkolog, Sektionen för onkologi, VO BOT, Akademiska sjukhuset, Uppsala, RCC Uppsala-Örebro

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

Claes Karlsson, överläkare, Medicinsk enhet hematologi, onkolog, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, RCC Stockholm Gotland

Anders Österborg, professor, överläkare, onkolog, Medicinsk enhet hematologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, RCC Stockholm Gotland

### **25.3 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen**

Följande personer har medverkat till tidigare versioner av vårdprogrammet:

Hans Hagberg, Hanna Hellberg.

### **25.4 Jäv och andra bindningar**

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

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

### **25.5 Vårdprogrammets förankring**

Vårdprogrammet har reviderats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Fredrik Ellin till vårdprogramgruppens ordförande. Ändringarna i denna version, 2.1, bedömdes kunna genomföras utan remissrunda med förankring i NAC-gruppen och fastställande av RCC i samverkan.

Föregående version, 2.0, gick på remissrunda till regionernas linjeorganisationer för kommentarer kring organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till profession och patientföreningar.



## BILAGA 1

# Kvalitetsdokument för patologi

## Utskärningsanvisningar och hantering av prover på laboratorium

- Notera materialets omfattning – storlek och form.
- Tumörvävnad/lymfkörtel delas och imprintpreparat görs från färsk snittyta.
- Relevant material fördelas för:
  - 1. Morfologisk undersökning. Observera att vävnadsstycken tjockare än 3 mm blir dåligt fixerade eftersom de läggs över natten i neutral buffrad 10 % formalinlösning. Erfarenhetsmässigt fungerar immunhistokemi bäst på knappt centimeterstora bitar.
  - 2. Flödescytometri (oftast relevant).
  - 3. Eventuella molekyärgenetiska undersökningar.
  - 4. Nedfrysning i biobank för framtida analyser (enligt lokala biobankens rekommendationer).
- Ofixerad mjälte med primär lymfomfrågeställning snittas upp i tunna (0.5–1 cm) skivor. Material för flödescytometri, molekyärgenetik och biobankning tas tillvara före fixering. Synliga hårdformiga förändringar och representativa bitar skärs ut och fixeras separat och hanteras som under punkt 1.
- Lymfomsuspekta förändringar i andra organ bör skäras ut och fixeras separat som under punkt 1.
- Vid cytomorfologisk misstanke om bröstimplantatsassocierat anaplastiskt storcelligt lymfom (BIA-ALCL) bör denna bekräftas med immunfenotypning (CD30) med flödescytometrisk teknik och/eller immuncytokemisk analys på cellblock alternativt cytospinpreparat från seromvätska. Observera att immunfenotypning är av begränsat värde i avsaknad av cytomorfologiska fynd; aktiverade benigna lymfocyter är ofta CD30-positiva.
- Angående operationspreparat med misstanke på BIA-ALCL är dessa vanligen inte associerade med makroskopisk påvisbara solida tumörhårdar,

men kan finnas i koagelliknande strukturer i anslutning till kapseln. I litteraturen finns inga generella rekommendationer avseende lämpligt antal snitt från kapselvävnaden, men förtjockade och indurerade områden bör alltid undersökas noggrant med ett större antal snitt för mikroskopisk undersökning. Kapselvävnaden bör spännas upp på en plan yta, preparatytan bör tuschas och hela preparatet bör formalinfixeras innan prover tas för histologisk undersökning (se review artikel Quesada et al i referenslistan). Rekommendation för gradering av tumörinfiltrationsgrad finns publicerade (se Clemens et al i referenslistan).

## Analys

- Paraffinbäddat material snittas med en tjocklek på 2–3  $\mu$ .
- Paraffinbäddade snitt färgas med htx-eosin och vid behov Giemsa samt retikelfärgning.
- Paraffinbäddat material kan med fördel användas för immunhistokemi, molekulärgenetiska analyser, in situ-hybridisering för EBV och för FISH.
- Cytologiskt material färgas enligt May-Grünwald-Giemsa (lufttorkade utstryk).
- De diagnostiska kriterierna enligt WHO-klassifikationen baseras på histomorfologiska kriterier i kombination med immunfenotypningsresultat, klinisk bild och molekulärgenetisk analys.
- I flertalet fall ger flödescytometrisk analys av antigenuttryck och immunhistokemisk färgning av snittat material ekvivalenta resultat och ger upplysning om en tumörs cellinjetillhörighet och uttryck av diagnosassocierad fenotyp. B-cellsklonalitet avgörs oftast bättre med flödescytometrisk färgning av kappa och lambda eller PCR än med immunhistokemisk färgning.
- Resultat av flödescytometri eller immunfärgning ska tolkas med kännedom om den morfologiska och kliniska bilden.
- Aktuell WHO-klassifikation ska följas.

## Information i remissens svarsdel

### A. Makroskopiska fynd

Materialets storlek anges och beskrivs och särskilda makroskopiska fynd noteras.



## B. Mikroskopiutlåtande

### Ange om materialet är undermåligt för diagnostik

- Lesionens mikroskopiska struktur beskrivs: cellstorlek, förekommande celltyper, cellmorfologi, diffust/nodulärt/follikulärt växtmönster, förekomst av fibros och nekros, kärlförekomst.
- Om materialets kvalitet eller mängd inte tillåter en diagnos enl. WHO anges om ett B- eller T-cellslymfom respektive indolent eller aggressivt lymfom föreligger med särskilt hänsynstagande till proliferationsgrad (Ki 67 %).
- Vid indolent lymfom ska tecken till transformation uteslutas.
- Vid aggressivt lymfom bedöms om en lågmalign komponent föreligger och om den högproliferativa komponenten i så fall utgör en transformation.
- Resultat av eventuella molekylärgenetiska undersökningar (FISH, PCR).

## Koder och beteckningar

Se bilaga SNOMED lathund hematopatologi 2019.

## Kvalitetsarbete för patologin

Se [SvFP:s hemsida KVASt](#).

## BILAGA 2

# Bedömning av allmän- tillståndet (performance status)

WHO	
Asymtomatisk – klarar normal aktivitet utan restriktioner	0
Klarar inte fysiskt ansträngande arbete. Helt uppegående.	1
Klarar egenvård, men inte arbete. Uppegående mer än halva dagen.	2
Klarar delvis egenvård. Säng- eller rullstolsbunden mer än halva dagen.	3
Klarar inte egenvård. Helt säng- eller rullstolsbunden.	4
Död	5

Karnofsky	
100	Asymtomatisk
90	Klarar normal aktivitet. Milda sjukdomssymtom.
80	Klarar med svårighet normal aktivitet. Måttliga symtom.
70	Klarar egenvård, men inte normal aktivitet.
60	Klarar det mesta av egenvård med viss hjälp.
50	Behöver betydande hjälp och omvårdnad.
40	Kräver särskild omvårdnad, uttalad funktionsinskränkning.
30	Kräver sjukhusvård, men är inte kritiskt sjuk.
20	Sjukhusvårdad, kräver aktiv vård/ behandling.
10	Döende
0	Död



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