

Smernice za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi

Avtor in urednik:

Barbara Jezeršek Novakovič

Tim za maligne limfome na Onkološkem inštitutu Ljubljana:

Gorana Gašljevič

Brigita Gregorič

Monika Jagodic

Barbara Jezeršek Novakovič

Tanja Južnič Šetina

Veronika Kloboves Prevodnik

Gregor Kos

Marija Skoblar Vidmar

Uroš Smrdel

Ana Lina Vodušek

Marjeta Vovk

Lorna Zadavec Zaletel

ONKOLOŠKI INŠTITUT
Ljubljana, januar 2015

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:

- 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 500 bolnikov z novoodkritimi limfoidnimi neoplazmami, incidenca zbolevanja narašča (predvsem NHL). Po podatkih Registra raka za Republiko Slovenijo je v letu 2011 zbolelo 560 bolnikov za zreli limfomi B in limfomi T, 20 bolnikov za akutnimi limfoblastnimi levkemijami/limfoblastnimi limfomi, , za HL je zbolelo 41 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 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 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 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
- Limfoplazmatični limfom vključno z Waldenstromovo makroglobulinemijo
- Bolezni težkih verig
- Dlakastocelična levkemija
- Splenični limfom B/levkemija B, neklasificiran
- Ekstranodalni limfom marginalne cone/MALTom
- Splenični limfom marginalne cone
- Nodalni limfom marginalne cone
- Multipli mielom
- Plazmocitom (solitarni in ekstraosalni)
- Bolezni odlaganja monoklonskih imunoglobulinov
- Osteosklerotični mielom (elementi sindroma POEMS)
- 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
 - Primarni kožni 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

- Nodularna oblika limfocitne predominance
- Klasični Hodgkinov limfom
 - 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:

računalniško tomografska preiskava vratu, prsnega koša in trebuha z medenico s kontrastom in brez njega z rezi v 0.5 do 1 cm razmikih* - je preiskava izbora za limfome, ki ne kopičijo fluorodeoksiglukoze – kronična limfatična levkemija/drobnocelični limfocitni limfom, limfomi marginalne cone, 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;

rentgenogram obnosnih votlin (po potrebi računalniško tomografska preiskava);

ultrazvočna preiskava trebuha;

po potrebi ultrazvočna preiskava perifernih bezgavk;

;

magnetno resonančna preiskava* (primarni limfomi CŽS);

po potrebi 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. Citopatološke 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;

določanje translokacije 11/18 pri MALT limfomu želodca iz biopsij želodca;

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 limfom B, primarni mediastinalni limfom B, anaplastični velikocelični limfom, velikocelični limfom B s presežkom limfocitov T) določimo ob uvedbi prvega zdravljenja mednarodni prognostični indeks – t.j. **IPI**.

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

Indikacije za PET-CT preiskave:

- v sklopu preiskav za zamejitev bolezni pri vseh bolnikih s prvo prezentacijo Hodgkinovega limfoma (vključuje diagnostični CT)
- v sklopu preiskav za zamejitev bolezni pri vseh bolnikih s prvo prezentacijo ostalih limfomov, ki kopičijo fluorodeoksiglukozo – difuznega velikoceličnega limfoma B, velikoceličnega B mediastinalnega limfoma, folikularnih limfomov vseh gradusov, limfoma plaščnih celic, perifernih limfomov T
- v sklopu preiskav za zamejitev bolezni pri vseh bolnikih s ponovitvijo Hodgkinovega limfoma

- za oceno učinka zdravljenja po 6. ali 8. ciklusu kemoterapije pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija III in IV (prvo zdravljenje, vključuje diagnostični CT), za oceno učinka zdravljenja vseh stadijev velikoceličnega B mediastinalnega limfoma in velikoceličnega limfoma B po zaključku kemoterapije
- za oceno vitalnosti ostanka po zaključeni kemoterapiji pri bolnikih z ostalimi limfomi, ki kopičijo fluorodeoksiglukozo (če ostanka ni možno oceniti z drugimi preiskavami)
- za oceno učinka zdravljenja po zaključku konvencionalne/visokodozne terapije pri bolnikih s ponovitvijo Hodgkinovega limfoma

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).

Pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom, ki imajo opravljeno izhodiščno PET-CT preiskavo, 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.

4. VLOGA CITOPATOLOŠKIH IN HISTOLOŠKIH PREISKAV V DIAGNOSTIKI MALIGNIH LIMFOMOV

4.1. Citopatološke preiskave

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

4.1.1. Namen citopatološke preiskave

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

- ugotoviti, ali gre za **reaktivno limfocitno proliferacijo** ali za **limfom** ter čimbolj natančno opredeliti, za katero **vrsto limfoma** gre;
- določiti **prognostične in prediktivne dejavnike**, ki so pomembni za načrtovanje zdravljenja;

- določiti **imunofenotipske in molekularne značilnosti limfomskih celic**, ki so pomembne za detekcijo minimalnega ostanka bolezni;
- skupaj s histološko preiskavo **opredeliti patološke procese** v kostnem mozgu.

4.1.1.1. Vloga citopatološke preiskave v primarni in sekundarni diagnostiki limfomov

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

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

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

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

4.1.1.2. 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 alemtuzimab. Določimo jo s kvantitativnimi pretočno citometričnimi meritvami.

➤ CD38 antigen

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

4.1.1.3. Določanje osnovnih imunofenotipskih in molekularnih lastnosti limfomskih celic

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

➤ Imunofenotip limfomskih celic

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

➤ Molekularne značilnosti limfomskih celic

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

4.1.1.4. Citološka preiskava kostnega mozga

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

4.1.2. Odvzem vzorcev za citopatološko preiskavo in spremna dokumentacija

Vzorci za citopatološko preiskavo so vzorci, ki jih 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 poleg razmazov za mikroskopski pregled napravil tudi suspenzijo celic, ki jo potrebujemo za imunofenotipske in molekularno biološke analize. Transport vzorca v laboratorij mora potekati v skladu z navodili za pošiljanje vzorcev v citopatološki laboratorij, ki jih opredeljuje Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati medicinski laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine (Ur. List RS, št. 64/2004). Na splošno velja, da je potrebno vzorce poslati v laboratorij čim prej in sicer še isti dan, ko je bil vzorec odvzet. Izjeme so le likvor, bronhoalveolarni izpirek in steklovina, ki jih moramo poslati v laboratorij takoj po odvzemu. Likvor moramo transportirati na ledu.

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

- podatke o identifikaciji bolnika;

- podatke o identifikaciji napotnega zdravnika;
- opis citološkega vzorca (vrsta vzorca, mesto in čas odvzema);
- povzetek anamneze;
- klinično diagnozo in problem/diferencialno diagnozo in morebitna druga specifična vprašanja;
- podatke o morebitnem predhodnem specifičnem zdravljenju (kemoterapiji, radioterapiji, imunoterapiji) ali stimulaciji hematopoeze z 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 odvajamo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo, takoj po odvzemu ob bolniku napravimo dva celična razmaza za pregled s svetlobnim mikroskopom. En razmaz posušimo na zraku za barvanje po metodi Giemsa ali May-Grünvald Giemsa, drug razmaz fiksiramo v Delaunayevem fiksativu za barvanje po metodi Papanicolaou. Preostanek vzorca v igli in brizgi speremo v epruveto z 1.5 ml celičnega medija (4.5% bovini serumski albumin, 0.45% EDTA v raztopini fosfatnega pufra z dodatkom 50 IE/ml penicilina), da pripravimo suspenzijo celic za dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave.

Iz vzorca kostnega mozga, ki ga odvajamo s tanko iglo, takoj po odvzemu ob bolniku napravimo razmaze 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 pošljamo periferno kri na dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave, odvajamo 5 ml periferne krvi v epruveto s K₃EDTA. Takoj po odvzemu napravimo hemogram in diferencialno belo krvno sliko in 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 in CD38; če sumimo, da gre za **limfom T**, pa CD45, CD56+16, CD3, CD19, kapa, lambda, CD10, CD4, CD8, CD2, CD7 CD5 in CD52. Ker nekaterih limfomov ne moremo klasificirati le na podlagi zgoraj navedenih antigenov, lahko dokažemo dodatne antigene, ki so značilni za posamezen tip limfoma, npr. TdT za limfoblastni limfom/levkemijo, CD138 in CD56 za plazmocitom, CD138 za plazmablastni limfom B in CD103 za dlakastocelično levkemijo.

Imunocitokemična barvanja napravimo le v posebnih primerih in sicer:

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

4.1.6. Molekularno biološke metode

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

4.2. Histološke preiskave

Sodobna klasifikacija malignih limfomov je seznam klinično patoloških enot, ki jih opredelimo na osnovi integracije kliničnih in morfoloških značilnosti, imunofenotipa in molekularno-genetskih značilnosti. Pomen in vloga vsakega izmed naštetih parametrov sta različna od ene bolezenske enote do druge. Folikularni limfom praviloma lahko prepoznamo po njegovih morfoloških značilnostih, anaplastični velikocelični ALK pozitivni limfom (ALK-om) po značilnem imunofenotipu, pri primarnih kutanih limfomih je zelo pomembna klinična slika, za večino ektranodalnih limfomov tipa MALT pa je diagnostično 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) 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 bioptični vzorci so predvsem bezgavke in stebrički kostnega mozga črevnice (za oceno razširjenosti/stadija bolezni), lahko pa v celoti odstranjena vranica in druga ektranodalna 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 morfologije bolj primerne.

4.2.4. Patomorfološka preiskava bezgavke/ekstranodalnih tkiv

Morfološka ocena tkivnih rezin bezgavke sloni predvsem na naslednjih značilnostih:

- Stopnja (obseg) infiltracije:
 - parcialna;
 - totalna z/brez preraščanja ovojnice;
- Identifikacija posameznih tipov neoplastičnih in spremljajočih reaktivnih celic, ki tvorijo limfoproliferativno novotvorbo:

- monomorfna – pretežno limfomske celice;
- polimorfna sestava – poleg limfomskih še reaktivni limfociti B in T, plazmatke, granulociti, makrofagi, mastociti, dendritične celice, fibroblasti;
- Značilnosti neoplastičnih celic:
 - razlike v velikosti in obliki jeder limfomskih celic (pleomorfizem);
 - struktura kromatina, število in velikost nukleolov, število celic v mitozih;
 - količina in kvaliteta citoplazme;
 - jedrne in citoplazmatske inkluzije;
- Način rasti:
 - difuzna rast;
 - nodularna/folikularna;
 - interfolikularna;
 - perifolikularna;
 - intrasinusoidalna;
- Količina retikulinskih, kolagenih vlaken in fibroze v bezgavki/ovojnici;
- Odlaganje različnih snovi (npr. amiloida, hialina) v medceličju;
- Limfoepitelijska lezija in kolonizacija foliklov (limfomi MALT), limfomska infiltracija bele in/ali rdeče pulpe vranice, portalnih polj in/ali sinusoidov jeter;
- Vrsta limfoma in stopnja limfomske infiltracije kostnega mozga (v odstotkih) ter ocena 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 morfologiji in možnosti retrospektivnih raziskav arhiviranih vzorcev.

Standardni paneli protiteles glede na morfologijo limfomov:

- Limfoblastna levkemija/limfom B: PAX5, CD79a, CD10, TdT, CD20, CD34Q, CD45, CD3, MPO
- 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, ekstranodalni tipa MALT; folikularni limfom): CD20, CD79a, CD3, CD5, CD21, CD23, ciklin D1, bcl2, bcl6, CD10, IgD, CD138, kapa, lambda, CD56, CD117, CD43, SOX11, LEF-1, LOM-1, Stathmin, HGAL, IRTA, MIND, E17 klon za Bcl2, MIB1
- Dlakastocelična levkemija: CD20, HCL, TRAP, CD3, CD5, ciklin D1, HBME1, CD123, CD25
- Limfoplazmacitni limfom, plazmocitom, boleznih težkih verig, »MGUS«: CD138, IgM/G/A, lambda, kapa, CD20, CD79a, CD56, CD3, CD5, CD10, CD23, CD117, ciklin D1, bcl2
- Difuzni velikocelični limfom B in podtipi, Burkittov limfom, neklasificirani limfom B (vmesni primeri med DVCLB in Burkittovim limfomom), primarni mediastinalni velikocelični limfom B, drugi redki tipi velikoceličnih limfomov B (npr. z limfociti T bogati velikocelični limfom B): CD20, CD79a, PAX5, MIB1, CD30, ALK, CD3, CD5, bcl6, CD10, bcl2, MUM1, BOB1, LMP1, CD23, HHV8, GCET, FoxP1, CD138, EMA, CD21, c-myc
- 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
- Plazmablastni limfom: CD138, kapa, lambda, MUM1, CD20, CD79a, PAX5, CD56, EMA, CD30, MIB1, CD3
- Anaplastični velikocelični limfom ALK pozitivni/ALK negativni – nodalni, kutani, limfomatoidna papuloza: CD30, ALK, EMA, CD3, CD2, CD5, CD4, CD8, TIA1, granzyme B, perforin, CD43, CD45, CD7, LMP1
- Periferni limfomi T/NK, nodalni - BDO, tipa angioimunoblastne limfadenopatije; ekstranodalni - kutani, subkutani-panikulitisu podobni, hepatosplenični, intestinalni z enteropatijo, limfom T/NK nazalnega tipa; levkemični – prolimfocitna levkemija T, levkemija velikih granuliranih limfocitov T, drugi redki tipi: CD3, CD2, PD1, CD5, CD4, CD8, CD7, CD56, CD57, TIA1, granzyme B, perforin, CD30, CD20, CD10, bcl6, CD21 ali 23, LMP1
- Klasični Hodgkinov limfom mešano-celičnega tipa, tipa nodularne skleroze, z limfociti bogatega tipa, tipa limfocitne deplecije: CD30, CD15, CD45, CD20, PAX5, CD3, OCT2, BOB1, MUM1, EBV
- Hodgkinov limfom, tip limfocitne predominance: CD20, CD79a, CD75, bcl6, CD45, BOB1, OCT2, CD30, CD15, CD3, CD57, CD4, CD8, bcl6, MUM1, CD21, TIA1

4.2.6. Molekularno biološke metode v diagnostiki malignih limfomov

Indikacije:

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

Z metodo polimerazne verižne reakcije (PCR) ugotavljamo prerazporeditve genov, ki v limfoidnih celicah kodirajo sintezo težkih verig imunoglobulinov (monoklonski limfociti B) in gama in/ali beta verigo receptorja T na celični membrani limfocitov T (monoklonski limfociti T). Monoklonskost sicer v vseh primerih ni sinonim neoplazije (npr. monoklonska gamopatija neznanega pomena - MGUS), pomeni pa lahko v kontekstu drugih (morfoloških, imunoloških) preiskav pomemben prispevek k odločitvi za maligni limfom.

- okužba z Epstein-Barrovim virusom, ki je pomembna za diagnozo npr. afriškega (endemskega) Burkittovega limfoma, ektranodalnega T/NK limfoma nazalnega tipa, EBV pozitivnega difuznega velikoceličnega limfoma B pri starejših, plazmablastnega limfoma

Virusno DNK vgrajeno v genom tumorskih celic ugotavljamo s kromogeno hibridizacijo in situ CISH. CISH je metoda z višjo stopnjo senzitivnosti kot imunohistološka preiskava s protitelesom LMP1.

- identifikacija citogenetskih anomalij z metodo CISH omogoča ugotovitev t(14;18)/bcl-2, t(11;14)/CCND1, t(2;5)/ALK in t(8;14)/MYC, ki lahko olajšajo razlikovanje reaktivnih od neoplastičnih stanj in olajšajo klasifikacijo limfomov
- pri ugotavljanju klonalnosti plazmacitnih/plazmacitoidnih lezij z detekcijo lahkih verig imunoglobulinov je v primerjavi z imunohistologijo CISH zaradi višje senzitivnosti metoda izbora.

Molekularne preiskave na Oddelku za patologijo OI opravljamo na histoloških rezinah v formalinu fiksiranih in v parafin vklopljenih mehkih tkiv (bezgavkah) in dekalcinatih kostnega mozga.

Morfološka diagnostika ni samo kompleksna ampak tudi komplementarna. Pomembno vlogo pri definiciji bolezenskih enot ali pri odgovorih na specifična klinična vprašanja igra soočenje in integracija rezultatov preiskovalnih metod v diagnostičnih skupinah (timih), ki jih sestavljajo v hematopatologijo usmerjeni patologi, citopatologi in strokovnjaki drugih laboratorijskih profilov (npr. molekularni patologi, imunologi).

5. SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z MALIGNIM LIMFOMOM

5.1.1. Bolnik z NeHodgkinovim limfomom – splošna priporočila

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

Klinični stadij I ali II

operacija in/ali obsevanje (*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 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

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

**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.

5.1.2. Prvo zdravljenje pri posameznih podtipih NHL

5.1.2.1. 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). Pri del17p prihaja v poštev v prvem zdravljenju tudi ibrutinib. Zdravljenja pa ne uvajamo pri asimptomatskih bolnikih, temveč se zanj odločimo ob natančnem sledenju bolnika (simptomatski bolnik, levkocitoza najmanj $80 \times 10^9/l$, podvojitve števila limfocitov v manj kot 6 mesecih,..).
- Bolniki stadija III ali IV starejši od 60 let, ki potrebujejo zdravljenje – kombinacija R-klorambucil oziroma R-F ali klorambucil oziroma fludarabin v monoterapiji

Opombi:

Odmerek rituksimaba povečamo z izhodiščnega 375 mg/m^2 na 500 mg/m^2 pri vseh nadaljnjih ciklikih.

V primeru kontraindikacij za terapijo s fludarabinom prihaja v poštev zdravljenje z bendamustinom.

5.1.2.2. Marginalnocelični limfom

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

5.1.2.3. 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 do 8 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 vsakih 8 tednov do skupno 2 let ali do progressa), nato spremljanje
 - V primeru večjega lokaliziranega ostanka po 6. ali 8. 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. ali 8. 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. ali 8. R-CHOP – le spremljanje

- Bolniki stadija III in IV starejši od 60 let, ki potrebujejo zdravljenje – R-COP ali R-klorambucil in v primeru agresivnega poteka ali nezadostnega odgovora R-CHOP, temu sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
- Pri simptomatskih bolnikih stadija III ali IV z majhnim bremenom bolezni prihaja v poštev tudi zdravljenje s 4 x rituksimabom v monoterapiji, v kolikor pri bolniku obstajajo zadržki za zdravljenje s kemoterapijo in se bolnik strinja s predlaganim zdravljenjem – potrebno mu je pojasniti pričakovano slabši odgovor na zdravljenje in krajše trajanje remisije, v primeru doseženega vsaj delnega odgovora sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom

Bolniki stadija I in II – operacija in/ali RT

Opombe:

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

Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom je predvideno le pri tistih bolnikih, ki so prejeli rituksimab v prvem zdravljenju 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.

Vzdrževalno zdravljenje 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 ozdravitev sicer neozdravljive bolezni in zmanjšanje števila visokodoznih terapij in avtolognih presaditev PKMC.

5.1.2.4. 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 ali pri tistih z večjim tveganjem za neugoden potek bolezni alternacija R-CHOP in R-DHAP ali alternacija R-CHOP in R-visoka doza citozin arabinozida
 - Tisti, ki ne dosežejo popolne remisije, a izpolnjujejo kriterije za visokodozno terapijo – visokodozna terapija (visokodozni ciklofosamid in TBI), purging z rituksimabom, nato konsolidacija z rituksimabom
 - Tisti, ki ne dosežejo popolne remisije, a ne izpolnjujejo kriterijev za visokodozno terapijo – RT ostanka, temu eventuelno sledi visokodozna terapija, sicer vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
 - 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), sicer vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
 - 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 – R-CHOP, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
- Bolniki stadija III in IV starejši od 60 let, ki potrebujejo zdravljenje – R-klorambucil ali R-COP in v primeru agresivnega poteka ali nezadostnega odgovora R-CHOP, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
- Bolniki stadija I in II – operacija in/ali RT

Opombi:

Zamejitev bolezní in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo s PET-CT preiskavo.

Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom je predvideno le pri tistih bolnikih, ki so prejeli rituksimab v prvem zdravljenju in je bila dosežena vsaj delna remisija vendar niso primerni za visokodozno zdravljenje ali so ga odklonili.

5.1.2.5. 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 – 8 x R-CHOP in RT ostanka
- Stadij I - 6 x R-CHOP in RT ostanka; če pa je po 3. ciklusu dosežena popolna remisija - le 3 x R-CHOP in RT prizadete regije
- Stadij I po popolni odstranitvi edine lezije - adjuvantno 3 x CHOP

Opombe:

Zamejitev bolezní in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo s PET-CT preiskavo.

Pri izbiri prvega zdravljenja upoštevati starost in performance status.

Pri visokem IPI-ju pri bolnikih mlajših od 60 let razmisliti o agresivnejšem prvem zdravljenju (npr. R-ACVBP).

Profilaktična intratekalna kemoterapija pri bolnikih z visokim tveganjem (infiltracija kostnega mozga, kosti, testisov, ovarijev, dojk, epifaringosa, jeter, masivna bolezen v retroperitoneju ali zadnjem mediastinumu,...).

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

5.1.2.6. Velikocelični B mediastinalni CD20 pozitivni limfom

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

Opomba:

Zamejitev bolezní in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo s PET-CT preiskavo.

5.1.2.7. Burkittov limfom

- 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 in BB v skladu s protokolom
- Če po prvih dveh ciklih 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 metotreksata ostajajo intratekalne aplikacije citostatikov ob vsakem ciklusu
 - Če po 4. ciklusu ne dosežemo popolnega odgovora – R-DA-EPOCH

Opomba:

Mejni primer med difuznim velikoceličnim limfomom B in Burkittovim limfomom ter difuzni velikocelični limfom B s proliferacijsko aktivnostjo nad 95% in potrjeno *myc* translokacijo zdravimo z R-CHOP z dodatkom srednje doze metotreksata (500 mg/m²) in profilaktičnimi intratekalnimi aplikacijami citostatikov; stadij bolezni določimo po Ann Arbor sistemu in evaluacijo opravimo enako kot pri difuznem velikoceličnem limfomu B.

5.1.2.8. 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

5.1.2.9. Primarni limfomi CZS (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 v 6 urni infuziji (po nemški shemi), ob tem, deksametazon kot pri BFM, v primeru limfoma v očesu (steklovina, mrežnica,..) je doza metotreksata 8 g/m² 1.dan v 6 urni infuziji – če po 4. ciklusu ne dosežemo popolnega ali dobrega delnega odgovora, sledita dva ciklusa visoke doze citozin arabinozida 3 g/m² na 12 ur 1. in 2.dan, ob tem deksametazon kot pri BFM
- Za bolnike starejše od 60 let shema, ki vključuje visoko dozo metotreksata 5 g/m² 1.dan v 6 urni infuziji, ter deksametazon kot pri BFM, v kolikor so v dobrem stanju zmogljivosti (PS 0 ali 1) in brez pomembnejših spremljajočih bolezni, sicer visoka doza citozin arabinozida 3 g/m² na 12 ur 1. in 2.dan, ob tem deksametazon kot pri BFM
 - - Če gre za adjuvantno terapijo – 3 ciklusi
 - Če gre za zdravljenje – po 4. ciklusu opravimo CT/MR glave in v primeru delne remisije bolnik dobi skupno 6 ciklusov ter zaključi z RT
 - Če je po 4. ciklusu le stagnacija ali celo progres – takoj RT (tudi pri bolnikih starejših od 60 let)

- Intratekalne aplikacije citostatikov le ob prvem ciklusu visoke doze metotreksata, vedno pa ob visoki dozi citozin arabinozida (vendar le metotreksat in deksametazon) oziroma, 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
- Če bolnik ne glede na starost ni sposoben za sistemsko zdravljenje - RT

Opomba:

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

5.1.2.10. 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.

5.1.2.10.1. Primarni limfomi želodca

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

Klinične stadije določimo po Lugano staging sistemu:

- Stadij I - prizadet je le želodec;
- Stadij II.1 – prizadet je želodec in perigastrične bezgavke.

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

5.1.2.10.1.1. Agresivni limfomi želodca

Večino bolnikov zdravimo s kombinacijo kemoimunoterapije in RT.

5.1.2.10.1.1.1. Agresivni limfomi – neoperirani

- Stadij I in II: 6 x R-CHOP (1. ciklus 50% + 50% odmerki; 2. ciklus 75% 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 ponoviti UZ, gastrokopijo + biopsijo, priporočen tudi endoskopski UZ.

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

Opombe:

Sledenje z UZ 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.

5.1.2.10.1.1.2. 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 postoperativne UZ preiskave trebuha): 6 x R-CHOP + RT ostanka (odmerke glej 5.3.1.)

5.1.2.10.1.1.3. Agresivni limfomi, Helicobacter pylori pozitivni

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

5.1.2.10.1.1.4. Kombinirani agresivni in indolentni limfomi

- Zdravimo kot agresivne limfome

5.1.2.10.1.2. Indolentni limfomi želodca

5.1.2.10.1.2.1. MALTom, HP pozitiven, stadij I

- Eradikacijska terapija za HP

Opombe:

Sledenje: prva gastroskopija z biopsijo po 3 mesecih. Če je biopsija negativna v smislu limfoma in negativna za HP, jo ponovimo po 3 in 6 mesecih, v naslednjih 4 letih pa enkrat letno. Če je biopsija pozitivna v smislu limfoma in negativna za HP, 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, 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, takoj začnemo z RT.

RT ima prednost pred imunoterapijo, kemoterapijo ali gastrektomijo.

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

5.1.2.10.1.2.2. MALTom, HP pozitiven, stadij II.1

- Poskus z eradikacijsko terapijo za HP

Opomba:

Gastroskopijo in UZ ponovimo najkasneje po 3 mesecih. Če je biopsija pozitivna v smislu limfoma, zdravimo z RT.

5.1.2.10.1.2.3. *MALTom, HP negativen, stadij I/II.1*

- Zdravimo z RT

5.1.2.10.1.2.4. *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

5.1.2.10.1.2.5. *Drugi histološki tipi indolentnih limfomov*

- Zdravimo z RT

5.1.2.10.2. Primarni limfomi črevesa

5.1.2.10.2.1. *Agresivni limfomi*

- Kirurško zdravljenje, če gre za obstrukcijo + R-CHOP ali CHOP ± RT, sicer konzervativno zdravljenje

V primeru limfomov tankega črevesa je zdravljenje večinoma kirurško, saj je poseg hkrati diagnostičen in terapevtski.

5.1.2.10.2.2. *Indolentni limfomi*

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

5.1.2.11. Limfomi testisa

- V primeru infiltracije enega testisa - 6 x R-CHOP in profilaktična intratekalna terapija + 2 x visoka doza metotreksata brez intratekalnih aplikacij citostatikov, sledi RT kontralateralnega testisa po končanem sistemskem zdravljenju
- V primeru infiltracije obeh testisov (stadij IV) - 6 do 8 x R-CHOP + visoka doza metotreksata (5 g/m² v 6 urni infuziji) in intratekalna aplikacija samo ob 1. ciklusu

5.1.2.12. Primarni kožni limfomi T

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

5.1.2.12.1. Fungoidna mikoza (FM) in Sezaryjev sindrom (SS)

Stadij FM in SS opredelimo po TNMB klasifikaciji.

TNMB klasifikacija pri bolnikih s FM in SS:

T (koža)

- T₁ makule, papule in plaki (< 10% površine kože)
- T₂ generalizirane makule, papule in plaki
- T₃ tumorji
- T₄ eritrodermija

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)

M (notranji organi)

- M₀ ni prizadetosti notranjih organov
- M₁ prizadetost notranjih organov

B (kri)

- B₀ atipične celice v krvi niso prisotne (< 5%)
- B₁ > 5% atipičnih celic

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	M ₀	B ₀₋₁
II.B	T ₃	N ₀₋₁	M ₀	B ₀₋₁
III.A	T ₄	N ₀	M ₀	B ₀₋₁
III.B	T ₄	N ₁	M ₀	B ₀₋₁
IV.A	T ₁₋₄	N _{2/3}	M ₀	B ₀₋₂
IV.B	T ₁₋₄	N ₀₋₃	M ₁	B ₀₋₂

5.1.2.12.1.1. Fungoidna mikoza

- Začetne stadije – I.A, I.B, II.A - zdravimo lokalno s kortikosteroidnimi mazili, fototerapijo (PUVA, UVB), RT (vključno z obsevanjem vse kože z elektroni – TSEB)
- Pri refraktarnih ali recidivantnih limfomih stadija I.A, I.B, II.A pa lokalno terapijo kombiniramo še z retinoidi (vključno z beksarotenom), interferonom alfa ali nizkimi odmerki metotreksata
- Pri napredovali stadijih – II.B, III, IV - poleg lokalne terapije in kombinacij (kot pri začetnih stadijih) uporabljamo še ekstrakorporealno fotoferezo (ECP) ter sistemsko terapijo - t.j. klasično kemoterapijo z enim citostatikom (gemcitabinom ali pegiliranim liposomalnim doksorubicinom) kakor tudi

polikemoterapijo; poleg tega pridejo v poštev še alemtuzumab, denileukin diftitoks in novejša zdravila kot so inhibitorji histonske deacetilaze, proteasomski inhibitor bortezomib (še niso registrirani za to indikacijo v EU), le izjemoma prihaja v poštev tudi avtologna in alogenična transplantacija krvotvornih matičnih celic

5.1.2.12.1.2. Sezaryjev sindrom

- Po definiciji gre za sistemsko bolezen, zato je potrebno sistemsko zdravljenje. Terapija izbora je ekstrakorporealna fotofereza (ECP) lahko v kombinaciji z interferonom alfa, retinoidi, PUVA, lokalnimi kortikosteroidi in RT oz. TSEBT
- Kot terapija drugega reda pride v poštev kemoterapija z nizkimi odmerki metotreksata, nizkimi odmerki klorambucila v kombinaciji s prednisonom, tudi alemtuzumab, denileukin diftitoks in polikemoterapija

5.1.2.12.2. Primarne kožne CD30 pozitivne limfoproliferativne bolezni

5.1.2.12.2.1. Primarni kožni anaplastični velikocelični limfom

- V primeru solitarnih sprememb (te prevladujejo) - operacija ali RT
- V primeru multiplih sprememb - nizki odmerki metotreksata, lahko v kombinaciji z RT

V kolikor ni odgovora – zdravimo z retinoidi, vključno z beksarotonom ali interferonom alfa.

5.1.2.12.2.2 Limfomatoidna papuloza

- Zdravimo z nizkimi odmerki metotreksata

5.1.2.12.2.3. Podkožni panikulitisu podoben limfom T

- V primeru solitarnih sprememb ali lokalizirane oblike - RT
- V primeru razširjene oblike bolezni – sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi ali drugimi imunosupresivnimi sredstvi
- V primeru refraktarne bolezni - KT

5.1.2.12.2.4. Ekstranodalni limfom NK/T, nazalni:

- Stadij I - RT
- Napredovale oblike so agresivne in često tudi rezistentne na kemoterapijo, v zadnjem času se je kot učinkovit izkazal t.i. režim SMILE (intenziven kemoterapevtski režim, ki vključuje L-asparaginazo)

5.2. Bolnik s Hodgkinovim limfomom

- Klinični stadij I ali II.A brez neugodnih napovednih dejavnikov

2 x ABVD in obsevanje prizadetih regij

- Klinični stadij I ali II.A z neugodnimi napovednimi dejavniki

4 x ABVD in obsevanje prizadetih regij

- Klinični stadij II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki (razen, če je edini neugodni napovedni dejavnik SR nad 30), stadij III ali IV

6 x BEACOPP eskalirani 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-CT, ki vključuje diagnostični CT)

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, ektranodalna lokalizacija limfoma.

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

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

V primeru 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*).

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) 30 – 36 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 do 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), limfom plaščnih celic, 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 sistemskega zdravljenju: ni obsevanja
- Delna remisija po končanem sistemskega zdravljenju: obsevanje mesta ostanka bolezni s TD 30 Gy, v primeru velikega ostanka in/ali prizadetosti kosti s TD 30 – 40 Gy

- **Primarni limfomi CŽS**

- Obsevanje s TD 36 - 45 Gy (indikacije in omejitve glej pod 5.1.2.9)

- **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 sistemskega zdravljenju (glej 5.1.2.10.1.1.)
- Obsevanje s TD 30 – 36 Gy, če bolnik ni bil zdravjen sistemskega (indikacije glej pod 5.1.2.10.1.2.)

- **Primarni limfom testisa**

- Obsevanje kontralateralnega testisa po zaključenem sistemskega zdravljenju z odmerkom 30 Gy

- **NK/T celični limfom**

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

5.3.2. Bolniki s Hodgkinovim limfomom

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 večimi neugodnimi napovednimi dejavniki

- Popolna remisija po sistemskega zdravljenju: obsevanje primarno prizadetih mest s TD 20 Gy
- Delna remisija po sistemskega zdravljenju: obsevanje primarno prizadetih mest s TD 20 Gy, na mesta ostanka bolezni TD 30 – 36 Gy

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

- Popolna remisija po sistemskega zdravljenju (potrjena s PET-CT): ni obsevanja
- Delna remisija po sistemskega zdravljenju: obsevanja mest ostanka bolezni po KT s TD 30 Gy, na mesta velikega ostanka in/ali ob prizadetosti kosti s TD 30 - 36 Gy

Obsevalno zdravljenje kot samostojno zdravljenje

- Le pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom tipa nodularne limfocitne predominance kliničnega stadija I, eventuelno omejenega kliničnega stadija II s TD 30 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 po PET-CT preiskavi.

5.4. 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:**

5.4.1. 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 ponovitev – 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 bolezni, 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*)

5.4.2. 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!

6. DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PONOVI TVAMI MALIGNIH LIMFOMOV

Letno ugotovimo ponovitev bolezn i pri približno 100 bolnikih, ki so bili pred tem že zdravljeni. Verjetnost ponovitve bolezn i 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 i.

6.1.1. Smernice zdravljenja ponovitev NeHodgkinovih limfomov – splošna priporočila

- **Indolentni limfomi in kronične levkemije**

kemoterapija po shemah:

klorambucil ± kortikosteroid,

COP,

CHOP,

FC,

FM,

CHOEP,

VIM,

bendamustin,

ibrutinib

ali imunoterapija (rituksimab, ofatumumab pri kronični limfatični levkemiji) ± 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,
CHOEP,
DHAP,
EPOCH,
ev. reindukcija BFM protokola,
gemcitabin,
ibrutinib,
salvage kemoterapija po shemi GHSG (2 x DHAP, HD ciklofosfamid, HD MTX, HD etopozid),
ali imunoterapija (rituksimab, brentuksimab vedotin pri anaplastičnem velikoceličnem limfomu) ± 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.

6.1.2. Zdravljenje ponovitev pri posameznih podtipih NHL

6.1.2.1. 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 ciklusov) 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 do izpolnjene doze antraciklinov (nato R-F ali izjemoma R-FC) ali druga kombinacija kemoimunoterapije, 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 ponovitve po R-CHOP in če bolnik izpolnjuje kriterije – zevalin (2. ponovitev bolezni)
 - V primeru progressa med ali v 6 mesecih po zdravljenju z rituksimabom ali kombinacijo rituksimab-kemoterapija - bendamustin

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).

6.1.2.2. Limfom plaščnih celic

- Bolniki do 60 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni)
 - Kemoterapija glede na dosedanje zdravljenje (!ponovitev po visokodozni terapiji), sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom (v 12 tedenskih razmikih do skupno 2 let ali do progressa), če je dosežena dobra delna ali popolna remisija
 - Ibrutinib v skladu z indikacijami
- Bolniki nad 60 let
 - R-CHOP (do izpolnjene doze antraciklinov, sledi R-F ali R-FC) 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 dosedanje zdravljenje, če je dosežena dobra delna ali popolna remisija sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
 - Ibrutinib v skladu z indikacijami

6.1.2.3. Ostali agresivni CD20 pozitivni limfomi

- Rituksimab ob prvi ponovitvi agresivnega CD20 pozitivnega limfoma, če bolnik še ni dobival 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 kemosenzitiven 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.

6.2.1. Smernice zdravljenja ponovitev Hodgkinovega limfoma – splošna priporočila

kemoterapija po shemah:

ABVD,
COPP,

MOPP/ABV,
ChIVPP,
VIM,

gemcitabin,

salvage kemoterapija po shemi GHSG (2 x DHAP, HD ciklofosamid, HD MTX, HD etopozid),

ali izjemoma imunoterapija (rituksimab)* + kemoterapija oziroma v skladu z registriranimi indikacijami brentuksimab vedotin.

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

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).

6.2.2. 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 ChIVPP 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 kemosenzitiven (delna ali popolna remisija po salvage terapiji).

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

V skladu z registriranimi indikacijami prihaja v poštev ob ponovitvi po avtologni presaditvi PKMC ali ob kasnejših ponovitvah bolezni (po dveh predhodnih linijah zdravljenja) tudi brentuksimab vedotin.

7. SLEDENJE BOLNIKOV

7.1. Pogostnost kontrol in preiskave ob kontrolah

- **Agresivni NeHodgkinovi limfomi, Hodgkinov limfom**

- Prvi dve leti:

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

Rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah in ultrazvočna preiskava trebuha v **šest do osemmesečnih razmikih**.

Računalniška tomografija* prsnega koša in/ali trebuha v primeru objektivnih težav, ki jih ne razjasni rentgenogram ali ultrazvočna preiskava in/ali patoloških radioloških izvidov.

*Po zaključenem primarnem zdravljenju ponovimo računalniško tomografsko preiskavo prsnega koša in/ali trebuha glede na izhodiščne lokalizacije bolezni.

- Tretje in četrto leto:

kontrolni pregled in osnovne laboratorijske preiskave v **šestmesečnih razmikih**.

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

- Peto leto:

kontrolni pregled in osnovne laboratorijske preiskave **enkrat letno**.

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

- **Indolentni limfomi in kronične levkemije**

- Pri majhni verjetnosti za napredovanje bolezni:

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

Ultrazvočna preiskava trebuha v **šest do osemmesečnih razmikih** in rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah **enkrat letno** ali v primeru klinične simptomatike.

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

prva kontrole v **dvomesečnih razmikih**, nato glede na dinamiko bolezni.

7.2. 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).

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. V primeru klinične simptomatike je potrebno opraviti UZ trebuha oz. rentgenogram prsnih organov.

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

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 25. letu starosti (oz. najmanj 7 let po končanem zdravljenju) in nato v enoletnih razmikih (ev. izmenjaje z magnetno-resonančno 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, rentgenogram prsnih organov svetujemo v primeru klinične simptomatike.

Pri bolnikih, ki so imeli obsevanje trebuha, priporočamo zaradi večje možnosti nastanka solidnih rakov v trebuhu ultrazvočno preiskavo trebuha vsako leto in občasen pregled blata na okultno krvavitev.

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 2 do 5 letnih razmikih oz. v primeru patološkega izvida pogosteje). Bolniki, ki so imeli obsevanje medpljučja z odmerkom 30 Gy in več, so

ogroženi za nastanek ishemične bolezni srca, zato priporočamo, da opravijo obremenitveno testiranje srca (na 5 let v primeru normalnega izvida).

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

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

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

7.4. 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 SH, Campo E, Harris NL, et al.: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.

Rak v Sloveniji 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2015.

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.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/survivorship.pdf

Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, et al. Primary Cutaneous Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi149-vi1154.

Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, et al. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi133-vi137.

Buske C, Leblond V, Dimopoulos V, et al. Waldenstrom's Macroglobulinemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi155-vi159.

Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, et al. Gastric Marginal Zone Lymphoma of MALT Type: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi144-vi148.

Tilly H, Vitolo U, Walewski J, et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii78-vii82.

Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl 6): vi50-vi54.

Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, et al. Newly Diagnosed and Relapsed Follicular Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014; 25 (suppl 3): iii76-iii82.

Eichenauer DA, Engert A, André M, et al. Hodgkin's Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2014) 25 (suppl 3): iii70-iii75.

Dreyling M, Geisler C, Hermine O, et al. Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 3):

*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.
 Bühner 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, ifosamid, metotreksat)

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

VACPE/CHOEP (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.

ChlVPP (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.

R-CHOP

Coiffier et al, Blood 2010, 116: 2040-2045.

Sehn et al. Blood 2007, 109: 1857-1861.