

Smernice za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi

Reccomandations for the treatment of patients with malignant lymphomas

Jezeršek Novakovič Barbara¹, Gašljevič Gordana¹, Jagodic Monika¹, Južnič Šetina Tanja¹, Pahole Goličnik Jana¹, Kloboves Prevodnik Veronika¹, Skoblar Vidmar Marija¹, Smrdel Uroš¹, Štrbac Danijela¹, Zadavec Zaletel Lorna¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
Korespondenca: prof.dr. Barbara Jezeršek Novalović, dr.med
Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana
E-mail: bjezersek@onko-i.si
Poslano / Recieved: 04.04.2018
Sprejeto / Accepted: 24.04.2018
doi:10.25670/oi2018-014on

1. UVOD

Maligni limfomi ali z drugim izrazom limfoidne novotvorbe so heterogena skupina novotvorb, ki nastanejo zaradi nenadzorovane 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 maligne limfome delimo na:

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

Maligni limfomi predstavljajo približno 2,5 % do 5 % vseh malignomov. Nekoliko pogosteje se pojavljajo pri moških. Incidenca NHL variira od 3,7 do 15,5/100.000, incidenca HL pa od 0,4 do 3,7/100.000, glede na geografsko razporeditev. Incidenca NHL narašča eksponentno s starostjo med 20. in 79. letom, incidenca HL pa doseže prvi vrh med 15. do 34. letom in drugega po 50. letu starosti. Letno v Sloveniji obravnavamo že skoraj 700 bolnikov z novoodkritimi limfoidnimi novotvorbami, incidenca zbolevanja narašča (predvsem NHL). Po podatkih Registra raka za Republiko Slovenijo so v letu 2014 limfoidne novotvorbe predstavljale približno 5,1 % vseh novoodkritih malignomov, to leto je zbolelo 617 bolnikov za zrelimi limfomi B in limfomi T, 20 bolnikov za akutnimi limfoblastnimi levkemijami/limfoblastnimi limfomi, za HL je zbolelo 57 bolnikov.

Etiologija ostaja neznana pri večini oblik malignih limfomov, pri nekaterih podtipih obstaja vzročna povezava z virusnimi okužbami (Ebstein Barrov virus, humani T limfocitotropni virus 1, humani herpes virus 8, hepatitis C virus) oziroma z

bakterijskimi okužbami (*Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi*). Pogosteje se pojavljajo pri bolnikih s pomanjkljivo imunsko odzivnostjo (prirojeno ali pridobljeno – kot npr. pri okužbi s HIV ali ob imunosupresivni terapiji).

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

2. KLASIFIKACIJA LIMFOIDNIH NOVOTVORB SZO (POSODOBLJENA 2016)

Limfomi nezrelih limfocitov B

- Limfoblastna levkemija/limfom B, brez drugih oznak
- Limfoblastna levkemija/limfom B z rekurentnimi citogenetskimi anomalijami
- Limfoblastna levkemija/limfom B s t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1
- Limfoblastna levkemija/limfom B s t(v;11q23.3); prerazporeditev KMT2A
- Limfoblastna levkemija/limfom B s t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1

- Limfoblastna levkemija/limfom B s hiperdiploidnostjo
- Limfoblastna levkemija/limfom B s hipodiploidnostjo
- Limfoblastna levkemija/limfom B s t(5;14)(q31.1;q32.3); IL3-IGH
- Limfoblastna levkemija/limfom B s t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1
- Limfoblastna levkemija/limfom B podobna/podoben BCR-ABL1
- Limfoblastna levkemija/limfom B z iAMP21

Limfomi zrelih limfocitov B

- Kronična limfocitna levkemija B/drobnocelični limfocitni limfom
- Monoklonalna limfocitoza B*
- Prolimfocitna levkemija B
- Limfom obrobni celic vranice (splenični limfom marginalne cone)
- Dlakastocelična levkemija
- Neklasificiran splenični limfom/levkemija B
 - Difuzni drobnocelični B-celični limfom rdeče pulpe
 - Variantna dlakastocelična levkemija
- Limfoplazmacitni limfom
 - Waldenstromova makroglobulinemija
- Monoklonalna gamopatija neznanega pomena, IgM*
- Bolezen težkih verig μ
- Bolezen težkih verig γ
- Bolezen težkih verig α
- Monoklonalna gamopatija neznanega pomena IgG/IgA*
- Plazmocitom
 - Solitarni plazmocitom
 - Ekstraosalni plazmocitom
- Plazmacelične neoplazme, povezane s paraneoplastičnimi sindromi
 - POEMS sindrom
 - TEMPI sindrom
- Bolezen odlaganja monoklonskih imunoglobulinov*
 - Primarna amiloidoza
 - Bolezen odlaganja lahkih in težkih verig
- Ekstranodalni limfom marginalne cone / MALTom
- Nodalni limfom marginalne cone
 - Nodalni limfom marginalne cone, pediatrični
- Folikularni limfom
 - Folikularna novotvorba in situ*
 - Folikularni limfom, duodenalni tip*
 - Testikularni folikularni limfom
- Folikularni limfom, pediatrični tip*
- Velikocelični limfom limfocitov B s preureditvijo IRF4*
- Primarni kožni limfom folikularnih centrov
- Limfom plašnih celic
 - In situ novotvorba plašnih limfocitov*
- Difuzni velikocelični limfom B, brez drugih oznak
 - Tipa B-celičnega profila germinalnega centra*
 - Tipa aktiviranih limfocitov B*
- Velikocelični limfom B s presežkom limfocitov T
- Primarni difuzni velikocelični limfom B centralnega živčevja
- Primarni kožni difuzni velikocelični limfom B noge
- EBV pozitivni velikocelični limfom B*
- EBV pozitivni mukokutani ulkus*
- Difuzni velikocelični limfom B, povezan s kroničnim vnetjem
- Velikocelični limfom B, tipa limfoidne granulomatoze
- Primarni mediastinalni (timični) velikocelični limfom B
- Intravaskularni velikocelični limfom B
- ALK pozitivni velikocelični limfom B
- Plazmablastni limfom
- Primarni efuzijski limfom

- HHV8 pozitivni difuzni velikocelični limfom B, brez drugih oznak*
- Burkittov limfom
- Burkittovemu limfomu podoben limfom z aberacijo 11q*
- Visokomaligni limfom celic B z Myc in Bcl2 in/ali Bcl6 preureditvijo (double hit in triple hit limfomi)*
- Visokomaligni limfom B, brez drugih oznak*
- Neklasificiran limfom B, mejni primer med difuznim velikooceličnim limfomom B in klasičnim Hodgkinovim limfomom*

Limfomi nezrelih limfocitov T

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

Limfomi zrelih limfocitov T in NK

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

Hodgkinov limfom

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

Posttransplantacijske limfoproliferativne bolezni – PTLD

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

Novotvorbe histiocitov in dendritičnih celic

- Histiocitni sarkom

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

Opomba:

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

S poševno pisavo so označene začasne entitete (zaenkrat so vključene v klasifikaciji, postopoma bo bolj znano, ali bodo to dokončne entitete).

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;
- nekatere mikrobiološke preiskave (serološke preiskave za hepatitis B, C, HIV);
- beta 2 mikroglobulin;
- po potrebi imunofenotipizacija limfocitov periferne krvi*.

3.2. SLIKOVNE PREISKAVE:

- računalniško tomografska preiskava vratu (in obnosnih votlin), prsnega koša in trebuha z medenico s kontrastom in brez njega z rezi v 0,5 do 1 cm razmikih* - je preiskava izbora za limfome, ki ne kopičijo fluorodeoksiglukoze - kronična limfatična levkemija/drobnocelični limfocitni limfom, limfomi marginalne cone, 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;
- po potrebi ultrazvočna preiskava perifernih bezgavk;
- magnetno resonančna preiskava* (primarni limfomi CŽS);
- po potrebi skeletna diagnostika*.

3.3. IZOTOPNE PREISKAVE:

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

3.4. CITOPATOLOŠKE IN HISTOLOŠKE PREISKAVE

- vzorcev bezgavk (obvezna je histološka preiskava celotne bezgavke) oz. obolelih organov ter vzorca kostnega mozga; imunofenotipizacija limfoidnih celic kostnega mozga*.

3.5. MOLEKULARNO BIOLOŠKE PREISKAVE*

- določanje translokacije 14/18 pri folikularnem limfomu in določanje translokacije 11/14 pri limfomu plaščnih celic iz punktata kostnega mozga ali izjemoma iz periferne krvi;
- določanje translokacije 11/18 pri MALT limfomu želodca iz biopsij želodca;
- citogenetske preiskave (metodologija FISH) pri bolnikih s KLL/drobnoceličnim limfocitnim limfomom pod 60 let - ob levkocitozi v periferni krvi iz periferne krvi, sicer iz punktata kostnega mozga;
- določanje translokacije genov bcl2, bcl6 in c-myc pri visokomalignih B-celičnih limfomih, ki so GCB tipa, > 40 % celic je imunohistokemično c-myc+ ali kažejo blastoidno morfologijo;
- določanje translokacije gena ALK pri anaplastičnem velikoceličnem limfomu in ALK+ velikoceličnem B-limfomu;
- določanje preureditve gena IRF4 pri sumu na velikocelični B-celični limfom s preureditvijo IRF4;
- določanje delecije 1p39 pri sumu na difuzni tip folikularnega limfoma.

3.6. PREGLED PRI OTOLOGU*

3.7. ENDOSKOPSKE PREISKAVE

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

* Preiskava indicirana glede na lokalizacijo in vrsto bolezni.

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

Določitev kliničnega stadija bolezni:

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

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

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

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

Dodatne oznake:

A – brez splošnih (B) simptomov

B – prisotni splošni (B) simptomi

X – velika tumorska masa

Ocena bolnikovega splošnega stanja (WHO):

0 bolnik opravlja vse običajne aktivnosti brez omejitev;

1 bolnik ni sposoben težjih fizičnih obremenitev, vendar je pokreten in lahko opravlja lažja dela;

2 bolnik je pokreten in lahko skrbi sam zase, vendar ne zmore nikakršnega dela; pokonci je več kot polovico dneva;

3 bolnik je le omejeno sposoben skrbeti sam zase; vezan je na stol ali posteljo več kot polovico dneva;

4 bolnik je popolnoma nesposoben skrbeti sam zase; v celoti je vezan na stol ali posteljo.

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

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

Indikacije za preiskave PET-CT:

- v sklopu preiskav za zamejitev boleznih 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 boleznih 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 diagnostični CT);
- v sklopu preiskav za zamejitev boleznih 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 diagnostični CT);
- za oceno remisije po 2. ciklusu ABVD pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija I. in II.A z neugodnimi napovednimi dejavniki zaradi odločitve o nadaljnjih dveh ciklikih kemoterapije (BEACOPP eskalirani ob DS ≥ 3 , ABVD ob DS 1 ali 2);
- za oceno učinka zdravljenja pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki, III in IV ter bolnikih z velikoceličnim B-mediastinalnim limfomom (posebej bolnik opravi CT tistega predela, kjer je bila izhodiščno lokalizacija limfoma), za oceno učinka zdravljenja vseh stadijev limfomov, ki kopičijo fluorodeoksiglukozo po zaključku kemoterapije – vključuje diagnostični CT, ki pa se ga ne odčitava rutinsko, temveč glede na klinično situacijo in služi predvsem za primerjavo s kasnejšimi CT v sklopu sledenja;
- za oceno učinka zdravljenja po zaključku konvencionalne/visokodozne terapije pri bolnikih s ponovitvijo Hodgkinovega limfoma – obvezno pred avtologno transplantacijo, kjer ima prognostičen pomen;
- v pošteveh prihaja tudi pri kutanih limfomih, kjer sicer ne pokaže kožnih lezij, prikaže pa dobro diseminacijo v bezgavke in visceralne organe.

Opombe:

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

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

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

Preglednica radioloških preiskav za zamejitev bolezni, oceno odgovora na zdravljenje in sledenje bolezni glede na vrsto limfoma. Odgovor na zdravljenje ocenjujemo v skladu s kriteriji RECIL.

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

*PET/CT – preiskava PET s FDG in CT brez jodnega kontrasta.

PET/dCT – preiskava PET s FDG in CT z jodnim kontrastom.

CT – CT z jodnim kontrastom.

**Izjema – za oceno učinka zdravljenja pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom stadija I in IIA brez neugodnih napovednih dejavnikov PET/CT ni indiciran – evaluacijo opravimo samo s CT-preiskavo ali UZ-preiskavo (glede na primarne lokalizacije limfoma).

***Za indolentne limfome lahko sledenje z UZ in RTG pc.

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 opravimo s pretočnim citometrom, obvezna. Molekularne analize zaenkrat uporabljamo le v posebnih primerih.

4.1.1. NAMEN CITOPATOLOŠKE PREISKAVE

S citopatološko preiskavo zanesljivo, hitro in na bolniku prijazen ter ne preveč obremenjujoč način postavimo zanesljivo diagnozo limfoma in dobimo tiste podatke, ki so pomembni za nadaljevanje ter 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 čim bolj 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 ter molekularne značilnosti limfomskih celic, ki so pomembne za detekcijo minimalnega ostanka bolezni. Skupaj z drugimi preiskavami jo uporabljamo za ugotavljanje razširjenosti limfoma in določitev stadija bolezni. Med zdravljenjem limfoma pa nam je citopatološka preiskava v veliko pomoč pri oceni uspešnosti zdravljenja in ugotavljanju minimalnega ostanka bolezni.

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

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

4.1.1.2. PROGNOŠTIČNI IN PREDIKTIVNI DEJAVNIKI

- CD20 antigen
- Stopnjo izraženosti CD20 antigena na limfomskih celicah določimo pred začetkom vsakega systemskega zdravljenja, ki vključuje rituksimab. Določimo jo s kvantitativnimi pretočno citometričnimi meritvami.
- CD52 antigen
- Stopnjo izraženosti CD52 antigena na limfomskih celicah določimo pred začetkom vsakega systemskega zdravljenja, ki vključuje alemtuzumab. Določimo jo s kvantitativnimi pretočno citometričnimi meritvami.
- CD38 antigen
- Pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo B je CD38 negativen napovedni dejavnik poteka bolezni. Zato s pretočno citometričnimi meritvami pri vsakem bolniku s kronično limfocitno levkemijo B določimo delež neoplastičnih celic, ki so CD38 pozitivne.

4.1.1.3. DOLOČANJE OSNOVNIH IMUNOFENOTIPSKIH IN MOLEKULARNIH LASTNOSTI LIMFOMSKIH CELIC

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

- Imunofenotip limfomskih celic
- Značilen imunofenotip in klonalnost limfomskih celic je treba 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, obe preiskavi opraviti istočasno. Citološka preiskava kostnega mozga obsega mielogram, mikroskopski pregled razmaza kostnega mozga in imunofenotipske analize, ki jih opravimo s pretočnim citometrom.

4.1.2. ODVZEM VZORCEV ZA CITOPATOLOŠKO PREISKAVO IN SPREMNA DOKUMENTACIJA

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

Citološki vzorec mora biti reprezentativen, tj. odvzet iz pravega mesta. Odvzem vzorcev mora biti optimalen in v skladu s strokovnimi smernicami. Vzorce, ki jih odvezamo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo, naj odvzame citopatolog ali ustrezno usposobljeni radiolog, ki bo poleg razmazov za mikroskopski pregled opravil tudi suspenzijo celic, ki jo potrebujemo za imunofenotipske in molekularno biološke analize. Transport vzorca v laboratorij mora potekati v skladu z navodili za pošiljanje vzorcev v citopatološki laboratorij, ki jih opredeljuje Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati medicinski laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine (Ur. list RS, št. 64/2004). Na splošno velja, da je treba 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 prenesti na ledu.

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

- podatke o identifikaciji bolnika;
- podatke o identifikaciji napotnega zdravnika;
- opis citološkega vzorca (vrsta vzorca, mesto in čas odvzema);
- povzetek anamneze;
- klinično diagnozo in problem/diferencialno diagnozo in morebitna druga specifična vprašanja;
- podatke o morebitnem predhodnem specifičnem zdravljenju (kemoterapiji, radioterapiji, imunoterapiji) ali stimulaciji hematopoeze z ravnimi dejavniki;
- hemogram, diferencialno krvno sliko, mielogram;
- podatke o drugih laboratorijskih preiskavah, pomembnih za postavitev diagnoze (imunoelektroforeza seruma in/ali urina, biokemične preiskave).

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

Iz vzorcev, ki jih odvezamo z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo, takoj po odvzemu ob bolniku opravimo dva celična razmaza za pregled s svetlobnim mikroskopom. En razmaz posušimo na zraku za barvanje po metodi Giemsa ali May-Grünvald Giemsa, drugi 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 odvezamo s tanko iglo, takoj po odvzemu ob bolniku opravimo razmaza za pregled s svetlobnim mikroskopom in mielogram. Vzorce posušimo na zraku, za

barvanje po metodi May-Grünvald Giemsa. Del vzorca izbrizgamo v epruveto s K₃EDTA za dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave.

Iz vzorcev izlivov, likvorjev, bronhoalveolarnih izpirkov (BAL), prekatne vodke, vsebin cist in steklovine v citopatološkem laboratoriju opravimo dva razmaza ali citospina za pregled s svetlobnim mikroskopom. En vzorec posušimo na zraku, za barvanje po metodi Giemsa ali May-Grünvald Giemsa, drugi 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.

Ko želimo poslati tkivni vzorec na dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave, moramo iz svežega tkivnega vzorca narediti odtise ali tkivo obrisati (bris biopsije) na objektiva stekla za pregled s svetlobnim mikroskopom. Vzorec posušimo na zraku, za barvanje po metodi Giemsa ali May-Grünvald Giemsa. Delček tkivnega vzorca damo v epruveto z 1,5 ml celičnega medija, za dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave.

Ko pošljamo periferno kri na dodatne imunofenotipske in molekularno biološke preiskave, odvezamo 5 ml periferne krvi v epruveto s K₃EDTA. Takoj po odvzemu opravimo hemogram in diferencialno belo krvno sliko ter razmaza za pregled s svetlobnim mikroskopom. Iz preostalega vzorca krvi lahko opravimo 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 in dendritične celice;
- Značilnosti neoplastičnih celic;
- Značilnosti reaktivnih celic;
- Prisotnost kapilar, ekstracelularnega matriksa.

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

4.1.5. IMUNOFENOTIPISKE ANALIZE

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

Za imunofenotipizacijo s pretočnim citometrom se na podlagi mikroskopskega pregleda citološkega vzorca odloči citopatolog. V kolikor sumimo, da gre za **limfom B**, moramo dokazati prisotnost ali odsotnost najmanj naslednjih antigenov: CD45, CD19, CD20, CD3, kapa, lambda, CD10, FMC7, CD23, CD5, CD52, CD11c in CD38. Pri folikularnih limfomih s pretočno citometrično metodo določimo citološki gradus. Če sumimo, da gre za **limfom T**, določimo CD45, CD56+16, CD3, CD19, kapa, lambda, CD10, CD4, CD8, CD2, CD7 CD5 in CD52. Ker nekaterih limfomov ne moremo klasificirati le na podlagi zgoraj navedenih antigenov,

lahko dokažemo dodatne antigene, ki so značilni za posamezen tip limfoma, npr. TdT za limfoblastni limfom/levkemijo, CD138 in CD56 za plazmocitom, CD138 za plazmablastni limfom B in CD103 za dlakastocelično levkemijo.

Imunocitokemična barvanja naredimo le v posebnih primerih, in sicer:

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

4.1.6. MOLEKULARNO-BIOLOŠKE METODE

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

4.2. HISTOLOŠKE PREISKAVE

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

4.2.1. NAMEN HISTOLOŠKE PREISKAVE

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

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

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

4.2.2. ODVZEM BIOPTIČNEGA VZORCA IN SPREMNA DOKUMENTACIJA

Bioptični vzorec mora biti reprezentativen, tj. odvzet s pravega mesta (npr. z roba in ne dna želodčne razjede). Histološko oceno omejujejo tudi pičlost vzorca in mehanski 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 dislocirani oddelek za patologijo, mora prerezati po daljšem premeru in jo fiksirati v 10 % nevtralnem puferiranem formalinu. Tkiv/organozov 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 naptnici 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. imuno-elektroforezi, biokemijskih preiskavah.

V povzetku naj navedejo 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. Manjšo bezgavko prereže na polovico, večjo pa v celoti nareže na 3 mm debele rezine. Preden rezine fiksira, naredi 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 v mikrobiološko preiskavo.

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

Stebriček kostnega mozga, ki ga pridobimo z debeloigelnno biopsijo zadnjega zgornjega trna črevice, naj bo dolg najmanj 15 mm. Po odvzemu ga zdravnik - kliničnik 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 temelji 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 in 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;
 - perifolokularna;
 - 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 več 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 se v razvoju limfatičnih celic pojavijo posamezni celični antigeni, upoštevati moramo tudi možnost aberantnih fenotipov. V morfološki diagnostiki uporabljamo nekatere standardne panele protiteles, neredko pa jih – odvisno od tipa limfoma ali specifičnih kliničnih vprašanj – razširimo ali modificiramo. Protitelesa, ki so komercialno dostopna, so označena v skladu z mednarodno CD-klasifikacijo. Prednosti imunohistološkega pregleda v formalinu fiksiranega in v parafin vklopljenega tkiva pred zmrznjenimi vzorci je v bolj ohranjeni morfologiji in možnosti retrospektivnih raziskav arhiviranih vzorcev.

Standardni paneli protiteles glede na morfološko limfomov:

- Limfoblastna levkemija/limfom B: PAX5, CD79a, CD10, TdT, CD20, CD34Q, CD45, CD3, MPO, CD99
- Limfoblastna levkemija/limfom T: TdT, CD99, CD34, CD1a, CD2, CD7, CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD79a, CD117, CD20
- Drobnocelični limfomi B (kronična limfatična levkemija B, limfom plaščnih celic; limfom marginalne cone – nodalni in splenični, ektranodalni tipa MALT; folikularni limfom): CD20, CD79a, CD3, CD5, CD21, CD23, ciklin D1, bcl2, bcl6, CD10, IgD, CD138, kapa, lambda, CD56, CD117, CD43, SOX11, LEF-1, LOM-1, Stathmin, HGAL, E17 klon za Bcl2, MIB1
- Dlakastocelična levkemija: CD20, HCL, TRAP, CD3, CD5, ciklin D1, HBME1, CD123, CD25
- Limfoplazmacitni limfom, plazmocitom, boleznih težkih verig, »MGUS«: CD138, IgM/G/A, lambda, kapa, CD20, CD79a, CD56, CD3, CD5, CD10, CD23, CD117, ciklin D1, bcl2
- Visokomaligni limfomi B: CD20, CD79a, PAX5, MIB1, CD30, ALK, CD3, CD5, bcl6, CD10, bcl2, MUM1, BOB1, LMP1, CD23, HHV8, GCET, FoxP1, CD138, EMA, CD21, c-myc
- V primeru, ko gre za difuzni velikocelični limfom B brez drugih oznak, je treba določiti podtip glede na domnevno celico, iz katere se je limfom razvil (»cell of origin«). Zaenkrat uporabljamo Hansov algoritem, za katerega je treba oceniti imunohistokemično reakcijo na bcl6, CD10 in MUM1.
- Neklasificirani limfom B (vmesni primeri med primarnim mediastinalnim velikoceličnim limfomom B in klasičnim Hodgkinovim limfomom): CD45, CD30, CD15, CD20, CD79a, PAX5, OCT2, BOB1, bcl6, CD10, CD3, CD4, LMP1, MIB1, EBV ISH
- Plazmablastni limfom: CD138, kapa, lambda, MUM1, CD20, CD79a, PAX5, CD56, EMA, CD30, MIB1, CD3, EBV ISH
- Anaplastični velikocelični limfom ALK pozitivni/ALK negativni – nodalni, kutani, limfomatoidna papuloza: CD30, ALK, EMA, CD3, CD2, CD5, CD4, CD8, TIA1, granzyme B, perforin, CD43, CD45, CD7, LMP1
- Periferni limfomi T/NK in levkemije: CD3, CD2, PD1, CD5, CD4, CD8, CD7, CD56, CD57, CXCL13, ICOS, GATA-3, TIA1, granzyme B, perforin, CD30, CD20, CD10, bcl6, CD21 ali 23, LMP1, EBV ISH
- Klasični Hodgkinov limfom mešano-celičnega tipa, tipa nodularne skleroze, z limfociti bogatega tipa, tipa limfocitne deplecije: CD30, CD15, CD45, CD20, PAX5, CD3, OCT2, BOB1, MUM1, EBV ISH
- Hodgkinov limfom, tip limfocitne predominance: CD20, CD79a, CD75, bcl6, CD45, BOB1, OCT2, CD30, CD15, CD3, CD57, CD4, CD8, bcl6, MUM1, CD21, TIA1

4.2.6. MOLEKULARNO BIOLOŠKE METODE V DIAGNOSTIKI MALIGNIH LIMFOMOV**Indikacije:**

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

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

ških) preiskav pa lahko pomeni pomemben prispevek k odločitvi za maligni limfom.

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

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

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

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

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

5. SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z MALIGNIM LIMFOMOM**5.1. BOLNIK Z NEHODGKINOVIM LIMFOMOM****5.1.1. BOLNIK Z NEHODGKINOVIM LIMFOMOM – SPLOŠNA PRIPOROČILA**

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

Klinični stadij I ali II

operacija in/ali obsevanje

Klinični stadij III ali IV

opazovanje - dokler je bolezen stabilna

monokemoterapija (klorambucil, fludarabin, bendamustin)

polikemoterapija brez antraciklinov (COP, FC, bendamustin)

polikemoterapija z antraciklini (CHOP, FM)

imunoterapija ± kemoterapija (rituksimab ± kemoterapija, ofatumumab, obinutuzumab)

obsevanje (npr. ostanka boleznih ali večjih tumorskih mas)

• **Agresivni limfomi**

- Burkittovi limfomi in T ali B celični limfoblastni limfomi/levkemije

BFM protokol

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

ACVBP* ± obsevanje

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

CHOP* ± obsevanje

- limfomi plaščnih celic, periferni T celični limfomi

CHOP ± obsevanje**

*Pri CD20 pozitivnih velikoceličnih limfomih B, folikularnih limfomih in limfomih plaščnih celic poleg kemoterapije imunoterapija z rituksimabom.

**Začetna terapija je lahko tudi manj agresivna (COP, klorambucil, obsevanje ...), v primeru neuspeha CHOP (ali CHOEP za periferne T celične limfome).

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

5.1.2. PRVO ZDRAVLJENJE PRI POSAMEZNIH PODTIPIH NHL**5.1.2.1. KLL/DROBNOCELIČNI LIMFOCITNI LIMFOM**

- Bolniki stadija III ali IV, mlajši od 65 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni), ki potrebujejo zdravljenje – 6- do 8-krat R-FC, individualno se lahko odločimo za R-FM; velja za tiste brez del17p (upoštevamo izvid citogenetskih preiskav)
 - Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi pogoste hujše okužbe, prihaja v poštev kombinacija R-bendamustin.
 - Pri bolnikih z del17p: ibrutinib; v primeru, da niso primerni za zdravljenje z ibrutinibom – kombinacija rituksimab z idelalizibom samo ob ustrezni antiinfektivni profilaksi, sicer prihaja v poštev pri teh bolnikih, ki niso primerni za zdravljenje z ibrutinibom, zdravljenje z venetoklaksom. V remisiji je treba pretehtati zdravljenje z visokodozno terapijo in alogenično PKMC.
 - Zdravljenja ne uvajamo pri asimptomatskih bolnikih, temveč se zanj odločimo ob natančnem sledenju bolnika (simptomatski bolnik, levkocitoza najmanj $80 \times 10^9/l$, podvojitve števila limfocitov v manj kot 6 mesecih ...).
- Bolniki stadija III ali IV, starejši od 65 let, ki potrebujejo zdravljenje – kombinacija protitelesa proti CD20 (rituksimab, ofatumumab, obinutuzumab) in klorambucila ali ibrutinib
 - Bolnike v zelo dobrem stanju zmožljivosti lahko zdravimo s kombinacijo R-bendamustin.
 - Pri bolnikih z del17p: ibrutinib; v primeru, da niso primerni za zdravljenje z ibrutinibom – kombinacija rituksimaba z idelalizibom samo ob ustrezni antiinfektivni profilaksi, sicer pri bolnikih, ki niso primerni za zdravljenje z ibrutinibom, pride v poštev zdravljenje z venetoklaksom.

Opomba:

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

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

5.1.2.2. MARGINALNOCELIČNI LIMFOM

- Bolniki stadija III ali IV, ki potrebujejo zdravljenje – R-klorambucil ali R-COP in RT ostanka, v primeru agresivnega poteka bolezni ali nezadostnega odgovora R-CHOP
- Bolniki stadija I in II – operacija in/ali RT (RT prizadetega mesta z varnostnim robom $14 \times 1,8 \text{ Gy} = 25,2 \text{ Gy}$)

5.1.2.3. FOLIKULARNI LIMFOM

- Bolniki stadija III in IV, mlajši od 65 let (oziroma starejši bolniki v dobri splošni kondiciji brez spremljajočih bolezni), ki potrebujejo zdravljenje – 6- do 8-krat R-CHOP ali R-bendamustin, če je dosežena delna ali popolna remisija, sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom (začetek 8 do 12 tednov po zadnjem R-CHOP, aplikacija vsakih 8 tednov do skupno 2 let ali do progressa), nato spremljanje. Bolniki s FLIPI 1 intermedinim in visokim tveganjem in nekateri z nizkim tveganjem, vendar z velikim bremenom bolezni – 6-krat G-CHOP ali G-bendamustin, če je dosežena delna ali popolna remisija, sledi vzdrževalno zdravljenje z obinutuzumabom (začetek 8 do 12 tednov po zadnjem G-CHOP, aplikacija vsakih 8 tednov do skupno 2 let ali do progressa), nato spremljanje.
 - V primeru večjega lokaliziranega ostanka po kemoimunoterapiji – RT ostanka, nato vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom ali obinutuzumabom;
 - Visokodozno zdravljenje v sklopu prvega zdravljenja – takšno odločitev sprejememo na limfomskem konziliju individualno (kandidati so bolniki z visokim FLIPI-jem ali drugimi dejavniki tveganja) – visokodozna terapija po kemoimunoterapiji, sledi konsolidacija/vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom, kot je navedeno v nadaljevanju;
 - Če bolnik želi manj agresivno prvo zdravljenje – R-COP in v primeru nezadostnega odgovora R-CHOP, temu sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom.
- Bolniki stadija III in IV, starejši od 65 let, ki potrebujejo zdravljenje – R-COP ali R-klorambucil in v primeru agresivnega poteka ali nezadostnega odgovora R-CHOP ali R-bendamustin, temu sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom.
- Pri simptomatskih bolnikih stadija III ali IV z majhnim bremenom bolezni prihaja v poštev tudi zdravljenje s 4-kratnim rituksimabom v monoterapiji, v kolikor pri bolniku obstajajo zadržki za zdravljenje s kemoterapijo in se bolnik strinja s predlaganim zdravljenjem – pojasniti mu je treba pričakovano slabši odgovor na zdravljenje in krajše trajanje remisije, v primeru doseženega vsaj delnega odgovora sledi vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom.
- Bolniki stadija I ali kontinuiranega stadija II – operacija in/ali RT prizadetega mesta z varnostnim robom (z nekoliko širšimi volumni) in dozo $14 \times 1,8 \text{ Gy} = 25,2 \text{ Gy}$.
- Bolniki stadija I.X ali nekontinuiranega stadija II – sistemska terapija + RT prizadetega mesta z varnostnim robom.

Opomba:

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

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

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

Namen kombinacije induksijskega in vzdrževalnega zdravljenja je potencialna ozdravitev sicer neozdravljive bolezni in zmanjšanje števila visokodoznih terapij in avtolognih presaditev KMC.

5.1.2.4. LIMFOM PLAŠČNIH CELIC

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

Opombi:

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

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

5.1.2.5. DIFUZNI VELIKOCELIČNI B

- Mlajši od 60 let, IPI nizko tveganje brez X bolezni: 6-krat R-CHOP21, brez RT
- Mlajši od 60 let, IPI nizko tveganje z X boleznijo ali IPI nizko intermediarno tveganje: 6-krat R-CHOP21 in RT na mesta X bolezni ali 4-krat R-ACVBP in RT ostanka
- Mlajši od 60 let, IPI visoko intermediarno ali visoko tveganje: 8-krat R-CHOP21; v izbranih primerih z visokim tveganjem 8-krat R-CHOEP ali 6-krat R-ACVBP (doza antraciklinov) ali 6-krat R-EPOCH in individualni razmislek o visokodoznem zdravljenju in avtologni PKMC
- 60 do 80 let, v dobrem stanju zmogljivosti za vse IPI kategorije: 6- do 8-krat R-CHOP21 (6-krat samo za IPI nizko tveganje)
- Starejši od 80 let brez obolenja srca ne glede na IPI kategorijo: 6-krat (izjemoma 8-krat) R-miniCHOP21
- Krhki nad 60 let ali z oslabiljeno funkcijo srca ne glede na IPI kategorijo: 6- do 8-krat R(X)OP21 (X pomeni etopozid ali gemcitabin ali liposomalni doksorubicin) ali paliativna obravnava
- Stadij I – če je po 3. ciklusu R-CHOP dosežena popolna remisija – le 3-krat R-CHOP in RT prizadete regije
- Stadij I po popolni odstranitvi edine lezije – adjuvantno 3-krat CHOP

Opomba:

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

Pri vseh bolnikih je potrebna določitev molekularnega podtipa (GCB ali ABC podtip), zaenkrat z imunohistokemičnim algoritmom (Hansov, Choijev), kasneje z določanjem ekspresije genov.

Pri izbiri prvega zdravljenja upoštevamo IPI, starost in stanje zmogljivosti bolnika. Kot bolnike z večjim tveganjem štejemo tudi tiste s podtipom ABC. V kolikor gre pri mlajšem bolniku za IPI visoko tveganje in ABC-podtip – pride v poštev terapija R-ACVBP ali R-EPOCH; lenalidomid, ibrutinib ali bortezomib dodamo h kemoterapiji ob ponovitvi bolezni.

Profilaktična intratekalna kemoterapija se doda pri bolnikih z visokim tveganjem za razsoj v CZS ne glede na starost (infiltracija kostnega mozga, kosti, testisov, ovarijskih, dojke, epifaringosa, jeter, masivna bolezen v retroperitoneju ali zadnjem mediastinumu ...), ob prvih ciklikih terapije.

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.

Ekstranodalne difuzne velikocelične limfome B zdravimo v skladu s priporočili ESMO 2016, v kolikor niso vključeni v smernice kot samostojna entiteta.

Tako imenovani double in triple hit limfomi ter double expressor limfomi so navedeni v opombah pri Burkittovem limfomu.

5.1.2.6. VELIKOCELIČNI B MEDIASTINALNI CD20 POZITIVNI LIMFOM

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

Opomba:

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

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

Poleg R-ACVBP prihaja v poštev tudi R-DA-EPOCH, zlasti pri mlajših bolnikih z IPI visokim intermediarnim tveganjem ali visokim tveganjem.

5.1.2.7. BURKITTOV LIMFOM

- Vsi stadiji (definicije stadijev v protokolu BFM po Murphyju) po protokolu BFM – število ciklusov je opredeljeno v protokolu, uporabljamo izmenično ciklusa A in B oziroma AA in BB v skladu s protokolom.
- Če po prvih dveh ciklikih po shemi BFM ne dosežemo popolnega odgovora – se nadaljuje s protokolom BFM, vendar priključimo rituksimab (število ciklusov ostane kot je definirano po protokolu – skupno 4 ali 6).
- Tudi pri shemah z visoko dozo metotreksata ostajajo intratekalne aplikacije citostatikov ob vsakem ciklusu.

- Če po 4. ciklusu ne dosežemo popolnega odgovora – R-DA-E-POCH.

Opomba:

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

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

5.1.2.8. VELIKOCELIČNI ANAPLASTIČNI LIMFOM

- Stadija III in IV – 6-krat ACVBP in RT ostanka
- Stadija I.X in II.X – 4- do 6-krat ACVBP in RT ostanka
 - V primeru lokalizacije v mediastinumu opravimo RTG p. c. po vsakem 2. ciklusu, če je odgovor po 4. ciklusu boljši kot po 2. ciklusu – 6-krat ACVBP in RT ostanka
 - Če je odgovor po 4. ciklusu enak kot po 2. ciklusu – 4-krat ACVBP in RT ostanka
- Stadija I in II – 4-krat ACVBP in RT ostanka

Opomba:

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

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

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

- Za bolnike mlajše od 60 let - shema, ki vključuje visoko dozo metotreksata 5 g/m² 1. dan v 6-urni infuziji (po nemški shemi), ob tem deksametazon kot pri BFM, v primeru limfoma v očesu (steklovinna, mrežnica ...) je doza metotreksata 8 g/m² 1. dan v 6-urni infuziji – če po 4. ciklusu ne dosežemo popolnega ali dobrega delnega odgovora, sledita dva ciklusa visoke doze citozin arabinozida 3 g/m² na 12 ur 1. in 2. dan, ob tem deksametazon kot pri BFM.
- Za bolnike mlajše od 45 let - shema, ki vključuje visoko dozo metotreksata ≥ 3 g/m² 1. dan, visoko dozo citozin arabinozida 3 g/m² na 12 ur 2. dan, ob tem deksametazon kot pri BFM, v primeru dobrega odgovora pretehtati visokodozno zdravljenje in avtologno PKMC.
- Za bolnike starejše od 60 let shema, ki vključuje visoko dozo metotreksata 5 g/m² 1. dan v 6-urni infuziji, ter deksametazon kot pri BFM, v kolikor so v dobrem stanju zmogljivosti (PS 0 ali I) in brez pomembnejših spremljajočih bolezni, sicer visoka doza citozin arabinozida 3 g/m² na 12 ur 1. in 2. dan, ob tem deksametazon kot pri BFM
 - Če gre za adjuvantno terapijo – 3 ciklusi
 - Če gre za zdravljenje – po 4. ciklusu opravimo CT/MR glave in v primeru delne remisije bolnik dobi skupno 6 ciklusov ter zaključí z RT, pri bolnikih v odlični kondiciji pride v poštev intenzifikacija sistemskega zdravljenja
 - Če je po 4. ciklusu le stagnacija ali celo progres – takoj RT (tudi pri bolnikih starejših od 60 let), pri bolnikih v odlični kondiciji pride v poštev intenzifikacija sistemskega zdravljenja
- Intratekalne aplikacije citostatikov le ob prvem ciklusu visoke doze metotreksata, vedno pa ob visoki dozi citozin arabinozida (vendar le metotreksat in deksametazon) oziroma ob obsežni

infiltraciji mening

- RT glede na starost (meja je 60 let – načeloma pod 60 let RT, nad 60 let brez RT) in odgovor na citostatsko zdravljenje
- Rituksimab le v primeru, če ima bolnik generaliziran limfom tudi izven ČŽS
- Če bolnik ne glede na starost ni sposoben za sistemsko zdravljenje – RT
- Primarno intraokularni limfomi – diagnostična je vitrektomija. Če je bolezen omejena na oko – zdravimo z lokalno radioterapijo s 30 do 40 Gy in/ali intravitrealnim metotreksatom in intravitrealnim rituksimabom. Če je bolezen razširjena, pa sistemsko kot primarni limfom ČŽS.

Opombi:

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

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

5.1.2.10. PRIMARNI LIMFOMI PREBAVIL

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

5.1.2.10.1. PRIMARNI LIMFOMI ŽELODCA

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

Klinične stadije določimo po sistemu Lugano staging:

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

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

5.1.2.10.1.1. AGRESIVNI LIMFOMI ŽELODCA

Večino bolnikov zdravimo s kombinacijo kemoterapije in RT.

5.1.2.10.1.1.1. AGRESIVNI LIMFOMI – NEOPERIRANI

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

Po zdravljenju ponoviti UZ, gastrokopijo + biopsijo, priporočen tudi endoskopski UZ.

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

Opombe:

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

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

5.1.2.10.1.1.2. AGRESIVNI LIMFOMI - OPERIRANI

- Ni mikroskopskega ostanka (resekcijski rob v zdravo + negativne bezgavke + ni vraščanja v okolna tkiva): 3-krat adjuvantno CHOP
- Mikroskopski ostanek (infiltriran resekcijski rob ali pozitivne regionalne bezgavke ali vraščanje v okolico): 3- do 4-krat R-CHOP
- Makroskopski ostanek (razvidno iz operacijskega zapisnika ali postoperativne UZ preiskave trebuha): 6-krat R-CHOP + RT ostanka (odmerke glej 5.3.1.)

5.1.2.10.1.1.3. AGRESIVNI LIMFOMI, HELICOBACTER PYLORI POZITIVNI

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

5.1.2.10.1.1.4. KOMBINIRANI AGRESIVNI IN INDOLENTNI LIMFOMI

- Zdravimo kot agresivne limfome.

5.1.2.10.1.2. INDOLENTNI LIMFOMI ŽELODCA

5.1.2.10.1.2.1. MALTOM, HP POZITIVEN, STADIJ I

- Eradikacijska terapija za HP

Opombe:

Sledenje: prva gastroskopija z biopsijo po 3 mesecih. Če je biopsija negativna v smislu limfoma in negativna za HP, jo ponovimo po 3 in 6 mesecih, v naslednjih 4 letih pa enkrat letno. Če je biopsija pozitivna v smislu limfoma in negativna za HP, jo ponovimo po 3, 6 in 12 mesecih. Če je po 1 letu od diagnoze biopsija še vedno pozitivna v smislu limfoma in negativna za HP, bolnik pa ima potrjeno translokacijo 11/18, zdravimo z RT. V primeru, da bolnik nima potrjene translokacije 11/18, zdravimo z RT šele, če je po 18 mesecih od diagnoze biopsija še pozitivna v smislu limfoma in negativna za HP.

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

RT ima prednost pred imunoterapijo, kemoterapijo ali gastrektomijo.

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

5.1.2.10.1.2.2. MALTOM, HP POZITIVEN, STADIJ II.1

- Poskus z eradikacijsko terapijo za HP

Opomba:

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

5.1.2.10.1.2.3. MALTOM, HP NEGATIVEN, STADIJ I/II.1

- Zdravimo z RT 17 x 1,8 Gy = 30,6 Gy

5.1.2.10.1.2.4. MALTOM, S POTRJENO TRANSLOKACIJO T(11;18), STADIJ I/II.1

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

5.1.2.10.1.2.5. DRUGI HISTOLOŠKI TIPI INDOLENTNIH LIMFOMOV

- Zdravimo z RT.

5.1.2.10.2. PRIMARNI LIMFOMI ČREVEESA

5.1.2.10.2.1. AGRESIVNI LIMFOMI

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

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

5.1.2.10.2.2. INDOLENTNI LIMFOMI

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

5.1.2.11. LIMFOMI TESTISA

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

5.1.2.12. PRIMARNI DIFUZNI VELIKOCELIČNI LIMFOM B DOJK

- V diagnostiki se opravi tudi MR preiskava glave in citološka preiskava likvorja.
- V primeru prizadetosti le ene dojke – 6-krat R-CHOP in profilaktična intratekalna terapija in po končani KT vedno obsevanje prizadete dojke.
- V primeru diseminirane bolezni oziroma prizadetosti obeh dojk – 8-krat R-CHOP in profilaktična intratekalna terapija in po končani KT vedno obsevanje cele dojke.
- Ob ponovitvah zdravljenje kot pri ponovitvah nodalnih DVCLB.

5.1.2.13. PRIMARNI DIFUZNI VELIKOCELIČNI LIMFOM B KOSTI

- V diagnostiki se opravi tudi MR preiskava prizadete kosti.
- Zdravljenje 6- do 8-krat R-CHOP, profilaktična intratekalna kemoterapija ni nujno potrebna (le za prizadetost lobanje, hrbtenice).
- Za konsolidacijsko obsevanje primarne lezije je dogovor individualen na limfomskem konziliju glede na PET/CT po končanem zdravljenju, obsevanje lezije pred začetkom sistemskega zdravljenja se ne priporoča.
- Ob ponovitvah zdravljenje kot pri ponovitvah nodalnih DVCLB.

5.1.2.14. PRIMARNI KOŽNI LIMFOMI T

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

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

Stadij FM in SS opredelimo po klasifikaciji TNMB.

KLASIFIKACIJA TNMB PRI BOLNIKIH S FM IN SS:

Tabela 1: Klasifikacija TNMB pri bolnikih s FM in SS:

Klasifikacija TNMB pri bolnikih s FM in SS:	
T (koža)	- T ₁ makule, papule in plaki (< 10 % površine kože) - T ₂ generalizirane makule, papule in plaki - T ₃ tumorji - T ₄ eritrodermija
N (bezgavke)	- N ₀ bezgavke niso povečane - N ₁ klinično povečane bezgavke, histološko negativne - N ₂ klinično povečane bezgavke, histološko pozitivne (nodalna struktura ohranjena) - N ₃ klinično povečane, histološko pozitivne (nodalna struktura je delno porušena)
M (notranji organi)	- M ₀ ni prizadetosti notranjih organov - M ₁ prizadetost notranjih organov
B (kri)	- B ₀ atipične celice v krvi niso prisotne (< 5 %) - B ₁ > 5 % atipičnih celic

DOLOČITEV STADIJA PRI BOLNIKIH S FM IN SS

Določitev stadija pri bolnikih s FM in SS

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

5.1.2.14.1.1. FUNGOIDNA MIKOZA

- Začetne stadije – I.A, I.B, II.A - zdravimo lokalno s kortikosteroidnimi mazili, fototerapijo (PUVA, UVB), RT (vključno z obsevanjem vse kože z elektroni – TSEB).
- Pri refraktarnih ali recidivantnih limfomih stadija I.A, I.B, II.A pa lokalno terapijo kombiniramo še z retinoidi (vključno z beksarotonom), interferonom alfa ali nizkimi odmerki metotreksata.
- Pri napredovalih stadijih – II.B, III, IV - poleg lokalne terapije in kombinacij (kot pri začetnih stadijih) uporabljamo še ekstrakorporealno fotoferezo (ECP) in sistemsko terapijo - tj. klasično kemoterapijo z enim citostatikom (gemcitabinom ali pegiliranim liposomalnim doksorubicinom), kakor tudi polikemoterapijo; poleg tega pridejo v poštev še alemtuzumab, brentuksimab, denileukin diftitoks in novejša zdravila, kot so inhibitorji histonske deacetilaze, proteasomski inhibitor bortezumib (še niso registrirani za to indikacijo v EU), le izjemoma prihaja v poštev tudi avtologna in alogenična transplantacija krvotvornih matičnih celic.

5.1.2.14.1.2. SEZARYJEV SINDROM

Po definiciji gre za sistemsko bolezen, zato je potrebno sistemsko zdravljenje. Terapija izbora je ekstrakorporealna fotofereza (ECP), lahko v kombinaciji z interferonom alfa, retinoidi, PUVA, lokalnimi kortikosteroidi in RT oz. TSEBT.

Kot terapija drugega reda pride v poštev kemoterapija z nizkimi odmerki metotreksata, nizkimi odmerki klorambucila v kombinaciji s prednizonom, tudi alemtuzumab, brentuksimab, denileukin diftitoks in polikemoterapija.

5.1.2.14.2. PRIMARNE KOŽNE CD30 POZITIVNE LIMFOPROLIFERATIVNE BOLEZNI

5.1.2.14.2.1. PRIMARNI KOŽNI ANAPLASTIČNI VELIKOCELIČNI LIMFOM

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

V kolikor ni odgovora – zdravimo z retinoidi, vključno z beksarotonom ali interferonom alfa. V poštev prihaja tudi terapija z brentuksimabom.

5.1.2.14.2.2. LIMFOMATOIDNA PAPULOZA

- Zdravimo z nizkimi odmerki metotreksata.

5.1.2.14.2.3. PODKOŽNI PANIKULITISU PODOBEN LIMFOM T

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

5.1.2.14.2.4. EKSTRANODALNI LIMFOM NK/T, NAZALNI:

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

5.2. BOLNIK S HODGKINOVIM LIMFOMOM

- Klinični stadij I ali II.A brez neugodnih napovednih dejavnikov
2-krat ABVD in obsevanje prizadetih regij
- Klinični stadij I ali II.A z neugodnimi napovednimi dejavniki
4-krat ABVD in obsevanje prizadetih regij
če je PET-CT po 2. ABVD pozitiven (DS ≥ 3) še 2-krat BEACOPP eskalirani in obsevanje prizadetih regij
če je PET-CT po 2. ABVD negativen (DS 1 ali 2) še 2-krat ABVD in obsevanje prizadetih regij
- Klinični stadij II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki (razen, če je edini neugodni napovedni dejavnik SR nad 30), stadij III ali IV
6-krat BEACOPP eskalirani pri bolnikih pod 60 let, 6-krat ABVD pri bolnikih nad 60 let, pri mlajših pa 8-krat ABVD le v primeru, če bolnik ni sposoben za BEACOPP (npr. zaradi arterijske hipertenzije, KOPB, sladkorne bolezni ...), sledi obsevanje ostanka (določen s PET-CT, ki vključuje diagnostični CT).

Opombe:

Zamejitev bolezni in oceno učinka sistemskega zdravljenja opravimo s preiskavo PET-CT, hkrati opravimo CT s kontrastom. Preiskavo PET-CT za oceno učinka zdravljenja opravimo 3 tedne po koncu terapije.

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

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

zdravljene s shemo BEACOPP.

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

V primeru hematoloških (ali nehematoloških) neželenih učinkov 4. stopnje ob eskaliranem BEACOPP-u znižujemo odmerke citostatikov v skladu s protokolom GHSG. V primeru nesprejemljive toksičnosti sheme BEACOPP zamenjamo BEACOPP za ABVD.

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

5.3. SPLOŠNA PRIPOROČILA OBSEVALNEGA ZDRAVLJENJA

5.3.1. BOLNIKI Z NEHODGKINOVIM LIMFOMOM

- Indolentni limfomi in kronične levkemije

Klinični stadij I ali II

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

Klinični stadij III ali IV

- Pri radikalnem zdravljenju eventuelno obsevanje ostanka bolezni po zaključeni sistemski terapiji s TD 24 do 30 Gy.
- KLL/drobnocelični limfocitni limfom obsevanje klinično pomembnih oz. simptomatskih mest bolezni s TD 10 do 20 Gy.
- Folikularni limfom nizke stopnje malignosti (gradusa I do IIIA), marginalnocelični limfom, KLL - obsevanje simptomatskih oz. motečih perifernih limfomskih bezgavk s TD 2 x 2 Gy ali eventuelno 2 x 4 Gy (z namenom odloga sistemskega zdravljenja).

- Agresivni limfomi

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

- Obsevanje primarno prizadetega mesta s TD 21 Gy

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

- Popolna remisija po končanem sistemskega zdravljenju: ni obsevanja
- Delna remisija po končanem sistemskega zdravljenju: obsevanje mesta ostanka bolezni s TD 30 Gy, v primeru velikega ostanka eventuelno s TD 36 Gy
- IPI nizko tveganje z X boleznijo – obsevanje na X lokalizacijo po 6-krat R-CHOP

- Primarni mediastinalni velikocelični B limfom

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

- Primarni velikocelični B limfom kosti

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

- Primarni limfomi ČŽS

- Po sistemski terapiji obsevanje kraniuma s 23,6 Gy (po 1,8 Gy) (indikacije in omejitve glej pod 5.1.2.9). Če je delna remisija še boost na ostanek do skupne TD 45 Gy ali le

lokalno obsevanje na ostanek.

- Če bolnik ni primeren za sistemsko zdravljenje, obsevanje kraniuma s TD 24 do 36 Gy in boost na infiltrat(e) do TD 45 Gy.
- **Primarni velikocelični B limfom dojke**
 - Po kemoimunoterapiji obsevanje cele dojke s TD 30 do 36 Gy. Omejena RT na del dojke le v primeru, da je bil infiltrat v dojki ob diagnozi opredeljen s preiskavo PET-CT in bi obsevanje cele dojke povzročilo preveč stranskih učinkov.
- **Primarni velikocelični B limfom steklovine**
 - Pri lokalizirani bolezni le na eni strani intravitrealni MTX in R z ali brez RT s 30 do 35 Gy (eventualno RT obeh očes).
- **Primarni limfomi prebavil**
 - Obsevanje s TD 21 Gy v primeru popolne remisije (če je prejel samo 3- do 4-krat R-CHOP) in s TD 30 Gy v primeru delne remisije po sistemskem zdravljenju (glej 5.1.2.10.1.1).
 - Obsevanje s TD 24 do 36 Gy, če bolnik ni bil zdravljen sistemsko (indikacije glej pod 5.1.2.10.1.2).
- **Primarni limfom testisa**
 - Obsevanje skrotuma in kontralateralnega testisa po zaključenem sistemskem zdravljenju z odmerkom 30 Gy.
- **NK/T celični limfom**
 - Obsevanje primarnega mesta bolezni s TD 45 do 55 Gy; obsevanje se priključi zgodaj k sistemskemu zdravljenju.

5.3.2. BOLNIKI S HODGKINOVIM LIMFOMOM

- Klinični stadij I ali II.A brez neugodnih napovednih dejavnikov
 - Obsevanje primarno prizadetih mest s TD 20 Gy, eventualno obsevanje večjega ostanka bolezni (prečni premer > 5 cm) s TD 30 Gy.
- Klinični stadij I ali II.A z enim ali več neugodnimi napovednimi dejavniki
 - Popolna remisija po sistemskem zdravljenju: obsevanje primarno prizadetih mest s TD 20 Gy.
 - Delna remisija po sistemskem zdravljenju: obsevanje primarno prizadetih mest s TD 20 Gy, na mesta ostanka bolezni TD 30 do 36 Gy.
- Klinični stadij II.B z neugodnimi napovednimi dejavniki, III ali IV
 - Popolna remisija po sistemskem zdravljenju (potrjena s PET-CT): ni obsevanja.
 - Delna remisija po sistemskem zdravljenju: obsevanja mest ostanka bolezni po KT s TD 30 Gy, na mesta velikega ostanka in/ali ob prizadetosti kosti s TD 30 do 36 Gy.
 - Obsevamo le ostanke bolezni $\geq 1,5$ cm po KT ABVD ali $\geq 2,5$ cm po KT BEACOPP.
- Obsevalno zdravljenje kot samostojno zdravljenje
 - Le pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom tipa nodularne limfocitne predomnanke kliničnega stadija I, eventualno omejenega kliničnega stadija II s TD 30 Gy.

Opomba:

Obsevalno zdravljenje je treba začeti najkasneje 4 tedne po zaključku sistema zdravljenja. Izjema so bolniki, ki opravijo preiskavo PET-CT za oceno učinka zdravljenja – pri teh je treba obsevalno zdravljenje začeti v najkrajšem možnem času po preiskavi PET-CT.

5.4. VISOKODOZNA TERAPIJA IN PRESADITEV KOSTNEGA MOZGA/PERIFERNIH MATIČNIH CELIC

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

5.4.1. NEHODGKINOVIM LIMFOMI

- **Difuzni velikocelični B celični limfom in različice (velikocelični B limfom s presežkom T limfocitov, primarni mediastinalni B celični limfom)**
- **Anaplastični velikocelični limfom – vsi tipi**
- **Nekateri T celični limfomi**

1. Izjemoma utrditev prvega popolnega ali delnega odgovora pri velikem tveganju za ponovitev – dva ali več neugodnih napovednih dejavnikov (mednarodni prognostični indeks za bolnike do 60 let)
2. Prvi ali drugi kemosenzitivni relaps
3. Na prvo zdravljenje neodzivna bolezen

• B limfoblastni, Burkittov limfom

1. Utrditev popolnega odgovora ali delnega odgovora v primeru neugodnih napovednih dejavnikov: prizadetost osrednjega živčnega sistema, kostnega mozga in/ali povišana koncentracija LDH

• T limfoblastni limfom

1. Prva ponovitev bolezni, odzivna na kemoterapijo drugega reda

• Limfom plaščnih celic

1. Po doseženem delnem (minimalna rezidualna bolezen!) ali popolnem odgovoru na prvo ali izjemoma drugo kemoterapijo pri mlajših bolnikih

• Folikularni limfom

1. Po doseženem delnem (minimalna rezidualna bolezen!) ali popolnem odgovoru na drugo kemoterapijo pri mlajših bolnikih.

5.4.2. HODGKINOV LIMFOM

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

Odločitev za visokodozno terapijo mora biti za vsakega bolnika individualna!

Pri bolnikih z visokim tveganjem za relaps (bolezen neodzivna na prvo zdravljenje, zgodnji relaps < 12 mesecev po zaključku prvega zdravljenja, B simptomi ob relapsu, PET-CT pozitiven po salvage kemoterapiji pred visokodoznim zdravljenjem, ekstrapodalna bolezen ob relapsu, več kot 2 liniji zdravljenja pred visokodoznim zdravljenjem) prihaja v poštev konsolidacijsko zdravljenje z brentuksimab vedotinom po avtologni presaditvi perifernih krvotvornih matičnih celic.

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 zaključnem zdravljenju.

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

6.1. SMERNICE ZDRAVLJENJA PONOVI TEV NEHODGKINOVIH LIMFOMOV

6.1.1. SMERNICE ZDRAVLJENJA PONOVI TEV NEHODGKINOVIH LIMFOMOV – SPLOŠNA PRIPOROČILA

- **Indolentni limfomi in kronične levkemije**

Kemoterapija po shemah:

klorambucil +- kortikosteroid,

COP,

CHOP,

FC,

FM,

CHOEP,

VIM,

bendamustin,

ibrutinib,

idelalizib,

venetoklaks

ali imunoterapija (rituksimab, ofatumumab pri kronični limfatični levkemiji, obinutuzumab pri folikularnem limfomu) +- kemoterapija.

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

- **Agresivni NeHodgkinovi limfomi**

Kemoterapija po shemah:

VIM,

CBVPP,

CHOEP,

DHAP,

EPOCH,

GDP

GemOx

P(R)EBEN

piksantron

eventuelna reindukcija protokola BFM,

gemcitabin,

ibrutinib,

lenalidomid + kemoterapija,

bortezomib + kemoterapija,

salvage kemoterapija po shemi GHSG (2-krat DHAP, HD ciklofosfamid, HD MTX, HD etopozid),

ali imunoterapija (rituksimab, brentuksimab vedotin pri anaplastičnem velikoceličnem limfomu) +- kemoterapija.

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

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

6.1.2. ZDRAVLJENJE PONOVI TEV PRI POSAMEZNIH PODTIPIH NHL

6.1.2.1. FOLIKULARNI LIMFOM

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

Opombe:

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

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

Vsi bolniki, zdravljeni z visokodozno terapijo, prejmejo 8-krat 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.

6.1.2.2 LIMFOM PLAŠČNIH CELIC

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

6.1.2.3. DIFUZNI VELIKOCELIČNI LIMFOM B

- Bolniki, sposobni za visokodozno zdravljenje in PKMC: salvage kemoterapiji (R-DHAP, R-ICE ali R-GDP) sledita visokodozno zdravljenje (R-BEAM ali R-CBV) in avtologna PKMC pri kemosenzitivnih ponovitvah; če gre za ponovitev po avtologni PKMC ali bolnika s slabimi napovednimi dejavniki ob relapsu - pretehtati je treba alogenično PKMC.
- Bolniki, ki niso sposobni za visokodozno zdravljenje in PKMC: salvage kemoterapija na osnovi platine in/ali gemcitabina ali CBVPP ali VIM ali izjemoma bendamustin; v primeru ABC podtipa pri bolnikih s slabimi napovednimi dejavniki ob relapsu je treba pretehtati dodatek lenalidomida, ibrutiniba ali bortezumiba h kemoterapiji; rituksimab priključimo, če ga bolnik v prvem zdravljenju ni dobival ali če je remisija po predhodni kemoimunoterapiji trajala več kot eno leto.
- Piksantron v monoterapiji (ali shema P(R)EBEN) za zdravljenje večkrat ponovljenih in refraktarnih agresivnih limfomov.
- Če bolniki niso primerni za ponovno sistemsko zdravljenje – paliativna obravnava.

Opombe:

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

biti kemosenzitiven (delna ali popolna remisija po salvage terapiji).

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

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

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

Možnost paliativne radioterapije ali podporne in simptomatske terapije pri bolnikih, ki niso kandidati za visokodozno kemoterapijo.

6.2. SMERNICE ZDRAVLJENJA PONOVIŠEV HODGKINOVEGA LIMFOMA

6.2.1. SMERNICE ZDRAVLJENJA PONOVIŠEV HODGKINOVEGA LIMFOMA – SPLOŠNA PRIPOROČILA

Kemoterapija po shemah:

ABVD,

COPP,

ChVPP,

VIM,

gemcitabin,

salvage kemoterapija po shemi GHSG (2-krat DHAP),

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

nivolumab ali pembrolizumab.

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

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

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

6.2.2. ZDRAVLJENJE PONOVIŠEV HODGKINOVEGA LIMFOMA GLEDE NA ČAS PONOVIŠEV

- Primarno rezistentni – salvage kemoterapija po shemi GHSG (DHAP) – če doseženo vsaj delni odgovor sledi visokodozna terapija (BEAM) z avtologno presaditvijo PKMC.
- Zgodnji relapsi – salvage kemoterapija po shemi GHSG (DHAP) – če doseženo vsaj delni odgovor sledi visokodozna terapija z avtologno presaditvijo PKMC.
- Pozni relapsi

Pri bolnikih, ki so bili primarno le obsevani – kemoterapija kot za prvo zdravljenje, RT glede na primarno RT-polje in dozo.

Pri bolnikih, ki so bili že primarno zdravljeni s kemoterapijo in imajo relaps izven obsevanega področja – salvage kemoterapija kot pri bolnikih nad 60 let in RT mest ponovitve.

Pri bolnikih, ki so bili že primarno zdravljeni s kemoterapijo in imajo relaps v obsevanem področju – salvage kemoterapija kot pri bolnikih nad 60 let, sledi PET:

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

Opombe:

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

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

V skladu z registriranimi indikacijami prihaja v poštev ob ponovitvi po avtologni presaditvi PKMC ali ob kasnejših ponovitvah bolezni (po dveh predhodnih linijah zdravljenja) tudi brentuksimab vedotin. Pri bolnikih, ki so odgovorili na prvo zdravljenje z brentuksimabom (popolni ali delni odgovor), pa prihaja v poštev ob ponovitvi limfoma tudi ponovno zdravljenje z brentuksimab vedotinom.

V skladu z registriranimi indikacijami prihaja v poštev ob ponovitvi po avtologni PKMC in brentuksimab vedotinu (ali samo po brentuksimab vedotinu, če bolnik ni primeren za PKMC) zdravljenje s pembrolizumabom ali nivolumabom.

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 **štirimesečnih razmikih**, pri veliki verjetnosti za zgodnejšo ponovitev bolezni je potrebna prva kontrola že po dveh mesecih.

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

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

Rutinske preiskave PET-CT za sledenje niso indicirane.

- Drugo do četrto leto:

Natančna anamneza, kontrolni pregled in osnovne laboratorijske preiskave v **šestmesečnih razmikih**.

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

- Peto leto:

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

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

• Indolentni limfomi in kronične levkemije

- Pri majhni verjetnosti za napredovanje bolezni:

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

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

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

sprva kontrole v dvomesečnih razmikih, nato glede na dinamiko bolezni.

• Hodgkinov limfom

- Prvo leto:

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

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

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

- Drugo do četrto leto:

Natančna anamneza, kontrolni pregled in osnovne laboratorijske preiskave v **šestmesečnih razmikih**.

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

- Peto leto:

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.

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

- Agresivni NeHodgkinovi limfomi, Hodgkinov limfom
 - Prvih pet let v omenjeni ustanovi, nato pri izbranem zdravniku po priporočilih tima za limfome.

- Indolentni limfomi in kronične levkemije
 - Doživljenjsko v omenjeni ustanovi, po presoji lahko tudi pri izbranem zdravniku (velja za bolnike, ki so 10 let v remisiji).

7.3. NAVODILA ZA SLEDENJE BOLNIKOV Z LIMFOMI PRI IZBRANEM ZDRAVNIKU

Priporočamo klinični pregled bolnika enkrat letno z natančno anamnezo o B simptomih, v kliničnem statusu pa s poudarkom na tipnih perifernih bezgavkah, statusu prsnih organov in morebitnih tipnih rezistencah v trebuhu oz. povečanih jetrih ali vranici. Potrebna je kontrola hemograma s trombociti in diferencialne bele krvne slike, od biokemičnih preiskav pa določitev alkalne fosfataze, gama-glutamilne transferaze, laktatne dehidrogenaze, eventualno kreatinina, sečnine in sečne kisline. V primeru klinične simptomatike je treba opraviti UZ trebuha oz. rentgenogram prsnih organov.

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

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

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

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

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

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

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

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

7.4. VERJETNOST PONOVIČNE BOLEZNI

• Indolentni limfomi in kronične levkemije

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

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

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

• Hodgkinov limfom (ne glede na primarni klinični stadij)

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

8. LITERATURA

1. Canellos GP, Lister TA, Young B, eds. The lymphomas. 2nd edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2006.
2. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, 10th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
3. 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.
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–90.
5. Rak v Sloveniji 2014. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2017.
6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059–67.
7. Younes A, Hilden P, Coiffier B et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol* 2017; 28: 1436–47.
8. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, et al. Primary Cutaneous Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi149–vi1154.
9. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 4): iv52–iv61.
10. Buske C, Leblond V, Dimopoulos V, et al. Waldenström's Macroglobulinemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi155–vi159.

11. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, et al. Gastric Marginal Zone Lymphoma of MALT Type: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi144–vi148.
12. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, et al. ESMO Consensus Guidelines: Marginal Zone Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma, Peripheral T-cell Lymphoma. *Ann Oncol* 2013; 24 (4): 857–877.
13. Ghilmini M, Vitolo U, Kimby E, et al. ESMO Consensus Guidelines: Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL), Follicular Lymphoma (FL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Ann Oncol* 2013; 24 (3): 561–576.
14. Eichenauer DA, Engert A, André M, et al. Hodgkin's Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014; 25 (suppl 3): iii70–iii75.
15. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl 4): iv62–iv71.
16. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 5): v116–v125.
17. Robak T, Matutes E, Catovsky D, et al. Hairy Cell Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 5): v100–v107.
18. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic Lymphocytic Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 5): v78–v84.
19. ESMO_CLL_Guidelines_2015_Update_2017.pdf.
20. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, et al. Peripheral T-Cell Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 5): v108–v115.
21. 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.
22. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute Lymphoblastic Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v69–v82.
23. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, et al. Extranodal Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v91–v102.
24. Dreyling M, Ghilmini M, Rule S, et al. Newly Diagnosed and Relapsed Follicular Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v83–v90.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Chi-Chao Chan, et al. Primary Vitreoretinal Lymphoma: A Report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Symposium. *The Oncologist* 2011; 16: 1589–1599.
29. 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.