

Smernice za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi

Avtor in urednik:

Barbara Jezeršek Novaković

Tim za maligne limfome na Onkološkem inštitutu Ljubljana:

Marta Dremelj

Gorana Gašljević

Monika Jagodic

Janez Jančar

Barbara Jezeršek Novaković

Tanja Južnič Šetina

Veronika Kloboves Prevodnik

Gregor Kos

Radka Tomšič

Marjeta Vovk

Lorna Zadavec Zaletel

1. UVOD

Maligni limfomi 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:

- Hodgkinovo bolezen oz. Hodgkinov limfom (HL)
- NeHodgkinove limfome (NHL)

Maligni limfomi predstavljajo približno 2.5% do 5% vseh malignomov. Nekoliko pogosteje se pojavljajo pri moških. Incidenca NHL variira od 3.7 do 15.5/100000, incidenca HL pa od 0.4 do 3.7/100000 glede na geografsko razporeditev. 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 približno 450 bolnikov z novoodkritimi limfoidnimi neoplazmami, incidenca zbolevanja narašča (predvsem NHL).

Etiologija ostaja neznan 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 punkcijo 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 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 2008)

Nezreli limfomi B

- Limfoblastni limfom B/levkemija B, brez drugih oznak
- Limfoblastni limfom B/levkemija B z rekurentnimi citogenetskimi anomalijami

Periferni limfomi B

- Kronična limfatična levkemija B/drobnocelični limfocitni limfom
- Prolimfocitna levkemija B

- Limfoplazmacitni limfom/limfoplazmacitni limfom s prizadetostjo kostnega mozga in monoklonalnim paraproteinom IgM
- Bolezni težkih verig
- Dlakastocelična levkemija
- Splenični limfom/levkemija, neklasificiran
- Ekstranodalni limfom marginalne cone/MALTom
- Splenični limfom marginalne cone
- Nodalni limfom marginalne cone
- Monoklonska gamapatija neznanega pomena
- Multipli mielom
- Plazmocitom (solitarni in ekstraosalni)
- Bolezni odlaganja monoklonskih imunoglobulinov
- Osteosklerotični mielom
- Folikularni limfom (nizke stopnje malignosti in visoke stopnje malignosti)
- Primarni kožni limfom folikularnih centrov
- Limfom plaščnih celic
- Difuzni velikocelični limfom B, brez drugih oznak
- Velikocelični limfom B s presežkom limfocitov T
- Plazmablastni limfom
- ALK pozitivni velikocelični limfom B
- Primarni difuzni velikocelični limfom B centralnega živčevja
- Primarni kožni difuzni velikocelični limfom B noge
- EBV pozitivni difuzni velikocelični limfom B starejših
- Difuzni velikocelični limfom B povezan s kroničnim vnetjem
- Primarni mediastinalni (timični) velikocelični limfom B
- Intravaskularni velikocelični limfom B
- Primarni efuzijski limfom
- Velikocelični limfom B, tip limfoidne granulomatoze
- Velikocelični limfom B, ki vznikne iz multicentrične Castlemanove bolezni
- Neklasificiran limfom B, mejni primer med difuznim velikoceličnim limfomom B in Burkittovim limfomom
- Neklasificiran limfom B, mejni primer med difuznim velikoceličnim limfomom B in klasičnim Hodgkinovim limfomom
- Burkittov limfom/levkemija

Nezreli limfomi T

- Limfoblastni limfom T/levkemija T

Zreli (periferni) limfomi T/NK

- Levkemični
 - Prolimfocitna levkemija T
 - Levkemija velikih granuliranih limfocitov T
 - Kronične limfoproliferativne bolezni celic NK
 - Agresivna levkemija celic NK
 - Limfom T odraslih/levkemija T odraslih (HTLV-1 pozit.)
- Ekstranodalni

- Ekstranodalni limfom NK/T, nazalni
 - Limfom T z enteropatijo
 - Hepatosplenični gama delta limfom T
 - Podkožni panikulitisu podoben limfom T
 - Fungoidna mikoza
 - Sezaryjev sindrom
 - Primarne kožne CD30 pozit. limfoproliferativne bolezni
 - Primarni kožni anaplastični velikocelični limfom
 - Limfomatoidna papuloza
 - Primarni kožni periferni limfomi T, redki tipi
 - EBV pozitivne T celične limfoproliferativne bolezni otroške dobe
- Nodalni
- Periferni limfom T, brez drugih oznak
 - Angioimunoblastni limfom T
 - Anaplastični velikocelični limfom, ALK pozitiven
 - Anaplastični velikocelični limfom, ALK negativen

Hodgkinov limfom/bolezen

- Nodularna oblika limfocitne predominance
- Klasični Hodgkinov limfom/bolezen
 - Z limfociti bogati tip
 - Mešanocelični tip
 - Tip nodularne skleroze
 - Tip limfocitne deplecije

Neklasificirani limfomi

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;

nekatero mikrobiološke preiskave (serološke preiskave za hepatitis B, C, HIV);

beta 2 mikroglobulin (*stopnja konsenza 2*);

po potrebi imunofenotipizacija limfocitov periferne krvi*

3.2. Slikovne preiskave:

rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah (po mednarodnih standardih je obvezna računalniško tomografska preiskava s kontrastom in brez njega z rezi v 1 cm razmikih);

rentgenogram obnosnih votlin;

ultrazvočna preiskava trebuha (po mednarodnih standardih je obvezna računalniško tomografska preiskava s kontrastom in brez njega z rezi v 1 cm razmikih);

po potrebi ultrazvočna preiskava perifernih bezgavk;

po potrebi skeletna diagnostika *;

3.3. Izotopne preiskave:

scintigrafija telesa z galijem * (*stopnja konsenza 2 pri agresivnih NHL*);

scintigrafija skeleta *;

pozitronska emisijska tomografija*;

3.4. Citološke in histološke preiskave vzorcev bezgavk (obvezna je histološka preiskava celotne bezgavke) oz. obolelih organov ter vzorca kostnega mozga; imunofenotipizacija limfoidnih celic kostnega mozga*

3.5. Molekularno biološke preiskave*

določanje translokacije 14/18 pri folikularnem limfomu in določanje translokacije 11/14 pri limfomu plaščnih celic iz punktata kostnega mozga ali izjemoma iz periferne krvi;

citogenetske preiskave (metodologija FISH) pri bolnikih s KLL/drobnoceličnim limfocitnim limfomom pod 60 let – ob levkocitozi v periferni krvi iz periferne krvi, sicer iz punktata kostnega mozga;

3.6. Pregled pri otologu;

3.7. Endoskopske preiskave glede na lokalizacijo bolezni:

gastro-, entero-, kolonoskopija;

epifaringoskopija;

sinusoskopija;

bronhoskopija;

mediastinoskopija;

endoskopski ultrazvok.*

* preiskava indicirana glede na lokalizacijo in tip bolezni

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

Določitev **kliničnega stadija bolezni:**

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

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

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

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

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 (difuzni velikocelični B limfom, primarni mediastinalni, velikocelični anaplastični, velikocelični B limfom s presežkom T limfocitov) določimo ob uvedbi prvega zdravljenja mednarodni prognostični indeks – t.j. **IPI** – pri mlajših od 60 let IPI za bolnike pod 60 let, pri starejših IPI ne glede na starost. Zaenkrat IPI samo beležimo v bazo podatkov in ne vpliva na izbor zdravljenja.

Pri vseh bolnikih s folikularnim limfomom določimo prognostični indeks **FLIPI** ob uvedbi zdravljenja (beležimo v bazo podatkov).

Indikacije za PET-CT preiskave:

- v sklopu preiskav za zamejitev boleznih pri vseh bolnikih s prvo prezentacijo Hodgkinovega limfoma (vključuje diagnostični CT)
- v sklopu preiskav za zamejitev boleznih pri vseh bolnikih s ponovitvijo Hodgkinovega limfoma
- za oceno učinka zdravljenja po 8. ciklusu kemoterapije pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija III in IV (prvo zdravljenje)
- za oceno učinka zdravljenja po zaključku konvencionalne/visokodozne terapije pri bolnikih s ponovitvijo Hodgkinovega limfoma
- v sklopu preiskav za zamejitev boleznih pri vseh bolnikih s prvo prezentacijo velikoceličnega B mediastinalnega limfoma (vključuje diagnostični CT)
- za oceno učinka zdravljenja vseh stadijev velikoceličnega B mediastinalnega limfoma po zaključku kemoterapije
- za oceno vitalnosti ostanka po zaključeni kemoterapiji pri bolnikih z agresivnimi ne-Hodgkinovimi limfomi (če ostanka ni možno oceniti z drugimi preiskavami)

PET-CT preiskava za oceno učinka zdravljenja pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija I in II (prvo zdravljenje) ni indicirana – evaluacijo opravimo samo s CT preiskavo ali UZ preiskavo (glede na primarne lokalizacije limfoma).

4. SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z MALIGNIM LIMFOMOM

4.1.1. Bolnik z NeHodgkinovim limfomom – splošna priporočila

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

Klinični stadij I ali II

operacija in/ali obsevanje (*stopnja konsenza 2 za lokoregionalno obsevanje*)

Klinični stadij III ali IV

opazovanje - dokler je bolezen stabilna
monokemoterapija (klorambucil, fludarabin)
polikemoterapija brez antraciklinov (COP, FC)
polikemoterapija z antraciklini (CHOP, FM)
imunoterapija + kemoterapija (rituksimab + kemoterapija)
obsevanje (npr. ostanka bolezni ali večjih tumorskih mas)

- **Agresivni limfomi**

- Burkitt-ovi limfomi, Burkittovemu podobni 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 ± obsevanje

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

CHOP ± obsevanje

- limfomi plaščnih celic, periferni T celični limfomi

CHOP ± obsevanje*

*začetna terapija je lahko tudi manj agresivna (COP, klorambucil, obsevanje,..), v primeru neuspeha CHOP

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

4.1.2. Prvo zdravljenje pri posameznih podtipih NHL

4.1.2.1. KLL/drobnocelični limfocitni limfom

- Bolniki stadija III ali IV mlajši od 60 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni), ki potrebujejo zdravljenje – 6 do 8 x R-FC, individualno se lahko odločimo za R-FM
 - Če po R-FC ali R-FM dosežemo popolno remisijo - opazovanje
 - Če po R-FC ali R-FM dosežemo delno remisijo - pretehtati zdravljenje z alemtuzumabom
 - Če je bolezen rezistentna na R-FC ali R-FM - alemtuzumab ob prevladujoči lokalizaciji bolezni v kostnem mozgu oziroma visoka doza metilprednisolona ob prevladujoči lokalizaciji v perifernih bezgavkah (bezgavke večje od 5 cm)
 - Visokodozna terapija (in alogena presaditev PKMC) le individualno
 - Na osnovi opravljenih citogenetskih preiskav opredelimo prognozično neugodne bolnike. Pri teh je indicirano zdravljenje z alemtuzumabom že v prvi liniji (zlasti pri del17p). Zdravljenja pa ne uvajamo pri asimptomatskih bolnikih, temveč se zanj odločimo ob natančnem sledenju bolnika (simptomatski bolnik, levkocitoza najmanj $80 \times 10^9/l$, podvojitvev števila limfocitov v manj kot 6 mesecih,..).
- Bolniki stadija III ali IV starejši od 60 let, ki potrebujejo zdravljenje – klorambucil oziroma fludarabin v monoterapiji ali kombinacija R-klorambucil oziroma R-F

4.1.2.2. Marginalnocelični limfom

- Bolniki stadija III ali IV, ki potrebujejo zdravljenje – klorambucil ali COP in RT ostanka, v primeru nezadostnega odgovora R-CHOP
- Bolniki stadija I in II – operacija in/ali RT

4.1.2.3. Folikularni limfom nizke stopnje malignosti

- Bolniki stadija III in IV mlajši od 60 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni), ki potrebujejo zdravljenje – 6 x R-CHOP, če je dosežena delna ali popolna remisija (za primer molekularne popolne remisije glej spodaj) sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom (začetek 8 do 12 tednov po zadnjem R-CHOP, aplikacija vsake 3 mesece do skupno 2 let ali do progressa), nato spremljanje
 - V primeru večjega lokaliziranega ostanka po 6. R-CHOP – RT ostanka, nato vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
 - Visokodozno zdravljenje v sklopu prvega zdravljenja – takšno odločitev sprejmemo na limfomskem konziliju individualno (kandidati so bolniki z visokim FLIPI-jem ali v skladu z drugim mnenjem) – visokodozna terapija po 6. R-CHOP, sledi konsolidacija z rituksimabom, kot je navedeno spodaj
 - Če bolnik želi manj agresivno prvo zdravljenje - klorambucil ali COP in v primeru nezadostnega odgovora R-CHOP, temu sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
- Če je pri bolnikih dosežena molekularna popolna remisija (opredeljena na osnovi sledenja translokacije 14/18) po 6. R-CHOP – le spremljanje
- Bolniki stadija III in IV starejši od 60 let, ki potrebujejo zdravljenje – klorambucil ali COP in v primeru nezadostnega odgovora R-CHOP, temu sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom

- Bolniki stadija I in II – operacija in/ali RT

Opombe:

Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom je predvideno le pri tistih bolnikih, ki so prejeli R-CHOP in je bila dosežena vsaj delna remisija. Pri tistih, ki niso prejeli rituksimaba v prvem zdravljenju, je odločitev o vzdrževalnem zdravljenju individualna po sklepu limfomskega konzilija.

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

4.1.2.4. Limfom plaščnih celic

- Bolniki stadija III in IV mlajši od 60 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni), ki potrebujejo zdravljenje - 8 x R-CHOP
 - Tisti, ki ne dosežejo popolne remisije, a izpolnjujejo kriterije za visokodozno terapijo – visokodozna terapija (visokodozni ciklofosamid in TBI), purging z rituksimabom
 - Tisti, ki ne dosežejo popolne remisije, a ne izpolnjujejo kriterijev za visokodozno terapijo – RT ostanka, temu eventuelno sledi visokodozna terapija
 - Tisti, ki dosežejo popolno remisijo, a pri njih ni možno spremljati molekularne remisije, individualen dogovor o visokodozni terapiji na limfomskem konziliju (glede na rizične dejavnike)
 - Tisti, ki dosežejo molekularno popolno remisijo (vkolikor jo je možno spremljati glede na translokacijo 11/14) – spremljanje
 - Če se bolnik ne odloči za visokodozno terapijo v prvem zdravljenju - klorambucil ali COP in v primeru nezadostnega odgovora R-CHOP
- Bolniki stadija III in IV starejši od 60 let, ki potrebujejo zdravljenje – klorambucil ali COP in v primeru nezadostnega odgovora R-CHOP
- Bolniki stadija I in II – operacija in/ali RT

4.1.2.5. Difuzni velikocelični B in folikularni limfom visoke stopnje malignosti (CD20 pozitivni)

- Stadija III in IV - 8 x R-CHOP in RT ostanka
- Stadij II - 6 x R-CHOP in RT ostanka
- Stadija II.X in I.X (X pomeni maso večjo od 10 cm v premeru ali velik mediastinum) - 6 do 8 x R-CHOP in RT ostanka
 - Če je po 4. ciklusu dosežena popolna remisija - 6 x R-CHOP brez RT
 - Če je po 4. ciklusu dosežena delna remisija - 8x R-CHOP in RT ostanka
- Stadij I - 6 x CHOP in RT ostanka; če pa je po 3. ciklusu dosežena popolna remisija - le 3 x CHOP in RT prizadete regije
- Pri izbiri prvega zdravljenja upoštevati starost in performance status

4.1.2.6. Velikocelični B mediastinalni CD20 pozitivni limfom

- Stadija III in IV - 6 x R-ACVBP in RT ostanka

- Stadij II - 4 x R-ACVBP in RT ostanka
- Stadija II.X in I.X (X pomeni maso večjo od 10 cm v premeru ali velik mediastinum) - 4 do 6 x R-ACVBP in RT ostanka
 - Opravimo RTG p.c. po vsakem drugem ciklusu, če je odgovor po 4. ciklusu boljši kot po 2. ciklusu - 6 x R-ACVBP in RT ostanka
 - Če je odgovor po 4. ciklusu enak kot po 2. ciklusu - 4 x R-ACVBP in RT ostanka
- Stadij I - 4 x ACVBP in RT ostanka

4.1.2.7. Burkittov limfom

- Vsi stadiji (definicije stadijev v BFM protokolu) po BFM protokolu – število ciklusov je definirano v protokolu
- Če po prvih dveh ciklikih po shemi BFM ne dosežemo popolnega odgovora – nadaljuje z BFM protokolom, vendar priključimo rituksimab (število ciklusov ostane kot je definirano po protokolu – skupno 4 ali 6)
- Tudi pri shemah z visoko dozo MTX ostajajo intratekalne aplikacije citostatikov ob vsakem ciklusu)

4.1.2.8. Velikocelični anaplastični limfom

- Stadija III in IV - 6 x ACVBP in RT ostanka
- 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
- Stadija I in II – 4 x ACVBP in RT ostanka

4.1.2.9. Primarni limfomi CŽS (vključujejo lokalizacije limfoma v možganovini ali na meningah)

- Za bolnike mlajše od 60 let - shema, ki vključuje visoko dozo metotreksata 5 g/m² 1.dan, citozin arabinozid 3 g/m² na 12 ur 4. in 5.dan, deksametazon kot pri BFM
- Za bolnike starejše od 60 let shema, ki vključuje visoko dozo metotreksata 5 g/m² 1.dan, karmustin 60 mg/m² 1.dan in prokarbazin 80 mg/m² 1. do 7. dan ter deksametazon kot pri BFM
 - Če gre za adjuvantno terapijo – 3 ciklusi
 - Če gre za zdravljenje – po 3. ciklusu opravimo CT glave in v primeru delne remisije bolnik dobi skupno 6 ciklusov ter zaključí z RT
 - Če je po 3. ciklusu le stagnacija – takoj RT (tudi pri bolnikih starejših od 60 let)
- Intratekalne aplikacije citostatikov le, če je likvor citološko pozitiven
- RT glede na starost (meja je 60 let – načeloma pod 60 let RT, nad 60 let brez RT) in odgovor na citostatsko zdravljenje
- Rituksimab le v primeru, če ima bolnik generaliziran limfom tudi izven CŽS

4.1.2.10. 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.

4.2. Bolnik s Hodgkinovim limfomom

- Klinični stadij I ali II brez neugodnih napovednih dejavnikov
3 x ABVD in obsevanje prizadetih regij (doza 20 Gy v primeru popolne remisije po kemoterapiji in 30 Gy v primeru delne remisije)
- Klinični stadij I ali II z neugodnimi napovednimi dejavniki
4 x ABVD in obsevanje prizadetih regij (doza 20 Gy v primeru popolne remisije po kemoterapiji in 30 Gy v primeru delne remisije)
- Klinični stadij III ali IV
8 x BEACOPP (4 x eskalirani in 4 x bazalni) pri bolnikih pod 60 let, 8 x ABVD pri bolnikih nad 60 let, pri mlajših pa ABVD le v primeru, če bolnik ni sposoben za BEACOPP (npr. zaradi arterijske hipertenzije, KOPB, sladkorne bolezni,..) ali ima objektivne razloge za terapijo ABVD (želi opravljati delo med citostatskim zdravljenjem, skrbi za majhnega otroka...), sledi obsevanje ostanka (določen s PET)

Opombe:

Neugodni napovedni dejavniki (po GHSG) so: 3 ali več prizadetih področij (areas), velik mediastinum, SR nad 50 pri A in nad 30 pri B. Ekstranodalne lokalizacije ne upoštevamo kot neugoden napovedni dejavnik.

Vse mlajše bolnike napotimo na krioprezervacijo sperme, mlajše bolnice napotimo na zamrzitev jajčnih celic, če je to časovno izvedljivo in le takrat, ko obstaja možnost, da bodo zdravljene z obsevanjem iliako-ingvinalnih regij.

V shemi BEACOPP skrajšamo trajanje terapije s kortikosteroidom na prvih 8 dni.

V primeru nevtropenij ob eskaliranem BEACOPP-u znižujemo odmerke citostatikov v skladu s protokolom GHSG. V primeru, da pride pri takšnem bolniku dvakrat do febrilne nevtropenije, zamenjamo BEACOPP za ABVD.

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 (*stopnja konsenza 3 za ponovno biopsijo ostanka bolezni pri agresivnih limfomih po zaljučenem primarnem zdravljenju*).

4.3. Visokodozna terapija in presaditev kostnega mozga/perifernih 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 perifernih matičnih celic ali kostnega mozga:**

4.3.1. NeHodgkinovi limfomi

- **Difuzni velikocelični B celični limfom in variante (velikocelični B limfom s presežkom T limfocitov, primarni mediastinalni B celični limfom)**
Anaplastični velikocelični limfom – vsi tipi
 1. Izjemoma utrditev prvega popolnega ali delnega odgovora pri velikem tveganju za ponovitve – dva ali več neugodnih napovednih dejavnikov (mednarodni prognostični indeks za bolnike do 60 let)
 2. Prvi ali drugi kemosenzitivni relaps
 3. Na prvo zdravljenje neodzivna bolezen
- **B limfoblastni, Burkittov limfom**
 1. Utrditev popolnega odgovora ali delnega odgovora v primeru neugodnih napovednih dejavnikov: prizadetost centralnega živčnega sistema, kostnega mozga in/ali povišana koncentracija LDH (*stopnja konsenza 3*)
- **T limfoblastni limfom**
 1. Prva ponovitev bolezn, odzivna na kemoterapijo drugega reda
- **Limfom plaščnih celic**
 1. Po doseženem delnem (minimalna rezidualna bolezen!) ali popolnem odgovoru na prvo ali izjemoma drugo kemoterapijo pri mlajših bolnikih
- **Folikularni limfom**
 1. Po doseženem delnem (minimalna rezidualna bolezen!) ali popolnem odgovoru na drugo kemoterapijo pri mlajših bolnikih (*stopnja konsenza 2 za bolnike, ki dosežejo manj kot delni odgovor*)

4.3.2. Hodgkinov limfom

1. Na prvo zdravljenje neodzivna bolezen (progres med prvim zdravljenjem ali prehodni odgovor, ki traja manj kot tri mesece po zaključenem zdravljenju)
2. Prvi zgodnji kemosenzitivni relaps (manj kot eno leto po zaključenem zdravljenju)
3. Pozni relapsi

Odločitev za visokodozno terapijo mora biti za vsakega bolnika individualna!

5. DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PONOVI TVAMI MALIGNIH LIMFOMOV

Letno ugotovimo ponovitev bolezn pri približno 100 bolnikih, ki so bili pred tem že zdravljeni. Verjetnost ponovitve bolezn 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 bolezn. Z rutinskimi ultrazvočnimi preiskavami trebuha lahko ugotovimo do **50%** vseh ponovitev.

5.1.1. Smernice zdravljenja ponovitev NeHodgkinovih limfomov – splošna priporočila

- **Indolentni limfomi in kronične levkemije**

kemoterapija po shemah:

klorambucil ± kortikosteroid,
COP,
CHOP,
FC,
FM,
VACPE,
VIM,
ali imunoterapija (rituksimab) ± kemoterapija.

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).

- **Agresivni NeHodgkinovi limfomi**

kemoterapija po shemah:

VIM,
CBVPP,
VACPE,
DHAP,
DICEP,
ev. reindukcija BFM protokola,
gemcitabin,
salvage kemoterapija po shemi GHSG (2 x DHAP, HD ciklofosfamid, HD MTX, HD etopozid),
ali imunoterapija (rituksimab) + kemoterapija.

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).

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

5.1.2. Zdravljenje ponovitev pri posameznih podtipih NHL

5.1.2.1. Folikularni limfom nizke stopnje malignosti

- Bolniki do 60 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni)
 - R-CHOP do izpolnjene doze antraciklinov, sledi R-FC (skupno 6 do 8 ciklov) in visokodozna terapija (kondicioniranje z visokodoznim

ciklofosfamidom in TBI) – kolekcijo PKMC opravimo že pred uvedbo FC, če je infiltracija kostnega mozga manj kot 20%

- Bolniki nad 60 let
 - R-CHOP ali druga kombinacija kemoimunoterapije, če rituksimaba še niso prejeli, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
 - Bolniki, ki so že prejeli kemoimunoterapijo v enem od predhodnih zdravljenj in se je bolezen ponovila prej kot v enem letu, kemoterapija glede na doseganje zdravljenja, če je dosežena dobra delna ali popolna remisija sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
 - V primeru ponovitve po R-CHOP in če bolnik izpolnjuje kriterije – zevalin (2. ponovitev bolezni)

Opombe:

Predpogoj za visokodozno terapijo je ostanek manj kot 2 do 4 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, ki bodo zdravljeni z visokodozno terapijo, bodo prejeli 8 x R kot konsolidacijo (2 meseca in 6 mesecev po visokodozni terapiji po 4 aplikacije).

5.1.2.2. Limfom plaščnih celic

- Bolniki do 60 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni)
 - Kemoterapija glede na doseganje zdravljenja (!ponovitev po visokodozni terapiji), sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom, če je dosežena dobra delna ali popolna remisija
- Bolniki nad 60 let
 - R-CHOP ali druga kombinacija kemoimunoterapije, če rituksimaba še niso prejeli, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom, če je dosežena dobra delna ali popolna remisija
 - Bolniki, ki so že prejeli kemoimunoterapijo v enem od predhodnih zdravljenj in se je bolezen ponovila prej kot v enem letu, kemoterapija glede na doseganje zdravljenja, če je dosežena dobra delna ali popolna remisija sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom

5.1.2.3. Ostali agresivni CD20 pozitivni limfomi

- Rituksimab ob prvi ponovitvi agresivnega CD20 pozitivnega limfoma, če bolnik še ni dobil rituksimaba v sklopu prvega zdravljenja oziroma, če je remisija po predhodni kemoimunoterapiji trajala več kot eno leto
- V kombinaciji s CHOP (če to dopušča predhodno zdravljenje) ali z drugo citostatsko shemo za ponovitve agresivnega limfoma (VIM, CBVPP, DHAP, salvage kemoterapija po shemi GHSG)
- Po doseženem popolnem ali dobrem delnem odgovoru in če izpolnjuje kriterije za visokodozno terapijo – visokodozna terapija (kondicioniranje z BEAM ali CBV), purging z rituksimabom

Opombe:

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

Izbira salvage 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 kemosenzitivna na salvage terapijo), zgodnjih relapsov in poznih relapsov do 3 let po primarnem zdravljenju.

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

5.2.1. Smernice zdravljenja ponovitev Hodgkinovega limfoma – splošna priporočila

kemoterapija po shemah:

ABVD,
COPP,
MOPP/ABV,
ChlVPP,
VIM,
DICEP,
gemcitabin,
salvage kemoterapija po shemi GHSG (2 x DHAP, HD ciklofosfamid, HD MTX, HD etopozid),
ali izjemoma imunoterapija (rituksimab) + kemoterapija*.

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

Izbir 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).

5.2.2. Zdravljenje ponovitev Hodgkinovega limfoma glede na čas ponovitve

- Primarno rezistentni – salvage kemoterapija po shemi GHSG – če doseženo vsaj delni odgovor sledi visokodozna terapija (BEAM) z avtologno presaditvijo PKMC
- Zgodnji relapsi – salvage kemoterapija po shemi GHSG – če doseženo vsaj delni odgovor sledi visokodozna terapija z avtologno presaditvijo 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 – salvage kemoterapija kot pri bolnikih nad 60 let in RT mest ponovitve
Pri bolnikih, ki so bili že primarno zdravljeni s kemoterapijo in imajo relaps v obsevanem področju – salvage kemoterapija kot pri bolnikih nad 60 let, sledi PET
 - Če je dosežena popolna remisija – opazovanje

- Če je dosežena delna remisija – visokodozna terapija z avtologno presaditvijo PKMC (kolekcija PKMC z Endoksanom, kondicioniranje z BEAM)
- V primeru X bolezni ob relapsu – po salvage kemoterapiji le RT (če je ta glede na predhodno zdravljenje izvedljiva), sicer visokodozna terapija
- Relapsi pri bolnikih nad 60 let - shema, ki vključuje antracikline do izpolnjene doze antraciklinov (ABVD ali BEACOPP), nato ChlVPP ali DHAP

Opombe:

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

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

6. SLEDENJE BOLNIKOV

6.1. Pogostnost kontrol in preiskave ob kontrolah

- **Agresivni NeHodgkinovi limfomi, Hodgkinov limfom**
 - Prvi dve leti:
kontrolni klinični pregled,
osnovne laboratorijske preiskave,
rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah (občasno računalniška tomografija prsnega koša)
in ultrazvočna preiskava trebuha v **štirimesečnih razmikih**, pri veliki verjetnosti za zgodnejšo ponovitev bolezni je potrebna prva kontrola že po dveh mesecih.
 - Tretje in četrto leto:
kontrolni pregled in omenjene preiskave v **šestmesečnih razmikih**.
 - Peto leto:
kontrolni pregled in omenjene preiskave **enkrat letno**.
- **Indolentni limfomi in kronične levkemije**
 - Pri majhni verjetnosti za napredovanje bolezni:
kontrolni pregled,
osnovne preiskave krvi,
rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah
in ultrazvočna preiskava trebuha v **štiri- do šestmesečnih razmikih**.
 - Pri bolnikih z obsežno boleznijo, pri katerih pa uvedba zdravljenja še ni potrebna:
sprva kontrole v **dvomesečnih razmikih**, nato glede na dinamiko bolezni.

6.2. Trajanje sledenja v ustanovi, ki je specializirana za obravnavo limfomskih bolnikov

- **Agresivni NeHodgkinovi limfomi, Hodgkinov limfom**
 - Prvih pet let v omenjeni ustanovi, nato pri izbranem zdravniku po priporočilih tima za limfome.
- **Indolentni limfomi in kronične levkemije**
 - Doživljenjsko v omenjeni ustanovi, po presoji lahko tudi pri izbranem zdravniku (velja za bolnike v dolgotrajni remisiji).

6.3. 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. Enkrat letno naj bi bolniki opravili tudi ultrazvočno preiskavo trebuha in enkrat na dve leti rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah (10 let po uspešnem zdravljenju limfoma pa naj bi te preiskave opravili le v primeru simptomov in težav).

Pri bolnikih, ki so imeli obsevanje vratu, je zaradi možnosti nastanka hipotiroze potrebna letna kontrola ščitničnih hormonov (vključno s tiroglobulinom) in ultrazvočna preiskava vratu (zaradi večje možnosti nastanka sekundarnih rakov na vratu, predvsem karcinoma ščitnice). Pri bolnicah, ki so imele obsevanje medpljučja in/ali pazduh, zaradi večjega rizika razvoja sekundarnega raka dojke priporočamo skrbno samopregledovanje dojke enkrat mesečno (po vsaki menstruaciji), izhodiščno mamografijo po 30. letu starosti (oz. najmanj 7 let po končanem zdravljenju) in nato v 1-2 letnih razmikih (ev. izmenjaje z magnetno-resonančno preiskavo dojke oz. ultrazvočno preiskavo dojke), ter redne klinične preglede dojke pri osebem zdravniku ali ginekologu. Bolniki, ki so imeli obsevanje medpljučja, so bolj ogroženi za nastanek sekundarnega raka pljuč, zato jim odsvetujemo kajenje, potrebni pa so obdobjni pregledi pljuč z rentgenogramom prsnih organov (na 1-2 leti v primeru, da bolnik kadi). Pri bolnikih, ki so imeli obsevanje trebuha, priporočamo zaradi večje možnosti nastanka solidnih rakov v trebuhu ultrazvočno preiskavo trebuha vsako leto.

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 obremenitvenim testiranjem in ultrazvočno preiskavo srca (v 5 letnih časovnih 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, ev. koloskopija), ter pregled pri otorinolaringologu zaradi možnosti ponovitve bolezni v predelu prebavil ali v ORL regiji.

6.4. Verjetnost ponovitve bolezni

- **Indolentni limfomi in kronične levkemije**

Bolezen pri več kot 95% bolnikov odkrijemo, ko je že razširjena (klinični stadij III ali IV). Pri teh bolnikih ne pričakujemo ozdravitve, potek bolezni je zelo 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.

LITERATURA

Canellos GP, Lister TA, Sklar JL, eds. The lymphomas. 2nd edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2006.

DeVita VTJr, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Helmann, and Rosenberg's Cancer. Principles and Practice of Oncology. 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008.

Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., et al.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.

Reference za citostatske sheme:

Klorambucil

Kimby et al, Ann Oncol 1994; 5 (Suppl 2): S67-S71.

Dimopoulos and Alexanian, Blood 1994; 83: 1452-1459.

Dimopoulos et al, J Clin Oncol 1994; 12: 2694-2698.

Dimopoulos et al. Ann Oncol 1994; 5: 288-289.

Fludarabin

Piro, Ann Oncol 1996; 7 (Suppl 6): S41-S47.
Dimopoulos and Alexanian, Blood 1994; 83: 1452-1459.
Dimopoulos et al, J Clin Oncol 1994; 12: 2694-2698.
Dimopoulos et al. Ann Oncol 1994; 5: 288-289.

FC (fludarabin, ciklofosamid)

Frewin et al, Br J Haematol 1999; 104: 612-613.
Lazzarino et al, Ann Oncol 1999; 10: 59-64.

COP (ciklofosamid, vinkristin, kortikosteroid)

Heim et al, Onkologie 1987; 10: 345-348.
Bagley et al, Ann Intern Med 1972; 76: 227-234.
Modificirana shema v skladu s protokolom EORTC 20921.

FM (fludarabin, mitoksantron)

McLaughlin et al, J Clin Oncol 1996; 14: 1262-1268.

CHOP (ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, kortikosteroid)

Fisher et al, Ann Oncol 1994, 5 (Suppl 2): 91-95.
Fisher et al, N Engl J Med 1993; 328: 1002-1006.

BFM (različne sheme, ki vključujejo številne različne citostatike)

Reiter et al, Blood 1994; 84: 3122-3133.
Reiter et al, Blood 1992; 80: 2471-2478.
Bührer et al, Blood 1994; 83: 3468-3472.

ACVBP (doksorubicin, ciklofosamid, vinkristin, bleomicin, kortikosteroid)

Coiffier et al, Ann Oncol 1995; 6: 211-217.
Mounier et al, Cancer 1998; 82: 1952-1962.

ABVD (doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin)

Bonadonna et al, Ann Intern Med 1986; 104: 739-746.
Bonadonna and Santoro, Cancer Treat Rev 1982; 9: 21-35.

BEACOPP (bleomicin, etopozid, doksorubicin, ciklofosamid, vinkristin, prokarbazin, kortikosteroid)

Diehl et al, J Clin Oncol 1998; 16: 3810-3821.
Diehl et al, Ann Oncol 1998; 9 (Suppl 5): S67-S71.

VIM (etopozid, ifosfamid, metotreksat)

Nowrousian et al, Acta Oncol 1989; 28: 495-500.
Nowrousian et al, Ann Oncol 1991; 2 (Suppl 1): 25-30.

VACPE (vinkristin, doksorubicin, ciklofosamid, etopozid, kortikosteroid)

Karakas et al, Leuk Lymphoma 1996; 24: 121-129.

DHAP (citozin arabinozid, cisplatin, kortikosteroid)

Guglielmi et al, J Clin Oncol 1998; 16: 3264-3269.
Philip et al, N Engl J Med 1995; 333: 1540-1545.

DICEP (ciklofosamid, etopozid, cisplatin)

Stewart et al, Bone Marrow Transplant 1999; 23: 111-117.
Stewart et al, Bone Marrow Transplant 2000; 26: 383-388.

Gemcitabin

Tesch et al, Blood 1997; 90: 339-343.

MOPP (metkloretamin, vinkristin, prokarbazin, kortikosteroid)

DeVita et al, Ann Intern Med 1970; 73: 881-885.
DeVita et al, Ann Intern Med 1980; 92: 587-595.

MOPP/ABV (metkloretamin, vinkristin, prokarbazin, kortikosteroid, doksorubicin, bleomicin, vinblastin)

Glick et al, J Clin Oncol 1998; 16: 19-26.

Klimo and Connors, J Clin Oncol 1985; 3: 1174-1182.

ChIVPP (klorambucil, vinblastin, prokarbazin, kortikosteroid)

Vose et al, Am J Clin Oncol 1988; 11: 423-426.

Rituksimab

Czuczman et al, J Clin Oncol 1999; 17: 268-276.

McLaughlin et al, J Clin Oncol 1998; 16: 2825-2833.