



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

**Priporočila
za obravnavo bolnikov
z malignimi limfomi**

elektronska izdaja

Onkološki inštitut Ljubljana
Ljubljana, januar 2026

Priporočila za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi

6. elektronska izdaja

Urednici:

Barbara Jezeršek Novaković, Lučka Boltežar

Avtorji:

Rozala Arko, Lučka Boltežar, Mateja Dolenc Voljč, Andrej Doma, Andreja Eberl, Gorana Gašljevič, Biljana Grčar Kuzmanov, Maja Ivanetič Pantar, Monika Jagodic, Barbara Jezeršek Novaković, Tanja Južnič Šetina, Veronika Kloboves Prevodnik, Aleš Christian Mihelač, Milica Miljković, Nataša Puntar, Urška Rugelj, Marija Skoblar Vidmar, Uroš Smrdel, Daniela Štrbac, Miha Toplak, Lorna Zadravec Zaletel

Založnik in izdajatelj:

Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana,

januar 2026

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 265646851

ISBN 978-961-7248-19-7 (PDF)



Vsebina

1. UVOD	5
2. KLASIFIKACIJA LIMFOIDNIH NOVOTVORB SZO (POSODOBLJENA 2022)	6
2.1. TUMORJEM PODOBNE LEZIJE S PREVLAĐOVANJEM CELIC B	6
2.2. LIMFOMI NEZRELIH LIMFOCITOV B	6
2.3. LIMFOMI ZRELIH LIMFOCITOV B	6
2.4. BOLEZNI PLAZMACELIČNE VRSTE IN DRUGE BOLEZNI S PARAPROTEINI	7
2.5. LIMFOMI NEZRELIH LIMFOCITOV T	8
2.6. NEOPLAZME ZRELIH LIMFOCITOV T IN NK	8
2.7. HODGKINOV LIMFOM	9
2.8. POSTTRANSPLANTACIJSKE LIMFOPROLIFERATIVNE BOLEZNI – PTLD	9
3. PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKU Z NOVODKRITIM MALIGNIM LIMFOMOM	17
3.1. KRVNE PREISKAVE:	17
3.2. SLIKOVNE PREISKAVE:	18
3.3. IZOTOPNE PREISKAVE:	18
3.4. CITOPATOLOŠKA IN HISTOLOŠKA PREISKAVA	18
3.5. MOLEKULARNO BIOLOŠKE PREISKAVE*	18
3.6. ENDOSKOPSKE PREISKAVE	19
3.7. FUNKCIJSKE PREISKAVE	19
4. VLOGA CITOPATOLOŠKIH IN HISTOLOŠKIH PREISKAV V DIAGNOSTIKI MALIGNIH LIMFOMOV	23
4.1. CITOPATOLOŠKE PREISKAVE	23
4.1.1. <i>Namen citopatološke preiskave</i>	23
4.1.1.1. Vloga citopatološke preiskave v primarni in sekundarni diagnostiki limfomov	24
4.1.1.2. Prognostični in prediktivni dejavniki	24
4.1.1.3. Določanje osnovnih imunofenotipskih in molekularnih lastnosti limfomskih celic	25
4.1.1.4. Citološka preiskava kostnega mozga	25
4.1.2. <i>Odvzem vzorcev za citopatološko preiskavo in spremna dokumentacija</i>	25
4.1.3. <i>Priprava vzorcev za mikroskopski pregled in dodatne imunofenotipske in molekularne analize</i>	26
4.1.4. <i>Citomorfološka preiskava citoloških vzorcev</i>	27
4.1.5. <i>Imunofenotipske analize</i>	27
4.1.6. <i>Molekularno biološke metode</i>	27
4.2. HISTOLOŠKE PREISKAVE	28
4.2.1. <i>Namen histološke preiskave</i>	28
4.2.2. <i>Odvzem biopsičnega vzorca in spremna dokumentacija</i>	28
4.2.3. <i>Obdelava vzorcev in izdelava preparatov</i>	29
4.2.4. <i>Patomorfološka preiskava bezgavke/ekstranodalnih tkiv</i>	30
4.2.5. <i>Imunohistološka preiskava</i>	30
4.2.6. <i>Molekularno biološke metode v diagnostiki malignih limfomov</i>	32
5. SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z MALIGNIM LIMFOMOM	32
5.1. BOLNIK Z NEHODGKINOVIM LIMFOMOM	32
5.1.1. <i>Bolnik z NeHodgkinovim limfomom – splošna priporočila</i>	32
5.1.2. <i>Prvo zdravljenje pri posameznih podtipih NHL</i>	33
5.1.2.1. KLL/drobnocelični limfocitni limfom	33
5.1.2.2. Marginalnocelični limfom	35
5.1.2.3. Waldenstroemova makroglobulinemija	36
5.1.2.4. Klasični folikularni limfom	37
5.1.2.5. Limfom plaščnih celic	39
5.1.2.6. Difuzni velikocelični limfom B	40
5.1.2.6.1. Ekstranodalni velikocelični limfomi B	43



5.1.2.6.2. Difuzni velikocelični limfom B/Visokomaligni limfom celic B z <i>MYC</i> in <i>BCL2</i> preureditvijo (double hit)	43
5.1.2.7. Velikocelični B mediastinalni CD20 pozitivni limfom	43
5.1.2.8. Burkittov limfom	44
5.1.2.9. Mediastinalni limfom sive cone	45
5.1.2.10. Primarni limfomi ČŽS (vključujejo lokalizacije limfoma v možganovini ali na meningah in intraokularne limfome)	45
5.1.2.11. Primarni limfomi prebavil	46
5.1.2.11.1. Primarni limfomi želodca	47
5.1.2.11.1.1. Agresivni limfomi želodca	47
5.1.2.11.1.2. Indolentni limfomi želodca	48
5.1.2.11.2. Primarni limfomi črevesa	50
5.1.2.11.2.1. Agresivni limfomi	50
5.1.2.11.2.2. Indolentni limfomi	50
5.1.2.12. Limfomi testisa	50
5.1.2.13. Primarni difuzni velikocelični limfom B dojk	50
5.1.2.14. Primarni difuzni velikocelični limfom B kosti	51
5.1.2.15. Primarni kožni limfomi T	51
5.1.2.15.1. Fungoidna mikoza (FM) in Sezaryjev sindrom (SS)	51
5.1.2.15.1.1. Fungoidna mikoza	52
5.1.2.15.1.2. Sezaryjev sindrom	53
5.1.2.15.2. Primarne kožne CD30 pozitivne limfoproliferativne bolezni	53
5.1.2.15.2.1. Primarni kožni anaplastični velikocelični limfom	53
5.1.2.15.2.2. Limfomatoidna papuloza	54
5.1.2.15.4. Podkožni panikulitisu podoben limfom T	54
5.1.2.16. Periferni limfom T brez drugih oznak	54
5.1.2.17. Velikocelični anaplastični limfom ALK pozitiven in ALK negativen	55
5.1.2.18. Anaplastični velikocelični limfom povezan s prsnimi vsadki	56
5.1.2.19. Nodalni limfom T folikularnih celic pomagalk, angioimunoblastni tip	56
5.1.2.20. Limfom T povezan z enteropatijo	57
5.1.2.21. Hepatosplenični limfom T	57
5.1.2.22. Ekstranodalni limfom NK/T, nazalni	57
5.2. BOLNIK S HODGKINOVIM LIMFOMOM	57
5.2.1. Bolnik s klasičnim Hodgkinovim limfomom	57
5.2.1.1. Izbira zdravljenja na podlagi negativnih napovednih dejavnikov GHSG	57
5.2.1.2. Izbira zdravljenja po drugih pristopih	58
5.2.2. Bolnik s Hodgkinovim limfomom tipa nodularne limfocitne predominance	60
5.3. SPLOŠNA PRIPOROČILA OBSEVALNEGA ZDRAVLJENJA	60
5.3.1. Bolniki z NeHodgkinovim limfomom	60
5.3.2. Bolniki s Hodgkinovim limfomom	63
5.3.3. Splošna načela paliativnega in urgentnega obsevanja	64
5.4. VISOKODOZNA TERAPIJA IN PRESADITEV KRVOTVORNIH MATIČNIH CELIC	64
5.4.1. NeHodgkinovi limfomi	64
5.4.2. Hodgkinov limfom	65
6. DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PONOVI TVAMI MALIGNIH LIMFOMOV	66
6.1. SMERNICE ZDRAVLJENJA PONOVI TEV NEHODGKINOVIM LIMFOMOM	66
6.1.1. Smernice zdravljenja ponovitev NeHodgkinovih limfomov – splošna priporočila	66
6.1.2. Zdravljenje ponovitev pri posameznih podtipih NHL	67
6.1.2.1. KLL/drobnocelični limfocitni limfom	67
6.1.2.2. Marginalnocelični limfom in Waldenstroemova makroglobulinemija	69
6.1.2.3. Klasični folikularni limfom	69
6.1.2.4. Limfom plaščnih celic	71
6.1.2.5. Difuzni velikocelični limfom B	71
6.1.2.6. Velikocelični B mediastinalni CD20 pozitivni limfom	74
6.1.2.7. Periferni limfomi T	74
6.1.2.7.1. Periferni limfom T brez drugih oznak, nodalni limfom T folikularnih celic pomagalk, angioimunoblastni tip, limfom T povezan z enteropatijo, hepatosplenični limfom T	74
6.1.2.7.2. Velikocelični anaplastični limfom ALK pozitiven in ALK negativen	75
6.1.2.7.3. Ekstranodalni limfom NK/T celic	75
6.2. SMERNICE ZDRAVLJENJA PONOVI TEV HODGKINOVEGA LIMFOMA	76



6.2.1. Smernice zdravljenja ponovitev Hodgkinovega limfoma – splošna priporočila.....	76
6.2.2. Zdravljenje ponovitev Hodgkinovega limfoma glede na čas ponovitve.....	77
6.2.3. Zdravljenje ponovitve Hodgkinovega limfoma tipa nodularne limfocitne predominance.....	78
6.3. SMERNICE PALIATIVNE OBRAVNAVE	78
7. SLEDENJE BOLNIKOV	79
7.1. POGOSTNOST KONTROL IN PREISKAVE OB KONTROLAH	79
7.2. TRAJANJE SLEDENJA V USTANOV, KI JE SPECIALIZIRANA ZA OBRAVNAVO LIMFOMSKIH BOLNIKOV	81
7.3. NAVODILA ZA SLEDENJE BOLNIKOV Z LIMFOMI PRI IZBRANEM ZDRAVNIKU.....	82
7.4. VERJETNOST PONOVIITVE BOLEZNI	83
8. PREGLED SHEM ZDRAVLJENJA	84
9. LITERATURA	104



1. UVOD

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

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

Maligni limfomi predstavljajo približno 2.5% do 6% vseh malignomov. Nekoliko pogostejše se pojavljajo pri moških - v letu 2022 je v Sloveniji zbolelo 534 moških in 454 žensk. Incidenca NHL in HL se razlikuje glede na geografsko razporeditev, groba incidenčna stopnja v Sloveniji za zrele NHL v letu 2022 je bila 45.7/100000 pri moških in 39.9/100000 pri ženskah, za HL pa 2.6/100000 pri moških in 2.9/100000 pri ženskah. Incidenca NHL narašča eksponentno s starostjo med 20. in 79. letom, incidenca HL pa doseže prvi vrh med 15. do 34. letom in drugega po 50. letu. Letno obravnavamo v Sloveniji že okoli 1000 (988 v 2022) bolnikov z novoodkritimi limfoidnimi novotvorbami, incidenca zbolevanja narašča (predvsem NHL). Po podatkih Registra raka za Republiko Slovenijo so v letu 2022 limfoidne novotvorbe predstavljale 6.5% (!) vseh novoodkritih malignomov, to leto je zbolelo 857 bolnikov za zreli limfomi B in 41 za zreli limfomi T, 26 bolnikov za akutnimi limfoblastnimi levkemijami/limfoblastnimi limfomi, za HL je zbolelo 58 bolnikov. Za neopredeljenimi limfomi/levkemijami ali histiocitnimi oziroma dendritičnimi neoplazmami je zbolelo 6 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*). Pogostejše se pojavljajo pri bolnikih s pomanjkljivo imunsko odzivnostjo (prirojeno ali pridobljeno – kot npr. pri okužbi s HIV ali ob imunosupresivni terapiji).

Sum na maligni limfom lahko pri bolniku postavimo s citološko preiskavo vzorca odvzetega s tankoigelnno aspiracijsko biopsijo povečanih bezgavk ali drugih tkiv (npr. povečane tonzile, retroperitonealnega tumorja, infiltrata v vranici,...), za dokončno potrditev diagnoze in opredelitev tipa limfoma (po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije 2022) 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.

Opomba: pod zrele limfome upoštevani pri izračunu grobe incidenčne stopnje zreli limfomi B in zreli limfomi T/NK v skladu s Tabelo 4b Rak v Sloveniji 2022.



2. KLASIFIKACIJA LIMFOIDNIH NOVOTVORB SZO (POSODOBLJENA 2022)

2.1. Tumorjem podobne lezije s prevladovanjem celic B

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

2.2. Limfomi nezrelih limfocitov B

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

2.3. Limfomi zrelih limfocitov B

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



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

2.4. Bolezni plazmacelične vrste in druge bolezni s paraproteini

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



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

2.5. Limfomi nezrelih limfocitov T

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

2.6. Neoplazme zrelih limfocitov T in NK

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



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

2.7. Hodgkinov limfom

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

2.8. Posttransplantacijske limfoproliferativne bolezni – PTLTD

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

Opomba:

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

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



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

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

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



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



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



Ni vključen	Velikocelični limfom B, povezan s tekočinsko preobremenitvijo (prej vključen v limfom povezanim z izlivom)	HHV8 in EBV8 negativni limfom na osnovi primarnega izliva* * Označuje začasno entiteto
Velikocelični B limfom bogat s T limfociti in histioci	Velikocelični B limfom bogat s T limfociti in histioci	Velikocelični B limfom bogat s T limfociti in histioci
Glejte Hodgkinove limfome	Glejte Hodgkinove limfome	Nodularni B-celični limfom s prevlado limfocitov (preimenovan iz nodularnega Hodgkinovega limfoma s prevlado limfocitov)
Limfomatoidna granulomatoza	Limfomatoidna granulomatoza	Limfomatoidna granulomatoza
B-celična limfoidna proliferacija/limfom, povezana s KSHV/HHV8		
Primarni efuzijski limfom	Primarni efuzijski limfom	Primarni efuzijski limfom
HHV8 pozitivni difuzni velikocelični limfom B, BDO	HHV8 pozitivni difuzni velikocelični limfom B, BDO	HHV8 pozitivni difuzni velikocelični limfom B, BDO
HHV8 pozitivna germinotropna limfoproliferativna bolezen	HHV8 pozitivna germinotropna limfoproliferativna bolezen	HHV8 pozitivna germinotropna limfoproliferativna bolezen
B celični limfomi visokega gradusa		
B-celični limfom visokega gradusa, BDO	B-celični limfom visokega gradusa, BDO	B-celični limfom visokega gradusa, BDO
B-celični limfom visokega gradusa s preureditvami MYC in BCL2 ali BCL6	Difuzni velikocelični limfom B / B-celični limfom visokega gradusa s preureditvami MYC in BCL2 (prejšnji B celični limfom visokega gradusa s preureditvijo v MYC in BCL6 je označen kot DVCLB, BDO)	B-celični limfom visokega gradusa s preureditvijo MYC in BCL2 B-celični limfom visokega gradusa s preureditvijo MYC in BCL6* * Označuje začasno entiteto
Burkittov limfom	Burkittov limfom (status EBV nadomešča epidemiološko podtipizacijo)	Burkittov limfom
Burkittovemu podoben limfom z aberacijo 11q * * Označuje začasno entiteto	B-celični limfom visokega gradusa z aberacijo 11q	Velikocelični limfom B z aberacijo 11q* * Označuje začasno entiteto
Hodgkinov limfom		
Klasični Hodgkinov limfom Nodularna skleroza Bogata z limfociti Mešana celularnost Pomanjkanje limfocitov	Klasični Hodgkinov limfom Nodularna skleroza Bogata z limfociti Mešana celularnost Pomanjkanje limfocitov	Klasični Hodgkinov limfom Nodularna skleroza Bogata z limfociti Mešana celularnost Pomanjkanje limfocitov
Nodularna limfocitna predominanca Hodgkinovega limfoma	Nodularna limfocitna predominanca Hodgkinovega limfoma	Preimenovan v B-celični limfom s prevlado nodularnih limfocitov; kategoriziran kot ne-Hodgkinov limfom
Plazmacelične neoplazma in neoplazme s paraproteini		
Ekstraosalni plazmocitom	Ekstraosalni plazmocitom	Ekstraosalni plazmocitom
Solitarni plazmacitom	Solitarni plazmacitom	Solitarni plazmacitom
Plazmacelični mielom	Plazmacelični mielom	Multipli mielom (MM), BDO



		- MM s ponavljajočo se genetsko nepravilnostjo - MM s translokacijo družine CCND - MM s translokacijo družine MAF - MM s translokacijo družine NSD2 - MM s hiperdiploidijo
Neoplazma plazmatk s pridruženim paraneoplastičnim sindromom POEM TEMPI	Neoplazma plazmatk s pridruženim paraneoplastičnim sindromom POEM TEMPI AESOP (novi sindrom)	
IgM monoklonska gamopatija nedoločenega pomena	IgM monoklonska gamopatija nedoločenega pomena	IgM monoklonska gamopatija nedoločenega pomena IgM MGUS, plazmaceličnega tipa IgM MGUS, BDO
Monoklonska gamopatija ne-IgM nedoločenega pomena	Monoklonska gamopatija ne-IgM nedoločenega pomena	Monoklonska gamopatija ne-IgM nedoločenega pomena
Ni vključeno	Monoklonska gamopatija ledvičnega pomena	Ni ločena entiteta; klinični deskriptor osnovne diagnoze (npr. MGUS)
Ni vključeno	Bolezen hladnega aglutinina	Primarna bolezen hladnega aglutinina
Primarna amiloidoza	Z imunoglobulini povezana (AL) amiloidoza	Imunoglobulinska amiloidoza lahkih verig (AL) Lokalizirana AL amiloidoza
Bolezen odlaganja lahkih in težkih verig	Bolezen odlaganja monoklonskih imunoglobulinov (preimenovana)	Odlaganje lahkih in težkih verig
Bolezen težke verige mu	Bolezen težke verige mu	Bolezen težke verige mu
Bolezen težke verige gama	Bolezen težke verige gama	Bolezen težke verige gama
Bolezen težke verige alfa	Bolezen težke verige alfa	Bolezen težke verige alfa
Limfoidne proliferacije/limfomi povezani z imunsko pomanjkljivostjo ali disregulacijo imunosti		
Nedestruktivna PTLB	Hiperplazije, ki nastanejo pri imunski pomanjkljivosti/disregulaciji	Plazmatična hiperplazija PTLB Floridna folikularna hiperplazija PTLB Infekcijska mononukleoza PTLB
Polimorfna PTLB Druge limfoproliferativne bolezni, povezane z iatrogeno imunsko pomanjkljivostjo	Polimorfne limfoproliferativne bolezni, ki nastanejo zaradi imunske pomanjkljivosti/disregulacije (nov izraz, ki vključuje različne etiologije)	Polimorfna PTLB Druge limfoproliferativne bolezni, povezane z iatrogeno imunsko pomanjkljivostjo



Monomorfni PTLB Klasični Hodgkinov limfom PTLB Limfomi, povezani z okužbo s HIV	Limfomi, ki nastanejo zaradi imunske pomanjkljivosti/disregulacije (nov krovni izraz, ki vključuje monomorfne PTLB, limfome, povezane z okužbo s HIV, itd.)	Monomorfni PTLB Klasični Hodgkinov limfom PTLB
Limfoproliferativne bolezni, povezane s primarnimi imunskimi bolezenmi	Limfoidne proliferacije in limfomi povezane s prirojenimi napakami imunosti	

T / NK - celične entitete - primerjava WHO (2016), WHO (2022) in ICC (2022)		
WHO HAEM4R	WHO HAEM5	ICC
Prekurzorske T celične neoplazme		
T limfoblastna levkemija/limfom	T limfoblastna levkemija/limfom, BDO	T limfoblastna levkemija/limfom
T-celična prekurzorska limfoblastna levkemija/limfom zgodnjih T limfocitov	T-celična prekurzorska limfoblastna levkemija zgodnjih T limfocitov	T-celična prekurzorska akutna limfoblastna levkemija zgodnjih T limfocitov, BDO Akutna limfoblastna prekurzorska levkemija zgodnjih T limfocitov, z aktiviranim BCL11B
NK limfoblastna levkemija/limfom* *označuje začasno entiteto	Entiteta odstranjena	Akutna limfoblastna levkemija NK celic* *označuje začasno entiteto
Tumorju podobne lezije s predominacijo T limfocitov		
Ni vključeno	Bolezen Kikuchi-Fujimoto	Ni vključeno
Ni vključeno	Indolentna T limfoblastna proliferacija	Ni vključeno
Ni vključeno	Avtoimunski limfoproliferativni sindrom	Ni vključeno
Zrele T/NK celične levkemije		
T prolimfocitna levkemija	T prolimfocitna levkemija	T celična prolimfocitna levkemija
T-celična levkemija velikih granuliranih T limfocitov	T-celična levkemija velikih granuliranih T limfocitov	T-celična levkemija velikih granuliranih T limfocitov
Kronična limfoproliferativna bolezen NK celic* *označuje začasno entiteto	NK celična levkemija velikih granuliranih limfocitov	Kronična limfoproliferativna bolezen NK celic* *označuje začasno entiteto
T-celična levkemija/limfom pri odraslih	T-celična levkemija/limfom pri odraslih	T-celična levkemija/limfom pri odraslih
Sézaryjev sindrom	Sézaryjev sindrom	Sézaryjev sindrom
Agresivna levkemija NK celic	Agresivna levkemija NK celic	Agresivna levkemija NK celic
Primarni kožni T celični limfomi		
Primarna kožna CD4 pozitivna limfoproliferativna bolezen z majhnimi ali srednje velikimi T limfociti * *označuje začasno entiteto	Primarna kožna CD4 pozitivna limfoproliferativna bolezen z majhnimi ali srednje velikimi T limfociti	Primarna kožna CD4 pozitivna limfoproliferativna bolezen z majhnimi ali srednje velikimi T limfociti



Primarni kožni akralni pozitivni T-celični limfom* *označuje začasno entiteto	Primarna kožna akralna CD8 pozitivna limfoproliferativna bolezen	Primarna kožna akralna CD8 pozitivna limfoproliferativna bolezen
Mycosis fungoides	Mycosis fungoides	Mycosis fungoides
Primarna kožna CD30 pozitivna T-celična limoproliferativna bolezen: limfomatoidna papuloza	Primarna kožna CD30 pozitivna T-celična limoproliferativna bolezen: limfomatoidna papuloza	Primarna kožna CD30 pozitivna T-celična limoproliferativna bolezen: limfomatoidna papuloza
Primarna kožna CD30 pozitivna T-celični limfoproliferativna bolezen: primarni kožni anaplastični velikocelični limfom	Primarna kožna CD30 pozitivna T-celični limfoproliferativna bolezen: primarni kožni anaplastični velikocelični limfom	Primarna kožna CD30 pozitivna T-celični limfoproliferativna bolezen: primarni kožni anaplastični velikocelični limfom
Subkutanemu panikulitisu podoben T-celični limfom	Subkutanemu panikulitisu podoben T-celični limfom	Subkutanemu panikulitisu podoben T-celični limfom
Primarni kožni limfom celic gama/delta T	Primarni kožni limfom celic gama/delta T	Primarni kožni limfom celic gama/delta T
Primarni kožni CD8 pozitivni agresivni epidermotropni citotoksični T-celični limfom* *označuje začasno entiteto	Primarni kožni CD8 pozitivni agresivni epidermotropni citotoksični T-celični limfom	Primarni kožni CD8 pozitivni agresivni epidermotropni citotoksični T-celični limfom
Ni vključeno	Primarni kožni periferni T-celični limfom, BDO	Ni vključeno
Intestinalne T celične in NK celične limfoidne proliferacije in limfomi		
Indolentna T-celična limfoproliferativna bolezen gastrointestinalnega trakta* *označuje začasno entiteto	Indolentni T-celični limfom gastrointestinalnega trakta	Indolentna klonalna T-celična limfoproliferativna bolezen prebavil
Ni vključeno	Indolentna limfoproliferativna bolezen NK celic gastrointestinalnega trakta	Indolentni limfoproliferativna bolezen NK celic gastrointestinalnega trakta
Z enteropatijo povezan T-celični limfom	Z enteropatijo povezan T-celični limfom	Z enteropatijo povezan T-celični limfom Neodzivna celiakija tipa II
Monomorfni epiteliotropni intestinalni T-celični limfom	Monomorfni epiteliotropni intestinalni T-celični limfom	Monomorfni epiteliotropni intestinalni T-celični limfom
Intestinalni T-celični limfom, BDO	Intestinalni T-celični limfom, BDO	Intestinalni T-celični limfom, BDO
Hepatosplenični T celični limfom		
Hepatosplenični T celični limfom	Hepatosplenični T celični limfom	Hepatosplenični T celični limfom
Anaplastični velikocelični limfom		
Anaplastični velikocelični limfom, ALK pozitiven	ALK pozitivni anaplastični velikocelični limfom	Anaplastični velikocelični limfom, ALK pozitiven
Anaplastični velikocelični limfom, ALK negativen	ALK negativen anaplastični velikocelični limfom	Anaplastični velikocelični limfom, ALK negativen
Anaplastični velikocelični limfom, povezan z prsnim vsadkom* *označuje začasno entiteto	Anaplastični velikocelični limfom, povezan z prsnim vsadkom	Anaplastični velikocelični limfom, povezan z prsnim vsadkom
Nodalni folikularni limfom celic pomagalk (TFH)		



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

3. PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKU Z NOVODKRITIM MALIGNIM LIMFOMOM

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

3.1. Krvne preiskave:

hemogram z diferencialno belo krvno sliko;

hitrost sedimentacije eritrocitov;

biokemične preiskave (dušični retenti, jetrni encimi, laktatna dehidrogenaza,...);

proteinogram;

določitev monoklonskih imunoglobulinov v serumu in urinu*

nekateri mikrobiološke preiskave (serološke preiskave za hepatitis B, C, HIV, kvantiferonski test, PCR na EBV*, serologija ali PCR na HTLV 1/2*);

beta 2 mikroglobulin*;

imunofenotipizacija limfocitov periferne krvi*



3.2. Slikovne preiskave:

računalniško tomografska preiskava vratu (in obnosnih votlin), prsnega koša in trebuha z medenico s kontrastnim sredstvom in/ali nativno s 3 mm aksialnimi rezi* - je preiskava izbora za limfome, ki ne kopičijo fluorodeoksiglukoze – kronična limfatična levkemija/drobnocelični limfocitni limfom, limfomi marginalne cone, limfoplazmatični limfom, fungoidna mikoza – vendar lahko glede na klinično situacijo opravimo tudi manj natančne preiskave, npr. pri kronični limfatični levkemiji ob prvi prezentaciji bolezni;
rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah;
ultrazvočna preiskava trebuha*;
ultrazvočna preiskava perifernih bezgavk*;
magnetno resonančna preiskava* (primarni limfomi CŽS, dodatna diagnostika lezij v jetrih in skeletu);
skeletna diagnostika*

3.3. Izotopne preiskave:

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

3.4. Citopatološka in histološka preiskava

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

3.5. Molekularno biološke preiskave*

- določanje translokacije 14/18 pri folikularnem limfomu in določanje translokacije 11/14 pri limfomu plaščnih celic iz punktata bezgavk, kostnega mozga ali izjemoma iz periferne krvi;
- določanje translokacije 11/18 pri MALT limfomu želodca iz biopsij želodca;
- citogenetske preiskave pri bolnikih s KLL/drobnoceličnim limfocitnim limfomom: del 13q, del 11q, trisomija 12, del 17p (metodologija FISH), določanje mutacijskega statusa gena variabilnega dela težkih verig imunoglobulinov (*IGHV*), mutacijska analiza gena *TP53* – ob levkocitozi v periferni krvi iz periferne krvi, sicer iz punktata kostnega mozga;
- mutacijska analiza gena *TP53* pri limfomu plaščnih celic – iz vzorca tumorsko spremenjene bezgavke ali drugega tkiva; določanje rezistenčnih mutacij pri KLL in limfomu plaščnih celic – *BIRC3* in *CARD11* za rezistenco na ibrutinib in *SMARCA4* za rezistenco na venetoklaks
- določanje translokacije genov *BCL2* in *MYC* pri visokomalignih limfomih B, ki so GCB tipa, >40% celic je imunohistokemično c-myc pozitivnih ali kažejo blastoidno morfologijo;
- določanje translokacije gena *ALK* pri anaplastičnem velikoceličnem limfomu in ALK pozitivnem velikoceličnem limfomu B;
- določanje preureditve gena *IRF4* pri sumu na velikocelični limfom B s preureditvijo *IRF4*;



- določanje delecije 1p36 pri sumu na difuzni tip folikularnega limfoma;
- določanje *DUSP22-IRF4* translokacije t(6p25.3;7q23) in *TP63* delecije pri ALK negativnem anaplastičnem velikoceličnem limfomu in limfomatoidni papulozi;
- določanje *BRAF* V600E mutacije pri dlakastocelični levkemiji in Erdheim Chesterjevi bolezni;
- določanje aberacij 11q kromosoma pri limfomu, ki je podoben Burkitt-ovemu limfomu in je negativen za *MYC* translokacijo;
- določanje *MYD88* in *CXCR4* mutacij pri Waldenstroemovi makroglobulinemiji
- določanje mutacij posameznih genov in genskih fuzij, ki niso specifične za posamezno limfomsko entiteto, vendar v sklopu z ostalimi diagnostičnimi parametri (klinična prezentacija, morfolologija, imunofenotip) govorijo bolj v prid določeni entiteti (npr. *MYD88*, *TET*, *IDH2*, *DNMT3A*, *ITK-SYK*, *CTLA4-CD28*,...), ko je le-to potrebno zaradi zdravljenja ali nujno potrebno kot prognostični marker
- določanje *MYD88* mutacij iz likvorja pri bolnikih s primarnimi limfomi CŽS
- izjemoma določanje *JAK/STAT* mutacije pri bolnikih z refraktarnim limfomom T – z namenom uporabe ruksolitiniba

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

(Povezava na poglavje [4.2.6. Molekularno biološke metode v diagnostiki malignih limfomov](#))

3.6. Endoskopske preiskave

glede na lokalizacijo bolezni:

gastro-, entero-, kolonoskopija;*

epifaringoskopija;*

sinusoskopija;*

bronhoskopija;*

mediastinoskopija;*

endoskopski ultrazvok*

3.7. Funkcijske preiskave

preiskave pljučne funkcije (spirometrija z določanjem difuzije za CO) pred začetkom zdravljenja Hodgkinovega limfoma;

ehokardiografija (ali izjemoma izotopna ventrikulografija) za oceno srčne funkcije (vsi bolniki s Hodgkinovim limfomom in tisti z zreliimi limfomi B in T, pri katerih je načrtovano zdravljenje z antraciklini)

EKG

* preiskava indicirana glede na lokalizacijo in tip bolezni

Indikacije za PET-CT preiskave:

ZAMEJITEV BOLEZNI

- v sklopu preiskav za zamejitev bolezni pri vseh bolnikih s prvo prezentacijo Hodgkinovega limfoma in velikoceličnega B mediastinalnega limfoma (ločeno bolnik opravi tudi CT vratu, prsnega koša in trebuha s kontrastom)



- v sklopu preiskav za zamejitev bolezni pri vseh bolnikih s prvo prezentacijo ostalih limfomov, ki kopičijo fluorodeoksiglukozo – difuznega velikoceličnega limfoma B, folikularnih limfomov vseh gradusov, limfoma plaščnih celic, perifernih limfomov T (vključuje lokalizacijski CT)
- v sklopu zamejitev pri bolnikih z indolentnim limfomom, pri katerih obstaja klinični sum za transformacijo v agresivno obliko
- v poštev prihaja tudi pri kutanih limfomih, kjer sicer ne pokaže kožnih lezij, prikaže pa dobro diseminacijo v bezgavke in visceralne organe
- za diagnostiko primarnega limfoma CŽS in izključitev sistemskih znakov limfoma – glede na zelo visok privzem fluorodeoksiglukoze in homogeno aktivnost (za razlikovanje od gliomov, ki imajo nekoliko nižjo aktivnost glede na primarni limfom osrednjega živčevja); preiskava mora biti izvedena pred aplikacijo glukokortikoidov.

INTERIM

- za oceno remisije po 2. ciklusu BEACOPP eskalirani pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki, III in IV zaradi odločitve o nadaljnjih 2 (DS 1 do 3) ali 4 (DS ≥ 4) ciklikih BEACOPP eskalirani
- za oceno remisije po 2. ciklusu BrECADD pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki, III in IV zaradi odločitve o nadaljnjih 2 (DS 1 do 3) ali 4 (DS ≥ 4) ciklikih BrECADD
- za ostale indikacije interim PET-CT preiskave pri Hodgkinovem limfomu glejete [5.2.1.2 Izbira zdravljenja po drugih pristopih](#)
- za oceno remisije pri bolnikih z DVCLB s stadijem I/II brez dejavnikov tveganja, vendar z X boleznijo ali starih 60 do 80 let, pri bolnikih z enim dejavnikom tveganja mlajših od 80 let in tistih z IPI 2 do 5 (izjemoma pri ostalih agresivnih NHL, ki kopičijo fluorodeoksiglukozo), predvidoma po 2. ciklusu, izjemoma po 3. ciklusu, z namenom zgodnjega odkrivanja bolnikov s slabim odgovorom na prvo zdravljenje.

OCENA UČINKA

- za oceno učinka zdravljenja pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom vseh stadijev in bolnikih z velikoceličnim B mediastinalnim limfomom (posebej bolnik opravi CT tistega predela, kjer je bila izhodiščno lokalizacija limfoma), za oceno učinka zdravljenja vseh stadijev limfomov, ki kopičijo fluorodeoksiglukozo, po zaključku sistemske terapije – vključuje lokalizacijski CT, ki služi predvsem za primerjavo s kasnejšimi CT v sklopu sledenja
- za oceno učinka zdravljenja po zaključku konvencionalne/visokodozne terapije pri bolnikih s ponovitvijo Hodgkinovega limfoma – obvezno pred avtologno transplantacijo, kjer ima prognostičen pomen
- za oceno učinka konvencionalnega zdravljenja 2. ali kasnejšega reda pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim difuznim velikoceličnim limfomom B, visokomalignim limfomom B ali difuznim velikoceličnim limfomom B nastalim iz folikularnega limfoma pred napotitvijo na CAR T terapijo in za sledenje remisije po CAR T terapiji.

PONOVITEV

- pri vseh bolnikih s kliničnim sumom na transformacijo indolentnega limfoma v agresivno obliko



- v sklopu preiskav za zamejitev bolezni pri vseh bolnikih s ponovitvijo Hodgkinovega limfoma (ločeno bolnik opravi tudi CT vratu, prsnega koša in trebuha s kontrastom) in ostalih limfomov, ki kopičijo fluorodeoksiglukozo (vključuje lokalizacijski CT).

Opombe:

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

Pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom, ki imajo opravljeno izhodiščno PET-CT preiskavo, je sam izvid PET-CT dovolj senzitiven in tako punkcija in biopsija kostnega mozga nista indicirani. Kadar izhodiščna PET-CT preiskava pokaže prizadetost kosti ali kostnega mozga pri bolnikih z difuznim velikoceličnim limfomom B, ostalih agresivnih neHodgkinovih limfomih, ki kopičijo fluorodeoksiglukozo, punkcija in biopsija kostnega mozga nista potrebni, opravimo ju v primeru, če PET-CT preiskava ne pokaže prizadetosti kostnega mozga in za primer odkrivanja diskordantnega limfoma, v kolikor je to pomembno za nadaljnjo obravnavo bolnika. Izvid PET-CT preiskav za oceno odgovora na zdravljenje mora biti v skladu s 5-točkovno Deauvillovo skalo, kar mora biti navedeno tudi v zaključku PET-CT izvida.

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

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

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

Tip limfoma	Izhodiščne zamejitvene preiskave	Preiskave za oceno učinka	Preiskave za sledenje
Hodgkinov limfom, primarni mediastinalni limfom	PET-CT* in CT* vratu, prsnega koša, trebuha	PET-CT in CT tistega predela, kjer je bila izhodiščno lokalizacija limfoma**	CT tistega predela, kjer je bila izhodiščno lokalizacija limfoma 3 do 6 mesecev po zdravljenju, opcijsko 12 mesecev za PML, nato glede na klinično sliko
Difuzni velikocelični B limfom in ostali	PET-CT*	PET-CT	CT tistega predela, kjer je



<i>agresivni limfomi, ki kopičijo FDG, limfom plaščnih celic, folikularni limfom, periferni limfom T, marginalnocelični limfom</i>	-v primeru, da iz izvida PET-CT preiskave ni možno nedvoumno določiti izhodiščnih lokalizacij limfoma, v primeru velikega bremena bolezni, vraščanja v žile in vitalne organe dodatno CT vprašljivih lokalizacij (vratu, prsnega koša, trebuha)	-samo v primeru, da iz izvida PET-CT preiskave ni možno nedvoumno opredeliti odgovora na zdravljenje (DS4, DS5, DSX), se po potrebi opravi CT mest vprašljivega odgovora, ki tudi služi za kasnejše sledenje	bila izhodiščno lokalizacija limfoma 3 do 6 mesecev po zdravljenju, ter 12 mesecev za agresivne limfome, nato glede na klinično sliko***
<i>KLL, limfoplazmatični limfom, marginalnocelični limfom in ostali limfomi, ki ne kopičijo FDG</i>	CT vratu, prsnega koša, trebuha****	CT tistega predela, kjer je bila izhodiščno lokalizacija limfoma	Rutinske CT preiskave niso indicirane, sledenje z UZ in RTG pc

*PET-CT – PET preiskava s FDG in lokalizacijskim CT brez jednega kontrasta

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

CT – CT z jednim kontrastom

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

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

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

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

Določitev kliničnega stadija bolezni:

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

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

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

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

Dodatne oznake:

A – brez splošnih (B) simptomov

B – prisotni splošni (B) simptomi

X – velika tumorska masa



Ocena **bolnikovega splošnega stanja** (WHO):

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

Pri vseh bolnikih z agresivnimi NHL določimo ob uvedbi prvega zdravljenja mednarodni prognostični indeks – t.j. **IPI**. IPI - vsak dejavnik tveganja prinese eno točko: starost več kot 60 let, stadij III ali IV, stanje zmogljivosti po WHO 2 ali več, povišana raven LDH in več kot ena ektranodalna lokalizacija bolezni.

Pri vseh bolnikih s folikularnim limfomom določimo prognostični indeks **FLIPI-1** (vsak dejavnik tveganja prinese eno točko: starost več kot 60 let, več kot 4 nodalna mesta bolezni, povišana raven LDH, znižan hemoglobin pod 120 g/L, stadij III ali IV) in **FLIPI-2** (vsak dejavnik tveganja prinese eno točko: starost več kot 60 let, velikost bezgavke več kot 6 cm, prizadetost kostnega mozga, povišan beta-2-mikroglobulin, znižan hemoglobin pod 120 g/L) ob uvedbi zdravljenja.

Pri bolnikih z limfomom plaščnih celic določimo ob uvedbi zdravljenja prognostični indeks **MIPI** (4 dejavniki tveganja, ki se jih vnese v model: starost, povišana LDH, stanje zmogljivosti po WHO ter število levkocitov v periferni krvi).

Pred uvedbo sistemskega zdravljenja pri starejših (več kot 70 let) in polimorbidnih bolnikih priporočamo celovito geriatrično oceno.

4. VLOGA CITOPATOLOŠKIH IN HISTOLOŠKIH PREISKAV V DIAGNOSTIKI MALIGNIH LIMFOMOV

4.1. Citopatološke preiskave

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

4.1.1. Namen citopatološke preiskave

S citopatološko preiskavo zanesljivo, hitro in na za bolnika prijazen in ne preveč obremenjujoč način postavimo zanesljivo diagnozo limfoma in dobimo tiste podatke, ki so pomembni za



nadaljevanje in usmerjanje diagnostičnega postopka, načrtovanje zdravljenja in spremljanje uspeha zdravljenja. Glavni namen citopatološke preiskave je:

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

4.1.1.1. Vloga citopatološke preiskave v primarni in sekundarni diagnostiki limfomov

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

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

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

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

4.1.1.2. Prognostični in prediktivni dejavniki

➤ CD20 antigen

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

➤ CD52 antigen

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

➤ CD38 antigen

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



➤ CD30 antigen

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

4.1.1.3. Določanje osnovnih imunofenotipskih in molekularnih lastnosti limfomskih celic

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

➤ Imunofenotip limfomskih celic

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

➤ Molekularne značilnosti limfomskih celic

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

4.1.1.4. Citološka preiskava kostnega mozga

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

4.1.2. Odvzem vzorcev za citopatološko preiskavo in spremna dokumentacija

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

Citološki vzorec mora biti reprezentativen, t. j. odvzet iz pravega mesta. Odvzem vzorcev mora biti optimalen in v skladu s strokovnimi smernicami. Vzorce, ki jih odvajamo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo, naj odvzame citopatolog (ali ustrezno usposobljen radiolog), ki bo napravil hitri pregled odvzetega vzorca ob bolniku s svetobnim mikroskopom (angl. rapid on site evaluation, ROSE) in bo poleg razmazov za mikroskopski pregled napravil tudi suspenzijo celic, ki jo potrebujemo za imunofenotipske in molekularno biološke analize. Transport vzorca v laboratorij mora potekati v skladu z navodili za pošiljanje vzorcev v citopatološki laboratorij, ki jih opredeljuje Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati medicinski laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine (Ur. List RS, št. 64/04, 1/16, 56/19, 131/20, 152/20). Na splošno velja, da je potrebno vzorce poslati v laboratorij čim prej in sicer še isti dan, ko je bil vzorec odvzet. Izjeme so le likvor, bronhoalveolarni 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-Grünwald 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-Grünwald 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-Grünwald 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-Grünwald Giemsa. Delček tkivnega vzorca damo v epruveto z 1.5 ml celičnega medija za dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave.

Kadar pošiljamo periferno kri na dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave, odvajamo 3 ml periferne krvi v epruveto s K₃EDTA. Takoj po odvzemu napravimo hemogram in diferencialno belo krvno sliko in razmaze za pregled s svetlobnim mikroskopom. Iz preostalega vzorca krvi lahko napravimo dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave.



4.1.4. Citomorfološka preiskava citoloških vzorcev

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

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

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

4.1.5. Imunofenotipske analize

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

Za imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom se na podlagi mikroskopskega pregleda citološkega vzorca odloči citopatolog. V kolikor sumimo, da gre za **limfom B**, moramo dokazati prisotnost ali odsotnost najmanj naslednjih antigenov: CD45, CD19, CD20, CD3, kapa, lambda, CD10, FMC7, CD23, CD5, CD52, CD11c, CD200 in CD38. Pri folikularnih limfomih s pretočno citometrično metodo določimo citološki gradus. Če sumimo, da gre za **limfom T**, pa CD45, CD56+16, CD3, CD19, kapa, lambda, CD10, CD4, CD8, CD2, CD7 CD5, CD52, CD30, PD1, TCR alfa/beta, TCR gama/delta. Ker nekaterih limfomov ne moremo klasificirati le na podlagi zgoraj navedenih antigenov, lahko dokažemo dodatne antigene, ki so značilni za posamezen tip limfoma, npr. TdT za limfoblastni limfom/levkemijo, CD138 in CD56 za plazmocitom, CD138 za plazmablastni limfom B in CD103 za dlakastocelično levkemijo.

Imunocitokemična barvanja napravimo le v posebnih primerih in sicer:

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

4.1.6. Molekularno biološke metode

Analiza klonalnosti limfocitnih populacij z metodo polimerazne verižne reakcije (PCR) je indicirana vedno, kadar je mikroskopska morfološka slika sumljiva za limfom celic T ali NK ali pa kadar z imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom ne moremo dokazati klonalnosti celic B. Pri sumu na intraokularni limfom je potrebno določiti mutacijo *MYD88* z metodo NGS, pri sumu na Burkittov limfom v telesnih tekočinah je potrebno določiti translokacije *MYC*, *BCL2* in *BCL6* z metodo FISH.



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

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

4.2. Histološke preiskave

Sodobna klasifikacija malignih limfomov je seznam klinično patoloških enot, ki jih opredelimo na osnovi integracije kliničnih in morfoloških značilnosti, imunofenotipa in molekularno-genetskih značilnosti. Pomen in vloga vsakega izmed naštetih parametrov sta različna od ene bolezenske enote do druge. Folikularni limfom praviloma lahko prepoznamo po njegovih morfoloških značilnostih, anaplastični velikocelični ALK pozitivni limfom (ALK-om) po značilnem imunofenotipu, pri primarnih kutanih limfomih je zelo pomembna klinična slika, za večino 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, ter genotipizacija somatskih mutacij) omogočajo še:

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

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

4.2.2. Odvzem biopsijskega 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, CD99
- Limfoblastna levkemija/limfom T: TdT, CD99, CD34, CD1a, CD2, CD7, CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD79a, CD117, CD20
- Drobnocelični limfomi B (kronična limfatična levkemija B, limfom plaščnih celic; limfom marginalne cone – nodalni in splenični, ekstrapnodalni tipa MALT; folikularni limfom): CD20, CD79a, CD3, CD5, CD21, CD23, ciklin D1, bcl2, bcl6, CD10, IgD, CD138, kapa, lambda, CD56, CD117, CD43, SOX11, LEF-1, statmin, HGAL, E17 klon za bcl2, MIB1, MNDA, MEF2B, LMO2; za difuzni tip folikularnega limfoma opravimo tudi FISH preiskavo za 1p36; za limfom plaščnih celic pa FISH za *CCND1*
- Dlakastocelična levkemija: CD20, HCL, TRAP, CD3, CD5, ciklin D1, HBME1, CD123, CD25
- Limfoplazmacitni limfom, plazmocitom, bolezen težkih verig, »MGUS«: CD138, IgM/G/A, lambda, kapa, CD20, CD79a, CD56, CD3, CD5, CD10, CD23, CD117, ciklin D1, bcl2, c-myc
- Visokomaligni limfomi B: CD20, CD79a, PAX5, MIB1, CD30, ALK, CD3, CD5, bcl6, CD10, bcl2, MUM1, BOB1, LMP1, CD23, HHV8, GCET, FoxP1, CD138, EMA, CD21, c-myc, EBV ISH, CD30+PAX5, EBVcish+CD20, EBVcish+CD79a
 - V primeru, ko gre za difuzni velikocelični limfom B brez drugih oznak, je potrebno določiti podtip glede na domnevno celico, iz katere se je limfom razvil (»cell of origin«). Zaenkrat uporabljamo Hansov algoritem, za katerega je potrebno oceniti imunohistokemično reakcijo na bcl6, CD10 in MUM1
 - Za velikocelični limfom B z značilno 11q gin/loss mutacijo, opravimo FISH za 11q
 - Za velikocelični limfom B z značilno mutacijo gena IRF4, opravimo FISH za *IRF4*
- Neklasificirani limfom B (vmesni primeri med primarnim mediastinalnim velikoceličnim limfomom B in klasičnim Hodgkinovim limfomom): CD45, CD30, CD15, CD20, CD79a, PAX5, OCT2, BOB1, bcl6, CD10, CD3, CD4, LMP1, MIB1, EBV ISH
- Plazmablastni limfom: CD138, kapa, lambda, MUM1, CD20, CD79a, PAX5, CD56, EMA, CD30, MIB1, CD3, EBV ISH
- Anaplastični velikocelični limfom ALK pozitivni/ALK negativni – nodalni, kutani, limfomatoidna papuloza: CD30, ALK, EMA, CD3, CD2, CD5, CD4, CD8, TIA1, granzim B, perforin, CD43, CD45, CD7, LMP1
 - V primeru, ko gre za ALK negativen VCAL s sumom na obstoj *DUSP22* preureditve (posumiti v primeru, ko gre za relativno monomorfen VCAL, z malo pleomorfnimi celicami in prisotnostjo ti. »doughnut cells«), opravimo tudi preiskavo FISH za *DUSP22*



- Periferni limfomi T/NK in levkemije, kožni limfomi T: CD3, CD2, PD1, CD5, CD4, CD8, CD7, CD56, CD57, CXCL13, ICOS, GATA-3, TIA1, granzim B, perforin, CD30, CD20, CD10, bcl6, CD21 ali 23, LMP1, EBV ISH, TCR β , TCR δ , CXCL13, FoxP3, GATA3, TBX21, CXCR3, CCR4; EBVcish+CD3, EBVcish+CD8, FOXP3+CD8, zaradi napovedne vrednosti opravimo tudi FISH za *TP63*
- Klasični Hodgkinov limfom mešano-celičnega tipa, tipa nodularne skleroze, z limfociti bogatega tipa, tipa limfocitne deplecije: CD30, CD15, CD45, CD20, PAX5, CD3, OCT2, BOB1, MUM1, GATA3, PD L1, EBV ISH
- Hodgkinov limfom, tip limfocitne predominance: CD20, CD79a, CD75, bcl6, CD45, BOB1, OCT2, CD30, CD15, CD3, CD57, CD4, CD8, MUM1, CD21, TIA1

4.2.6. Molekularno biološke metode v diagnostiki malignih limfomov

Indikacije:

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

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

- identifikacija citogenetskih anomalij in genskih mutacij (glejte [3.5. Molekularno biološke preiskave](#)).

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

5. SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z MALIGNIM LIMFOMOM

5.1. Bolnik z NeHodgkinovim limfomom

5.1.1. Bolnik z NeHodgkinovim limfomom – splošna priporočila

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

Klinični stadij I ali II

operacija in/ali obsevanje

Klinični stadij III ali IV

opazovanje - dokler je bolezen stabilna



monokemoterapija (klorambucil, bendamustin)
 polikemoterapija brez antraciklinov (COP, izjemoma FC)
 polikemoterapija z antraciklini (CHOP, CHOEP)
 imunoterapija ± kemoterapija (rituksimab ± kemoterapija, obinutuzumab + kemoterapija, rituksimab + lenalidomid)
 tarčna terapija (ibrutinib, akalabrutinib, zanubrutinib, venetoklaks, bortezomib, lenalidomid)
 obsevanje (npr. ostanka bolezni ali večjih tumorskih mas)

● Agresivni limfomi

- Burkittovi limfomi in T ali B celični limfoblastni limfomi/levkemije
 BFM protokol ali CODOX-M/ IVAC ali DA-EPOCH
- velikocelični anaplastični limfomi, B celični velikocelični limfomi s presežkom T limfocitov, primarni mediastinalni velikocelični limfomi
 ACVBP ali BV-CHP ± obsevanje
 DA-EPOCH* ± obsevanje
- agresivni limfomi (difuzni velikocelični limfom B, izjemoma folikularni limfom visoke stopnje malignosti)
 CHOP ali polatuzumab CHP ali CHOEP ali ACVBP ali DA-EPOCH ali bendamustin* ± obsevanje
- ostali agresivni limfomi
 CHOP ali CHOEP ali DA-EPOCH ali BV-CHP ali bendamustin ali VR-CAP ali druge sheme glede na tip limfoma** ± obsevanje

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

**začetna terapija je lahko tudi manj agresivna (COP, klorambucil, obsevanje,...), v primeru neuspeha CHOP (ali CHOEP oziroma BV-CHP za periferne T celične limfome), podrobnosti glejete v ustreznih poglavjih

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

5.1.2. Prvo zdravljenje pri posameznih podtipih NHL

5.1.2.1. KLL/drobnocelični limfocitni limfom

Priporočila:

Stadij opredelimo po Binetu ali modificirani Rai klasifikaciji stadijev.

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

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

Rutinske slikovne preiskave med aktivnim sledenjem niso potrebne, kadar bolnik nima simptomov ali kliničnih znakov. Opcijsko prihaja v poštev sledenje z UZ trebuha.



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

- Aktivno sledenje (watch-and-wait)
- Lokoregionalna RT s 15 Gy ob simptomatski limfadenopatiji

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

- Napredujoča odpoved kostnega mozga (hemoglobin < 100 g/l ali trombociti $< 100 \times 10^9/l$), ne velja v primerih, ko so omenjene vrednosti stabilne daljše časovno obdobje
- Masivna (npr. ≥ 6 cm pod LRL) ali napredujoča ali simptomatska splenomegalija
- Masivna (npr. ≥ 10 cm v najdaljšem premeru) ali napredujoča ali simptomatska limfadenopatija
- Napredujoča limfocitoza s porastom $\geq 50\%$ v 2 mesecih ali podvojitveni čas števila limfocitov manj kot 6 mesecev; pri tem je treba upoštevati, da absolutna limfocitoza sama še ne predstavlja kriterija za zdravljenje v odsotnosti ostalih kriterijev aktivne bolezni in levkostaze
- Avtoimunski zapleti vključno s trombocitopenijo in anemijo, ki se slabo odzovejo na kortikosteroide
- Simptomatska ali funkcijska ekstrapnodalna prizadetost (npr. ledvica, pljuča ipd.)
- B simptomi

Izbira prvega zdravljenja temelji po eni strani na bolnikovi psihofizični kondiciji in pridruženih obolenjih (npr. motnje srčnega ritma, srčno popuščanje in kronična ledvična bolezen), po drugi strani pa na izvidih genetskih preiskav. Bolnikom z nemutiranim statusom IGHV ter z mutacijami gena *TP53* ali delecijo 17p se bolj priporoča kontinuirana terapija, medtem ko je terapija s fiksnim oz. določenim trajanjem bolj primerna za genetsko manj rizične bolnike (tj. mutiran status IGHV ter odsotnost aberacij gena *TP53*).

Potencialne dobrobiti terapije z določenim trajanjem so manjša kumulativna odpornost bolezni na zdravilo ter manjšo celokupno tveganje za pojav stranskih učinkov (npr. aritmije, okužbe, arterijska hipertenzija, krvavitve).

Kemoimunoterapija se predvsem v primeru genetsko rizične bolezni ne priporoča, samo v izjemnih primerih, če terapija z zaviralci Bcl-2 ali Brutonove tirozinske kinaze (BTK) ni na voljo ali pa je ta kontraindicirana; upoštevati je treba tudi morebitne stranske učinke (npr. pojavnost sekundarnih hematoloških obolenj). Izbire so FCR (fludarabin – ciklofosfamid – rituksimab) za mlajše bolnike brez večjih komorbidnosti, za starejše in bolj krhke bolnike pa rituksimab + bendamustin (lahko v prilagojenem odmerku) ali pa klorambucil + obinutuzumab.

SHEME TERAPIJ S FIKSNIM (DOLOČENIM) TRAJANJEM

- Venetoklaks + obinutuzumab
- Venetoklaks + akalabrutinib +/- obinutuzumab
- Venetoklaks + ibrutinib

SHEME KONTINUIRANIH TERAPIJ

- Ibrutinib +/- protitelo proti CD20
- Akalabrutinib +/- obinutuzumab
- Zanubrutinib
- Venetoklaks (za *TP53* mutirane, za katere terapija z zaviralci BTK ne pride v poštev)

Opombe:



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

Nadomeščanje imunoglobulinov prihaja v poštev samo ob kombinaciji hude hipogamaglobulinemije (raven IgG pod 4 g/L) in ogrožujočih okužb, ki so potrebovale protimikrobno terapijo.

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

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

5.1.2.2. Marginalnocelični limfom

Ločimo tri entitete marginalnoceličnega limfoma:

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

Ločena skupina so primarni marginocelični limfom kože (PKMCL).

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

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

Bolnike z potrjeno *Helicobacter pylori* okužbo zdravimo z eradikacijsko antibiotično terapijo (*glejte poglavje 5.1.2.11.1.2. Indolentni limfomi želodca*).

Asimptomatski bolniki s konkomitantno okužbo s HCV (hepatitis C virus) potrebujejo protivirusno zdravljenje, ki ga uvede in vodi infektolog. Tovrstno zdravljenje lahko že samo privede do remisije limfoma. V primeru pridružene imunske hemolitične anemije ali trombocitopenije - le-ti zdravimo v skladu s hematološkimi priporočili.

Opomba:

UZ trebuha (po potrebi tudi perifernih bezgavčnih lož) ponavljamo na 6 do 9 mesecev.

Zdravljenje NMCL

- Bolniki stadija I in II (s prizadetostjo sosednih mest): operacija in/ali RT (RT prizadetega mesta z varnostnim robom s 24 Gy)

Po RT nadaljujemo z rednim sledenjem.

- Bolniki stadija II (s prizadetostjo nesosednih mest), stadija III ali IV, ki so simptomatski (prisotnost B simptomov, citopenij, X bolezen, prizadetost vitalnega organa, perikardni ali plevralni izliv): 4 do 6 x R-bendamustin (pri mlajših bolnikih v dobri kondiciji), do 10 x R-LP, 6 do 8 x R-COP ali monoterapija z R (4 tedenske aplikacije)

Pri starejših bolnikih v slabši kondiciji lahko le monoterapija z R in RT ostanka.

V primeru nezadostnega odgovora na sistemsko terapijo, sledi RT večjega ostanka ali le izjemoma tudi vzdrževalna terapija z rituksimabom na 8 tednov - samo individualno po sklepu konzilija za maligne limfome.

- V primeru agresivnega poteka bolezni ali dokazane transformacije v visokomaligni B celični limfom zdravimo s 6 x R-CHOP.



Zdravljenje SMCL

- Simptomatski bolniki (napredujoča simptomatska splenomegalija in citopenije): prva priporočena shema je monoterapija z rituksimabom (4 tedenske aplikacije), splenektomija le izjemoma (v kolikor je terapija z rituksimabom neuspešna), možno je kombinirano zdravljenje s shemama: 4 do 6 x R-bendamustin, do 10 x R-LP (klorambucil + metilprednizolon).
- Le izjemoma prihaja v poštev vzdrževalna terapija z rituksimabom na 8 tednov - samo individualno po sklepu konzilija za maligne limfome.
- V primeru agresivnega poteka bolezni oziroma dokazane transformacije v visokomaligni B celični limfom bolezni zdravimo s 6 x R-CHOP.

Zdravljenje EMCL

- Bolniki stadija I in II (s prizadetostjo sosednih mest): operacija in/ali RT (RT prizadetega mesta z varnostnim robom s 24 Gy)

Po RT nadaljujemo z rednim sledenjem.

- Bolniki stadija II (s prizadetostjo nesosednih mest), stadija III ali IV, ki so simptomatski (prisotnost B simptomov, citopenije, X bolezen, prizadetost vitalnega organa, perikardni ali plevralni izliv): 4 do 6 x R-bendamustin (pri mlajših bolnikih v dobri kondiciji), do 10 x R-LP, 6 do 8x COP ali monoterapija z R

Pri starejših bolnikih v slabši kondiciji lahko le monoterapija z R (4 tedenske aplikacije) in RT ostanka.

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

- V primeru agresivnega poteka bolezni ali dokazane transformacije v visokomaligni B celični limfom zdravimo s 6 x R-CHOP

Opombi: Zdravljenje MALTomov prebavil (glejte [5.1.2.11.1.2. Indolentni limfomi želodca](#))

Zdravljenje PKMCL

- Solitarne lezije: ekscizija spremembe +/- RT 4 Gy (v primeru nezadostnega odgovora je možno dodati obsevanje do doze 20 Gy) glede na robove resekcije, lokalni kortikosteroidi
- Multifokalne lezije: opazovanje, RT 4 Gy (v primeru nezadostnega odgovora je možno dodati obsevanje do doze 20 Gy), lokalni kortikosteroidi, rituksimab
- V primeru potrjene okužbe z Borellio burgdoferi je potrebno le-to zdraviti z antibiotikom.

5.1.2.3. Waldenstroemova makroglobulinemija

Plazmafereza je priporočljiva pri simptomatskem sindromu hiperviskoznosti (glavobol, epistaksa, sluznične krvavitve, slabšanje vida, periferna nevropatija), ki je sicer redek pri ravni IgM v serumu pod 40 g/L, vsekakor pa tudi pred morebitnim zdravljenjem z rituksimabom ob situaciji z visokimi ravnmi IgM.

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

Pred prvim zdravljenjem je priporočljivo napraviti genetska testiranja v smeri mutacij genov *MYD88* in *CXCR4*. Mutiran *MYD88* je v velikem deležu lahko prisoten tudi pri IgM



amiloidozi, v majhni meri pa tudi pri spleničnem marginalnoceličnem limfomu ter pri MALT limfomu.

Pri nepojasneni srčni okvari ali nefrotskem sindromu je treba pomisliti na IgM amiloidozo (npr. histološki pregled biopsije podkožnega maščevja na trebuhu ali pa sluznice rektuma). Ob periferni nevropatiji je priporočljivo konzultirati nevrologa in eventuelno določiti še protitelesa anti-MAG ali anti-gangliozid M1, morda napraviti EMG.

Ob sluzničnih krvavitvah je treba pomisliti na morebitno pridobljeno von Willebrandovo bolezen in napraviti ustrezne teste hemostaze.

V primeru hemolitične anemije je priporočljivo testiranje na krioglobuline ter hladne aglutinine (možnost sekundarnih fenomenov ob limfomskem obolenju).

Asimptomatski bolniki: spremljanje. Pogostost spremljanja glede na breme bolezni oz IPSS točkovnik za Waldenstroemovo makroglobulinemijo (nizko tveganje: kontrole 1x letno, srednje tveganje: kontrole na 6 mesecev in visoko tveganje: kontrole na 3 mesece).

- R-bendamustin 4 do 6 x (pri starejših, krhkih bolnikih znižanje odmerka bendamustina)
- R-ciklofosamid-deksametazon
- R-bortezomib-deksametazon (ne ob že prisotni polinevropatiji)
- R monoterapija (nižja učinkovitost, daljši čas do učinka, nevarnost »flare« sindroma – prej plazmafereza, morda primerno za krhke bolnike)
- Zaviralci Brutonove tirozinske kinaze: določitev sočasne *MYD88* in *CXCR4* mutacije:
 - Prisotna mutacija *MYD88* in odsotna mutacija *CXCR4*: ibrutinib ali zanubrutinib
 - Prisotni mutaciji *MYD88* in *CXCR4*: R-ibrutinib ali zanubrutinib
 - Odsotna mutacija *MYD88*: zanubrutinib (ibrutinib neučinkovit).

Vzdrževalni rituksimab se po doseženi remisiji bolezni ne priporoča.

5.1.2.4. Klasični folikularni limfom

- Bolniki stadija III in IV, lahko tudi stadij II bolezni (obsežna bolezen ali neugodna lokalizacija za RT)
 - Klinična spremljava do pojava simptomov (B simptomi, spremembe v krvni sliki, obsežna bolezen (X), pritisk na organe, ascites, plevralni izliv, hitro napredovanje bolezni)
 - Mlajši od 65 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni), ki potrebujejo zdravljenje
 - 4 do 6 x R-bendamustin ali 6 x R-CHOP, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom (začetek 8 do 12 tednov po zadnjem ciklusu, aplikacija vsakih 8 tednov do skupno 2 let ali do progressa), nato spremljanje
 - Bolniki s FLIPI-1 intermediarnim in visokim tveganjem in nekateri z nizkim tveganjem vendar velikim bremenom bolezni - 6 x G-CHOP (+2 x G) ali 6 x G-bendamustin, sledi vzdrževalno zdravljenje z obinutuzumabom (začetek 8 do 12 tednov po koncu indukcijskega zdravljenja, aplikacija vsakih 8 tednov do skupno 2 let ali do progressa), nato spremljanje
 - V primeru znakov agresivnejšega poteka bolezni ima R/G-CHOP prednost pred R/G-bendamustinom
 - V primeru večjega lokaliziranega ostanka po kemoimunoterapiji – RT ostanka, nato vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom ali obinutuzumabom



- Pri bolnikih, ki ne želijo kemoterapije v prvem redu zdravljenja, R-lenalidomid (R^2) 18 ciklov, nato sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom vsakih 8 tednov (skupno 12 aplikacij). Visokodozno zdravljenje v sklopu prvega zdravljenja ni priporočeno
- Če želi bolnik manj agresivno prvo zdravljenje – štiri tedenske aplikacije rituksimaba ± vzdrževalni rituksimab M3, M5, M7 in M9 ali na 8 tednov skupno 2 leti; 6 x R-COP in v primeru nezadostnega odgovora R-CHOP, temu sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
- Starejši od 65 let, ki potrebujejo zdravljenje
 - 4 do 6 x R-bendamustin, 6 x R-COP, 18 ciklov R-lenalidomid (+ vzdrževalno zdravljenje) ali redko pri polimorbidnih bolnikih R-klorambucil in v primeru agresivnega poteka ali nezadostnega odgovora R-CHOP oz R-miniCHOP, temu sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom
 - Pri bolnikih s FLIPI-1 intermediarnim in visokim tveganjem in nekaterih z nizkim tveganjem vendar velikim bremenom bolezni prihaja v poštev indukcijsko zdravljenje, ki vključuje obinutuzumab (G-COP, G-bendamustin ali G-CHOP) in nato vzdrževalno zdravljenje z obinutuzumabom
 - Pri bolnikih starejših od 70 let je zaradi večje možnosti toksičnih sopojevov priporočljiv nižji odmerek bendamustina (70 mg/m^2)
 - Štiri tedenske aplikacije rituksimaba, nato vzdrževalni rituksimab M3, M5, M7 in M9 ali vzdrževalni rituksimab na 8 tednov skupno 2 leti, lahko le štiri tedenske aplikacije rituksimaba
- Bolniki stadija I in II
 - Operacija in/ali RT prizadetega mesta z dozo 24 Gy, v določenih primerih lahko do 30 Gy, če gre za veliko tumorsko maso (X)
 - Obsevanje z nizko dozo 2 x 2 Gy ali 2 x 4 Gy v določenih primerih, ko želimo zmanjšati stranske učinke RT in doseči minimalno toksičnost (npr. RT solznih žlez, parotid) ali pri bolnikih, ki niso kandidati za radikalno RT (starejši bolniki)
 - Bolniki stadija I.X ali stadija II z velikim tumorskim bremenom ali primeri kjer obsevanje ni možno (npr. lokalizacija v pljučih) – sistemska terapija +/- RT prizadetega mesta z varnostnim robom ali observacija in sistemska zdravljenje ob progresu
 - V redkih primerih rituksimab v monoterapiji ali v kombinaciji z RT (npr. starejši krhki bolniki)

Opombe:

Zamejitev bolezni in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo s PET-CT preiskavo. Definicija X bolezni je bezgavčna masa premera $> 7 \text{ cm}$.

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

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

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



5.1.2.5. Limfom plaščnih celic

- Bolniki stadija III in IV mlajši od 65 do 70 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni), ki potrebujejo zdravljenje – ne glede na prisotnost ali odsotnost mutacije *TP53* - dozno intenzivna kemoimunoterapija z dodatkom zaviralca BTK ibrutiniba v indukciji po sklepu limfomskega konzilija - 6 x (do 8 x) alternacija R-CHOP-ibrutinib/R-DHAP (ali R-DHAOX) ali dozno intenzivna kemoimunoterapija brez dodatka zaviralca BTK R-DHAP ali R-DHAOX ali alternacija R-CHOP/R-DHAP ali R-maksi-CHOP/R-HD citarabin oziroma 8 x R-CHOP ali 6 x R-BAC 500 ali R-bendamustin +/-akalabrutinib ali 6 (do 8) x VR-CAP ali R-lenalidomid pri tistih, ki niso kandidati za visokodozno zdravljenje
 - Tisti bolniki, ki dosežejo popolno remisijo ali skoraj popolno remisijo z minimalno rezidualno boleznijo in izpolnjujejo druge kriterije za visokodozno terapijo – visokodozna terapija z avtologno PKMC (visokodozni ciklofosamid in TBI), ev. purging z rituksimabom, nato vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom in v primeru vitalnega ostanka po visokodoznem zdravljenju - RT ostanka bolezni, zlasti pri visoko rizičnih bolnikih po sklepu limfomskega in hematološkega konzilija. Bolniki zdravljeni z dodatkom zaviralca BTK ibrutiniba v indukcijski dozno intenzivni terapiji z doseženo remisijo, po koncu indukcijske terapije nadaljujejo vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom (3 leta) in ibrutinibom (2 leti), namesto visokodozne terapije z avtologno PKMC. V primeru vitalnega ostanka po koncu indukcijske terapije pa še obsevajo vitalni ostanek.
 - Tisti, ki dosežejo zelo dobro delno remisijo, se lahko zdravijo z dodatno terapijo (kemoimunoterapija 2. reda ali kovalentni zaviralec BTK), da dosežejo popolno remisijo z namenom doseči visokodozno terapijo z avtologno PKMC, ki ji sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom, v primeru vitalnega ostanka po visokodoznem zdravljenju pa tudi RT ostanka bolezni.
 - Tisti, ki dosežejo le slabo delno remisijo z večjim ostankom bolezni, se zdravijo kot refraktarna ali progresivna bolezen s sistemsko terapijo 2. reda., temu izjemoma sledi visokodozna terapija z avtologno PKMC ob izpolnjenih kriterijih, sicer pa vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom ob doseženi vsaj delni remisiji z ali brez RT ostanka bolezni
 - Če se bolnik ne odloči za visokodozno terapijo v prvem zdravljenju – R-CHOP ali R-BAC 500 ali R-bendamustin +/- akalabrutinib ali VR-CAP, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom. Po zaključku zdravljenja s shemo R-bendamustin-akalabrutinib, poleg vzdrževalnega zdravljenja z rituksimabom, nadaljujejo zdravljenje z zaviralcem BTK do progressa, razen v primeru čezmerne toksičnosti.
 - Za vse bolnike z znano mutacijo *TP53* (ne glede na starost) pride v poštev shema zanubrutinib + obinutuzumab + venetoklaks - samo po sklepu limfomskega konzilija, zlasti, če bolniki niso sposobni za dozno intenzivno kemoimunoterapijo in visokodozno terapijo z avtologno PKMC.
- Bolniki stadija III in IV starejši od 65 do 70 let, ki potrebujejo zdravljenje – konvencionalno-dozne sheme kemoimunoterapije VR-CAP ali R-bendamustin ali R-CHOP ali R-BAC ali R-lenalidomid ali R-bendamustin+akalabrutinib. V poštev pride tudi kovalentni zaviralec BTK (ibrutinib ali akalabrutinib ali zanubrutinib po sklepu limfomskega konzilija) ± rituksimab, zlasti v primeru intolerance na kemoterapijo.



Kemoimunoterapiji VR-CAP, R-CHOP in R-bendamustin sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom (2 leti).

- Pri krhkih bolnikih prihaja v poštev paliativna sistemska terapija – R-klorambucil, reducirani odmerki R-bendamustina, R-COP in/ali paliativno obsevanje.
- Bolniki stadija I in II
 - Opazovanje ali obsevanje (ob odsotni simptomatiki in nizko rizični bolezni).
 - Bolniki stadija II z velikim bolezenskim bremenom (X bolezen) in/ali visoko rizično boleznijo (blastoidni morfološki tip limfoma, proliferacijski indeks Ki-67 >30%, mutacija *TP53*) - sistemska terapija kot za napredovalo bolezen stadija III ali IV.

Opombe:

Zamejitev bolezni in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo s PET-CT preiskavo. Vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom je predvideno le pri tistih bolnikih, pri katerih je bila dosežena vsaj delna remisija. Po sklepu limfomskega konzilija je izjemoma možno rituksimab zamenjati z obinutuzumabom v indukcijski kemoimunoterapiji in vzdrževalni terapiji pri bolnikih mlajših od 65 let, ki so sposobni za visokodozno zdravljenje z avtologno PKMC.

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

5.1.2.6. Difuzni velikocelični limfom B

- Stadij I/II, brez dejavnikov tveganja, mlajši od 80 let
Ti bolniki imajo IPI 0, če so mlajši od 60 let ali aaIPI 0, če so stari 60 do 80 let.
 - Bolniki brez X bolezni: 4 x R-CHOP21 (± 2 x R)
 - Bolniki z X boleznijo (≥ 7.5 cm): 6 x R-CHOP21Pri bolnikih, ki nimajo X bolezni in so mlajši od (ali stari) 60 let, interim PET-CT ni obvezen, priporočen pa je pri bolnikih z X boleznijo in tistih starih 60 do 80 let. PET-CT na koncu zdravljenja je obvezen za vse bolnike iz te skupine.
- Stadij I - če je po 3. ciklusu R-CHOP dosežena popolna remisija - le 3 x R-CHOP in RT prizadetega mesta (ISRT) ali skupno 4 x R-CHOP brez RT
- Stadij I po popolni odstranitvi edine lezije - adjuvantno 3 x R-CHOP
- Bolniki z 1 dejavnikom tveganja (stadij III/IV ali stadij I/II s slabim stanjem zmogljivosti ali povišano LDH), mlajši od 80 let
Ti bolniki imajo IPI 1, če so mlajši od 60 let ali aaIPI 1, če so stari od 60 do 80 let.
 - 6 x R-CHOP21Interim PET-CT priporočen pri vseh in PET-CT na koncu zdravljenja je obvezen za vse bolnike iz te skupine. Konsolidacijska radioterapija (ISRT - RT prizadetega mesta s 30 Gy) ni indicirana pri bolnikih, ki so prejeli 6 ciklov polnih odmerkov kemoimunoterapije in so dosegli popolno metabolno remisijo.
- Stadij III/IV, 2 ali več dejavnikov tveganja, mlajši od 80 let
Ti bolniki imajo IPI 2 do 5.



- 6 x polatuzumab-R-CHP21 ($\pm 2 \times R$) za tiste z IPI 3 do 5 ali 6 x R-CHOP21 ($\pm 2 \times R$) za tiste z IPI 2
 - Pri bolnikih s stadijem I/II in IPI 3 do 4 pride v poštev tudi polatuzumab-R-CHP Interim PET-CT priporočen pri vseh in PET-CT na koncu zdravljenja je obvezen za vse bolnike iz te skupine.
- Radioterapija pri napredovali bolezni je predvidena le pri bolnikih z omejenim (eno mesto) PET pozitivnim ostankom po zaključeni sistemski terapiji.

- Starejši bolniki

Starejši bolniki so tisti, ki so starejši od (ali stari) 80 let ali bolniki mlajši od 80 let, ki so v slabšem stanju zmogljivosti oziroma neprimerni za agresivno sistemsko zdravljenje zaradi spremljajočih bolezni.

- Priporočena je celovita geriatrična ocena z namenom izbire najprimernejšega zdravljenja – opredelimo ali so bolniki v dobrem stanju zmogljivosti (fit) - primerni za zdravljenje z namenom ozdravitve, v slabem stanju zmogljivosti (unfit) - primerni za prilagojeno zdravljenje ali krhki - primerni za paliativno zdravljenje.
- Potrebna je ocena tveganja za osteoporozo in ustrezno zdravljenje.
- Priporočena je kratkotrajna uvodna terapija s kortikosteroidi z namenom izboljšanja bolnikovega stanja pred uvedbo terapije, ki ji lahko dodamo enkratno aplikacijo 1 mg vinkristina.
- 6 x R-mini-CHOP pri bolnikih v dobri kondiciji starih 80 let ali več.
- Pri bolnikih z obolenji srca ali znaki srčnega popuščanja, je potrebno izbrati sheme brez antraciklinov (R-COEP, R-GCOP, DR-COP, R-GEMOX) in spremljati srčno funkcijo (UZ srca na vsaka 2 cikla terapije, glede na kardiološka priporočila tudi določitve troponina in proBNP). Potrebna je optimizacija kardiološke terapije (beta zaviralec, zaviralec angiotenzinske konvertaze).
- Upoštevamo bolnikovo stanje zmogljivosti in njegove preference pri odločitvi za intenziteto zdravljenja in paliativno obravnavo.

- Bolniki z visokim tveganjem za ponovitev bolezni/razsoj v CŽS

Tveganje za razsoj v CŽS narašča s številom neugodnih dejavnikov zajetih v IPI in z infiltracijo ledvic in/ali nadledvičnic (CŽS IPI).

Dejavniki tveganja za ponovitev bolezni/razsoj v CŽS so CŽS IPI 4 do 6 (10 do 12% tveganje) in dve ali več ektranodalnih lokalizacij ob diagnozi.

Prizadetost določenih ektranodalnih lokalizacij – t.i. imunsko privilegiranih mest - kot sta testis in oko, pa tudi drugih mest z omejeno stopnjo imunske privilegiranosti - kot je epiduralni prostor, jajčnik, dojka, ledvica in nadledvična žleza, B-celični limfomi visokega gradusa (zlasti difuzni velikocelični limfom B/B-celični limfom visokega gradusa s preureditvami *MYC* in *BCL-2*), same preureditve *MYC* in genetski podtipi z *MYD/CD79* mutacijami so povezani z večjim tveganjem za razsoj v CŽS.

Pri bolnikih z visokim tveganjem je potrebna izhodiščna magnetno resonančna preiskava glave in citološka preiskava likvorja, ki vključuje pretočno citometrijo.

- Profilaksa razsoja v CŽS vključuje intratekalne aplikacije citostatikov in intravensko aplikacijo visoke doze MTX. Učinkovitost obeh metod še ni dokončno opredeljena, obe lahko povzročata signifikantno toksičnost, zlasti pri starejših bolnikih.
- Profilaktična intratekalna kemoterapija (metotreksat, citarabin) slabo penetrira v okolno tkivo in je relativno slabo učinkovita, zato se smernice ne opredelijo dokončno glede koristi v tej klinični situaciji. Priporočamo intratekalne aplikacije



zlasti pri starejših bolnikih, ki nimajo tolerance za sistemske aplikacije visoke doze metotreksata.

- Pri bolnikih z visokim tveganjem, ki so v popolni metabolni remisiji po R-CHOP ali polatuzumab-R-CHP, je smiselno pretehtati dodatek 2 ciklusov visoke doze MTX z vsaj 3 g/m² MTX.
- Pri izbranih bolnikih v dobrem stanju zmogljivosti mlajših od 60 let prihajajo v poštev tudi intenzivne sheme zdravljenja kot R-CODOX-M/R-IVAC ali R-ACVBP, ki mu sledi konsolidacija, ki vključuje visokodozni MTX.
- Hkratna prizadetost CZS:
 - V primeru prizadetosti parenhima – visoka doza MTX (≥ 3 g/m²) na 15. dan R-CHOP21 (obvezno G-CSF) ali v primeru slabe tolerance srednja doza MTX (500 mg/m²) neposredno za R-CHOP in intratekalna terapija z MTX in citarabinom.
 - V primeru prizadetosti mening – intratekalna kemoterapija z MTX in citarabinom dvakrat tedensko do negativizacije likvorja, enkrat tedensko 3 krat, nato ob ciklusi sistemskega zdravljenja, ter sistemski visokodozni MTX (≥ 3 g/m²) z R-CHOP terapijo (glejte zgoraj) ali kot konsolidacija (2 ciklusa) po zaključeni R-CHOP in intratekalni terapiji.

Opombe:

Zamejitev bolezni in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo s PET-CT preiskavo. V kolikor na osnovi PET-CT preiskave z lokalizacijskim CT ni možno nedvoumno določiti prizadetih lokalizacij ali oceniti učinka zdravljenja, opravimo CT s kontrastom vprašljivih mest (CT vratu, prsnega koša, trebuha).

Interim PET-CT opravimo pri bolnikih s stadijem I/II brez dejavnikov tveganja, vendar z X boleznijo ali starih 60 do 80 let, pri bolnikih z enim dejavnikom tveganja mlajših od 80 let in tistih z IPI 2 do 5 po 2. ali izjemoma 3. ciklusu. Pri ostalih bolnikih je vmesna ocena učinka predvidena s CT ali UZ in RTG. Namen interim PET-CT preiskave je zgodnje odkrivanje bolnikov s slabim odgovorom na prvo zdravljenje. V primeru suma na napredovanje bolezni, je indicirana ponovna biopsija sumljive spremembe.

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

Definicija X bolezni je bezgavčna masa ali druga limfomska sprememba premera > 7.5 cm ali celoten metabolni volumen bolezni (TMTV) > 220 ml.

Starostno prilagojen IPI (aaIPI), bodisi za bolnike pod 60 ali tiste nad 60 let, vključuje povišano vrednost laktatne dehidrogenaze, stadij III ali IV in stanje zmogljivosti 2 ali več kot neugodne napovedne dejavnike.

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



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

Glede na farmakokinetiko rituksimaba je pri moških nad 60 let v R-CHOP21 smiselno povečati odmere rituksimaba na 500 mg/m².

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

5.1.2.6.1. Ekstranodalni velikocelični limfomi B

Ekstranodalni difuzni velikocelični limfomi B so vključeni v smernice kot samostojne entitete:

[5.1.2.10. Primarni limfomi CŽS](#)

[5.1.2.11. Primarni limfomi prebavil](#)

[5.1.2.12. Limfomi testisa](#)

[5.1.2.13. Primarni difuzni velikocelični limfom B dojk](#)

[5.1.2.14. Primarni difuzni velikocelični limfom B kosti](#)

5.1.2.6.2. Difuzni velikocelični limfom B/Visokomaligni limfom celic B z *MYC* in *BCL2* preureditvijo (double hit)

Difuzni velikocelični limfom B/visokomaligni limfom celic B z *MYC* in *BCL2* preureditvijo (double-hit limfom) in visokomaligni limfom B, brez drugih oznak ter difuzni velikocelični limfom B s proliferacijsko aktivnostjo nad 95% in potrjeno *MYC* translokacijo zdravimo z R-DA-EPOCH in profilaktičnimi intratekalnimi aplikacijami citostatikov; v poštev prihaja tudi zdravljenje s 6 x polatuzmab – R-CHP21 (+ 2 x R21). Glede na starost, spremljajoče bolezni in IPI razmislimo o R-CHOP (suboptimalni izidi!, primeren le za nizko tveganje glede na IPI), ter R-miniCHOP pri starejših bolnikih in profilaktičnih intratekalnih aplikacijah citostatikov; stadij bolezni določimo po Ann Arbor sistemu in evaluacijo opravimo enako kot pri difuznem velikoceličnem limfomu B.

Velikocelične limfome B s povečanim izražanjem *MYC* in *BCL2* proteina (double expressor limfom – ni entiteta v WHO klasifikaciji) lahko zdravimo na enak način kot double-hit limfome.

5.1.2.7. Velikocelični B mediastinalni CD20 pozitivni limfom

Zdravljenje prilagodimo bolnikovi starosti, stanju zmogljivosti in IPI.

Stadiji I do IV:

- 4 do 6 x R-ACVBP in RT samo na ostanek bolezni določen s PET-CT: DS 4 ali 5
- 4 do 6 x R-DA-EPOCH, RT samo na ostanek bolezni določen s PET-CT: DS 4 ali 5
- 6 x R-CHOP14 ter RT na ostanek bolezni določen s PET-CT: DS 4 ali 5

Opombe:

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

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



Profilaktična intratekalna kemoterapija oziroma zaščita CŽS z visokodoznim metotreksatom je potrebna pri bolnikih z visokim tveganjem za razsoj v CŽS pri prvih 3 do 4 ciklikih terapije. Visokodozni metotreksat se aplicira po končanih 4 do 6 ciklikih.

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

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

5.1.2.8. Burkittov limfom

- Bolniki mlajši od 60 let, v odličnem splošnem stanju: visoko intenzivna kratkotrajna terapija
 - B-NHL BFM 04 protokol
 - Vsi stadiji (definicije stadijev v BFM protokolu po Murphy-ju) po BFM protokolu – število ciklov je definirano v protokolu, uporabljamo izmenično ciklusa A in B oziroma AA, BB in CC v skladu s protokolom
 - Vsem ciklom priključimo rituksimab 375 mg/m², prvi rituksimab v prvem ciklu po dokončani prefazi. Nato še 2 x rituksimab po zaključku zdravljenja na 21 dni
 - Ciklusi si sledijo na 21 dni, po individualni presoji dodamo kratkodelujoči rastni dejavnik za granulocite od 8. dneva ciklusa dalje
 - Nujna protimikrobna profilaksa (trimetoprim/sulfometaksazol in valaciklovir)
 - Bolnik mora vsaj 3 dni pred pričetkom ciklusa, ki vsebuje visokodozni metotreksat, prekiniti trimetoprim/sulfometaksazol in ga nadaljevati šele po zaključku aplikacije metotreksata v ciklu
 - Odgovor preverjamo glede na protokol (zgodnji stadiji po 2. ciklu, višji stadiji po 3. ciklu), v primeru ostanka bolezni po koncu zdravljenja področje še obsevamo
 - V primeru neodzivnosti/progresa – reševalno zdravljenje s kemoterapijo in avtologno/alogenično PKMC
 - Drugi možni režimi: CODOX-M/ IVAC imajo primerljive rezultate, zdravila in odmerki v protokolu so podobni kot v BFM, protokol predvideva aplikacijo granulocitnih rastnih dejavnikov; hyperCVAD izmenjuje z visokodoznim metotreksatom, citarabinom + rituksimab (shema vsebuje tudi IT aplikacije)
 - Bolniki z nizkim tveganjem izjemoma RR-DA-EPOCH (rituksimab na dan 1 in 5), po dveh ciklikih interim PET-CT
 - Če je interim PET-CT negativen še 1 ciklus RR-DA-EPOCH (skupno 3)
 - Če je interim PET-CT pozitiven v smislu delnega odgovora še 4 cikle R-DA-EPOCH (rituksimab le 1. dan) in IT metotreksat
- Starejši bolniki, bolniki v slabšem splošnem stanju, ki ne zmorejo intenzivne terapije:
 - DA-EPOCH + rituksimab in profilaktične intratekalne aplikacije metotreksata ob vsakem ciklu
 - Starejši/krhki lahko prejmejo srednji odmerek metotreksata (0,5 g/m²)

Opombe:



Pri vseh bolnikih se priporoča prefaza s prednizolonom ter ciklofosfamidom prvih pet dni.
Pri vseh bolnikih se priporoča rituksimab, razen v fazi citoredukcije zaradi velike nevarnosti sindroma tumorske topitve.

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

5.1.2.9. Mediastinalni limfom sive cone

Ni konsenza glede zdravljenja – priporoča se zdravljenje kot pri agresivnih limfomih B s shemo, ki vključuje rituksimab in antraciklin. Priporočena terapija je R-DA-EPOCH. Pri mediastinalnih lokalizacijah se je kot dobra opcija izkazal BEACOPP eskalirani z dodatkom rituksimaba (pri mlajših bolnikih), pri nemediastinalnih lokalizacijah se BEACOPP eskalirani ni izkazal. Možne sheme zdravljenja so tudi R-CHOP, R-ABVD in R-ACVBP.

Opombe:

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

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

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

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

• Bolniki sposobni za zdravljenje s sistemsko terapijo

- Bolniki, primerni za zdravljenje z avtologno PKMC: protokol MATRix (4 x) + v primeru popolne ali delne remisije ali stabilne bolezni sledi konsolidacija z avtologno PKMC (za konsolidacijo z RT glejte spodaj)
- Visokodozni metotreksat: Pomembno je, da prejmejo visok odmerek metotreksata - 3,5 g/m², od tega 500 mg/m² v hitrem 15 minutnem bolusu, ostalo v 2-4 urah
- 5 dni deksametazon 10 mg/m² ne glede na shemo
- Možne kombinacije z namenom visokodozne terapije in avtologne PKMC so še: 2 x R-visokodozni metotreksat-karmustin-etopozid-prednizon (R-MBVP) + 2 x R-visokodozni citozin arabinozid ali R-visokodozni metotreksat- temozolomid (R-MT) ali R-visokodozni metotreksat-prokarbazin-vinkristin (R-MPV)
- Hkratne intratekalne aplikacije niso priporočene, če lahko apliciramo primerno sistemsko terapijo, intratekalne aplikacije so indicirane le ob vztrajanju pozitivnega likvorja ali dokazani meningealni bolezni ob koncu terapije
- Konsolidacija z RT se ne priporoča rutinsko zaradi tveganja za pozno nevrokognitivno toksičnost. Če bolnik ni primeren za avtologno PKMC, lahko obsevanje celih možganov predstavlja konsolidacijsko možnost – pri mlajših 36 do 40 Gy v 20 do 22 frakcijah, pri izbranih starejših bolnikih v popolni remisiji ali visokem tveganju za nevrotoksičnost se lahko razmisli o zmanjšani dozi obsevanja celih možganov 23,4 Gy v 13 frakcijah [glejte 5.3.1 Bolniki z NeHodgkinovim limfomom](#).
- Pri mlajših bolnikih, ki niso primerni za avtologno PKMC: sheme R-MP, MPV, MT, R-MBVP, izjemoma HD-MTX, v primeru popolne remisije spremljanje ali



obsevanje celih možganov, v primeru delne remisije obsevanje celih možganov (23,4 Gy ali 36 Gy z ojačitvijo na ostanek do 40 Gy)

- Konsolidacija z visokodozno terapijo vključuje tiotepo-busulfan-ciklofosamid
- **Bolniki, ki niso sposobni za zdravljenje s kombinirano sistemsko terapijo**
 - Obsevanje celih možganov s 30–36 Gy ali, v kolikor so bolniki za to sposobni, monoterapija s kortikosteroidi, alkilirajočimi citostatiki (temozolomid, karmustin, prokarbazin) z ali brez dodatka rituksimaba, R-visokodozni citozin-arabinoid, R-visokodozni metotreksat; izjemoma prihajajo v poštev zaviralci BTK ali lenalidomid
 - Ob sistemski terapiji 5 dni deksametazon 10 mg/m² ne glede na shemo
 - Pri starejših v popolni remisiji velja razmisliti o vzdrževalnem zdravljenju z zdravili, ki prečkajo krvno možgansko bariero, npr lenalidomid, temozolamid ali prokarbazin (individualna presoja)
- **Primarni intraokularni (vitrealni) limfomi** – diagnostična je vitrektomija.
 - Cilj je ohranitev vida in preprečitev razširitve v CŽS
 - Zdravljenje kot pri primarnih limfomih CŽS z dodatkom intravitrealne terapije (metotreksat ali rituksimab)
 - Bolnike s popolnim ali delnim odgovorom na indukcijsko sistemsko terapijo na osnovi visokodoznega metotreksata se lahko konsolidira z obojestranskim obsevanjem (23,4 Gy)
 - Bolniki, ki niso primerni za sistemsko terapijo, lahko prejmejo intravitrealno terapijo
 - Možnosti so še: ibrutinib, temozolomid, lenalidomid pri bolnikih v slabšem splošnem stanju
 - Bolezen razširjena na obe očesi ali možgane - zdravimo sistemsko kot primarni limfom CŽS

Opombe:

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

V sklopu diagnostike vseh limfomov CŽS je indiciran pregled očesnega ozadja, pa tudi UZ pregled testisov, ki pa ima ob opravljeni PET-CT preiskavi manjši pomen.

Pri bolnikih, pri katerih nimamo histološke diagnoze primarnega limfoma CŽS (ker niso sposobni za operativni poseg ali je ta zaradi lege sprememb v CŽS zelo tvegan), priporočamo citološko preiskavo likvorja na maligne celice (z imunofenotipizacijo), določitev IL10 v likvorju in določitev MYD88 mutacije v likvorju.

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

5.1.2.11. Primarni limfomi prebavil

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



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

5.1.2.11.1. Primarni limfomi želodca

Diagnozo postavimo pri gastroskopiji z biopsijami (8-12 vzorcev iz vidnih lezij in makroskopsko normalne mukoze antruma in korpusa). Limfome klasificiramo po veljavni WHO klasifikaciji limfomov. Zamejitev bolezni opravimo z istimi preiskavami kot za limfome izven prebavil, punkcijo in biopsijo kostnega mozga opravimo le, če je glede na ostale preiskave sumljivo za infiltracijo. Endoskopski UZ želodca se priporoča, če z drugimi preiskavami ni bilo mogoče zanesljivo ugotoviti, ali so bolezensko prizadete tudi perigastrične bezgavke in/ali kadar je pomembna ocena globine invazije želodčne stene.

Klinične stadije določimo po Lugano staging sistemu za limfome prebavil:

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

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

5.1.2.11.1.1. Agresivni limfomi želodca

Večino bolnikov zdravimo s kombinacijo kemoimunoterapije in RT.

Agresivni limfomi – neoperirani

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

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

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

Opombe:

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

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

Agresivni limfomi - operirani



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

Agresivni limfomi, *Helicobacter pylori* pozitivni

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

Kombinirani agresivni in indolentni limfomi

- Zdravimo kot agresivne limfome

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

5.1.2.11.1.2. Indolentni limfomi želodca

Pri vseh MALTom-ih se priporoča eradikacijska antibiotična terapija za *Helicobacter pylori*.

MALTom, HP pozitiven, stadij I – II.1

Uvedemo eradikacijsko terapijo za HP (14 dni):

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

Za kontrolo uspešnosti eradikacijske terapije za HP se priporoča urea dihalni test ali pa antigenski test za HP v blatu, ne prej kot 6 tednov po začetku eradikacijske terapije in ne prej kot 2 tedna po končani terapiji z inhibitorjem protonске črpalke. V primeru neuspešne eradikacije prihaja v poštev antibiotična terapija drugega reda.

-drugi red eradikacijske terapije: esomeprazol 2 x 40 mg + amoksisilin 2 x 1000 mg + levofloksacin 1 x 500 mg (14 dni)

-tretji red: esomeprazol 2 x 40 mg + bizmutov oksid 4 x 120 mg + amoksisilin 4 x 500 mg + metronidazol 4 x 400 mg (10 dni).

Opombe:

Sledenje: Prva gastroskopija z biopsijo se priporoča po 6 mesecih.

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

Če je biopsija pozitivna v smislu limfoma, negativna za HP in je bolnik asimptomatski, ponavljamo redne gastroskopije vsakih 6 mesecev.

V primeru jasnega progressa bolezni, globoke invazije, prizadetosti bezgavk, prisotnosti translokacije 11/18 ali če je bolnik simptomatski, takoj (po 6 mesecih od diagnoze) začnemo z RT 24 Gy.

RT ima prednost pred imunoterapijo, imunokemoterapijo ali gastrektomijo. Imunoterapija ali imunokemoterapije pride v poštev zlasti pri simptomatski diseminirani bolezni, v primeru kontraindikacije za obsevanje ali v primeru relapsa limfoma po lokalni terapiji. Imunokemoterapija je potrebna tudi v primeru histološko potrjene transformacije v visoko maligni limfom ali v primeru neučinkovitosti imunoterapije z rituksimabom.



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

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

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

Pri MALT-omu želodca, st. IV, lahko bolnike po eradikacijski antibiotični terapiji aktivno opazujemo, če so asimptomatski in endoskopsko s kontrolnimi biopsijami spremljamo stanje v želodcu vsakih 6 mesecev prvi 2 leti in nato vsakih 12 do 18 mesecev.

MALTom, HP negativen, stadij I - II.1

Kadar je v biopsiji HP negativen, uporabimo druge teste za dokaz HP (antigenski test v blatu, urea dihalni test ali serološko določitev protiteles za HP). Priporoča se eradikacijsko zdravljenje tudi v primeru, da HP ne dokažemo.

Kontrolna gastroskopiya je po 6 mesecih.

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

Če je biopsija pozitivna v smislu limfoma, negativna za HP in je bolnik asimptomatski, ponavljamo redne gastroskopije vsakih 6 mesecev.

V primeru jasnega progressa bolezni, globoke invazije, prizadetosti bezgavk, prisotnosti translokacije 11/18 ali če je bolnik simptomatski, takoj (po 6 mesecih od diagnoze) začnemo z RT 24 Gy. Če RT iz določenih razlogov ne pride v poštev, lahko uporabimo rituksimab v monoterapiji (4 tedenske aplikacije).

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

Priporoča se eradikacijsko zdravljenje tudi v primeru, da HP ne dokažemo in je potrjena translokacija 11/18. Kontrolna gastroskopiya je po 6 mesecih in v kolikor je takrat še prisoten limfom v biopatih, pristopimo k radioterapiji.

Priporoča se zdravljenje z RT 24 Gy. Če RT iz določenih razlogov ne pride v poštev, lahko uporabimo rituksimab v monoterapiji (4 tedenske aplikacije).

MALTom stadij II.2, II.E, IV

Vedno eradikacijska terapija za HP.

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

Če je bolnik asimptomatski - druge vrste zdravljenje ni potrebno, ampak aktivno sledenje (kontrolne gastroskopije z biopsijami in sistemsko sledenje na 6 mesecev prvi 2 leti in nato vsakih 12 do 18 mesecev).

Če je bolnik simptomatski – sistemsko zdravljenje kot velja za EMCL ([glejte 5.1.2.2. Marginalnolični limfom](#)) ali paliativno obsevanje.

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

Drugi histološki tipi indolentnih limfomov

Zdravimo z RT.

Vrnitev na [5.1.2.2. Marginalnolični limfom](#),

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



5.1.2.11.2. Primarni limfomi črevesa

5.1.2.11.2.1. Agresivni limfomi

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

5.1.2.11.2.2. Indolentni limfomi

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

5.1.2.12. Limfomi testisa

- V primeru infiltracije enega testisa - IPI 0 – 4 x R-CHOP in profilaktična intratekalna terapija 4 x + 2 x visoka doza metotreksata (3 do 5 g/m², pri starejših 1,5 g/m²); pri IPI 1 ali več - 6 x R-CHOP ali polatuzumab-R-CHP in profilaktična intratekalna terapija 4 x + 2 x visoka doza metotreksata (3 do 5 g/m², pri starejših 1.5 g/m²) brez intratekalnih aplikacij citostatikov, sledi RT (30 Gy) kontralateralnega testisa in skrotuma po končanem sistemskem zdravljenju; v kolikor orhidektomija ni bila napravljena, obvezno tudi RT prizadetega testisa
- V primeru infiltracije obeh testisov ne glede na IPI - 6 x R-CHOP + 2 x visoka doza metotreksata (3 do 5 g/m², pri starejših 1.5 g/m²) in profilaktična intratekalna aplikacija ob prvih 4 cikli; ali 6 x polatuzumab-R-CHP + vsaj 4 x IT in 2 x R ter ob R visokodozni metotreksat, v kolikor obojestranska orhidektomija ni bila napravljena, obvezno RT preostalega testisa

Opombi:

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

Priporočena je orhidektomija, ki ima diagnostičen in terapevtski namen.

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

5.1.2.13. Primarni difuzni velikocelični limfom B dojk

- V primeru prizadetosti ene dojke – 4 do 6 x R-CHOP (glede na IPI – IPI 0: 4 x, IPI 1 ali več in X bolezen pri IPI 0: 6 x) in profilaktična intratekalna terapija, po končani KT vedno RT (30 do 36 Gy) prizadete dojke
- V primeru diseminirane bolezni oziroma prizadetosti obeh dojk – 6 x polatuzumab-R-CHP21 (± 2 x R) za tiste z IPI 3 do 5 ali 6 x R-CHOP21 (± 2 x R) za tiste z IPI 2 in profilaktična intratekalna terapija, po končani KT vedno RT cele dojke oziroma obeh dojk

Opombe:



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

Obvezna je diagnostična biopsija lezije v dojki.

Pri bolnicah z visokim tveganjem za razsoj bolezni v CŽS glede na CŽS IPI (4 do 6), ki so v popolni metabolni remisiji po polatuzumab R-CHP ali R-CHOP, je smiselno pretehtati dodatek 2 ciklov visoke doze MTX z vsaj 3 g/m² MTX (glejte [5.1.2.6 Difuzni velikocelični limfom B, alineja Bolniki z visokim tveganjem za ponovitev bolezni/razsoj v CŽS](#)).

Glede interim PET-CT preiskave glejte [5.1.2.6 Difuzni velikocelični limfom B](#).

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

5.1.2.14. Primarni difuzni velikocelični limfom B kosti

- Zdravljenje pri prizadetosti ene kosti (stadij I): 4 do 6 x R-CHOP (glede na IPI – IPI 0: 4 x; IPI 1 ali več in X bolezen pri IPI 0: 6 x). Pri razširjeni bolezni: 6 x polatuzumab-R-CHP21 (± 2 x R) za tiste z IPI 3 do 5 ali 6 x R-CHOP21 (± 2 x R) za tiste z IPI 2, profilaktična intratekalna kemoterapija ni predvidena razen v primeru prizadetosti lobanje ali hrbtenice
- Za konsolidacijsko RT (30 do 40 Gy) primarne lezije je dogovor individualen na limfomskem konziliju glede na PET-CT po končanem zdravljenju, RT pred začetkom sistemskega zdravljenja ni priporočena

Opombe:

Diagnostični postopek vključuje magnetno resonančno preiskavo prizadete kosti.

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

Glede interim PET-CT preiskave glejte [5.1.2.6 Difuzni velikocelični limfom B](#).

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

5.1.2.15. Primarni kožni limfomi T

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

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

Stadij FM in SS opredelimo po TNMB klasifikaciji.

TNMB klasifikacija pri bolnikih s FM in SS:

T (koža)

- T₁ makule, papule in plaki ($\leq 10\%$ površine kože)
 - T_{1a} – makule
 - T_{1b} – makule, papule in plaki
- T₂ generalizirane makule, papule in plaki ($\geq 10\%$ površine kože)
 - T_{2a} – makule
 - T_{2b} – makule, papule in plaki



- T₃ tumorji (1 ali več, ≥ 1 cm v premeru)
- T₄ eritrodermija ($\geq 80\%$ površine kože)

N (bezgavke)

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

M (notranji organi)

- M₀ ni prizadetosti notranjih organov
- M₁ prizadetost notranjih organov

B (kri)

- B₀ atipične celice v krvi niso prisotne ($\leq 5\%$)
- B₁ $> 5\%$ atipičnih celic
- B₂ $\geq 1 \times 10^9/L$ Sézary celic

Določitev stadija pri bolnikih z FM in SS

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

5.1.2.15.1.1. Fungoidna mikoza

- Začetne stadije (I.A, I.B, II.A) zdravimo lokalno s kortikosteroidi, fototerapijo (ozkospektralno UVB, PUVA), RT (za lokalizirana žarišča), lokalno z mekloretaminom.
- Pri refraktarnih ali recidivantnih oblikah stadija I.A, I.B, II.A lokalno terapijo kombiniramo še z retinoidi (vključno z beksarotenom v začetnem odmerku 300 mg/m²/dan), pegiliranim interferonom alfa (začetni odmerek 135-180 µg/teden sc) ali nizkimi odmerki metotreksata (odmerek do 25 mg in folacin enkrat na teden). V poštev prihaja tudi obsevanje celotne kože z elektroni (maksimalno s 36 Gy). Mogamulizumab in brentuksimab vedotina prideta v poštev v drugi liniji sistemskega zdravljenja.
- V stadiju II.B so zdravila prve izbire retinoidi (vključno z beksarotenom) in interferon alfa, lahko v kombinaciji s PUVA fototerapijo, obsevanje celotne kože z elektroni (maksimalno 36 Gy). Od kemoterapije uporabljamo: nizke odmerke metotreksata (do 25 mg in folacin enkrat na teden), monokemoterapijo s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (na 2 do 4 tedne do 8 ciklov), ali gemcitabinom. Brentuksimab vedotin je izbor zdravljenja pri CD30 pozitivnih oblikah (CD 30 $\geq 10\%$), po predhodno vsaj eni neuspešni sistemske terapiji. Mogamulizumab je izbor zdravljenja po predhodno vsaj eni neuspešni sistemske terapiji. Pri refraktarnih oblikah prihaja v poštev kombinirana kemoterapija (CHOP ali CHOPu podobna shema).



- Pri napredovalih stadijih (III ali IV) poleg lokalne terapije in kombinacij (kot pri začetnih stadijih in stadiju II.B) uporabljamo še ekstrakorporealno fotoferezo (ECP) ter sistemsko terapijo: nizke odmerke metotreksata (do 25 mg in folacin enkrat na teden), monokemoterapijo s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (na 2 do 4 tedne do 8 ciklov), gemcitabin. Brentuksimab vedotin pri CD30 pozitivnih oblikah v drugi liniji ($CD30 \geq 10\%$). Mogamulizumab je izbor zdravljenja po predhodno vsaj eni neuspešni sistemski terapiji (glede na rezultate študij bolj superiorno zdravilo za stadij III/IV in za Sezaryjev sindrom). Pri refraktarnih oblikah prihaja v poštev kombinirana kemoterapija (CHOP ali CHOPu podobna shema).

V posameznih primerih pride v poštev še alemtuzumab pri CD52 pozitivnih oblikah, predvsem v stadiju IV.B2.

Prav tako v posameznih primerih pride v poštev pembrolizumab, po predhodni odobritvi konzilija za maligne limfome.

Razmislek o alogenični presaditvi krvotvornih matičnih celic, ne kot zadnji možnosti zdravljenja, temveč predvsem pri izbranih bolnikih, ki so visokorizični za ponovitev bolezni, pri višjih stadijih (od stadija IIB dalje) in še niso odporni na večino sistemskega zdravljenja (z vsaj 6 mesečnim razmikom od zadnje doze mogamulizumaba!).

V kasnejših redih zdravljenja prihaja v poštev tudi bortezomib, ciklofosfamid, klorambucil, etopozid, pembrolizumab in temozolomid v primeru prizadetosti CŽS.

- Po doseženi remisiji se za vzdrževalno terapijo, glede na stadij bolezni, lahko uporabljajo: fototerapija (ozkospektralna UVB ali PUVA), lokalni kortikosteroidi, lokalno mekloretamin, ECP, retinoidi, interferon alfa, nizek odmerek metotreksata. Priporočila glede vzdrževalne terapije še niso podprta z dokazi.
- Pruritus: Lokalno zdravljenje: kortikosteroidi različne jakosti, negovalna mazila. Sistemsko zdravljenje (ob upoštevanju možnosti interakcij z drugimi zdravili): antihistaminiki, mirtazapin, selektivni zaviralci privzema serotonina, gabapentin, naltrekson, aprepitant.

5.1.2.15.1.2. Sezaryjev sindrom

Po definiciji gre za sistemsko bolezen, zato je potrebno sistemsko zdravljenje. Terapija izbora v prvi liniji zdravljenja je ekstrakorporealna fotofereza (ECP) v kombinaciji bodisi z interferonom alfa ali retinoidi (vključno z beksarotenom), PUVA (lahko v kombinaciji z interferonom alfa ali retinoidi (vključno z beksarotenom)), klorambucil v kombinaciji s prednizonom, kemoterapija z nizkimi odmerki metotreksata do 25 mg + folacin enkrat na teden. V drugi liniji zdravljenja: mogamulizumab, brentuksimab vedotin pri CD30 pozitivnih oblikah ($CD30 \geq 10\%$), alemtuzumab pri CD52 pozitivnih oblikah, kemoterapija z gemcitabinom, pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (na 2 do 4 tedne do 8 ciklov), bortezomib, pembrolizumab, CHOP ali CHOPu podobna shema. Razmislek o alogenični presaditvi krvotvornih matičnih celic pri izbranih bolnikih.

5.1.2.15.2. Primarne kožne CD30 pozitivne limfoproliferativne bolezni

5.1.2.15.2.1. Primarni kožni anaplastični velikocelični limfom

- V primeru solitarnih sprememb (te se pojavijo v 90% primerov) - ekscizija ali RT
- V primeru multifokalnih sprememb - nizki odmerki metotreksata, lahko v kombinaciji z RT



- V kolikor ni odgovora pri multifokalnih oblikah – brentuksimab vedotin, sicer lahko zdravimo z retinoidi, vključno z beksarotenom ali interferonom alfa
- Refraktarno bolezen na koži ali razsoj bolezni zdravimo s kombinirano kemoterapijo (CHOP ali CHOPu podobna shema)

5.1.2.15.2.2. Limfomatoidna papuloza

- V primeru solitarnih sprememb: lokalni kortikosteroidi, večje eflorescence (> 2 cm) ekscizija ali RT (24-30 Gy). Alternativne možnosti lokalnega zdravljenja: takrolimus, imikvimod, mekloretamin, karmustin (ni na voljo v Sloveniji), beksaroten (ni na volji v Sloveniji)
- V primeru multiplih sprememb: PUVA (alternativno ozkospektralna UVB fototerapija), nizki odmerki metotreksata (5 do 10 mg/teden), pri odpornih oblikah retinoidi, vključno z beksarotenom in izotretinoinom, interferon alfa ali brentuksimab vedotin (tudi pri šibko CD30 pozitivnih oblikah)

5.1.2.15.3 Druge kožne limfoproliferativne bolezni

5.1.2.15.3.1. Primarna kožna CD4+ limfoproliferativna bolezen manjših in srednje velikih celic T

- Preiskave vključujejo klinični pregled kože in perifernih bezgavk. Druge preiskave pri klinično značilnih primerih in solitarnih lezijah niso potrebne.
- Priporočeno zdravljenje: kirurška ekscizija, RT (4 do 8 Gy), lokalni kortikosteroidi (vključno z intralezionalnimi kortikosteroidi). Zaradi ugodne prognoze prihaja v poštev tudi samo opazovanje in spremljanje bolnika.

5.1.2.15.3.2. Primarna kožna akralna CD8+ limfoproliferativna bolezen

- Preiskave vključujejo klinični pregled kože in perifernih bezgavk. Druge preiskave pri klinično značilnih primerih in solitarnih lezijah niso potrebne.
- Priporočeno zdravljenje: kirurška ekscizija, RT (4 do 8 Gy, višji odmerek v primeru slabega odziva), lokalni kortikosteroidi (vključno z intralezionalnimi kortikosteroidi). Zaradi ugodne prognoze prihaja v poštev tudi samo opazovanje in spremljanje bolnika.

5.1.2.15.4. Podkožni panikulitisu podoben limfom T

- V primeru solitarnih sprememb ali lokalizirane oblike - RT
- V primeru razširjene oblike bolezni, brez hemofagocitnega sindroma – sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi, kemoterapija z nizkimi odmerki metotreksata ali ciklosporin
Alternativne možnosti zdravljenja: interferon alfa in beksaroten
- V primeru refraktarne bolezni in hemofagocitnega sindroma – kombinirana kemoterapija (CHOP ali CHOEP ali CHOPu podobna shema)
Alternativna možnost zdravljenja: alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic

5.1.2.16. Periferni limfom T brez drugih oznak

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



- Mlajši od 60 let - 6 x CHOEP ali CHOP ali DA-EPOCH, po doseženem popolnem ali delnem odgovoru pri bolnikih brez spremljajočih bolezni konsolidacijska visokodozna terapija in avtologna PKMC
- V primeru, da je limfom CD30 pozitiven ($CD30 \geq 10\%$) alternativno 6-8 ciklov BV-CHP, po doseženem popolnem ali delnem odgovoru pri bolnikih brez spremljajočih bolezni konsolidacijska visokodozna terapija in avtologna PKMC
- Bolniki z omejenim stadijem bolezni (I/II) brez X bolezni, IPI 0-1 – 3 do 4 x CHOEP ali CHOP in radikalna RT (ISRT 30 do 40 Gy) ali šest ciklov CHOP
- Bolniki z omejenim stadijem bolezni (I/II) z X boleznijo, IPI več ali enako 2 – 3 do 4 x CHOEP in konsolidacijska RT (ISRT 30-40 Gy) in v primeru popolne remisije avtologna PKMC
- Začnemo lahko tudi z manj intenzivno modificirano COP terapijo, po 3. ciklu naredimo evaluacijo in v primeru dobrega odgovora skupno 10 do 12 ciklov modificirane COP terapije, v primeru nezadostnega odgovora preidemo na CHOEP/CHOP oz. BV-CHP v kolikor je limfom CD30 pozitiven.
- Starejši in krhki bolniki – modificirana COP terapija, lahko monoterapija z gemcitabinom ali bendamustinom

5.1.2.17. Velikocelični anaplastični limfom ALK pozitiven in ALK negativen

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

ALK pozitivni velikocelični anaplastični limfom

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

V poštrev prihajajo naslednje sheme:

- BV-CHP
- BV-CHEP
- CHOP ali CHOEP
- DA-EPOCH
- Stadij I-II: Brez X bolezni IPI 0-1: 3 do 4 x CHO(E)P in v primeru popolne remisije konsolidacijska RT (ISRT 30 – 40 Gy)
Z dejavniki tveganja (X bolezen, IPI 2 ali več): 6 x CHO(E)P ali 6 x BV-CHP in radikalna RT (ISRT 30 do 40 Gy) in v primeru popolne remisije konsolidacija z avtologno PKMC
- Stadij III- IV: 6 x BV-CHP ali 6 x CHO(E)P

ALK negativni velikocelični anaplastični limfom

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

V poštrev prihajajo naslednje sheme:

- BV-CHP
- BV-CHEP
- CHOP ali CHOEP
- DA-EPOCH



- Stadij I-II: Brez X bolezni, IPI 0-1: 3 do 4 x CHO(E)P in radikalna RT (ISRT 30 do 40 Gy)
IPI več od 1: 6 x CHO(E)P ali 6 x BV-CHP in radikalna RT (ISRT 30 do 40 Gy) in v primeru popolne remisije konsolidacija z avtologno PKMC
- Stadij III- IV: 6 x BV-CHP ali 6 x CHO(E)P in v primeru popolne remisije konsolidacija z avtologno PKMC

Opombe:

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

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

5.1.2.18. Anaplastični velikocelični limfom povezan s prsnimi vsadki

- Bolezen omejena na kapsulo/vsadek/dojko: operativna odstranitev
- Če ni dosežena R0 resekcija ± regionalne bezgavke prizadete: RT ± sistemska terapija
- Stadij II do IV:
 - BV v monoterapiji (majhno breme bolezni)
 - 6 x BV-CHP
 - 6 x CHOP/CHOEP
 - DA-EPOCH
 - V primeru kompletne remisije po šestih ciklikih terapije konsolidacija z avtologno PKMC

5.1.2.19. Nodalni limfom T folikularnih celic pomagalk, angioimunoblastni tip

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

- Mlajši od 60 let - 6 x CHOEP ali CHOP ali DA-EPOCH, po doseženem popolnem ali delnem odgovoru pri bolnikih brez spremljajočih bolezni konsolidacijska visokodozna terapija in avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic
- V primeru, da je limfom CD30 pozitiven ($CD30 \geq 10\%$) 6 ciklov BV-CHP, po doseženem popolnem ali delnem odgovoru pri bolnikih brez spremljajočih bolezni konsolidacijska visokodozna terapija in avtologna PKMC
- Bolniki z omejenim stadijem bolezni (I/II) brez X bolezni, IPI 0-1 – 3 do 4 x CHOEP ali CHOP in radikalna RT (ISRT 30 do 40 Gy) ali 6 x CHOP
- Bolniki z omejenim stadijem bolezni (I/II) z X boleznijo, IPI več ali enako 2 – 3 do 4 x CHOEP in konsolidacijska RT (ISRT 30 do 40 Gy) in v primeru popolne remisije avtologna PKMC
- Začnemo lahko tudi z manj intenzivno modificirano COP terapijo, po 3. ciklu naredimo evaluacijo in v primeru dobrega odgovora skupno 10 do 12 ciklov modificirane COP terapije, v primeru nezadostnega odgovora preidemo na CHOEP/CHOP oz. v primeru CD30 pozitivnega limfoma na BV-CHP
- Starejši in krhki bolniki – modificirana COP terapija, lahko monoterapija z gemcitabinom ali bendamustinom



5.1.2.20. Limfom T povezan z enteropatijo

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

- Mlajši od 60 let - 6 x CHOEP ali IVE/MTX, alternativno 6 x BV-CHP (CD30 pozitivni), DA-EPOCH, izjemoma CHOP ± obsevanje prizadetih mest, po doseženem popolnem ali delnem odgovoru pri bolnikih brez spremljajočih bolezni konsolidacijska visokodozna terapija in avtologna PKMC
- Starejši od 60 let – 6 x CHOP oz. na CHOP-u osnovan protokol terapije ali 6 x BV-CHP

5.1.2.21. Hepatosplenični limfom T

- Intenzivna kemoterapija s shemami ICE, v poštev prihajajo tudi IVAC ali CHOEP ali DA-EPOCH ali HyperCVAD (alternativno BV-CHP pri CD30 pozitivnih), po doseženem popolnem ali delnem odgovoru konsolidacijska visokodozna terapija in alogenična ali avtologna PKMC (preferira se alogenična PKMC)
- Pri starejših in krhkih bolnikih prihajajo v poštev sheme ICE v reduciranih odmerkih in GEMOX

5.1.2.22. Ekstranodalni limfom NK/T, nazalni

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

Opomba: Pri vseh bolnikih opravimo diagnostično likvorsko punkcijo.

5.2. Bolnik s Hodgkinovim limfomom

5.2.1. Bolnik s klasičnim Hodgkinovim limfomom

5.2.1.1. Izbira zdravljenja na podlagi negativnih napovednih dejavnikov GHSG

Negativni napovedni dejavniki GHSG



- SR nad 50 mm/h pri A in nad 30 mm/h pri B
- 3 prizadeta področja (aree) ali več
- Razširjen (X) mediastinum – več kot 0,33 širine prsnega koša
- Ekstranodalna prizadetost
- Klinični stadij I ali II brez neugodnih napovednih dejavnikov
 - 2 x ABVD in obsevanje prizadetih mest (ISRT 20 Gy)
- Klinični stadij I ali II.A z neugodnimi napovednimi dejavniki ali II B, če sta edina negativna napovedna dejavnika povišana sedimentacija in/ali 3 ali več prizadetih področij
 - Mlajši od 60 let:
 - 2 x BEACOPP eskalirani in 2 x ABVD, nato PET-CT
 - DS 1-3: le klinična spremljava, brez obsevanja
 - DS 4-5: ISRT 30 Gy
 - 4 x ABVD in obsevanje prizadetih mest (ISRT 30 Gy)
 - Starejši od 60 let
 - 2 x ABVD + 2 x AVD in obsevanje prizadetih mest (ISRT 30 Gy)
- Klinični stadij II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki (razen, če je edini neugodni napovedni dejavnik SR nad 30 in/ali ≥ 3 prizadeta področja), stadij III ali IV
 - Bolniki mlajši kot 60 let
 - 2 x BrECADD*, nato interim PET-CT
 - DS 4-5: še 4 x BrECADD in obsevanje eventuelnega ostanka bolezni (RT 30 Gy)
 - DS 1-3: še 2 x BrECADD (skupno 4 ciklusi)
 - Bolniki starejši ob 60 let oz. mlajši, če bolnik ni sposoben za BrECADD
 - 6 x A(B)VD
 - če je PET-CT po 2. ABVD negativen (DS 1-3), še 4 x AVD
 - če je PET-CT po 2. ABVD pozitiven (DS 4 ali 5), še 4 x ABVD in obsevanje eventuelnega ostanka bolezni (RT 30 Gy);
 - Bolniki nad 60 let (samo stadij III in IV)
 - 6 x BV-AVD (A-AVD) pri bolnikih, ki nimajo prej obstoječe nevropatije
 - interim PET-CT ni obvezujoč, po presoji lečečega onkologa po 2. do 3. ciklu terapije
 - po 6 ciklikih sledi obsevanje ostanka (določen s PET-CT, ločeno opravimo CT s kontrastom)
 - Izjemoma po odobritvi pri bolnikih med 60 in 80 let in tistih, ki niso primerni za BrECADD oziroma imajo prej obstoječo nevropatijo:
 - 6 x nivolumab-AVD** in obsevanje eventuelnega PET-pozitivnega ostanka bolezni

* Shema BrECADD čaka razvrstitev na listo ZZZS. Do takrat zdravljenje s shemo BrECADD samo po predhodnem sklepu na limfonskem konziliju, sicer BEACOPDac eskalirani.

**Le izjemoma glede na mnenje limfonskega konzilija.

5.2.1.2 Izbira zdravljenja po drugih pristopih

Negativni napovedni dejavniki

➤ EORTC

- Starost 50 let in več
- SR nad 50 mm/h pri A in nad 30 mm/h pri B
- Razmerje prsni koš: mediastinum $>0,35$



- Več kot 3 prizadete regije
 - NCCN
 - SR nad 50 mm/h ali B simptomi
 - Razmerje prsni koš: mediastinum >0,33
 - Več kot 3 prizadete regije
 - Največja limfomska lezija >10 cm
 - Klinični stadij I ali II brez neugodnih napovednih dejavnikov
 - 2 x ABVD, nato interim PET-CT
 - DS 1-2
 - še 1 x ABVD in ISRT 30 Gy ali
 - še 2 x ABVD
 - DS 3
 - še 2 x ABVD in ISRT 30 Gy ali
 - še 4 x AVD
 - DS 4
 - še 2 x ABVD in ponovno interim PET-CT
 - DS 1-3: ISRT 30 Gy
 - DS 4-5: biopsija, če negativna - kot pri DS 1-3, če pozitivna, uvedba terapije refraktarne bolezni
 - DS 5
 - biopsija, če negativna - kot pri DS 4, če pozitivna, uvedba terapije refraktarne bolezni
 - Klinični stadij I ali II z neugodnimi napovednimi dejavniki
 - 2 x ABVD, nato interim PET-CT
 - DS 1-3
 - še 2 x ABVD in ISRT 30 Gy ali
 - še 4 x AVD
 - DS 4-5
 - še 2 x ABVD ali BrECADD*** in ponovno interim PET-CT
 - DS 1-3: ISRT 30 Gy ali še 2 x BrECADD (samo, če je bil že prej uporabljen)
 - DS 4: ISRT 36 do 40 Gy
 - DS 5: biopsija, če negativna - kot pri DS 4, če pozitivna, uvedba terapije refraktarne bolezni
- ***Samo pri stadiju IIB, ki ustreza registracijskim kriterijem za BrECADD.
- Klinični stadij III ali IV
 - Kot pri bolnikih, ocenjenih z negativnimi napovednimi dejavniki GHSG

Opombe:

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

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

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



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

5.2.2. Bolnik s Hodgkinovim limfomom tipa nodularne limfocitne predominance

- Klinični stadij I (ali izjemoma IIA z dvema mestoma brez velike mase) brez neugodnih dejavnikov
 - operacija in odstranitev prizadetih bezgavk ali definitivna RT (30 do 36 Gy) ali izjemoma 2 x ABVD + RT prizadetih mest (20 Gy)
- Klinični stadij IB/IIB ali IA/IIA z veliko maso
 - Kemoterapija + rituksimab + ISRT
- Klinični stadij IIA (z dvema ločenima mestoma)
 - Kemoterapija + rituksimab + ISRT ali
 - Rituksimab v monoterapiji
- Klinični stadij stadij III in IV
 - Klinična spremljava pri asimptomatskih bolnikih ali
 - Kemoterapija + rituksimab ± ISRT ali
 - Rituksimab v monoterapiji ali
 - Lokalno obsevanje na mesto simptomatske bolezni

Priporočene sheme: R-ABVD ali R-COP ali R-CvP ali R-CHOP

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

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

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

5.3. Splošna priporočila obsevalnega zdravljenja

5.3.1. Bolniki z NeHodgkinovim limfomom

- **Indolentni limfomi in kronične levkemije**
 - Klinični stadij I ali II
 - Definitivna RT (1,5–2,0 Gy dnevne frakcije):
 - Folikularni limfom:
 - Obsevanje prizadetih lokalizacij s skupnim odmerkom (TD) 24 - 30 Gy
 - Marginalnocelični limfom (MCL):
 - MCL orbite in žlez slinavk: 24 Gy ali 4 Gy v 2 frakcijah za zmanjšanje toksičnosti (pri uporabi tega režima je bistvenega pomena skrbno redno spremljanje - fizični pregled in slikanje, če



je primerno - pri radioterapevtu in oftalmologu). V primeru nepopolnega odziva ali ob ponovitvi bolezni so priporočeni dokončni odmerki 24 – 36 Gy

- EMCL in NMCL: RT s 24 Gy; odmerek 4 Gy v 2 frakcijah prihaja v poštev v primeru prizadetosti nesosednjih regij za namen paliacije
- Kronična limfocitna levkemija: TD do 20 Gy.
- Limfom plaščnih celic: TD 24 – 30 Gy.

Klinični stadij III ali IV

- Pri radikalnem zdravljenju eventuelno obsevanje PET pozitivnega ostanka bolezni (folikularni limfom) ali nezadostnega odgovora na CT preiskavi (kronična limfocitna levkemija, marginalnocelični limfom) po zaključeni sistemski terapiji s TD 24 – 30 Gy
- Folikularni limfom nizke stopnje malignosti (gradusa I do IIIA), marginalnocelični limfom, kronična limfocitna levkemija - obsevanje simptomatskih oz. motečih perifernih limfomskih bezgavk s TD 2 x 2 Gy ali ev. 2 x 4 Gy (z namenom odloga sistemskega zdravljenja ali paliacije)

- **Agresivni limfomi**

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

- 4. cikel R-CHOP ali
- Obsevanje primarno prizadetega mesta s TD 21 Gy

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

- Popolna remisija po končanem sistemskem zdravljenju: ni obsevanja ali eventuelno obsevanje na X lokalizacijo ali izolirana skeletna mesta s TD 30 Gy
- Delna remisija po končanem sistemskem zdravljenju: obsevanje mesta ostanka bolezni s TD 30 – 40 Gy
- Refraktarna bolezen – 40 – 55 Gy na mesta PET pozitivne bolezni

Obsevanje kot premostitveno zdravljenje do CAR-T terapije z dozo 20-40 Gy pri omejeni bolezni in 20-30 Gy pri razširjeni bolezni. Zaradi časovne bližine CAR-T terapije se lahko uporabi hipofrakcionacija prilagojena posamezni situaciji in bolniku

- **Primarni mediastinalni velikocelični B limfom**

Po sistemski terapiji R-DA-EPOCH, R-CHOP14, R-ACVBP:

- Popolna remisija (DS 1-3): ni obsevanja
- Delna remisija (DS 4): obsevanje ostanka bolezni s 36 - 50 Gy
- Refraktarna bolezen (DS 5 ali nove lezije): obsevanje PET pozitivne lokalizacije bolezni s 40 - 55 Gy, na mesta metabolne remisije 30 Gy le po sklepu limfomskega konzilija



- **Primarni velikocelični B limfom kosti**
 - Obsevanje prizadetega predela kosti z odmerkom 30 - 40 Gy. V primeru popolnega odgovora (negativen PET-CT) po kemoimunoterapiji se lahko RT tudi opusti.
- **Primarni limfomi CŽS**
 - Obsevanje ima vlogo v konsolidacijskem zdravljenju za bolnike, ki so prejeli sistemsko zdravljenje, vendar niso kandidati za visokodozno zdravljenje in avtologno PKMC. Fokalno obsevanje se ne priporoča, potrebno je obsevanje celih možganov z možganskimi ovojnicami do vključno C2 vretenca in zadnjih 2/3 volumna zrkla (WBRT). Za bolnike, ki imajo popolno remisijo, je priporočen odmerek med 23,4 Gy/13 frakcij (starejši bolniki) in 36 Gy/17 frakcij (mlajši bolniki). Za bolnike z delno remisijo je priporočen odmerek 23,4 Gy al 36 Gy ter nato ojačitev na ostanek bolezni 40 Gy/20 frakcij.
 - Obsevanje je lahko le paliativno z odmerkom 30-40 Gy v 10 - 20 frakcijah.
- **Primarni velikocelični B limfom dojke**
 - Po kemoimunoterapiji obsevanje cele dojke s TD 30 do 36 Gy. Omejena RT na del dojke le v primeru, da je bil infiltrat v dojki ob diagnozi opredeljen s PET-CT preiskavo in bi obsevanje cele dojke povzročilo preveč stranskih učinkov.
- **Primarni velikocelični B limfom steklovine**
 - Obsevanje ima vlogo v konsolidacijskem zdravljenju: priporoča se obsevanje obeh oces z odmerkom 23,4 Gy/13 frakcij.
 - V primeru paliativnega obsevanja je odmerek 30 - 36 Gy.
- **Primarni limfomi prebavil**
 - Obsevanje s TD 21 Gy v primeru popolne remisije (če je prejel samo 3 – 4 x R-CHOP) in s TD 30 Gy v primeru delne remisije po sistemskem zdravljenju (glejte [5.1.2.11.1.1. Agresivni limfomi želodca](#))
 - Obsevanje s TD 24 Gy za nizko maligne limfome, če bolnik ni bil zdravljn sistemsko (indikacije glejte pod [5.1.2.11.1.2. Indolentni limfomi želodca](#))
- **Primarni limfom testisa**
 - Obsevanje skrotuma in kontralateralnega testisa po zaključenem sistemskem zdravljenju z odmerkom 25 - 30 Gy
- **NK/T celični limfom**
 - Le obsevanje kot primarno zdravljenje (če bolnik ni primeren za sistemsko zdravljenje): 50 –55 Gy
 - RT v kombinaciji s kemoterapijo: 45 – 56 Gy



5.3.2. Bolniki s Hodgkinovim limfomom

Pri obsevanju omejenih oblik bolezni uporabljamo ISRT (ang. Involved Site Radiation Therapy) ali INRT (ang. Involved Node Radiation Therapy) pristop, razen pri omejenih oblikah HLNLP, kjer so lahko obsevalni volumni nekoliko večji. Običajno uporabljamo dnevne doze 1,8-2 Gy na frakcijo. Pri refraktarni bolezni ali ponovitvah je obsevanje individualno.

Klinični stadij I ali II. brez neugodnih napovednih dejavnikov

- Obsevanje primarno prizadetih mest s TD 20 Gy. V primeru pozitivnega kontrolnega PET-CT – [glejte 5.2.1. Bolnik s klasičnim Hodgkinovim limfomom.](#)

Klinični stadij I ali II.A z neugodnimi napovednimi dejavniki

- **Popoln metabolni odgovor** ([glejte 3.7. Funkcijske preiskave, Ocena odgovora na zdravljenje v skladu s 5-točkovno Deauvillovo skalo](#)) po sistemskem zdravljenju
 - Popolna morfološka remisija po sistemskem zdravljenju: obsevanje izhodiščno prizadetih mest s TD 20 Gy
 - Delna morfološka remisija po sistemskem zdravljenju: obsevanje primarno prizadetih mest s TD 20 Gy, na mesta ostanka bolezni TD 30 Gy, ev. obsevanje izhodiščno X bolezni s TD 36 Gy
 - Obsevanje izhodiščno prizadetih mest s TD 30 Gy, ev. obsevanje izhodiščno X bolezni s TD 36 Gy
 - Po sistemskem zdravljenju z dvema cikloma BEACOPP eskalirane terapije in dvema cikloma ABVD (2 BEACOPP eskalirani + 2 ABVD) in popolne remisije na kontrolni PET-CT preiskavi je možna opustitev obsevalnega zdravljenja.
- **Delen metabolni odgovor ali stabilna bolezen**
 - V kolikor prihaja v poštev obsevalno zdravljenje, je priporočena doza na mesta PET pozitivnega ostanka s TD 36 - 45 Gy, primarno prizadeta mesta in mesta možnega mikroskopskega ostanka pa lahko obsevamo s TD 30 Gy
- **Napredovanje bolezni**
 - Biopsija, nato individualna obravnava ([glejte 6.1. Smernice zdravljenja ponovitev Hodgkinovega limfoma](#))

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

Pri obsevanju napredovalih oblik bolezni obsevamo PET pozitiven ostanek bolezni z varnostnim robom. Če je PET pozitiven ostanek del rezidualne mase, moramo v obsevalno področje vključiti celotno maso. Običajno uporabljamo dnevne doze 1,8 - 2 Gy na frakcijo.

- Popoln metabolni odgovor po sistemskem zdravljenju (potrjen s PET-CT DS 1-3): ni obsevanja
- Delen metabolni odgovor po sistemskem zdravljenju: obsevanja mest vitalnega ostanka bolezni po kemoterapiji (PET-CT DS 4-5) s TD 36 - 40 Gy in 30 Gy na preostalo rezidualno maso, ki vključuje vitalen ostanek.
- Stabilna bolezen ali napredovanje bolezni: individualna obravnava, v kolikor se odločamo za obsevanje, uporabljamo TD 36 - 45 Gy na mesta s pozitivnim PET CT (DS 4-5)

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



- Obsevalno zdravljenje kot samostojno zdravljenje s TD 30 Gy, ev. TD 36 Gy na mesta X bolezni
- Če se odločimo za kombinirani pristop, po 2 x ABVD sledi obsevanje izhodiščno prizadetih mest do TD 20 Gy

Opombi:

Pri kliničnem stadiju II.B postopamo glede na to ali je bil bolnik sistemsko zdravljeno v skladu z negativnimi napovednimi dejavniki GHSG ali v skladu z drugimi negativnimi napovednimi dejavniki.

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

5.3.3. Splošna načela paliativnega in urgentnega obsevanja

Paliativno in urgentno obsevanje je prilagojeno kliničnemu scenariju. Pri visoko malignih limfomih običajno uporabljamo višje dnevne doze in TD 8 - 30 Gy v 1 - 10 frakcijah, posebni primeri npr. primarni limfom CŽS so obravnavani zgoraj ([glejte 5.3.1. Bolniki z NeHodgkinovim limfomom](#)). Pri paliativnem obsevanju marginalnoceličnega limfoma in folikularnega limfoma nizkega gradusa lahko uporabljamo tudi 2 x 2 Gy ali 4 Gy v eni frakciji.

5.4. Visokodozna terapija in presaditev krvotvornih matičnih celic

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

5.4.1. NeHodgkinovi limfomi

- **Difuzni velikocelični limfom B in variante (velikocelični limfom B s presežkom T limfocitov, primarni mediastinalni velikocelični limfom B) ob prvi ponovitvi bolezni**
 - **Primarni limfom CŽS konsolidacija prvega reda zdravljenja**
 - **Anaplastični velikocelični limfom (avtologna PKMC - ALK negativen stadij III-IV in ALK pozitiven stadij III in IV z visokim IPI-jem v prvi remisiji)**
 - **Nekateri T celični limfomi (periferni limfom T brez drugih oznak, angioimunoblastni limfom T, limfom T povezan z enteropatijo) – avtologna PKMC stadij III in IV v prvi remisiji**
- Izjemoma utrditev prvega popolnega ali delnega odgovora pri velikem tveganju za ponovitev – dva ali več neugodnih napovednih dejavnikov glede na aaIPI (starostno prilagojen IPI za bolnike do 60 let)
 - Prvi ali drugi kemosenzitivni relaps
 - Alogenična presaditev pride v poštev pri mlajših bolnikih s ponovitvijo ali neodzivnim perifernim limfomom T, velikoceličnim anaplastičnim limfomom, Sezary sindromom ter



hepatospleničnim limfomom ali bolnikih z Richterjevo transformacijo v prvi doseženi delni ali popolni remisiji

- **Akutna limfoblastna levkemija B/limfoblastni limfom B in akutna limfoblastna levkemija T/limfoblastni limfom T**
- V primeru progressa oz. ponovitve bolezni bolnika napotimo k transplantacijskemu hematologu, ki postavi indikacijo za PKMC
- **Limfom plaščnih celic**
- Po doseženem delnem (minimalna rezidualna bolezen!) ali popolnem odgovoru na kemoimunoterapijo 1. reda pri mlajših bolnikih (avtologna PKMC v 1. remisiji pri bolnikih, ki v sklopu indukcijskega protokola niso dobili zaviralca BTK ali imajo za le-tega zadržke)
- **Folikularni limfom**
- Po doseženem delnem (minimalna rezidualna bolezen!) ali popolnem odgovoru na kemoimunoterapijo 2. reda, predvsem pri mlajših bolnikih z zgodnjo ponovitvijo bolezni (avtologna PKMC v drugi remisiji)

Opomba: V primeru na prvo zdravljenje neodzivnega difuznega velikoceličnega limfoma B ima prednost CAR T terapija (vendar z aksikabtagen ciloleucelom ali lisokabtagen maraleucelom in ne tisagenlecleucelom).

5.4.2. Hodgkinov limfom

- **Klasični Hodgkinov limfom**
- Na prvo zdravljenje neodzivna bolezen (progres med prvim zdravljenjem ali prehodni odgovor, ki traja manj kot tri mesece po zaključenem zdravljenju)
- Prvi zgodnji kemosenzitivni relaps (manj kot eno leto po zaključenem zdravljenju)
- Pozni kemosenzitivni relapsi
- Alogenična presaditev KMC pride v poštev pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z brentuksimab vedotinom in avtologno presaditvijo KMC ter imajo le delni odgovor ali progres po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk.
- **Hodgkinov limfom tipa nodularne limfocitne predominance**
- Bolniki s transformacijo Hodgkinovega limfoma tipa nodularne limfocitne predominance v difuzni velikocelični limfom B, ki so že bili zdravljeni z R-kemoterapijo v sklopu 1. zdravljenja Hodgkinovega limfoma tipa nodularne limfocitne predominance (avtologna PKMC)
- Nekateri bolniki s prvo ali kasnejšo sistemsko ponovitvijo Hodgkinovega limfoma nodularne limfocitne predominance, odvisno od časa ponovitve, obsega bolezni in predhodnega zdravljenja

Odločitev za visokodozno terapijo mora biti za vsakega bolnika individualna!

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

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

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



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

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

6. DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PONOVI TVAMI MALIGNIH LIMFOMOV

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

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

6.1. Smernice zdravljenja ponovitev NeHodgkinovih limfomov

6.1.1. Smernice zdravljenja ponovitev NeHodgkinovih limfomov – splošna priporočila

- **Indolentni limfomi in kronične levkemije**

sistemska terapija po shemah:

klorambucil ± kortikosteroid

COP

CHOP

izjemoma FC

CHOEP

VIM

bendamustin

ibrutinib

akalabrutinib

zanubrutinib

pirtobrutinib

venetoklaks ± rituksimab

lenalidomid ± rituksimab ali obinutuzumab

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

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

- **Agresivni NeHodgkinovi limfomi**



sistemska terapija po shemah:

VIM
CBVPP
COEP
CHOEP
DHAP
DHAOx
ESHAP
ICE
IGEV
EPOCH
BAC500 ali BAC800
GDP
GemOx
VIPOR
ev. reindukcija BFM protokola
bendamustin
gemcitabin
R-temozolamid-zanubrutinib-lenalidomid
ibrutinib
akalabrutinib
pirtobrutinib
lenalidomid ± rituksimab ± kemoterapija
lenalidomid + tafasitamab
bortezomib + kemoterapija
ali imunoterapija (rituksimab, brentuksimab vedotin pri anaplastičnem velikoceličnem limfomu in kožnem limfomu T, tafasitamab, polatuzumab vedotin, lonkastuksimab tesirin) ± kemoterapija
terapija s CAR T celicami (po 2 predhodnih linijah zdravljenja).
mosunetuzumab
glofitamab ± GemOx
epkoritamab
mogamulizumab

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

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

6.1.2. Zdravljenje ponovitev pri posameznih podtipih NHL

6.1.2.1. KLL/drobnocelični limfocitni limfom

Terapijo uvedemo v primeru simptomatske/aktivne bolezni (glejte [5.1.2.1. KLL/drobnocelični limfocitni limfom](#)).



Zaključek kontinuirane terapije (npr. z ibrutinibom ali venetoklaksom) v primeru dosežene dobre remisije ne pomeni uvajanja nove linije sistemske terapije, če je bolezen pod kontrolo. V primeru hitro napredujoče bolezni med aktivnim zdravljenjem s kontinuirano terapijo je potrebna zamenjava terapije čimprej.

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

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

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

Bolnik na predhodnem zdravljenju z zaviralcem BTK

- Toksičnost terapije:
 - Zmanjšanje odmerka predhodnega zaviralca BTK
 - Zamenjava z alternativnim zaviralcem BTK
 - Venetoklaks +/- rituksimab
- Progres na terapiji z zaviralcem BTK
 - Venetoklaks +/- rituksimab
 - Nekovalentni zaviralec BTK, npr. pirtobrutinib

Bolniki na predhodnem zdravljenju z venetoklaksom

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

Krhki bolniki s pomembnimi pridruženimi obolenji

- Najboljša podpora/paliativna oskrba

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

Zdravljenje s CAR T celicami ni odobreno, v tujini je še vedno v eksperimentalni fazi (npr. lizokabtagen maraleucel). Nejasna je tudi kronološka izvedba tovrstne terapije v odnosu do drugih novejših terapij (npr. nekovalentni zaviralci BTK, kot je pirtobrutinib).



Zaradi učinkovitosti zaviralcev Bcl-2 in BTK v primerih ponovitve KLL/SLL je uporabnost zaviralcev fosfatidilinozitol-3 kinaze (PI3K) zelo omejena, še toliko bolj ob upoštevanju resnih stranskih učinkov navedene skupine zdravil (pnevmonitis, kolitis, perforacija črevesja, jetrna okvara). Na slovenskem tržišču je trenutno dobavljiv samo idelalizib.

6.1.2.2. Marginalnocelični limfom in Waldenstroemova makroglobulinemija

V kolikor je pacient asimptomatski, ga aktivno spremljamo.

V primeru lokalne ponovitve zdravimo z RT 4 Gy.

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

- Če se je bolezen ponovila dve leti ali več po prvem sistemskem zdravljenju, lahko ponovimo shemo, ki jo je bolnik prejemal v prvem zdravljenju
- Če se je bolezen ponovila prej kot v dveh letih po prvem zdravljenju, izbiramo med shemami, ki jih nismo uporabili v prvi liniji zdravljenja: 4 do 6 x R-bendamustin, do 10 x R-LP, R-lenalidomid (5 x rituksimab + 6 do 12 x lenalidomid), zanubrutinib
- V primeru agresivnega poteka ponovitve bolezni ali potrjene transformacije v visokomaligni limfom, zdravimo s 6 x R-CHOP, potreben je razmislek o visokodoznem zdravljenju in avtologni PKMC.

Pri Waldenstroemovi makroglobulinemiji je ponovitev zdravljenja po prvotni shemi smiselna, če je bolnik terapijo dobro prenašal in je imel razmeroma dolgo remisijo bolezni. Pri bolnikih z refraktarno boleznijo na prvo zdravljenje ali v primeru, da je remisija trajala manj kot 2 leti, je potrebno izbrati drugo shemo zdravljenja. Pri tem je potrebno upoštevati možnost konsolidacije z avtologno PKMC, zato se je priporočljivo izogibati shemam, ki vsebujejo učinkovine škodljive za krvotvorne matične celice, kot je bendamustin.

- V poštrev pridejo sheme, ki se jih uporablja pri prvem zdravljenju, vključno z vsemi zaviralci BTK (tudi akalabrutinib) (glejte [5.1.2.3 Prvo zdravljenje Waldenstroemova makroglobulinemija](#)).
- Dodatno možnost predstavlja monoterapija z venetoklaksom, ki je učinkovita ne glede na mutacijo *CXCR4*.

6.1.2.3. Klasični folikularni limfom

- Bolniki do 65 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni)
 - Klinična spremljava do pojava simptomov, če gre za nizko breme bolezni
 - RT 2 x 2 Gy pri bolnikih z lokalizirano simptomatsko ponovitvijo
 - Kemoimunoterapija glede na prvo zdravljenje (R-CHOP do izpolnjene doze antraciklinov, R-bendamustin, R-COP, izjemoma R-FC) in predvsem pri zgodnjem progresu bolezni konsolidacija z avtologno PKMC v primeru kemosenzitivne bolezni (kondicioniranje z visokodoznim ciklofosfamidom in TBI) ter konsolidacijsko/vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom – kolekcijo KMC opravimo že pred uvedbo kemoimunoterapije, če je infiltracija kostnega mozga manj kot 20%
 - Bolniki, ki niso primerni za visokodozno zdravljenje in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali znotraj 6 mesecev po zdravljenju, ki je



- vsebovalo rituksimab – obinutuzumab z bendamustinom ali drugo kemoterapijo (CHOP, COP) in vzdrževalno zdravljenje z obinutuzumabom
- Kombinacija lenalidomid – rituksimab (R^2)
 - Lenalidomid – obinutuzumab
 - Mosunetuzumab za bolnike po dveh ali večih linijah zdravljenja
 - Eporitamab po dveh ali večih linijah zdravljenja
 - CAR-T terapija pri bolnikih po dveh ali več linijah zdravljenja (tisagenlecleucel)
 - Zanubrutinib – obinutuzumab - bolniki po dveh ali več linijah zdravljenja
 - Glofitamab za transformiran folikularni limfom v difuzni velikocelični limfom B, po vsaj dveh linijah zdravljenja, če bolniki niso primerni za CAR T terapijo ali avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic
- Bolniki nad 65 let
- Klinična spremljava pri asimptomatskih bolnikih ali RT 2 x 2 Gy pri bolnikih z lokalizirano simptomatsko ponovitvijo
 - Kemoimunoterapija glede na primarno zdravljenje (R-CHOP do izpolnjene doze antraciklinov, R-bendamustin, R-COP, izjemoma R-FC), če vzdrževalnega rituksimaba še niso prejeli, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom v 12 tedenskih razmikih skupno 2 leti ali do progressa
 - V primeru progressa med ali v 6 mesecih po zdravljenju z rituksimabom ali s kombinacijo rituksimab-kemoterapija – obinutuzumab z bendamustinom ali drugo kemoterapijo (CHOP, COP) in vzdrževalno zdravljenje z obinutuzumabom na 8 tednov 2 leti.
 - Kombinacija lenalidomid – rituksimab (R^2)
 - Lenalidomid – obinutuzumab
 - V izbranih primerih rituksimab v monoterapiji štiri tedenske aplikacije
 - Mosunetuzumab za bolnike po dveh ali večih linijah zdravljenja
 - Eporitamab po dveh ali večih linijah zdravljenja
 - CAR-T terapija pri bolnikih po dveh ali več linijah zdravljenja (tisagenlecleucel)
 - Zanubrutinib – obinutuzumab - bolniki po dveh ali več linijah zdravljenja
 - Glofitamab za transformiran folikularni limfom v difuzni velikocelični limfom B, po vsaj dveh linijah zdravljenja, če bolniki niso primerni za CAR T terapijo ali avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic

Opombe:

Ob sumu na ponovitev je potrebna citološka ali histološka potrditev ponovitve bolezni z namenom izključitve transformacije v visoko maligni limfom.

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

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

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



6.1.2.4. Limfom plaščnih celic

- Zlasti v primeru zgodnjega progressa, to je do 1 leta po indukcijski terapiji +/- visokodozni terapiji ali v do 2 letih po diagnozi: kovalentni zaviralec BTK +/-R (ibrutinib, akalabrutinib ali zanubrutinib po sklepu limfomskega konzilija, zlasti v primeru kontraindikacije ali intolerance na ibrutinib, ob progressu v CZS pa ima prednost ibrutinib) ali lenalidomid +/-R (zlasti pri zadržkih za zaviralec BTK).
V poštrev pridejo tudi sheme:
R-GEMOX, ibrutinib+ venetoklaks, bortezomib +/-R, venetoklaks +/-R (venetoklaks samo prvi 2 leti), tako pri zgodnjem kot pri kasnejšem progressu limfoma po sklepu limfomskega konzilija.
- Če gre za progres limfoma več kot 1 leto po indukcijski terapiji +/- visokodozni terapiji ali več kot 2 leti po diagnozi, upoštevajoč dosedanje zdravljenje, poleg zgoraj navedenih shem prideta v poštrev tudi shemi kemoimunoterapije R-bendamustin ali R-BAC 500 (R samo za relapse več kot 6 mesecev po predhodnem zdravljenju). Po kemoimunoterapiji pretehtati vzdrževalno zdravljenje z R v 12 tedenskih razmikih do skupno 2 let ali do progressa, če je dosežena dobra delna ali popolna remisija. Pri krhkih bolnikih nad 65 let je v primeru izbora sheme R-bendamustin potrebno reducirati odmerke bendamustina, izjemoma prideta v poštrev tudi shemi R-COP in PEP-C.
- V primeru dobrih odgovorov pri bolnikih mlajših od 65 let pretehtati visokodozno zdravljenje in alogenično PKMC, izjemoma pa avtologno PKMC - samo pri tistih, ki v prvem zdravljenju še niso imeli visokodoznega zdravljenja z avtologno PKMC, vendar imajo kemosenzitiven relaps limfoma in nimajo visokorizičnih karakteristik, kot je mutacija *TP53*. Pri mlajših bolnikih, zlasti visokorizičnih (s *TP53* mutacijo), v dobri kondiciji, pa pride v poštrev alogenična PKMC, zlasti ob relapsu bolezni po CAR-T terapiji ali če CAR-T terapija ni na voljo.
- Nekovalentni zaviralec BTK pirtobrutinib ob progressu po kovalentnem zaviralcu BTK ali v primeru intolerance na kovalentne zaviralce BTK. Pirtobrutinib je lahko tudi premostitvena terapija do CAR-T terapije ali terapija za relaps po CAR-T terapiji.
- CAR-T terapija z breksukabtagen autoleucelom pride v poštrev ob progressu limfoma po 2 predhodnih redih terapije vključno z že prejetim kovalentnim zaviralcem BTK, zlasti pri bolnikih z visokorizično boleznijo, po sklepu limfomskega konzilija in hematološkega konzilija (ki pa je zaenkrat dostopna le v tujini).
- Izjemoma pride v poštrev za terapijo relapsa limfoma tudi terapija z bispecifičnim monoklonskim protitelesom glofitamabom po vsaj 2 predhodnih redih sistemske terapije vključno z zaviralcem BTK, pri tehtnih zadržkih za vse druge vrste sistemske terapije, samo po sklepu limfomskega konzilija.

6.1.2.5. Difuzni velikocelični limfom B

Ponovitev bolezni ali neodzivno bolezen po prvem in naslednjih zdravljenjih je potrebno potrditi s citološko ali preferenčno s histološko preiskavo (nujna je opredelitev izražanja CD20 in CD19).



Primarno neodzivna bolezen je definirana kot stabilna bolezen ali napredujoča bolezen med prvim zdravljenjem ali ob koncu prvega zdravljenja.

Ponovitev limfoma po doseženem začetnem odgovoru je lahko zgodnja (znotraj 12 mesecev od zaključka prvega zdravljenja) ali pozna (več kot 12 mesecev od zaključka prvega zdravljenja). Zdravljenje ponovitev ali neodzivnih difuznih velikoceličnih limfomov B prilagodimo glede na bolnikovo starost, stanje zmogljivosti in morebitne spremljajoče bolezni, ki lahko vplivajo na to ali je bolnik sposoben za visokodozno terapijo s presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Druga linija zdravljenja

- Bolniki z neodzivno boleznijo ali ponovitvijo znotraj 12 mesecev od konca prvega zdravljenja
 - Prvi izbor je zdravljenje s CAR T terapijo z aksikabtagen ciloleucelom ali lisokabtagen maraleucelom, ki pa v Sloveniji nista dostopna kljub registraciji na EMA. Sicer CAR T celična terapija ni primerna za bolnike v slabšem stanju zmogljivosti (stanje zmogljivosti 2 ali več) ali za tiste z velikim tumorskim bremenom oziroma hitro naraščajočo koncentracijo LDH kot odrazom naglo napredujočega limfoma.
- Bolniki s ponovitvijo več kot 12 mesecev od zaključka prvega zdravljenja, ki so primerni za intenzivno zdravljenje
 - Reševalna imunokemoterapija R-DHAP ali R-DHAOx ali R-ICE ali R-GDP ali R-ESHAP, ki ji v primeru, da gre za kemosenzitivno ponovitev (popolna metabolna remisija ali zelo dobra metabolna remisija po 2 ciklih reševalne imunokemoterapije), sledi visokodozno zdravljenje (BEAM, BEAC, izjemoma CBV) in avtologna PKMC.
- Bolniki, ki niso primerni za CAR-T terapijo (ponovitev znotraj 12 mesecev po zaključku prvega zdravljenja) ali bolniki, ki niso primerni za visokodozno zdravljenje in avtologno PKMC (ponovitev več kot 12 mesecev od zaključka prvega zdravljenja)
 - Pri bolnikih, ki imajo slabše stanje zmogljivosti in veliko tumorsko breme (in posledično niso primerni za takojšnje CAR T zdravljenje), je pred eventuelno CAR T celično terapijo potrebno premostitveno zdravljenje – v poštev prihaja R-GemOx, tafasitamab v kombinaciji z lenalidomidom, manj pa kombinacija polatuzumab vedotina in R-bendamustina, saj lahko bendamustin neugodno vpliva na kvaliteto T limfocitov in zmanjšuje učinkovitost bispecifičnih protiteles (glofitamab, eporitamab) v kasnejših linijah zdravljenja.
 - Sicer sta pri bolnikih, ki niso primerni za CAR-T terapijo (ponovitev znotraj 12 mesecev po zaključku prvega zdravljenja) ali bolnikih, ki niso primerni za visokodozno zdravljenje in avtologno PKMC (ponovitev več kot 12 mesecev od zaključka prvega zdravljenja) zdravljenji izbora R-GemOx ali polatuzumab vedotin v kombinaciji z R-bendamustinom.
 - V poštev (izjemoma po odobritvi s strani limfomskega konzilija) pri bolnikih neprimernih za avtologno PKMC pride tudi kombinacija glofitamba in R-GemOx.
 - Pri bolnikih, ki nimajo primarno neodzivne bolezni, pride v poštev tafasitamab v kombinaciji z lenalidomidom (zlasti v primeru CD20 negativnih ponovitev).
 - Ob omejeni ponovitvi pride v poštev paliativna RT prizadetega mesta (ISRT).
 - Če bolniki niso primerni za ponovno sistemsko zdravljenje – paliativna obravnava (podporno in simptomatsko zdravljenje).



Tretja in kasnejše linije zdravljenja

Zdravljenje je potrebno prilagoditi posameznemu bolniku z upoštevanjem bolnikovega dosedanjega zdravljenja, trajanja dosedanjega zdravljenja in neželenih sopojevov dosedanjega zdravljenja, bolnikovih želja glede na cilj zdravljenja (ozdravitev ali podaljšanje kvalitetnega preživetja), spremljajočih bolezni, ter stanja zmogljivosti.

- Pri bolnikih, ki niso bil zdravljeni v sklopu razširjene terapije druge linije s CAR T terapijo - CAR T terapija usmerjena proti determinanti CD19 z lisokabtagen maraleucelom, aksikabtagen ciloleucelom in tisagenlecleucelom. V Sloveniji je za tovrstno indikacijo dostopen le tisagenlecleucel.
- Pri bolnikih, ki niso primerni za CAR T terapijo, v primeru dobre tolerance (upoštevajoč predhodna zdravljenja) R-DHAP ali R-ICE ali R-GDP, ob slabši zmogljivosti pa R-CBVPP ali R-VIM ali R-bendamustin. V primeru ABC podtipa pri bolnikih s slabimi napovednimi dejavniki ob relapsu pretehtati dodatek lenalidomida, ibrutiniba ali bortezomiba h kemoterapiji.
- Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s CAR T terapijo:
 - Bispecifična protitelesa proti CD20xCD3 (glofitamab, epkoritamab), lonkastuksimab tesirin, tafasitamab-lenalidomid ali imunokemoterapija (R-GemOx ali polatuzumab vedotin v kombinaciji z R-bendamustinom).
 - V primeru dobre tolerance (upoštevajoč predhodna zdravljenja) R-DHAP ali R-ICE ali R-GDP, ob slabši zmogljivosti pa R-CBVPP ali R-VIM ali R-bendamustin. V primeru ABC podtipa pri bolnikih s slabimi napovednimi dejavniki ob relapsu pretehtati dodatek lenalidomida, ibrutiniba ali bortezomiba h kemoterapiji.
 - Paliativna kemoterapija/steroidna terapija, ki vključuje steroide, etopozid, ciklofosfamid, lomustin ali prokarbazin.
 - Ob omejeni ponovitvi pride v poštev paliativna RT prizadetega mesta (ISRT).
 - Če bolniki niso primerni za ponovno sistemsko zdravljenje – paliativna obravnava (podporno in simptomatsko zdravljenje).
- Če gre za ponovitev po avtologni PKMC ali bolnika s slabimi napovednimi dejavniki ob relapsu oziroma neodzivnost na zdravljenje - pretehtati alogenično PKMC.
- Potencialno ob slabem stanju zmogljivosti paliativno sistemsko zdravljenje s shemo PEP-C.

Opombe:

Predpogoji za visokodozno terapijo so: starost do 65 (izjemoma 70) let in ustrezno stanje zmogljivosti, odsotnost spremljajočih bolezni, ki bi vplivale na izhod visokodoznega zdravljenja, relaps mora biti kemosenzitivni (zaželena popolna metabolna remisija po reševalni terapiji, sprejemljiva tudi zelo dobra delna remisija).

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



Visokodозна terapija je indicirana v primeru primarno rezistentnega limfoma in zgodnjih relapsov (v kolikor CAR T terapija z lisokabtagen maraleucelom ali aksikabtagen ciloleucelom ni dostopna), ter poznih relapsov do 3 let po primarnem zdravljenju. V primeru primarno rezistentnega limfoma in zgodnje ponovitve ima glede na raziskave prednost CAR T celična terapija pred avtologno PKMC – vendar le s aksikabtagen ciloleucelom ali lisokabtagen maraleucelom, ne pa tudi s tisagenlecleucelom.

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

Vključitev rituksimaba v reševalno shemo je smiselna, če je ponovitev še vedno CD20 pozitivna.

Pri bolnikih, pri katerih načrtujemo CAR T celično terapijo, je smiselno bendamustin uporabiti po levkaferezi, saj lahko vpliva na učinkovitost zbiranja limfocitov T. Pri bolnikih, za katere ocenimo, da bi bila CAR T terapija primerna terapija izbora za tretjo linijo zdravljenja, opravimo levkaferozo pred drugim redom zdravljenja zaradi boljše kakovosti limfocitov.

Zdravljenje ponovitev ekстранodalnih limfomov:

- Ob ponovitvah primarnega limfoma testisa ni standardnega priporočenega zdravljenja, enako kot pri ponovitvah nodalnih limfomov je v primeru kemosenzitivne bolezni priporočena visokodозна terapija in avtologna PKMC, v kolikor je bolnik za to primeren;
- Ob ponovitvah primarnega limfoma dojke je zdravljenje enako kot pri ponovitvah nodalnih limfomov in v primeru kemosenzitivne bolezni visokodозна terapija in avtologna PKMC, v kolikor je bolnica za to primerna;
- Ob ponovitvah primarnega limfoma kosti je zdravljenje enako kot pri ponovitvah nodalnih limfomov in v primeru kemosenzitivne bolezni visokodозна terapija in avtologna PKMC, v kolikor je bolnik za to primeren.

6.1.2.6. Velikocelični B mediastinalni CD20 pozitivni limfom

Bolnike s ponovitvijo bolezni zdravimo kot ponovljene nodalne difuzne velikocelične limfome B. Pri zdravljenju upoštevamo vrsto prvega zdravljenja in izbiramo »ne-navzkrižno-rezistentna« zdravila. Cilj je konsolidacija z visokodoznim zdravljenjem in avtologno PKMC pri bolnikih s kemosenzitivno boleznijo. Dodatno prihajajo v poštev tudi monoterapija s pembrolizumabom ali nivolumab v kombinaciji z brentuksimab vedotinom (BV), ter CAR T terapija ali glofitamab ali epkoritamab po vsaj dveh linijah sistemskega zdravljenja.

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

6.1.2.7. Periferni limfomi T

6.1.2.7.1. Periferni limfom T brez drugih oznak, nodalni limfom T folikularnih celic pomagalk, angioimunoblastni tip, limfom T povezan z enteropatijo, hepatosplenični limfom T

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



- Mlajši od 60 let v dobrem stanju zmogljivosti – reševalna kemoterapija DHAP ali GDP ali ICE ali GemOx ali purinski analogi, v primeru doseženega popolnega ali delnega odgovora in v kolikor ima bolnik ustreznega dajalca – visokodozno zdravljenje (preferenčno nemieloablativno) in alogenična PKMC ali visokodozno zdravljenje in avtologna PKMC, če je bolnik ni imel v prvem zdravljenju
- Pri CD30 pozitivnih limfomih alternativno terapija z brentuksimab vedotinom v kombinaciji z bendamustinom
- Lenalidomid
- Bortezomib
- Gemcitabin
- Bendamustin
- Lahko ponovno poskus z modificirano COP shemo v kolikor je remisija po predhodni modificirani COP shemi trajala vsaj dve leti
- Ciklofosfamid v kombinaciji z etopozidom
- Ciklosporin
- V poštef izjemoma prihaja ruksolitinib ob dokazani *JAK/STAT* mutaciji ali več kot 30% ekspresiji oSTAT3, samo po sklepu limfomskega konzilija

6.1.2.7.2. Velikocelični anaplastični limfom ALK pozitiven in ALK negativen

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

- Pri bolnikih, ki so kandidati za transplantacijo (avtologno/alogenično), prihajajo v poštef naslednja zdravljenja:
 - Brentuksimab vedotin
 - ALK inhibitor (samo pri ALK pozitivnih) pri bolnikih, refraktornih na brentuksimab
 - DHAP
 - ICE
 - GDP
 - ESHAP
 - GemOx
 - Bendamustin
- Pri bolnikih, ki so primerni za paliativno/simptomatsko zdravljenje, prihajajo v poštef naslednja zdravljenja:
 - Brentuksimab vedotin
 - Bendamustin (+ brentuksimab vedotin v primeru CD30 pozitivnega limfoma)
 - Lenalidomid
 - Gemcitabin
 - ALK inhibitor (samo pri ALK pozitivnih) pri bolnikih, refraktornih na brentuksimab
 - Bortezomib
 - Ciklofosfamid ± etopozid

6.1.2.7.3. Ekstranodalni limfom NK/T celic

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

- V primeru zgodnje ponovitve po zdravljenju, ki je vključevalo antraciklin, je priporočeno zdravljenje s shemo, ki vključuje L-asparaginazo



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

6.2. Smernice zdravljenja ponovitev Hodgkinovega limfoma

6.2.1. Smernice zdravljenja ponovitev Hodgkinovega limfoma – splošna priporočila

kemoterapija po shemah:

DHAP +/-BV*

ICE+/-BV*

IGEV +/- BV*

GVD +/- Pembrolizumab**

GDP

BeGEV

ESHAP +/-BV*

ABVD (do zapolnitve največjega dovoljenega celokupnega odmerka doksorubicina)

COPP

ChlVPP

VIM

GEMOX

Nivolumab+ibrutinib**

BV+nivolumab***

gemcitabin, etopozid, vinorelbin, vinblastin, liposomalni doksorubicin, bendamustin v monoterapiji kot paliativno zdravljenje

ali izjemoma imunoterapija (rituksimab) + kemoterapija

brentuksimab vedotin v skladu z registriranimi indikacijami

nivolumab ali pembrolizumab v skladu z registriranimi indikacijami

kombinacije imunoterapije in ostalih novih zdravil za zdravljenje limfoma.

Opombe:

BV se lahko doda pri visoko rizičnih bolnikih v primerni splošni kondiciji z na kemoterapijo neodzivno boleznijo ali z visokim bremenom bolezni predvidenih za avtologno PKMC po predhodni predstavitvi na limfomskem konziliju.

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

Kombinacije BV (*) oziroma zaviralcev imunskih kontrolnih točk (**) s kemoterapijo ali drugimi novjšimi zdravili v situaciji ponovljenega/neodzivnega limfoma so neregistrirane, potrebna je individualna obravnava na konziliju.

Izjemoma lahko BV ali zaviralce kontrolnih točk dodamo kemoterapiji pri visoko rizičnih bolnikih predvidenih za avtologno PKMC po predhodni predstavitvi na limfomskem konziliju. Shema BV+nivolumab (***) je še v postopku odobritve. Izjemoma po odločitvi limfomskega konzilija.



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 (glejte zgoraj).

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

6.2.2. Zdravljenje ponovitev Hodgkinovega limfoma glede na čas ponovitve

- **Primarno rezistentna bolezen in zgodnji relaps pri bolnikih, ki so primerni za avtologno presaditev krvotvornih matičnih celic** – reševalna kemoterapija po shemah DHAP ali ESHAP ali ICE ali IGEV ali GDV ali BeGEV – če doseženo vsaj delni odgovor sledi visokodozna terapija (BEAM) z avtologno PKMC; izjemoma pri bolnikih, ki so visoko rizični, premostitveni reševalni kemoterapevtski shemi priključimo brentuksimab vedotin (BV) ali imunoterapijo s pembrolizumabom oz. nivolumabom
- **Pozni relaps**
 - Pri bolnikih, ki so bili že primarno zdravljeni s kemoterapijo in imajo obsežen relaps ali relaps v obsevanem področju – reševalna kemoterapija kot pri bolnikih nad 60 let ali reševalna kemoterapija kot zgoraj, sledi PET
 - Če je dosežena popolna remisija – opazovanje oz. presoja o visokodoznem zdravljenju glede na toksičnost predhodnega zdravljenja
 - Če je dosežena delna remisija – visokodozna terapija z avtologno PKMC (kolekcija KMC s ciklofosfamidom, kondicioniranje z BEAM)
 - Pri bolnikih, ki so bili že primarno zdravljeni s kemoterapijo in imajo relaps izven obsevanega področja, lokaliziran, brez simptomov – reševalna kemoterapija kot pri bolnikih nad 60 let in RT mest ponovitve
 - V primeru X bolezni ob relapsu – po reševalni kemoterapiji le RT (če je ta glede na predhodno zdravljenje izvedljiva), sicer visokodozna terapija v primeru, da je bolnik za njo sposoben
- **Relapsi pri bolnikih nad 60 let** - shema, ki vključuje antracikline do izpolnjene doze antraciklinov (ABVD), nato ChlVPP, GDP, BV v monoterapiji, izjemoma DHAP, IGEV, odvisno od splošnega stanja bolnika
- **Druga ponovitve in kasnejše ponovitve**
 - BV v monoterapiji
 - Pri bolnikih, ki so odgovorili na prvo zdravljenje z brentuksimabom (popolni ali delni odgovor), pa prihaja v poštev ob ponovitvi limfoma tudi ponovno zdravljenje z brentuksimab vedotinom (BV)
 - Zaviralci imunskih kontrolnih točk – pembrolizumab ali nivolumab ob ponovitvi po avtologni PKMC in brentuksimab vedotinu (ali samo po brentuksimab vedotinu, če bolnik ni primeren za PKMC)
 - Kombinacije novejših zdravil po individualni presoji in obravnavi na limfomskem konziliju

Alogenična PKMC – predstavlja možnost zdravljenja pri mlajših bolnikih v dobri kondiciji s ponovitvijo po avtologni PKMC oziroma z več ponovitvami oziroma z na sekundarno kemoterapijo neodzivno boleznijo.



Opombe:

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

6.2.3. Zdravljenje ponovitve Hodgkinovega limfoma tipa nodularne limfocitne predominance

Potrebna je ponovna biopsija za izključitev transformacije v agresivni neHodgkinov limfom. Zdravljenje je odvisno od kondicije in starosti bolnika, spremljajočih bolezni, predhodnega zdravljenja:

- lokalizirana ponovitev:
 - obsevanje mesta ponovitve (ISRT) z dozo 30 do 36 Gy
 - rituksimab v monoterapiji;
- sistemska ponovitev:
 - rituksimab v kombinaciji s kemoterapijo (bendamustin/DHAP/IGEV/ICE) ± RT odvisno od tumorskega bremena ponovitve in predhodnega zdravljenja. Lahko tudi rituksimab v monoterapiji.

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

6.3. Smernice paliativne obravnave

Paliativna oskrba je aktivna celostna oskrba posameznikov vseh starosti, katerih trpljenje je posledica resnega bolezenskega stanja, še zlasti ob koncu življenja. Osnovni namen paliativne oskrbe je izboljšati kakovost življenja bolnika in njegovih bližnjih s preprečevanjem in lajšanjem trpljenja, s pravočasnim prepoznavanjem in lajšanjem simptomov, tako telesnih, duševnih, socialnih in duhovnih. Zagotavlja tudi podporo bolnikovim bližnjim in negovalcem, tako med bolnikovo boleznijo kot tudi v času žalovanja

Kljub izrazitemu napredku sistemske terapije pri zdravljenju limfomov, imajo bolniki z recidivnimi in refraktarnimi limfomi lahko veliko breme telesnih in psiholoških simptomov in delež bolnikov še vedno zaradi limfoma umre.

Paliativna oskrba se izvaja na dveh nivojih. Večina bolnikov potrebuje le osnovno paliativno oskrbo, ki jo izvaja bolnikov lečeči onkolog z medicinsko sestro v sodelovanju z osebnim zdravnikom in patronažno sestro. Glede na potrebe bolnika in družine se v obravnavo lahko vključi še druge strokovnjake: psihologe, dietetike, socialne delavce, fizioterapevte, anesteziologe za zdravljenje kompleksne bolečine in druge.

Pri manjšem deležu bolnikov so simptomi kompleksni in težko obvladljivi in takrat je smiselno, da se v obravnavo vključi specializiran paliativni tim.

Odločitev za vključitev specializirane paliativne oskrbe v obravnavo ne sme biti vezana samo na prognozo in zaključek ali neuvajanje specifičnega onkološkega zdravljenja, temveč predvsem na težave in potrebe bolnika. Na vključitev specializirane paliativne oskrbe je smiselno pomisliti v naslednjih primerih:

- težko obvladljivi simptomi, veliko breme simptomov
- psihološka stiska
- težko spoprijemanje z boleznijo
- nesprejemanje situacije, kljub izčrpnim pogovorom o ciljih zdravljenja
- kompleksna družinska dinamika
- pogosti, neplanirani sprejemi v bolnišnico.



7. SLEDENJE BOLNIKOV

7.1. Pogostnost kontrol in preiskave ob kontrolah

- **Agresivni NeHodgkinovi limfomi**

- Prvo leto:

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

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

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

Rutinske PET-CT preiskave za sledenje niso indicirane.

Šest do dvanajst mesecev po končanem zdravljenju s KT, ki je vsebovala antracikline ± RT (ki je vključevalo srce) je treba opraviti kontrolni UZ srca. V kolikor je iztisni delež levega ventrikla enak kot pred zdravljenjem, se nato kontrolni UZ srca opravi čez 3 do 5 let (glede na vrsto zdravljenja oziroma pogostejše, če tako svetuje kardiolog). Potrebno je redno določanje proBNP ob kontrolah.

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

- Drugo do četrto leto:

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

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

- Peto leto:

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

Rentgenogram prsnih organov, ultrazvok trebuha in računalniško tomografske preiskave le v primeru težav klinične simptomatike. Ponoviti moramo UZ srca pri bolnikih, ki so prejeli kemoterapijo z antraciklini.

- **Indolentni limfomi in kronične levkemije**

- Pri majhni verjetnosti za napredovanje bolezni:



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

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

➤ Pri bolnikih z obsežno boleznijo, pri katerih pa uvedba zdravljenja še ni potrebna: sprva kontrole **v trimesečnih razmikih**, nato glede na dinamiko bolezni.

➤ Po sistemskem oz. kombiniranem zdravljenju natančna anamneza in kontrolni pregled, ter osnovne preiskave krvi **v tri do šestmesečnih razmikih** prvi dve leti, nato **v šest do devetmesečnih razmikih** nadaljnja tri leta, nato **enkrat letno**.

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

Pri bolnikih s simptomatskimi ponavljajočimi okužbami je svetovan razmislek o uvedbi profilakse (antibiotično profilaktično zdravljenje/nadomeščanje humanih imunoglobulinov - v kolikor ima bolnik za to indikacijo tudi glede na laboratorijske vrednosti IgG). Razmislek glede rednih cepljenj.

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

Bolnice, ki so obsevale predel mediastinuma ali aksil, imajo večje tveganje za nastanek raka dojke, zato svetujemo redno samopregledovanje dojk in mamografijo (oz. magnetno-rezonančno preiskavo, če so bile zdravljene pred 30. letom starosti), prvič 8 let po zdravljenju.

● **Hodgkinov limfom**

➤ Prvo leto:

natančna anamneza in kontrolni klinični pregled, ter osnovne laboratorijske preiskave **v tri do štirimesečnih razmikih** prvo leto,.

Računalniško tomografijo prsnega koša in/ali trebuha (oziroma predhodno patološko radiološko preiskavo) je potrebno ponoviti enkrat 3 do 6 mesecev po zaključenem zdravljenju za potrditev remisije, nadaljnje računalniško-tomografske preiskave (CT) z namenom sledenja niso indicirane, razen v primeru kliničnih simptomov.

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

Šest od dvanajst mesecev po končanem zdravljenju s KT, ki je vsebovala antracikline ± RT (ki je vključevalo srce) je treba opraviti kontrolni UZ srca. V kolikor je iztisni delež levega ventrikla enak kot pred zdravljenjem, se nato kontrolni UZ srca opravi čez 3 do 5 let (glede na vrsto zdravljenja oziroma pogostejše, če tako svetuje kardiolog). Potrebno je redno določanje proBNP ob kontrolah.

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



➤ Drugo do četrto leto:

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

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

➤ Peto leto:

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

Rentgenogram prsnih organov, ultrazvok trebuha in računalniško tomografske preiskave le v primeru težav klinične simptomatike. Ponoviti moramo UZ srca pri bolnikih, ki so prejeli kemoterapijo z antraciklini.

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

Pri mlajših bolnikih, ki so prejeli agresivno kemoterapijo, letne kontrole nivoja testosterona (po presoji FSH in inhibina B) oz. nivoja estrogena.

Bolnice, ki so obsevale predel mediastinuma ali aksil, imajo večje tveganje za nastanek raka dojke, zato svetujemo redno samopregledovanje dojk in mamografijo (oz. magnetno-rezonančno preiskavo, če so bile zdravljene pred 30. letom starosti), prvič 8 let po zdravljenju.

Časovni interval kardiološke ocene glede na prejeto zdravljenje

- Vsaka 3 leta
 - Celokupni odmerek antraciklinov/ekvivalentni odmerek doksorubicina $\geq 250 \text{ mg/m}^2$
 - Celokupni odmerek antraciklinov/ekvivalentni odmerek doksorubicina $\geq 100 \text{ mg/m}^2$ + obsevanje prsnega koša s TD $\geq 15 \text{ Gy}$
 - Obsevanje prsnega koša s TD $\geq 35 \text{ Gy}$
- Vsakih 5 let
 - Celokupni odmerek antraciklinov/ekvivalentni odmerek doksorubicina 100 – 250 mg/m^2
 - Obsevanje prsnega koša s TD 15 – 35 Gy

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

- **Agresivni NeHodgkinovi limfomi, Hodgkinov limfom**

Prvih pet let v omenjeni ustanovi. Bolnike, ki so 5 let v remisiji, predamo v nadaljnje sledenje po priporočilih tima za limfome izbranemu osebnemu zdravniku. Bolnike, ki so bili zdravljeni v starosti pod 30 let, napotimo v ambulantno za sledenje poznih posledic zdravljenja raka v otroštvu in mladosti na Onkološkem inštitutu.

- **Indolentni limfomi in kronične levkemije**



Vsaj prvih pet let v omenjeni ustanovi. Bolnike, ki so vsaj 5 let v remisiji, lahko predamo v nadaljnje sledenje po priporočilih tima za limfome izbranem zdravniku oziroma področnemu hematologu.

7.3. Navodila za sledenje bolnikov z limfomi pri izbranem zdravniku

Priporočamo klinični pregled bolnika enkrat letno z natančno anamnezo o B simptomih, v kliničnem statusu pa s poudarkom na tipnih perifernih bezgavkah, statusu prsnih organov in morebitnih tipnih rezistencah v trebuhu oz. povečanih jetrih ali vranici. Potrebna je kontrola hemograma s trombociti in diferencialne bele krvne slike, od biokemičnih preiskav pa določitev alkalne fosfataze, gamaglutamilne transferaze, laktatne dehidrogenaze, kreatinina, sečnine in sečne kisline ter proBNP, v kolikor so bolniki prejeli kemoterapijo z antraciklini. Svetujemo dober nadzor nad dejavniki tveganja za nastanek srčno-žilnih bolezni in obdobjno kontrolo lipidograma in glukoze na tešče. V primeru klinične simptomatike je potrebno opraviti UZ trebuha oz. rentgenogram prsnih organov.

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

Pri bolnicah, ki so imele obsevanje medpljučja in/ali pazduh pred 30. letom starosti, zaradi večjega rizika razvoja sekundarnega raka dojke priporočamo skrbno samopregledovanje dojke enkrat mesečno (po vsaki menstruaciji), izhodiščno mamografijo po 25. letu starosti (oz. najmanj 8 let po končanem zdravljenju) in nato v enoletnih razmikih (ev. izmenjuje z magnetno-rezonančno preiskavo dojke), ter redne klinične preglede dojke pri osebnem zdravniku ali ginekologu. Pri bolnicah, ki so imele obsevanje medpljučja in/ali pazduh po 30. letu starosti, priporočamo samopregledovanje dojke in izhodiščno mamografijo 8 let po končanem obsevanju, nato pa na leto in pol do dve leti ter po 50. letu redne mamografije v sklopu programa DORA.

Bolniki, ki so imeli obsevanje medpljučja, so bolj ogroženi za nastanek sekundarnega raka pljuč, zato jim odsvetujemo kajenje, rentgenogram prsnih organov svetujemo v primeru klinične simptomatike (kašelj, oteženo dihanje, krvavkast izmeček).

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

Pri bolnikih, ki so imeli obsevanje medpljučja in/ali kemoterapijo z antraciklini, lahko pride do okvare srca, zato priporočamo preventivni pregled pri kardiologu, vključno z ultrazvočno preiskavo srca (v 3-5 letnih razmikih oz. v primeru patološkega izvida pogosteje).

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



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

Bolnikom priporočamo skrb za zdrav način življenja (zdrava prehrana, ne-kajenje, zmerno pitje alkoholnih pijač, redna telesna aktivnost), ker s tem zmanjšujejo možnost za nastanek poznih posledic zdravljenja. Priporočamo tudi redne kontrole krvnega tlaka ter udeležbo v presejalnih programih za zgodnje odkrivanje raka.

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

7.4. Verjetnost ponovitve bolezni

- **Indolentni limfomi in kronične levkemije**

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

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

Bolezen se ponovi pri približno 30 do 40% tistih bolnikov, pri katerih dosežemo popolni odgovor s prvim zdravljenjem. Pri manj kot 10% bolnikov je bolezen že primarno neodzivna na zdravljenje.

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

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



8. PREGLED SHEM ZDRAVLJENJA

AGRESIVNI LIMFOMI – Prvo zdravljenje

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

Vir: Coiffier B, et al. Blood. 2010;116:2040. Povezava: <https://ashpublications.org/blood/article/116/12/2040/27477/Long-term-outcome-of-patients-in-the-LNH-98-5>

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

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

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

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

ACVBP (R)	Cikel se ponovi na 21 ali 28 dni		
Ciklofosfamid	1500 mg/m ²	IV	D1
Doksorubicin	75 mg/m ²	IV	D1
Vinkristin	2 mg	IV	D1
Bleomicin	10 mg/m ²	IV	D1
Metilprednizolon	60 mg/m ²	IV ali PO	D1-D5

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

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

Vir: Schmitz N, et al. Blood. 2010;116:3418. Povezava: <https://ashpublications.org/blood/article/116/18/3418/27966/Treatment-and-prognosis-of-mature-T-cell-and-NK>



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

Vir: Moccia AA, et al. Blood Adv. 2021;5:1483. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33683338/>

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

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

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

IVE/MTX	najprej 1x CHOP, nato 3 cikli IVE/MTX, ki se ponovijo na 28 dni		
Ifosfamid	3000 mg/m ²	IV	D1-D3
Epirubicin	50 mg/m ²	IV	D1
Etopozid	200 mg/m ²	IV	D1-D3
Metotreksat	1500 mg/m ²	IV	D22

Vir: Sieniawski Met, et al. Blood vol. 115,18 (2010): 3664-70. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20197551/>

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

Vir: Protokol B-NHL BFM 04. Povezava:

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

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

Vir: Chamberlain MC, et al. J Neurooncol. 2016;126:545. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26563190/>

R-MBVP (R - HD MTX + karmustin + etopozid + prednizon)	Cikel se ponovi na 28 dni, 2 cikla		
Rituksimab	500 mg/m ²	IV	D0, D14
Metotreksat	3,5 g/m ²	IV	D1, D15
Etopozid	100 mg/m ²	IV	D2
Karmustin	100 mg/m ²	IV	D3



Metilprednizolon	60 mg/m ²	PO	D1-D5
------------------	----------------------	----	-------

Vir: Reiss N, et al. Leukemia & lymphoma vol. 63,3 (2022): 627-632. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34758711/>

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

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

R-MP (R - HD MTX + prokarbazin)	Cikel se ponovi na 42 dni, 3 cikli		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1, D15, D29
Metotreksat	3 g/m ²	IV	D2, D16, D30
Prokarbazin	60 mg/m ²	PO	D2-D11
Prokarbazin - vzdrževalno	100 mg	PO	Po 3 ciklih; D1-D5 (vsakih 29 dni)

Vir: Fritsch K, et al. Leukemia vol. 31,4 (2017): 846-852.. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27843136/>

R-MT (R+HD MTX+ temozolomid)	Cikel se ponovi na 21 dni		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D0
Metotreksat	3,5 g/m ²	IV	D1
Kalcijev folinat	30 mg vsakih 6 ur	IV	D1 (12 h po MTX)
Temozolomid	150 mg/m ²	PO	D1-D5

Vir: Chen C, et al. Cancer medicine vol. 8,4 (2019): 1359-1367. Povezava: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6488123/>

MATRix	Cikel se ponovi na 21 dni		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1
Deksametazon	10 mg/m ²	IV	D2-D6
Metotreksat	500 mg/m ²	IV Infuzija 15 min	D2
Metotreksat	3000 mg/m ²	IV Infuzija 3 ure	D2
Kalcijev folinat	15 mg/m ² (5x na 3 h, nato na 6 h)	IV	D3
Citarabin	2000 mg/m ²	IV	D3-D4



	dvakrat na dan		
Tiotepa	30 mg/ m ²	IV	D5
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D6

Vir: Ferreri A, et al. Leukemia vol. 36,7 (2022): 1870-1878. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35562406/>

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

Vir: Protokol B-NHL BFM 04. Povezava:

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

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

Vir: Protokol B-NHL BFM 04. Povezava:

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

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

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

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

SMILE	Cikel se ponovi na 28 dni		
Metotreksat	2000 mg/m ²	IV	D1
Kalcijev folinat	25 mg	IV	D2
Deksametazon	40 mg	PO/IV	D2-D4
Etopozid	100 mg/m ²	IV	D2-D4
Ifosfamid	1500 mg/m ²	IV	D2-D4
Mesna	1500 mg/m ²	IV	D2-D4
Filgrastim	5 mcg/kg (300/480 mcg)	SC	D6
L-asparaginaza	6000 enot/m ²	IV	D8, D10, D12, D14, D16, D18, D20

Vir: Yamaguchi M, et al. J Clin Oncol. 2011 Nov 20;29(33):4410-6. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21990393/>

SMILE (modificiran)	Cikel se ponovi na 28 dni		
Metotreksat	2000 mg/m ²	IV	D1
Kalcijev folinat	25 mg	IV	D2
Deksametazon	40 mg	PO/IV	D2-D4
Etopozid	100 mg/m ²	IV	D2-D4



Ifosfamid	1500 mg/m ²	IV	D2-D4
Mesna	1500 mg/m ²	IV	D2-D4
Filgrastim	5 mcg/kg (300/480 mcg)	SC	D6
Pegasparaginaza	2500 enot/m ² (maks. 3750 enot)	IV	D8

Vir: Azem A, et al. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia vol. 23,8 (2023): 606-609. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37210271/>

R-GCVP	Cikel se ponovi na 21 dni		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1
Ciklofosfamid	750 mg/m ²	IV	D1
Vinkristin	2 mg	IV	D1
Gemcitabin	750 mg/m ² (1. cikel) 875 mg/m ² (2. cikel) 1000 mg/m ² (od 3. cikla naprej)	IV	D1 in D8
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV ali PO	D1-D5

Vir: Fields P et al. Blood (2011) 118 (21): 1634. Povezava: <https://doi.org/10.1182/blood.V118.21.1634.1634>

DRCOP	Cikel se ponovi na 21 dni		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1
Ciklofosfamid	750 mg/m ²	IV	D1
Vinkristin	2 mg	IV	D1
Pegiliran liposomalni doksorubicin	40 mg/m ²	IV	D1
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV ali PO	D1-D5

Vir: Oki Y, et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015 Mar;15(3):152-8.
Povezava: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2014.09.001>

R-CODOX-M / R-IVAC		Cikli sledijo na 21 dni	
R-CODOX	1. cikel in 3. cikel		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1, (D9)
Ciklofosfamid	800 mg/m ²	IV	D1
Doksorubicin	40 mg/m ²	IV	D1
Vinkristin	2 mg	IV	D1, D8
Citarabin	70 mg	IT	D1, D3
Ciklofosfamid	200 mg/m ²	IV	D2-D5
Metotreksat	300 mg/m ² 1-urna infuzija	IV	D10
Metotreksat	2700 mg/m ² 23-urna infuzija	IV	D10
Kalcijev folinat	15 mg/m ² vsake 3 ure 5x, nato na 6 ur do nivoja metotreksata <0,1 μmol/l	IV	D11
Filgrastim	5 mcg/kg dnevno do vrednosti nevtrofilcev >1,0x10 ⁹	SC	D13 –
Metotreksat	12 mg	IT	D15
R-IVAC	2. cikel in 4. cikel		
Citarabin	2000 mg/m ² dvakrat na dan	IV	D1-D2 (4 aplikacije)



Etopozid	60 mg/m ²	IV	D1-D5
Mesna	300 mg/m ²	IV	D1
Ifosfamid	1500 mg/m ²	IV	D1-D5
Mesna	1500 mg/m ²	IV	D1-D5
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D3 in D7
Metotreksat	12 mg	IT	D5
Filgrastim	5 mcg/kg dnevno do vrednosti nevtrofilcev >1,0x10 ⁹	SC	D7 –

Vir: Chamuleau MED, et al. Lancet Haematol. 2023 Dec;10(12):e966-e975. Povezava: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00279-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00279-X)

Hyper-CVAD / metotreksat+citarabin (R)			Cikli sledijo na 21 dni
Hyper-CVAD (R)	1., 3., 5., 7. cikel		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1 in D11
Deksametazon	40 mg	IV/PO	D1-D4 in D11-D14
Mesna	600 mg/m ²	IV	D1-D3
Ciklofosfamid	300 mg/m ² dvakrat dnevno	IV	D1-D3
Metotreksat	12 mg	IT	D2
Doksorubicin	50 mg/m ²	IV	D4
Vinkristin	2 mg	IV	D4 in D11
Filgrastim	10 mcg/kg dnevno do vrednosti nevtrofilcev >1,0x10 ⁹	SC	D5 –
Citarabin	100 mg	IT	D8
Metotreksat+citarabin (R)	2., 4., 6., 8. cikel		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1 in D11
Metilprednizolon	50 mg dvakrat dnevno	IV	D1-D3
Metotreksat	200 mg/m ² (2-urna infuzija)	IV	D1
Metotreksat	800 mg/m ² (22-urna infuzija)	IV	D1
Kalcijev folinat	15 mg/m ² na 6 ur do nivoja metotreksata <0,1μmol/l	IV	D2
Citarabin	3000 mg/m ² dvakrat na dan	IV	D2-D3 (4 aplikacije)
Metotreksat	12 mg	IT	D2
Filgrastim	10 mcg/kg dnevno do vrednosti nevtrofilcev >1,0x10 ⁹	SC	D4 –
Citarabin	100 mg	IT	D8

Vir: Thomas DA, et al. J Clin Oncol 17, 2461(1999). Povezava: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1999.17.8.2461>

BV-CHEP		Cikli sledijo na 21 dni, 6 ciklov	
Brentuksimab vedotin	1,8 mg/kg	IV	D1
Ciklofosfamid	750 mg/m ²	IV	D1
Doksorubicin	50 mg/m ²	IV	D1
Etopozid	100 mg/m ²	IV	D1-D3
Metilprednizolon	80 mg	IV	D1-D5



V nadaljevanju pacienti lahko prejmejo še do 10 ciklov brentuksimab vedotina v monoterapiji

Vir: Herrera AF, et al Lancet Haematol. 2024 Sep;11(9):e671-e681. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39067464/>



AGRESIVNI LIMFOMI – Ponovitve bolezni

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

Vir: Gisselbrecht C, et al. J Clin Oncol. 2010;28:4184. Povezava: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664033/>

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

Vir: Gisselbrecht C, et al. J Clin Oncol. 2010;28:4184. Povezava: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664033/>

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

Vir: Gopal A, et al. Leuk Lymphoma. 2010; 51(8):1523-9. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20578815/>

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

Vir: Martin A, et al. Haematologica. 2008;93:1829. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18945747/>

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

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

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

Vir: Modifikacija protokola Zander AR, et al. Cancer. 1987;59:1083. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3545428/>

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

VIPOR	Cikli sledijo na 21 dni			
Obinutuzumab	1000 mg		IV	D1, D2
Ibrutinib	560 mg		PO	D1-D14
Lenalidomid	15 mg		PO	D1-D14
Metilprenizolon	80 mg		PO	D1-D7
Venetoklaks	1. cikel	50 mg	PO	D2-D5
		100 mg		D6-D8
		200 mg		D9-D14
	od 2. cikla naprej	200 mg		D2-D14

Vir: Melani MD, et al. N Engl J Med. 2024 Jun 20;390(23):2143-2155. Povezava:

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2401532>

R-DHAOx	Cikli sledijo na 21 dni			
Deksametazon	40 mg	IV/PO	D1-D4	
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1	
Oksaliplatin	130 mg/m ²	IV	D1	
Citarabin	2000 mg/m ² dvakrat (12 ur razmika)	IV	D2	

Vir: Machover D, et al. Ann Oncol. 2001 Oct;12(10):1439-43. Povezava: <https://doi.org/10.1023/A:1012501305214>

Glofit-GemOx	Cikel se ponovi na 21 dni			
Obinutuzumab	1. cikel	1000 mg	IV	D1
Gemcitabin		1000 mg/m ²	IV	D2
Oksaliplatin		100 mg/m ²	IV	D2
Glofitamab		2,5 mg	IV	D8
Glofitamab		10 mg	IV	D15
Glofitamab	2. - 8. cikel	30 mg	IV	D1
Gemcitabin		1000 mg/m ²	IV	D1
Oksaliplatin		100 mg/ m ²	IV	D1
Glofitamab	9. - 12. cikel	30 mg	IV	D1

Vir: Abramson JS, et al. Lancet . 2024 Nov 16;404(10466):1940-1954. Povezava:

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01774-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01774-4)



RLZT	Cikel se ponovi na 28 dni		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1
Lenalidomid	15 mg/m ²	PO	D1-D21
Zanubrutinib	160 mg dvakrat dnevno	PO	D1-D21
Temozolomid	150 mg/m ²	PO	D1-D5

Vir: Song J, et al. Blood (2022) 140 (Supplement 1): 3739–3740. Povezava: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-164677>



INDOLENTNI LIMFOMI IN KRONIČNE LEVKEMIJE – Prvo zdravljenje

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vir: Visco C, et al. Lancet Haematol. 2017;4:e15-e23. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27927586/>

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

Vir: Robak T, et al. N Engl J Med. 2015;372:944. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25738670/>

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

Vir: Heim ME, et al. Onkologie. 1987;10:345; Bagley CM, et al. Ann intern Med. 1972;76:227. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3327022/>



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

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

BENDAMUSTIN (R)	Cikel se ponovi na 21 – 28 dni		
Bendamustin	90 ali 120 mg/m ²	IV	D1-D2

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

[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/9DA008BF0447E5ACC12580360082EFA3/\\$File/s-025697.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/9DA008BF0447E5ACC12580360082EFA3/$File/s-025697.pdf)

BDR	1. cikel traja 21 dni, cikli 2.- 5. trajajo 35 dni			
Bortezomib	1. cikel (21-dnevni)	1,3 mg/m ²	SC	D1, D4, D8, D11
Bortezomib	2. in 5. cikel (35-dnevni)	1,6 mg/m ²	SC	D1, D8, D15, D22
Deksametazon		40 mg	IV ali PO	D1, D8, D15, D22
Rituksimab		375 mg/m ²	IV	D1, D8, D15, D22
Bortezomib	3. in 4. cikel (35-dnevni)	1,6 mg/m ²	SC	D1, D8, D15, D22

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

R-maksi-CHOP / R-Ara-C	Cikli sledijo na 21 dni		
<i>R-maxi-CHOP</i>	1., 3., 5. cikel		
Metilprednizolon	80 mg	PO	D1-D5
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1
Doksorubicin	75 mg/m ²	IV	D1
Vinkristin	2 mg	IV	D1
Ciklofosfamid	1200 mg/m ²	IV	D1
<i>R-Ara-C</i>	2., 4., 6. cikel		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1 (+D9 v 6. ciklu)
Citarabin	3000 mg/m ² dvakrat na dan	IV	D1-D2 (4 aplikacije)

Vir: Geisler CH, et al. Blood 2008 Oct 1;112(7):2687-93. Povezava: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-147025>

R-CHOP+ ibrutinib / R-DHAP(DHAox)	Cikli sledijo na 21 dni		
<i>R-CHOP+ibrutinib</i>	1., 3., 5. cikel		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1
Ciklofosfamid	750 mg/m ²	IV	D1
Doksorubicin	50 mg/m ²	IV	D1
Vinkristin	2 mg	IV	D1
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV/PO	D1-D5
Ibrutinib	560 mg	PO	D1-D19
<i>R-DHAP (brez ibrutiniba)</i>	2., 4., 6. cikel		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D0 ali D1



Cisplatin	100 mg/m ²	IV	D1
Citarabin	2000 mg/m ² dvakrat (12 ur razmika)	IV	D2
Deksametazon	40 mg	IV/PO	D1-D4
ALI			
<i>R-DHAOx (brez ibrutiniba)</i>	2., 4., 6. cikel		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1
Oksaliplatin	130 mg/m ²	IV	D1
Citarabin	2000 mg/m ² dvakrat (12 ur razmika)	IV	D2
Deksametazon	40 mg	IV/PO	D1-D4
<i>Ibrutinib+Rituksimab</i>	po zaključenem 1. delu		
Ibrutinib	560 mg	PO	vsak dan, 24 mesecev
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	na 2 meseca, 3 leta

Vir: Dreyling M, et al. Lancet. 2024 May 25;403(10441):2293-2306. Povezava:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673624001843>



INDOLENTNI LIMFOMI IN KRONIČNE LEVKEMIJE – Ponovitve bolezni

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

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

[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0B269B8B23C1C9A8C12579C2003F5189/\\$File/s-029013.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/0B269B8B23C1C9A8C12579C2003F5189/$File/s-029013.pdf)

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

Vir: Coleman M, et al. Cancer. 2008;112(10):2228-32. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18338745/>

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

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

[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/9E2DED5B99A372ADC12579C2003F678D/\\$File/s-023049.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/9E2DED5B99A372ADC12579C2003F678D/$File/s-023049.pdf)

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

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

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

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

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

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

R²	Cikel se ponovi na 28 dni			
Rituksimab	1. cikel	375 mg/m ²	IV	D1, D8, D15, D22
	2. - 5. cikel	375 mg/m ²	IV	D1
Lenalidomid	1. - 18. cikel	20 mg na dan	PO	D1-D21

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

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

Opomba: možna so drugačna odmerjanja lenalidomida.

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

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

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



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

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

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

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

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

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

ALEMTUZUMAB	Kontinuirano do progressa ali nesprejemljive toksičnosti		
Alemtuzumab	30 mg	SC	2 do 3x tedensko

Vir: de Masson A, et al. The British journal of dermatology vol. 170,3 (2014): 720-4. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24438061/>

Pegiliran liposomalni doksorubicin	Cikel se ponovi na 28 dni		
Pegiliran liposomalni doksorubicin	20 mg/m ²	IV	D1, D15

Vir: de Masson A, et al. Dummer R et al. J Clin Oncol 2012;30:4091-4097. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23045580/>

GeLOx	Cikel se ponovi na 21 dni		
Gemcitabin	1000 mg/m ²	IV	D1, D8
Oksaliplatin	130 mg/m ²	IV	D1
L-asparaginaza	6000 IU/m ²	IV	D1-D7

Vir: Wang L, et al. Cancer, 119: 348-355. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22811078/>



HODGKINOVIM LIMFOMI – Prvo zdravljenje

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

Vir: Canellos GP, et al. N Engl J Med. 1992;327:1478. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1383821/>

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

Vir: Diehl V, et al. N Engl J Med. 2003;348:2386. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12802024/>

eBEACOPDac	Cikel se ponovi na 21 dni		
Doksorubicin	35 mg/m ²	IV	D1
Mesna	250 mg/m ²	IV	D1
Ciklofosamid	1250 mg/m ²	IV	D1
Etopozid	200 mg/m ²	IV	D1-D3
Dakarbazin	250 mg/m ²	IV	D2-D3
Metilprednizolon	40 mg/m ²	IV/PO	D1-D14
Bleomicin	10000 IU/ m ²	IV	D8
Vinkristin	1,4 mg/m ² (maks. 2 mg)	IV	D8

Vir: Santarsieri A, et al. Blood (2021) 138 (Supplement 1): 877.. Povezava: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-146242>

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

Vir: Connors JM, et al. N Engl J Med. 2018;378:331. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29224502/>

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

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



Nivolumab+AVD	Cikli sledijo na 28 dni		
Nivolumab	240 mg	IV	D1 in D15
Doksorubicin	25 mg/m ²	IV	D1 in D15
Vinblastin	6 mg/m ²	IV	D1 in D15
Dakarbazin	375 mg/m ²	IV	D1 in D15

Vir: Herrera AF, et al. N Engl J Med. 2024 Oct 17;391(15):1379-1389. Povezava:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39413375/>

R-CVbP	Cikli sledijo na 21 dni		
Rituksimab	375 mg/m ²	IV	D1
Ciklofosfamid	500 mg/m ²	IV	D1
Vinblastin	6 mg/m ²	IV	D1 in D8
Metilprednizolon	40 mg/m ²	PO	D1-D8

Vir: Thi VU, et al. Blood (2024) 144 (Supplement 1): 6349. Povezava: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-209703>



HODGKINOVIM LIMFOMI – Ponovitve bolezni

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

Vir: Selby P, et al. Br J Cancer. 1990;62(2):279-285. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2386744/>

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

Vir: Santoro A, et al. Haematologica. 2007;92:35. Povezava: <https://haematologica.org/article/view/4302>

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

Vir: Nowrousian MR, et al. Ann Oncol. 1991;2:25-30. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1710486/>

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

Vir: Diehl V, et al. N Engl J Med. 2003;348:2386. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12802024/>

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

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

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

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

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

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



BEGEV	Cikel se ponovi na 21 dni		
Gemcitabin	800 mg/m ²	IV	D1, D4
Vinorelbin	20 mg/m ²	IV	D1
Bendamustin	90 mg/m ²	IV	D2-D3
Metilprednizolon	100 mg	IV	D1-D4

Vir: Santoro A, et al. Blood Adv. 2020 Jan 14;4(1):136-140. Povezava: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31935284/>



9. LITERATURA

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

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

Swerdlow S H, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127: 2375-2390. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874220/>

Khoury JD, Solary E, Abela O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia 2022; 36(7): 1703-1719. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35732831/>

Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The international Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood 2022;140(11): 1229-1253. <https://ashpublications.org/blood/article/140/11/1229/485458/The-International-Consensus-Classification-of>

Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 5th edition. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024.

Rak v Sloveniji 2022. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2025. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/rrs/lp/LetnoPorocilo2022_online.pdf

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32:3059-3067. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979083/>

Younes A, Hilden P, Coiffier B et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). Ann Oncol 2017;28:1436-1447. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5834038/>

Nanni C, Kobe C, Baeßler B, et al. European Association of Nuclear Medicine (EANM) Focus 4 consensus recommendations: molecular imaging and therapy in haematological tumours. Lancet Haematol 2023;10:e367-81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37142345/>

Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;42(2):328-354. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33560416/>

Zou Y, Tong J, Leng H, et. al. Diagnostic value of using 18F-FDG PET and PET/CT in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma: A systematic



review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(25).

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

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

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

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

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

Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute Lymphoblastic Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(5):v69-v82.

<https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/acute-lymphoblastic-leukaemia>

National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (2025). Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2025 — October 10, 2025. Dostop 5.12.2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf

Walewska R, Eyre TA, Bloor A, et al. 2025 British Society for Haematology Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2025; 00: 1–18. <https://doi.org/10.1111/bjh.70100>

Eichhorst B, Ghia P, Niemann P, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol* 2024;35(9):762-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38969011/>

Fischer K, AlSawah O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 2019;380:2225-2236. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166681/>

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

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

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

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

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

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

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

Hallek M. First line therapy of CLL. *Hematol Oncol* 2023;41(1):129-135. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hon.3145>



Kaiser LM, Hunter ZR, Treon SP, Buske C. CXCR4 in Waldenström's Macroglobulinemia: chances and challenges. *Leukemia* 2021;35(2):333-345.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7862063/>

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

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

Gertz MA. Waldenström Macroglobulinemia: 2025 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Management. *Am. J. Hematol.* 2025; 0:1–13 <https://doi.org/10.1002/ajh.27666>

National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (2025). Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma (version 3.2025). Dostop 5.12.2025 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf

Burlile JF, Harmsen WS, Saifi O, et al. Optimizing Low Dose Radiotherapy for Indolent Lymphomas: Comparing 4 Gy x 2 vs. 2 Gy x 2. *International Journal of Radiation Oncology Biol Phy.* 2024;120;2:176-177. [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(24\)03038-4/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(24)03038-4/fulltext)

Krish Patel K., Vose J., Nasta S. et al. Pirtobrutinib, a Highly Selective, Non-Covalent (Reversible) BTK Inhibitor in Relapsed / Refractory Marginal Zone Lymphoma: Results from Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood* 2023;142(1):1660.
<https://doi.org/10.1182/blood-2023-180048>

Else M, Marin-Niebla A, de la Cruz F, et al. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol* 2012;159:322-328. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23016878/>

Strati P, Coleman M, Champion R, et al. A phase 2, multicentre, open-label trial (ACE-LY-003) of acalabrutinib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. *Br J Haematol.* 2022;199(1):76-85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35861370/>

Opat S, Tedeschi A, Kim Linton K, et al. The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a next-generation bruton tyrosine kinase inhibitor, demonstrates safety and efficacy in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Clin Cancer Res* 2021;27:6323-6332.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34526366/>

Northend M, Wilson W, Ediriwickrema K, et al. Early rituximab monotherapy versus watchful waiting for advanced stage, asymptomatic, low tumour burden follicular lymphoma: long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2025;12(5):e335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33934368/>

Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a



prospective randomized trial from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2013;31:1624-1630.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23547078/>

Dreyling M, Fowler NH, Dickinson M, et al. Durable response after tisagenlecleucel in adults with relapsed/ refractory follicular lymphoma: ELARA trial update. Blood 2024;143:1713-1725. <https://ashpublications.org/blood/article/143/17/1713/507096/Durable-response-after-tisagenlecleucel-in-adults>

Morschhauser F, Le Gouill S, Feugier P, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Haematol 2019;6:e429-e437. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31296423/>

Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR, et al. ROSEWOOD: A phase II randomized study of zanubrutinib plus obinutuzumab versus obinutuzumab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. J Clin Oncol 2023;41:5107-5117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37506346/>

Linton KM, Vitolo U, Jurczak W, et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. Lancet Haematol 2024;11:e593-e605. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38889737/>

Zucca E, Rondeau S, Vanazzi A, et al. Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy. Blood 2019;134(4):353-362. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101627/>

Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. N Engl J Med 2018; 379(10):934-947. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30184451/>

Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2022;23(8):1055-1065. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35803286/>

Morschhauser F, Nastoupil L, Feugier P. Six-Year Results From RELEVANCE: Lenalidomide Plus Rituximab (R²) Versus Rituximab-Chemotherapy Followed By Rituximab Maintenance in Untreated Advanced Follicular Lymphoma. J Clin Oncol 2022;40(28):3239-3945. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35947804/>

Takezaki T, Nakazaki K, Toyama K, et al. Reduction of cycles of bendamustine plus rituximab therapy in the cases with good response for indolent B-cell lymphomas. Hematol Oncol. 2021;39(4):465-472. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33934368/>

Strouse SC, Siebert VE, Loeffler BT, et al. Optimal number of cycles of bendamustine as initial chemoimmunotherapy for older patients with follicular lymphoma. Blood Neoplasia. 2024;1(3):100019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40453062/>



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

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 noninferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-1210. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23433739/>

Sarkozy C, Thieblemont C, Oberic L, et al.: Long term follow-up of rituximab maintenance in young patients with mantle-cell lymphoma included in the LYMA trial: a LYSA study. *J Clin Oncol* 2024;42(7): 769-773. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38109684/>

Dreyling M, Doorduijn J, Gine E, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European mantle cell lymphoma network. *Lancet* 2024; 403 (10441): 2293-2306. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38705160/>

Tisi MC, Mola R, Patti C, et al. Long-term follow-up of rituximab plus bendamustine and cytarabine in older patients with newly diagnosed MCL. *Blood Adv.* 2023;7(15): 3916-3924. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37171620/>

Wang M, Salek D, Belada D, et al. Acalabrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2025;43(20):2276-2284. doi: 10.1200/JCO-25-00690. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40311141/>

Kumar A, Soumerai J, Abramson JS, et al. Zanubrutinib, obinotuzumab, and venetoclax for first-line treatment of mantle cell lymphoma with a TP 53 mutation. *Blood.* 2025;145(5):497-507. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39437708/>

Yamshon S, Chen GZ, Gribbin C, et al. Nine-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle cell lymphoma *Blood Adv* 2023 Sep 11;7(21):6579–6588. doi: [10.1182/bloodadvances.2023010606](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010606)

Jerkeman M, Aurer I, Campo E, *et al.* EHA Guidelines Committee and the European MCL Network EHA-EU MCL network guidelines for diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma. *Hemasphere.* 2025;9(10):e70233. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41132246/>

Wang M, Jurczak W, Trneny M, et al. Ibrutinib + venetoclax in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (SYMPATICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *Lancet Oncol.* 2025;26(2):200-213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39914418/>

Handunetti SM, Anderson MA, Burbury K, et al. Seven-years outcomes of venetoclax-ibrutinib therapy in mantle cell lymphoma: durable responses and treatment-free remissions. *Blood.* 2024;144(8):867-872. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38662991/>

Philips TJ, Matasar M, Eyre TA, et al. GLOBRYTE: a phase III, open-label, multicentre, randomised trial evaluating glofitamab monotherapy in patients with relapsed or refractory



mantle cell lymphoma. Blood 2023;142(1):3052.

<https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/3052/501480/GLOBRYTE-A-Phase-III-Open-Label-Multicenter>

Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. N Eng J Med 2022;386(26):2482-2494.

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

Robak T, Jin J, Pylpenko H, et al. Frontiline bortezomib rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2018;19(11):1449-1458.

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

Jain P, Young OK, Nastoupil L, et al. Acalabrutinib with rituximab as first-line therapy for older patients with mantle-cell lymphoma. A phase II clinical trial (abstract). Blood 2023;142:3036.

<https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/3036/503238/Acalabrutinib-with-Rituximab-As-First-Line-Therapy>

Sarkozy C, Callanan MC, et al. Obinutuzumab vs. rituximab for transpant-eligible patients with mantle cell lymphoma. Blood 2024;144:262-271.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38669626/>

Cohen JB, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed/refractory (R/R) mantle-cell lymphoma:(MCL) patients with prior cBTKI: Safety and efficacy including high-risk subgroup analyses. From the Phase I/II BRUIN study. Blood 2023;142(1):981.

<https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/981/499573/Pirtobrutinib-in-Relapsed-Refractory-R-R-Mantle>

Wang M, Munoz J, Goy A, et al.: KTE-X19 CAR-T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2020;382:1331-1342.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1914347>

Goy A, Jacobson CA, Flinn IW, et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory mantle-cell lymphoma treated with brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) in ZUMA-2 and ZUMA-8, an expanded access study (abstract). Blood 2023;142:106.

<https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/106/502399/Outcomes-of-Patients-with-Relapsed-Refractory>

Wang Y, Jain P, Locke FL, et al. Brexucabtagene autoleucel for relapsed or refractory mantle-cell lymphoma in standard-of-care practice:Results from US Lymphoma CAR T Consortium. J Clin Oncol 2023;41:2594-2606.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36753699/>

Thieblemont C, Gomes da Silva M, Leppa S, et al. Large B-cell lymphoma (LBCL): EHA Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. HemaSphere

2025;9:e70207. <https://doi.org/10.1002/hem3.70207>.



Bruno Ventre M, Ferreri AJ, Gospodarowicz M et al. Clinical features, management, and prognosis of an international series of 161 patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma of the bone (the IELSG-14 study). *Oncologist* 2014;19:291-298.

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

Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* 2019;394:2271-2281. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31868632/>

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

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

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

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

Rožman S, Grabnar I, Novaković S, et al. Population pharmacokinetics of rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma and association with clinical outcome. *Br J Pharmacol* 2017; 83:1782-1790. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28239897/>

Ryan G, Martinelli G, Kuper-Hommel M, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: prognostic factors and outcomes of a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2008;19:233-241. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17932394/>

Brouwer CL, Wiesendanger EM, van der Hulst PC, et al. Scrotal irradiation in primary testicular lymphoma: review of the literature and in silico planning comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:298-308. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22836054/>

Tilly H, Morschhauser F, Sehn L, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-cell lymphoma. *N Eng J Med* 2022;386(4):351-363.

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

Oiwa K, Fujita K, Lee S, et al. Prognostic impact of six versus eight cycles of standard regimen in patients with diffuse large B-cell lymphoma: propensity score-matching analysis. *ESMO Open*. 2021;6:100210. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34271313/>

Dickinson M, Stella CC, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell lymphoma. *N Eng J Med* 2022;387(24):2220-2231.

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

Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2013;368:1408-1416.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1214561>

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



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

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

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

Hude I, Brčić K, Perić MM, et.al.; Clinical Features and Treatment Outcomes of Grey Zone Lymphoma (GZL), Unclassifiable B-Cell Lymphoma with Features Intermediate between Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Classical Hodgkin Lymphoma - a Real-Life Multicenter Study By the Croatian Cooperative Group for Hematologic Diseases (KroHem). *Blood* 2023;142 (1):7394. <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/7394/501003/Clinical-Features-and-Treatment-Outcomes-of-Grey>

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

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

Thurner L, Oellerich T. Burkitt Lymphom im Erwachsenenalter DHGO Onkopedia-Webinar. 12.April 2024. Dostop 15.11.2024 https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/burkitt_lymphom/onkopedia-webinar-burkitt-12_04_2024_lth_toe_final.pdf
https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/burkitt_lymphom/onkopedia-webinar-burkitt-12_04_2024_lth_toe_final.pdf

Sakarou M, Eisele L, Dührsen U, et al. Efficacy of the GMALL-B-ALL/NHL2002 protocol in Burkitt leukemia/lymphoma and aggressive non-Hodgkin-lymphomas with or without CNS involvement. *Eur J Haematol* 2019;102(3):241-250. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30471148/>

Crombie J, LaCasce A. The treatment of Burkitt lymphoma in adults. *Blood* 2021;137(6):743-750. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33171490/>

Gregory G, Arumugaswamy A, Leung T, et al. Rituximab is associated with improved survival for aggressive B cell CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 2013;15:1068-1073. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23502429/>



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

Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e217-227. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27132696>

Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2013; 31:3971-3979. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24101038/>

Ferreri AJM, Reni M, Foppoli M, et al. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009;374:1512-1520. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19767089/>

Zhang G, Li J, Hui X. Use of 18F-FDG-PET/CT in differential diagnosis of primary central nervous system lymphoma and high-grade gliomas: A meta-analysis. *Front Neurol* 2022;13:935459. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36061992/>

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

Fu R, Song J, Liu H, et al. Zanubrutinib, lenalidomide, rituximab, temozolamide and methotrexate (RLZT±MTX) as first-line treatment for newly diagnosed PCNSL: a prospective open-label, multicenter clinical trial. *Blood*. 2024;144(1):7786. <https://ashpublications.org/blood/article/144/Supplement%201/7786/528683/Zanubrutinib-Lenalidomide-Rituximab-Temozolomide>

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

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

Ferreri AJM, Illerhaus G, Doorduijn K, et al., on behalf of the EHA and ESMO Guidelines Committees. Primary central nervous system lymphomas: EHA–ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2024;35(6):491-507. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-haematological-malignancies/primary-central-nervous-system-lymphomas>



Tepeš B., Štabuc B. Strokovna stališča Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo o obravnavi bolnikov, okuženih z bakterijo *Helicobacter pylori*. Zdrav Vestn 2018;87:176-90. <https://vestnik.szdz.si/index.php/ZdravVest/article/download/2615/2259/>

Mark Roschewski et al. Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma. J Clin Oncol. 2020;38:2519-2529. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.20.00303>

Willemze R, Assaf C, Bagot M, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, United States Cutaneous Lymphoma Consortium and International Society for Cutaneous Lymphomas consensus recommendations for management and treatment of cutaneous lymphoproliferative disorders. Br J Dermatol. 2025;193(6):1090-1100. doi: 10.1093/bjd/ljaf312. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40795052/>

Khodadoust MS, Mou E, Kim YH; Integrating novel agents into the treatment of advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome. Blood 2023;141(7):695-703. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008241>

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

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

Specht L, Dabaja B, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92:32-39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863751/>

Quaglino P, Maule M, Prince HM, et al. Global patterns of care in advanced stage mycosis fungoides/Sézary syndrome: a multicenter retrospective follow-up study from the Cutaneous Lymphoma International Consortium. Ann Oncol 2017;28:2517-2525. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28961843/>

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

Dummer R, Quaglino P, Becker JC et al. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monochemotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012. J Clin Oncol 2012;30:4091-4097. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23045580/>

Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet 2017;390:555-566. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31266-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31266-7/fulltext)



Virmani P, Zain J, Rosen ST, et al. Hematopoietic stem cell transplant for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Dermatol Clin* 2015;33:807-818.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26433851/>

Lessin SR, Duvic M, Guitart J et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol* 2013;149:25-32.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3662469/>

Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30- positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2011;118:4024-4035.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21841159/>

Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, et al. British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. *Br J Dermatol* 2019;180:496-526.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30561020/>

Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphomas: 2023 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2023;98:193-209.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36226409/>

Latzka J, Assaf C, Bagot M, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome – Update 2023. *Eur J Cancer* 2023;195:113343.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37890355/>

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

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30100375/>

Zinzani P, Musuraca G, Tani M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4293-4297.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17709797/>

Saleh JS, Subtil A, Hristov AC. Primary cutaneous T-cell lymphoma: a review of the most common entities with focus on recent updates. *Human Pathology* 2023;140:75-100.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37307932/>

Lin EC, Liao JB, Fang YH, et al. The pathophysiology and current treatments for the subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma: An updated review. *Asia-Pac J Clin Oncol*. 2023;19:27-34.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35509196/>

Khodadoust MS, Rook AH, Porcu P, et al: Pembrolizumab in Relapsed and Refractory Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol*.

2020;38(1):20-28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31532724/>



Horwitz S, O'Connor AO, Pro B, et al. THE ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2022;33(1):288-98.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34921960/>

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

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

Johnson L, O'Donoghue JM, McLean N, et al. Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma: The UK experience. Recommendations on its management and implications for informed consent. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:1393-1401.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596034/>

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

Fanale MA, Horwitz SM, Forero-Torres A, et al. Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study. *J Clin Oncol* 2014;32:3137-3143. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4171358/>

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

Ishida T, Fujiwara H, Nosaka K, et al. Multicenter phase II study of lenalidomide in relapsed or recurrent adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL-002. *J Clin Oncol* 2016;34:4086-4093.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27621400/>

Ishitsuka K, Utsunomiya A, Katsuya H, et al. A phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci* 2015;106:1219-1223. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26179770/>

Toumshy E, Prasad A, Dueck G, et al. Final report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide monotherapy for patients with T-cell lymphoma. *Cancer* 2015;121:716-723.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25355245/>

Aubrais R, Bouabdallah K, Chartier L, et al. Salvage therapy with brentuximab-vedotin and bendamustine for patients with R/R PTCL: a retrospective study from the LYSA group. *Blood Adv* 2023;7:5733-5742. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36477770/>

Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Phase II trial of dose-adjusted EPOCH in untreated systemic anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica* 2016;101:e27-e29.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4697904/>



Maeda Y, Nishimori H, Yoshida I, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: a multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707. *Haematologica* 2017;102:2097-2103
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28971899/>

Herrera AF, Zain J, Savage KJ et al. Brentuximab vedotin plus cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, and prednisone followed by brentuximab vedotin consolidation in CD30-positive peripheral T-cell lymphomas: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol.* 2024; 11:e671-e681; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39067464/>

Moskowitz AJ, Ghione P, Jacobsen E, et.al. A phase 2 biomarker-driven study of ruxolitinib demonstrates effectiveness of JAK/STAT targeting in T-cell lymphomas. *Blood* 2021;138(26):2828-2837. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34653242/>

Shah GL, Moskowitz CH. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018;131(15):1689-1697. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5897866/>

André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2017;35:1786-1794.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28291393/>

Ansell S, Radford J, Connors JM, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkins' Lymphoma. *N Eng J Med* 2022;387:310-320.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206125>

Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2019;37:2835-2284.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31498753/>

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

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

Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2018;390:2790-2802.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061295/>

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

Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(2):223-234.



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33539742/>

Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: final results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2016;34:3293-3299.

https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.66.4466?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

Sureda A, Andre M, Borchmann P, et al. Improving outcomes after autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a European expert perspective. *BMC Cancer* 2020;20:1088. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-020-07561-2>

Kersten MJ, Driessen J, Zijlstra MJ, et al. Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study. *Haematologica* 2021;106(4):1129-1137. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273476/>

Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2024;404.10450:341-352. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)01315-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)01315-1/fulltext)

Advani RH, Moskowitz A J, Bartlett, NL, et al. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. *Blood* 2021;138.6:427-438. <https://ashpublications.org/blood/article/138/6/427/475691/Brentuximab-vedotin-in-combination-with-nivolumab>

Herrera AF, LeBlanc, M, Castellino SM, et al. Nivolumab + AVD in advanced-stage classic Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2024;391.15:1379-1389. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2405888>

Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2015;372.17:1598-1607. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1408648>

Driessen J, Tonino SH, Moskowitz, AJ, et al. How to choose first salvage therapy in Hodgkin lymphoma: traditional chemotherapy vs novel agents. *Hematology* 2021;1;240-246. <https://ashpublications.org/hematology/article/2021/1/240/482973/How-to-choose-first-salvage-therapy-in-Hodgkin>

Randall MP, Spinner MA. Optimizing Treatment for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma in the Era of Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2023;15(18):450. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37760478/>

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



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

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

Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, et al.,:Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2025;36(11):1263-1284.
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(25\)00911-1/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(25)00911-1/fulltext)

National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (2025). B-Cell Lymphomas. Version 3.2025 — August 18, 2025. Dostop 5.12.2025.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (2025). Hodgkin Lymphoma. Version 1.2026 — October 22, 2025. Dostop 5.12.2025.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf

National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (2025). T-Cell Lymphomas. Version 2.2025 — May 28, 2025. Dostop 5.12.2025.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf

National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (2025). Primary Cutaneous Lymphomas. Version 3.2025 — June 10, 2025. Dostop 5.12.2025.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/primary_cutaneous.pdf

Buske C, Hutchings M, Ladetto M, et al. ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma: General Perspectives and Recommendations for the Clinical Management of the Elderly Patient with Malignant Lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28:2633-2651.
<https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/elderly-patient-with-malignant-lymphoma>

Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(3):298-308.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33249059/>

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

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



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

Ladetto M, Buske C, Hutchings M, et al. ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma: General Perspectives and Recommendations for Prognostic Tools in Mature B-cell Lymphomas and Chronic Lymphocytic Leukaemia. Ann Oncol 2016;00:1–12. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/prognostic-tools-in-mature-b-cell-lymphomas-and-chronic-lymphocytic-leukaemia>

Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, et al. Waldenstrom's Macroglobulinemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2018;29(4):iv41–iv50. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/waldenstrom-s-macroglobulinaemia>

Ferreri AJM, Illerhaus G, Doorduijn K, et al., on behalf of the EHA and ESMO Guidelines Committees Primary central nervous system lymphomas: EHA–ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol 2024;35(6):491-507. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38839484/>

Wirth A, Mikhaeel NG, Aleman BMP, et al. Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020;107:909-933. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32272184/>

Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al. International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92:11-31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863750/>

Martelli M, Ceriani L, Ciccone G, et al; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Omission of Radiotherapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: IELSG37 Trial Results. J Clin Oncol 2024;42(34):4071-4083. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO-24-01373>

Specht L, Yahalom J, Illidge Tet al. ILROG. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;89(4):854-862. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23790512/>

Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37(36): 2768-2801. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567406/>

Zaletel Zdravec L, et al. Priporočila za sledenje poznih posledic po zdravljenju raka v otroštvu, adolescenci in mladi odrasli dob, Onkološki inštitut Ljubljana, 2023. <https://www.onko->



[i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_za_sledenje_poznih_p
osledic_po_zdravljenju_raka_v_otrostvu_adolescenci_in_mladi_odrasli_dobi_2023.pdf](i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_za_sledenje_poznih_p_osledic_po_zdravljenju_raka_v_otrostvu_adolescenci_in_mladi_odrasli_dobi_2023.pdf)

Bernot M, Ebert Moltara M. Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji. 2023. URN:NBN:SI:DOC-7L3SSEFQ from <http://www.dlib.si>

Odejide OO. Strategies for introducing palliative care in the management of relapsed or refractory aggressive lymphomas. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020; 2020(1):148-153. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275720/>

Kayastha N, Kavanaugh AR, Webb JA, LeBlanc TW. Innovations for the integration of palliative care for hematologic malignancies. Curr Probl Cancer. 2023;47(5):101011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37718232/>



Priporočila in klinične poti so dosegljivi
na spletni strani Onkološkega inštituta

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

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