

Priporočila za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi

Reccomendations for diagnosis and treatment of patients with malignant lymphoma

Jezeršek Novakovič Barbara¹, Boltežar Lučka¹, Gašljevič Gorana¹, Grčar Kuzmanov Biljana¹, Jagodic Monika¹, Južnič Šetina Tanja¹, Kloboves Prevodnik Veronika¹, Kos Gregor¹, Miljković Milica¹, Pahole Jana¹, Rožman Samo¹, Rugelj Urška¹, Skoblar Vidmar Marija¹, Smrdel Uroš¹, Štrbac Daniela¹, Toplak Miha¹, Zdravec Zaletel Lorna¹, Dolenc Voljč Mateja²

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Dermatološka klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: prof. dr. Barbara Jezeršek Novakovič, dr. med

E-mail: bjezersek@onko-i.si

Poslano / Received: 4.2.2022

Sprejeto / Accepted: 24.2.2022

doi:10.25670/oi2022-005on

UVOD

Maligni limfomi ali z drugim izrazom limfoidne novotvorbe so heterogena skupina novotvorb, ki nastanejo zaradi nenadzorovanega razraščanja celic limfatičnega tkiva. So klonske bolezni, ki nastanejo z maligno preobrazbo ene celice limfatične vrste B, T ali NK. Glede na izvor maligne celice, histološko sliko, klinično sliko, potek in prognozo delimo maligne limfome na:

- Hodgkinov limfom (HL)
- NeHodgkinove limfome (NHL)

Maligni limfomi predstavljajo približno 2.5% do 6% vseh malignomov. Nekoliko pogosteje se pojavljajo pri moških - v letu 2018 je v Sloveniji zbolelo 437 moških in 350 žensk. Incidenca NHL in HL se razlikuje glede na geografsko razporeditev, groba incidenčna stopnja v Sloveniji za zrele NHL v letu 2018 je bila 21.9/100000 pri moških in 19.0/100000 pri ženskah, za HL pa 2.1/100000 pri moških in 2.8/100000 pri ženskah. Incidenca NHL narašča eksponentno s starostjo med 20. in 79. letom, incidenca HL pa doseže prvi vrh med 15. do 34. letom in drugega po 50. letu. Letno obravnavamo v Sloveniji že skoraj 800 bolnikov z novoodkritimi limfoidnimi novotvorbami, incidenca zbolevanja narašča (predvsem NHL). Po podatkih Registra raka za Republiko Slovenijo so v letu 2018 limfoidne novotvorbe predstavljale približno 4.9% vseh novoodkritih malignomov,

to leto je zbolelo 717 bolnikov za zreliimi limfomi B in limfomi T, 19 bolnikov za akutnimi limfoblastnimi levkemijami/limfoblastnimi limfomi, za HL je zbolelo 51 bolnikov.

Etiologija ostaja neznana pri večini oblik malignih limfomov, pri nekaterih podtipih obstaja vzročna povezava z virusnimi okužbami (Ebstein Barrov virus, humani T limfocitotropni virus 1, humani herpes virus 8, hepatitis C virus) oziroma z bakterijskimi okužbami (*Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi*). Pogosteje se pojavljajo pri bolnikih s pomanjkljivo imunsko odzivnostjo (prirojeno ali pridobljeno - kot npr. pri okužbi s HIV ali ob imunosupresivni terapiji).

Sum na maligni limfom lahko pri bolniku postavimo s citološko preiskavo materiala odvzetega s tankoigelno aspiracijsko biopsijo povečanih bezgavk ali drugih tkiv (npr. povečane tonzile, retroperitonealnega tumorja, infiltrata v vranici,...), za dokončno potrditev diagnoze in opredelitev tipa limfoma (po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije) pa je nujna histološka preiskava (vključno z imunohistokemičnimi in po potrebi molekularno biološkimi/genetskimi preiskavami) v celoti odstranjene bezgavke oz. reprezentativnega vzorca obolelega organa, ki jo mora opraviti izkušen hematopatolog. Presejalnih preiskav na področju malignih limfomov (z izjemo že omenjene diagnostične citološke punkcije povečanih bezgavk) ni.

2. KLASIFIKACIJA LIMFOIDNIH NOVOTVORB SZO (POSODOBLJENA 2016)

2.1. LIMFOMI NEZRELIH LIMFOCITOV B

- Limfoblastna levkemija/limfom B, brez drugih oznak
- Limfoblastna levkemija/limfom B z rekurentnimi citogenetskimi anomalijami
- Limfoblastna levkemija/limfom B s t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1
- Limfoblastna levkemija/limfom B s t(v;11q23.3); prerazporeditev KMT2A
- Limfoblastna levkemija/limfom B s t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1
- Limfoblastna levkemija/limfom B s hiperdiploidnostjo
- Limfoblastna levkemija/limfom B s hipodiploidnostjo
- Limfoblastna levkemija/limfom B s t(5;14)(q31.1;q32.3); IL3-IGH
- Limfoblastna levkemija/limfom B s t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1
- Limfoblastna levkemija/limfom B podobna/podoben BCR-ABL1
- Limfoblastna levkemija/limfom B z iAMP21

2.2. LIMFOMI ZRELIH LIMFOCITOV B

- Kronična limfocitna levkemija B/drobnocelični limfocitni limfom
- Monoklonalna limfocitoza B*
- Prolimfocitna levkemija B
- Limfom obrobni celic vranice (splenični limfom marginalne cone)
- Dlakastocelična levkemija
- Neklasificiran splenični limfom/levkemija B
 - *Difuzni drobnocelični B-celični limfom rdeče pulpe*
 - *VARIANTNA DLKASTOCELIČNA LEVKEMIJA*
- Limfoplazmacitni limfom
 - Waldenstroemova makroglobulinemija
- Monoklonalna gamopatija neznanega pomena, IgM*
- Bolezen težkih verig μ
- Bolezen težkih verig γ
- Bolezen težkih verig α
- Monoklonalna gamopatija neznanega pomena IgG/IgA*
- Plazmocitom
 - Solitarni plazmocitom
 - Ekstraosalni plazmocitom
- Plazmacelične neoplazme povezane s paraneoplastičnimi sindromi
 - POEMS sindrom
 - TEMPI sindrom
- Bolezen odlaganja monoklonskih imunoglobulinov*
 - Primarna amiloidoza
 - bolezen odlaganja lahkih in težkih verig

- Ekstranodalni limfom marginalne cone /MALTom
- Nodalni limfom marginalne cone
 - *Nodalni limfom marginalne cone, pediatrični*
- Folikularni limfom
 - Folikularna novotvorba in situ*
 - Folikularni limfom, duodenalni tip*
 - Testikularni folikularni limfom
- Folikularni limfom, pediatrični tip*
- *Velikocelični limfom limfocitov B s preureditvijo IRF4**
- Primarni kožni limfom folikularnih centrov
- Limfom plaščnih celic
 - In situ novotvorba plaščnih limfocitov*
- Difuzni velikocelični limfom B, brez drugih oznak
 - Tipa B-celičnega profila germinalnega centra*
 - Tipa aktiviranih limfocitov B*
- Velikocelični limfom B s presežkom limfocitov T
- Primarni difuzni velikocelični limfom B centralnega živčevja
- Primarni kožni difuzni velikocelični limfom B noge
- EBV pozitivni velikocelični limfom B*
- *EBV pozitivni mukokutani ulkus**
- Difuzni velikocelični limfom B povezan s kroničnim vnetjem
- Velikocelični limfom B, tipa limfoidne granulomatoze
- Primarni mediastinalni (timični) velikocelični limfom B
- Intravaskularni velikocelični limfom B
- ALK pozitivni velikocelični limfom B
- Plazmablastni limfom
- Primarni efuzijski limfom
- *HHV8 pozitivni difuzni velikocelični limfom B, brez drugih oznak**
- Burkitt-ov limfom
- *Burkittov limfomu podoben limfom z aberacijo 11q**
- Visokomaligni limfom celic B z Myc in Bcl2 in/ali Bcl6 preureditvijo (double hit in triple hit limfomi)*
- Visokomaligni limfom B, brez drugih oznak*
- Neklasificiran limfom B, mejni primer med difuznim velikoceličnim limfomom B in klasičnim Hodgkinovim limfomom*

2.3. LIMFOMI NEZRELIH LIMFOCITOV T

- Limfoblastna levkemija z zgodnjimi prekurzorji celic T
- Limfoblastna levkemija celic NK

2.4. LIMFOMI ZRELIH LIMFOCITOV T IN NK

- Prolimfocitna levkemija T
- Levkemija velikih granuliranih limfocitov T
- *Kronične limfoproliferativne bolezni limfocitov NK*
- Agresivna levkemija celic NK

- Sistemski EBV pozitivni T limfom otrok*
- Hidroi vakciniforme (hydroa vacciniforme) podobna limfoproliferativna bolezen*
- Levkemija/limfom T odraslih
- Ekstranodalni limfom NK/T celic, nazalni
- Limfom T povezan z enteropatijo
- Monomorfní epiteliotropni črevesni limfom T*
- *Indolentna T celična limfoproliferativna bolezen prebavnega sistema**
- Hepatosplenični limfom T
- Podkožni panikulitisu podoben limfom T
- Fungoidna mikoza
- Sezaryev sindrom
- Primarne kožne CD30 pozitivne limfoproliferativne bolezni
 - Limfomatoidna papuloza
 - Primarni kožni anaplastični velikocelični limfom
- Primarni kožni γδ limfom T
- *Primarni kožni CD8 pozitivni epidermotropni citotoksični limfom T*
- *Primarni kožni akralni CD8 pozitivni limfom T**
- *Primarna kožna CD4 pozitivna limfoproliferativna bolezen drobnih/srednje velikih limfocitov T**
- Periferni limfom T brez drugih oznak
- Angioimunoblastni limfom T
- Folikularni limfom T*
- *Nodalni periferni limfom T s fenotipom folikularnih pomočniških limfocitov**
- Anaplastični velikocelični limfom, ALK pozitiven
- Anaplastični velikocelični limfom, ALK negativen*
- Anaplastični velikocelični limfom povezan z vsadkom v dojki*

2.5. HODGKINOV LIMFOM

- Nodularna limfocitna predominanca
- Klasični Hodgkinov limfom
 - Z limfociti bogat
 - Mešanocelični tip
 - Tip nodularne skleroze
 - Tip limfocitne deplecije

2.6. POSTTRANSPLANTACIJSKE LIMFOPROLIFERATIVNE BOLEZNI – PTLD

- Plazmacitna hiperplazija PTLD
- PTLD tipa infekcijske mononukleoze
- *Floridna folikularna hiperplazija PTLD**
- Polimorfna PTLD
- Monomorfna PTLD (limfocitov B in T/NK)
- Klasični Hodgkin limfom PTLD

2.7. NOVOTVORBE HISTIOCITOV IN DENDRITIČNIH CELIC

- Histiocitni sarkom
- Histiocitoza Langerhansovh celic
- Sarkom Langerhansovih celic
- Tumor nespecificiranih dendritičnih celic
- Sarkom interdigitatnih dendritičnih celic
- Sarkom folikularnih dendritičnih celic
- Tumor fibroblastnih retikularnih celic
- Diseminirani juvenilni ksantogranulom
- Erdheim-Chesterjeva bolezen*

Opomba:

Z* so označene spremembe glede na klasifikacijo iz 2008 (npr. sprememba naziva, dodane entitete in podobno).

S poševno pisavo so označene začasne entitete (zaenkrat so vključene v klasifikaciji, s časom bo jasno ali bodo to dokončne entitete).

3. PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKU Z NOVOODKRITIM MALIGNIM LIMFOMOM

Primarna diagnostika pri bolniku z novoodkritim malignim limfomom vključuje poleg natančne anamneze in kliničnega pregleda naslednje preiskave:

3.1. KRVNE PREISKAVE:

- hemogram z diferencialno belo krvno sliko;
- hitrost sedimentacije eritrocitov;
- biokemične preiskave (dušični retenti, jetrni encimi, laktatna dehidrogenaza,..);
- proteinogram;
- nekatere mikrobiološke preiskave (serološke preiskave za hepatitis B, C, HIV, kvantiferonski test);
- beta 2 mikroglobulin*;
- imunofenotipizacija limfocitov periferne krvi*

3.2. SLIKOVNE PREISKAVE:

- računalniško tomografska preiskava vratu (in obnosnih votlin), prsnega koša in trebuha z medenico s kontrastom in brez njega z rezi v 0.5 do 1 cm razmikih* - je preiskava izbora za limfome, ki ne kopičijo fluorodeoksiglukoze – kronična limfatična levkemija/drobnocelični limfocitni limfom, limfomi marginalne cone, limfoplazmacitni limfom, fungoidna mikoza – vendar lahko glede na klinično situacijo opravimo tudi manj natančne preiskave, npr. pri kronični limfatični levkemiji ob prvi prezentaciji bolezni;
- rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah;
- ultrazvočna preiskava trebuha*;
- ultrazvočna preiskava perifernih bezgavk*;
- magnetno resonančna preiskava* (primarni limfomi CŽS, dodatna diagnostika lezij v jetrih in skeletu);
- skeletna diagnostika*

3.3. IZOTOPNE PREISKAVE:

- pozitronska emisijska tomografija kombinirana z računalniško tomografsko preiskavo* - je preiskava izbora za Hodgkinove limfome in zrele limfome B in T, ki kopičijo fluorodeoksiglukoza;
- scintigrafija skeleta*

3.4. CITOPATOLOŠKA IN HISTOLOŠKA PREISKAVA

- vzorcev bezgavk (obvezna je histološka preiskava celotne bezgavke) oz. obolelega organa ter vzorca kostnega mozga;
- imunofenotipizacija limfoidnih celic kostnega mozga*;
- citopatološki pregled cerebrospinalne tekočine v primeru suma na limfomsko infiltracijo v ČŽS (bodisi možganskih ovojnic ali parenhima) ali pri limfomih z visokim tveganjem za razsoj v ČŽS*;
- citopatološka preiskava plevralnega ali perikardialnega izliva oziroma peritonealne tekočine*

3.5. MOLEKULARNO BIOLOŠKE PREISKAVE*

- določanje translokacije 14/18 pri folikularnem limfomu in določanje translokacije 11/14 pri limfomu plaščnih celic iz punktata bezgavk, kostnega mozga ali izjemoma iz periferne krvi;
- določanje translokacije 11/18 pri MALT limfomu želodca iz biopsij želodca;
- citogenetske preiskave pri bolnikih s KLL/drobnoceličnim limfocitnim limfomom: del 13q, del 11q, trisomija 12, del 17p, določanje mutacijskega statusa variabilnega dela težkih verig imunoglobulinov (IGHV) (metodologija FISH), mutacijska analiza gena T53 – ob levkocitozi v periferni krvi iz periferne krvi, sicer iz punktata kostnega mozga;
- določanje translokacije genov bcl2, bcl6 in c-myc pri visokomalignih limfomih B, ki so GCB tipa, >40% celic je imunohistokemično c-myc pozitivnih ali kažejo blastoidno morfologijo;
- določanje translokacije gena ALK pri anaplastičnem velikoceličnem limfomu in ALK pozitivnem velikoceličnem limfomu B;
- določanje preureditve gena IRF4 pri sumu na velikocelični limfom B s preureditvijo IRF4;
- določanje delecije Ip39 pri sumu na difuzni tip folikularnega limfoma;
- določanje DUSP22-IRF4 translokacije t(6p25.3;7q23) pri ALK negativnem anaplastičnem velikoceličnem limfomu in limfomatoidni papulozi;
- določanje BRAF V600E mutacije pri dlakastocelični levkemiji in Erdheim Chesterjevi boleznii;
- določanje aberacij 11q kromosoma pri limfomu, ki je podoben Burkitt-ovem limfomu in je negativen za c-myc translokacijo;
- določanje mutacij posameznih genov in genskih fuzij, ki niso specifične za posamezno limfomsko entiteto, vendar v sklopu z ostalimi diagnostičnimi parametri (klinična prezentacija, morfologija, imunofenotip) govorijo bolj v prid določeni entiteti (npr. MYD88, TET, IDH2, DNMT3A, ITK-SYK, CTLA4-CD28,...), ko je le-to potrebno zaradi zdravljenja ali nujno potrebno kot prognostični marker

Opomba:

določene preiskave, ki jih ne opravljamo na Oddelkih za patologijo in molekularno diagnostiko na Onkološkem inštitutu Ljubljana, bomo po potrebi opravili v drugih ustanovah npr. Hematološkem laboratoriju UKC Ljubljana, Univerzitetni kliniki Basel itd.

Glej tudi poglavje 4.2.6. Molekularno biološke metode v diagnostiki malignih limfomov

3.6. PREGLED PRI OTORINOLARINGOLOGU*

3.7. ENDOSKOPSKE PREISKAVE

- glede na lokalizacijo bolezni:
- gastro-, entero-, kolonoskopija*;
- epifaringoskopija*;
- sinusoskopija*;
- bronhoskopija*;
- mediastinoskopija*;
- endoskopski ultrazvok*

3.8. FUNKCIJSKE PREISKAVE

- preiskave pljučne funkcije (spirometrija z določanjem difuzije za CO) pred začetkom zdravljenja Hodgkinovega limfoma;
- ehokardiografija ali izotopna ventrikulografija za oceno srčne funkcije (vsi bolniki s Hodgkinovim limfomom in tisti z zreli limfomi B in T, pri katerih je načrtovano zdravljenje z antraciklini)
- EKG

* preiskava indicirana glede na lokalizacijo in tip bolezni

Indikacije za PET-CT preiskave:

- v sklopu preiskav za zamejitev bolezni pri vseh bolnikih s prvo prezentacijo Hodgkinovega limfoma in velikoceličnega B mediastinalnega limfoma (ločeno bolnik opravi tudi CT vratu, prsnega koša in trebuha s kontrastom)
- v sklopu preiskav za zamejitev bolezni pri vseh bolnikih s prvo prezentacijo ostalih limfomov, ki kopičijo fluorodeoksiglukoza – difuznega velikoceličnega limfoma B, folikularnih limfomov vseh gradusov, limfoma plaščnih celic, perifernih limfomov T (vključuje diagnostični CT)
- v sklopu preiskav za zamejitev bolezni pri vseh bolnikih s ponovitvijo Hodgkinovega limfoma (ločeno bolnik opravi tudi CT vratu, prsnega koša in trebuha s kontrastom) in ostalih limfomov, ki kopičijo fluorodeoksiglukoza (vključuje diagnostični CT)
- za oceno remisije po 2. ciklusu ABVD pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija I. in II.A brez neugodnih in z neugodnimi napovednimi dejavniki zaradi odločitve o nadaljnjih 2 ciklusi kemoterapije (BEACOPP eskalirani ob DS ≥ 4, ABVD ob DS 1 do 3) oziroma odločitve o zaključku kemoterapije
- za oceno remisije po 2. ciklusu BEACOPP eskalirani pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki, III in IV zaradi odločitve o

nadaljnjih 2 (DS 1 do 3) ali 4 (DS \geq 4) ciklusih BEACOPP eskalirani

- za oceno učinka zdravljenja pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki, III in IV in bolnikih z velikoceličnim B mediastinalnim limfomom (posebej bolnik opravi CT tistega predela, kjer je bila izhodiščno lokalizacija limfoma), za oceno učinka zdravljenja vseh stadijev limfomov, ki kopičijo fluorodeoksiglukozo po zaključku kemoterapije – vključuje diagnostični CT, ki pa se ga ne odčitava rutinsko, temveč glede na klinično situacijo in služi predvsem za primerjavo s kasnejšimi CT v sklopu sledenja
- za oceno učinka zdravljenja po zaključku konvencionalne/visokodozne terapije pri bolnikih s ponovitvijo Hodgkinovega limfoma – obvezno pred avtologno transplantacijo, kjer ima prognostičen pomen
- za oceno učinka konvencionalnega zdravljenja 2. ali kasnejšega reda pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim difuznim velikoceličnim limfomom B, visokomalignim limfomom B ali difuznim velikoceličnim limfomom B nastalim iz folikularnega limfoma pred napotitvijo na CART terapijo in za sledenje remisije po CART terapiji
- v poštev prihaja tudi pri kutanih limfomih, kjer sicer ne pokaže kožnih lezij, prikaže pa dobro diseminacijo v bezgavke in visceralne organe

Opombe:

PET-CT preiskavo za oceno učinka zdravljenja pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija I in II.A brez neugodnih napovednih dejavnikov (prvo zdravljenje) izbirno lahko opustimo –

evaluacijo v tem primeru opravimo samo s CT preiskavo ali UZ preiskavo (glede na primarne lokalizacije limfoma).

Pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom, ki imajo opravljeno izhodiščno PET-CT preiskavo, je sam izvid PET-CT dovolj senzitiven in tako punkcija in biopsija kostnega mozga nista indicirani. Kadar izhodiščna PET-CT preiskava pokaže prizadetost kosti ali kostnega mozga pri bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B, punkcija in biopsija kostnega mozga nista potrebni, opravimo ju v primeru, če PET-CT preiskava ne pokaže prizadetosti kostnega mozga.

Izvid PET-CT preiskav za oceno odgovora na zdravljenje mora biti v skladu s 5-točkovno Deauvillovo skalo, kar mora biti navedeno tudi v zaključku PET-CT izvida.

Po opravljenih preiskavah bolnika zdravimo glede na ugotovljeni tip bolezni, njeno razširjenost (klinični stadij bolezni) in bolnikovo splošno stanje, upoštevamo morebitne prognostične kazalce.

Določitev kliničnega stadija bolezni:

Stadij I: prizadeto eno področje bezgavk (I) ali omejeno prizadet en nelimfatičen organ ali tkivo (I.E);

Stadij II: prizadeti sta dve ali več skupin bezgavk na isti strani prepone (II) ali omejeno prizadet en nelimfatičen organ ali tkivo in ena ali več skupin bezgavk na isti strani prepone (II.E);

Stadij III: obolele so bezgavke nad in pod prepono (III), lahko je sočasno omejeno prizadet en nelimfatičen organ ali tkivo (III.E) ali vranica (III.S) ali oboje (III.E.S);

Stadij IV: difuzno ali diseminirano prizadet eden ali več nelimfatičnih organov samostojno ali skupaj z bezgavkami.

Tabela 1: Preglednica radioloških preiskav za zamejitev bolezni, oceno odgovora na zdravljenje in sledenje bolezni glede na tip limfoma. Odgovor na zdravljenje ocenjujemo v skladu z Lugano klasifikacijo 2014, izjemoma z RECIL kriteriji.

Tip limfoma	Izhodiščne zamejitvene preiskave	Preiskave za oceno učinka	Preiskave za sledenje
Hodgkinov limfom, primarni mediastinalni limfom	PET-CT* in CT* vratu, prsnega koša, trebuha	PET-CT in CT tistega predela, kjer je bila izhodiščno lokalizacija limfoma**	CT tistega predela, kjer je bila izhodiščno lokalizacija limfoma 3 do 6 mesecev po zdravljenju, opcijsko 12 mesecev za PML, nato glede na klinično sliko
Difuzni velikocelični B limfom in ostali agresivni limfomi, ki kopičijo FDG, limfom plaščnih celic, folikularni limfom, periferni limfom T	PET-dCT* -dCT se odčita samo v primeru, da iz izvida PET preiskave ni možno nedvoumno določiti izhodiščnih lokalizacij limfoma	PET-dCT -dCT se odčita samo v primeru, da iz izvida PET preiskave ni možno nedvoumno opredeliti odgovora na zdravljenje (DS4, DS5, DSX), sicer služi za kasnejše sledenje	CT tistega predela, kjer je bila izhodiščno lokalizacija limfoma 3 do 6 mesecev po zdravljenju, ter 12 mesecev za agresivne limfome, nato glede na klinično sliko***
KLL, limfoplazmatični limfom, marginalnocelični limfom in ostali limfomi, ki ne kopičijo FDG	CT vratu, prsnega koša, trebuha****	CT tistega predela, kjer je bila izhodiščno lokalizacija limfoma	Rutinske CT preiskave niso indicirane, sledenje z UZ in RTG pc

*PET-CT – PET preiskava s FDG in CT brez jodnega kontrasta
 PET-dCT – PET preiskava s FDG in CT z jodnim kontrastom
 CT – CT z jodnim kontrastom

**izjema - za oceno učinka zdravljenja pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija I in II.A brez neugodnih napovednih dejavnikov lahko PET-CT preiskavo izbirno opustimo – evaluacijo v tem primeru opravimo samo s CT preiskavo ali UZ preiskavo (glede na primarne lokalizacije limfoma)

***za indolentne limfome lahko sledenje z UZ in RTG pc

**** glede na klinično situacijo lahko opravimo tudi manj natančne preiskave, npr. pri kronični limfatični levkemiji ob prvi prezentaciji bolezni, vendar pred uvedbo zdravljenja CT

Dodatne oznake:

- A – brez splošnih (B) simptomov
 B – prisotni splošni (B) simptomi
 X – velika tumorska masa

Ocena bolnikovega splošnega stanja (WHO):

- 0 - bolnik opravlja vse običajne aktivnosti brez omejitev;**
1 - bolnik ni sposoben težjih fizičnih obremenitev, vendar je pokreten in lahko opravlja lažja dela;
2 - bolnik je pokreten in lahko skrbi sam zase, vendar ne zmore nikakršnega dela; pokonci je več kot polovico dneva;
3 - bolnik je le omejeno sposoben skrbeti sam zase; vezan je na stol ali posteljo več kot polovico dneva;
4 - bolnik je popolnoma nesposoben skrbeti sam zase; v celoti je vezan na stol ali posteljo.

Pri vseh bolnikih z agresivnimi NHL določimo ob uvedbi prvega zdravljenja mednarodni prognostični indeks – t.j. **IPI**.

Pri vseh bolnikih s folikularnim limfomom določimo prognostični indeks **FLIPI 1** ob uvedbi zdravljenja.

Pri bolnikih z limfomom plaščnih celic določimo ob uvedbi zdravljenja prognostični indeks **MPII**.

4. VLOGA CITOPATOLOŠKIH IN HISTOLOŠKIH PREISKAV V DIAGNOSTIKI MALIGNIH LIMFOMOV**4.1. CITOPATOLOŠKE PREISKAVE**

Tako kot v histologiji je tudi v citopatologiji zanesljiva diagnoza limfomov možna le na osnovi kliničnih podatkov, mikroskopskega pregleda celičnega vzorca ter dodatnih imunofenotipskih in molekularno-bioloških analiz. Mikroskopski pregled celičnega vzorca danes ne zadošča niti za zanesljivo razlikovanje med reaktivnimi limfocitnimi proliferacijami in limfomom niti za klasificiranje limfomov. Zato je rutinska uporaba dodatnih imunofenotipskih analiz, ki jih praviloma napravimo z pretočnim citometrom, obvezna. Molekularne analize zaenkrat uporabljamo le v posebnih primerih.

4.1.1. NAMEN CITOPATOLOŠKE PREISKAVE

S citopatološko preiskavo zanesljivo, hitro in na za bolnika prijazen in ne preveč obremenjujoč način postavimo zanesljivo diagnozo limfoma in dobimo tiste podatke, ki so pomembni za nadaljevanje in usmerjanje diagnostičnega postopka, načrtovanje zdravljenja in spremljanje uspeha zdravljenja. Glavni namen citopatološke preiskave je:

- ugotoviti, ali gre za **reaktivno limfocitno proliferacijo** ali za **limfom** ter čimbolj natančno opredeliti, za katero **vrsto limfoma** gre;
- določiti **prognostične in prediktivne dejavnike**, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja;
- določiti **imunofenotipske in molekularne značilnosti limfomskih celic**, ki so pomembne za detekcijo minimalnega ostanka bolezni;
- skupaj s histološko preiskavo **opredeliti patološke procese** v kostnem mozgu.

4.1.1.1. VLOGA CITOPATOLOŠKE PREISKAVE V PRIMARNI IN SEKUNDARNI DIAGNOSTIKI LIMFOMOV

Citopatološka diagnostika limfomov ima pomembno mesto v primarni in sekundarni diagnostiki limfomov. Kljub temu, da načrtovanje prvega zdravljenja limfomov temelji na diagnozi limfoma, ki jo postavimo s histološko preiskavo, ima citopatološka preiskava pomembno vlogo tudi v primarni diagnostiki limfomov.

V **primarni diagnostiki limfomov** s citopatološko preiskavo najprej potrdimo ali ovržemo klinični sum na limfom. V kolikor klinični sum na limfom potrdimo, s pomočjo citopatološke preiskave določimo najbolj reprezentativno in najlažje dostopno bezgavko za kirurško biopsijo in histološki pregled. Določimo tudi prognostične in prediktivne dejavnike, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja in opredelimo imunofenotipske in molekularne značilnosti limfomskih celic, ki so pomembne za detekcijo minimalnega ostanka bolezni. Skupaj z drugimi preiskavami jo uporabljamo za ugotavljanje razširjenosti limfoma in določitev stadija bolezni. Med zdravljenjem limfoma pa nam je citopatološka preiskava v veliko pomoč pri oceni uspešnosti zdravljenja in ugotavljanju minimalnega ostanka bolezni.

Izjemoma načrtujemo prvo zdravljenje limfoma tudi na osnovi citopatološke preiskave in sicer v primerih, ko kirurška biopsija ni izvedljiva zaradi lokacije limfoma (npr. primarni intraokularni limfomi, primarni limfomi mening, primarni limfomi seroznih površin) ali splošnega slabega stanja bolnika.

V **sekundarni diagnostiki limfomov** uporabljamo citopatološko preiskavo za potrditev ponovitve bolezni, za ugotavljanje transformacije limfoma, določanje prognostičnih in prediktivnih dejavnikov ter za oceno uspešnosti zdravljenja in ugotavljanje minimalnega ostanka bolezni.

4.1.1.2. PROGNOŠTIČNI IN PREDIKTIVNI DEJAVNIKI

- CD20 antigen

Stopnjo izraženosti CD20 antigena na limfomskih celicah določimo pred začetkom vsakega sistemskega zdravljenja, ki vključuje rituksimab. Določimo jo s kvantitativnimi pretočno citometričnimi meritvami.

- CD52 antigen

Stopnjo izraženosti CD52 antigena na limfomskih celicah določimo pred začetkom vsakega sistemskega zdravljenja, ki vključuje alemtuzumab. Določimo jo s kvantitativnimi pretočno citometričnimi meritvami.

- CD38 antigen

Pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo B je CD38 negativni napovedni dejavnik poteka bolezni. Zato s pretočno citometričnimi meritvami pri vsakem bolniku s kronično limfocitno levkemijo B določimo delež neoplastičnih celic, ki so CD38 pozitivne.

4.1.1.3. DOLOČANJE OSNOVNIH IMUNOFENOTIPSKIH IN MOLEKULARNIH LASTNOSTI LIMFOMSKIH CELIC

Značilne imunofenotipske in molekularne lastnosti limfomskih celic so pomembne za zanesljivo detekcijo minimalne prisotnosti limfoma ali za detekcijo minimalnega ostanka limfoma v različnih tkivih, organih in telesnih tekočinah. Pred začetkom prvega zdravljenja moramo zato določiti imunofenotipske in molekularne lastnosti limfomskih celic tudi iz citološkega vzorca.

- Imunofenotip limfomskih celic

Značilen imunofenotip in klonalnost limfomskih celic je potrebno določiti iz vzorca bezgavke, ki ga pridobimo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo. V kolikor bezgavke niso prizadete z limfomom, lahko določimo imunofenotip in klonalnost limfomskih celic tudi iz drugega citološkega vzorca. Imunofenotip in klonalnost določimo s pretočno citometričnimi meritvami.

- Molekularne značilnosti limfomskih celic

Klonalnost limfomskih celic določimo pri vseh NK/T celičnih limfomih in pri tistih limfomih B, kjer klonalnosti ni bilo možno opredeliti s pretočno citometričnimi meritvami. Klonalnost določimo z metodo biomed 2.

4.1.1.4. CITOLOŠKA PREISKAVA KOSTNEGA MOZGA

Citološka in histološka preiskava kostnega mozga sta komplementarni metodi. S hkratno uporabo obeh preiskav povečamo senzitivnost in specifičnost preiskave kostnega mozga. Zato moramo pri bolnikih, pri katerih je indicirana preiskava kostnega mozga, napraviti obe preiskavi istočasno. Citološka preiskava kostnega mozga obsega mielogram, mikroskopski pregled razmaza kostnega mozga in imunofenotipske analize, ki jih napravimo s pretočnim citometrom.

4.1.2. ODVZEM VZORCEV ZA CITOPATOLOŠKO PREISKAVO IN SPREMNA DOKUMENTACIJA

Vzorci za citopatološko preiskavo so vzorci, ki jih odvajamo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo (iz bezgavke, iz spremembe sumljive za limfom v različnih tkivih in organih), izlivi (plevralni, perikardialni ali abdominalni izliv), likvor, bronhoalveolarni izpirek (BAL), prekatna vodka, vsebine cist, periferna kri, steklovina, kostni mozeg in tkivni vzorci (bris biopsije in delček tkiva za imunofenotipske analize s pretočnim citometrom).

Citološki vzorec mora biti reprezentativen, t. j. odvzet iz pravega mesta. Odvzem vzorcev mora biti optimalen in v skladu s strokovnimi smernicami. Vzorce, ki jih odvajamo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo, naj odvzame citopatolog ali ustrezno usposobljen radiolog, ki bo poleg razmazov za mikroskopski pregled napravil tudi suspenzijo celic, ki jo potrebujemo za imunofenotipske in molekularno biološke analize. Transport vzorca v laboratorij mora potekati v skladu z navodili za pošiljanje vzorcev v citopatološki laboratorij, ki jih opredeljuje Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati medicinski laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine (Ur. List RS, št. 64/2004). Na splošno velja, da je potrebno vzorce poslati v laboratorij čim prej in sicer še isti dan, ko je bil vzorec odvzet. Izjeme so le likvor, bronhoalveolarni izpirek in steklovina, ki jih moramo poslati v laboratorij takoj po odvzemu. Likvor moramo transportirati na ledu.

Vzorec, ki ga pošiljamo na preiskavo v citopatološki laboratorij mora imeti spremljajoči dokument ali napotnico, ki vsebuje:

- podatke o identifikaciji bolnika;
- podatke o identifikaciji napotnega zdravnika;
- opis citološkega vzorca (vrsta vzorca, mesto in čas odvzema);
- povzetek anamneze;
- klinično diagnozo in problem/diferencialno diagnozo in morebitna druga specifična vprašanja;
- podatke o morebitnem predhodnem specifičnem zdravljenju

(kemoterapiji, radioterapiji, imunoterapiji) ali stimulaciji hematopoeze z ravnimi dejavniki;

- hemogram, diferencialno krvno sliko, mielogram;
- podatke o drugih laboratorijskih preiskavah pomembnih za postavitev diagnoze (imunoelektroforeza seruma in/ali urina, biokemične preiskave).

4.1.3. PRIPRAVA VZORCEV ZA MIKROSKOPSKI PREGLED IN DODATNE IMUNOFENOTIPSE IN MOLEKULARNE ANALIZE

Iz vzorcev, ki jih odvajamo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo, takoj po odvzemu ob bolniku napravimo dva celična razmaza za pregled s svetlobnim mikroskopom. En razmaz posušimo na zraku za barvanje po metodi Giemsa ali May-Grünvald Giemsa, drug razmaz fiksiramo v Delaunayevem fiksativu za barvanje po metodi Papanicolaou. Preostanek vzorca v igli in brizgi speremo v epruveto z 1.5 ml celičnega medija (4.5% bovini serumski albumin, 0.45% EDTA v raztopini fosfatnega pufru z dodatkom 50 IE/ml penicilina), da pripravimo suspenzijo celic za dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave.

Iz vzorca kostnega mozga, ki ga odvajamo s tanko iglo, takoj po odvzemu ob bolniku napravimo razmaza za pregled s svetlobnim mikroskopom in mielogram. Vzorce posušimo na zraku za barvanje po metodi May-Grünvald Giemsa. Del vzorca izbrizgamo v epruveto s K3EDTA za dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave.

Iz vzorcev izlivov, likvorjev, bronhoalveolarnih izpirkov (BAL), prekatne vodke, vsebin cist in steklovine v citopatološkem laboratoriju napravimo dva razmaza ali citospina za pregled s svetlobnim mikroskopom. En vzorec posušimo na zraku za barvanje po metodi Giemsa ali May-Grünvald Giemsa, drug vzorec fiksiramo v Delaunayevem fiksativu za barvanje po metodi Papanicolaou. Na celični sediment ali na preostanek vzorca nalijemo 1.5 ml celičnega medija, da pripravimo suspenzijo celic za dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave.

Kadar želimo poslati tkivni vzorec na dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave, moramo iz svežega tkivnega vzorca narediti odtise ali tkivo obrisati (bris biopsije) na objektna stekla za pregled s svetlobnim mikroskopom. Vzorce posušimo na zraku za barvanje po metodi Giemsa ali May-Grünvald Giemsa. Delček tkivnega vzorca damo v epruveto z 1.5 ml celičnega medija za dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave.

Kadar pošiljamo periferno kri na dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave, odvajamo 5 ml periferne krvi v epruveto s K3EDTA. Takoj po odvzemu napravimo hemogram in diferencialno belo krvno sliko in razmaza za pregled s svetlobnim mikroskopom. Iz preostalega vzorca krvi lahko napravimo dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave.

4.1.4. CITOMORFOLOŠKA PREISKAVA CITOLOŠKIH VZORCEV

Morfološka ocena celičnih vzorcev s svetlobnim mikroskopom temelji na naslednjih značilnostih:

- Identifikacija posameznih tipov neoplastičnih in spremljajočih reaktivnih celic, ki tvorijo limfoproliferativno novotvorbo:
 - monomorfne celice - pretežno limfomske celice;
 - polimorfne celice - poleg limfomskih celic so v vzorcu še številni reaktivni limfociti B in T, plazmatke, granulociti, makrofagi, mastociti, dendritične celice;

- Značilnosti neoplastičnih celic;
- Značilnosti reaktivnih celic;
- Prisotnost kapilar, ekstracelularnega matriksa.

Na podlagi morfološke ocene celičnih vzorcev s svetlobnim mikroskopom indiciramo dodatne imunofenotipske in molekularno biološke analize.

4.1.5. IMUNOFENOTIPISKE ANALIZE

Imunofenotipske analize so indicirane vedno, kadar je mikroskopska morfološka slika sumljiva za limfom ali pa kadar kliničnega suma, da gre za limfom, ne moremo potrditi z mikroskopskim pregledom citološkega vzorca. Imunofenotipske analize praviloma napravimo s štiri ali več parameternim pretočnim citometrom. Imunocitokemična barvanja uporabljamo le izjemoma kot dopolnilo imunofenotipskim analizam s pretočnim citometrom.

Za imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom se na podlagi mikroskopskega pregleda citološkega vzorca odloči citopatolog. V kolikor sumimo, da gre za **limfom B**, moramo dokazati prisotnost ali odsotnost najmanj naslednjih antigenov: CD45, CD19, CD20, CD3, kapa, lambda, CD10, FMC7, CD23, CD5, CD52, CD11c in CD38. Pri folikularnih limfomih s pretočno citometrično metodo določimo citološki gradus. Če sumimo, da gre za **limfom T**, pa CD45, CD56+16, CD3, CD19, kapa, lambda, CD10, CD4, CD8, CD2, CD7 CD5 in CD52. Ker nekaterih limfomov ne moremo klasificirati le na podlagi zgoraj navedenih antigenov, lahko dokažemo dodatne antigene, ki so značilni za posamezen tip limfoma, npr. TdT za limfoblastni limfom/levkemijo, CD138 in CD56 za plazmocitom, CD138 za plazmablastni limfom B in CD103 za dlakastocelično levkemijo.

Imunocitokemična barvanja napravimo le v posebnih primerih in sicer:

- za diagnozo Hodgkinovega limfoma in anaplastičnega velikoceličnega limfoma ALK pozitivnega in ALK negativnega;
- za določanje jedrnih antigenov, ki jih z imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom ne moremo zanesljivo dokazati: ciklina D1 in MIB-1.

4.1.6. MOLEKULARNO BIOLOŠKE METODE

Analiza klonalnosti limfocitnih populacij z metodo polimerazne verižne reakcije (PCR) je indicirana vedno, kadar je mikroskopska morfološka slika sumljiva za limfom celic T ali NK ali pa kadar z imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom ne moremo dokazati klonalnosti celic B.

4.2. HISTOLOŠKE PREISKAVE

Sodobna klasifikacija malignih limfomov je seznam klinično patoloških enot, ki jih opredelimo na osnovi integracije kliničnih in morfoloških značilnosti, imunofenotipa in molekularno-genetskih značilnosti. Pomen in vloga vsakega izmed naštetih parametrov sta različna od ene bolezenske enote do druge. Folikularni limfom praviloma lahko prepoznamo po njegovih morfoloških značilnostih, anaplastični velikocelični ALK pozitivni limfom (ALK-om) po značilnem imunofenotipu, pri primarnih kutanih limfomih je zelo pomembna klinična slika, za večino ekstranodalnih limfomov tipa MALT pa je diagnostično in prognozično pomembna translokacija t(11;18).

4.2.1. NAMEN HISTOLOŠKE PREISKAVE

Poleg opredelitve **tipa malignega limfoma** nam morfološke preiskave v najširšem smislu (patohistološka in citopatološka analiza), imunofenotipizacija (z imunocitokemijo, imunohistologijo, pretočno citometrijo) in molekularne metode (predvsem polimerazna verižna reakcija in metode in-situ hibridizacije) omogočajo še:

- **razlikovanje** med neoplastičnimi (malignimi limfomi) in reaktivnimi limfoproliferativnimi lezijami (pseudolimfomi);
- oceno **razširjenosti (stadija) bolezni** (predvsem s preiskavo kostnega mozga);
- določevanje **prognozičnih in prediktivnih dejavnikov**, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja ter
- **sledenje bolezni (follow up)** s potrditvijo remisije po zdravljenju in ugotavljanje recidivov oz. detekcijo minimalne rezidualne bolezni.

Tkivni bioptični vzorci so predvsem bezgavke in stebrički kostnega mozga črevnice (za oceno razširjenosti/stadija bolezni), lahko pa v celoti odstranjena vranica in druga ekstranodalna tkiva/organi. Med temi so predvsem koža, sluznice prebavil, dihal, redkeje ščitnica, žleze slinavke, dojka.

4.2.2. ODVZEM BIOPTIČNEGA VZORCA IN SPREMA DOKUMENTACIJA

Bioptični vzorec mora biti reprezentativen, t.j. odvzet s pravega mesta (npr. z roba in ne dna želodčne razjede). Histološko oceno omejuje tudi pičlost vzorca in mehanični artefakti (npr. endoskopskih odvzemkov). Bezgavko se praviloma izreže v celoti, z intaktno ovojnico in pasom perinodalnega maščevja. Le v tako odvzeti bezgavki lahko patolog pravilno oceni topografske odnose posameznih elementov in njihove spremembe. V skupini povečanih bezgavk mora kirurg odstraniti največjo in ne tiste, ki je najlažje dostopna. Zaradi škodljivih posledic avtolize mora svežo bezgavko nemudoma poslati na oddelek za patologijo. Bezgavko, ki jo pošilja v dislociran oddelek za patologijo, mora prerezati po daljšem premeru in jo fiksirati v 10% nevtralnem puferiranem formalinu. Tkiv/organoz z malignimi limfomi ne preiskujemo po metodi zaledenelega reza, ker je zaradi artefaktov po zmrzovanju ocena limfoproliferativne lezije nezanesljiva in zato potencialno nevarna.

Kliniki (hematologi, onkologi), naj posredujejo z bioptičnim vzorcem (celičnim, tkivnim) na napotnici strokovnjakom morfološkega tima podatke o:

- spolu in starosti bolnika;
- lokalizaciji bioptičnega vzorca (npr. bezgavke, kože);
- anamnezi;
- morebitnem predhodnem specifičnem zdravljenju (kemoterapiji, imunoterapiji, radioterapiji) ali stimulaciji hemopoeze z rastnimi dejavniki;
- hemogramu, diferencialni beli krvni sliki, mielogramu;
- (po potrebi) o drugih laboratorijskih preiskavah – npr. imunoelektroforezi, biokemijskih preiskavah.

V povzetku naj formulirajo klinično diagnozo/diferencialno diagnozo in morebitna druga specifična vprašanja.

4.2.3. OBDELAVA VZORCEV IN IZDELAVA PREPARATOV

Takoj po prevzemu patolog bezgavko izmeri v treh premerih (večje bezgavke ali konglomerate bezgavk tudi stehta) in opravi makroskopski pregled površine in rezne ploskve. Manjše bezgavko prereže na polovico, večjo pa v celoti nareže na 3 mm debele rezine. Preden rezine fiksira, napravi vsaj dva odtisa rezne ploskve, odvzame manjši del bezgavke za preiskavo s pretočnim citometrom, delček pa zamrzne v tekočem dušiku in shrani v skrinji za globoko zmrzovanje za tiste (citogenetske/molekularne in imunohistokemijske) preiskave, ki jih ne moremo opraviti na fiksiranih vzorcih. Po potrebi v sterilnih pogojih pošlje del sveže bezgavke na mikrobiološko preiskavo.

Sledi fiksacija (najmanj 5 ur) preostalega vzorca v 10% nevtralnem puferiranem formalinu v razmerju 1:10 v korist fiksativa. I do 2 mikrone debele histološke rezine bezgavke (in drugih vzorcev) barvamo s standardnima barviloma hematoksilin in ezoin (HE) in hematološko barvno metodo po Giemsi. Specialne barvne metode uporabljamo za opredelitev posebnih celičnih in medceličnih snovi/struktur (npr. Kongo, Gomori). Histokemijske metode so dopolnilo k specialnim barvnim metodam (npr. kloracetatna esteraza, PAS, Perls).

Stebriček kostnega mozga, ki ga pridobimo z debeloigelnno biopsijo zadnjega zgornjega trna črevnice, naj bo najmanj 15 mm dolg. Po odvzemu ga zdravnik-klinik fiksira v Schafferjevem fiksativu (raztopina formalina in metanola). Patolog ga prereže po longitudinalni osi. Polovica stebrička se dekalcinira in jo uporabimo za imunohistološki pregled, drugo polovico pa vklopimo v glikol metakrilat in režemo na rezine debele 1,5 do 5 mikronov. Ker so artefakti (skrčenje) celic manjši kot v dekalciniranem delu vzorca, so rezine v metakrilat vklopljenega tkiva za oceno morfologije bolj primerne.

4.2.4. PATOMORFOLOŠKA PREISKAVA BEZGAVKE/ EKSTRANODALNIH TKIV

Morfološka ocena tkivnih rezin bezgavke sloni predvsem na naslednjih značilnostih:

- Stopnja (obseg) infiltracije:
 - parcialna;
 - totalna z/brez preraščanja ovojnice;
- Identifikacija posameznih tipov neoplastičnih in spremljajočih reaktivnih celic, ki tvorijo limfoproliferativno novotvorbo:
 - monomorfna – pretežno limfomske celice;
 - polimorfna sestava – poleg limfomskih še reaktivni limfociti B in T, plazmatke, granulociti, makrofagi, mastociti, dendritične celice, fibroblasti;
- Značilnosti neoplastičnih celic:
 - razlike v velikosti in obliki jeder limfomskih celic (pleomorfizem);
 - struktura kromatina, število in velikost nukleolov, število celic v mitozih;
 - količina in kvaliteta citoplazme;
 - jedrne in citoplazmatske inkluzije;
- Način rasti:
 - difuzna rast;
 - nodularna/folikularna;
 - interfolikularna;
 - perifolikularna;
 - intrasinusoidalna;
- Količina retikulinskih, kolagenih vlaken in fibroze v bezgavki/ovojnici;

- Odlaganje različnih snovi (npr. amiloida, hialina) v medceličju;
- Limfoepitelijska lezija in kolonizacija foliklov (limfomi MALT), limfomska infiltracija bele in/ali rdeče pulpe vranice, portalnih polj in/ali sinusoidov jeter;
- Vrsta limfoma in stopnja limfomske infiltracije kostnega mozga (v odstotkih) ter ocena hemopoze.

4.2.5. IMUNOHISTOLOŠKA PREISKAVA

Danes praviloma vse maligne limfome opredelimo tudi imunohistološko. Razen redkih izjem (npr. lahkih verig imunoglobulinov) lahko isti celični označevalec (površinski, citoplazemski in/ali jedrni antigen) s protitelesom dokažemo v različnih celicah imunskega oziroma krvotvornega sistema (odsotnost specifičnosti). Zato uporabljamo kombinacije večih protiteles, s katerimi se razkrijejo za posamezne maligne limfome značilni vzorci imunoreakcij, ki lahko pomembno (neredko odločilno) pripomorejo k diagnozi. Pri sestavi racionalnih kombinacij (panelov) protiteles moramo tudi vedeti, kdaj v razvoju limfatičnih celic se pojavijo posamezni celični antigeni in upoštevati možnost aberantnih fenotipov. V morfološki diagnostiki uporabljamo nekatere standardne panele protiteles, neredko pa jih – odvisno od tipa limfoma ali specifičnih kliničnih vprašanj – razširimo ali modificiramo. Protitelesa, ki so komercialno dostopna, so označena v skladu z mednarodno CD klasifikacijo. Prednosti imunohistološkega pregleda v formalinu fiksiranega in v parafin vklopljenega tkiva pred zmrznjenimi vzorci je v bolj ohranjeni morfologiji in možnosti retrospektivnih raziskav arhiviranih vzorcev.

Standardni paneli protiteles glede na morfologijo limfomov:

- Limfoblastna levkemija/limfom B: PAX5, CD79a, CD10, TdT, CD20, CD34Q, CD45, CD3, MPO, CD99
- Limfoblastna levkemija/limfom T: TdT, CD99, CD34, CD1a, CD2, CD7, CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD79a, CD117, CD20
- Drobnocelični limfomi B (kronična limfatična levkemija B, limfom plaščnih celic; limfom marginalne cone – nodalni in splenični, ektranodalni tipa MALT; folikularni limfom): CD20, CD79a, CD3, CD5, CD21, CD23, ciklin D1, bcl2, bcl6, CD10, IgD, CD138, kapa, lambda, CD56, CD117, CD43, SOX11, LEF-1, LOM-1, Stathmin, HGAL, E17 klon za Bcl2, MIB1
- Dlakastocelična levkemija: CD20, HCL, TRAP, CD3, CD5, ciklin D1, HBME1, CD123, CD25
- Limfoplazmacitni limfom, plazmocitom, boleznih težkih verig, »MGUS«: CD138, IgM/G/A, lambda, kapa, CD20, CD79a, CD56, CD3, CD5, CD10, CD23, CD117, ciklin D1, bcl2
- Visokomaligni limfomi B: CD20, CD79a, PAX5, MIB1, CD30, ALK, CD3, CD5, bcl6, CD10, bcl2, MUM1, BOB1, LMPI, CD23, HHV8, GCET, FoxP1, CD138, EMA, CD21, c-myc
 - V primeru, ko gre za difuzni velikocelični limfom B brez drugih oznak, je potrebno določiti podtip glede na domnevno celico, iz katere se je limfom razvil (»cell of origin«). Zaenkrat uporabljamo Hansov algoritem, za katerega je potrebno oceniti imunohistokemično reakcijo na bcl6, CD10 in MUM1

- Neklasificirani limfom B (vmesni primeri med primarnim mediastinalnim velikoceličnim limfomom B in klasičnim Hodgkinovim limfomom): CD45, CD30, CD15, CD20, CD79a, PAX5, OCT2, BOB1, bcl6, CD10, CD3, CD4, LMP1, MIB1, EBV ISH
- Plazmablastni limfom: CD138, kapa, lambda, MUM1, CD20, CD79a, PAX5, CD56, EMA, CD30, MIB1, CD3, EBV ISH
- Anaplastični velikocelični limfom ALK pozitivni/ALK negativni – nodalni, kutani, limfomatoidna papuloza: CD30, ALK, EMA, CD3, CD2, CD5, CD4, CD8, TIA1, granzyme B, perforin, CD43, CD45, CD7, LMP1
 - V primeru, ko gre za ALK negativen VCAL s sumom na obstoj DUSP22 preureditve (posumiti v primeru, ko gre za relativno monomorfen VCAL, z malo pleomorfnimi celicami in prisotnostjo ti. »doughnut cells«), preiskavo FISH za DUSP22 naročimo v tujini (npr. Basel)
- Periferni limfomi T/NK in levkemije, kožni limfomi T: CD3, CD2, PDI, CD5, CD4, CD8, CD7, CD56, CD57, CXCL13, ICOS, GATA-3, TIA1, granzyme B, perforin, CD30, CD20, CD10, bcl6, CD21 ali 23, LMP1, EBV ISH, TCR β , TCR δ , CXCL13, FoxP3
- Klasični Hodgkinov limfom mešano-celičnega tipa, tipa nodularne skleroze, z limfociti bogatega tipa, tipa limfocitne deplecije: CD30, CD15, CD45, CD20, PAX5, CD3, OCT2, BOB1, MUM1, EBV ISH
- Hodgkinov limfom, tip limfocitne predominance: CD20, CD79a, CD75, bcl6, CD45, BOB1, OCT2, CD30, CD15, CD3, CD57, CD4, CD8, bcl6, MUM1, CD21, TIA1

4.2.6. MOLEKULARNO BIOLOŠKE METODE V DIAGNOSTIKI MALIGNIH LIMFOMOV

Indikacije:

- ugotavljanje klonalnosti limfoproliferativnih lezij nejasne narave (dilema: reaktivna lezija ali maligni limfom);

Z metodo polimerazne verižne reakcije (PCR) ugotavljamo prerazporeditve genov, ki v limfoidnih celicah kodirajo sintezo težkih verig imunoglobulinov (monoklonski limfociti B) in gama in/ali beta verigo receptorja T na celični membrani limfocitov T (monoklonski limfociti T).

- identifikacija citogenetskih anomalij in genskih mutacij (glej 3.5. Molekularno biološke preiskave).

Molekularne preiskave na Oddelku za patologijo in Oddelku za molekularno diagnostiko Onkološkega inštituta Ljubljana opravljamo na histoloških rezinah v formalinu fiksiranih in v parafin vklopljenih mehkih tkiv (bezgavkah), svežem tkivu odvzetem za molekularno banko, iz periferne krvi in aspiratov kostnega mozga ter izjemoma, če na razpolago ni drugega bolj ustreznega materiala, na dekalcinatih kostnega mozga (fragmentacija DNA zaradi dekalcinacije).

5. SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z MALIGNIM LIMFOMOM

5.1. BOLNIK Z NEHODGKINOVIM LIMFOMOM

5.1.1. BOLNIK Z NEHODGKINOVIM LIMFOMOM – SPLOŠNA PRIPOROČILA

- **Indolentni limfomi in kronične levkemije** (kronična limfatična levkemija B/drobnocelični limfocitni limfom, limfoplazmacitni limfom, limfom marginalne cone, folikularni limfom nizke stopnje malignosti)

Klinični stadij I ali II

operacija in/ali obsevanje

Klinični stadij III ali IV

opazovanje - dokler je bolezen stabilna

monokemoterapija (klorambucil, fludarabin, bendamustin)

polikemoterapija brez antraciklinov (COP, FC)

polikemoterapija z antraciklini (CHOP, FM)

imunoterapija \pm kemoterapija (rituksimab \pm kemoterapija, obinutuzumab + kemoterapija, rituksimab + lenalidomid)

tarčna terapija (ibrutinib, akalabrutinib, idelalizib, venetoklaks, bortezumib)

obsevanje (npr. ostanka boleznin ali večjih tumorskih mas)

- **Agresivni limfomi**

- Burkitt-ovi limfomi in T ali B celični limfoblastni limfomi/levkemije

BFM protokol

- velikocelični anaplastični limfomi, B celični velikocelični limfomi s presežkom T limfocitov, primarni mediastinalni velikocelični limfomi

ACVBP ali brentuksimab vedotin in CHP \pm obsevanje

ACVBP ali EPOCH* \pm obsevanje

- ostali agresivni limfomi (difuzni velikocelični B limfom, folikularni limfom visoke stopnje malignosti)

CHOP ali CHOEP ali ACVBP ali EPOCH ali bendamustin* \pm obsevanje

- limfomi plaščnih celic, periferni T celični limfomi

CHOP** \pm obsevanje

*pri CD20 pozitivnih velikoceličnih limfomih B, folikularnih limfomih ter limfomih plaščnih celic poleg kemoterapije imunoterapija z rituksimabom

**začetna terapija je lahko tudi manj agresivna (bendamustin, COP, klorambucil, obsevanje,...), v primeru neuspeha CHOP (ali CHOEP za periferne T celične limfome), podrobnosti za limfom plaščnih celic (glej 5.1.2.5. Limfom plaščnih celic)

V obdobju uvajanja posodobljene SZO klasifikacije malignih limfomov še vedno navajamo delitev na indolentne in agresivne limfome, predvsem zaradi bolj poenostavljene in lažje razumljive preglednice ustreznih citostatskih shem. Dejansko pa se o izboru citostatske sheme odločamo **pri vsakem bolniku individualno** glede na histološki tip bolezni, njeno razširjenost, prognostične dejavnike in bolnikovo splošno stanje.

5.1.2. PRVO ZDRAVLJENJE PRI POSAMEZNIH PODTIPIH NHL

5.1.2.1. KLL/DROBNOCELIČNI LIMFOCITNI LIMFOM

Priporočila:

Stadij opredelimo po Binetu ali modificirani Rai klasifikaciji stadijev.

Določitev del 17p, mutacijsko analizo gena TP53 in določanje mutacijskega statusa variabilnega dela težkih verig imunoglobulinov (IGHV status) je potrebno napraviti pred pričetkom zdravljenja.

Rutinska evaluacija del(17p), mutacij gena TP53 in IGHV statusa ni potrebna pri asimptomatskih bolnikih in tistih z nizkim bremenom bolezni.

Rutinske slikovne preiskave med aktivnim sledenjem niso potrebne, kadar bolnik nima simptomov ali kliničnih znakov.

Stadij Binet A in B brez aktivne bolezni; Rai 0, I in II brez aktivne bolezni

- Aktivno sledenje (watch-and-wait)
- Lokoregionalna RT ob simptomatski limfadenopatiji

Stadij Binet A in B z aktivno boleznijo in Binet C; Rai 0 do II z aktivno boleznijo ali Rai III in IV

Aktivna bolezen pomeni:

- Napredujoča odpoved kostnega mozga (hemoglobin < 100 g/l ali trombociti < 100 x 10⁹/l), ne velja v primerih, ko so omenjene vrednosti stabilne daljše časovno obdobje
- Masivna (npr. ≥ 6 cm pod LRL) ali napredujoča ali simptomatska splenomegalija
- Masivna (npr. ≥ 10 cm v najdaljšem premeru) ali napredujoča ali simptomatska limfadenopatija
- Napredujoča limfocitoza s porastom ≥ 50% v 2 mesecih ali podvojitveni čas števila limfocitov manj kot 6 mesecev
- Avtoimunski zapleti vključno s trombocitopenijo in anemijo, ki se slabo odzovejo na kortikosteroide
- Simptomatska ali funkcijska ekstrapnodalna prizadetost (npr. ledvica, pljuča, ipd)
- B simptomi

Bolniki brez mutacije TP53 ali del 17p + mutiran IGHV

Funkcijski status: dobro stanje zmogljivosti

- Akalabrutinib +/- obinutuzumab
- Ibrutinib +/- protitelo proti CD20
- Venetoklaks + obinutuzumab

- Kemoimunoterapija (npr. R-FC, pri bolnikih s pogostimi okužbami R-bendamustin)

Funkcijski status: slabo stanje zmogljivosti

- Akalabrutinib +/- obinutuzumab
- Venetoklaks + obinutuzumab
- Obinutuzumab + klorambucil
- Ibrutinib +/- protitelo proti CD20

Bolniki brez mutacije TP53 ali del 17p + nemutiran IGHV

Funkcijski status: dobro stanje zmogljivosti

- Ibrutinib +/- protitelo proti CD20
- Kemoimunoterapija (npr. R-bendamustin)

Funkcijski status: slabo stanje zmogljivosti

- Venetoklaks + obinutuzumab
- Ibrutinib +/- protitelo proti CD20
- Obinutuzumab + klorambucil

Bolniki s prisotno mutacijo TP53 ali del 17p

- Akalabrutinib +/- obinutuzumab
- Ibrutinib +/- protitelo proti CD20
- Venetoklaks
- Venetoklaks + obinutuzumab
- R-idelalizib
- R+/- alemtuzumab

Opombe:

Odmerki rituksimaba povečamo z izhodiščnega 375 mg/m² (ob 1. ciklusu) na 500 mg/m² pri vseh nadaljnjih ciklikih.

Obvezna profilaksa s trimetoprim/sulfametoksazolom pri terapiji z idelalizibom ali purinskimi analogi.

Nadomeščanje imunoglobulinov prihaja v poštev samo ob kombinaciji hude hipogamaglobulinemije in ogrožujočih okužb.

Pred pričetkom zdravljenja se pri bolnikih starejših od 70 let priporoča celovita geriatrična ocena.

Glej 6.1.2.1. KLL/drobnocelični limfocitni limfom.

5.1.2.2. MARGINALNOCELIČNI LIMFOM

Ločimo tri entitete marginalnoceličnega limfoma:

- Nodalni limfom marginalne cone (NMCL)
- Splenični limfom marginalne cone (SMCL) – možna je tudi prizadetost bezgavk
- Ekstrapnodalni limfom marginalne cone (EMCL), znan tudi kot MALTom: pojavi se lahko v želodcu, črevesju, očesnih adneksih, pljučih, žlezah slinavkah...

Bolnike ob postavitvi diagnoze opredelimo kot asimptomatske ali kot simptomatske in se na podlagi tega odločamo bodisi za aktivno sledenje bodisi za specifično zdravljenje.

Asimptomatske bolnike aktivno sledimo v tri- do šestmesečnih razmikih s kliničnim pregledom, krvnimi preiskavami in ultrazvočno.

Opomba:

UZ trebuha (po potrebi tudi perifernih bezgavčnih lož) ponavljamo na 6 mesecev.

Zdravljenje NMCL

- Bolniki stadija I in II: operacija in/ali RT (RT prizadetega mesta z varnostnim robom 14 x 1.8 Gy = 25.2 Gy)

Zdravljenje je radikalno. Po RT nadaljujemo z rednim sledenjem.

- Bolniki stadija III ali IV, ki so simptomatski (prisotnost B simptomov, X bolezen, prizadetost vitalnega organa, perikardni ali plevralni izliv): 6 do 8 x R-klorambucil ali 4 do 6 x R-bendamustin ali 6 do 8 x R-lenalidomid ali 6 x R-F; pri starejših bolnikih v slabši kondiciji lahko le monoterapija z R (4 tedenske aplikacije) in nato RT ostanka

V primeru nezadostnega odgovora na sistemsko terapijo – RT večjega ostanka.

- V primeru agresivnega poteka bolezni zdravimo kot folikularni limfom s 6 do 8 x R-CHOP

Zdravljenje SMCL

- Asimptomatski bolniki s konkomitantno okužbo s HCV (hepatitis C virus) potrebujejo protivirusno zdravljenje, ki ga uvede in vodi infektolog. Tvrstno zdravljenje lahko že samo privede do remisije limfoma. V primeru pridružene imunske hemolitične anemije ali trombocitopenije - le-ti zdravimo.
- Simptomatski bolniki (napredujoča simptomatska splenomegalija in citopenije): izbiramo med splenektomijo, monoterapijo z rituksimabom ali kombiniranim zdravljenjem s shemama R-klorambucil ali R-bendamustin. Za kombinacijo R-CHOP se lahko odločimo v primeru agresivnega poteka bolezni.

Zdravljenje EMCL

- Bolniki stadija I in II: operacija in/ali RT (RT prizadetega mesta z varnostnim robom 14 x 1.8 Gy = 25.2 Gy)

Zdravljenje je radikalno. Po RT nadaljujemo z rednim sledenjem.

- Bolniki stadija III ali IV, ki so simptomatski (prisotnost B simptomov, X bolezen, prizadetost vitalnega organa, perikardni ali plevralni izliv): 6 do 8 x R-klorambucil ali 4 do 6 x R-bendamustin ali 6 do 8 x R-lenalidomid; pri starejših bolnikih v slabši kondiciji lahko le monoterapija z R (4 tedenske aplikacije) in nato RT ostanka

V primeru nezadostnega odgovora na sistemsko terapijo – RT večjega ostanka.

- V primeru agresivnega poteka bolezni zdravimo kot folikularni limfom s 6 do 8 x R-CHOP

Opombi: Zdravljenje MALTomov prebavil (*glej 5.1.2.11.1.2. Indolentni limfomi želodca*)

Izjemoma po doseženem vsaj delnem odgovoru na indukcijsko zdravljenje marginalnoceličnih limfomov vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom kot pri folikularnem limfomu – individualen dogovor na multidisciplinarnem konziliju.

5.1.2.3. WALDENSTROEMOVA MAKROGLOBULINEMIJA

Plazmafereza pri simptomatskem sindromu hiperviskoznosti (glavobol, epistaksa, slabšanje vida, periferna nevropatija) oziroma vrednosti zobca IgM nad 50 g/l, ob zdravljenju z rituksimabom pa ob simptomih ter vrednosti zobca IgM nad 40 g/l.

Indikacije za sistemsko zdravljenje so: prisotnost B simptomov, simptomatska hepatosplenomegalija, simptomatska krioglobulinemija, citopenije, ledvična odpoved, amiloidoza, IgM nad 60 g/L.

- Bolniki v dobri kondiciji in z malim bremenom bolezni: 6 x R-DC (deksametazon, ciklofosfamid) ali 4 do 6 x R-bendamustin ali 5 x R-BD (bortezomib, deksametazon) ali ibrutinib
- Bolniki v dobri kondiciji in z velikim bremenom bolezni: 4 do 6 x R-bendamustin ali R-BD ali ibrutinib
- Bolniki v slabi kondiciji z malim bremenom bolezni: 6 x R-F ali 6 x R-DC ali 12 x R-klorambucil ali 8 x rituksimab monoterapija ali ibrutinib
- Bolniki v slabi kondiciji z velikim bremenom bolezni: 4 x R-bendamustin
- Bolniki, ki niso primerni za kemoimunoterapijo - zanbrutinib

5.1.2.4. FOLIKULARNI LIMFOM

- Bolniki stadija III in IV
 - Klinična spremljava do pojava simptomov
 - Mlajši od 65 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni), ki potrebujejo zdravljenje
 - 6 do 8 x R-bendamustin ali R-CHOP, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom (začetek 8 do 12 tednov po zadnjem ciklusu, aplikacija vsakih 8 tednov do skupno 2 let ali do progressa), nato spremljanje
 - Bolniki s FLIPI 1 intermediarnim in visokim tveganjem in nekateri z nizkim tveganjem vendar velikim bremenom bolezni - 6 x G-CHOP (+2 x G) ali G-bendamustin, sledi vzdrževalno zdravljenje z obinutuzumabom (začetek 8 do 12 tednov po koncu indukcijskega zdravljenja, aplikacija vsakih 8 tednov do skupno 2 let ali do progressa), nato spremljanje
 - V primeru znakov agresivnejšega poteka bolezni ima R/G-CHOP prednost pred R/G-bendamustinom
 - V primeru večjega lokaliziranega ostanka po kemoimunoterapiji – RT ostanka, nato vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom ali obinutuzumabom
 - Visokodozno zdravljenje v sklopu prvega zdravljenja ni priporočeno
 - Odločitev za visokodozno zdravljenje sprejmemo na limfomskem konziliju individualno (kandidati so bolniki z visokim FLIPI-jem, s transformacijo v agresivni limfom ali drugimi dejavniki tveganja) –

visokodozna terapija po kemoimunoterapiji, sledi konsolidacija/vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom, kot je navedeno spodaj

- Če bolnik želi manj agresivno prvo zdravljenje – R-COP in v primeru nezadostnega odgovora R-CHOP, temu sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom

- Starejši od 65 let, ki potrebujejo zdravljenje
 - R-bendamustin, R-COP ali R-klorambucil in v primeru agresivnega poteka ali nezadostnega odgovora R-CHOP, temu sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
 - Pri bolnikih s FLIPI 1 intermediarnim in visokim tveganjem in nekaterih z nizkim tveganjem vendar velikim bremenom bolezni prihaja v poštev indukcijsko zdravljenje, ki vključuje obinutuzumab (G-COP, G-bendamustin ali G-CHOP) in nato vzdrževalno zdravljenje z obinutuzumabom
 - Pri bolnikih starejših od 70 let je zaradi večje možnosti toksičnih sopojavov priporočljiv nižji odmerek bendamustina (70 mg/m²), razmislimo o profilaksi okužb
 - Pri simptomatskih bolnikih stadija III ali IV z majhnim bremenom bolezni prihaja v poštev tudi zdravljenje s 4 x rituksimabom v monoterapiji v tedenskih razmikih, v kolikor pri bolniku obstajajo zadržki za zdravljenje s kemoterapijo in se bolnik strinja s predlaganim zdravljenjem – potrebno mu je pojasniti pričakovano slabši odgovor na zdravljenje in krajše trajanje remisije, v primeru doseženega vsaj delnega odgovora sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
- Bolniki stadija I in II
 - Operacija in/ali RT prizadetega mesta z dozo 24 Gy, v določenih primerih lahko do 30 Gy, če gre za veliko tumorsko maso (X)
 - Obsevanje z 2 x 2 Gy v določenih primerih, ko želimo zmanjšati stranske učinke RT (npr. RT solznih žlez, parotid)
 - Bolniki stadija I.X ali stadija II z velikim tumorskim bremenom – sistemska terapija + RT prizadetega mesta z varnostnim robom ali observacija in sistemska zdravljenje ob progresu
 - V redkih primerih rituksimab v monoterapiji ali v kombinaciji z RT (npr. starejši bolniki)

Opombe:

Zamejitev bolezni in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo z diagnostično PET-CT preiskavo. Definicija X bolezni je bezgavčna masa premera > 7 cm.

Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom ali obinutuzumabom je predvideno pri tistih bolnikih, pri katerih je bila dosežena vsaj delna remisija.

Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom pri indolentnih limfomih po prvotinijskem zdravljenju je predvideno v 8-tedenskih razmikih, po drugolinijskem ali kasnejšem zdravljenju pa v 12-tedenskih razmikih.

Namen kombinacije indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja je potencialna ozdravitev sicer neozdravljive bolezni in zmanjšanje števila visokodoznih terapij in avtoložnih PKMC.

5.1.2.5. LIMFOM PLAŠČNIH CELIC

- Bolniki stadija III in IV mlajši od 65 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni), ki potrebujejo zdravljenje – 6 x do 8 x alternacija R-CHOP/R-DHAP oziroma 8 x R-CHOP ali 6 do 8 x R-bendamustin ali 6 do 8 x VR-CAP ali R-lenalidomid pri tistih, ki niso kandidati za visokodozno zdravljenje
- Tisti, ki ne dosežejo popolne remisije, a izpolnjujejo kriterije za visokodozno terapijo (minimalna rezidualna bolezen!) in tisti, ki dosežejo popolno remisijo – visokodozna terapija (visokodozni ciklofosamid in TBD), ev. purging z rituksimabom, nato vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom in v primeru vitalnega ostanka po visokodoznem zdravljenju – RT ostanka bolezni
- Tisti, ki ne dosežejo popolne remisije, a ne izpolnjujejo kriterijev za visokodozno terapijo – RT večjega ostanka bolezni, temu eventuelno sledi visokodozna terapija, sicer vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
- Če se bolnik ne odloči za visokodozno terapijo v prvem zdravljenju – R-CHOP ali R-bendamustin ali VR-CAP, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
- Bolniki stadija III in IV starejši od 65 let, ki potrebujejo zdravljenje – VR-CAP ali R-bendamustin ali R-CHOP ali R-BAC ali R-lenalidomid, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
- Pri krhkih bolnikih prihaja v poštev paliativna sistemska terapija – R-klorambucil, reducirani odmerki R-bendamustina, R-COP
- Bolniki stadija I in II – operacija in/ali sistemska terapija in/ali RT

Opombi:

Zamejitev bolezni in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo z diagnostično PET-CT preiskavo.

Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom v trajanju dveh let je predvideno le pri tistih bolnikih, pri katerih je bila dosežena vsaj delna remisija.

Glej tudi 5.1.1. Bolnik z *NeHodgkinovim limfomom* – splošna priporočila.

5.1.2.6. DIFUZNI VELIKOCELIČNI LIMFOM B

- Mlajši od 60 let, IPI nizko tveganje (aaIPI 0) brez X bolezni: 6 x R-CHOP21, brez RT ali 4 x R-CHOP21 + 2 x R21, RT samo v primeru PET pozitivnega ostanka
- Mlajši od 60 let, IPI nizko tveganje (aaIPI 0) z X boleznijo ali IPI nizko intermediarno tveganje (aaIPI 1): 6 x R-CHOP21 in RT na mesta X bolezni ali 4 x R-ACVBP in RT ostanka
- Mlajši od 60 let, IPI visoko intermediarno (aaIPI 2) ali visoko tveganje (aaIPI 3): 8 x R-CHOP21 ali 6 x R-CHOP21 + 2 x R21 ali 6 x R-CHOP14 + 2 x R14; v izbranih primerih z visokim tveganjem 6 do 8 x R-CHOEP (prvenstveno pri GCB podtipu) ali 6 x R-ACVBP (doza antraciklinov) ali 6 x R-EPOCH in individualen razmislek o visokodoznem zdravljenju in avtoložni PKMC v sklopu prvega zdravljenja
- 60 do 80 let, v dobrem stanju zmogljivosti za vse IPI kategorije: 6 do 8 x R-CHOP21 (6 x samo za IPI nizko tveganje) ali 6 x R-CHOP14 + 2 x R14

- Starejši od 80 let brez obolenja srca ne glede na IPI kategorijo: 6 (izjemoma 8) x R-miniCHOP21
- Krhki nad 60 let ali z oslabiljeno funkcijo srca ne glede na IPI kategorijo: 6 do 8 x R-C(X)OP21 (X pomeni etopozid ali gemcitabin ali liposomalni doksorubicin) ali paliativna obravnava
- Stadij I - če je po 3. ciklusu R-CHOP dosežena popolna remisija - le 3 x R-CHOP in RT prizadetega mesta (ISRT)
- Stadij I po popolni odstranitvi edine lezije - adjuvantno 3 x R-CHOP
- Hkratna prizadetost CŽS:
 - v primeru prizadetosti parenhima – visoka doza MTX ($\geq 3 \text{ g/m}^2$) na 15. dan R-CHOP21 (obvezno G-CSF) ali v primeru slabe tolerance srednja doza MTX (500 mg/m^2) neposredno za R-CHOP in intratekalna terapija z MTX in citarabinom
 - v primeru prizadetosti mening – intratekalna kemoterapija z MTX in citarabinom dvakrat tedensko do negativizacije likvorja, enkrat tedensko 3 do 4 krat, nato ob ciklikih sistemskih zdravljenj, ter sistemski visokodozni MTX ($\geq 3 \text{ g/m}^2$) z R-CHOP terapijo (glejte zgoraj) ali kot konsolidacija (2 ciklusa) po zaključeni R-CHOP in intratekalni terapiji

Opombe:

Zamejitev boleznin in oceno učinka sistemskih zdravljenj opravimo z diagnostično PET-CT preiskavo. Interim PET-CT ni priporočen zaradi visokega odstotka lažno pozitivnih izvidov. Vmesna ocena učinka je predvidena s CT ali UZ in RTG.

Ob zaključku zdravljenja pomeni DS 1 do 3 popolno remisijo (tudi v primeru, da je na CT vidna preostala lezija), DS 4 ali 5 delno remisijo, če je kopičenje FDG manj intenzivno kot izhodiščno in CT ne pokaže novih lezij, DS 4 ali 5 stagnacijo, če ni sprememb v intenzivnosti kopičenja glede na izhodiščno preiskavo in DS 4 ali 5 napredovanje boleznin, če je intenziteta kopičenja povečana glede na izhodiščno ali so se pojavile nove metabolno aktivne lezije.

Definicija X boleznin je bezgavčna masa ali druga limfomska sprememba premera $> 7.5 \text{ cm}$.

IPI tveganje v skupini bolnikov mlajših od 60 let je definirano na osnovi starostno prilagojenega IPI (aaIPI), ki vključuje povišano vrednost laktatne dehidrogenaze, stadij III ali IV in stanje zmogljivosti 2 ali več, kot neugodne napovedne dejavnike.

Pri vseh bolnikih je potrebna določitev molekularnega podtipa (GCB ali ABC podtip), zaenkrat z imunohistokemičnim algoritmom (Hansov, Choijev). Pri izbiri prvega zdravljenja upoštevamo IPI, starost in stanje zmogljivosti bolnika. Kot bolnike z večjim tveganjem štejemo tudi tiste z ABC podtipom. V kolikor gre pri mlajšem bolniku za IPI visoko tveganje in ABC podtip - prihaja v poštev R-ACVBP ali R-EPOCH terapija; lenalidomid, ibrutinib ali bortezomib dodamo h kemoterapiji ob ponovitvi boleznin.

Profilaktična intratekalna kemoterapija se doda pri bolnikih z visokim tveganjem za razsoj v CŽS ne glede na starost (infiltracija kostnega mozga, kosti, testisov, ovarijev, dojk, epifaringisa, ledvic, nadledvičnic, jeter, masivna bolezen v retroperitoneju ali zadnjem mediastinumu,...) ob prvih 3 do 4 ciklikih terapije. Tveganje za razsoj v CŽS narašča s številom neugodnih dejavnikov zajetih v IPI in z infiltracijo ledvic in/ali nadledvičnic. Alternativno prihaja v poštev pri bolnikih z visokim tveganjem (IPI 4 ali 5 in hkratno infiltracija ledvic ali nadledvičnic)

dodatek 2 ciklov visoke doze MTX $> 1,5 \text{ g/m}^2$, v primeru da je bolnik sposoben za takšno zdravljenje.

V primeru kombiniranega agresivnega in indolentnega folikularnega CD20 pozitivnega limfoma po doseženi popolni remisiji agresivnega limfoma sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom kot velja za folikularni limfom.

Glede na farmakokinetiko rituksimaba je pri moških nad 60 let v R-CHOP21 smiselno povečati odmerek rituksimaba na 500 mg/m^2 .

Hkratna aplikacija visoke doze MTX in R-DA-EPOCH ima nesprejemljivo toksičnost.

5.1.2.6.1. EKSTRANODALNI VELIKOCELIČNI LIMFOMI B

Ekstranodalne difuzne velikocelične limfome B zdravimo v skladu z ESMO priporočili 2016, vključeni so v smernice kot samostojne entitete:

5.1.2.10. Primarni limfomi CŽS

5.1.2.11. Primarni limfomi prebavil

5.1.2.12. Limfomi testisa

5.1.2.13. Primarni difuzni velikocelični limfom B dojk

5.1.2.14. Primarni difuzni velikocelični limfom B kosti

5.1.2.6.2. DIFUZNI VELIKOCELIČNI LIMFOM B DVOJNI EKSPRESOR, VISOKOMALIGNI LIMFOM CELIC B Z MYC IN BCL2 IN/ALI BCL6 PREUREDITVIJO (DOUBLE IN TRIPLE HIT LIMFOMI) IN VISOKOMALIGNI LIMFOM B, BREZ DRUGIH OZNAK

Visokomaligni limfom celic B z Myc in Bcl2 in/ali Bcl6 preureditvijo (double-hit in triple-hit limfom) in visokomaligni limfom B, brez drugih oznak ter difuzni velikocelični limfom B s proliferacijsko aktivnostjo nad 95% in potrjeno Myc translokacijo zdravimo z R-DA-EPOCH in profilaktičnimi intratekalnimi aplikacijami citostatikov; stadij boleznin določimo po Ann Arbor sistemu in evaluacijo opravimo enako kot pri difuznem velikoceličnem limfomu B.

Velikocelične limfome B s povečanim izražanjem Myc in Bcl2 proteina (double expressor limfom) zdravimo na enak način kot double-hit limfome.

5.1.2.7. VELIKOCELIČNI B MEDIASTINALNI CD20 POZITIVNI LIMFOM

Zdravljenje prilagodimo bolnikovi starosti, stanju zmogljivosti in IPI.

Stadiji I do IV:

- 4 do 6 x R-ACVBP in RT primarnih lokalizacij
- 4 do 6 x DA-EPOCH-R, RT samo na ostanek boleznin določen s PET-CT: DS 4 ali 5
- 6 do 8 x R-CHOP in RT primarnih lokalizacij

Opombe:

Kadar ima bolnik X bolezen v mediastinumu (X pomeni maso, ki v premeru presega 1/3 premera prsnega koša na višini Th5/6) po vsakem 2. ciklusu opravimo kontrolni RTG p.c. in glede na

odgovor prilagodimo število ciklusov.

Pri shemi ACVBP ne smemo prekoračiti maksimalnega odmerka doksorubicina (400 mg/m²).

Profilaktična intratekalna kemoterapija je potrebna pri bolnikih z visokim tveganjem za razsoj v CZS pri prvih 3 do 4 ciklikih terapije.

Konsolidacija z avtologno PKMC pri bolnikih, ki dosežejo popolno remisijo, ni indicirana (tudi če so v skupini z visokim tveganjem glede na IPI ob začetku zdravljenja).

Bolniki, ki ne dosežejo dobrega odgovora na zdravljenje (manj kot delni odgovor) glede na PET in imajo potrjen vitalen ostanek bolezni z biopsijo, so kandidati za intenzifikacijo terapije z visokodoznim zdravljenjem in konsolidacijo s PKMC.

5.1.2.8. BURKITTOV LIMFOM

- Bolniki mlajši od 60 let, v odličnem splošnem stanju: visoko intenzivna kratkotrajna terapija
 - B-NHL BFM 04 protokol
 - Vsi stadiji (definicije stadijev v BFM protokolu po Murphy-ju) po BFM protokolu – število ciklusov je definirano v protokolu, uporabljamo izmenično ciklusa A in B oziroma AA, BB in CC v skladu s protokolom
 - Če po prvih dveh ciklikih po shemi BFM ne dosežemo popolnega odgovora – nadaljuje z BFM protokolom, vendar priključimo rituksimab (število ciklusov ostane kot je definirano po protokolu – skupno 4, 5 ali 6)
 - Pri bolnikih z visokim tveganjem (povišana vrednost LDH, večina bolezni ni bila odstranjena s kirurško resekcijo, masa v abdomnu, ki presega 10 cm) dodamo rituksimab pri vseh ciklikih z izjemo prvega zaradi nevarnosti tumorske lize
- Bolniki z nizkim tveganjem (normalna vrednost LDH, večina bolezni odstranjena s kirurško resekcijo ali ena sama masa v abdomnu, manjša od 10 cm):
 - CODOX-M z visokodoznim metotreksatom + rituksimab (3 ciklusi),
 - DA-EPOCH + rituksimab (vsaj 3 ciklusi in nato še 1 ciklus po doseženi popolni remisiji),
 - HyperCVAD v alternaciji z visokodoznim metotreksatom in visokodoznim citarabinom + rituksimab
- Bolniki z visokim tveganjem (vsi tisti, ki nimajo nizkega tveganja):
 - Rituksimab + CODOX-M v alternaciji z IVAC,
 - Rituksimab + HyperCVAD v alternaciji z visokodoznim metotreksatom in visokodoznim citarabinom
- Starejši bolniki, bolniki v slabšem splošnem stanju, ki ne zmorejo intenzivne terapije:
 - DA-EPOCH + rituksimab in profilaktične intratekalne aplikacije citostatikov ob vsakem ciklusu

Opombe:

Pri vseh bolnikih se priporoča prefaza s prednizolonom ter ciklofosfamidom prvih pet dni.

Pri vseh bolnikih se priporoča rituksimab, razen v fazi citoredukcije zaradi velike nevarnosti sindroma tumorske topitve.

Vsi protokoli morajo vsebovati intratekalno zaščito CZS – tudi pri shemah z visoko dozo metotreksata ostajajo intratekalne aplikacije citostatikov ob vsakem ciklusu.

5.1.2.9. NEKLASIFICIRAN LIMFOM B, MEJNI PRIMER MED DIFUZNIM VELIKOCELIČNIM LIMFOMOM B IN KLASIČNIM HODGKINOVIM LIMFOMOM

Ni konsenza glede zdravljenja – priporoča se zdravljenje kot pri agresivnih limfomih B s shemo, ki vključuje rituksimab in antraciklin – npr. R-EPOCH, R-ACVBP. V primeru lokalizirane bolezni je priporočena konsolidacijska RT.

Opombe:

Zamejitev bolezni in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo z diagnostično PET-CT preiskavo.

Pri bolnikih, ki prejmejo 6 x ACVBP, ne smemo prekoračiti maksimalne doze antraciklinov (doksorubicin 400 mg/m²).

Profilaktična intratekalna kemoterapija se doda pri bolnikih z visokim tveganjem za razsoj v CZS (glede na IPI in lokalizacijo bolezni).

5.1.2.10. PRIMARNI LIMFOMI CZS (VKLJUČUJEJO LOKALIZACIJE LIMFOMA V MOŽGANOVINI ALI NA MENINGAH IN INTRAOKULARNE LIMFOME)

- Za bolnike mlajše od 60 let - shema, ki vključuje visoko dozo metotreksata 5 g/m² na dan 1 v 6 urni infuziji (po nemški shemi), ob tem deksametazon kot pri BFM, v primeru limfoma v očesu (steklovina, mrežnica,..) je doza metotreksata 8 g/m² na dan 1 v 6 urni infuziji – če po 4. ciklusu ne dosežemo popolnega ali dobrega delnega odgovora, sledita dva ciklusa visoke doze citarabina 3 g/m² na 12 ur na dan 1 in 2, ob tem deksametazon kot pri BFM
- Za bolnike mlajše od 45 let - shema, ki vključuje visoko dozo metotreksata ≥3 g/m² (3,5 g/m²) na dan 1, visoko dozo citarabina 2 g/m² na 12 ur na dan 2 in 3, ob tem deksametazon kot pri BFM, v primeru dobrega odgovora pretehtati visokodozno zdravljenje in avtologno PKMC (kondicioniranje na osnovi tiotepe)
- Kemoterapiji dodamo rituksimab v odmerku 375 mg/m² na dan 0 ali 1 pri bolnikih zdravljenih s HD MTX ali HD citarabin
- Izjemoma kemoterapija po shemi MATRix za mlajše bolnike v zelo dobrem stanju zmogljivosti (toksičnost!) – shema, ki vključuje visoko dozo metotreksata (3,5 g/m²) dan 1, visoko dozo citarabina (2 g/m² na 12h) na dan 2 in 3, rituksimab 375 mg/m² na dan -5 in 0 in tiotepo 30 mg/m² na dan 4
- Kemoterapija po shemi R-MVP, ki vključuje rituksimab 500 mg/m², visoko dozo metotreksata (3,5 g/m²), vinkristin in prokarbazin (vsak drugi ciklus) + GCSF, nato konsolidacija z RT in po končani RT še 2 ciklusa citarabina

- **Kemoterapija po shemi HD MTX, rituksimab in temozolomid**
- Za bolnike starejše od 60 let shema, ki vključuje visoko dozo metotreksata 5 g/m² na dan 1 v 6 urni infuziji, ter deksametazon kot pri BFM, v kolikor so v dobrem stanju zmogljivosti (PS 0 ali 1) in brez pomembnejših spremljajočih boleznih, sicer visoka doza citarabina 3 g/m² na 12 ur na dan 1 in 2, ob tem deksametazon kot pri BFM
 - Če gre za adjuvantno terapijo – 3 ciklusi
 - Če gre za zdravljenje – po 4. ciklusu opravimo CT/MR glave in v primeru delne remisije bolnik dobi skupno 6 ciklovov ter zaključi z RT, v poštev prihaja pri bolnikih v odlični kondiciji intenzifikacija sistemskega zdravljenja
 - Če je po 4. ciklusu le stagnacija ali celo regres – takoj RT (tudi pri bolnikih starejših od 60 let), v poštev prihaja pri bolnikih v odlični kondiciji intenzifikacija sistemskega zdravljenja
- Intratekalne aplikacije citostatikov le ob prvem ciklusu visoke doze metotreksata, vedno pa ob visoki dozi citarabina (vendar le metotreksat in deksametazon) oziroma ob obsežni infiltraciji mening
- Konsolidacijsko zdravljenje z RT glede na starost (meja je 60 let – načeloma pod 60 let RT, nad 60 let brez RT) in odgovor na citostatsko zdravljenje
- Če bolnik ne glede na starost ni sposoben za sistemsko zdravljenje – RT
- Primarno intraokularni limfomi – diagnostična je vitrektomija. Če je bolezen omejena na oko – zdravimo z lokalno radioterapijo s 30–40 Gy in/ali intravitrealnim metotreksatom in intravitrealnim rituksimabom. Če je bolezen razširjena, pa sistemsko kot primarni limfom ČŽS.

Opombi:

Preiskava izbora pri primarnih limfomih ČŽS je magnetno resonančna preiskava glave in/ali spinalnega kanala.

V sklopu diagnostike vseh limfomov ČŽS je indiciran pregled očesnega ozadja, pa tudi UZ pregled testisov.

Glej tudi 5.1.2.6.1. Ekstranodalni velikocelični limfomi B.

5.1.2.11. PRIMARNI LIMFOMI PREBAVIL

Bolnike zdravimo glede na histološki tip limfoma prvenstveno konzervativno (eradikacija *Helicobacter pylori*, citostatsko zdravljenje, kombinacija rituksimaba in citostatikov, obsevanje). Kirurški poseg prihaja v poštev v primeru zapletov (krvavitve, perforacija, obstrukcija) ali v primeru lokalizirane bolezni in nepopolne remisije po konzervativnem zdravljenju.

Glej tudi 5.1.2.6.1. Ekstranodalni velikocelični limfomi B.

5.1.2.11.1. PRIMARNI LIMFOMI ŽELODCA

Diagnozo postavimo pri gastrokopiji z biopsijami (8–12 vzorcev iz vidnih lezij in makroskopsko normalne mukoze antruma in korpusa). Limfome klasificiramo po veljavni WHO klasifikaciji limfomov. Zamejitev bolezni opravimo z istimi preiskavami kot za limfome izven prebavil, punkcijo in biopsijo kostnega mozga opravimo le, če je glede na ostale preiskave sumljivo za infiltracijo. Endoskopski UZ želodca se priporoča, če z drugimi prei-

skavami ni bilo mogoče zanesljivo ugotoviti, ali so bolezensko prizadete tudi perigastrične bezgavke in/ali kadar je pomembna ocena globine invazije želodčne stene.

Klinične stadije določimo po Lugano staging sistemu za limfome prebavil:

- **Stadij I – prizadet je le želodec;**
- **Stadij II.1 – prizadet je želodec in perigastrične bezgavke;**
- **Stadij II.2 – prizadet je želodec, perigastrične in mezenterične bezgavke**
- **Stadij II.E – preraščanje seroze želodca s prizadetostjo okolnih organov (trebušna slinavka, jetra)**
- **Stadij IV – razširjena bolezen z ekстранodalno prizadetostjo ali primarna lezija v želodcu s prizadetostjo bezgavk nad prepono.**

Prednost ima konzervativno zdravljenje z namenom ohranitve želodca, tako pri indolentnih kot agresivnih primarnih limfomih želodca.

5.1.2.11.1.1. AGRESIVNI LIMFOMI ŽELODCA

Večino bolnikov zdravimo s kombinacijo kemoimunoterapije in RT.

Agresivni limfomi – neoperirani

- Stadij I in II: 6 x R-CHOP (1. cikel 50% + 50% odmerki; 2. cikel 80% odmerki; nato 100% odmerki) + RT ostanka limfoma; v primeru, da je glede na histološki izvid agresivnemu pridružen indolentni limfom 3 – 4 x R-CHOP in RT prizadete regije glede na doseženi odgovor (odmerke glej 5.3.1.); če bolnik slabo prenaša sistemsko zdravljenje (slaba splošna zmogljivost, spremljajoče bolezni,...) 3 – 4 x R-CHOP in RT prizadete regije glede na doseženi odgovor

Po zdravljenju opraviti PET-CT in kontrolno gastrokopijo z biopsijami za oceno remisije.

- Stadij I.X in II.X: 6 do 8 x R-CHOP + RT ostanka

Opombe:

Sledenje s CT ali UZ trebuha enako pogosto kot pri limfomih izven prebavil. Gastrokopijo ponovimo le ob simptomih.

Namen kombiniranega zdravljenja: približno ena tretjina agresivnih limfomov ima pridruženo indolentno komponento, ki po agresivni sistemski terapiji perzistira in reagira samo na RT.

Agresivni limfomi – operirani

- Ni mikroskopskega ostanka (resekcijski rob v zdravo + negativne bezgavke + ni vraščanja v okolna tkiva): 3 x adjuvantno CHOP
- Mikroskopski ostanek (infiltriran resekcijski rob ali pozitivne regionalne bezgavke ali vraščanje v okolico): 3 – 4 x R-CHOP
- Makroskopski ostanek (razvidno iz operacijskega zapisnika ali iz patohistološkega izvida ali iz izvida PET-CT ali endo UZ): 6 x R-CHOP + RT ostanka (odmerke glej 5.3.1.)

Agresivni limfomi, Helicobacter pylori pozitivni

- Zdravimo kot je napisano zgoraj, le da takoj uvedemo tudi eradikacijsko terapijo za Helicobacter pylori

Kombinirani agresivni in indolentni limfomi

- Zdravimo kot agresivne limfome

Glej tudi 5.3.1. Bolniki z NeHodgkinovim limfomom.

5.1.2.11.1.2. INDOLENTNI LIMFOMI ŽELODCA**MALTom, HP pozitiven, stadij I – II.1**

Uvedemo eradikacijsko terapijo za HP (14 dni):

esomeprazol 2 x 40 mg (4 tedne) + klaritromicin 2 x 500 mg + amoksisilin 2 x 1000 mg ali metronidazol 3 x 400 mg.

Za kontrolo uspešnosti eradikacijske terapije za HP se priporoča urea dihalni test ali pa antigeni test za HP v blatu, ne prej kot 6 tednov po začetku eradikacijske terapije in ne prej kot 2 tedna po končani terapiji z inhibitorjem protonske črpalke. Po 3 mesecih opravimo še gastrokopijo.

V primeru, da je biopsijski vzorec HP pozitiven tudi pri kontrolnih gastrokopijah, ponovimo eradikacijsko terapijo za HP – vendar z drugim izborom antibiotikov:

- drugi red eradikacijske terapije: esomeprazol 2 x 40 mg + amoksisilin 2 x 1000 mg + levofloksacin 1 x 500 mg (14 dni)
- tretji red: esomeprazol 2 x 40 mg + pylera (bizmut subcitrát 140 mg + metronidazol 125 mg + tetraciklin 125 mg) 4 x 3 kaps (10 dni).

Opombe:

Sledenje: Prva gastrokopija z biopsijo se priporoča po 3 mesecih.

Če je biopsija negativna v smislu limfoma in negativna za HP, jo ponavljamo vsakih 6 mesecev prvi 2 leti in nato dolgoročno 1x vsakih 12 do 18 mesecev.

Če je biopsija pozitivna v smislu limfoma, negativna za HP in je bolnik asimptomatski, jo ponovimo po 3, 6 in 12 mesecih.

Če je po 1 letu od diagnoze biopsija še vedno pozitivna v smislu limfoma in negativna za HP, bolnik pa ima potrjeno translokacijo 11/18, zdravimo z RT.

V primeru, da bolnik nima potrjene translokacije 11/18 ali če nimamo podatka o omenjeni translokaciji, zdravimo z RT šele, če je po 18 mesecih od diagnoze biopsija še pozitivna v smislu limfoma in negativna za HP.

Zgoraj predlagano sledenje velja, če je bolnik asimptomatski in na kontrolni gastrokopiji ni znakov progressa. Če je bolnik simptomatski, ponovimo gastrokopijo prej. V primeru progressa ali če je bolnik simptomatski, takoj začnemo z RT.

RT ima prednost pred imunoterapijo, kemoterapijo ali gastrektomijo.

Če pri stadiju II.1 po poskusu eradikacijske terapije ostaja biopsija pozitivna v smislu limfoma in RT iz določenih razlogov ne pride v poštev, lahko uporabimo rituksimab v monoterapiji (4 tedenske aplikacije).

Pri stadiju II.2 in II.E individualen dogovor za eventualno RT

kot pri lokalizirani bolezni (glede na velikost RT polja).

Tri do šest mesecev po končanem obsevanju opravimo prvo evaluacijo s kontrolnimi preiskavami (gastroskopija, CT ali UZ trebuha, endoskopski UZ pa samo v primeru, če je bil opravljen izhodiščno).

MALTom, HP negativen, stadij I - II.1

Poskus z eradikacijsko terapijo za HP in šele, če je po 3 do 6 mesecih biopsija pozitivna v smislu limfoma, zdravimo z RT (24 do 36 Gy).

Če RT iz določenih razlogov ne pride v poštev, lahko uporabimo rituksimab v monoterapiji (4 tedenske aplikacije).

MALTom, s potrjeno translokacijo t(11;18), stadij I - II.1

Zdravimo z RT v primeru, da je vitalen limfom potrjen še 12 mesecev po uspešni eradikacijski terapiji za HP, oziroma 3 mesece po uspešni eradikacijski terapiji v primeru stadija II.1 ali takoj, če gre za HP negativen limfom.

MALTom stadij II.2, II.E, IV

Vedno eradikacijska terapija za HP.

Pri stadiju II.2 in II.E individualen dogovor za eventualno RT kot pri lokalizirani bolezni (glede na velikost RT polja).

Če je bolnik asimptomatski - druge vrste zdravljenje ni potrebno, ampak aktivno sledenje (kontrolne gastrokopije z biopsijami in sistemsko slednje na 6 mesecev).

Če je bolnik simptomatski – sistemsko zdravljenje kot velja za EMCL (glej 5.1.2.2. Marginalnocelični limfom) ali paliativno obsevanje.

Če ima bolnik ugotovljen hepatitis C, ga je potrebno zdraviti.

Drugi histološki tipi indolentnih limfomov

Zdravimo z RT.

Glej tudi 5.1.2.2. Marginalnocelični limfom.

Glej tudi 5.3.1. Bolniki z NeHodgkinovim limfomom.

5.1.2.11.2. PRIMARNI LIMFOMI ČREVEVA**5.1.2.11.2.1. AGRESIVNI LIMFOMI**

- Kirurško zdravljenje, če gre za obstrukcijo – v večini primerov limfomov tankega črevesa je začetno zdravljenje večinoma kirurško, saj je poseg hkrati diagnostičen in terapevtski
- Po operaciji bolnik nadaljuje zdravljenje z R-CHOP ali CHOP ali CHOEP, v kolikor gre po sistemskem zdravljenju še za vitalni ostanek bolezni - zaključni zdravljenje z RT. V primeru, da je diagnoza postavljena endoskopsko in limfom ne povzroča obstrukcije – konzervativno zdravljenje z R-CHOP ali CHOP ali CHOEP (oz. shemo glede na histološki tip), v primeru delne remisije - RT ostanka

5.1.2.11.2.2. INDOLENTNI LIMFOMI

- V primeru radikalne (R0) resekcije dodatno zdravljenje ni potrebno
- V primeru dobro lokalizirane bolezni (npr. duodenum, rektum,..) RT

5.1.2.12. LIMFOMI TESTISA

- V primeru infiltracije enega testisa - 6 x R-CHOP in profilaktična intratekalna terapija 4 x + 2 x visoka doza metotreksata (3 do 5 g/m², pri starejših 1.5 g/m²) brez intratekalnih aplikacij citostatikov, sledi RT (25 do 30 Gy) kontralateralnega testisa in skrotuma po končanem sistemskega zdravljenju; v kolikor orhidektomija ni bila napravljena, obvezno tudi RT prizadetega testisa
- V primeru infiltracije obeh testisov - 6 do 8 x R-CHOP + 2 x visoka doza metotreksata (3 do 5 g/m², pri starejših 1.5 g/m²) in profilaktična intratekalna aplikacija ob prvih 4 ciklikih; v kolikor obojestranska orhidektomija ni bila napravljena, obvezno RT preostalega testisa

Opombi:

Diagnostični postopek vključuje UZ kontralateralnega testisa, magnetno resonančno preiskavo glave in citološko preiskavo likvorja.

Priporočena je orhidektomija, ki ima diagnostičen in terapevtski namen.

Glej tudi 5.1.2.6.1. Ekstranodalni velikocelični limfomi B.

5.1.2.13. PRIMARNI DIFUZNI VELIKOCELIČNI LIMFOM B DOJK

- V primeru prizadetosti ene dojke - 6 x R-CHOP in profilaktična intratekalna terapija, po končani KT vedno RT (30 do 36 Gy) prizadete dojke
- V primeru diseminirane bolezni oziroma prizadetosti obeh dojk - 8 x R-CHOP in profilaktična intratekalna terapija, po končani KT vedno RT cele dojke oziroma obeh dojk

Opombi:

Diagnostični postopek vključuje magnetno resonančno preiskavo glave in citološko preiskavo likvorja.

Obvezna je diagnostična biopsija lezije v dojki.

Glej tudi 5.1.2.6.1. Ekstranodalni velikocelični limfomi B.

5.1.2.14. PRIMARNI DIFUZNI VELIKOCELIČNI LIMFOM B KOSTI

- Zdravljenje 6 do 8 x R-CHOP, profilaktična intratekalna kemoterapija ni predvidena razen v primeru prizadetosti lobanje ali hrbtenice
- Za konsolidacijsko RT (30 do 40 Gy) primarne lezije je dogovor individualen na limfomskem konziliju glede na PET-CT po končanem zdravljenju, RT pred začetkom sistemskega zdravljenja ni priporočeno

Opombi:

Diagnostični postopek vključuje magnetno resonančno preiskavo prizadete kosti.

V primeru prizadetosti lobanje in/ali hrbtenice je priporočena magnetno resonančna preiskava glave in citološka preiskava likvorja.

Glej tudi 5.1.2.6.1. Ekstranodalni velikocelični limfomi B.

5.1.2.15. PRIMARNI KOŽNI LIMFOMI T

Zdravljenje primarnih kožnih limfomov T je predvsem odvisno od histološkega tipa limfoma ter razširjenosti bolezni oz. stadija.

5.1.2.15.1. FUNGOIDNA MIKOZA (FM) IN SEZARYJEV SINDROM (SS)

Stadij FM in SS opredelimo po TNMB klasifikaciji.

TNMB klasifikacija pri bolnikih s FM in SS:**T (koža)**

- T₁ makule, papule in plaki (≤ 10% površine kože)
 - T_{1a} - makule
 - T_{1b} - makule, papule in plaki
- T₂ generalizirane makule, papule in plaki (≥ 10% površine kože)
 - T_{2a} - makule
 - T_{2b} - makule, papule in plaki
- T₃ tumorji (1 ali več, ≥ 1 cm v premeru)
- T₄ eritrodermija (≥ 80% površine kože)

N (bezgavke)

- N₀ bezgavke niso povečane
- N₁ klinično povečane bezgavke, histološko negativne
- N₂ klinično povečane bezgavke, histološko pozitivne (nodalna struktura ohranjena)
- N₃ klinično povečane, histološko pozitivne (nodalna struktura je delno porušena)
- N_x klinično povečane bezgavke, brez histološke preiskave

M (notranji organi)

- M₀ ni prizadetosti notranjih organov
- M₁ prizadetost notranjih organov

B (kri)

- B₀ atipične celice v krvi niso prisotne (≤ 5%)
- B₁ > 5% atipičnih celic
- B₂ ≥ 1x10⁹/L Sézary celic

Stadij	T	N	M	B
I.A	T ₁	N ₀	M ₀	B ₀₋₁
I.B	T ₂	N ₀	M ₀	B ₀₋₁
II.A	T ₁₋₂	N ₁₋₂	M ₀	B ₀₋₁
II.B	T ₃	N ₀₋₂	M ₀	B ₀₋₁
III.A	T ₄	N ₀₋₂	M ₀	B ₀
III.B	T ₄	N ₀₋₂	M ₀	B ₁
IV.A1	T ₁₋₄	N ₀₋₂	M ₀	B ₂
IV.A2	T ₁₋₄	N ₃	M ₀	B ₀₋₂
IV.B	T ₁₋₄	N ₀₋₃	M ₁	B ₀₋₂

5.1.2.15.1.1. FUNGOIDNA MIKOZA

- Začetne stadije (I.A, I.B, II.A) zdravimo lokalno s kortikosteroidi, fototerapijo (PUVA, UVB), RT (za lokalizirana žarišča), lokalno z mekloretaminom (ni registriran v Sloveniji).
- Pri refraktarnih ali recidivantnih limfomih stadija I.A, I.B, II.A lokalno terapijo kombiniramo še z retinoidi (vključno z beksarotenom), interferonom alfa ali nizkimi odmerki metotreksata, v poštev prihaja tudi obsevanje celotne kože z elektroni.
- V stadiju II.B so zdravila prve izbire retinoidi (vključno z beksarotenom) in interferon alfa, lahko v kombinaciji s PUVA fototerapijo. Uporabljamo še nizke odmerke metotreksata, monokemoterapijo z gemcitabinom in pegiliranim liposomalnim doksorubicinom, brentuksimab vedotin pri CD30 pozitivnih oblikah ter obsevanje celotne kože z elektroni. Pri refraktarnih oblikah kot zdravilo druge izbire prihaja v poštev kombinirana kemoterapija.
- Pri napredovalih stadijih (III ali IV) poleg lokalne terapije in kombinacij (kot pri začetnih stadijih in stadiju II.B) uporabljamo še ekstrakorporealno fotoferezo (ECP) ter sistemsko terapijo – t.j. klasično kemoterapijo z enim citostatikom (gemcitabinom ali pegiliranim liposomalnim doksorubicinom) kakor tudi kombinirano kemoterapijo, brentuksimab vedotin pri CD30 pozitivnih oblikah. Poleg tega pridejo v poštev še alemtuzumab pri CD52 pozitivnih oblikah, denileukin diftitoks in novejša zdravila kot sta inhibitorja histonske deacetilaze vorinostat in romidepsin (nista registrirana v EU), proteasomski inhibitor bortezomib, ter mogamulizumab in izjemoma pri izbranih bolnikih alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC) (priporočena alogenična PKMC, avtologna ni priporočena oz. le izjemoma).

5.1.2.15.1.2. SEZARYJEV SINDROM

- Po definiciji gre za sistemsko bolezen, zato je potrebno sistemsko zdravljenje. Terapija izbora je ekstrakorporealna fotofereza (ECP) v kombinaciji bodisi z interferonom alfa ali retinoidi (vključno z beksarotenom), PUVA (lahko v kombinaciji z interferonom alfa ali retinoidi (vključno z beksarotenom)), klorambucil v kombinaciji s prednizonom, kemoterapija z nizkimi odmerki metotreksata. Sistemsko zdravljenje lahko kombiniramo z lokalno terapijo (lokalni kortikosteroidi, RT).
- Kot terapija drugega reda pride v poštev: kemoterapija z gemcitabinom, pegiliranim liposomalnim doksorubicinom, CHOP, modificiran COP, alemtuzumab, brentuksimab vedotin, denileukin diftitoks, mogamulizumab in alogenična PKMC.

5.1.2.15.2. PRIMARNE KOŽNE CD30 POZITIVNE LIMFOPROLIFERATIVNE BOLEZNI

5.1.2.15.2.1. PRIMARNI KOŽNI ANAPLASTIČNI VELIKOCELIČNI LIMFOM

- V primeru solitarnih sprememb (te se pojavijo v 90% primerov) - ekscizija ali RT
- V primeru multifokalnih sprememb - nizki odmerki metotreksata, lahko v kombinaciji z RT
- V kolikor ni odgovora pri multifokalnih oblikah – brentuksimab vedotin, sicer lahko zdravimo z retinoidi, vključno z beksarotenom ali interferonom alfa
- Refraktarno bolezen na koži ali razsoj bolezen zdravimo s kombinirano kemoterapijo

5.1.2.15.2.2. LIMFOMATOIDNA PAPULOZA

- V primeru solitarnih sprememb – lokalni kortikosteroidi, večje eflorescence (> 2 cm) ekscizija ali RT
- V primeru multiplih sprememb – PUVA, nizki odmerki metotreksata, pri odpornih oblikah retinoidi, vključno z beksarotenom in izotretinoinom, interferon alfa ali brentuksimab vedotin

5.1.2.15.2.3. PODKOŽNI PANIKULITISU PODOBEN LIMFOM T

- V primeru solitarnih sprememb ali lokalizirane oblike - RT
- V primeru razširjene oblike bolezen – sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi, kemoterapija z nizkimi odmerki metotreksata ali ciklosporin
- V primeru refraktarne bolezen – kombinirana kemoterapija (CHOP)

5.1.2.16. PERIFERNI LIMFOM T BREZ DRUGIH OZNAK

Prvo zdravljenje perifernih limfomov T brez drugih oznak prilagodimo glede na bolnikovo starost, vrednost IPI in morebitne spremljajoče bolezni, ki lahko vplivajo na to ali je bolnik sposoben za visokodozno terapijo s presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

- Mlajši od 60 let - 6 x CHOEP ali CHOP, po doseženem popolnem ali delnem odgovoru pri bolnikih brez spremljajočih bolezni konsolidacijska visokodozna terapija in avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic
- V primeru, da je limfom CD30 pozitiven alternativno 6-8 ciklov BV-CHP

- Bolniki s stadijem I – 3 x CHOEP ali CHOP in radikalna RT (ISRT 30 do 40 Gy)
- Začnemo lahko tudi z manj intenzivno modificirano COP terapijo, po 3. ciklusu naredimo evaluacijo in v primeru dobrega odgovora skupno 10 do 12 ciklov modificirane COP terapije, v primeru nezadostnega odgovora preidemo na CHOEP/CHOP
- Starejši in krhki bolniki – modificirana COP terapija, lahko monoterapija z gemcitabinom ali bendamustinom

5.1.2.17. VELIKOCELIČNI ANAPLASTIČNI LIMFOM ALK POZITIVEN IN ALK NEGATIVEN

Prvo zdravljenje velikoceličnih anaplastičnih limfomov določimo glede na starost, stanje zmogljivosti, pridružene bolezni in vrednost IPI.

ALK pozitivni velikocelični anaplastični limfom

Kadar je IPI > 2 razmislimo o konsolidacijskem zdravljenju z visokodozno terapijo in avtologno PKMC.

V poštevh prihajajo naslednje sheme:

- Brentuksimab vedotin (BV) + CHP
- CHOP ali CHOEP
- ACVBP
- **Stadij I:** 3 x CHOP ali CHOEP in radikalna RT (ISRT 30 do 40 Gy) ali
4 x ACVBP + RT ostanka
- **Stadij II do IV:** 6 do 8 x BV + CHP ali
6 x ACVBP in RT ostanka (stadij II: 4 x ACVBP)
- **Stadija I.X in II.X:** 4 do 6 x ACVBP in RT ostanka

V primeru lokalizacije v mediastinumu opravimo RTG p.c. po vsakem 2. ciklusu, če je odgovor po 4. ciklusu boljši kot po 2. ciklusu - 6 x ACVBP in RT ostanka.

Če je odgovor po 4. ciklusu enak kot po 2. ciklusu - 4 x ACVBP in RT ostanka.

ALK negativni velikocelični anaplastični limfom

Ob doseženi prvi remisiji razmislimo ali je bolnik kandidat za konsolidacijo z visokodozno terapijo in avtologno PKMC.

V poštevh prihajajo naslednje sheme:

- Brentuksimab vedotin (BV) + CHP
- CHOP ali CHOEP
- ACVBP
- **Stadij I:** 3 x CHOP ali CHOEP in radikalna RT (ISRT 30 do 40 Gy) ali
4 x ACVBP + RT ostanka
- **Stadij II do IV:** 6 do 8 x BV + CHP ali
6 x ACVBP in RT ostanka (stadij II: 4 x ACVBP)
- **Stadija I.X in II.X:** 4 do 6 x ACVBP in RT ostanka

V primeru lokalizacije v mediastinumu opravimo RTG p.c. po vsakem 2. ciklusu, če je odgovor po 4. ciklusu boljši kot po 2. ciklusu - 6 x ACVBP in RT ostanka.

Če je odgovor po 4. ciklusu enak kot po 2. ciklusu - 4 x ACVBP in RT ostanka.

Opombe:

Zamejitev bolezni in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo z diagnostično PET-CT preiskavo.

Pri bolnikih, ki prejmejo 6 x ACVBP, ne smemo prekoračiti maksimalne doze antraciklinov (doksorubicin 400 mg/m²).

Profilaktična intratekalna kemoterapija se doda pri bolnikih z visokim tveganjem za razsoj v CZS (glede na IPI in lokalizacijo bolezni).

5.1.2.18. ANAPLASTIČNI VELIKOCELIČNI LIMFOM POVEZAN S PRSNI MI VSADKI

- Bolezen omejena na kapsulo/vsadek/dojko: operativna odstranitev

Če ni dosežena R0 resekcija ± regionalne bezgavke prizadete: RT ± sistemska terapija

- Stadij II do IV:
 - Brentuksimab vedotin monoterapija (majhno breme bolezni)
 - BV + CHP
 - CHOP/CHOEP
 - DA-EPOCH

5.1.2.19. ANGIOIMUNOBLASTNI LIMFOM T

Prvo zdravljenje angioimunoblastnih limfomov prilagodimo glede na bolnikovo starost, vrednost IPI in morebitne spremljajoče bolezni, ki lahko vplivajo na to ali je bolnik sposoben za visokodozno terapijo s presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

- Mlajši od 60 let - 6 x CHOEP ali CHOP, po doseženem popolnem ali delnem odgovoru pri bolnikih brez spremljajočih bolezni konsolidacijska visokodozna terapija in avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic
- V primeru, da je limfom CD30 pozitiven alternativno 6-8 ciklov BV-CHP
- Bolniki s stadijem I – 3 x CHOEP ali CHOP in radikalna RT (ISRT 30 do 40 Gy)
- Začnemo lahko tudi z manj intenzivno modificirano COP terapijo, po 3. ciklusu naredimo evaluacijo in v primeru dobrega odgovora skupno 10 do 12 ciklov modificirane COP terapije, v primeru nezadostnega odgovora preidemo na CHOEP/CHOP
- Starejši in krhki bolniki – modificirana COP terapija, lahko monoterapija z gemcitabinom ali bendamustinom

5.1.2.20. LIMFOM T POVEZAN Z ENTEROPATIJO

Prvo zdravljenje limfomov T povezanih z enteropatijo (vključen MEITL) prilagodimo glede na bolnikovo starost, vrednost IPI in morebitne spremljajoče bolezni, ki lahko vplivajo na to ali je bolnik sposoben za visokodozno terapijo s presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

- Mlajši od 60 let - 6 x CHOEP ali IVE/MTX, alternativno brentuksimab vedotin in CHP (CD30 pozitivni),

DA-EPOCH, izjemoma CHOP ± obsevanje prizadetih mest, po doseženem popolnem ali delnem odgovoru pri bolnikih brez spremljajočih boleznih konsolidacijska visokodozna terapija in avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic

5.1.2.21. HEPATOSPLENIČNI LIMFOM T

- Intenzivna kemoterapija s shemami ICE ali IVAC ali CHOEP ali DA-EPOCH (alternativno brentuksimab vedotin in CHP pri CD30 pozitivnih), po doseženem popolnem ali delnem odgovoru konsolidacijska visokodozna terapija in alogenična ali avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic

5.1.2.22. EKSTRANODALNI LIMFOM NK/T, NAZALNI

- Stadij I ali II – kombinacija RT in kemoterapije (shema modificiran SMILE ali AspaMetDex ali P-GemOx ali DDGP ali DeVIC ali VIPD), brez profilakse CŽS ali samo RT (>50 Gy ali 40 Gy, če dodatno tedensko cisplatin kot radiosenzibilizator) predvsem pri starejših
- Stadij III ali IV – kemoterapija SMILE (vključuje L-asparaginazo), alternativno AspaMetDex ali P-GemOx ali DDGP ± obsevanje prizadetih mest, po doseženem popolnem odgovoru pri bolnikih brez spremljajočih boleznih konsolidacijska visokodozna terapija in avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic; za starejše ali krhke bolnike L-asparaginaza v monoterapiji ali sheme z L-asparaginazo v prilagojenih odmerkih ali P-GemOx ± RT

5.2. BOLNIK S HODGKINOVIM LIMFOMOM

5.2.1. BOLNIK S KLASIČNIM HODGKINOVIM LIMFOMOM

- Klinični stadij I ali II brez neugodnih napovednih dejavnikov
 - 2 x ABVD in obsevanje prizadetih mest (RT 20 Gy)
 - 2 x ABVD + PET-CT
 - če je PET-CT po 2. ABVD pozitiven (DS ≥ 4), še 2 x BEACOPP eskalirani ali 2 x ABVD + RT 30 Gy
 - če je PET-CT negativen (DS 1-3), RT 20 Gy
- Klinični stadij I ali II.A z neugodnimi napovednimi dejavniki
 - 4 x ABVD ali 2 x ABVD in 2 x BEACOPP eskalirani in obsevanje prizadetih mest
 - če je PET-CT po 2. ABVD pozitiven (DS 4 ali 5) še 2 x BEACOPP eskalirani in obsevanje prizadetih mest (RT 30 Gy)
 - če je PET-CT po 2. ABVD negativen (DS 1-3) še 2 x ABVD in obsevanje prizadetih mest (RT 30 Gy)
 - 2 x BEACOPP eskalirani in 2 x ABVD ± obsevanje prizadetih mest
 - če je PET-CT po 4. ciklusu pozitiven (DS 4 ali 5) sledi obsevanje prizadetih mest (RT 30 Gy)
 - če je PET-CT po 4. ciklusu negativen (DS 1-3) brez obsevanja prizadetih mest
- Klinični stadij II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki (razen, če je edini neugodni napovedni dejavnik SR nad 30 in/ali ≥ 3 prizadeta področja), stadij III ali IV

- 4 do 6 x BEACOPP eskalirani pri bolnikih pod 60 let, 6 x A(B)VD pri bolnikih nad 60 let, pri mlajših pa 6 x A(B)VD le v primeru, če bolnik ni sposoben za BEACOPP, sledi obsevanje ostanka (določen s PET-CT, ločeno opravimo CT s kontrastom); pri bolnikih stadija IV, ki imajo zadržke za zdravljenje z bleomicinom (starejši, pljučni bolniki, aktivni kadilci) in nimajo prej obstoječe nevropatije 6 x BV-AVD (drugo ime A-AVD)

- če je PET-CT po 2. BEACOPP eskalirani pozitiven (DS 4 ali 5), še 4 x BEACOPP eskalirani in obsevanje eventuelnega ostanka boleznih (RT 30 Gy)

- če je PET-CT po 2. BEACOPP eskalirani negativen (DS 1-3), še 2 x BEACOPP eskalirani (skupno 4 ciklusi)

- če je PET-CT po 2. ABVD negativen (DS 1-3), še 4 x AVD

- če je PET-CT po 2. ABVD pozitiven (DS 4 ali 5), še 4 x ABVD in obsevanje eventuelnega ostanka boleznih (RT 30 Gy); ali še 4 x BEACOPP eskalirani, če je bolnik sposoben in obsevanje eventuelnega ostanka boleznih (RT 30 Gy)

Opombe:

Zamejitev boleznih in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo s PET-CT preiskavo, hkrati opravimo CT s kontrastom. PET-CT preiskavo za oceno učinka zdravljenja opravimo 3 tedne po koncu terapije. Vmesna (interim) PET-CT preiskava z nizkodoznim CT brez kontrasta.

Neugodni napovedni dejavniki (po GHSG) so: 3 ali več prizadetih področij (areas), velik (X) mediastinum, SR nad 50 pri A in nad 30 pri B, ekстранodalna lokalizacija limfoma.

Vse mlajše bolnike napotimo na krioprezervacijo sperme, mlajše bolnice napotimo na zamrzitev jajčnih celic, če je to časovno izvedljivo in ne ogroža učinka zdravljenja, vendar samo, če bodo bolnice zdravljene s shemo BEACOPP.

V shemi BEACOPP skrajšamo trajanje terapije s kortikosteroidom na prvih 9 dni.

V primeru hudih neželenih učinkov ob eskaliranem BEACOPP-u znižujemo odmerke citostatikov v skladu s protokolom GHSG. V primeru nesprejemljive toksičnosti sheme BEACOPP, zamenjamo BEACOPP za ABVD.

5.2.2. BOLNIK S HODGKINOVIM LIMFOMOM TIPA NODULARNE LIMFOCITNE PREDOMINANCE

- Klinični stadij I (ali izjemoma II) brez neugodnih dejavnikov
 - operacija in odstranitev prizadetih bezgavk ali definitivna RT (30 do 36 Gy) ali 2 x ABVD + RT prizadetih mest (20 Gy)
- Klinični stadij I in II z neugodnimi dejavniki, stadij, III in IV
 - 4 do 6 x R-ABVD ali R-CHOP, slednji ima prednost pri razširjeni boleznih stadija III ali IV

Transformacija Hodgkinovega limfoma tipa nodularne limfocitne predominance v difuzni velikocelični limfom B:

- zdravljenje kot pri difuznem velikoceličnem limfomu B, osnova je R-CHOP
- ponovitve boleznih s transformacijo v difuzni velikocelični limfom B: reševalna shema npr. R-DHAP (če je izpolnjena doza antraciklinov že v 1. zdravljenju) + visokodozno zdravljenje z avtologno PKMC

Učinkovitost zdravljenja ocenjujemo praviloma z istimi preiskavami kot izhodiščno (ponavljamo preiskave, ki so bile izhodiščno patološke) en- do dvakrat med prvim zdravljenjem in ob zaključku prvega zdravljenja.

5.3. SPLOŠNA PRIPOROČILA OBSEVALNEGA ZDRAVLJENJA

5.3.1. BOLNIKI Z NEHODGKINOVIM LIMFOMOM

• Indolentni limfomi in kronične levkemije

Klinični stadij I ali II

- Obsevanje prizadetih lokalizacij s skupnim odmerkom (TD) 24 -30 Gy pri NHL, KLL s TD do 20 Gy.

Klinični stadij III ali IV

- Pri radikalnem zdravljenju eventuelno obsevanje ostanka bolezni po zaključeni sistemske terapiji s TD 24 – 30 Gy

- KLL/drobnocelični limfocitni limfom obsevanje klinično pomembnih oz. simptomatskih mest bolezni s TD 10 – 20 Gy

- Folikularni limfom nizke stopnje malignosti (gradusa I do IIIA), marginalnocelični limfom, KLL - obsevanje simptomatskih oz. motečih perifernih limfomskih bezgavk s TD 2 x 2 Gy ali ev. 2 x 4 Gy (z namenom odloga sistemskega zdravljenja)

• Agresivni limfomi

Klinični stadij I, če je po 3. ciklusu R-CHOP dosežena popolna remisija

- Obsevanje primarno prizadetega mesta s TD 21 Gy

Vsi ostali stadiji (vključno s stadijem I, če po 3. R-CHOP ni bila dosežena popolna remisija)

- Popolna remisija po končanem sistemske zdravljenju: ni obsevanja

- Delna remisija po končanem sistemske zdravljenju: obsevanje mesta ostanka bolezni s TD 30 Gy, v primeru velikega ostanka ev. s TD 36 Gy

- IPI nizko tveganje z X boleznijo – obsevanje na X lokalizacijo po 6 x R-CHOP

• Primarni mediastinalni velikocelični B limfom

- Obsevanje primarne lokalizacije bolezni z odmerkom 30 do 36 Gy (po 1,5 do 1,8 Gy)*

• Primarni velikocelični B limfom kosti

- Obsevanje prizadetega predela kosti z odmerkom 30 do 40 Gy. V primeru popolnega odgovora (negativen PET-CT) po kemoimunoterapiji se lahko RT tudi opusti.

• Primarni limfomi ČŽS

- Po sistemske terapiji obsevanje kraniuma s 23,6 Gy (po 1,8 Gy) (indikacije in omejitve glej pod 5.1.2.9). Če

delna remisija še boost na ostanek do skupne TD 45 Gy ali le lokalno obsevanje na ostanek.

- Če bolnik ni primeren za sistemske zdravljenje, obsevanje kraniuma s TD 24-36 Gy in boost na infiltrat(e) do TD 45 Gy.

• Primarni velikocelični B limfom dojke

- Po kemoimunoterapiji obsevanje cele dojke s TD 30 do 36 Gy. Omejena RT na del dojke le v primeru, da je bil infiltrat v dojki ob diagnozi opredeljen s PET-CT preiskavo in bi obsevanje cele dojke povzročilo preveč stranskih učinkov.

• Primarni velikocelični B limfom steklovine

- Pri lokalizirani bolezni le na eni strani intravitrealni MTX in R z ali brez RT s 30 do 35 Gy (ev. RT obeh oces).

• Primarni limfomi prebavil

- Obsevanje s TD 21 Gy v primeru popolne remisije (če je prejel samo 3 – 4 x R-CHOP) in s TD 30 Gy v primeru delne remisije po sistemske zdravljenju (glej 5.1.2.11.1.1. Agresivni limfomi želodca)

- Obsevanje s TD 24 do 36 Gy, če bolnik ni bil zdravljen sistemske (indikacije glej pod 5.1.2.11.1.2. Indolentni limfomi želodca)

• Primarni limfom testisa

- Obsevanje skrotuma in kontralateralnega testisa po zaključenem sistemske zdravljenju z odmerkom 30 Gy

• NK/T celični limfom

- Obsevanje primarnega mesta bolezni s TD 45 - 55 Gy; obsevanje se priključi zgodaj k sistemske zdravljenju

* obsevanje pri PMVCBL se lahko opusti samo v primeru popolne metabolne remisije po DA-EPOCH

5.3.2. BOLNIKI S HODGKINOVIM LIMFOMOM

Pri obsevanju omejenih oblik bolezni uporabljamo ISRT (*ang. Involved Site Radiation Therapy*) ali INRT (*ang. Involved Node Radiation Therapy*) pristop, razen pri omejenih oblikah HLNLP, kjer so lahko obsevalni volumni nekoliko večji.

Klinični stadij I ali II.A brez neugodnih napovednih dejavnikov

• Obsevanje primarno prizadetih mest s TD 20 Gy, ev. obsevanje večjega ostanka bolezni (prečni premer > 5 cm) s TD 30 Gy

Klinični stadij I ali II.A z enim ali več neugodnih napovednih dejavnikov

• **Popolna metabolna remisija** (DS 1-3 glede na PET-CT) po sistemske zdravljenju

- Popolna morfološka remisija po sistemske zdravljenju: obsevanje primarno prizadetih mest s TD 20 Gy

- Delna morfološka remisija po sistemske zdravljenju: obsevanje primarno prizadetih mest s TD 20 Gy, na mesta ostanka bolezni TD 30, ev. obsevanje večjega ostanka bolezni (prečni premer > 5 cm) s TD 36 Gy

- Po sistemske zdravljenju z dvema cikloma BEACOPP eskalirane terapije in dvema cikloma ABVD (2 + 2) je možna opustitev obsevalnega zdravljenja

- **Delna metabolna remisija (DS 4 glede na PET-CT)**
 - V kolikor prihaja v pošteve obsevalno zdravljenje, je priporočena doza na mesta PET pozitivnega ostanka s TD 36-40 Gy, primarno prizadeta mesta in mesta možnega mikroskopskega ostanka pa lahko obsevamo s TD 30 Gy
- **Progres bolezni (DS 5 glede na PET-CT)**
 - Biopsija, nato individualna obravnava (glej Smernice zdravljenja ponovitev Hodgkinovega limfoma)

Klinični stadij II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki, III ali IV

- Popolna metabolna remisija po sistemske zdravljenju (potrjena s PET-CT DS 1-3): ni obsevanja
- Delna metabolna remisija po sistemske zdravljenju: obsevanja mest ostanka bolezni po KT s TD 30 Gy, na mesta velikega ostanka (> 5 cm) in/ali ob prizadetosti kosti s TD 30 -36 Gy
- Obsevamo le ostanke bolezni ≥ 1.5 cm po KT ABVD ali ≥ 2.5 cm po KT BEACOPP eskalirani

Hodgkinov limfom tipa nodularne limfocitne predominance (HLNLP) stadija I ter omejenega stadija II

- Obsevalno zdravljenje kot samostojno zdravljenje s TD 30 Gy, ev. TD 36 Gy na večji infiltrat (prečni premer > 5 cm).
- Če se odločimo za kombinirani pristop, se po 2 x ABVD obsevajo prizadeta mesta do 20 Gy

Opomba:

Obsevalno zdravljenje se mora pričeti najkasneje 4 tedne po zaključku sistemskega zdravljenja. Izjema so bolniki, ki opravijo PET-CT preiskavo za oceno učinka zdravljenja – pri teh se mora obsevalno zdravljenje začeti v najkrajšem možnem času. V primerih, ko ocenimo, da pozne posledice obsevalnega zdravljenja pretehtajo dobrobiti, je možen pristop samo s sistemskim zdravljenjem.

5.4. VISOKODOZNA TERAPIJA IN PRESADITEV KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC

Pri določenih podtipih malignih limfomov se (v primeru, da bolnik izpolnjuje splošne pogoje za visokodozno terapijo) lahko odločamo za nadaljevanje konvencionalnega zdravljenja z **visokodozno terapijo s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC)** - perifernih matičnih celic ali matičnih celic iz kostnega mozga:

5.4.1. NEHODGKINOV LIMFOMI

- **Difuzni velikocelični limfom B in variante (velikocelični limfom B s presežkom T limfocitov, primarni mediastinalni velikocelični limfom B)**
- **Anaplastični velikocelični limfom**
- **Nekateri T celični limfomi (periferni limfom T brez drugih oznak, angioimunoblastni limfom T, limfom T povezan z enteropatijo)**
 - Izjemoma utrditev prvega popolnega ali delnega odgovora pri velikem tveganju za ponovitev – dva ali več neugodnih napovednih dejavnikov glede na aaIPI (starostno prilagojen IPI za bolnike do 60 let)
 - Prvi ali drugi kemosenzitivni relaps
 - Na prvo zdravljenje neodzivna bolezen
- **Akutna limfoblastna levkemija B/limfoblastni limfom B in akutna limfoblastna levkemija T/limfoblastni limfom T**
 - Alogenična presaditev v prvi remisiji bolezni pri bolnikih s slabimi napovednimi dejavniki (bolniki z visokim tveganjem kot definirano) in avtologna transplantacija v določenih primerih bolnikov s Ph pozitivno ALL, ki niso sposobni za alogenično transplantacijo (oz. po veljavni doktrini za posamezne podvrste ALL)
 - Alogenična presaditev v primeru ponovitve bolezni odzivne na zdravljenje 2. reda
- **Limfom plaščnih celic**
 - Po doseženem delnem (minimalna rezidualna bolezen!) ali popolnem odgovoru na kemoimunoterapijo 1. reda ali izjemoma 2. reda pri mlajših bolnikih (priporočena v 1. remisiji, izjemoma v 2. remisiji)
- **Folikularni limfom**
 - Po doseženem delnem (minimalna rezidualna bolezen!) ali popolnem odgovoru na kemoimunoterapijo 2. reda pri mlajših bolnikih (priporočena v drugi remisiji)

5.4.2. HODGKINOV LIMFOM

- **Klasični Hodgkinov limfom**
 - Na prvo zdravljenje neodzivna bolezen (progres med prvim zdravljenjem ali prehodni odgovor, ki traja manj kot tri mesece po zaključenem zdravljenju)
 - Prvi zgodnji kemosenzitivni relaps (manj kot eno leto po zaključenem zdravljenju)
 - Pozni kemosenzitivni relapsi
- **Hodgkinov limfom tipa nodularne limfocitne predominance**
 - Bolniki s transformacijo Hodgkinovega limfoma tipa nodularne limfocitne predominance v difuzni velikocelični limfom B, ki so že bili zdravljeni z R-kemoterapijo v sklopu 1. zdravljenja Hodgkinovega limfoma tipa nodularne limfocitne predominance
 - Nekateri bolniki s prvo ali kasnejšo sistemsko ponovitvijo Hodgkinovega limfoma nodularne limfocitne predominance, odvisno od časa ponovitve, obsega bolezni in predhodnega zdravljenja

Odločitev za visokodozno terapijo mora biti za vsakega bolnika individualna!

Pri bolnikih s klasičnim Hodgkinovim limfomom z visokim tveganjem za ponovitev, kar vključuje:

- bolezen neodzivno na prvo zdravljenje
- zgodnji relaps < 12 mesecev po zaključku prvega zdravljenja
- PET-CT pozitiven po reševalni kemoterapiji pred visokodoznim zdravljenjem
- ekstrapodalno bolezen ob relapsu

prihaja v poštev konsolidacijsko zdravljenje z brentuksimab vedotinom po avtologni PKMC.

Glej tudi 6.1.1. Smernice zdravljenja ponovitev NeHodgkinovih limfomov – splošna priporočila.

Glej tudi 6.2.1. Smernice zdravljenja ponovitev Hodgkinovega limfoma – splošna priporočila.

6. DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PONOVI TVAMI MALIGNIH LIMFOMOV

Letno ugotovimo ponovitev bolezni pri več kot 100 bolnikih, ki so bili pred tem že zdravljeni. Verjetnost ponovitve bolezni je največja v prvih dveh letih po zaključenem zdravljenju.

Bolnika s ponovitvijo limfoma obravnavamo z enakimi diagnostičnimi metodami kot pri primarni diagnostiki, izbor preiskav je odvisen od bolnikovih simptomov in znakov bolezni.

6.1. SMERNICE ZDRAVLJENJA PONOVI TEV NEHODGKINOVIH LIMFOMOV

6.1.1. SMERNICE ZDRAVLJENJA PONOVI TEV NEHODGKINOVIH LIMFOMOV – SPLOŠNA PRIPOROČILA

- Indolentni limfomi in kronične levkemije

sistemska terapija po shemah:

klorambucil ± kortikosteroid

COP

CHOP

FC

FM

CHOEP

VIM

bendamustin

ibrutinib

idelalizib

venetoklaks ± rituksimab

lenalidomid ± rituksimab

ali imunoterapija (rituksimab, obinutuzumab pri folikularnem limfomu) ± kemoterapija.

Izbor sheme je odvisen od dosedanjega zdravljenja, mutacijskega statusa, obsega in lokalizacije ponovitve ter bolnikovega splošnega stanja; po doseženem popolnem ali delnem odgovoru s konvencionalno kemoterapijo prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje (*glej 5.4. Visokodozna terapija in presaditev krvotvornih matičnih celic*).

- **Agresivni NeHodgkinovi limfomi**

sistemska terapija po shemah:

VIM

CBVPP

COEP

CHOEP

DHAP

ESHAP

ICE

EPOCH

BAC

GDP

GemOx

P(R)EBEN

piksantron

ev. reindukcija BFM protokola

bendamustin

gemcitabin

ibrutinib

lenalidomid ± rituksimab ± kemoterapija

bortezomib + kemoterapija

ali imunoterapija (rituksimab, brentuksimab vedotin pri anaplastičnem velikoceličnem limfomu in kožnem limfomu T, polatuzumab vedotin) ± kemoterapija

terapija s CAR T celicami (po 2 predhodnih linijah zdravljenja).

Izbor sheme je odvisen od dosedanjega zdravljenja, obsega in lokalizacije ponovitve ter bolnikovega splošnega stanja; po doseženem popolnem ali delnem odgovoru s konvencionalno kemoterapijo prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje (*glej 5.4. Visokodozna terapija in presaditev krvotvornih matičnih celic*).

Bolnike s ponovitvijo limfoma več kot 3 leta po prvem zdravljenju obravnavamo kot bolnike z novoodkritimi limfomi.

6.1.2. ZDRAVLJENJE PONOVI TEV PRI POSAMEZNIH PODTIPIH NHL

6.1.2.1. KLL/DROBNOCELIČNI LIMFOCITNI LIMFOM

Terapijo uvedemo v primeru simptomatske/aktivne bolezni (*glej 5.1.2.1. KLL/drobnocelični limfocitni limfom*).

Zaključek kontinuirane terapije (npr. z ibrutinibom ali venetoklaksom) v primeru dosežene dobre remisije ne pomeni uvajanja

nove linije sistemske terapije, če je bolezen pod kontrolo.

V primeru hitro napredujoče bolezní med aktivnim zdravljenjem s kontinuirano terapijo je potrebna zamenjava terapije čimprej.

Bolniki z mutacijo TP53 ali del 17p

- Akalabrutinib
- Ibrutinib
- Venetoklaks +/- rituksimab
- R-idelalizib
- R+/- lenalidomid
- Alemtuzumab +/-rituksimab

Bolniki brez mutacije TP53 ali del 17p

- Akalabrutinib
- Ibrutinib
- Venetoklaks +/- rituksimab
- R + idelalizib/lenalidomid/klorambucil
- Duvelizib
- Obinutuzumab
- Visokodozni metilprednizolon + protitelo proti CD20

Bolniki s kratko remisijo (< 36 mesecev)

- Ibrutinib
- Venetoklaks +/- rituksimab
- R-idelalizib

Bolniki z dolgotrajno remisijo (> 36 mesecev)

- Ponovi prvotrajno zdravljenje
- Ibrutinib
- R-venetoklaks
- R-idelalizib
- Kemoimunoterapija (ne pri mutiranem TP53 ali del 17p; bendamustin ponovimo, če je odgovor trajal vsaj 3 leta)

Alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic prihaja v poštev pri bolnikih, ki so refraktarni na kemoimunoterapijo ob mutaciji TP53 ali del 17p, ki pa odgovorijo na terapijo z novimi inhibitorji, če je ocena tveganja ob transplantaciji nizka in pri bolnikih z Richterjevo transformacijo v remisiji po terapiji.

Zdravljenje s CAR-T celicami (zaenkrat) ni odobreno.

6.1.2.2. MARGINALNOCELIČNI LIMFOM

Ponovitev bolezní je potrebno potrditi s citološko ali histološko preiskavo, sledi zamejitev obsega ponovitve.

V kolikor je pacient asimptomatski, ga aktivno spremljamo.

V primeru lokalne ponovitve zdravimo z RT.

V kolikor je pacient ob ponovitvi simptomatski, uvedemo sistemske zdravljenje:

- Če se je bolezen ponovila dve leti ali več po prvem sistemskem zdravljenju, lahko ponovimo shemo, ki jo je bolnik prejemal v prvem zdravljenju
- Če se je bolezen ponovila prej kot v dveh letih po prvem zdravljenju, izbiramo med shemami: 4 do 6 x R-bendamustin, 6 do 8 x R-klorambucil, 6 do 8 x R-lenalidomid, v poštev prihaja tudi zdravljenje z ibrutinibom ali kopanlizibom
- V primeru agresivnega poteka ponovitve bolezní zdravimo z R-CHOP, potreben je razmislek o visokodoznem zdravljenju in avtologni presaditvi krvotvornih matičnih celic

6.1.2.3. FOLIKULARNI LIMFOM

- Bolniki do 65 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezní)
 - RT 2 x 2 Gy pri bolnikih z lokalizirano simptomatsko ponovitvijo
 - Kemoimunoterapija glede na prvo zdravljenje (R-CHOP do izpolnjene doze antraciklinov, R-bendamustin, R-COP, izjemoma R-FC) in visokodozna terapija (kondicioniranje z visokodoznim ciklofosfamidom in TBI) – kolekcijo KMC opravimo že pred uvedbo kemoimunoterapije, če je infiltracija kostnega mozga manj kot 20%
 - Bolniki, ki niso primerni za visokodozno zdravljenje in pri katerih je bolezen progredirala med zdravljenjem ali znotraj 6 mesecev po zdravljenju, ki je vsebovalo rituksimab – obinutuzumab z bendamustinom in vzdrževalno zdravljenje z obinutuzumabom
 - Kombinacija lenalidomid – rituksimab (R²)
 - Idelalizib v monoterapiji pri bolnikih, ki so refraktarni na dve predhodni liniji zdravljenja
 - Izjemoma pri bolnikih, ki so že imeli avtologno PKMC, pretehtamo alogenično PKMC
- Bolniki nad 65 let
 - Klinična spremljava pri asimptomatskih bolnikih ali RT 2 x 2 Gy pri bolnikih z lokalizirano simptomatsko ponovitvijo
 - Kemoimunoterapija glede na primarno zdravljenje (R-CHOP do izpolnjene doze antraciklinov, R-bendamustin, R-COP, lahko tudi R-F ali izjemoma R-FC), če rituksimaba še niso prejemali, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom v 12 tedenskih razmikih do skupno 2 let ali do progressa
 - Bolniki, ki so že prejemali kemoimunoterapijo v enem od predhodnih zdravljenj in se je bolezen ponovila prej kot v enem letu, kemoterapija glede na dosedanje zdravljenje, če je dosežena dobra delna ali popolna remisija sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
 - V primeru progressa med ali v 6 mesecih po zdravljenju z rituksimabom ali kombinacijo rituksimab-kemoterapija – obinutuzumab z bendamustinom in vzdrževalno zdravljenje z obinutuzumabom
 - Kombinacija lenalidomid – rituksimab (R²)

- Idelalizib v monoterapiji pri bolnikih, ki so refraktarni na dve predhodni liniji zdravljenja
- V izbranih primerih rituksimab v monoterapiji ali radioimunoterapija (zevalin - itrij ibritumomab tiuksetan)

Opombe:

Predpogoj za visokodozno terapijo je ostanek manj kot 2 cm v največjem premeru in manj kot 20% infiltracija kostnega mozga.

V primeru jasnega ostanka po zaključeni visokodozni terapiji je potrebna konsolidacija s ciljanim obsevanjem le-tega.

Vsi bolniki zdravljeni z visokodozno terapijo prejmejo 8 x R kot konsolidacijo po transplantaciji (2 meseca in 6 mesecev po visokodozni terapiji po 4 aplikacije) ali 8 aplikacij v 8 tedenskih razmikih kot vzdrževalno zdravljenje.

6.1.2.4. LIMFOM PLAŠČNIH CELIC

- Bolniki do 65 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni)
 - Kemoterapija glede na dosedanje zdravljenje: R-bendamustin ali R-BAC (R samo za relapse več kot 6 mesecev po predhodnem zdravljenju), pretehtati vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom (v 12 tedenskih razmikih do skupno 2 let ali do progressa), če je dosežena dobra delna ali popolna remisija
 - Predvsem za zgodnje relapse ali refraktarno bolezen ibrutinib ± R ali lenalidomid ± R (pri zadržkih za ibrutinib), izjemoma temsirolimus ± kemoterapija ali bortezomib ± R ali venetoklaks.
 - V primeru dobrih odgovorov pretehtati visokodozno zdravljenje in alogenično PKMC, izjemoma pa avtologno PKMC - samo pri tistih, ki v prvem zdravljenju niso imeli visokodoznega zdravljenja
- Bolniki nad 65 let
 - Kemoterapija glede na dosedanje zdravljenje: R-BAC ali R-bendamustin, pretehtati vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom ali konsolidacijsko zdravljenje z zevalinom, če je dosežena dobra delna ali popolna remisija
 - Predvsem za zgodnje relapse ali refraktarno bolezen ibrutinib ± R ali lenalidomid ± R (pri zadržkih za ibrutinib), izjemoma temsirolimus ± kemoterapija ali bortezomib ± R
 - Pri krhkih bolnikih reducirani odmerki R-bendamustina, R-COP, izjemoma PEP-C, ibrutinib

6.1.2.5. DIFUZNI VELIKOCELIČNI LIMFOM B

Zdravljenje ponovitev ali neodzivnih difuznih velikoceličnih limfomov B prilagodimo glede na bolnikovo starost, stanje zmogljivosti in morebitne spremljajoče bolezni, ki lahko vplivajo na to ali je bolnik sposoben za visokodozno terapijo s presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

- Bolniki sposobni za visokodozno zdravljenje in PKMC: reševalna kemoterapija (R-DHAP, R-DHAX, R-ICE, R-GDP ali R-ESHAP, izjemoma R-GemOx) sledi visokodozno zdravljenje (BEAM ali manj pogosto CBV) in

avtologna PKMC pri kemosenzitivnih ponovitvah; če gre za ponovitev po avtologni PKMC ali bolnika s slabimi napovednimi dejavniki ob relapsu oziroma neodzivnost na zdravljenje - pretehtati alogenično PKMC ali zdravljenje s CAR T celicami usmerjenimi proti CD19 (Tisagenlecleucel), ki je indicirano po 2 linijah predhodnega zdravljenja

- Bolniki, ki niso sposobni za visokodozno zdravljenje in PKMC: reševalna kemoterapija na osnovi platine in/ali gemcitabina (R-GemOx, R-GDP) ali polatuzumab vedotin v kombinaciji z R-bendamustinom. Izjemoma v primeru dobre tolerance R-DHAP ali R-ICE, ob slabši zmogljivosti pa R-CBVPP ali R-VIM ali R-bendamustin. V primeru ABC podtipa pri bolnikih s slabimi napovednimi dejavniki ob relapsu pretehtati dodatek lenalidomida, ibrutiniba ali bortezomiba h kemoterapiji. Pretehtati zdravljenje s CAR T celicami (Tisagenlecleucel), ki je indicirano po 2 linijah predhodnega zdravljenja
- Potencialno ob slabem stanju zmogljivosti paliativno sistemsko zdravljenje s shemo PEP-C
- Če bolniki niso primerni za ponovno sistemsko zdravljenje – paliativna RT na mesto simptomatske bolezni (paliativna ISRT) ali paliativna obravnava (podporno in simptomatsko zdravljenje)
- Zdravljenje kasnejših ponovitev – za 2. ali kasnejšo ponovitev je indicirano zdravljenje s CAR T celično terapijo usmerjeno proti CD19 (tisagenlecleucel), v določenih primerih pride v poštev terapija s piksantronom ali P(R) EBEN

Opombe:

Ponovitev bolezni je potrebno potrditi s citološko ali histološko preiskavo.

Predpogoji za visokodozno terapijo so: starost do 65 let in ustrezno stanje zmogljivosti, odsotnost spremljajočih bolezni, ki bi vplivale na izhod visokodoznega zdravljenja, po reševalni terapiji ne sme biti velikega ostanka (definicija za X), relaps mora biti kemosenzitiven (delna ali popolna remisija po reševalni terapiji).

Izbira reševalne terapije mora biti individualna glede na dosedanje zdravljenje, obsežnost relapsa in bolnikovo splošno stanje.

Visokodozna terapija je indicirana v primeru primarno rezistentnega limfoma (ki pa mora biti kemosenzitiven na reševalno terapijo), zgodnjih relapsov in poznih relapsov do 3 let po primarnem zdravljenju.

V primeru poznih relapsov več kot 3 leta po primarnem zdravljenju postopamo, kot da gre za nov primarni limfom.

Vključitev rituksimaba v reševalno shemo je smiselna, če ga bolnik v prvem zdravljenju ni dobival ali če je remisija po predhodni kemoimunoterapiji trajala več kot 6 mesecev in je ponovitev še vedno CD20 pozitivna.

Pri bolnikih, pri katerih načrtujemo CAR T celično terapijo, je smiselno bendamustin uporabiti po levkaferezi, saj lahko vpliva na učinkovitost zbiranja limfocitov T.

Zdravljenje ponovitev ektranodalnih limfomov:

- Ob ponovitvah primarnega limfoma testisa ni standardnega priporočenega zdravljenja, enako kot pri ponovitvah nodalnih limfomov je v primeru kemosenzitivne bolezni

priporočena visokodozna terapija in avtologna PKMC, v kolikor je bolnik za to primeren;

- Ob ponovitvah primarnega limfoma dojk zdravljenje kot pri ponovitvah nodalnih limfomov in v primeru kemosenzitivne bolezni visokodozna terapija in avtologna PKMC, v kolikor je bolnica za to primerna;
- Ob ponovitvah primarnega limfoma kosti zdravljenje kot pri ponovitvah nodalnih limfomov in v primeru kemosenzitivne bolezni visokodozna terapija in avtologna PKMC, v kolikor je bolnik za to primeren.

6.1.2.6. VELIKOCELIČNI B MEDIASTINALNI CD20 POZITIVNI LIMFOM

Bolnike s ponovitvijo bolezni zdravimo kot ponovljene nodalne difuzne velikocelične limfome B. Pri zdravljenju upoštevamo vrsto prvega zdravljenja in izbiramo »ne-navzkrižno-rezistentna« zdravljenja. Cilj je konsolidacija z visokodoznim zdravljenjem in avtologno PKMC pri bolnikih s kemosenzitivno boleznijo.

Če bolnik v prvem zdravljenju ni bil obsevan, vključimo RT v obravnavo (kadar gre za veliko obsevalno polje v področju pljuč/mediastinuma, je čas za RT po PKMC).

6.1.2.7. PERIFERNI LIMFOMI T

6.1.2.7.1. PERIFERNI LIMFOM T BREZ DRUGIH OZNAK, ANGIOMUNOBLASTNI LIMFOM T, LIMFOM T POVEZAN Z ENTEROPATIJO, HEPATOSPLENIČNI LIMFOM T

Za bolnike s ponovitvijo limfoma T povezanega z enteropatijo in hepatospleničnega limfoma T ne poznamo učinkovitih reševalnih shem zdravljenja, zato je priporočen enak pristop kot pri ponovljenih nodalnih limfomih T.

- Mlajši od 60 let v dobrem stanju zmogljivosti – reševalna kemoterapija DHAP ali GDP ali ICE ali GemOx, v primeru doseženega popolnega ali delnega odgovora in v kolikor ima bolnik ustreznega dajalca – visokodozno zdravljenje (preferenčno nemieloablativno) in alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic ali visokodozno zdravljenje in avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic, če je bolnik ni imel v prvem zdravljenju
- Pri CD30 pozitivnih limfomih alternativno monoterapija z brentuksimab vedotinom
- Starejši bolniki v slabšem stanju zmogljivosti – paliativna monoterapija z gemcitabinom ali bendamustinom, lahko ponovno poskus z modificirano COP shemo

6.1.2.7.2. VELIKOCELIČNI ANAPLASTIČNI LIMFOM ALK POZITIVEN IN ALK NEGATIVEN

Pri bolnikih, ki se jim bolezen ponovi, je potrebno opredeliti ali je bolnik primeren kandidat za avtologno/alogenično presaditev krvotvornih matičnih celic ali ne.

- Pri bolnikih, ki so kandidati za transplantacijo (avtologno/alogenično), prihajajo v poštev naslednja zdravljenja:
 - Brentuksimab vedotin
 - DHAP
 - ICE
 - GDP
 - ESHAP
 - GemOx
 - Bendamustin

- Pri bolnikih, ki so primerni za paliativno/simptomatsko zdravljenje, prihajajo v poštev naslednja zdravljenja:
 - Brentuksimab vedotin
 - Bendamustin
 - Gemcitabin
 - Krizotinib (samo pri ALK pozitivnih)
 - Bortezomib
 - Ciklofosamid ± etopozid

6.1.2.7.3. EKSTRANODALNI LIMFOM NK/T, NAZALNI

Izbira reševalnega zdravljenja je odvisna od prvega zdravljenja in trajanja odgovora na prvo zdravljenje.

- V primeru zgodnje ponovitve po zdravljenju, ki je vključevalo antraciklin, je priporočeno zdravljenje s shemo, ki vključuje L-asparaginazo
- V primeru ponovitve po zdravljenju, ki je vključevalo L-asparaginazo, je priporočena reševalna shema, ki vključuje gemcitabin (GelOx)
- V primeru kemosenzitivne bolezni pri mlajših bolnikih v dobrem stanju zmogljivosti prihaja v poštev visokodozno zdravljenje in avtologna ali alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic
- V poštev prihaja tudi zdravljenje z zaviralci imunskih točk – pembrolizumabom in nivolumabom in v primeru CD30 pozitivne bolezni brentuksimab vedotin, alternativno shema DHAP, DHAX, ESHAP, GDP, GemOx in ICE

6.2. SMERNICE ZDRAVLJENJA PONOVIČNE HODGKINOVEGA LIMFOMA

6.2.1. SMERNICE ZDRAVLJENJA PONOVIČNE HODGKINOVEGA LIMFOMA – SPLOŠNA PRIPOROČILA

kemoterapija po shemah:

- ABVD
- COPP
- ChIVPP
- VIM
- GEMOX
- gemcitabin, etopozid, vinorelbin, vinblastin, liposomalni doksorubicin, bendamustin v monoterapiji kot paliativno zdravljenje
- DHAP
- ICE
- ESHAP
- IGEV
- GVD
- GDP
- BeGEV
- BV-DHAP*
- ali izjemoma imunoterapija (rituksimab)** + kemoterapija
- brentuksimab vedotin*** v skladu z registriranimi indikacijami
- nivolumab ali pembrolizumab.

*izjemoma pri visoko rizičnih bolnikih z na kemoterapijo neodzivno boleznijo v primerni splošni kondiciji predvidenih za avtologno PKMC

**imunoterapija z rituksimabom je smiselna, če je vsaj 20 do 30% celic iz vzorca tumorja pozitivnih za CD20 antigen

***pri bolnikih, ki so odgovorili na zdravljenje z brentuksimabom, prihaja v poštev tudi ponovno zdravljenje z brentuksimab vedotinom s pričakovano primerljivo učinkovitostjo

Izbor sheme je odvisen od dosejanega zdravljenja, obsega in lokalizacije ponovitve ter bolnikovega splošnega stanja; po doseženem popolnem ali delnem odgovoru s konvencionalno kemoterapijo prihaja v poštev tudi visokodozno zdravljenje (glej zgoraj).

Glej tudi 5.4. Visokodozna terapija in presaditev krvotvornih matičnih celic

6.2.2. ZDRAVLJENJE PONOVIKOV HODGKINOVEGA LIMFOMA GLEDE NA ČAS PONOVIKOV

- **Primarno rezistentni** – reševalna kemoterapija po shemah DHAP ali ESHAP ali ICE ali IGEV – če doseženo vsaj delni odgovor sledi visokodozna terapija (BEAM) z avtologno PKMC; izjemoma pri bolnikih, ki so visoko rizični, premostitveni reševalni KT shemi priključimo brentuksimab vedotin
- **Zgodnji relapsi** – reševalna kemoterapija po shemah DHAP ali ESHAP ali ICE ali IGEV – če doseženo vsaj delni odgovor sledi visokodozna terapija z avtologno PKMC
- **Pozni relapsi**
 - Pri bolnikih, ki so bili primarno le obsevani – kemoterapija kot za prvo zdravljenje, RT glede na primarno RT polje in dozo
 - Pri bolnikih, ki so bili že primarno zdravljeni s kemoterapijo in imajo relaps izven obsevanega področja, lokaliziran, brez simptomov – reševalna kemoterapija kot pri bolnikih nad 60 let in RT mest ponovitve
 - Pri bolnikih, ki so bili že primarno zdravljeni s kemoterapijo in imajo obsežen relaps ali relaps v obsevanem področju – reševalna kemoterapija kot pri bolnikih nad 60 let, sledi PET
 - Če je dosežena popolna remisija – opazovanje oz. presoja o visokodoznem zdravljenju glede na toksičnost predhodnega zdravljenja
 - Če je dosežena delna remisija – visokodozna terapija z avtologno PKMC (kolekcija KMC s ciklofosfamidom, kondicioniranje z BEAM)
- V primeru X bolezni ob relapsu – po reševalni kemoterapiji le RT (če je ta glede na predhodno zdravljenje izvedljiva), sicer visokodozna terapija
- **Relapsi pri bolnikih nad 60 let** - shema, ki vključuje antracikline do izpolnjene doze antraciklinov (ABVD ali BEACOPP), nato ChlVPP, DHAP, GDP, IGEV, odvisno od splošnega stanja bolnika
- Alogenična PKMC – predstavlja možnost zdravljenja pri mlajših bolnikih v dobri kondiciji s ponovitvijo po avtologni PKMC oziroma z več ponovitvami oziroma z na sekundarno kemoterapijo neodzivno boleznijo
- **Druga ponovitev in kasnejše ponovitve**
 - V skladu z registriranimi indikacijami prihaja v poštev ob ponovitvi po avtologni PKMC ali ob kasnejših ponovitvah bolezni (po dveh predhodnih linijah zdravljenja) brentuksimab vedotin
 - Pri bolnikih, ki so odgovorili na prvo zdravljenje z brentuksimabom (popolni ali delni odgovor), pa prihaja v poštev ob ponovitvi limfoma tudi ponovno zdravljenje z brentuksimab vedotinom
 - V skladu z registriranimi indikacijami prihaja v poštev ob ponovitvi po avtologni PKMC in brentuksimab vedotinu (ali samo po brentuksimab vedotinu, če bolnik ni primeren za PKMC) zdravljenje s pembrolizumabom ali nivolumabom

Opombe:

Predpogoji za visokodozno terapijo so: starost do 60 let, po reševalni terapiji ne sme biti velikega ostanka (definicija za X), relaps mora biti kemosenzitiven (delna ali popolna remisija po reševalni terapiji).

Visokodozna terapija je indicirana v primeru primarno rezistentnega limfoma (ki pa mora biti kemosenzitiven na reševalno terapijo), zgodnjih relapsov in nekaterih poznih relapsov (glej zgoraj).

6.2.3. ZDRAVLJENJE PONOVIKOV HODGKINOVEGA LIMFOMA TIPA NODULARNE LIMFOCITNE PREDOMINANCE

Potrebna je ponovna biopsija za izključitev transformacije v agresivni NHL.

Zdravljenje je odvisno od kondicije in starosti bolnika, spremlja jočih bolezni, predhodnega zdravljenja:

- lokalizirana ponovitev:
 - obsevanje mesta ponovitve (ISRT) z dozo 30 do 36 Gy
 - rituksimab v monoterapiji
- sistemska ponovitev:
 - rituksimab v kombinaciji s kemoterapijo ± RT odvisno od tumorskega bremena ponovitve in predhodnega zdravljenja

visokodozno zdravljenje zlasti v primeru obsežne ponovitve ali zgodnje ponovitve oz. v primeru histološke transformacije

7. SLEDENJE BOLNIKOV

7.1. POGOSTNOST KONTROL IN PREISKAVE OB KONTROLAH

• Agresivni NeHodgkinovi limfomi

- Prvo leto:

natančna anamneza in kontrolni klinični pregled, ter osnovne laboratorijske preiskave v **tri do štirimesečnih razmikih**, pri veliki verjetnosti za zgodnejšo ponovitev bolezni je potrebna prva kontrola že po dveh mesecih.

Računalniško tomografijo prsnega koša in/ali trebuha (oziroma predhodno patološko radiološko preiskavo) je potrebno ponoviti enkrat 3 do 6 mesecev po zaključnem zdravljenju za potrditev remisije, nato priporočamo ponovitev računalniško tomografske preiskave prsnega koša in/ali trebuha 12 mesecev in opcijsko 24 mesecev (preiskavo lahko nadomestimo z UZ in RTG preiskavo) po zaključku zdravljenja. Nadaljnje radiološke preiskave z namenom sledenja niso indicirane, razen v primeru kliničnih simptomov.

V primeru objektivnih težav oz. kliničnih simptomov, ki jih ne razjasni rentgenogram prsnih organov ali ultrazvočna preiskava, je indicirana računalniška tomografija prsnega koša in/ali trebuha.

Rutinske PET-CT preiskave za sledenje niso indicirane.

Šest od dvanajst mesecev po končanem zdravljenju s KT, ki je vsebovala antracikline ± RT (ki je vključevalo srce) je treba opraviti kontrolni UZ srca. V kolikor je iztisni delež levega ventrikla enak kot pred zdravljenjem, se nato kontrolni UZ srca opravi čez 3 do 5 let (upoštevati navodila kardiologa).

V primeru znižanja iztisnega deleža levega ventrikla za $\geq 10\%$

glede na izhodišče, je potrebno pacienta napotiti h kardiologu, ki se bo odločil o nadaljnjem sledenju ali uvedbi zaviralca angiotenzin konvertaze in beta blokatorja. Pri simptomatskih bolnikih je potrebno takoj ponoviti UZ srca in jih glede na izvid napotiti h kardiologu.

- Drugo do četrto leto:

natančna anamneza, kontrolni pregled in osnovne laboratorijske preiskave **v šest do osem mesečnih razmikih**.

Rentgenogram prsnih organov, ultrazvok trebuha in računalniško tomografske preiskave le v primeru klinične simptomatike.

- Peto leto:

natančna anamneza, kontrolni pregled in osnovne laboratorijske preiskave **enkrat letno**.

Rentgenogram prsnih organov, ultrazvok trebuha in računalniško tomografske preiskave le v primeru težav klinične simptomatike.

• Indolentni limfomi in kronične levkemije

- Pri majhni verjetnosti za napredovanje bolezni:

natančna anamneza in kontrolni pregled, ter osnovne preiskave krvi **v šest mesečnih razmikih**.

Ultrazvočna preiskava trebuha v šest do dvanajst mesečnih razmikih in rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah enkrat letno ali v primeru klinične simptomatike. Rutinske računalniško tomografske preiskave in PET-CT preiskava za sledenje niso indicirane.

- Pri bolnikih z obsežno boleznijo, pri katerih pa uvedba zdravljenja še ni potrebna:

sprva kontrole **v trimesečnih razmikih**, nato glede na dinamiko bolezni.

- Po sistemskem zdravljenju

natančna anamneza in kontrolni pregled, ter osnovne preiskave krvi **v tri do štirimesečnih razmikih** prvi dve leti, nato **v šest mesečnih razmikih** nadaljnja tri leta, nato **enkrat letno**.

Ultrazvočna preiskava v šest mesečnih razmikih prvi dve leti, nato opcijsko enkrat letno in rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah enkrat letno ali v primeru klinične simptomatike. Rutinske računalniško tomografske preiskave in PET-CT preiskava za sledenje niso indicirane.

Pri bolnikih, ki so obsevali področje vratu, je potrebna enkrat letno kontrola ščitničnih hormonov.

• Hodgkinov limfom

- Prvo leto:

natančna anamneza in kontrolni klinični pregled, ter osnovne laboratorijske preiskave **v trimesečnih razmikih** prvih šest mesecev, nato **v šest mesečnih razmikih**.

Računalniško tomografijo prsnega koša in/ali trebuha (oziroma predhodno patološko radiološko preiskavo) je potrebno ponoviti enkrat 3 do 6 mesecev po zaključenem zdravljenju za potrditev remisije, nadaljnje radiološke preiskave z namenom sledenja

niso indicirane, razen v primeru kliničnih simptomov.

V primeru objektivnih težav oz. kliničnih simptomov, ki jih ne razjasnita rentgenogram prsnih organov ali ultrazvočna preiskava, je indicirana računalniška tomografija prsnega koša in/ali trebuha.

Šest od dvanajst mesecev po končanem zdravljenju s KT, ki je vsebovala antracikline ± RT (ki je vključevalo srce) je treba opraviti kontrolni UZ srca. V kolikor je iztisni delež levega ventrikla enak kot pred zdravljenjem, se nato kontrolni UZ srca opravi čez 3 do 5 let (upoštevati navodila kardiologa).

V primeru znižanja iztisnega deleža levega ventrikla za $\geq 10\%$ glede na izhodišče, je potrebno pacienta napotiti h kardiologu, ki se bo odločil o nadaljnjem sledenju ali uvedbi zaviralca angiotenzin konvertaze in beta blokatorja. Pri simptomatskih bolnikih je potrebno takoj ponoviti UZ srca in jih glede na izvid napotiti h kardiologu.

- Drugo do četrto leto:

natančna anamneza, kontrolni pregled in osnovne laboratorijske preiskave **v šest do osem mesečnih razmikih**.

Rentgenogram prsnih organov, ultrazvok trebuha in računalniško tomografske preiskave le v primeru klinične simptomatike.

- Peto leto:

natančna anamneza, kontrolni pregled in osnovne laboratorijske preiskave **enkrat letno**.

Rentgenogram prsnih organov, ultrazvok trebuha in računalniško tomografske preiskave le v primeru težav klinične simptomatike.

Pri bolnikih, ki so obsevali področje vratu, je potrebna enkrat letno kontrola ščitničnih hormonov.

Pri mlajših bolnikih, ki so prejeli agresivno kemoterapijo, letne kontrole nivoja testosterona oz. nivoja estrogena.

7.2. TRAJANJE SLEDENJA V USTANOVNI, KI JE SPECIALIZIRANA ZA OBRAVNAVO LIMFOMSKIH BOLNIKOV

- **Agresivni NeHodgkinovi limfomi, Hodgkinov limfom**
 - Prvih pet let v omenjeni ustanovi. Bolnike, ki so 5 let v remisiji, predamo v nadaljnje sledenje po priporočilih tima za limfome izbranemu zdravniku. Bolnike, ki so bili zdravljeni v starosti pod 30 let, napotimo v ambulanto za sledenje poznih posledic zdravljenja raka na Onkološkem inštitutu.
- **Indolentni limfomi in kronične levkemije**
 - Prvih pet let v omenjeni ustanovi. Bolnike, ki so 5 let v remisiji, predamo v nadaljnje sledenje po priporočilih tima za limfome izbranemu zdravniku oziroma področnemu hematologu.

7.3. NAVODILA ZA SLEDENJE BOLNIKOV Z LIMFOMI PRI IZBRANEM ZDRAVNIKU

Priporočamo klinični pregled bolnika enkrat letno z natančno anamnezo o B simptomih, v kliničnem statusu pa s poudarkom na tipnih perifernih bezgavkah, statusu prsnih organov in morebitnih tipnih rezistencah v trebuhu oz. povečanih jetrih ali vranici. Potrebna je kontrola hemograma s trombociti in dife-

rencialne bele krvne slike, od biokemičnih preiskav pa določitev alkalne fosfataze, gamaglutamilne transferaze, laktatne dehidrogenaze, eventuelno kreatinina, sečnine in sečne kisline. V primeru klinične simptomatike je potrebno opraviti UZ trebuha oz. rentgenogram prsnih organov.

Pri bolnikih, ki so imeli obsevanje vratu, je zaradi možnosti nastanka hipotiroze potrebna letna kontrola ščitničnih hormonov in TSH (vključno s tiroglobulinom) in ultrazvočna preiskava vratu (zaradi večje možnosti nastanka sekundarnih rakov na vratu, predvsem karcinoma ščitnice in žlez slinavk).

Pri bolnicah, ki so imele obsevanje medpljučja in/ali pazduh pred 30. letom starosti, zaradi večjega rizika razvoja sekundarnega raka dojke priporočamo skrbno samopregledovanje dojke enkrat mesečno (po vsaki menstruaciji), izhodiščno mamografijo po 25. letu starosti (oz. najmanj 7 let po končanem zdravljenju) in nato v enoletnih razmikih (ev. izmenjaje z magnetno-rezonančno preiskavo dojke), ter redne klinične preglede dojke pri osebni zdravniku ali ginekologu.

Bolniki, ki so imeli obsevanje medpljučja, so bolj ogroženi za nastanek sekundarnega raka pljuč, zato jim odsvetujemo kajenje, rentgenogram prsnih organov svetujemo v primeru klinične simptomatike.

Pri bolnikih, ki so imeli obsevanje trebuha, priporočamo zaradi večje možnosti nastanka solidnih rakov v trebuhu ultrazvočno preiskavo trebuha vsako leto in občasen pregled blata na okultno krvavitev. V primeru obsevanja trebuha z odmerkom 30 Gy ali več, zaradi večje možnosti vznika raka debelega črevesja in danke priporočamo, da bolnik opravi kolonoskopijo vsakih 5 let začenši z izpolnjenim 35. letom starosti in več kot 10 letih po končanem obsevanju.

Pri bolnikih, ki so imeli obsevanje medpljučja in/ali kemoterapijo z antraciklini, lahko pride do okvare srca, zato priporočamo preventivni pregled pri kardiologu, vključno z ultrazvočno preiskavo srca (v 5 letnih razmikih oz. v primeru patološkega izvida pogosteje). Bolniki, ki so imeli obsevanje medpljučja z odmerkom 30 Gy in več, so ogroženi za nastanek ishemične bolezni srca, zato priporočamo, da opravijo obremenitveno testiranje srca (na 5 let v primeru normalnega izvida).

Pri bolnikih, ki so imeli obsevanje medpljučja in/ali kemoterapijo z bleomicinom, priporočamo obdobjno testiranje pljučnih funkcij zaradi možnosti okvare pljuč.

Za bolnike, ki so se zdravili zaradi limfoma želodca, poleg že omenjenih preiskav priporočamo tudi določitev folne kisline in B12 vitamina v serumu enkrat letno (in po potrebi nadomeščanje le-teh), v primeru težav pa endoskopske preglede (gastroskopija – predvsem zaradi večjega tveganja za razvoj adenokarcinoma želodca, ev. koloskopija), ter pregled pri otorinolaringologu zaradi možnosti ponovitve bolezni v predelu prebavil ali v ORL regiji.

Bolnike s Hodgkinovim limfomom ali NeHodgkinovimi limfomi, ki so bili ob postavitvi diagnoze mlajši od 30 let, po 5 letih sledenja napotimo v ambulanto za sledenje poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu in adolescenci na Onkološkem inštitutu.

7.4. VERJETNOST PONOVIŠNE BOLEZNI

- **Indolentni limfomi in kronične levkemije**

Bolezen pri več kot 90% bolnikov odkrijemo, ko je že razširjena (klinični stadij III ali IV). Pri teh bolnikih je ozdravitev s konvencionalnim zdravljenjem malo verjetna, potek bolezni je nepredvidljiv.

- **Agresivni NeHodgkinovi limfomi (ne glede na primarni klinični stadij in mednarodni prognostični indeks)**

Bolezen se ponovi pri približno 40% tistih bolnikov, pri katerih dosežemo popolni odgovor s prvim zdravljenjem. Pri manj kot 10% bolnikov je bolezen že primarno neodzivna na zdravljenje.

- **Hodgkinov limfom (ne glede na primarni klinični stadij)**

Bolezen se ponovi pri približno 25% tistih bolnikov, pri katerih dosežemo popolni odgovor s prvim zdravljenjem. Pri manj kot 10% bolnikov je bolezen že primarno neodzivna na zdravljenje.

8. PREGLED SHEM ZDRAVLJENJA

AGRESIVNI LIMFOMI – PRVO ZDRAVLJENJE

R-CHOP/CHOP	Cikel se ponovi na 21 dni		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1
Ciklofosamid	750 mg/m ²	IV	D1
Doksorubicin	50 mg/m ²	IV	D1
Vinkristin	2 mg	IV	D1
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV ali PO	D1-D5

Vir: Coiffier B, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood 2010; 116 (12): 2040–2045.

Rituksimab	Ponovitev odvisna od kemoterapije*		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1*

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Mabthera.

EPOCH (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Etopozid	50 mg/m ² na dan	IV 24-urna infuzija	D1-D4 (96-urna infuzija)
Doksorubicin	10 mg/m ² na dan		
Vinkristin	0,4 mg/m ² na dan		
Ciklofosamid	750 mg/m ²	IV	D5
Metilprednizolon	60 mg/m ² dvakrat na dan	PO	D1-D5

Vir: Wilson WH, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. Blood 2002; 99 (8): 2685–2693.

ACVBP (R)	Cikel se ponovi na 21 ali 28 dni		
Ciklofosamid	1500 mg/m ²	IV	D1
Doksorubicin	75 mg/m ²	IV	D1
Vinkristin	2 mg	IV	D1
Bleomicin	10 mg/m ²	IV	D1-D3
Metilprednizolon	60 mg/m ²	IV ali PO	D1-D3

Vir: Recher C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. Lancet. 2011 Nov 26;378(9806):1858-67.

CHOEP (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Ciklofosamid	750 mg/m ²	IV	D1
Doksorubicin	50 mg/m ²	IV	D1
Vinkristin	2 mg	IV	D1
Etopozid	100 mg/m ²	IV	D1-D3
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV ali PO	D1-D5

Vir: Schmitz N, 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): 3418–3425.

COEP (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Ciklofosamid	750 mg/m ²	IV	D1
Vinkristin	2 mg	IV	D1
Etopozid	100 mg/m ²	IV	D1-D3
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV ali PO	D1-D5

Vir: Moccia AA, et al. Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines. *Blood Adv.* 2021 Mar 9;5(5):1483-1489.

HD-MTX	Cikel se ponovi na 21 dni		
Metotreksat	500 mg/m ²	IV Infuzija 30 min	D1
Metotreksat	4500 mg/m ²	IV Infuzija 23,5 ur	D1

Vir: Reiter A. B-NHL BFM 04: Multicentre observation trial for the treatment of children and adolescents with mature B-Cell-Lymphoma (B-NHL) or mature B-ALL.

MD-MTX	Cikel se ponovi na 21 dni		
Metotreksat	50 mg/m ²	IV Infuzija 30 min	D1
Metotreksat	450 mg/m ²	IV Infuzija 23,5 ur	D1

Vir: Reiter A. B-NHL BFM 04: Multicentre observation trial for the treatment of children and adolescents with mature B-Cell-Lymphoma (B-NHL) or mature B-ALL.

BFM	Različne sheme, ki vključujejo številne različne citostatike
-----	--

Vir: Reiter A. B-NHL BFM 04: Multicentre observation trial for the treatment of children and adolescents with mature B-Cell-Lymphoma (B-NHL) or mature B-ALL.

AGRESIVNI LIMFOMI – PONOVIŠNE BOLEZNI

DHAP (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Cisplatin	100 mg/m ²	IV	D1
Citarabin	2000 mg/m ² dvakrat na dan	IV	D2
Deksametazon	40 mg	IV	D1-D4

Vir: Gisselbrecht C, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20;28(27):4184-90.

ICE (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Etopozid	100 mg/m ²	IV	D1-D3
Karboplatin	AUC = 5	IV	D2
Ifosfamid	5000 mg/m ²	IV	D2

Vir: Gisselbrecht C, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20;28(27):4184-90.

GDP (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Gemcitabin	1000 mg/m ²	IV	D1, D8
Deksametazon	40 mg	IV	D1-D4
Cisplatin	75 mg/m ²	IV	D1

Vir: Crump M, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. J Clin Oncol. 2014 Nov 1;32(31):3490-6.

ESHAP (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Metilprednizolon	500 mg	IV	D1-D5
Cisplatin	25 mg/m ²	IV	D1-D4
Etopozid	40 mg/m ²	IV	D1-D4
Citarabin	2000 mg/m ²	IV	D5

Vir: Martin A, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. Haematologica. 2008 Dec;93(12):1829-36.

GEMOX (R)	Cikel se ponovi na 14 - 21 dni		
Gemcitabin	1000 mg/m ²	IV	D1
Oksaliplatin	100 mg/m ²	IV	D1

Vir: Lopez A. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. Eur J Haematol. 2008 Feb;80(2):127-32.

CBVPP (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV	D1-D7
Karmustin	56 mg/m ²	IV	D1
Prokarbazoin	84 mg/m ²	PO	D1-D7
Ciklofosamid	420 mg/m ²	IV	D2-D3
Etopozid	84 mg/m ²	IV	D2, D3

Vir: Modifikacija protokola Zander AR, et al. High dose cyclophosphamide, BCNU, and VP-16 (CBV) as a conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation for patients with acute leukemia. Cancer. 1987 Mar 15;59(6):1083-6.

P(R)EBEN	Cikel se ponovi na 21 dni		
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV	D1-D8
Piksantron	50 mg/m ²	IV	D1, D8
Etopozid	100 mg/m ²	IV	D1
Bendamustin	90 mg/m ²	IV	D1

Vir: Keating GM. Pixantrone: A Review in Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. Drugs. 2016 Oct;76(16):1579-1586.

HD CITARABIN	Cikel se ponovi na 21 do 28 dni		
Deksametazon	10 mg/m ²	IV	D1-D5
Citarabin	3000 mg/m ² dvakrat na dan	IV	D1, D2 (štiri aplikacije)

Vir: Chamberlain MC. High-dose cytarabine salvage therapy for recurrent primary CNS lymphoma. J Neurooncol. 2016 Feb;126(3):545-50.

BV + CHP	Cikel se ponovi na 21 dni		
Brentuksimab vedotin	1,8 mg/kg	IV	D1
Ciklofosamid	750 mg/m ²	IV	D1
Doksorubicin	50 mg/m ²	IV	D1
Metilprednizolon	80 mg	PO	D1-5

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Adcetris.

P-BR	Cikel se ponovi na 21 dni		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1
Polatuzumab vedotin	1,8 mg/km	IV	D1
Bendamustin	90 mg/m ²	IV	D1-D2

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Polivy.

INDOLENTNI LIMFOMI IN KRONIČNE LEVKEMIJE – PRVO ZDRAVLJENJE

RITUKSIMAB	Ponovitev odvisna od kemoterapije*		
Rituksimab	375 ali 500 mg/m ²	IV	D1*

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Mabthera.

OBINUTUZUMAB FL	Cikel se ponovi na 21 ali 28 dni (odvisno od kemoterapije)		
Obinutuzumab	1000 mg	IV	Cikel 1: D1, D8, D15
Obinutuzumab	1000 mg	IV	Cikel 2-6: D1 Cikel 2-8: D1

Vir: Chamberlain MC. High-dose cytarabine salvage therapy for recurrent primary CNS lymphoma. J Neurooncol. 2016 Feb;126(3):545-50.

OBINUTUZUMAB KLL	Cikel se ponovi na 21 ali 28 dni (odvisno od kemoterapije)		
Obinutuzumab	100 mg	IV	Cikel 1: D1
Obinutuzumab	900 mg	IV	Cikel 1: D2
Obinutuzumab	1000 mg	IV	Cikel 1: D8, D15
Obinutuzumab	1000 mg	IV	Cikel 2-6: D1

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Gazyvaro.

BAC 500 ali 800 (R)	Cikel se ponovi na 28 dni		
Bendamustin	70 mg/m ²	IV	D1-D2
Citarabin	500 ali 800 mg/m ²	IV	D1-D3
Metilprednizolon	100 mg	IV	D1

Vir: Visco C, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. Lancet Haematol. 2017 Jan;4(1):e15-e23.

VR-ČAP	Cikel se ponovi na 21 dni		
Bortezomib	1,3 mg/m ²	SC	D1, D4, D8, D11
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1
Doksorubicin	50 mg/m ²	IV	D1
Ciklofosamid	750 mg/m ²	IV	D1
Metilprednizolon	80 mg/m ²	IV ali PO	D1-D5

Vir: Robak T, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 Mar 5;372(10):944-53.

COP (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Ciklofosamid	750 mg/m ²	IV	D1
Vinkristin	2 mg	IV	D1
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV ali PO	D1-D5

Vir: Heim ME, et al. Phase-III-Studie zur Chemotherapie niedrig-maligner Non-Hodgkin-Lymphome: Vergleich einer Vincristin- mit einer Vindesin-Kombinations-Chemotherapie [Phase III study of chemotherapy in low-malignancy non-Hodgkin's lymphomas: comparison of vincristine-vindesine combination chemotherapy]. *Onkologie.* 1987 Dec;10(6):345-8;
 Bagley CM, et al. Advanced lymphosarcoma: intensive cyclical combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Ann Intern Med.* 1972 Feb;76(2):227-34.

FC (R)	Cikel se ponovi na 21 ali 28 dni (odvisno od kemoterapije)		
Fludarabin	25 mg/m ²	IV	D1-D3
Ciklofosamid	250 mg/m ²	IV	D1-D3

Vir: Hallek M, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010 Oct 2;376(9747):1164-74.

FM (R)	Cikel se ponovi na 28 dni		
Fludarabin	25 mg/m ²	IV	D1-D3
Mitoksantron	10 mg/m ²	IV	D1

Vir: Tsimberidou AM, et al. Fludarabine and mitoxantrone for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2004 Jun 15;100(12):2583-91.

BENDAMUSTIN (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Bendamustin	90 ali 120 mg/m ²	IV	D1-D2

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Bendamustin Accord.

BDR	Cikel se ponovi na 21 dni		
Cikel 1	Cikel se ponovi na 21 dni		
Bortezomib	1,3 mg/m ²	SC	D1, D4, D8, D11
Cikel 2 in 5	Cikel se ponovi na 25 dni		
Bortezomib	1,6 mg/m ²	SC	D1, D8, D15, D22
Deksametazon	40 mg	IV ali PO	D1, D8, D15, D22
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1, D8, D15, D22
Cikel 3 in 4	Cikel se ponovi na 35 dni		
Bortezomib	1,6 mg/m ²	SC	D1, D8, D15, D22

Vir: Gavriatopoulou M, et al. BDR in newly diagnosed patients with WM: final analysis of a phase 2 study after a minimum follow-up of 6 years. *Blood.* 2017 Jan 26;129(4):456-459.

INDOLENTNI LIMFOMI IN KRONIČNE LEVKEMIJE – PONOVIŠE BOLEZNI

KLORAMBUCIL	Cikel se ponovi na 28 dni		
Klorambucil	80 mg/m ² razdeljeno čez 28 dni	PO	D1-D28

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Leukeran.

PEP-C	Dnevno, dokler levkociti $\geq 3 \times 10^9/L$		
Metilprednizolon	16 mg	PO, po zajtrku	/
Ciklofosfamid	50 mg	PO, po kosilu	/
Etopozid	50 mg	PO, po večerji	/
Prokarbazin	50 mg	PO, pred spanjem	/

Vir: Coleman M, et al. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. Cancer. 2008 May 15;112(10):2228-32.

FLUDARABIN (R)	Cikel se ponovi na 28 dni		
Fludarabin	25 mg/m ²	PO	D1-D28

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Fludarabin Teva.

Mogamulizumab	Cikel se ponovi na 28 dni		
Cikel 1			
Mogamulizumab	1 mg/kg	IV	D1, D8, D15, D22
Cikel 2 in naprej			
Mogamulizumab	1 mg/kg	IV	D1, D15

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Poteligeo.

Ibrutinib	Kontinuirano do progressa ali nesprejemljive toksičnosti		
Ibrutinib	420 ali 560 mg	PO	Kontinuirano

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Imbruvica.

Lenalidomid	Cikel se ponovi na 28 dni		
Lenalidomid	20 ali 25 mg na dan	PO	D1-D21

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Revlimid.

R2	Cikel se ponovi na 28 dni		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	Cikel 1: D1, D8, D15, D22 Cikel 2 – Cikel 6: D1
Lenalidomid	20 mg na dan	PO	D1-D21

Vir: Leonard, et al. AUGMENT Trial Investigators. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol. 2019 May 10;37(14):1188-1199.

Venetoklaks	Kontinuirano do progresu ali nesprejemljive toksičnosti		
Venetoklaks	1. teden: 20 mg na dan	PO	Kontinuirano
	2. teden: 50 mg na dan		
	3. teden: 100 mg na dan		
	4. teden: 200 mg na dan		
	5. teden in dalje: 400 mg na dan		

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Venclyxto.

HODGKINOVIM LIMFOMI – PRVO ZDRAVLJENJE

ABVD	Cikel se ponovi na 28 dni		
Doksorubicin	25 mg/m ²	IV	D1, D15
Bleomicin	10 mg/m ²	IV	D1, D15
Vinblastin	6 mg/m ²	IV	D1, D15
Dakarbazin	375 mg/m ²	IV	D1, D15

Vir: Canellos GP, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med. 1992 Nov 19;327(21):1478-84.

BEACOPPe	Cikel se ponovi na 21 dni		
Ciklofosamid	1250 mg/m ²	IV	D1
Doksorubicin	35 mg/m ²	IV	D1
Etopozid	200 mg/m ²	IV	D1-D3
Prokarbazin	100 mg/m ²	PO	D1-D7
Vinkristin	2 mg	IV	D8
Bleomicin	10 mg/m ²	IV	D8
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV ali PO	D1-D9

Vir: Diehl V, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2003 Jun 12;348(24):2386-95.

BV + AVD	Cikel se ponovi na 28 dni		
Brentuksimab vedotin	1,2 mg/kg	IV	D1, D15
Doksorubicin	25 mg/m ²	IV	D1, D15
Vinblastin	6 mg/m ²	IV	D1, D15
Dakarbazin	375 mg/m ²	IV	D1, D15

Vir: Connors JM, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2018 Jan 25;378(4):331-344.

HODGKINOVIM LIMFOMI – PONOVIŠE BOLEZNI

ChIVPP	Cikel se ponovi na 28 dni		
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV ali PO	D1-D14
Vinblastin	6 mg/m ²	IV	D1, D8
Klorambucil	6 mg/m ²	PO	D1-D14
Prokarbazin	100 mg/m ²	PO	D1-D14

Vir: Hall GW, et al. Outcome of children with nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma - a Children's Cancer and Leukaemia Group report. Br J Haematol. 2007 Sep;138(6):761-8.

IGEV	Cikel se ponovi na 21 dni		
Metilprednizolon	80 mg	IV	D1-D4
Ifosfamid	2000 mg/m ²	IV	D1-D4
Gemcitabin	800 mg/m ²	IV	D1, D4
Vinorelbin	20 mg/m ²	IV	D1

Vir: Santoro A, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2007 Jan;92(1):35-41.

VIM (R) ± B	Cikel se ponovi na 21 dni (z ali brez bleomicina)		
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV	D1, D5
Ifosfamid	1200 mg/m ²	IV	D1-D5
Etopozid	100 mg/m ²	IV	D1, D3, D5
Metotreksat	30 mg/m ²	IV	D1, D5
Bleomicin	15 mg	IV	D1, D5

Vir: Nowrousian MR, et al. Etoposide, ifosfamide, and methotrexate with or without bleomycin in refractory or recurrent lymphomas. Ann Oncol. 1991 Jan;2 Suppl 1:25-30.

COPP	Cikel se ponovi na 28 dni		
Metilprednizolon	40 mg/m ²	PO	D1-D14
Ciklofosfamid	650 mg/m ²	IV	D1, D8
Prokarbazin	100 mg/m ²	PO	D1-D14
Vinkristin	2 mg	IV	D1, D8

Vir: Diehl V, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2003 Jun 12;348(24):2386-95. doi: 10.1056/NEJMoa022473. Erratum in: N Engl J Med. 2005 Aug 18;353(7):744.

BV	Cikel se ponovi na 21 dni		
Brentuksimab vedotin	1,8 mg/kg	IV	D1

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Adcetris.

Nivolumab	Cikel se ponovi na 14 dni		
Nivolumab	240 mg	IV	D1

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Opdivo.

Pembrolizumab	Cikel se ponovi na 3 ali 6 tednov		
Pembrolizumab	200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov	IV	D1

Vir: Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda.

LITERATURA

1. Canellos GP, Lister TA, Young B, uredniki. *The lymphomas*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2006.
2. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, uredniki. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al.: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017.
4. 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 May 19;127(20):2375-90.
5. Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2021.
6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-67.
7. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol* 2017;28:1436-47.
8. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v69-v82.
9. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol*. 2013 Mar;24(3):561-76.
10. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v78-84.
11. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25
12. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, Illerhaus G, Illidge T, Zucca E, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v91-v102.
13. Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019 Dec 21;394(10216):2271-2281.
14. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology (2021). B-cell lymphoma (version 5.2021)*. Pridobljeno 20.12.2021 s spletne strani <https://www.nccn.org/guidelines/>
15. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, Mey U, Soubeyran P, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol*. 2018 Mar 1;29(3):544-562.
16. M. Dreyling, M. Ghielmini, S. Rule, G. Salles, M. Ladetto, S.H. Tonino et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):298-308.
17. Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani PL, Buske C. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v100-7.
18. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv19-iv29.
19. Hutchings M, Ladetto M, Buske C, de Nully Brown P, Ferreri AJM, Pfreundschuh M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of 'ultra-high-risk' patients. *Ann Oncol*. 2018 Aug 1;29(8):1687-1700.
20. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv62-iv71.
21. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2013 Apr;24(4):857-77.
22. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jan;31(1):17-29.
23. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv52-iv61.
24. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, Corradini P, Kim WS, Specht L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v108-15.
25. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv30-iv40.
26. Ladetto M, Buske C, Hutchings M, Dreyling M, Gaidano G, Le Gouill S, et al. ESMO consensus conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for prognostic tools in mature B-cell lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol*. 2016 Dec;27(12):2149-2160.

27. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv41-iv50.
28. Bruno Ventre M, Ferreri AJ, Gospodarowicz M, Govi S, Messina C, Porter D, et al. Clinical features, management, and prognosis of an international series of 161 patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma of the bone (the IELSG-14 study). *Oncologist*. 2014 Mar;19(3):291-8.
29. Pfreundschuh M, Müller C, Zeynalova S, Kuhnt E, Wiesen MH, Held G, et al. Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL. *Blood*. 2014 Jan 30;123(5):640-6.
30. Pfreundschuh M, Murawski N, Zeynalova S, Ziepert M, Loeffler M, Hänel M, et al. Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL: increasing the dose for elderly male patients. *Br J Haematol*. 2017 Nov;179(3):410-420.
31. Rozman S, Grabnar I, Novaković S, Mrhar A, Jezeršek Novaković B. Population pharmacokinetics of rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma and association with clinical outcome. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Aug;83(8):1782-1790.
32. Ryan G, Martinelli G, Kuper-Hommel M, Tsang R, Pruneri G, Yuen K, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: prognostic factors and outcomes of a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 2008 Feb;19(2):233-41.
33. Brouwer CL, Wiesendanger EM, van der Hulst PC, van Imhoff GW, Langendijk JA, Beijert M. Scrotal irradiation in primary testicular lymphoma: review of the literature and in silico planning comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Feb 1;85(2):298-308.
34. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801.
35. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019 Jun 6;380(23):2225-2236.
36. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019 Mar 7;133(10):1011-1019.
37. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019 Aug 1;381(5):432-443.
38. Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, Muñoz-Vicente S, Yates FJ, Bishop R, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. *J Clin Oncol*. 2019 Oct 20;37(30):2722-2729.
39. Gregory G, Arumugaswamy A, Leung T, Chan KL, Abikhair M, Tam C, et al. Rituximab is associated with improved survival for aggressive B cell CNS lymphoma. *Neuro Oncol*. 2013 Aug;15(8):1068-73.
40. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, Jung SH, Nakashima MO, Grant B, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol*. 2013 Sep 1;31(25):3061-8.
41. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2016 May;3(5):e217-27.
42. Morris PG, Correa DD, Yahalom J, Raizer JJ, Schiff D, Grant B, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3971-9.
43. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009 Oct 31;374(9700):1512-20.
44. Tepeš B., Štabuc B. Strokovna stališča Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo o obravnavi bolnikov, okuženih z bakterijo *Helicobacter pylori*. *Zdrav Vestn* 2018;87:176-90.
45. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Apr 11;368(15):1408-16.
46. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, Bartlett NL, LaCasce A, Martin-Doyle W, et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol*. 2017 Dec;179(5):739-747.
47. Aoki T, Shimada K, Suzuki R, Izutsu K, Tomita A, Maeda Y, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J*. 2015 Dec 4;5(12):e372.
48. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017 May;77:57-74.
49. Wieser I, Tetzlaff MT, Torres Cabala CA, Duvic M. Primary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016 Aug;14(8):767-82.
50. Fujii K. New Therapies and Immunological Findings in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Oncol*. 2018 Jun 4;8:198.
51. Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2016 Jun 23;127(25):3142-53.
52. Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT; International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 May 1;92(1):32-9.

53. Quaglino P, Maule M, Prince HM, Porcu P, Horwitz S, Duvic M, et al. Global patterns of care in advanced stage mycosis fungoides/Sezary syndrome: a multicenter retrospective follow-up study from the Cutaneous Lymphoma International Consortium. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2517-2525.
54. Marchi E, Alinari L, Tani M, Stefoni V, Pimpinelli N, Berti E, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer*. 2005 Dec 1;104(11):2437-41.
55. Dummer R, Quaglino P, Becker JC, Hasan B, Karrasch M, Whittaker S, et al. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monochemotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 20;30(33):4091-7.
56. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017 Aug 5;390(10094):555-566.
57. Virmani P, Zain J, Rosen ST, Myskowski PL, Querfeld C. Hematopoietic Stem Cell Transplant for Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Dermatol Clin*. 2015 Oct;33(4):807-18.
58. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al. Anti-CCR4 antibody, mogamulizumab, demonstrates significant improvement in PFS compared to vorinostat in patients with previously treated cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2017; 130 (Supplement 1): 817.
59. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, Pandya AG, Strober BE, Olsen EA, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol*. 2013 Jan;149(1):25-32.
60. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011 Oct 13;118(15):4024-35.
61. Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, Scarisbrick JJ, Illidge TM, Parry EJ, et al. British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. *Br J Dermatol*. 2019 Mar;180(3):496-526.
62. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. T-cell lymphoma (version 1.2021). Pridobljeno 20.12.2021 s spletne strani <https://www.nccn.org/guidelines/>
63. 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*. 2019 Jan 19;393(10168):229-240. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jan 19;393(10168):228.
64. 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 Jun 15;111(12):5496-504.
65. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, Swerdlow SH, Ketterling RP, Knudson RA, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood*. 2014 Aug 28;124(9):1473-80.
66. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, Bartlett NL, LaCasce A, Martin-Doyle W, et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol*. 2017 Dec;179(5):739-747.
67. 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. *J Clin Oncol*. 2016 Jan 10;34(2):160-8. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2016 Mar 10;34(8):888.
68. Alderuccio JP, Desai A, Yepes MM, Chapman JR, Vega F, Lossos IS. Frontline brentuximab vedotin in breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *Clin Case Rep*. 2018 Feb 16;6(4):634-637.
69. Johnson L, O'Donoghue JM, McLean N, Turton P, Khan AA, Turner SD, et al. Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma: The UK experience. Recommendations on its management and implications for informed consent. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Aug;43(8):1393-1401.
70. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 1;35(16):1786-1794.
71. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 1;37(31):2835-2845.
72. Kanoun S, Rossi C, Casasnovas O. [18F]FDG-PET/CT in Hodgkin Lymphoma: Current Usefulness and Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2018 May 18;10(5):145.
73. Maraldo MV. Continued conundrum of PET-CT and Hodgkin's lymphoma. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2744-2745.
74. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2790-2802.
75. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2419-29.
76. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, Greil R, Meissner J, Topp MS, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):223-234.

77. Fanale MA, Cheah CY, Rich A, Medeiros LJ, Lai CM, Oki Y, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017 Jul 27;130(4):472-477.
78. Spinner MA, Varma G, Advani RH. Modern principles in the management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(1):17-29.
79. Wirth A, Mikhael NG, Aleman BMP, Pinnix CC, Constine LS, Ricardi U, et al. Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Aug 1;107(5):909-933.
80. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, Wirth A; International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 May 1;92(1):11-31.
81. Borchmann P. Positron emission tomography guided omission of radiotherapy in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD17 trial by the GHSG. EHA25 Virtual, 11-21 June 2020, Abstract S101.
82. Eichenauer DA, Pluetschow A, Schroeder L, Fuchs M, von Tresckow B, Diehl V, et al. Relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2016;128:922.
83. Gupta V, Richards S, Rowe J; Acute Leukemia Stem Cell Transplantation Trialists' Collaborative Group. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis. *Blood*. 2013 Jan 10;121(2):339-50.
84. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 May 10;37(14):1188-1199.
85. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 20;30(18):2190-6.
86. 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 May 15;123(20):3095-100.
87. Fanale MA, Horwitz SM, Forero-Torres A, Bartlett NL, Advani RH, Pro B, et al. Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 1;32(28):3137-43.
88. Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, Re A, Bonfichi M, Zilioli VR, et al. Bendamustine in Combination With Gemcitabine and Vinorelbine Is an Effective Regimen As Induction Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Final Results of a Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 20;34(27):3293-9.
89. Sureda A, André M, Borchmann P, da Silva MG, Gisselbrecht C, Vassilakopoulos TP, et al. Improving outcomes after autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a European expert perspective. *BMC Cancer*. 2020 Nov 10;20(1):1088.
90. Kersten MJ, Driessen J, Zijlstra JM, Plattel WJ, Morschhauser F, Lugtenburg PJ, et al. Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study. *Haematologica*. 2021 Apr 1;106(4):1129-1137.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>