



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Priporočila
za obravnavo bolnikov
z malignimi limfomi

elektronska izdaja

Onkološki inštitut Ljubljana
Ljubljana, januar 2024

Priporočila za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi

Avtor in urednik

Barbara Jezeršek Novaković^{1,2}

Tim za maligne limfome na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Lučka Boltežar^{1,2}

Andreja Eberl^{1,2}

Gorana Gašljevič^{1,2}

Biljana Grčar Kuzmanov^{1,2}

Maja Ivanetič Pantar²

Monika Jagodic^{1,2}

Barbara Jezeršek Novaković^{1,2}

Tanja Južnič Šetina²

Veronika Kloboves Prevodnik²

Gregor Kos²

Aleš Christian Mihelač^{1,2}

Milica Miljković^{1,2}

Nataša Puntar^{1,2}

Urška Rugej^{1,2}

Marija Skoblar Vidmar²

Uroš Smrdel²

Daniela Štrbac²

Miha Toplak²

Lorna Zadravec Zaletel^{1,2}

Dermatovenerološka klinika UKC Ljubljana

Mateja Dolenc Voljč^{1,2}

¹pripravili popravke Priporočil 2024

²pregledali popravke Priporočil 2024

Založnik

Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, januar 2024

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 180478723
ISBN 978-961-7029-76-5 (PDF)



1. UVOD	5
2. KLASIFIKACIJA LIMFOIDNIH NOVOTVORB SZO (POSODOBLJENA 2022)	6
2.1. TUMORJEM PODOBNE LEZIJE S PREVLAĐOVANJEM CELIC B	6
2.2. LIMFOMI NEZRELIH LIMFOCITOV B	6
2.3. LIMFOMI ZRELIH LIMFOCITOV B	6
2.4. BOLEZNI PLAZMACELIČNE VRSTE IN DRUGE BOLEZNI S PARAPROTEINI	7
2.5. LIMFOMI NEZRELIH LIMFOCITOV T	8
2.6. NEOPLAZME ZRELIH LIMFOCITOV T IN NK	8
2.7. HODGKINOV LIMFOM	9
2.8. POSTTRANSPLANTACIJSKE LIMFOPROLIFERATIVNE BOLEZNI – PTLD	9
3. PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKU Z NOVODKRITIM MALIGNIM LIMFOMOM	17
3.1. KRVNE PREISKAVE:	17
3.2. SLIKOVNE PREISKAVE:	17
3.3. IZOTOPNE PREISKAVE:	18
3.4. CITOPATOLOŠKA IN HISTOLOŠKA PREISKAVA	18
3.5. MOLEKULARNO BIOLOŠKE PREISKAVE*	18
3.6. PREGLED PRI OTORINOLARINGOLOGU*	19
3.7. ENDOSKOPSKE PREISKAVE	19
3.8. FUNKCIJSKE PREISKAVE	19
4. VLOGA CITOPATOLOŠKIH IN HISTOLOŠKIH PREISKAV V DIAGNOSTIKI MALIGNIH LIMFOMOV	22
4.1. CITOPATOLOŠKE PREISKAVE	22
4.1.1. <i>Namen citopatološke preiskave</i>	23
4.1.1.1. Vloga citopatološke preiskave v primarni in sekundarni diagnostiki limfomov	23
4.1.1.2. Prognostični in prediktivni dejavniki	23
4.1.1.3. Določanje osnovnih imunofenotipskih in molekularnih lastnosti limfomskih celic	24
4.1.1.4. Citološka preiskava kostnega mozga	24
4.1.2. <i>Odvzem vzorcev za citopatološko preiskavo in spremna dokumentacija</i>	24
4.1.3. <i>Priprava vzorcev za mikroskopski pregled in dodatne imunofenotipske in molekularne analize</i>	25
4.1.4. <i>Citomorfološka preiskava citoloških vzorcev</i>	26
4.1.5. <i>Imunofenotipske analize</i>	26
4.1.6. <i>Molekularno biološke metode</i>	26
4.2. HISTOLOŠKE PREISKAVE	27
4.2.1. <i>Namen histološke preiskave</i>	27
4.2.2. <i>Odvzem biopsičnega vzorca in spremna dokumentacija</i>	28
4.2.3. <i>Obdelava vzorcev in izdelava preparatov</i>	28
4.2.4. <i>Patomorfološka preiskava bezgavke/ekstranodalnih tkiv</i>	29
4.2.5. <i>Imunohistološka preiskava</i>	29
4.2.6. <i>Molekularno biološke metode v diagnostiki malignih limfomov</i>	31
5. SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z MALIGNIM LIMFOMOM	31
5.1. BOLNIK Z NEHODGKINOVIM LIMFOMOM	31
5.1.1. <i>Bolnik z NeHodgkinovim limfomom – splošna priporočila</i>	31
5.1.2. <i>Prvo zdravljenje pri posameznih podtipih NHL</i>	32
5.1.2.1. KLL/drobnocelični limfocitni limfom	32
5.1.2.2. Marginalnocelični limfom	34
5.1.2.3. Waldenstroemova makroglobulinemija	35
5.1.2.4. Folikularni limfom	36
5.1.2.5. Limfom plaščnih celic	37
5.1.2.6. Difuzni velikocelični limfom B	38
5.1.2.6.1. Ekstranodalni velikocelični limfomi B	39
5.1.2.6.2. Difuzni velikocelični limfom B dvojni ekspresor, visokomaligni limfom celic B z Myc in Bcl2 preureditvijo (double hit limfomi) in visokomaligni limfom B, brez drugih oznak	39
5.1.2.7. Velikocelični B mediastinalni CD20 pozitivni limfom	40
5.1.2.8. Burkittov limfom	40



5.1.2.9. Neklasificiran limfom B, mejni primer med difuznim velikoceličnim limfomom B in klasičnim Hodgkinovim limfomom	41
5.1.2.10. Primarni limfomi ČŽS (vključujejo lokalizacije limfoma v možganovini ali na meningah in intraokularne limfome)	41
5.1.2.11. Primarni limfomi prebavil	42
5.1.2.11.1. Primarni limfomi želodca	42
5.1.2.11.1.1. Agresivni limfomi želodca	43
5.1.2.11.1.2. Indolentni limfomi želodca	44
5.1.2.11.2. Primarni limfomi črevesa	45
5.1.2.11.2.1. Agresivni limfomi	45
5.1.2.11.2.2. Indolentni limfomi	45
5.1.2.12. Limfomi testisa	45
5.1.2.13. Primarni difuzni velikocelični limfom B dojk	46
5.1.2.14. Primarni difuzni velikocelični limfom B kosti	46
5.1.2.15. Primarni kožni limfomi T	46
5.1.2.15.1. Fungoidna mikoza (FM) in Sezaryjev sindrom (SS)	46
5.1.2.15.1.1. Fungoidna mikoza	47
5.1.2.15.1.2. Sezaryjev sindrom	48
5.1.2.15.2. Primarne kožne CD30 pozitivne limfoproliferativne bolezni	49
5.1.2.15.2.1. Primarni kožni anaplastični velikocelični limfom	49
5.1.2.15.2.2. Limfomatoidna papuloza	49
5.1.2.15.2.3. Podkožni panikulitisu podoben limfom T	49
5.1.2.16. Periferni limfom T brez drugih oznak	49
5.1.2.17. Velikocelični anaplastični limfom ALK pozitiven in ALK negativen	50
5.1.2.18. Anaplastični velikocelični limfom povezan s prsnimi vsadki	51
5.1.2.19. Nodalni limfom T folikularnih celic pomagalk, angioimunoblastni tip	51
5.1.2.20. Limfom T povezan z enteropatijo	51
5.1.2.21. Hepatosplenični limfom T	51
5.1.2.22. Ekstranodalni limfom NK/T, nazalni	52
5.2. BOLNIK S HODGKINOVIM LIMFOMOM	52
5.2.1. Bolnik s klasičnim Hodgkinovim limfomom	52
5.2.2. Bolnik s Hodgkinovim limfomom tipa nodularne limfocitne predominance	53
5.3. SPLOŠNA PRIPOROČILA OBSEVALNEGA ZDRAVLJENJA	54
5.3.1. Bolniki z NeHodgkinovim limfomom	54
5.3.2. Bolniki s Hodgkinovim limfomom	55
5.4. VISOKODOZNA TERAPIJA IN PRESADITEV KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC	56
5.4.1. NeHodgkinovi limfomi	56
5.4.2. Hodgkinov limfom	57
6. DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PONOVI TVAMI MALIGNIH LIMFOMOV	58
6.1. SMERNICE ZDRAVLJENJA PONOVI TEV NEHODGKINOVIH LIMFOMOV	58
6.1.1. Smernice zdravljenja ponovitev NeHodgkinovih limfomov – splošna priporočila	58
6.1.2. Zdravljenje ponovitev pri posameznih podtipih NHL	59
6.1.2.1. KLL/drobnocelični limfocitni limfom	59
6.1.2.2. Marginalnocelični limfom	61
6.1.2.3. Folikularni limfom	61
6.1.2.4. Limfom plaščnih celic	62
6.1.2.5. Difuzni velikocelični limfom B	63
6.1.2.6. Velikocelični B mediastinalni CD20 pozitivni limfom	64
6.1.2.7. Periferni limfomi T	65
6.1.2.7.1. Periferni limfom T brez drugih oznak, nodalni limfom T folikularnih celic pomagalk, angioimunoblastni tip, limfom T povezan z enteropatijo, hepatosplenični limfom T	65
6.1.2.7.2. Velikocelični anaplastični limfom ALK pozitiven in ALK negativen	65
6.1.2.7.3. Ekstranodalni limfom NK/T celic	65
6.2. SMERNICE ZDRAVLJENJA PONOVI TEV HODGKINOVEGA LIMFOMA	66
6.2.1. Smernice zdravljenja ponovitev Hodgkinovega limfoma – splošna priporočila	66
6.2.2. Zdravljenje ponovitev Hodgkinovega limfoma glede na čas ponovitve	67
6.2.3. Zdravljenje ponovitve Hodgkinovega limfoma tipa nodularne limfocitne predominance	68
7. SLEDENJE BOLNIKOV	68
7.1. POGOSTNOST KONTROL IN PREISKAVE OB KONTROLAH	68



7.2. TRAJANJE SLEDENJA V USTANOV, KI JE SPECIALIZIRANA ZA OBRAVNAVO LIMFOMSKIH BOLNIKOV	70
7.3. NAVODILA ZA SLEDENJE BOLNIKOV Z LIMFOMI PRI IZBRANEM ZDRAVNIKU	70
7.4. VERJETNOST PONOVIITVE BOLEZNI	72
8. PREGLED SHEM ZDRAVLJENJA	73
9. LITERATURA	86



1. 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:

- Hodgkinove limfome (HL)
- NeHodgkinove limfome (NHL)

Maligni limfomi predstavljajo približno 2.5% do 6% vseh malignomov. Nekoliko pogosteje se pojavljajo pri moških - v letu 2020 je v Sloveniji zbolelo 454 moških in 410 žensk. Incidenca NHL in HL se razlikuje glede na geografsko razporeditev, groba incidenčna stopnja v Sloveniji za zrele NHL v letu 2020 je bila 22.2/100000 pri moških in 21.6/100000 pri ženskah, za HL pa 2.0/100000 pri moških in 2.5/100000 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 900 (864 v 2020) bolnikov z novoodkritimi limfoidnimi novotvorbami, incidenca zbolevanja narašča (predvsem NHL). Po podatkih Registra raka za Republiko Slovenijo so v letu 2020 limfoidne novotvorbe predstavljale približno 5.7% vseh novoodkritih malignomov, to leto je zbolelo 780 bolnikov za zreliimi limfomi B in limfomi T, 35 bolnikov za akutnimi limfoblastnimi levkemijami/limfoblastnimi limfomi, za HL je zbolelo 47 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 vzorca 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 2022)

2.1. Tumorjem podobne lezije s prevladovanjem celic B

- Reaktivne limfoidne proliferacije bogate s celicami B, ki oponašajo limfom*
- Z IgG4-povezana bolezen*
- Unicentrična Castlemanova bolezen*
- Idiopatska multicentrična Castlemanova bolezen*
- S KSHV/HHV8 povezana multicentrična Castlemanova bolezen*

2.2. Limfomi nezrelih limfocitov B

- Limfoblastna levkemija/limfom B, brez drugih oznak
- Limfoblastna levkemija/limfom B z ostalimi citogenetskimi anomalijami
- Limfoblastna levkemija/limfom B z BCR::ABL1 fuzijo*
- Limfoblastna levkemija/limfom B s prerazporeditvijo KMT2A*
- Limfoblastna levkemija/limfom B s ETV6::RUNX1 fuzijo*
- Limfoblastna levkemija/limfom B z visokohiperdiploidnostjo*
- Limfoblastna levkemija/limfom B s hipodiploidnostjo
- Limfoblastna levkemija/limfom B s IGH::IL3 fuzijo*
- Limfoblastna levkemija/limfom B s TCF3::PBX1 fuzijo*
- Limfoblastna levkemija/limfom B s TCF3::HLF fuzijo*
- Limfoblastna levkemija/limfom B z značilnostmi BCR-ABL1*
- Limfoblastna levkemija/limfom B z značilnostmi ETV6::RUNX1*
- Limfoblastna levkemija/limfom B z iAMP21

2.3. Limfomi zrelih limfocitov B

- 2.3.1. Pre-neoplazme in neoplazme drobnih limfocitov B
 - Kronična limfocitna levkemija B/drobnocelični limfocitni limfom
 - Monoklonalna limfocitoza B
- 2.3.2. Splenični limfomi in levkemije celic B
 - Limfom obrobni celic vranice (splenični limfom marginalne cone)
 - Dlakastocelična levkemija
 - Difuzni drobnocelični limfom B rdeče pulpe*
 - Splenični limfom/levkemija B s prominentnimi nukleoli*
- 2.3.3 Limfoplazmacitni limfom
 - Limfoplazmacitni limfom
- 2.3.4 Marginalnocelični limfom
 - Ekstranodalni limfom marginalne cone /MALTom
 - Primarni kožni marginalnocelični limfom*
 - Nodalni limfom marginalne cone
 - Pediatrični limfom marginalne cone
- 2.3.5. Folikularni limfom
 - Folikularna novotvorba celic B in situ*
 - Folikularni limfom, duodenalni tip
 - Folikularni limfom
 - Folikularni limfom, pediatrični tip
- 2.3.6. Primarni kožni limfom folikularnih centrov



- Primarni kožni limfom folikularnih centrov
- 2.3.7. Limfom plaščnih celic
 - In situ novotvorba plaščnih limfocitov*
 - Limfom plaščnih celic
 - Levkemični ne-nodalni limfom plaščnih celic
- 2.3.8. Transformacije indolentnih limfomov B
 - Transformacija indolentnega limfoma B*
- 2.3.9. Velikocelični limfomi B
 - Velikocelični limfom B s preureditvijo IRF4
 - Difuzni velikocelični limfom B, brez drugih oznak
 - Velikocelični limfom B s presežkom limfocitov T
 - Primarni velikocelični limfom B imunsko-pogojenih mest*
 - Primarni kožni difuzni velikocelični limfom B noge
 - EBV pozitivni velikocelični limfom B*
 - Difuzni velikocelični limfom B povezan s kroničnim vnetjem
 - Difuzni velikocelični B limfom/Visokomaligni limfom celic B z Myc in Bcl2 preureditvijo (double hit)*
 - ALK pozitivni velikocelični limfom B
 - Visoko maligni limfom B z aberacijo 11q*
 - Velikocelični limfom B, tipa limfomatoidne granulomatoze
 - Velikocelični limfom B, povezan s fibrinom*
 - Velikocelični limfom B, povezan s tekočinsko preobremenjenostjo*
 - Plazmablastni limfom
 - Primarni mediastinalni (timični) velikocelični limfom B
 - Intravaskularni velikocelični limfom B
 - Mediastinalni limfom sive cone*
 - Visokomaligni limfom B, brez drugih oznak
- 2.3.10. Burkittov limfom
 - Burkittov limfom
- 2.3.11. S KSHV/HHV8 povezane proliferacije in neoplazme celic B
 - Primarni efuzijski limfom
 - KSHV/HHV8 pozitivni difuzni velikocelični limfom B*
 - KSHV/HHV8 pozitivna germinotropna limfoproliferativna bolezen*
- 2.3.12. Limfomi in limfoproliferativne bolezni, povezane z imunsko oslabilenostjo
 - Hiperplazija, povezana z imunsko oslabilenostjo*
 - EBV pozitivni mukokutani ulkus
 - Polimorfna limfoproliferativna bolezen, povezana z imunsko oslabilenostjo*
 - Limfomi, povezani z imunsko oslabilenostjo*
 - Limfomi, povezani s prirojeno motnjo imunosti*

2.4. Bolezni plazmacelične vrste in druge bolezni s paraproteini

- 2.4.1. Monoklonalne gamopatije
 - Bolezen hladnih aglutininov*
 - Monoklonalna gamopatija neznanega pomena, IgM
 - Monoklonalna gamopatija neznanega pomena ne IgM
 - Monoklonalna gamopatija ledvičnega pomena*
- 2.4.2. Bolezni z monoklonalnimi imunoglobulinskimi depoziti
 - Amiloidoza, povezana z imunoglobulini*
 - Bolezen monoklonalnih imunoglobulinskih depozitov*



- 2.4.3. Bolezni težkih verig
 - Bolezen težkih verig μ
 - Bolezen težkih verig γ
 - Bolezen težkih verig α
- 2.4.4. Plazmacelične neoplazme
 - Plazmocitom
 - Plazmacelični mielom
 - Plazmacelične neoplazme povezane s paraneoplastičnimi sindromi
 - POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Myeloma protein, Skin changes) sindrom
 - TEMPI (Telenagiectasies, Elevated erythropoietin and erythrocytosis, Monoclonal gammopathy, Perinephric fluid collections, Intrapulmonary shunting) sindrom
 - AESOP (Adenopathy and Extensive Skin patch Overlying Myeloma) sindrom*

2.5. Limfomi nezrelih limfocitov T

- Limfoblastna levkemija/limfom z zgodnjimi prekurzorji celic T*
- Limfoblastni limfom/levkemija T, brez drugih oznak*
NK limfoblastna levkemija/limfom *

2.6. Neoplazme zrelih limfocitov T in NK

- 2.6.1. Zrele levkemije T in NK
 - Prolimfocitna levkemija T
 - Levkemija velikih granuliranih limfocitov T*
 - Levkemija velikih granuliranih limfocitov NK*
 - Levkemija/limfom T odraslih
 - Sezaryev sindrom
 - Agresivna levkemija celic NK
- 2.6.2. Primarne kožne neoplazme celic T
 - Primarna kožna CD4 pozitivna limfoproliferativna bolezen drobnih/srednje velikih limfocitov T
 - Primarna kožna CD8 pozitivna limfoproliferativna neoplazma okončin*
 - Fungoidna mikoza
 - Primarne kožne CD30 pozitivne limfoproliferativne bolezni
 - Limfomatoidna papuloza
 - Primarni kožni anaplastični velikocelični limfom
 - Podkožni panikulitisu podoben limfom T
 - Primarni kožni $\gamma\delta$ limfom T
 - Primarni kožni CD8 pozitivni epidermotropni citotoksični limfom T
 - Primarni kožni periferni limfom T, brez drugih oznak*
- 2.6.3. Intestinalne neoplazme celic T in celic NK
 - Indolentni limfom T gastrointestinalnega trakta*
 - Indolentna limfoproliferativna bolezen celic NK gastrointestinalnega trakta*
 - Limfom T povezan z enteropatijo
 - Monomorfni epiteliotropni črevesni limfom T
 - Intestinalni limfom T, brez drugih oznak
- 2.6.4. Hepatosplenični limfom T



- Hepatocelični limfom T
- 2.6.5. Anaplastični velikocelični limfom
 - ALK pozitivni anaplastični velikocelični limfom*
 - ALK negativni anaplastični velikocelični limfom*
 - Anaplastični velikocelični limfom povezan s prsnimi vsadki
- 2.6.6. Nodalni limfomi T folikularnih celic pomagalk
 - Nodalni limfom T folikularnih celic pomagalk, angioimunoblastni tip*
 - Nodalni limfom T folikularnih celic pomagalk, folikularni tip*
 - Nodalni limfom T folikularnih celic pomagalk, brez drugih oznak*
- 2.6.7. Drugi limfomi celic T
 - Periferni limfom T, brez drugih oznak
- 2.6.8. EBV pozitivni limfomi celic NK/T
 - EBV pozitivni nodalni limfom celic NK/T*
 - Ekstranodalni limfom NK/T celic
- 2.6.9. EBV pozitivne limfoidne proliferacije celic T in NK in limfomi otroštva
 - Huda alergijska reakcija na pik komarja
 - Hidroa vakciniforme (hydroa vacciniforme) limfoproliferativna bolezen*
 - Sistemska kronično aktivna EBV bolezen*
 - Sistemski EBV pozitivni limfom T otrok

2.7. Hodgkinov limfom

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

2.8. Posttransplantacijske limfoproliferativne bolezni – PTLD

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

Opomba:

Z * so označene spremembe glede na klasifikacijo iz 2016 (npr. sprememba naziva, dodane entitete in podobno).

Primerjava diagnoz med tremi klasifikacijskimi sistemi limfoidnih neoplazem WHO HAEM4R, WHO HAEM5 in ICC (WHO HAEM4R = World Health Organization classification of hematolymphoid neoplasms 4th revised edition; WHO HAEM5 = World Health Organization classification of hematolymphoid neoplasms 5th edition; ICC 2022 = International Consensus Classification 2022).



Prekuzorske B celične neoplazme, primerjava med WHO HAEM4R in WHO HAEM5	
WHO HAEM4R	WHO HAEM5
B limfoblastna levkemija/limfom, BDO	B limfoblastna levkemija/limfom, BDO
B limfoblastna levkemija/limfom s hiperdiploidijo	B limfoblastna levkemija/limfom z visoko hiperdiploidijo
B limfoblastna levkemija/limfom s hipodiploidijo	B limfoblastna levkemija/limfom s hipodiploidijo
B limfoblastna levkemija/limfom z iAMP21	B limfoblastna levkemija/limfom z iAMP21
B limfoblastna levkemija/limfom s t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1	B limfoblastna levkemija/limfom s fuzijo BCR::ABL1
B limfoblastna levkemija/limfom, podoben BCR-ABL1* <small>*označuje začasno entiteto</small>	B limfoblastna levkemija/limfom z lastnostmi, podobnimi BCR::ABL1
B limfoblastna levkemija/limfom s t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1	B limfoblastna levkemija/limfom z ETV6::RUNX1
Ni vključena	B limfoblastna levkemija/limfom s funkcijo, podobno ETV6::RUNX1
B limfoblastna levkemija/limfom s t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1	B limfoblastna levkemija/limfom s fuzijo TCF3::PBX1
Ni vključena	B limfoblastna levkemija/limfom s fuzijo TCF3::HLF
B limfoblastna levkemija/limfom s t(v;11q23.3); KMT2A preurejena	Limfoblastna levkemija B/limfom s preureditvijo KMT2A
B limfoblastna levkemija/limfom s t(5;14)(q31.1;q32.1); IGH / IL3	B limfoblastna levkemija / limfom s fuzijo IGH::IL3
B limfoblastna levkemija/limfom z drugimi opredeljenimi genetskimi nepravilnostmi	B limfoblastna levkemija/limfom z drugimi opredeljenimi genetskimi nepravilnostmi

Tabela 1: Zreli B celični limfomi - primerjava 3 klasifikacijskih sistemov

WHO HAEM4R	WHO HAEM5	ICC
Tumorjem podobne lezije s proliferacijo B limfocitov		
Ni vključeno	Reaktivne limfoidne proliferacije, bogate z celicami B, ki lahko posnemajo limfom	
Ni vključeno	Bolezen povezana z IGG4	
Ni vključeno	Unicentrična Castlemanova bolezen	
Ni vključeno	Idiopatska multicentrična Castlemanova bolezen	
Multicentrična Castlemanova bolezen	Multicentrična Castlemanova bolezen povezana z KSHV/HHV8	Multicentrična Castlemanova bolezen
Ni vključeno		EBV pozitivna polimorfna B-celična limfoproliferativna bolezen, BDO
Neoplastične in preneoplastične proliferacije majhnih limfocitov		
Kronična limfocitna levkemija / limfom malih limfocitov (KLL / LML)	Kronična limfocitna levkemija / limfom malih limfocitov (KLL / LML)	Kronična limfocitna levkemija / limfom malih limfocitov (KLL / LML)
Monoklonalna B-celična limfocitoza - Tipa KLL - Tipa atipične KLL	Monoklonalna B-celična limfocitoza	Monoklonalna B-celična limfocitoza - Tipa KLL - Tipa ne- KLL



- Tipa ne- KLL	- Ekspanzija drobnih B limfocitov v nizkem številu - Tipa KLL - Tipa ne- KLL	
Prolimfocitna levkemija B (B PLL)	Ni posebna entiteta ampak heterogena	Prolimfocitna levkemija B (B PLL)
Limfoplazmocitni limfom - Waldenströmova makroglobulinemija	Limfoplazmocitni limfom - Waldenströmova makroglobulinemija - Ne-Waldenströmova makroglobulinemija	Limfoplazmocitni limfom - Waldenströmova makroglobulinemija
Marginalnocelični limfom		
Nodalni marginalnocelični limfom	Nodalni marginalnocelični limfom	Nodalni marginalnocelični limfom
Pediatrični nodalni marginalnocelični limfom	Pediatrični nodalni marginalnocelični limfom	Pediatrični nodalni marginalnocelični limfom
Ekstranodalni marginalnocelični limfom povezan s sluznico (MALT)	Ekstranodalni marginalnocelični limfom povezan s sluznico (MALT)	Ekstranodalni marginalnocelični limfom povezan s sluznico (MALT)
Ni vključen; del ekstranodalnega limfoma marginalne cone MALT	Primarni kožni limfom marginalne cone	Primarna limfoproliferativna bolezen r marginalne cone v koži
Limfomi vranice		
Marginalno celični limfom vranice	Marginalno celični limfom vranice	Marginalno celični limfom vranice
Dlakastocelična levkemija.	Dlakastocelična levkemija	Dlakastocelična levkemija
Različica dlakastocelične levkemije* * Označuje začasno entiteto	Vranični B-celični limfom/levkemija z izrazitimi nukleoli (razlikuje se od HCL in vključuje vse prejšnje CD5 negativne PLL B)	Različica dlakastocelične levkemije* * Označuje začasno entiteto
Difuzni drobnocelični limfom B vranične rdeče pulpe*	Difuzni drobnocelični limfom B vranične rdeče pulpe	Difuzni drobnocelični limfom B vranične rdeče pulpe*
Folikularni limfom		
Folikularna neoplazma in situ	Folikularna B-celična neoplazma in situ	Folikularna neoplazma in situ
Folikularni limfom (FL) - Nizkega gradusa (gr 1 in 2) - Visokega gradusa (gr 3A in 3B)	Folikularni limfom (ocena gradusa ni obvezna) - Klasični folikularni limfom (cFL) - Folikularni velikocelični limfom B (FLBL) - Folikularni limfom z neobičajnimi značilnostmi (uFL)	Folikularni limfom (nadaljujte z ocenjevanjem FL s poudarkom na 3A in 3B) - Folikularni limfom - FL brez BCL2 preureditve, CD23 pozitiven limfom germinativnega centra* * Označuje začasno entiteto
Folikularni limfom pediatričnega tipa	Folikularni limfom pediatričnega tipa	Folikularni limfom pediatričnega tipa
Ni vključen		Folikularni limfom testisov



Folikularni limfom dvanajstnika	Folikularni limfom dvanajstnika	Folikularni limfom dvanajstnika
Primarni kožni limfom germinativnega centra	Primarni kožni limfom germinativnega centra	Primarni kožni limfom germinativnega centra
Limfom plaščnih celic		
In situ neoplazija plaščnih celic	In situ neoplazija plaščnih celic	In situ neoplazija plaščnih celic
Limfom plaščnih celic	Limfom plaščnih celic	Limfom plaščnih celic
Levkemični nenodalni limfom plaščnih celic	Levkemični nenodalni limfom plaščnih celic	Levkemični nenodalni limfom plaščnih celic
Agresivni limfomi, transformirani iz B-celičnih limfomov nizkega gradusa		
Ni vključeno	Transformacije indolentnih B-celičnih limfomov	
Velikocelični B celični limfomi		
Difuzni velikocelični B celični limfom (DLBCL), BDO	Difuzni velikocelični B celični limfom (DLBCL), BDO	Difuzni velikocelični B celični limfom (DLBCL), BDO
EBV pozitivna mukokutana razjeda* * Označuje začasno entiteto	EBV pozitivna mukokutana razjeda	EBV pozitivna mukokutana razjeda
EBV pozitivni difuzni velikocelični limfom B, BDO	EBV pozitivni difuzni velikocelični limfom B	EBV pozitivni difuzni velikocelični limfom B, BDO
Difuzni velikocelični limfom B, povezan s kroničnim vnetjem	Difuzni velikocelični limfom B, povezan s kroničnim vnetjem	Difuzni velikocelični limfom B, povezan s kroničnim vnetjem
Primarni velikocelični B limfom osrednjega živčnega sistema	Primarni velikocelični B limfom imunske privilegirane mest (nov krovni izraz za DLBCL, ki nastane v osrednjem živčevju, vitreoretini in testisih)	Primarni difuzni velikocelični B limfom osrednjega živčnega sistema
Ni vključeno		Primarni difuzni velikocelični B limfom testisa
Primarni kožni difuzni velikocelični limfom B, noge	Primarni kožni difuzni velikocelični limfom B, noge	Primarni kožni difuzni velikocelični limfom B, noge
Intravaskularni velikocelični limfom B	Intravaskularni velikocelični limfom B	Intravaskularni velikocelični limfom B
ALK pozitivni velikocelični limfom B	ALK pozitivni velikocelični limfom B	ALK pozitivni velikocelični limfom B
Plazmablastni limfom	Plazmablastni limfom	Plazmablastni limfom
Velikocelični limfom B s preureditvijo IRF4	Velikocelični limfom B s preureditvijo IRF4	Velikocelični limfom B s preureditvijo IRF4
Primarni mediastinalni velikocelični limfom B	Primarni mediastinalni velikocelični limfom B	Primarni mediastinalni velikocelični limfom B
B celični limfom, nerazvrščen z značilnostmi, ki so vmesne med DLBCL in klasičnim Hodgkinovim limfomom	Mediastinalni limfom sive cone (primeri brez prizadetosti mediastinuma so razvrščeni kot DLBCL, BDO)	Mediastinalni limfom sive cone
Ni vključen	Velikocelični B limfom, povezan s fibrinom	Velikocelični B limfom, povezan s fibrinom
Ni vključen	Velikocelični limfom B, povezan s tekočinsko preobremenitvijo (prej vključen v limfom povezanim z izlivom)	HHV8 in EBV8 negativni limfom na osnovi primarnega izliva* * Označuje začasno entiteto



Velikocelični B limfom bogat s T limfociti in histiociti	Velikocelični B limfom bogat s T limfociti in histiociti	Velikocelični B limfom bogat s T limfociti in histiociti
Glej Hodgkinove limfome	Glej Hodgkinove limfome	Nodularni B-celični limfom s prevlado limfocitov (preimenovan iz nodularnega Hodgkinovega limfoma s prevlado limfocitov)
Limfomatoidna granulomatoza	Limfomatoidna granulomatoza	Limfomatoidna granulomatoza
B-celična limfoidna proliferacija/limfom, povezana s KSHV/HHV8		
Primarni efuzijski limfom	Primarni efuzijski limfom	Primarni efuzijski limfom
HHV8 pozitivni difuzni velikocelični limfom B, BDO	HHV8 pozitivni difuzni velikocelični limfom B, BDO	HHV8 pozitivni difuzni velikocelični limfom B, BDO
HHV8 pozitivna germinotropna limfoproliferativna bolezen	HHV8 pozitivna germinotropna limfoproliferativna bolezen	HHV8 pozitivna germinotropna limfoproliferativna bolezen
B celični limfomi visokega gradusa		
B-celični limfom visokega gradusa, BDO	B-celični limfom visokega gradusa, BDO	B-celični limfom visokega gradusa, BDO
B-celični limfom visokega gradusa s preureditvami MYC in BCL2 ali BCL6	Difuzni velikocelični limfom B / B-celični limfom visokega gradusa s preureditvami MYC in BCL2 (prejšnji B celični limfom visokega gradusa s preureditvijo v MYC in BCL6 je označen kot DLBCL, BDO)	B-celični limfom visokega gradusa s preureditvijo MYC in BCL2 B-celični limfom visokega gradusa s preureditvijo MYC in BCL6* * Označuje začasno entiteto
Burkittov limfom	Burkittov limfom (status EBV nadomešča epidemiološko podtipizacijo)	Burkittov limfom
Burkittovemu podoben limfom z aberacijo 11q * * Označuje začasno entiteto	B-celični limfom visokega gradusa z aberacijo 11q	Velikocelični limfom B z aberacijo 11q* * Označuje začasno entiteto
Hodgkinov limfom		
Klasični Hodgkinov limfom Nodularna skleroza Bogata z limfociti Mešana celularnost Pomanjkanje limfocitov	Klasični Hodgkinov limfom Nodularna skleroza Bogata z limfociti Mešana celularnost Pomanjkanje limfocitov	Klasični Hodgkinov limfom Nodularna skleroza Bogata z limfociti Mešana celularnost Pomanjkanje limfocitov
Nodularna limfocitna predominanca Hodgkinovega limfoma	Nodularna limfocitna predominanca Hodgkinovega limfoma	Preimenovan v B-celični limfom s prevlado nodularnih limfocitov; kategoriziran kot ne-Hodgkinov limfom
Plazmacelične neoplazma in neoplazme s paraproteini		
Ekstraosalni plazmocitom	Ekstraosalni plazmocitom	Ekstraosalni plazmocitom
Solitarni plazmacitom	Solitarni plazmacitom	Solitarni plazmacitom
Plazmacelični mielom	Plazmacelični mielom	Multipli mielom (MM), BDO - MM s ponavljajočo se genetsko nepravilnostjo - MM s translokacijo družine CCND - MM s translokacijo družine MAF



		<ul style="list-style-type: none"> - MM s translokacijo družine NSD2 - MM s hiperdiploidijo
Neoplazma plazmatk s pridruženim paraneoplastičnim sindromom POEM TEMPI	Neoplazma plazmatk s pridruženim paraneoplastičnim sindromom POEM TEMPI AESOP (novi sindrom)	
IgM monoklonska gamopatija nedoločenega pomena	IgM monoklonska gamopatija nedoločenega pomena	IgM monoklonska gamopatija nedoločenega pomena IgM MGUS, plazmaceličnega tipa IgM MGUS, BDO
Monoklonska gamopatija ne-IgM nedoločenega pomena	Monoklonska gamopatija ne-IgM nedoločenega pomena	Monoklonska gamopatija ne-IgM nedoločenega pomena
Ni vključeno	Monoklonska gamopatija ledvičnega pomena	Ni ločena entiteta; klinični deskriptor osnovne diagnoze (npr. MGUS)
Ni vključeno	Bolezen hladnega aglutinina	Primarna bolezen hladnega aglutinina
Primarna amiloidoza	Z imunoglobulini povezana (AL) amiloidoza	Imunoglobulinska amiloidoza lahkih verig (AL) Lokalizirana AL amiloidoza
Bolezen odlaganja lahkih in težkih verig	Bolezen odlaganja monoklonskih imunoglobulinov (preimenovana)	Odlaganje lahkih in težkih verig
Bolezen težke verige mu	Bolezen težke verige mu	Bolezen težke verige mu
Bolezen težke verige gama	Bolezen težke verige gama	Bolezen težke verige gama
Bolezen težke verige alfa	Bolezen težke verige alfa	Bolezen težke verige alfa
Limfoidne proliferacije/limfomi povezani z imunsko pomanjkljivostjo ali disregulacijo imunosti		
Nedestruktivna PTLB	Hiperplazije, ki nastanejo pri imunski pomanjkljivosti/disregulaciji	Plazmacitna hiperplazija PTLB Floridna folikularna hiperplazija PTLB Infekcijska mononukleozna PTLB
Polimorfna PTLB Druge limfoproliferativne bolezni, povezane z iatrogeno imunsko pomanjkljivostjo	Polimorfne limfoproliferativne bolezni, ki nastanejo zaradi imunske pomanjkljivosti/disregulacije (nov izraz, ki vključuje različne etiologije)	Polimorfna PTLB Druge limfoproliferativne bolezni, povezane z iatrogeno imunsko pomanjkljivostjo
Monomorfni PTLB Klasični Hodgkinov limfom PTLB Limfomi, povezani z okužbo s HIV	Limfomi, ki nastanejo zaradi imunske pomanjkljivosti/disregulacije (nov krovni izraz, ki vključuje monomorfne PTLB, limfome, povezane z okužbo s HIV, itd.)	Monomorfni PTLB Klasični Hodgkinov limfom PTLB



Limfoproliferativne bolezni, povezane s primarnimi imunskimi boleznimi	Limfoidne proliferacije in limfomi povezane s prirojenimi napakami imunosti	
T / NK - celične entitete - primerjava WHO (2016), WHO (2022) in ICC (2022)		
WHO HAEM4R	WHO HAEM5	ICC
Prekurzorske T celične neoplazme		
T limfoblastna levkemija/limfom	T limfoblastna levkemija/limfom, BDO	T limfoblastna levkemija/limfom
T-celična prekurzorska limfoblastna levkemija/limfom zgodnjih T limfocitov	T-celična prekurzorska limfoblastna levkemija zgodnjih T limfocitov	T-celična prekurzorska akutna limfoblastna levkemija zgodnjih T limfocitov, BDO Akutna limfoblastna prekurzorska levkemija zgodnjih T limfocitov, z aktiviranim BCL11B
NK limfoblastna levkemija/limfom* *označuje začasno entiteto	Entiteta odstranjena	Akutna limfoblastna levkemija NK celic* *označuje začasno entiteto
Tumorju podobne lezije s predomnancijo T limfocitov		
Ni vključeno	Bolezen Kikuchi-Fujimoto	Ni vključeno
Ni vključeno	Indolentna T limfoblastna proliferacija	Ni vključeno
Ni vključeno	Avtoimunski limfoproliferativni sindrom	Ni vključeno
Zrele T/NK celične leukemije		
T prolimfocitna levkemija	T prolimfocitna levkemija	T celična prolimfocitna levkemija
T-celična levkemija velikih granuliranih T limfocitov	T-celična levkemija velikih granuliranih T limfocitov	T-celična levkemija velikih granuliranih T limfocitov
Kronična limfoproliferativna bolezen NK celic* *označuje začasno entiteto	NK celična levkemija velikih granuliranih limfocitov	Kronična limfoproliferativna bolezen NK celic* *označuje začasno entiteto
T-celična levkemija/limfom pri odraslih	T-celična levkemija/limfom pri odraslih	T-celična levkemija/limfom pri odraslih
Sézaryjev sindrom	Sézaryjev sindrom	Sézaryjev sindrom
Agresivna levkemija NK celic	Agresivna levkemija NK celic	Agresivna levkemija NK celic
Primarni kožni T celični limfomi		
Primarna kožna CD4 pozitivna limfoproliferativna bolezen z majhnimi ali srednje velikimi T limfociti * *označuje začasno entiteto	Primarni kožni CD4 pozitivna limfoproliferativna bolezen z majhnimi ali srednje velikimi T limfociti	Primarni kožni CD4 pozitivna limfoproliferativna bolezen z majhnimi ali srednje velikimi T limfociti
Primarni kožni akralni pozitivni T-celični limfom* *označuje začasno entiteto	Primarni kožni akralna CD8 pozitivna limfoproliferativna bolezen	Primarni kožni akralna CD8 pozitivna limfoproliferativna bolezen
Mycosis fungoides	Mycosis fungoides	Mycosis fungoides
Primarna kožna CD30 pozitivna T-celična limoproliferativna bolezen: limfomatoidna papuloza	Primarna kožna CD30 pozitivna T-celična limoproliferativna bolezen: limfomatoidna papuloza	Primarna kožna CD30 pozitivna T-celična limoproliferativna bolezen: limfomatoidna papuloza
Primarna kožna CD30 pozitivna T-celični limfoproliferativna bolezen:	Primarna kožna CD30 pozitivna T-celični limfoproliferativna bolezen:	Primarna kožna CD30 pozitivna T-celični limfoproliferativna bolezen:



primarni kožni anaplastični velikocelični limfom	primarni kožni anaplastični velikocelični limfom	primarni kožni anaplastični velikocelični limfom
Subkutanemu panikulitisu podoben T-celični limfom	Subkutanemu panikulitisu podoben T-celični limfom	Subkutanemu panikulitisu podoben T-celični limfom
Primarni kožni limfom celic gama/delta T	Primarni kožni limfom celic gama/delta T	Primarni kožni limfom celic gama/delta T
Primarni kožni CD8 pozitivni agresivni epidermotropni citotoksični T-celični limfom* *označuje začasno entiteto	Primarni kožni CD8 pozitivni agresivni epidermotropni citotoksični T-celični limfom	Primarni kožni CD8 pozitivni agresivni epidermotropni citotoksični T-celični limfom
Ni vključeno	Primarni kožni periferni T-celični limfom, BDO	Ni vključeno
Intestinalne T celične in NK celične limfoidne proliferacije in limfomi		
Indolentna T-celična limfoproliferativna bolezen gastrointestinalnega trakta* *označuje začasno entiteto	Indolentni T-celični limfom gastrointestinalnega trakta	Indolentna klonalna T-celična limfoproliferativna bolezen prebavil
Ni vključeno	Indolentni limfoproliferativna bolezen NK celic gastrointestinalnega trakta	Indolentni limfoproliferativna bolezen NK celic gastrointestinalnega trakta
Z enteropatijo povezan T-celični limfom	Z enteropatijo povezan T-celični limfom	Z enteropatijo povezan T-celični limfom Neodzivna celiakija tipa II
Monomorfni epiteliotropni intestinalni T-celični limfom	Monomorfni epiteliotropni intestinalni T-celični limfom	Monomorfni epiteliotropni intestinalni T-celični limfom
Intestinalni T-celični limfom, BDO	Intestinalni T-celični limfom, BDO	Intestinalni T-celični limfom, BDO
Hepatosplenični T celični limfom		
Hepatosplenični T celični limfom	Hepatosplenični T celični limfom	Hepatosplenični T celični limfom
Anaplastični velikocelični limfom		
Anaplastični velikocelični limfom, ALK pozitiven	ALK pozitivni anaplastični velikocelični limfom	Anaplastični velikocelični limfom, ALK pozitiven
Anaplastični velikocelični limfom, ALK negativen	ALK negativen anaplastični velikocelični limfom	Anaplastični velikocelični limfom, ALK negativen
Anaplastični velikocelični limfom, povezan z prsnim vsadkom* *označuje začasno entiteto	Anaplastični velikocelični limfom, povezan z prsnim vsadkom	Anaplastični velikocelični limfom, povezan z prsnim vsadkom
Nodalni folikularni limfom celic pomagalk (TFH)		
Angioimunoblastni T-celični limfom	Nodalni TFH-celični limfom, angioimunoblastni tip	Folikularni T-celični limfom celic pomagalk, angioimunoblastni tip
Folikularni T-celični limfom* *označuje začasno entiteto	Nodalni TFH-celični limfom, folikularni tip	Folikularni T-celični limfom celic pomagalk, folikularni tip
Nodalni periferni T-celični limfom (PTCL) s fenotipom TFH* *označuje začasno entiteto	Nodalni TFH-celični limfom, BDO	Folikularni T-celični limfom celic pomagalk, BDO
Drugi periferni T celični limfomi		
Periferni T celični limfom, BDO	Periferni T celični limfom, BDO	Periferni T celični limfom, BDO
EBV pozitivni NK/T celični limfomi		



Ni vključeno (različica PTCL, BDO)	EBV pozitivni nodalni T in NK celični limfom	Primarni nodalni Epstein-Barr virus pozitivni T/NK celični limfom* *označuje začasno entiteto
Ekstranodalni NK/T celični limfom, nazalni tip	Ekstranodalni NK/T celični limfom	Ekstranodalni NK/T celični limfom, nazalni tip
EBV pozitivne limfoidne proliferacije celic T in NK in limfomi v otroštvu		
Huda alergija na pike komarjev	Huda alergija na pike komarjev	Huda alergija na pike komarjev
Hydroa vacciniiforme podobna limfoproliferativna bolezen	Hydroa vacciniiforme limfoproliferativna bolezen, klasična ali sistemska	Hydroa vacciniiforme limfoproliferativna bolezen, klasična ali sistemska
Kronična aktivna okužba z EBV celičnega tipa T in NK, sistemska oblika	Sistemska kronična aktivna bolezen EBV	Kronična aktivna bolezen EBV (fenotip celic T in NK)
Sistemski EBV pozitivni T-celični limfom v otroštvu	Sistemski EBV pozitivni T-celični limfom v otroštvu	Sistemski EBV pozitivni T-celični limfom v otroštvu

3. PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKU Z NOVODKRITIM 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;

določitev monoklonskih imunoglobulinov v serumu in urinu*

nekatero 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 kontrastnim sredstvom in/ali nativno s 3 mm aksialnimi rezi* - je preiskava izbora za limfome, ki ne kopičijo fluorodeoksiglukoze – kronična limfatična levkemija/drobnocelični limfocitni limfom, limfomi marginalne cone, limfoplazmatični 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 CZŠ, 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 fluorodeoksiglukozo;
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 CZŠ (bodisi možganskih ovojnic ali parenhima) ali pri limfomih z visokim tveganjem za razsoj v CZŠ*;
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 gena variabilnega dela težkih verig imunoglobulinov (*IGHV*) (metodologija FISH), mutacijska analiza gena *TP53* – ob levkocitozi v periferni krvi iz periferne krvi, sicer iz punktata kostnega mozga;
določanje translokacije genov *BCL2* in *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 1p36 pri sumu na difuzni tip folikularnega limfoma;
določanje *DUSP22-IRF4* translokacije t(6p25.3;7q23) in *TP63* delecije pri *ALK* negativnem anaplastičnem velikoceličnem limfomu in limfomatoidni papulozi;
določanje *BRAF* V600E mutacije pri dlakastocelični levkemiji in Erdheim Chesterjevi bolezni;
določanje aberacij 11q kromosoma pri limfomu, ki je podoben Burkitt-ovemu limfomu in je negativen za *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.



(Vrnitev na poglavje [4.2.6. Molekularno biološke metode v diagnostiki malignih limfomov](#)), str 31

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 fluorodeoksiglukozo – difuznega velikoceličnega limfoma B, folikularnih limfomov vseh gradusov, limfoma plaščnih celic, perifernih limfomov T (vključuje lokalizacijski 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 fluorodeoksiglukozo (vključuje lokalizacijski 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 ciklusih kemoterapije (BEACOPP eskalirani ob DS \geq 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 remisije po 4 ciklusih kemoterapije (2 x BEACOPP eskalirani in 2 x ABVD) zaradi odločitve o eventualni opustitvi obsevanja ob DS 1 do 3
- 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 lokalizacijski CT, ki 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 CAR T terapijo in za sledenje remisije po CAR T terapiji
- v poštev prihaja tudi pri kutanih limfomih, kjer sicer ne pokaže kožnih lezij, prikaže pa dobro diseminacijo v bezgavke in visceralne organe
- za diagnostiko primarnega limfoma CŽS in izključitev sistemskih znakov limfoma – glede na zelo visok privzem fluorodeoksiglukoze in homogeno aktivnost (za razlikovanje od gliomov, ki imajo nekoliko nižjo aktivnost glede na primarni limfom osrednjega živčevja); preiskava mora biti izvedena pred aplikacijo glukokortikoidov.

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 in za primer odkrivanja diskordantnega limfoma, v kolikor je to pomembno za nadaljnjo obravnavo bolnika.

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.

Ocena odgovora na zdravljenje v skladu s 5-točkovno Deauvillovo skalo:

- popoln odgovor (CR): DS 1, 2 ali 3 ob odsotnosti kopičenj FDG v kostnem mozgu, ne glede na morebitne vztrajajoče mase na CT;
- delni odgovor (PR): DS 4 ali 5, v kolikor:
 - je aktivnost nižja kot izhodiščno in
 - ni morfološkega progressa na CT;
- stabilna bolezen (SD): DS 4 ali 5 brez signifikantnih sprememb v aktivnosti glede na izhodiščno;
- napredovanje bolezni (PD): DS 4 do 5 s povečanjem aktivnosti glede na izhodiščno ali interim preiskavo in/ali novo kopičenje FDG skladno z limfomsko spremembo.

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
<i>Hodgkinov limfom, primarni mediastinalni limfom</i>	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
<i>Difuzni velikocelični B limfom in ostali agresivni limfomi, ki kopičijo FDG, limfom plaščnih celic, folikularni limfom, periferni limfom T, marginalnocelični limfom</i>	PET-CT* -v primeru, da iz izvida PET-CT preiskave ni možno nedvoumno določiti izhodiščnih lokalizacij limfoma, v primeru velikega bremena bolezni, vraščanja v žile in vitalne organe dodatno CT vprašljivih lokalizacij (vratu, prsnega koša, trebuha)	PET-CT -samo v primeru, da iz izvida PET-CT preiskave ni možno nedvoumno opredeliti odgovora na zdravljenje (DS4, DS5, DSX), se po potrebi opravi CT mest vprašljivega odgovora, ki tudi 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***
<i>KLL, limfoplazmatični limfom, marginalnocelični limfom in ostali limfomi, ki ne kopičijo FDG</i>	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 lokalizacijskim CT brez jodnega kontrasta

PET-dCT – PET preiskava s FDG in CT z jodnim kontrastom – to preiskavo se opravi le izjemoma po presoji lečečega onkologa

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

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: obbolele 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.

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 in FLIPI-2** ob uvedbi zdravljenja.

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

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 pri sumu na limfome NK/T in le v posebnih primerih limfomov B.



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. Prognostični 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.

➤ CD30 antigen

Stopnjo izraženosti CD30 antigena na limfomskih celicah določimo pri vseh bolnikih z limfomi T.

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 odvezamo 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 odvezamo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo, naj odvzame citopatolog (ali ustrezno usposobljen radiolog), ki bo napravil hitri pregled odvzetega vzorca ob bolniku s svetobnim mikroskopom (angl. rapid on site evaluation, ROSE) in 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. 64/04, 1/16, 56/19, 131/20, 152/20). 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 izpirki 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 rastnimi 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 imunofenotipske in molekularne analize

Iz vzorcev, ki jih odvezamemo 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 odvezamemo 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, odvezamemo 3 ml periferne krvi v epruveto s K₃EDTA. Takoj po odvzemu napravimo



hemogram in diferencialno belo krvno sliko in razmaze 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. Imunofenotipske 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, CD200 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, CD52, CD30, PD1, TCR alfa/beta, TCR gama/delta. 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. Pri sumu na intraokularni limfom je potrebno določiti mutacijo *MYD88* z metodo NGS,



pri sumu na Burkittov limfom v telesnih tekočinah je potrebno določiti translokacije *MYC*, *BCL2* in *BCL6* z metodo FISH.

Citopatološka diagnoza je opisna in mora biti v skladu s 5. izdajo Klasifikacije limfoidnih novotvorb, ki jo je izdala SZO 2022. V skladu s predlogom za izvedbo, klasifikacijo in poročanje o aspiracijski biopsiji s tanko iglo (t.i. Sydney sistem) opisne citopatološke diagnoze razdelimo v pet diagnostičnih kategorij:

- nediyagnostično: potreben je ponoven odvzem citološkega vzorca, debeloigeln (DIB) ali ekscizijska biopsija;
- negativno: korelacija s klinično sliko in/ali z rezultati UZ preiskav; v primeru neskladja je potreben ponoven odvzem vzorca za citološko preiskavo in imunofenotipizacija s pretočnim citometrom in/ali molekularne preiskave;
- atipija limfatičnih celic nedoločenega biološkega potenciala: potreben je ponoven odvzem vzorca za citopatološko preiskavo, DIB ali ekscizijska biopsija,
- suspektno: ponoven odvzem citološkega vzorca, DIB ali ekscizijska biopsija;
- maligno: pri primarnih limfomih je potrebna ekscizijska biopsija, pri sekundarnih limfomih zadošča citopatološka preiskava v kolikor je podprta z imunofenotipskimi in/ali molekularnimi preiskavami.

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 ekстранodalnih limfomov tipa MALT pa je diyagnostično in prognostično 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, ter genotipizacija somatskih mutacij) omogočajo še:

- **razlikovanje** med neoplastičnimi (malignimi limfomi) in reaktivnimi limfoproliferativnimi lezijami (pseudolimfomi);
- oceno **razširjenosti (stadija) bolezni** (predvsem s preiskavo kostnega mozga);
- določevanje **prognostičnih 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 biopsijski vzorci so predvsem bezgavke in stebrički kostnega mozga črevnice (za oceno razširjenosti/stadija bolezni), lahko pa v celoti odstranjena vranica in druga ekстранodalna tkiva/organi. Med temi so predvsem koža, sluznice prebavil, dihal, redkeje ščitnica, žleze slinavke, dojka.



4.2.2. Odvzem bioptičnega vzorca in spremna 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/organov 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. 1 do 2 mikrone debele histološke rezine bezgavke (in drugih vzorcev) barvamo s standardnima barviloma hematoksilin in eozin (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 morfološke 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 hemopoeze.

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 boljše ohranjeni morfološki in možnosti retrospektivnih raziskav arhiviranih vzorcev.

Standardni paneli protiteles glede na morfološko 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, ekstrapnodalni 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, statmin, HGAL, E17 klon za bcl2, MIB1, MNDA, LMO2; za difuzni tip folikularnega limfoma opravimo tudi FISH preiskavo za 1p36; za limfom plaščnih celic pa FISH za *CCND1*
- Dlakastocelična levkemija: CD20, HCL, TRAP, CD3, CD5, ciklin D1, HBME1, CD123, CD25
- Limfoplazmatični limfom, plazmocitom, boleznih težkih verig, »MGUS«: CD138, IgM/G/A, lambda, kapa, CD20, CD79a, CD56, CD3, CD5, CD10, CD23, CD117, ciklin D1, bcl2, c-myc
- Visokomaligni limfomi B: CD20, CD79a, PAX5, MIB1, CD30, ALK, CD3, CD5, bcl6, CD10, bcl2, MUM1, BOB1, LMP1, CD23, HHV8, GCET, FoxP1, CD138, EMA, CD21, c-myc, EBV ISH
 - 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
 - Za velikocelični limfom B z značilno 11q gin/loss mutacijo, opravimo FISH za 11q
 - Za velikocelični limfom B z značilno mutacijo gena IRF4, opravimo FISH za *IRF4*
- 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, granzim 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«), opravimo tudi preiskavo FISH za *DUSP22*



- Periferni limfomi T/NK in levkemije, kožni limfomi T: CD3, CD2, PD1, CD5, CD4, CD8, CD7, CD56, CD57, CXCL13, ICOS, GATA-3, TIA1, granzim B, perforin, CD30, CD20, CD10, bcl6, CD21 ali 23, LMP1, EBV ISH, TCR β , TCR δ , CXCL13, FoxP3, GATA3, TBX21, CXCR3, CCR4; zaradi napovedne vrednosti opravimo tudi FISH za TP63
- 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, GATA3, PD L1, EBV ISH
- Hodgkinov limfom, tip limfocitne predominance: CD20, CD79a, CD75, bcl6, CD45, BOB1, OCT2, CD30, CD15, CD3, CD57, CD4, CD8, 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](#) str. 18).

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, marginalnocelični limfom, 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 ± kemoterapija (rituksimab ± kemoterapija, obinutuzumab + kemoterapija, rituksimab + lenalidomid)
tarčna terapija (ibrutinib, akalabrutinib, idelalizib, venetoklaks, bortezomib)
obsevanje (npr. ostanka bolezni ali večjih tumorskih mas)

- **Agresivni limfomi**

- Burkittovi 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 (BV) in CHP ± obsevanje
ACVBP ali DA-EPOCH* ± obsevanje
- ostali agresivni limfomi (difuzni velikocelični limfom B, folikularni limfom visoke stopnje malignosti)
CHOP ali polatuzumab CHP ali CHOEP ali ACVBP ali DA-EPOCH ali bendamustin* ± obsevanje
- limfomi plaščnih celic, periferni limfomi T
CHOP** ± obsevanje

*pri CD20 pozitivnih velikoceličnih limfomih B, Burkittovih limfomih, 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 str. 37](#))

Kljub že drugi posodobitvi 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. Opcijsko prihaja v poštev sledenje z UZ trebuha.



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 ekstrapodalna prizadetost (npr. ledvica, pljuča, ipd)
- B simptomi

Bolniki brez mutacije TP53 ali del 17p + mutiran IGHV

Funkcijski status: dobro stanje zmogljivosti

- Venetoklaks + obinutuzumab
- Akalabrutinib +/- obinutuzumab
- Ibrutinib
- Zanubrutinib

Funkcijski status: slabo stanje zmogljivosti

- Venetoklaks + obinutuzumab
- Akalabrutinib +/- obinutuzumab
- Ibrutinib
- Zanubrutinib
- V izjemnih primerih obinutuzumab + klorambucil

Bolniki brez mutacije TP53 ali del 17p + nemutiran IGHV

Funkcijski status: dobro stanje zmogljivosti

- Akalabrutinib +/- obinutuzumab
- Ibrutinib
- Zanubrutinib
- Venetoklaks + obinutuzumab
- Ibrutinib + venetoklaks

Funkcijski status: slabo stanje zmogljivosti

- Venetoklaks + obinutuzumab
- Akalabrutinib +/- obinutuzumab
- Ibrutinib
- Zanubrutinib
- Izjemoma obinutuzumab + klorambucil

Bolniki s prisotno mutacijo TP53 ali del 17p

- Akalabrutinib +/- obinutuzumab



- Ibrutinib
- Zanubrutinib
- Venetoklaks
- Venetoklaks + obinutuzumab

Opombe:

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

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.

Povezava na [6.1.2.1. KLL/drobnocelični limfocitni limfom, str. 59](#)

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
- Ekstranodalni 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 s 24 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): 4 do 6 x R-bendamustin pri mlajših bolnikih v dobri kondiciji, 6 do 8 x R-LP (klorambucil+metilprednizolon); 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/transformacije v visokomaligni B celični limfom zdravimo s 6 do 8 x R-CHOP.
- V posameznih primerih prihaja v poštev vzdrževalna terapija z rituksimabom.

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 monoterapijo z rituksimabom (4 tedenske aplikacije), splenektomijo ali kombiniranim zdravljenjem s shemama R-bendamustin, R-LP (klorambucil+metilprednizolon). Za kombinacijo R-CHOP se lahko odločimo v primeru agresivnega poteka bolezni/transformacije v visokomaligni B celični limfom.

- V posameznih primerih prihaja v poštev vzdrževalna terapija z rituksimabom.

Zdravljenje EMCL

- Bolniki stadija I in II: operacija in/ali RT (RT prizadetega mesta z varnostnim robom s 24 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; 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 ali klinična spremljava.

- V primeru agresivnega poteka bolezni/transformacije v visokomaligni B celični limfom bolezni zdravimo s 6 do 8 x R-CHOP

Opombi: Zdravljenje MALTomov prebavil (glej [5.1.2.11.1.2. Indolentni limfomi želodca str. 44](#))

Izjemoma po doseženem vsaj delnem odgovoru in po indukcijskem zdravljenju po shemi R-bendamustin, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom kot pri folikularnem limfomu (individualen dogovor na multidisciplinarnem konziliju).

5.1.2.3. Waldenstroemova makroglobulinemija

Plazmafereza pri simptomatskem sindromu hiperviskozičnosti (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: 4 do 6 x R-bendamustin ali 5 x R-BD (bortezomib, deksametazon) ali zanubrutinib ali ibrutinib/akalabrutinib ali R-DC (ciklofosfamid, deksametazon)
- Bolniki v dobri kondiciji in z velikim bremenom bolezni: 4 do 6 x R-bendamustin ali R-BD (bortezomib, deksametazon) ali zanubrutinib ali ibrutinib/akalabrutinib
- Bolniki v slabi kondiciji z malim bremenom bolezni: 6 x R-F (fludarabin) ali 6 x R-DC ali 12 x R-klorambucil ali 8 x rituksimab monoterapija ali ibrutinib/akalabrutinib
- Bolniki v slabi kondiciji z velikim bremenom bolezni: 4 x R-bendamustin
- V primeru relapsa bolezni uporabimo eno od vseh naštetih shem, ki ni bila uporabljena kot prva linija zdravljenja.



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
 - Če bolnik želi manj agresivno prvo zdravljenje – štiri tedenske aplikacije rituksimaba, nato vzdrževalni rituksimab M3, M5, M7 in M9, lahko le štiri tedenske aplikacije rituksimaba, izjemoma R-lenalidomid, 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 oz R-miniCHOP, 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/m^2)
 - Štiri tedenske aplikacije rituksimaba, nato vzdrževalni rituksimab M3, M5, M7 in M9, lahko le štiri tedenske aplikacije rituksimaba
- 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 sistemsko zdravljenje ob progressu
 - V redkih primerih rituksimab v monoterapiji ali v kombinaciji z RT (npr. starejši bolniki)



Opombe:

Zamejitev bolezní in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo s PET-CT preiskavo. Definicija X bolezní 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 prvolinijskem 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 bolezní in zmanjšanje števila visokodoznych terapij in avtolognih 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 bolezní), ki potrebujejo zdravljenje – 6 x do 8 x alternacija R-CHOP/R-DHAP oziroma 8 x R-CHOP ali 6 do 8 x R-BAC 500 ali 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 ciklofosfamid in TBI), ev. purging z rituksimabom, nato vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom in v primeru vitalnega ostanka po visokodoznom zdravljenju - RT ostanka bolezní
 - Tisti, ki ne dosežejo popolne remisije, a ne izpolnjujejo kriterijev za visokodozno terapijo – RT večjega ostanka bolezní, 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-BAC 500 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 ali R-bendamustin+ibrutinib, 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

Opombe:

Zamejitev bolezní in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo s 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.

Izjemoma pri bolnikih mlajših od 60 let v zelo dobri kondiciji indukcijska terapija R-CHOP v alternaciji z R-DHAP + ibrutinib, ki ji sledi vzdrževalna terapija rituksimab + ibrutinib, vsakih 8 tednov, 2 leti, s to shemo se lahko izognemo konsolidaciji z visokodozno terapijo – samo po sklepu limfomskega konzilija.

Vrnitev na [5.1.1. Bolnik z NeHodgkinovim limfomom](#) – splošna priporočila, str. 31



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-DA-EPOCH in individualen razmislek o visokodoznem zdravljenju in avtologni 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
- Odrasli (18 do 80 let) z IPI 3-5, stanje zmogljivosti 0-2: 6x polatuzumab-R-CHP21 + 2 x R21
- Starejši od 80 let brez obolenja srca ne glede na IPI kategorijo: 6 (izjemoma 8) x R-miniCHOP21
- Krhki nad 60 let ali z oslABLJENO 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 CZŠ:
 - 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 ciklusih sistemskega zdravljenja, 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 bolezni in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo s PET-CT preiskavo. V kolikor na osnovi PET-CT preiskave z lokalizacijskim CT ni možno nedvoumno določiti prizadetih lokalizacij ali oceniti učinka zdravljenja, opravimo CT s kontrastom vprašljivih mest (CT vratu, prsnega koša, trebuha). Interim PET-CT ni priporočen zaradi možnih lažno pozitivnih izvidov, ki v primeru DS4 in DS5 zahtevajo biopsijo vprašljive lezije in predvsem ker v primeru popolnega odgovora, ni smernic, ki bi narekovale deeskalacijo zdravljenja. 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 bolezni, če je intenziteta kopičenja povečana glede na izhodiščno ali so se pojavile nove metabolno aktivne lezije.

Definicija X bolezni 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-DA-EPOCH terapija; lenalidomid, ibrutinib ali bortezomib dodamo h kemoterapiji ob ponovitvi bolezni.

Profilaktična intratekalna kemoterapija se doda pri bolnikih z visokim tveganjem za razsoj v CŽS ne glede na starost (predvsem v primeru infiltracije ledvic, nadledvičnic, testisov; pa tudi v primeru infiltracije kostnega mozga, kosti, ovarijev, dojk, epifaringisa, jeter, masivne bolezni 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 (CŽS IPI). Le izjemoma prihaja v poštev pri bolnikih z visokim tveganjem (IPI 4 ali 5 in hkratno infiltracijo ledvic ali nadledvičnic) dodatek 2 ciklov visoke doze MTX $> 1,5 \text{ g/m}^2$, saj novejša raziskava niso potrdile prednosti visoke doze MTX pred profilaktičnimi intratekalnimi kemoterapijami.

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 preureditvijo (double hit limfomi) in visokomaligni limfom B, brez drugih oznak

Visokomaligni limfom celic B z Myc in Bcl2 preureditvijo (double-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; glede na starost, spremljajoče bolezni in IPI razmislimo o R-CHOP in profilaktičnih intratekalnih aplikacijah citostatikov; stadij bolezni 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) lahko 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 R-DA-EPOCH, RT samo na ostanek bolezni določen s PET-CT: DS 4 ali 5
- 6 do 8 x R-CHOP in RT primarnih lokalizacij
- 6 x R-CHOP14 ter RT na ostanek bolezni določen s PET-CT: DS 4 ali 5

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., vendar glede na odgovor ne prilagajamo števila ciklusov.

Pri shemi ACVBP ne smemo prekoračiti maksimalnega odmerka doksorubicina (400 mg/m^2). Profilaktična intratekalna kemoterapija je potrebna pri bolnikih z visokim tveganjem za razsoj v CŽS 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
 - Od drugega ciklusa dalje dodatek rituksimaba (ob prvem ga izpustimo 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 cikel 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. Vsi protokoli morajo vsebovati intratekalno zaščito CŽS - 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 s PET-CT preiskavo.

Pri bolnikih, ki prejmejo 6 x ACVBP, ne smemo prekoračiti maksimalne doze antraciklinov (doksorubicin 400 mg/m^2).

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

5.1.2.10. Primarni limfomi CŽS (vključujejo lokalizacije limfoma v možganovini ali na meningah in intraokularne limfome)

• Bolniki mlajši od 60 let

- Rituksimab in visoka doza metotreksata 5 g/m^2 v 6 urni infuziji (po nemški shemi), ob tem 5 dni deksametazon 10 mg/m^2 v treh dnevni odmerkih
 - v primeru limfoma v očesu (steklovina, mrežnica,..) je doza metotreksata 8 g/m^2 v 6 urni infuziji
- Če po 4. ciklusu ne dosežemo popolnega ali dobrega delnega odgovora, sledita dva ciklusa visoke doze citarabina 3 g/m^2 na 12 ur na dan 1 in 2, ob tem 5 dni deksametazon 10 mg/m^2 v treh dnevni odmerkih
- Za bolnike mlajše od 45 let - shema, ki vključuje visoko dozo metotreksata $\geq 3 \text{ g/m}^2$ ($3,5 \text{ g/m}^2$) na dan 1, visoko dozo citarabina 2 g/m^2 na 12 ur na dan 2 in 3, ob tem 5 dni deksametazon 10 mg/m^2 v treh dnevni odmerkih
- Izjemoma kemoterapija po shemi MATRix za mlajše bolnike v zelo dobrem stanju zmogljivosti (toksičnost!) – shema, ki vključuje visoko dozo metotreksata ($3,5 \text{ g/m}^2$) dan 1, visoko dozo citarabina (2 g/m^2 na 12h) na dan 2 in 3, rituksimab 375 mg/m^2 na dan -5 in 0 in tiotepo 30 mg/m^2 na dan 4
- Kemoterapija po shemi R-MVP, ki vključuje rituksimab 500 mg/m^2 , visoko dozo metotreksata ($3,5 \text{ g/m}^2$), vinkristin in prokarbazin (vsak drugi cikel) + GCSF, nato konsolidacija z RT in po končani RT še 2 ciklusa citarabina
- Kemoterapija po shemi visoka doza metotreksata, rituksimab in temozolomid
- **V primeru dosežene popolne remisije konsolidacija z visokodozno terapijo (tiotepa-busulfan-ciklofosfamid) in avtologna PKMC**

• Bolniki starejši od 60 let

- Bolniki v dobrem stanju zmogljivosti (PS 0 ali 1) in brez pomembnejših spremljajočih bolezni shema rituksimab in visoka doza metotreksata 5 g/m^2 v 6 urni infuziji ob tem 5 dni deksametazon 10 mg/m^2 v treh dnevni odmerkih



- Visoka doza citarabina 3 g/m² na 12 ur na dan 1 in 2, ob tem 5 dni deksametazon 10 mg/m² v treh dnevni odmerkih
- 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 ciklusov ter zaključi z RT, v poštev prihaja pri bolnikih v odlični kondiciji intenzifikacija sistemskega zdravljenja
- Če je po 4. ciklusu le stagnacija ali celo progres – 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 ter možnost visokodozne terapije s PKMC
- Če bolnik ne glede na starost ni sposoben za sistemsko zdravljenje – RT
- **Primarni intraokularni limfomi** – diagnostična je vitrektomija.
 - Bolezen omejena na oko – zdravimo z lokalno radioterapijo s 30-40 Gy in/ali intravitrealnim metotreksatom (metotreksat ne konkomitantno z RT) in intravitrealnim rituksimabom
 - Bolezen razširjena na obe očesi ali možgane - zdravimo sistemsko kot primarni limfom CŽS

Opombi:

Preiskava izbora pri primarnih limfomih CŽS je magnetno resonančna preiskava glave in/ali spinalnega kanala. Sočasno je potrebna sistemska zamejitev limfoma s PET-CT.

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

Vrnitev na [5.1.2.6.1. Ekstranodalni velikocelični limfomi B](#), str. 39

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 (krvavitev, perforacija, obstrukcija) ali v primeru lokalizirane bolezni in nepopolne remisije po konzervativnem zdravljenju.

Vrnitev na [5.1.2.6.1. Ekstranodalni velikocelični limfomi B](#), str. 39

5.1.2.11.1. Primarni limfomi želodca

Diagnozo postavimo pri gastroskopiji 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 preiskavami 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. ciklus 50% + 50% odmerki; 2. ciklus 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 gastroskopijo 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. Gastroskopijo 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

Povezava na [5.3.1. Bolniki z NeHodgkinovim limfomom](#), str. 54

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 + amoksicilin 2 x 1000 mg ali metronidazol 3 x 400 mg.

Za kontrolo uspešnosti eradikacijske terapije za HP se priporoča urea dihalni test ali pa antigenski 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 protonске črpalke. Po 3 mesecih opravimo še gastroskopijo.

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

-drugi red eradikacijske terapije: esomeprazol 2 x 40 mg + amoksicilin 2 x 1000mg + 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 gastroskopija 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 gastroskopiji ni znakov progressa. Če je bolnik simptomatski, ponovimo gastroskopijo 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

Kadar je v biopsiji HP negativen, uporabimo druge teste za dokaz HP (antigenski test v blatu, urea dihalni test).



Eradikacijska terapija za HP in šele, če je po 6 mesecih biopsija pozitivna v smislu limfoma, zdravimo z RT (30 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 (druge metode določanja prisotnosti HP!).

MALTom stadij II.2, II.E, IV

Vedno eradikacijska terapija za HP.

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

Če je bolnik asimptomatski - druge vrste zdravljenje ni potrebno, ampak aktivno sledenje (kontrolne gastroskopije 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](#) str. 34) ali paliativno obsevanje.

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

Drugi histološki tipi indolentnih limfomov

Zdravimo z RT.

Vrnitev na [5.1.2.2. Marginalnocelični limfom](#), str. 34

Vrnitev na [5.3.1. Bolniki z NeHodgkinovim limfomom](#), str. 54

5.1.2.11.2. Primarni limfomi črevesa

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 (30 Gy) kontralateralnega testisa in skrotuma po



končanem sistemskem 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 obojestransko 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.

Vrnitev na [5.1.2.6.1. Ekstranodalni velikocelični limfomi B](#), str. 38

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.

Vrnitev na [5.1.2.6.1. Ekstranodalni velikocelični limfomi B](#), str. 38

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.

Vrnitev na [5.1.2.6.1. Ekstranodalni velikocelični limfomi B](#), str. 38

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 ($\leq 10\%$ površine kože)
 - T_{1a} – makule
 - T_{1b} – makule, papule in plaki
- T₂ generalizirane makule, papule in plaki ($\geq 10\%$ površine kože)
 - T_{2a} – makule
 - T_{2b} – makule, papule in plaki
- T₃ tumorji (1 ali več, ≥ 1 cm v premeru)
- T₄ eritrodermija ($\geq 80\%$ 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 ($\leq 5\%$)
- B₁ $> 5\%$ atipičnih celic
- B₂ $\geq 1 \times 10^9/L$ Sézary celic

Določitev stadija pri bolnikih z FM in SS

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 (ozkospektralno UVB, PUVA), RT (za lokalizirana žarišča), lokalno z mekloretaminom.
- Pri refraktarnih ali recidivantnih oblikah stadija I.A, I.B, II.A lokalno terapijo kombiniramo še z retinoidi (vključno z beksarotenom v začetnem odmerku 300 mg/m²/dan), interferonom alfa (začetni odmerek 135-180 µg/teden sc) ali nizkimi odmerki metotreksata (odmerek do 25 mg na teden). V poštev prihaja tudi obsevanje



celotne kože z elektroni (maksimalno s 36 Gy). Mogamulizumab in brentuksimab vedotin prideta v poštev v drugi liniji sistemskega zdravljenja.

- V stadiju II.B so zdravila prve izbire retinoidi (vključno z beksarotenom) in interferon alfa, lahko v kombinaciji s PUVA fototerapijo, obsevanje celotne kože z elektroni (maksimalno 36 Gy). Od kemoterapije uporabljamo: nizke odmerke metotreksata (do 25 mg na teden), monokemoterapijo s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom 20 mg/m² dvakrat tedensko, gemcitabin 1800-2000 mg/m² kumulativni mesečni odmerek. Brentuksimab vedotin je izbor zdravljenja pri CD30 pozitivnih oblikah (CD 30 ≥ 10%), po predhodno vsaj eni neuspešni sistemske terapiji. Mogamulizumab je izbor zdravljenja po predhodno vsaj eni neuspešni sistemske terapiji. Pri refraktarnih oblikah prihaja v poštev kombinirana kemoterapija (CHOP ali CHOPu podobna shema).
- 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 sistemske terapije: nizke odmerke metotreksata (do 25 mg na teden), monokemoterapijo s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom 20 mg/m² dvakrat tedensko, gemcitabin 1800-2000 mg/m² kumulativni mesečni odmerek. Brentuksimab vedotin pri CD30 pozitivnih oblikah v drugi liniji (CD 30 ≥ 10%). Mogamulizumab je izbor zdravljenja po predhodno vsaj eni neuspešni sistemske terapiji (glede na rezultate študij bolj superiorno zdravilo za stadij III/IV in za Sezaryjev sindrom). Pri refraktarnih oblikah prihaja v poštev kombinirana kemoterapija (CHOP ali CHOPu podobna shema). V posameznih primerih pride v poštev še alemtuzumab pri CD52 pozitivnih oblikah, predvsem v stadiju IV, B2.
Razmislek o alogenični presaditvi krvotvornih matičnih celic, ne kot zadnji možnosti zdravljenja, temveč predvsem pri izbranih bolnikih, ki so visokorizični za ponovitev bolezni, pri višjih stadijih (od stadija IIB dalje) in še niso odporni na večino sistemskega zdravljenja.
- Po doseženi remisiji se za vzdrževalno terapijo, glede na stadij bolezni, lahko uporabljajo: fototerapija (ozkospektralna UVB ali PUVA), lokalni kortikosteroidi, lokalno mekloretamin, ECP, retinoidi, interferon alfa, nizek odmerek metotreksata. Priporočila glede vzdrževalne terapije še niso podprta z dokazi.
- Pruritus: Lokalno zdravljenje: kortikosteroidi različne jakosti, negovalna mazila. Sistemsko zdravljenje (ob upoštevanju možnosti interakcij z drugimi zdravili): antihistaminiki, mirtazapin, selektivni zaviralci privzema serotonina, gabapentin, naltrekson, aprepitant.

5.1.2.15.1.2. Sezaryjev sindrom

Po definiciji gre za sistemske bolezni, zato je potrebno sistemsko zdravljenje. Terapija izbora v prvi liniji zdravljenja 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 do 25 mg na teden. V drugi liniji zdravljenja: mogamulizumab, brentuksimab vedotin pri CD30 pozitivnih oblikah (CD30 ≥ 10%), alemtuzumab pri CD52 pozitivnih oblikah, kemoterapija z gemcitabinom, pegiliranim liposomalnim doksorubicinom, CHOP ali CHOPu podobna shema. Razmislek o alogenični presaditvi krvotvornih matičnih celic pri izbranih bolnikih.



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 beksarotonom ali interferonom alfa
- Refraktarno bolezen na koži ali razsoj bolezni zdravimo s kombinirano kemoterapijo (CHOP ali CHOPu podobna shema)

5.1.2.15.2.2. Limfomatoidna papuloza

- V primeru solitarnih sprememb: lokalni kortikosteroidi, večje eflorescence (> 2 cm) ekscizija ali RT (24-30 Gy). Alternativne možnosti lokalnega zdravljenja: takrolimus, imikvimod, karmustin (ni na voljo v Sloveniji), beksaroten (ni na volji v Sloveniji)
- V primeru multiplih sprememb: PUVA (alternativno ozkospektralna UVB fototerapija), nizki odmerki metotreksata, pri odpornih oblikah retinoidi, vključno z beksarotonom in izotretinoinom, interferon alfa ali brentuksimab vedotin (tudi pri šibko CD30 pozitivnih oblikah)

5.1.2.15.2.3. Podkožni panikulitisu podoben limfom T

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

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 ($CD30 \geq 10\%$) 6-8 ciklov BV-CHP, po doseženem popolnem ali delnem odgovoru pri bolnikih brez spremljajočih bolezni konsolidacijska visokodozna terapija in avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic
- 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 oz. BV-CHP v kolikor je limfom CD30 pozitiven.
- 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:

- 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:

- 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 s 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 prsnimi vsadki

• Bolezen omejena na kapsulo/vsadek/dojko: operativna odstranitev
Če ni dosežena R0 resekcija ± regionalne bezgavke prizadete: RT ± sistemska terapija

- Stadij II do IV:
 - BV v monoterapiji (majhno breme bolezni)
 - BV + CHP
 - CHOP/CHOEP
 - DA-EPOCH

5.1.2.19. Nodalni limfom T folikularnih celic pomagalk, angioimunoblastni tip

Prvo zdravljenje nodalnih limfomov T folikularnih celic pomagalk, angioimunoblastnega tipa 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 ($CD30 \geq 10\%$) 6-8 ciklov BV-CHP, po doseženem popolnem ali delnem odgovoru pri bolnikih brez spremljajočih bolezni konsolidacijska visokodozna terapija in avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic
- 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 oz. v primeru CD30 pozitivnega limfoma na BV-CHP
- 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 BV-CHP (CD30 pozitivni), DA-EPOCH, izjemoma CHOP ± obsevanje prizadetih mest, po doseženem popolnem ali delnem odgovoru pri bolnikih brez spremljajočih bolezni 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 BV-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. Konsolidacija z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic ob doseženem popolnem odgovoru ni indicirana.
- 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 bolezni 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. Razmislek o profilaksi CŽS glede na IPI in lokalizacije ter uporabljeno shemo.

Opomba: Pri vseh bolnikih opravimo diagnostično likvorsko punkcijo.

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 2x 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 2x 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);

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

- 6 x BV-AVD (A-AVD) pri bolnikih stadija III ali IV, ki nimajo prej obstoječe nevropatije

-interim PET-CT ni obvezujoč, po presoji lečečega onkologa po 2. do 3. ciklu terapije

-po 6 ciklikih sledi obsevanje ostanka (določen s PET-CT, ločeno opravimo CT s kontrastom)

Opombe:

Zamejitev bolezni 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 lokalizacijskim 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, zlasti, 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.

Pri razširjenih Hodgkinovih limfomih (stadij II.B, III, IV) izjemoma po sklepu limfomskega konzilija prihaja v poštev shema BrECADD.

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 bolezni 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 bolezni 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 sistemski 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 sistemskem zdravljenju: ni obsevanja
- Delna remisija po končanem sistemskem 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 CŽS**



- Po sistemski 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 sistemsko zdravljenje, obsevanje kraniuma s TD 24 Gy in boost na infiltrat(e) do TD 45 Gy. V primeru številnih infiltratov (nezmožnost zmanjšanja polja) RT celega kraniuma do 36 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 sistemskem zdravljenju (glej [5.1.2.11.1.1. Agresivni limfomi želodca](#) str. 43)
 - Obsevanje s TD 24 do 36 Gy, če bolnik ni bil zdravljen sistemsko (indikacije glej pod [5.1.2.11.1.2. Indolentni limfomi želodca](#) str. 44)
- **Primarni limfom testisa**
 - Obsevanje skrotuma in kontralateralnega testisa po zaključenem sistemskem zdravljenju z odmerkom 30 Gy
- **NK/T celični limfom**
 - Obsevanje primarnega mesta bolezni s TD 45 - 55 Gy; obsevanje se priključi zgodaj k sistemskemu 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 sistemskem zdravljenju
 - Popolna morfološka remisija po sistemskem zdravljenju: obsevanje primarno prizadetih mest s TD 20 Gy



- Delna morfološka remisija po sistemskem 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 sistemskem zdravljenju z dvema cikloma BEACOPP eskalirane terapije in dvema cikloma ABVD (2 + 2) je možna opustitev obsevalnega zdravljenja
- **Delna metabolna remisija** (DS 4 ali 5 glede na PET-CT – glej [3.8. Funkcijske preiskave, Ocena odgovora na zdravljenje v skladu s 5-točkovno Deauvillovo skalo, str. 20](#))
 - V kolikor prihaja v poštev 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 4 do 5 glede na PET-CT – glej [3.8. Funkcijske preiskave, Ocena odgovora na zdravljenje v skladu s 5-točkovno Deauvillovo skalo, str. 20](#))
 - Biopsija, nato individualna obravnava (glej [Smernice zdravljenja ponovitev Hodgkinovega limfoma, str.66](#))

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

- Popolna metabolna remisija po sistemskem zdravljenju (potrjena s PET-CT DS 1-3): ni obsevanja
- Delna metabolna remisija po sistemskem 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. NeHodgkinovi limfomi

- **Difuzni velikocelični limfom B in variante (velikocelični limfom B s presežkom T limfocitov, primarni mediastinalni velikocelični limfom B)**
- **Primarni limfom CŽS**



- **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 aalPI (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**
 - Le še izjemoma po doseženem delnem (minimalna rezidualna bolezen!) ali popolnem odgovoru na kemoimunoterapijo 2. reda pri mlajših bolnikih v doseženi drugi remisiji)
- Opomba: V primeru na prvo zdravljenje neodzivnega difuznega velikoceličnega limfoma B ima prednost CAR T terapija (vendar z aksikabtagen ciloleucelom ali lisokabtagen maraleucelom in ne tisagenlecleucelom).

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
- Alogenična presaditev KMC pride v poštev pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z brentuksimab vedotinom in avtologno presaditvijo KMC ter imajo le delni odgovor ali progres po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk.
 - **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 neodzivna na prvo zdravljenje
- zgodnji relaps < 12 mesecev po zaključku prvega zdravljenja
- PET-CT pozitiven po reševalni kemoterapiji pred visokodoznim zdravljenjem



- ekстранodalno bolezen ob relapsu prihaja v poštev konsolidacijsko zdravljenje z brentuksimab vedotinom po avtologni PKMC.

(Vrnitev na [6.1.1. Smernice zdravljenja ponovitev NeHodgkinovih limfomov – splošna priporočila](#), str. 58

Vrnitev na [6.2.1. Smernice zdravljenja ponovitev Hodgkinovega limfoma – splošna priporočila](#), str. 66

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 ponovitev NeHodgkinovih limfomov

6.1.1. Smernice zdravljenja ponovitev NeHodgkinovih limfomov – splošna priporočila

- **Indolentni limfomi in kronične levkemije**

sistemska terapija po shemah:

klorambucil ± kortikosteroid

COP

CHOP

FC

FM

CHOEP

VIM

bendamustin

ibrutinib

akalabrutinib

pirtobrutinib

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](#) str. 56).



- **Agresivni NeHodgkinovi limfomi**

sistemska terapija po shemah:

VIM
CBVPP
COEP
CHOEP
DHAP
ESHAP
ICE
IGEV
EPOCH
BAC
GDP
GemOx
ev. reindukcija BFM protokola
bendamustin
gemcitabin
ibrutinib
akalabrutinib
pirtobrutinib
temsirolimus ± kemoterapija
lenalidomid ± rituksimab ± kemoterapija
lenalidomid + tafasitamab
bortezomib + kemoterapija
ali imunoterapija (rituksimab, brentuksimab vedotin pri anaplasičnem velikoceličnem limfomu in kožnem limfomu T, tafasitamab, polatuzumab vedotin, lonkastuksimab tesirin) ± kemoterapija
terapija s CAR T celicami (po 2 predhodnih linijah zdravljenja).
mosunetuzumab
glofitamab
epkoritamab
mogamulizumab

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 str. 56](#)).

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

6.1.2. Zdravljenje ponovitev 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 str. 32*).

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 bolezni med aktivnim zdravljenjem s kontinuirano terapijo je potrebna zamenjava terapije čimprej.

Pri bolnikih s sumom na Richterjevo transformacijo v visoko maligni limfom opravimo PET-CT slikanje in biopsijo sumljive lezije, še posebej pri lezijah z metabolno aktivnostjo SUV nad 5 pri predhodno nezdravljenih oziroma SUV nad 10 pri predhodno zdravljenih bolnikih.

Pred uvedbo zdravljenja ponovimo citogenetske preiskave FISH za KLL ter mutacijski status TP53; mutacijski status IGHV se skozi zdravljenje ne spreminja in ga ni potrebno ponovno testirati.

Kemoimunoterapija tudi v primeru ponovitve bolezni nima pomembne vloge, zato se odločamo med terapijo, osnovano bodisi na venetoklaksu, bodisi na zaviralcih Brutonove tirozinske kinaze oz. BTKi (npr. ibrutinib). Odločitev je pogojena s tem, ali je prišlo do ponovitve oz. progressa zaradi predhodne ukinitve ob toksičnosti terapije ali pa zaradi progressa bolezni na obstoječi terapiji. Upoštevati je treba tudi vsa pridružena obolenja.

Bolnik na predhodnem zdravljenju z BTKi

- Toksičnost terapije:
 - Zmanjšanje odmerka predhodnega BTKi
 - Zamenjava z alternativnim BTKi
 - Venetoklaks +/- rituksimab
- Progres na terapiji z BTKi
 - Venetoklaks +/- rituksimab
 - Ne-kovalentni BTKi, npr. pirtobrutinib

Bolniki na predhodnem zdravljenju z venetoklaksom

- Toksičnost terapije:
 - Zaviralec Brutonove tirozinske kinaze oz. BTKi (ibrutinib, akalabrutinib, zanubrutinib)
- Progres na terapiji z venetoklaksom
 - Zaviralec Brutonove tirozinske kinaze oz. BTKi (ibrutinib, akalabrutinib, zanubrutinib)
- Progres po končani terapiji z venetoklaksom
 - Progres pred dopolnjenim 1 letom oz. zgodnja ponovitev: ibrutinib, akalabrutinib ali zanubrutinib
 - Progres po 1-2 letih oz. kasna ponovitev: ponovitev terapije z venetoklaksom +/- anti-CD20 protitelo ali zaviralec Brutonove tirozinske kinaze oz. BTKi

Krhki bolniki s pomembnimi pridruženimi obolenji

- Najboljša podporna/paliativna oskrba

Alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC) prihaja v poštev pri bolnikih v dobri psiho-fizični zmogljivosti in brez pomembnih pridruženih obolenj, ki so v remisiji po zdravljenju z 2. linijo tarčnega zdravila, saj je prognoza bolezni, pri t.i. dvojno-neodzivnih bolnikih (na venetoklaks in BTKi), slaba ob pomanjkanju nadaljnjih učinkovitih možnosti. Prav tako pride v poštev alogenična PKMC tudi pri bolnikih z Richterjevo transformacijo v remisiji po terapiji.



Zdravljenje s CAR T celicami ni odobreno, tudi sicer večje raziskave niso pokazale dolgotrajne remisije. Trenutno potekajo raziskave s CAR NK celicami (tj. naravne celice ubijalke).

6.1.2.2. Marginalnocelični limfom

Ponovitev bolezni 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 sistemsko 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, ki jih nismo uporabili v prvi liniji zdravljenja: 4 do 6 x R-bendamustin, 6 do 8 x R-LP (klorambucil+metilprednizolon), zanubrutinib, ibrutinib/akalabrutinib, izjemoma 6 do 8 x R-lenalidomid (toksičnost!)
- V tretji liniji zdravljenja ali naslednjih redih zdravljenja prihaja v poštev tudi zdravljenje s kopanlizibom, umbralisibom
- V primeru agresivnega poteka ponovitve bolezni 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 bolezni)
 - 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 le izjemoma 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
 - Mosunetuzumab za bolnike po dveh linijah zdravljenja
 - Glofitamab, v okviru programa sočutne uporabe, za transformiran folikularni limfom v difuzni velikocelični limfom B, po vsaj treh linijah zdravljenja, če bolniki niso primerni za CAR T terapijo ali avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic
- 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 prejeli, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom v 12 tedenskih razmikih do skupno 2 let ali do progressa
- Bolniki, ki so že prejeli 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 štiri tedenske aplikacije
- Mosunetuzumab za bolnike po dveh linijah zdravljenja
- Glofitamab, v okviru programa sočutne uporabe, za transformiran folikularni limfom v difuzni velikocelični limfom B, po vsaj treh linijah zdravljenja, če bolniki niso primerni za CAR T terapijo ali avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic

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, če gre za progres limfoma 1 leto ali več po indukcijski terapiji +/- visokodozni terapiji ali v do 2 letih po diagnozi - izbor sheme zdravljenja 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
 - Ibrutinib
 - Predvsem za zgodnje relapse (manj kot 1 leto) ali refraktarno bolezen ibrutinib ± R ali akalabrutinib ali lenalidomid ± R (pri zadržkih za ibrutinib ali akalabrutinib), izjemoma R-GEMOX, 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



- Ob relapsu po ibrutinibu ali akalabrutinibu pirtobrutinib
- Bolniki nad 65 let
 - Kemoterapija glede na doseganje zdravljenja: R-BAC ali R-bendamustin, pretehtati vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom, če je dosežena dobra delna ali popolna remisija
 - Predvsem za zgodnje relapse ali refraktarno bolezen ibrutinib/akalabrutinib ± R ali lenalidomid ± R (pri zadržkih za ibrutinib), izjemoma temsirolimus ± kemoterapija ali bortezomib ± R
 - Ob relapsu po ibrutinibu ali akalabrutinibu pirtobrutinib
 - 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, R-ESHAP ali R-IGEV, 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 ali tafasitamab v kombinaciji z lenalidomidom. 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)
- Glofitamab ali epkoritamab po vsaj dveh linijah zdravljenja, če bolniki niso primerni za CAR T terapijo ali avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic
- Zlasti v primeru CD20 negativnih ponovitev pretehtati tafasitamab z lenalidomidom ali lonkastuksimab tesirin, ki je indiciran po dveh predhodnih linijah zdravljenja

Opombe:

Ponovitev bolezni je potrebno potrditi s citološko ali histološko preiskavo (opredelitev CD20 in CD19).



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 kemosenzitivnen (zaželena popolna remisija po reševalni terapiji, sprejemljiva tudi dobra delna remisija).

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 kemosenzitivnen na reševalno terapijo), zgodnjih relapsov in poznih relapsov do 3 let po primarnem zdravljenju. V primeru primarno rezistentnega limfoma ima glede na raziskave prednost CAR T celična terapija pred avtologno PKMC – vendar le s aksikabtagen ciloleucelom ali lisokabtagen maraleucelom, ne pa tudi s tisagenlecleucelom.

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 ekстранodalnih 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 dojke zdravljenje kot pri ponovitvah nodalnih limfomov in v primeru kemosenzitivne bolezni visokodozna terapija in avtologna PKMC, v kolikor je bolnik za to primeren;
- 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« zdravila. Cilj je konsolidacija z visokodoznim zdravljenjem in avtologno PKMC pri bolnikih s kemosenzitivno boleznijo. Dodatno prihajata v poštev tudi monoterapija s pembrolizumabom ali nivolumab v kombinaciji z brentuksimab vedotinom (BV), ter glofitamab, v okviru programa sočutne uporabe, po vsaj treh linijah zdravljenja, če bolniki niso primerni za CAR T terapijo ali avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic.

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, nodalni limfom T folikularnih celic pomagalk, angioimunoblastni tip, 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 ali purinski analogi, 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 poštevek naslednja zdravljenja:
 - Brentuksimab vedotin
 - DHAP
 - ICE
 - GDP
 - ESHAP
 - GemOx
 - Bendamustin
- Pri bolnikih, ki so primerni za paliativno/simptomatsko zdravljenje, prihajajo v poštevek naslednja zdravljenja:
 - Brentuksimab vedotin
 - Bendamustin
 - Gemcitabin
 - Krizotinib (samo pri ALK pozitivnih)
 - Bortezomib
 - Ciklofosamid ± etopozid

6.1.2.7.3. Ekstranodalni limfom NK/T celic

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 sheme DHAP, DHAX, ESHAP, GDP, GemOx in ICE

6.2. Smernice zdravljenja ponovitev Hodgkinovega limfoma

6.2.1. Smernice zdravljenja ponovitev 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 avtologo 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 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 zgoraj).

Vrnitev na [5.4. Visokodozna terapija in presaditev krvotvornih matičnih celic](#), str. 56



6.2.2. Zdravljenje ponovitev Hodgkinovega limfoma glede na čas ponovitve

- **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 (BV)
- **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 ciklofosamidom, kondicioniranje z BEAM)
- V primeru X boleznih 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), nato ChlVPP, GDP, BV v monoterapiji, izjemoma DHAP, 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**
 - BV v monoterapiji
 - 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 (BV)
 - Zaviralci imunskih kontrolnih točk – pembrolizumab ali nivolumab ob ponovitvi po avtologni PKMC in brentuksimab vedotinu (ali samo po brentuksimab vedotinu, če bolnik ni primeren za PKMC)

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 ponovitve Hodgkinovega limfoma tipa nodularne limfocitne predominance

Potrebna je ponovna biopsija za izključitev transformacije v agresivni NHL. Zdravljenje je odvisno od kondicije in starosti bolnika, spremljajočih 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 vratu in/ali prsnega koša in/ali trebuha (oziroma predhodno patološko radiološko preiskavo) je potrebno ponoviti enkrat 3 do 6 mesecev po zaključenem zdravljenju za potrditev remisije, nato priporočamo ponovitev računalniško tomografske preiskave vratu in/ali 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 do 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). Potrebno je redno določanje proBNP ob kontrolah.

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 osemmesečnih 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. Ponoviti moramo UZ srca pri bolnikih, ki so prejeli kemoterapijo z antraciklini.

• Indolentni limfomi in kronične levkemije

➤ Pri majhni verjetnosti za napredovanje bolezni:

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

Ultrazvočna preiskava trebuha v šest do dvanajstmesečnih 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 **šestmesečnih razmikih** nadaljnja tri leta, nato **enkrat letno**.

Ultrazvočna preiskava v šest do devetmesečnih 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 **šestmesečnih 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). Potrebno je redno določanje proBNP ob kontrolah.

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 osemmesečnih 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 (po presoji FSH in inhibina B) oz. nivoja estrogena.

7.2. Trajanje sledenja v ustanovi, 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 kolikor to želijo v ambulantno 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 diferencialne bele krvne slike, od biokemičnih preiskav pa določitev alkalne fosfataze, gamaglutamilne transferaze, laktatne dehidrogenaze, eventuelno kreatinina, sečnine in sečne kisline ter proBNP, v kolikor so bolniki prejeli kemoterapijo z antraciklini. 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 na dve do tri leta 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 dojk priporočamo skrbno samopregledovanje dojk enkrat mesečno (po vsaki menstruaciji), izhodiščno mamografijo po 25. letu starosti (oz. najmanj 8 let po končanem zdravljenju) in nato v enoletnih razmikih (ev. izmenjaje z magnetno-resonančno preiskavo dojk), ter redne klinične preglede dojk pri osebni zdravniku ali ginekologu. Pri bolnicah, ki so imele obsevanje medpljučja in/ali pazduh po 30. letu starosti, priporočamo samopregledovanje dojk in izhodiščno mamografijo 8 let po končanem obsevanju, nato pa na leto in pol do dve leti ter po 50. letu redne mamografije v sklopu programa DORA.

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 (kašelj, oteženo dihanje, krvavkast izmeček).

Pri bolnikih, ki so imeli obsevanje trebuha, priporočamo zaradi večje možnosti nastanka solidnih rakov v trebuhu ultrazvočno preiskavo trebuha na leto in pol. Zaradi večjega tveganja za vznik raka debelega črevesja in danke priporočamo, da bolnik opravi kolonoskopijo vsakih 5 let začenši z izpolnjenim 30. letom starosti in več kot 5 let po končanem obsevanju. Namesto kolonoskopij lahko bolnik opravlja tudi redne letne preglede blata na okultno krvavitev (iz treh vzorcev blata).

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 3-5 letnih razmikih oz. v primeru patološkega izvida pogosteje).

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.

Bolnikom priporočamo skrb za zdrav način življenja (zdrava prehrana, ne-kajenje, zmerno pitje alkoholnih pijač, redna telesna aktivnost), ker s tem zmanjšujejo možnost za nastanek poznih posledic zdravljenja. Priporočamo tudi redne kontrole krvnega pritiska, krvnega sladkorja na tešče, maščob v krvi in posvet z izbranim zdravnikom v primeru odstopanj.

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 ponovitve 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
Ciklofosfamid	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. Blood. 2010;116:2040. Povezava: <https://ashpublications.org/blood/article/116/12/2040/27477/Long-term-outcome-of-patients-in-the-LNH-98-5>

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

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Mabthera. European Medicines Agency. Dostopno: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_sl.pdf

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		
Ciklofosfamid	750 mg/m ²	IV	D5
Metilprednizolon	60 mg/m ² dvakrat na dan	PO	D1-D5

Vir: Wilson WH, et al. Blood. 2002;99:2685. Povezava: <https://ashpublications.org/blood/article/99/8/2685/89633/Dose-adjusted-EPOCH-chemotherapy-for-untreated>

ACVBP (R)	Cikel se ponovi na 21 ali 28 dni		
Ciklofosfamid	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
Metilprednizolon	60 mg/m ²	IV ali PO	D1-D5

Vir: Recher C, et al. Lancet. 2011;378:1858. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22118442/>

CHOEP (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Ciklofosfamid	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. Blood. 2010;116:3418. Povezava: <https://ashpublications.org/blood/article/116/18/3418/27966/Treatment-and-prognosis-of-mature-T-cell-and-NK>



COEP (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Ciklofosfamid	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. Blood Adv. 2021;5:1483. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33683338/>

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

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Adcetris. European Medicines Agency. Dostopno: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_sl.pdf.

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: Protokol B-NHL BFM 04. Povezava: https://www.kinderkrebsinfo.de/health_professionals/clinical_trials/closed_trials/b_nhl_bfm_04/index_eng.html

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. J Neurooncol. 2016;126:545. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26563190/>

R-MVP (R+HD MTX+ vinkristin+prokarbazin)	Cikel se ponovi na 14 dni, 5 do 7 ciklov			
Prokarbazin	samo 1., 3., 5. in (7.) cikel	100 mg/m ² 1xdnevno	PO	D1-D7
Rituksimab	1. – 5. (7.) cikel	500 mg/m ²	IV	D1
Vinkristin		1,4 mg/m ² (maks. 2 mg)	IV	D2
Metotreksat		3500 mg/m ²	IV	D2
Kalcijev folinat		15 mg/m ² vsakih 6 ur	IV	D3

Vir: Morris PG, et al. J Clin Oncol. 2013 Nov 1; 31(31): 3971–3979. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24101038/>

R+HD MTX+ temozolomid	Cikel se ponovi na 14 dni, 6 do 10 ciklov			
Metotreksat	Vsaka 2 tedna	8 g/m ²	IV	D1
Kalcijev folinat	Vsaka 2 tedna	25 mg vsakih 6 ur	IV	D2



Rituksimab	Vsaka 2 tedna, skupno 4 odmerki	375 mg/m ²	IV	D1 ali D2 (največ 72 ur po MTX)
Temozolomid	Vsake 4 tedne, skupno 4 cikli	150 mg/m ²	PO	D7-D11 (5 dni)

Vir: LYHDMRTEM Protocol, BC Cancer. Povezava: http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Lymphoma-Myeloma/LYHDMRTEM_Protocol.pdf

R + HD MTX + HD CITARABIN	Cikel se ponovi na 21 dni			
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1	
Metotreksat	500 mg/m ²	IV Infuzija 15 min	D2	
Metotreksat	3000 mg/m ²	IV Infuzija 3 ure	D2	
Citarabin	2000 mg/m ² dvakrat na dan	IV	D3-D4	
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D5	

Vir: Schorb E, et al.. Blood Adv. 2020 Jul 28; 4(14): 3378–3381. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32722778/>

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: Protokol B-NHL BFM 04. Povezava:

https://www.kinderkrebsinfo.de/health_professionals/clinical_trials/closed_trials/b_nhl_bfm_04/index_eng.html

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

Vir: Protokol B-NHL BFM 04. Povezava:

https://www.kinderkrebsinfo.de/health_professionals/clinical_trials/closed_trials/b_nhl_bfm_04/index_eng.html

POLA-R-CHP	Cikel se ponovi na 21 dni			
Rituksimab	1. - 6. cikel	375 mg/m ²	IV	D1
Polatuzumab vedotin		1,8 mg/kg	IV	D1
Ciklofosfamid		750 mg/m ²	IV	D1
Doksorubicin		50 mg/m ²	IV	D1
Metilprednizolon		80 mg	PO	D1-D5
Rituksimab	7. - 8. cikel	375 mg/m ²	IV	D1

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Polivy. European Medicines Agency. Dostopno:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_sl.pdf



AGRESIVNI LIMFOMI – Ponovitve 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. J Clin Oncol. 2010;28:4184. Povezava: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664033/>

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. J Clin Oncol. 2010;28:4184. Povezava: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664033/>

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. J Clin Oncol. 2014;32:3490. Povezava: <https://iris.unimore.it/retrieve/handle/11380/1066211/41933/JCO-2014-Crump-3490-6.pdf>

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. Haematologica. 2008;93:1829. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18945747/>

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

Vir: Lopež A. Eur J Haematol. 2008;80:127. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18005385/>

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
Ciklofosfamid	420 mg/m ²	IV	D2-D3
Etopozid	84 mg/m ²	IV	D2, D3

Vir: Modifikacija protokola Zander AR, et al. Cancer. 1987;59:1083. Povezava: [https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/1097-0142\(19870315\)59:6%3C1083::AID-CNCR2820590606%3E3.0.CO;2-P](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/1097-0142(19870315)59:6%3C1083::AID-CNCR2820590606%3E3.0.CO;2-P)



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. Drugs. 2016;76:1579. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27757832/>

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: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Polivy. European Medicines Agency. Dostopno:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_sl.pdf

MOSUNETUZUMAB	Cikel se ponovi na 21 dni			
Mosunetuzumab	1. cikel	1 mg	IV	D1
		2 mg	IV	D8
		60 mg	IV	D15
	2. cikel	60 mg	IV	D1
	3. in nadaljnji cikli	30 mg	IV	D1

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lunsumio. European Medicines Agency. Dostopno:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lunsumio-epar-product-information_sl.pdf

GLOFITAMAB	Cikel se ponovi na 21 dni			
Obinutuzumab	1. cikel	1000 mg	IV	D1
Glofitamab		2,5 mg	IV	D8
Glofitamab		10 mg	IV	D15
Glofitamab	2. - 12. cikel	30 mg	IV	D1

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Columvi. European Medicines Agency. Povezava:

https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/columvi-epar-product-information_sl.pdf

MOGAMULIZUMAB	Cikel se ponovi na 28 dni			
Mogamulizumab	1. cikel	1 mg/kg	IV	D1, D8, D15, D22
Mogamulizumab	2. in nadaljnji cikli	1 mg/kg	IV	D1, D15

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Poteligeo. European Medicines Agency. Dostopno:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/poteligeo-epar-product-information_sl.pdf

LONKASTUKSIMAB TESIRIN	Cikel se ponovi na 21 dni			
Lonkastuksimab tesirin	1. in 2. cikel	0,15 mg/kg	IV	D1
Lonkastuksimab tesirin	3. cikel in vsi nadaljnji cikli	0,075 mg/kg	IV	D1

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Zynlonta. European Medicines Agency. Dostopno:

https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/zynlonta-epar-product-information_sl.pdf



EPKORITAMAB		Cikel se ponovi na 28 dni			
Epkoritamab	1. cikel	tedensko	0,16 mg	SC	D1
			0,8 mg	SC	D8
			48 mg	SC	D15
			48 mg	SC	D22
	2. in 3. cikel	tedensko	48 mg	SC	D1, D8, D15, D22
	4. – 9. cikel	vsaka 2 tedna	48 mg	SC	D1, D15
10. cikel in vsi nadaljnji cikli	vsake 4 tedne	48 mg	SC	D1	

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tepkinly. European Medicines Agency. Dostopno: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/tepinkly-epar-product-information_sl.pdf

TAFASITAMAB + LENALIDOMID		Cikel se ponovi na 28 dni			
Tafasitamab	1. cikel	12 mg/kg	IV	D1, D4, D8, D15, D22	
	2. in 3. cikel			D1, D8, D15, D22	
	4. cikel in vsi nadaljnji cikli			D1, D15	
Lenalidomid	1. cikel in vsi nadaljnji cikli	25 mg	PO	D1 - D21	

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila mINJUVI. European Medicines Agency. Dostopno: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_sl.pdf



INDOLENTNI LIMFOMI IN KRONIČNE LEVKEMIJE – Prvo zdravljenje

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

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Mabthera. European Medicines Agency. Dostopno:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_sl.pdf

OBINUTUZUMAB FL	Cikel se ponovi na 21 ali 28 dni (odvisno od kemoterapije)			
Obinutuzumab	1. cikel	1000 mg	IV	D1, D8, D15
Obinutuzumab	2. - 6. cikel ali 2. - 8. cikel	1000 mg	IV	D1
Obinutuzumab	Vzdrževanje	1000 mg	IV	vsaka 2 meseca v obdobju 2 let ali do napredovanja bolezni

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Gazyvaro. European Medicines Agency. Dostopno:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_sl.pdf

OBINUTUZUMAB KLL	Cikel se ponovi na 28 dni			
Obinutuzumab	1. cikel	100 mg	IV	D1
		900 mg	IV	D2
		1000 mg	IV	D8, D15
Obinutuzumab	2. - 6. cikel	1000 mg	IV	D1

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Gazyvaro. European Medicines Agency. Dostopno:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_sl.pdf

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. Lancet Haematol. 2017;4:e15-e23. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27927586/>

VR-CAP	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
Ciklofosfamid	750 mg/m ²	IV	D1
Metilprednizolon	80 mg/m ²	IV ali PO	D1-D5

Vir: Robak T, et al. N Engl J Med. 2015;372:944. Povezava: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1412096>

COP (R)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Ciklofosfamid	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. Onkologie. 1987;10:345; Bagley CM, et al. Ann intern Med. 1972;76:227.



FC (R)	Cikel se ponovi na 28 dni		
Fludarabin	25 mg/m ²	IV	D1-D3
Ciklofosfamid	250 mg/m ²	IV	D1-D3

Vir: Hallek M, et al. Lancet. 2010;376:1164. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20888994/>

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

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Bendamustin Accord. Centralna baza zdravil. Dostopno: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/9DA008BF0447E5ACC12580360082EFA3/\\$File/s-025697.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/9DA008BF0447E5ACC12580360082EFA3/$File/s-025697.pdf)

BDR	1. cikel traja 21 dni, cikli 2.- 5. trajajo 35 dni			
Bortezomib	1. cikel (21-dnevni)	1,3 mg/m ²	SC	D1, D4, D8, D11
Bortezomib	2. in 5. cikel (35-dnevni)	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
Bortezomib	3. in 4. cikel (35-dnevni)	1,6 mg/m ²	SC	D1, D8, D15, D22

Vir: Gavriatopoulou M, et al. Blood. 2017;129:456. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27872060/>



INDOLENTNI LIMFOMI IN KRONIČNE LEVKEMIJE – Ponovitve bolezni

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

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Leukeran. Centralna baza zdravil. Dostopno: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0B269B8B23C1C9A8C12579C2003F5189/\\$File/s-021279.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0B269B8B23C1C9A8C12579C2003F5189/$File/s-021279.pdf)

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

Vir: Coleman M, et al. Cancer. 2008;112:2228. Povezava: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.23422>

FLUDARABIN (R)	Cikel se ponovi na 28 dni		
Fludarabin	25 mg/m ²	IV	D1-D5

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Fludarabin Teva. Centralna baza zdravil. Dostopno: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/9E2DED5B99A372ADC12579C2003F678D/\\$File/s-023049.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/9E2DED5B99A372ADC12579C2003F678D/$File/s-023049.pdf)

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

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Imbruvica. European Medicines Agency. Dostopno: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_sl.pdf

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

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Revlimid. European Medicines Agency. Dostopno: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_sl.pdf

R²	Cikel se ponovi na 28 dni			
Rituksimab	1. cikel	375 mg/m ²	IV	D1, D8, D15, D22
	2. - 5. cikel	375 mg/m ²	IV	D1
Lenalidomid	1. - 12. cikel	20 mg na dan	PO	D1-D21

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Revlimid. European Medicines Agency. Dostopno: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_sl.pdf

VENETOKLAKS	Kontinuirano do progressa 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: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Venclyxto. European Medicines Agency. Dostopno: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_sl.pdf



AKALABRUTINIB	Kontinuirano do progressa ali nesprejemljive toksičnosti		
Akalabrutinib	100 mg dvakrat na dan	PO	Kontinuirano

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Calquence. European Medicines Agency. Dostopno:
https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/calquence-epar-product-information_sl.pdf

ZANUBRUTINIB	Kontinuirano do progressa ali nesprejemljive toksičnosti		
Zanubrutinib	320 mg dnevno v enem ali dveh odmerkih	PO	Kontinuirano

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Brukinsa. European Medicines Agency. Dostopno:
https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_sl.pdf

PIRTOBRUTINIB	Kontinuirano do progressa ali nesprejemljive toksičnosti		
Pirtobrutinib	200 mg	PO	Kontinuirano

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Jaypirca. European Medicines Agency. Dostopno:
https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information_sl.pdf



HODGKINOVIM LIMFOMAM – 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. N Engl J Med. 1992;327:1478. Povezava: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199211193272102>

BEACOPPe	Cikel se ponovi na 21 dni		
Ciklofosfamid	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. N Engl J Med. 2003;348:2386. Povezava: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa022473>

BV + AVD (A-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. N Engl J Med. 2018;378:331. Povezava: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1708984>

BrECADD	Cikel se ponovi na 21 dni		
Brentuksimab vedotin	1,8 mg/kg	IV	D1
Ciklofosfamid	1250 mg/m ²	IV	D2
Doksorubicin	40 mg/m ²	IV	D2
Etopozid	150 mg/m ²	IV	D2-D4
Dakarbazin	250 mg/m ²	IV	D3-D4
Deksametazon	40 mg	PO	D2-D5
Peg. G-CSF	6 mg	SC	D5

Vir: Eichenauer DA, et al. The Lancet Oncology, Volume 18, 12, 2017,1680-1687 in protokol raziskave HD21. Povezava: https://hovon.nl/asset/public/Trials/AssociatedStudies_Lymphoma/HD21_protocol_v-6-0_final_2018-05-23.pdf



HODGKINOVIM LIMFOMI – Ponovitve 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. Br J Hematol. 2007;138:761. Povezava: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1365-2141.2007.06736.x>

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. Haematologica. 2007;92:35. Povezava: <https://haematologica.org/article/view/4302>

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. Ann Oncol. 1991;2:25. Povezava: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(20\)31590-8/pdf](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)31590-8/pdf)

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. N Engl J Med. 2003;348:2386. Povezava: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa022473?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov

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

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Adcetris. European Medicines Agency. Dostopno: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_sl.pdf

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

Vir: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Opdivo. European Medicines Agency. Dostopno: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_sl.pdf



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

Vir Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. European Medicines Agency. Dostopno: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_sl.pdf



9. LITERATURA

DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, 12th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2023.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017.

Swerdlow S H, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874220/>

Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1703-19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35732831/>

Rak v Sloveniji 2020. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2023. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/rrs/lp/letno_porocilo_2020.pdf

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979083/>

Younes A, Hilden P, Coiffier B et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol* 2017; 28: 1436–47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5834038/>

Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute Lymphoblastic Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v69-v82. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/acute-lymphoblastic-leukaemia>

B. Eichhorst, T. Robak, E. Montserrat, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia>

Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 5): v116-v125. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/diffuse-large-b-cell-lymphoma>

Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, et al. Extranodal Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v91-v102. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/extranodal-diffuse-large-b-cell-lymphoma-and-primary-mediastinal-b-cell-lymphoma>



Poeschel V, Held G, Ziepert M, 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. *The Lancet* 2019; 394: 2271-81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31868632/>

National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (2023). B-cell lymphoma (version 6.2023). Dostop 10.11.2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

Buske C, Hutchings M, Ladetto M, 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* 2017; 28: 2633–2651. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/elderly-patient-with-malignant-lymphoma>

M. Dreyling, M. Ghielmini, S. Rule, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/follicular-lymphoma>

Robak T, Matutes E, Catovsky D, et al. Hairy Cell Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 5): v100-v107. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/hairy-cell-leukaemia>

Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv19–iv29. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/hodgkin-lymphoma>

Hutchings M, Ladetto M, Buske C, et al. ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma: Management of ‘ultra-high-risk’ Patients. *Ann Oncol* 2018; 29: 1687–1700. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/management-of-ultra-high-risk-patients>

Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl 4): iv62–iv71. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/mantle-cell-lymphoma>

Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31: 17-29. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/marginal-zone-lymphoma>

Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 4): iv52–iv61. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/multiple-myeloma>



d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, et al. Peripheral T-Cell Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 5): v108-v115.

<https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/peripheral-t-cell-lymphomas>

Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, et al. Primary Cutaneous Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv30–iv40.

<https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/primary-cutaneous-lymphoma>

Ladetto M, Buske C, Hutchings M, 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; 00: 1–12.

<https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/prognostic-tools-in-mature-b-cell-lymphomas-and-chronic-lymphocytic-leukaemia>

Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, et al. Waldenstrom's Macroglobulinemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv41–iv50.

<https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/waldenstrom-s-macroglobulinaemia>

Bruno Ventre M, Ferreri AJ, Gospodarowicz M 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; 19: 291–298.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3958453/>

Pfreundschuh M, Müller C, Zeynalova S, et al. Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL. *Blood* 2014; 123:640-646.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24297867/>

Pfreundschuh M, Murawski N, Zeynalova S, et al. Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL: increasing the dose for elderly male patients. *Br J Haematol* 2017; 179:410-420.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28990173/>

Rožman S, Grabnar I, Novaković S, et al. Population pharmacokinetics of rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma and association with clinical outcome. *Br J Pharmacol* 2017; 83:1782-1790.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28239897/>

Ryan G, Martinelli G, Kuper-Hommel M, 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; 19: 233–241.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17932394/>

Brouwer CL, Wiesendanger EM, van der Hulst PC, et al. Scrotal irradiation in primary testicular lymphoma: review of the literature and in silico planning comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 298–308.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22836054/>

Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al; ESC Scientific Document Group. 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; 37(36): 2768-2801.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567406/>



Fischer K, AlSawah O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2019;380:2225-2236.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166681/>

Burger JA, Sivina M, Jain N, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2019;133:1011-1019.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6405333/>

Shanafelt TD, Wang XW, Kay NE, et al. Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2019;381:432-443.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6908306/>

Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. *J Clin Oncol* 2019;37:2722-2729.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6879312/>

Zucca E, Rondeau S, Vanazzi A, et al. Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy. *Blood*. 2019; 134(4): 353-62. .

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101627/>

Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. *N Engl J Med*. 2018; 379(10):934-947.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30184451/>

Morschhauser F, Nastoupil L, Feugier P. Six-Year Results From RELEVANCE: Lenalidomide Plus Rituximab (R²) Versus Rituximab-Chemotherapy Followed By Rituximab Maintenance in Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2022; 40(28): 3239-45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35947804/>

Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *N Eng J Med*. 2022; 386(26): 2482-94.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35657079/>

Gregory G, Arumugaswamy A, Leung T, et al. Rituximab is associated with improved survival for aggressive B cell CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 2013; 15:1068-73.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23502429/>

Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol* 2013; 31:3061-3068. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23569323/>

Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, 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; 3:e217-227.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27132696/>

Morris PG, Correa DD, Yahalom J, 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; 31:3971-3979. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24101038/>



Ferreri AJM, Reni M, Foppoli M, et al. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). 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. 374:1512-1520. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19767089/>

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. <https://vestnik.sz.d.si/index.php/ZdravVest/article/download/2615/2259/>

Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2013;368:1408-1416. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1214561>

Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol* 2017;179:739-747. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6650639/>

Aoki T, Shimada K, Suzuki R, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J* 2015;5: e372. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4735068/>

Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:3291-3299. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31609651/>

Zinzani P, Santoro A, Gritti G, et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for relapsed/refractory primary mediastinal large b-cell lymphoma: efficacy and safety from the phase II Checkmate 436 study. *J Clin Oncol* 2019;37:3081-3089. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31398081/>

Trautinger F, Eder J, Assaf C 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;77:57-74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365528/>

Wieser I, Tetzlaff MT, Cabala CAT et al. Primary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14:767-782. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ddg.13117>

Kazuyasu F. New therapies and immunological findings in cutaneous T-cell lymphoma. *Front Oncol* 2018;8:198. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5994426/>

Specht L, Dabaja B, Illidge T, et al. 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;92:32–39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863751/>

Quaglino P, Maule M, Prince HM, et al. Global patterns of care in advanced stage mycosis fungoides/Sézary syndrome: a multicenter retrospective follow-up study from the Cutaneous



Lymphoma International Consortium. *Ann Oncol* 2017;28:2517–2525.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28961843/>

Marchi E, Alinari L, Tani M, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer* 2005;104:2437–2441.
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ncr.21449>

Dummer R, Quaglino P, Becker JC 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;30:4091–4097. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23045580/>

Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, 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;390:555–566.
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31266-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31266-7/fulltext)

Virmani P, Zain J, Rosen ST, et al. Hematopoietic stem cell transplant for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Dermatol Clin* 2015;33:807–818.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26433851/>

Lessin SR, Duvic M, Guitart J 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;149:25–32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3662469/>

Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, 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; 118: 4024-4035.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21841159/>

Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, 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; 180: 496-526.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30561020/>

National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. T-cell lymphoma (version 1.2023)*. Dostop 12.12.2023.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf

Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, 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;393:229-240.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6436818/>

Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008;111:5496-504. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18385450/>



Parilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood* 2014;124:1473-80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4148769/>

Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, et al. Complete Surgical Excision Is Essential for the Management of Patients With Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34:160-168. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872006/>

Alderuccio JP, Desai A, Yepes MM, et al. Frontline brentuximab vedotin in breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *Clin Case Rep* 2018;6:634–637. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5889253/>

Johnson L, O'Donoghue JM, McLean N, 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;43:1393-1401. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596034/>

André MPE, Girinsky T, Federico 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;35:1786–1794. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28291393/>

Fuchs M, 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;37:2835-284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31498753/>

Salim Kanoun, Rossi C, Casasnocas O. [¹⁸F] FDG-PET/CT in Hodgkin Lymphoma: Current Usefulness and Perspectives. *Cancers (Basel)* 2018;10:145. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5977118/>

Maraldo MV. Continued conundrum of PET-CT and Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2018;390:2744-2745. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061298/>

Borchmann P, Goergen H, Kobe C, 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* 2018;390:2790-2802. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061295/>

Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016;374:2419–2429. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1510093>

Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, 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. 22(2):223-234. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33539742/>



Fanale MA, Cheah CY, Rich A, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017; 130: 472–477.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5578726/>

Spinner MA, Varma G, Advani RH. Modern principles in the management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2019;184:17-29.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.15616>

Wirth A, Mikhaeel NG, Aleman BMP, 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;107:909-933.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32272184/>

Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al. 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;92:11-31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863750/>

Eichenauer DA, Pluetschow A, Schroeder L, et al. Relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2016;128:922. <https://ashpublications.org/blood/article/128/22/922/98893/Relapsed-Nodular-Lymphocyte-Predominant-Hodgkin>

Gupta V, Richards S, Rowe J. 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;121:339-50.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4186648/>

Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7035866/>

Pro B, Advani R, Brice P, 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;30:2190-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22614995/>

Horwitz SM, Advani R, Bartlett NL, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood* 2014;123:3095–3100.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4425442/>

Fanale MA, Horwitz SM, Forero-Torres A, 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;32:3137-43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4171358/>

Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, 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;34:3293–9.
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.66.4466?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed



Sureda A, Andre M, Borchmann P, et al. Improving outcomes after autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a European expert perspective. *BMC Cancer* 2020;20:1088.

<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-020-07561-2>

Kersten MJ, Driessen J, Zijlstra MJ, 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* 2020; Haematol.2019.243238.

<https://haematologica.org/article/view/9712>

Tilly H, Morschhauser F, Sehn L, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-cell lymphoma. *N Eng J Med*. 2022;386(4): 351-63.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34904799/>

Horwitz S, O'Connor AO, Pro B, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2022;33(1):288-98.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34921960/>

Robak T, Jin J, Pylpenko H, et al. Frontiline bortezomib rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1449-58.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30348538/>

Dickinson M, Stella CC, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or REfractory Diffuse Large B-cell lymphoma. *N Eng J Med*. 2022; 387(24):2220-31.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36507690/>

Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(8): 1055-65.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35803286/>

Ansell S, Radford J, Connors JM, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkins' Lymphoma. *N Eng J Med*. 2022; 310-20.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206125>

Zhang G, Li J, Hui X. Use of 18F-FDG-PET/CT in differential diagnosis of primary central nervous system lymphoma and high-grade gliomas: A meta-analysis. *Front Neurol*. 2022;13:935459. Published 2022 Aug 17.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36061992/>

Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):328-354.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33560416/>



Zou Y, Tong J, Leng H, et. al. Diagnostic value of using 18F-FDG PET and PET/CT in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jun 20;8(25).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5522282/>

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et.al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979083/>

Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. European Association of Nuclear Medicine (EANM). FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Feb;42(2):328-54.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25452219/>

Voltin CA, Mettler J, Boellaard R, et al. Quantitative assessment of 18F-FDG PET in patients with Hodgkin lymphoma: is it significantly affected by contrast-enhanced computed tomography attenuation correction? *Nucl Med Commun*. 2019 Mar;40(3):249-257.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30461699/>

Eertink JJ, Burggraaff CN, Heymans MW, et al. Optimal timing and criteria of interim PET in DLBCL: a comparative study of 1692 patients. *Blood Adv*. 2021;5(9):2375-2384.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8114547/>

Hampel PJ, Parekh SA. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2022. *Blood Cancer Journal* 2022; 12(161). <https://www.nature.com/articles/s41408-022-00756-9>

Hallek M. First line therapy of CLL. *Hematol Oncol* 2023; 41(S1): 129-

35. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hon.3145>

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 noninferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-1210.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23433739/>

Else M, Marin-Niebla A, de la Cruz F, et al. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol* 2012;159:322-328.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23016878/>

Strati P, Coleman M, Champion R, et al. A phase 2, multicentre, open-label trial (ACE-LY-003) of acalabrutinib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. *Br J Haematol*. 2022;199(1):76-85.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35861370/>

Opat S, Tedeschi A, Kim Linton K, et al. The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a next-generation bruton tyrosine kinase inhibitor, demonstrates safety and efficacy in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Clin Cancer Res* 2021;27:6323-6332.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34526366/>



Shah GL, Moskowitz CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018; 131(15): 1689-97. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5897866/>

Buske C, Tedeschi A, Trotman J, et al. Ibrutinib plus rituximab versus placebo plus rituximab for Waldenström's macroglobulinemia: Final analysis from the randomized phase III iNNOVATE study. *J Clin Oncol* 2022;40:52-62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34606378/>

Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol* 2020;7:e827-e837. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33091356/>

Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphomas: 2023 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2023;98:193-209. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36226409/>

Latzka J, Assaf C, Bagot M, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome – Update 2023. *Eur J Cancer* 2023; 195: 113343. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37890355/>

Nowicka D, Mertowska P, Mertowski S et al. Etiopathogenesis, diagnosis and treatment strategies for Lymphomatoid papulosis with particular emphasis on the role of the immune system. *Cells* 2022; 11: 3697. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36429125/>

Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): An international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1192-1204. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30100375/>

Simakurthy S, Jena S, Tripathy K. Primary Intraocular Lymphoma. [Updated 2023 Aug 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576390/>

Yu, Junyao et al. “High-dose methotrexate-based regimens and post-remission consolidation for treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma: meta-analysis of clinical trials.” *Scientific reports* vol. 11,1 2125. 22 Jan. 2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33483528/>

Houillier C, Dureau S, Taillandier L, et al. Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients Age 60 Years and Younger: Long-Term Results of the Randomized Phase II PRECIS Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(32):3692-3698. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35834762/>

Hoang-Xuan K, Deckert M, Ferreri AJM, et.al. European Association of Neuro-Oncology (EANO) guidelines for treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Neuro Oncol.* 2023 Jan 5;25(1):37-53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35953526/>

Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, et al. Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):216-228. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30630772/>



Chamuleau MED, Stenner F, Chitu DA, et al. R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R in patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma (HOVON/SAKK): final results of a multicentre, phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol.* 2023;10(12): e966-e975. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37922925/>

Oosten LEM, Chamuleau MED, Thielen FW, et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. *Ann Hematol.* 2018;97(2):255-266. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29209924/>

Kim SJ, Oh SY, Hong JY, et al. When do we need central nervous system prophylaxis in patients with extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type?. *Ann Oncol.* 2010;21(5):1058-1063. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19850636/>

Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood.* 2004;103 (12):4416-4423. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14976046/>

Zaletel Zdravec L, et al. Priporočila za sledenje poznih posledic po zdravljenju raka v otroštvu, adolescenci in mladi odrasli dob, Onkološki inštitut Ljubljana, 2023. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_za_sledenje_poznih_posledic_po_zdravljenju_raka_v_otrostvu_adolescenci_in_mladi_odrasli_dobi_2023.pdf

The background features several abstract, light grey shapes. On the left, a large, curved shape sweeps upwards. In the center-right, there is a vertical oval. At the bottom, there are two triangular shapes pointing upwards, one on the left and one on the right.

Priporočila in klinične poti so dosegljivi
na spletni strani Onkološkega inštituta

<https://www.onko-i.si/priporocila>

<https://www.onko-i.si/klinicne-poti>