

# EDÉM MIHALNÍC AKO PRVÝ PRÍZNAK LYMFÓMOVÉHO OCHORENIA

## SÚHRN

Chronický edém mihalníc môže byť príznakom rôznorodých ochorení. K najčastejším patria autoimunitné ochorenia ako napr. pseudotumor orbity, vaskulitída, sarkoidóza, alebo zhoršený vaskulárny a lymfatický odtok. Zriedkavo sa udáva ako prejav lymfómu mihalníc. Lymfóm mihalníc predstavuje osobitnú klinickú entitu v spektre hematologických malignít. V predkladanej práci prezentujeme naše klinické skúsenosti s lymfómami mihalníc. V prvom prípade išlo o 76 ročnú pacientku s bilaterálnym edémom horných mihalníc, nereagujúceho na štandardnú protizápalovú terapiu. Po histologizácii bol stav diagnostikovaný ako lymfóm z plášťových buniek. V druhom prípade išlo o solitárne ložisko „edému“ na dolnej mihalnici u 58 ročného pacienta, kde bola po histologizácii stanovená diagnóza lymfóm MALT typu. Následná diagnostika oboch prípadov odhalila, že nešlo o solitárny tumor mihalníc, ale o systémové ochorenie s viacpočetnou lymfadenopatiou a infiltráciou kostnej drene. Následná liečba bola vykonaná v spolupráci s hemato-onkológom.

**Kľúčové slová:** edém mihalníc, B-lymfóm, orbita

## SUMMARY

### EYELID EDEMA AS A FIRST SIGN OF LYMPHOMA

Chronic eyelid edema may be a symptom of different disease. The most common are autoimmune diseases such as orbital pseudotumor, vasculitis, sarcoidosis, or impaired vascular or lymphatic drainage. Rarely has it been reported as the sole manifestation of the lymphoma. Eyelid lymphoma is a special clinical entity in the spectrum of hematological malignancies. Here we present our clinical experience with eyelids lymphomas. First case is a 76-year-old female patient with bilateral edema of upper eyelid non-responding to anti-inflammatory therapy. Histological examination diagnosed mantle cells lymphoma. In the second case, 58-year-old patient was diagnosed with solitary unilateral tumor of the lower eyelid, where primary biopsy was ordered and diagnosis of MALT lymphoma was established after histological examination. In both cases, it was not solitary eyelid tumor, but systemic disease with multiple lymphadenopathy and bone marrow infiltration were found in follow-up examinations. Subsequently, patients care was given to the hemato-oncologist.

**Key words:** eyelid edema, B-lymphoma, orbit

Čes. a slov. Oftal., 75, 2019, No.6, p. 323–328

## ÚVOD

Lymfómy sú malígne tumory s heterogénnou skupinou s viac ako 40 podtypmi [1]. Lymfómy sa môžu vyskytovať v lymfatických uzlinách alebo extranodálne a pochádzajú z monoklonálnej proliferácie B-buniek, T-buniek alebo zriedkavejšie NK-buniek. Lymfómy očných adnexov predstavujú 2 % všetkých extranodálnych lymfómov [2] a 5 % z nich sa nachádza v očných mihalniciach [3].

Lymfóm mihalníc je definovaný ako lymfóm zahŕňajúci pre-septálne tkanivá: kožu, subkutánne spojivo a *m. orbicularis oculi* [4].

Lymfóm mihalníc je zriedkavé ochorenie, s doteraz publikovanými 199 prípadmi. Klinické štúdie sú obmedzené, podľa našich vedomostí bola doteraz publikovaná len jedna veľká kohortová štúdia [5]. Existujú samostatné kazuistiky s edémom mihalníc ako prvým príznakom onkologického ochorenia [6]. V uverejnených prácach su lymfómy B-bunkového pôvodu zastúpené v 56 % a 44 % je T-bunkového pôvodu spoločne s NK-bunkami. B-bunkové lymfómy nízkeho stupňa malignity zahŕňajú extranodálny lymfóm marginálnej zóny (EMZL MALT asociovaný), folikulárny lymfóm (FL) a ex-

Halička J.<sup>1</sup>, Žiak P.<sup>1</sup>, Jakubovičová B.<sup>1</sup>, Janurová K.<sup>1</sup>, Balhárek T.<sup>2</sup>, Plank L.<sup>2</sup>, Válek L.<sup>3</sup>, Žiak D.<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Očná klinika, Jesseniova Lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, SR  
Prednosta MUDr. Peter Žiak, Ph.D.

<sup>2</sup> Ústav patologickej anatómie, Jesseniova Lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, SR  
Prednosta: prof. MUDr. Lukáš Plank, CSc.

<sup>3</sup> Klinika hematológie a transfúziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, SR

<sup>4</sup> CGB laboratory a.s., Ostrava, ČR

<sup>5</sup> Ústav patológie, Fakultní nemocnice Ostrava, Ostrava, ČR

*Autoři práce prohlašují, že vznik a téma odborného sdělení není ve střetu zájmu a není podpořeno farmaceutickou firmou.*



MUDr. Juraj Halička  
Očná klinika, Jesseniova Lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, SR  
Korespondujúci autor:  
MUDr. Peter Žiak, Ph.D.  
Očná klinika JLF UK a UNM  
Kollárova 2, 036 59 Martin, SR  
ocnesekr@unm.sk

Do redakcie doručeno dne: 14. 10. 2019  
Do tisku prijato dne: 15. 12. 2019

tramedulárny plazmocytóm. B-bunkové lymfómy vysokého stupňa malignity zahŕňajú difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu (DLBCL) a lymfóm z plášťových buniek (MCL - mantle cell lymphoma) [7]. Najčastejším T-bunkovým lymfómom očných mihalníc je *mycosis fungoides* (MF) [5].

Patogeneticky môžu lymfómy vzniknúť v lymfoidnom tkanive, ako výsledok chronického zápalu alebo autoimunitného ochorenia. Najnovšie molekulárne a cytogenetické poznatky naznačujú, že lymfómy môžu byť spájané s infekciou *Chlamydia psittaci* [8].

Väčšina subtypov sa vyskytuje u starších pacientov medzi 50. – 70. rokom života s výnimkou lymfoblastického lymfómu B- a T-bunkového pôvodu a Burkittovho lymfómu, ktoré sa vyskytujú u detí a dospievajúcich.

Prejavom lymfómov B-lymfocytov a T-buniek sú tumor a opuch očnej mihalnice. Ulcerácia a erytém sa častejšie vyskytuje u pacientov s T-bunkovým lymfómom. Dôležitým patognomickým znakom je palpačná tuhosť takýchto lézií.

Prognóza ochorenia je závislá od podtypu podľa histologického nálezu [7]. Celkovo sa prognóza lymfómov mihalníc považuje za horšiu ako lymfómov v iných očných adnexách [9], z tohto dôvodu majú lymfómy mihalníc staging bez ohľadu na iné faktory T3 alebo vyšší [4]. Väčšina podtypov, najmä nízkeho stupňa, má dobrú prognózu s malým množstvom recidív, päťročná miera prežívania EMZL, FL predstavuje viac ako 85 %. Ostatné podtypy, vrátane *mycosis fungoides*, majú horšiu prognózu [7].

Rádioterapia s chirurgickým zákrokom alebo bez neho je liečbou voľby u nízkeho stupňa solitárnych lymfómov, zatiaľ čo chemoterapia s adjuvantnou liečbou alebo bez nej je voľbou pre lymfómy vysokého štádia alebo roztrúsené lymfómy [10].

## KAZUISTIKA 1

76-ročná pacientka odoslaná zo spádovej ambulancie s približne pol roka trvajúcim opuchom horných mihalníc.



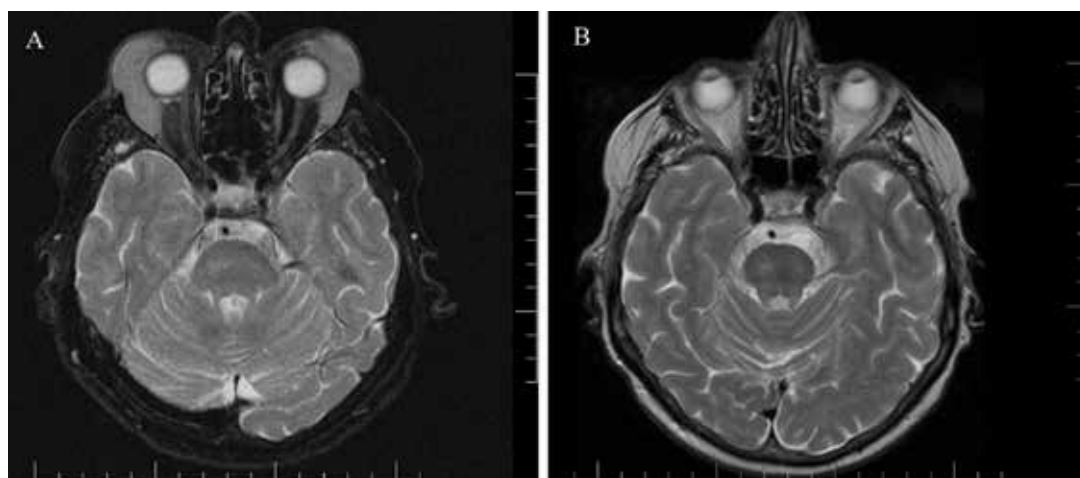
Obrázok 1. Pacient 1 - bilaterálne, hyperemické tumory horných mihalníc

Pri prvovýšetrení bola zistená naturálna zraková ostrosť 5/15 bilaterálne, korekcia nelepšila s ohľadom na prítomnosť sivého zákalu. Bez pozoruhodností v osobnej a rodinnej anamnéze s ohľadom na danú diagnózu.

Objektívne palpovateľné hmatné, tuhé, hladké nebolestivé útvary pod kožou horných mihalníc, prechádzajúce do orbity v temporálnej časti, kde boli okraje orbity nejasné, inak dobre hmatné (Obrázok 1). Takisto bola prítomná ptóza horných mihalníc. Bulby bez protrúzie, pokojné. Jemne vyznačená chemóza spojiviek. Hybnosť bulbov viazla mierne nahor, ostatnými smermi bola voľná. Intrabulbárne prítomná katarakta s pseudoexfoliatívnym syndróm, zrenice izokorické, inak bez patologického nálezu. Na pozadí symetrický nález, bez známkov mestnania na terči zrakového nervu, bez zvýšenej náplne ciev, veku primeraný nález.

Podľa popisu B-scan ultrasonografie a magnetickej rezonancie orbít boli zaznamenané obojstranne expanzívne ložiská, dobre ohraničené, naliehajúce kraniolaterálne na očný bulbus, odtlačujúce priľahlé svalové štruktúry mediálne (Obrázok 2A), postkontrastne dochádzalo k homogénemu vysycovaniu oboch expanzií.

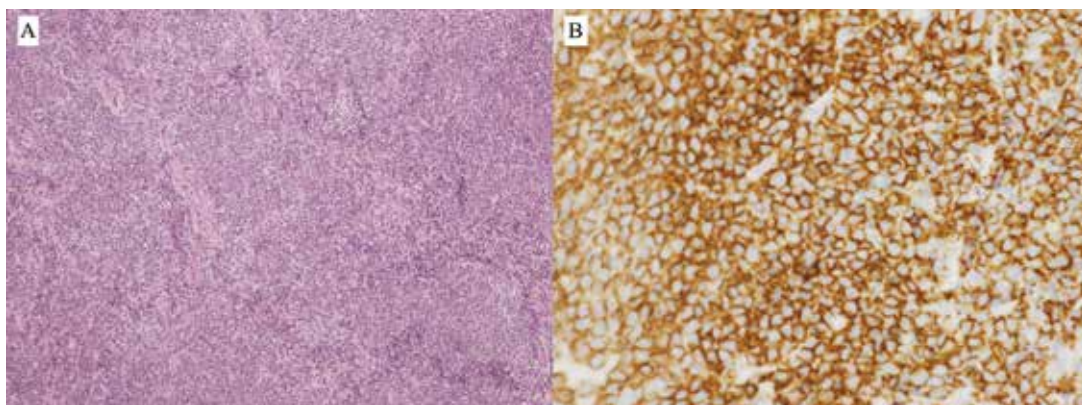
V úvode bol stav diagnostikovaný ako bilaterálne zväčšenie slzných žliaz, ktoré nereagovalo na liečbu lokálnymi



Obrázok 2. Pacient 1 - magnetická rezonancia hlavy: axiálny rez, T2 váženie, bilaterálny lymfóm horných mihalníc

A) v čase diagnostiky 02/2018

B) po chemoterapeutickej a imunologickej liečbe 01/2019



Obrázok 3. Pacient 1 – B-NHL typu MCL, bioptický nálež:

A) Infiltrácia mäkkých tkanív denznou, pseudonodulárne rastúcou nádorovou lymfoproliferáciou z malých až stredne veľkých lymfoidných buniek (HE, zv. 100x)

B) Imunohistochemická pozitivita znaku CD20+ v nádorových bunkách (zv. 400x)

antibiotikami, ani kortikoidmi. Subjektívne sa pacientka mala raz lepšie, raz horšie. V rámci diferenciálnej diagnostiky (zápalový pseudotumor, sarkoidóza, amyloidóza, lymfóm, tumor slznej žľazy, metastáza neznámeho origa) pacientka podstúpila stomatochirurgické, dermatologické a hematologické konzílium s negatívnym výsledkom.

Následne bola indikovaná probatórna excízia, kde bola pod m. orbicularis oculi nájdená belavosivá tuhá slatinovitá hmota a z nej bola odobratá vzorka. Histologicky diagnostikovaná ako malobunkový CD20+ B-NHL typu lymfómu z plášťových buniek (Obrázok 3A a 3B).

S výsledkami bola pacientka odoslaná na hematologickú kliniku, kde dopĺňajúce vyšetrenia (biopsia kostnej drene, CT hlavy, krku, hrudníka a bucha) klasifikovali nálež ako malobunkový CD20+ B-NHL typu lymfómu z plášťových buniek (MCL), morfológicky konvenčný variant, SOX-11+, IgH(14q32) negat, CCND1 negat, MLPA P377 negat. Klinické štádium bolo stanovené ako IV-B pre infiltráciu slznej a príušnej žľazy bilaterálne, bilaterálne zväčšené krčné a brušné lymfatické uzliny, lymfadenopatiu v oblasti maternice a s minimálnou infiltráciou kostnej drene pod 1 %.

Pacientka je v súčasnosti pod dohľadom hematológov. Na liečbu bola zvolená imunoterapia a chemoterapia rituximab-CHOP (cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín a prednizón). Po 4 cykloch bola na magnetickej rezonancii (MR) z 01/2019 pozorovaná významná regresia nálezu (obrázok 2B). Pre perzistenciu ochorenia bola v júli 2019 začatá DHAP chemoterapia (dexametazón, cytarabín, cis-platina), do dnešného dňa (december 2019) bolo podaných 5 dávok.

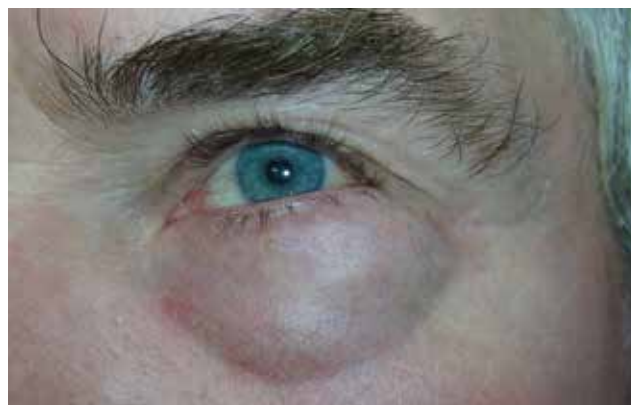
## KAZUISTIKA 2

58 ročný pacient bol pre asymetrický vačok pod ľavým okom odoslaný na očné vyšetrenie, subjektívne ťažkosti s videním neudával žiadne. Celkovo chorý nebol, zvýšenú

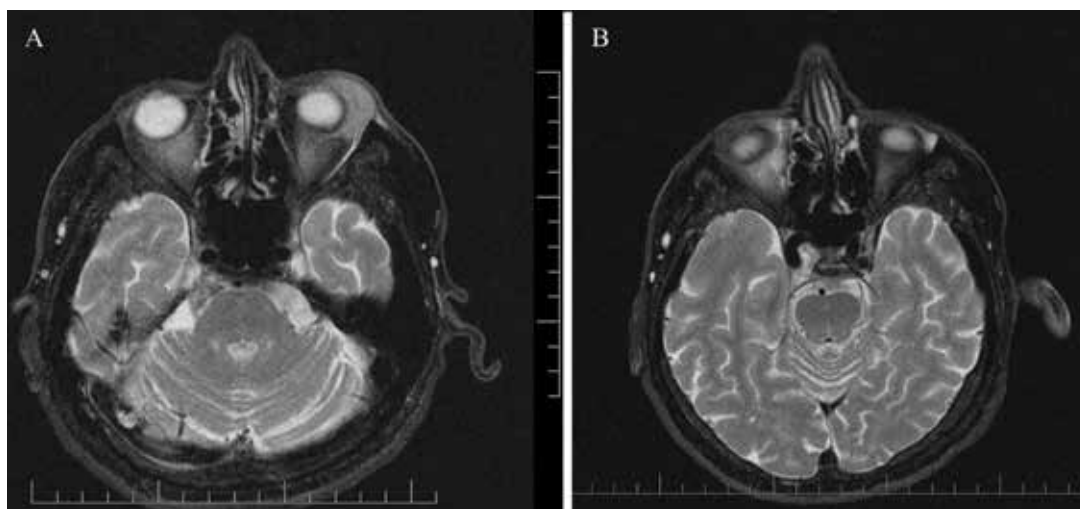
teplotu nemal, zápal mihalníc, ani prínosových dutín nemal, zuby ho neboleli. Bola vykonaná biopsia z oblasti dolnej mihalnice. Objektívne na dolnej mihalnici ľavého oka boli popisované dve ohraničené, voľne pohyblivé rigídne hmoty, veľkosti cca 2x1, 5 cm, mierny opuch (Obrázok 4), očný bulbus bol voľne pohyblivý, bez diplopie, ostatný predný segment bol v norme. V ľavej axile bola hmatná lymfatická uzlina veľkosti cca. 5cm a v inguinách len drobné lymfatické uzliny do 1cm.

V obraze magnetickej rezonancie bola vľavo zväčšená slzná žľaza latero-kaudálne, v T1 izointenzívna v porovnaní so svalovými štruktúrami, v T2 mierne nehomogénnej signálovej intenzity vyššej oproti svalom, nižšej v porovnaní s tukovým tkanivom, ktorá tesne nalieha na m. rectus lateralis v jeho ventrálnej tretine, taktiež tesne nalieha na očný bulbus latero-ventrálne a v krátkom úseku ventrálne aj na m. rectus superior a inferior. Táto expanzia je čiastočne lokalizovaná retrobulbárne, celkovo na ploche 2,5 x 3,5 x 3,3 cm (Obrázok 5A). Postkontrastne dochádza k miernemu difúznemu vysycovaniu lézie - diferenciálne diagnosticky popisované ako tumor slznej žľazy, metastáza, rabdomyosarkóm, idiopatický zápalový proces, alebo iné.

Histologickou analýzou exstirpovaného tumoru bol diagnostikovaný malobunkový B-NHL zo spektra lymfómov z B-buniek marginálnej zóny (MZBL), typu MALT-lymfómu



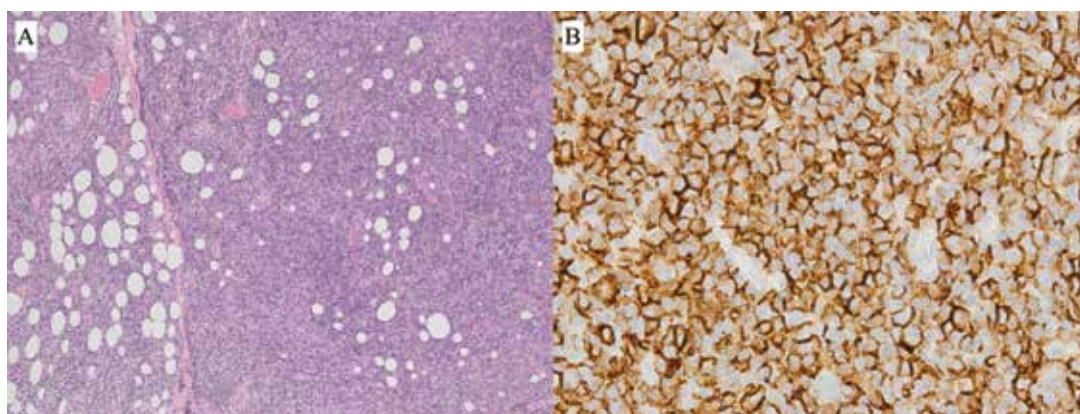
Obrázok 4. Pacient 2 - tumor dolnej mihalnice vľavo



Obrázok 5. Pacient 2 - magnetická rezonancia hlavy: axiálny rez, T2 váženie, lymfóm dolnej mihalnice vľavo

A) v čase diagnostiky 01/2019

B) po chemoterapeutickej a imunologickej liečbe 11/2019



Obrázok 6. Pacient 2 – B-NHL zo spektra MZBL typu MALT, bioptický nález:

A) Infiltrácia fibrolipomatózneho spojiva denznou, difúzne rastúcou nádorovou lymfoproliferáciou z malých až stredne veľkých lymfoidných buniek (HE, zv. 100x)

B) Imunohistochemická pozitivita znaku CD20+ v nádorových bunkách (zv. 630x)

(CD20+, CD5-, cyklín-D1-/ojedinele+, bcl-2+) s plazmocytoidnou a plazmocytovou diferenciáciou (monotypický c-Ig typu lambda+) a znížením blastov, ale bez známk blastickej transformácie. Klinické štádium IV.A - tumor slznej žľazy, pozitívne supraklavikulárne lymfatické uzliny bilaterálne a axiálne lymfatické uzliny vľavo s 15% infiltráciou kostnej drene.

Hematoonkológom bola vzhľadom k typu a rozsahu ochorenia indikovaných 8 dávok imuno-chemoterapie v kombinácii rituximab a bendamustin. Liečba bola ukončená v októbri 2019, v tom čase bol pacient v remisii. Nález na MR je v regresii tumoru (Obrázok 5B).

## DISKUSIA

Chronický edém mihalníc môže byť príznakom lokálnych, ale i celkových ochorení. K najčastejším patria

autoimunitné ochorenia ako napr. pseudotumor orbity, amyloidóza, vaskulitída, sarkoidóza, alebo zhoršený vaskulárny alebo lymfatický odtok pre primárny tumor orbity alebo metastázu vzdialeného tumoru. Zriedkavo sa udáva ako prejav lymfómu mihalníc. V literatúre sú popísané samostatné kazistiky s edémom mihalníc ako prvým príznakom onkologického ochorenia [6].

Lymfómy mihalnice tvoria 5 % všetkých lymfómov očných adnex. Podľa publikovaných prípadov lymfómov očných mihalníc je 56 % B-bunkového pôvodu a 44 % T-bunkového pôvodu. Najčastejšie B-bunkové lymfómy sú extranodálny marginálny lymfóm a difúzny veľko bunkový lymfóm. Väčšina subtypov sa vyskytuje u starších pacientov s výnimkou lymfoblastického lymfómu B-bunkového, T-bunkového pôvodu a Burkittovho lymfómu, ktoré sa vyskytujú u detí a dospievajúcich.

V súbore českých autorov Krásný a kol. bol najčastejšie diagnostikovaným orbitálnym tumorom pseudotumor

očnice v 40 % prípadov, štyrikrát (4,5 %) z 87 prípadov bola verifikovaná sarkoidóza, lymfóm v 19,5 % prípadov (MALT-lymfóm verifikovaný v 59 % z nich), primárne karcinómy orbitopalpebrálnej oblasti v 14 % prípadov a sekundárny melanóm orbity pochádzajúci zo spojovky v 5,5 % prípadov [11]. V súbore slovenských autorov Furdová a kol. [12] u pacientov s lymfómom orbity sa vyskytol v 3 % LPL (lymfoplazmocytový lymfóm), 6 % Burkittov lymfóm, 6 % FL, 8 % MCL, 17 % DLBCL, pričom najväčšie zastúpenie 60 % mal MALT lymfóm.

Extranodálne lymfoidné nádory môžu vzniknúť v očných mihalniciach, orbite alebo v spojovke, buď ako izolované lézie, alebo ako súčasť systémového ochorenia. Lymfoidné nádory v spojovke majú tendenciu byť lokalizované a mať lepšiu prognózu, pretože toto miesto je normálne obývané lymfocytmi [13]. U našej pacientky došlo k infiltrácii lymfatických uzlín celotelovo, ale infiltrácia kostnej drene bola len minimálna.

Klinicky MCL vo všeobecnosti vykazuje rozsiahlu lymfadenopatiu a splenomegáliu. Môže vykazovať pancytopeniu alebo leukemický obraz s leukocytózou [14]. MCL zvyčajne predstavuje klinické štádium IV s postihnutím kostnej drene. Pacient môže alebo nemusí mať proptózu, diplopiu, opuch spojoviek (lososovo-ružový), sčervenanie okrajov a ptózu spôsobenú postihnutím kože alebo *m. orbicularis* horných mihalníc [15].

Takmer všetky lymfómy očných adnex sú typu B-buniek. Lymfómy s T-bunkovým pôvodom sú zriedkavé a zvyčaj-

ne sa spájajú so systémovými stavmi, ako sú mycosis fungoides [16]. I keď jednostranné lymfoidné nádory sú častejšie ako bilaterálne [5], celková prognóza je približne rovnaká [17]. Približne 17 % pacientov s lymfatickými léziami očných adnex majú bilaterálne postihnutie.

Terapeuticky sa u solitárnych tumorov nízkeho stupňa používa rádioterapia [17] a chirurgická resekcia [10]. U vysokého stupňa alebo u roztrúsených lymfómov sa používa chemoterapia s alebo bez použitia adjuvantnej liečby [19]. V klinických štádiách III a IV extranodálnych MALT lymfómov, tak isto ako MCL lymfómov liečba vychádza z liečby iných indolentných non-Hodgkinových lymfómov [20]. V prípade MCL nie je R-CHOP považovaná za kuratívnu, ale môže navodiť dlhodobú remisiu. Intenzívnejšie chemoterapeutické režimy sa pre vysokú toxicitu nedoporučujú po 60 roku života [21]. Imunoterapia v podobe monoklonálnych protilátok proti CD-20, rituximab, sa štandardne pridáva do liečby na základe zlepšenie celkového prežívania pacientov v retrospektívnych štúdiách [22].

Obidva prípady lymfómu mihalníc dokazujú, že aj pri benígne vyzerajúcom edéme mihalníc, je nutné v rámci diferenciálno-diagnostických úvah počítať s manifestáciou celkového ochorenia - lymfómu. Najmä v prípadoch dlhotrvajúceho priebehu, bez odozvy na bežnú imunosupresívnu a antibiotickú terapiu. Prínosná a jednoznačne indikovaná je liečba v spolupráci s hemato-onkológom.

## LITERATURA

1. **Swerdlow, S.H., International Agency for Research on Cancer.**: World Health Organization. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008: 1-439.
2. **Freeman, C., Berg, J.W., Cutler, S.J.**: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer*, 29; 1972: 252-260.
3. **Sjo, L.D.**: Ophthalmic lymphoma: epidemiology and pathogenesis. *Acta ophthalmologica*. 2009;87 Thesis 1:1-20.
4. **Amin, M.B., Edge, S., Greene, F., et al.**: AJCC cancer staging manual. 8th ed. Springer, New York, USA, 2017: 1-1024.
5. **Svendsen, F.H., Rasmussen, P.K., Coupland, S.E. et al.**: Lymphoma of the Eyelid - An International Multicenter Retrospective Study. *Am J Ophthalmol*, 177; 2017: 58-68.
6. **Smith, L.B., Pynnonen, M.A., Flint, A., et al.**: Progressive eyelid and facial swelling due to follicular lymphoma. *Arch Ophthalmol.*, 127; 2009:1068-70.
7. **Svendsen, F.H., Heegaard, S.**: Lymphoma of the eyelid. *Surv Ophthalmol*, 62; 2017: 312-331.
8. **McKelvie, P.A.**: Ocular adnexal lymphomas: a review. *Adv Anat Pathol*, 17; 2010: 251-61.
9. **Jakobiec, F.A.**: Ocular adnexal lymphoid tumors: progress in need of clarification. *American journal of ophthalmology*, 145; 2008: 941-950.
10. **Furdová, A., Oláh, Z.**: Nádory oka a okolitých štruktúr. Brno, CERM, 2010, 152 s.
11. **Krásný, J., Šach, J., Brunnerová, R., et al.**: Orbitální tumory u dospělých – desetiletá studie. *Čes. a slov. Oftal.*, 64; 2008: 219-227.
12. **Furdová, A., Marková, A., Kapitánová, K., et al.**: Výsledky liečby pacientov s lymfomovým ochorením v oblasti očnice. *Cesk Slov Oftalmol*, 73; 2017: 211-217.
13. **Jakobiec, F.A., Iwamoto, T., Patell, M., et al.**: Ocular adnexal monoclonal lymphoid tumors with a favorable prognosis. *Ophthalmology*, 93; 1986: 1547-1557.
14. **Vose, J.M.**: Mantle cell lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *American Journal of Hematology*, 87; 2012: 604-609.
15. **Seregard, S., Milton, B.E.**: Ocular Adnexal Lymphomas Five Case Presentations. *Survey of ophthalmology*, 47; 2002: 9-10.
16. **Kirsch, L.S., Brownstein, S., Codere, F.**: Immunoblastic T-cell lymphoma pre-senting as an eyelid tumor. *Ophthalmology*, 97; 1990: 1352-1357.
17. **McNally, L., Jakobiec, F.A., Knowles, D.M.II.**: Clinical, morphologic, immuno- phenotypic, and molecular genetic analysis of bilateral ocular adnexal lymphoid neoplasms in 17 patients. *Am J Ophthalmol*, 103; 1987: 555-568.
18. **Yahalom, J., Illidge, T., Specht, L., et al.**: International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 92; 2015: 11-31.
19. **Houghton, O., Gordon, K.**: Abelloff's Clinical Oncology (Sixth Edition): Ocular Tumors, Elsevier, 2020: p 968-998.e9.
20. **Zucca, E., Conconi, A., Martinelli, G., et al.**: Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progre-

ssion-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy. *J Clin Oncol.*, 35; 2017: 1905-1912.

21. **Ganti, A.K., Bierman, P.J., Lynch, J.C., et al.:** Hematopoietic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol.*, 16; 2005: 618-24.
22. **Ghielmini, M., Schmitz, S.F., Cogliatti, S., et al.:** Swiss Group for Clinical Cancer Research. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol.*, 23; 2005: 705-11.