



Preporuke za SUSTAVNO LIJEČENJE LIMFOMA –V 3.1

Usvojene na sastanku **KroHema**
u **Vukovaru 10.-12.5.2018.**

OPĆENITE NAPOMENE

Kemoterapiju, ako nema kontraindikacija, treba davati u punoj dozi i na vrijeme. Smanjenje doze i odgađanje terapije može nepovoljno utjecati na ishod liječenja. Bolesnicima kod kojih je potrebno odgoditi jedan ciklus zbog neutropenije, treba u svim slijedećim ciklusima davati profilaktički G-CSF. Masivnom bolesti smatraju se tumori najvećeg promjera > 7 cm.

CHOP treba davati svaka 3 tjedna. Kod bolesnika koji su alergični na rituksimab, a indicirano je liječenje ovim lijekom, može se, uz odgovarajuće mjere opreza, pokušati umjesto njega dati ofatumumab.

Terapijski protokoli koji nisu bili preporučeni u ranijim konsenzusima navedeni su u tablici 1.

INDOLENTNI NODALNI B-LIMFOMI

Uključuju folikularni limfom (FL) gr. 1-3A, nodalni limfom marginalne zone (nMZL), limfoplazmocitoidni limfom (LPL) i neklasificirani indolentni B- NHL (iNHL). Limfom malih limfocita (SLL) može se liječiti kao ranije navedeni ili kao KLL. Folikularni limfom gr. 3B i transformirani indolentni limfom treba liječiti kao B-velikostanični limfom uz dodatak terapije održavanja rituksimabom (vidi dolje).

Stadij I

Bolesnik bez nepovoljnih prognostičkih čimbenika (velika tumorska masa, visok LDH):
zračenje zahvaćene regije ili čvora.

Lokaliziranost bolesti potvrditi PETom.

Bolesnik s nepovoljnim prognostičkim čimbenicim:

3 ciklusa imunokemoterapije (kao za st. II-IV) + zračenje zahvaćene regije ili čvora.

Alternativa: bolesnik >65 g, u potpunosti ekstimpiran tumor: opservacija.

1. linija stadij II-IV

Indikacije za početak liječenja:

masivna bolest, simptomi uzrokovani bolešću, vrijeme podvostručenja tumorske mase
< 1 g, citopenija.

6x BR (bendamustin + rituksimab) + 2xR.

Alternativa, pogotovo za FL gr. 3A: 6x R-CHOP + 2xR.

Za bolesnike kod kojih je važno smanjiti toksičnost: R-CVP ili R-CIb.

FL: obinutuzumab* (G) umjesto rituksimaba.

Ako \geq PR: terapija održavanja R-om svaka 3 ili G-om* (FL) svaka 2 mjeseca, tijekom 2 godine.

2. linija, <65 g. st II-IV

Indikacije za početak liječenja su iste kao za 1. liniju.

Ako je bolesnik u 1. liniji dobio bendamustin: 3-6x R-CHOP.

Ako je bolesnik u 1. liniji dobio neku drugu kemoterapiju: 3-6x BR.

Alternativa: R-EPOCH i R-FND.

FL u relapsu < 6 mj od zadnje primjene R-a: G umjesto R

Ako \geq PR bez infiltracije koštane srži: prikupiti autologne matične krvotvorne stanice i učiniti ATKS.

Ako tijekom uvodne terapije nije dobio 6 ciklusa, nastaviti imunoterapiju do ukupno 6 ciklusa.

Ako \geq PR, a nepodoban za ATKS: terapija održavanja kao za starije

\geq 2. linija, >65 g. i > 2. linija, <65 g. st. II-IV

Remisija > 24 mjeseca: ponoviti prethodnu imunokemoterapiju osim R-CHOPa.

Remisija < 24 mjeseca: 6 ciklusa alternativnog imunokemoterapijskog protokola.

FL u relapsu < 6 mj od R-a: G umjesto R

Bolesnici koji nisu progredirali pod terapijom održavanja tim lijekom u \geq PR:

terapija održavanja R-om svaka 3 ili G-om* (FL u ranom relapsu) svaka 2 mjeseca, tijekom 2 godine.

Dvostruko refraktorni indolentni B-NHL

Bolesnici u progresiji < 6 mj od završetka dvije linije imunokemoterapije:

inhibitori fosfoinozitol-3 kinaze (PI3K), za sada je registriran idelalisib*.

Alternativa: agresivni imunokemoterapijski protokoli kao za B-LCL u relapsu.

Limfoplazmocitoidni limfom

Bolesnik u relapsu ili refraktoran, nije kandidat za imunokemoterapiju: ibrutinib*+ R

ESKTRANODALNI I SPLENIČKI LIMFOMI MARGINALNE ZONE

HCV infekcija:

Eradikacija HCV

MALTom želuca

1. linija: terapija za eradikaciju H. pylori (bez obzira je li bakterija dokazana)

Procjena odgovora > 3 mjeseca od završetka liječenja.

Ako je tumor mali ili u regresiji: opservacija još 3-9 mjeseci.

Ako je tumor velik i nije regredirao:

imunokemoterapija po BR ili R-COP shemi ili/i zračenje želuca.

Alternativa: klaritromicin 2x500 mg dnevno kroz 6 mjeseci.

BALTom pluća

Terapija kao za nodalni indolentni limfom.

Alternativa u bolesnika koji nemaju izražene simptome, a trebaju liječenje:

klaritromicin 2x500 mg dnevno kroz 6 mjeseci.

MALTom orbite

1. linija: eradikacija ev. klamidijalne infekcije doksiciklinom (bez obzira je li bakterija dokazana).

-dva ciklusa od po 2x100 mg dnevno kroz 3 tjedna s razmakom od po 3 tjedna

- tri ciklusa od po 2x100 mg dnevno kroz 4 tjedna s razmakom od po 4 tjedna
Progresija ili bez regresije 3 mjeseca nakon završetka liječenja: R-Clb ili R-COP ili zračenje.
Alternativa: klaritromicin 2x500 mg dnevno kroz 6 mjeseci.

Splenički limfom marginalne zone

1. linija: splenektomija (cijepiti bolesnika protiv Pneumokoka, ev. i Hemophylusa)

Alternativa: monoterapija R-om.

Ako \geq PR: terapija održavanja R-om svaka 3 mjeseca tijekom 2 godine.

Relaps: monoterapija R-om, R-COP ili R-Clb.

Ako \geq PR: terapija održavanja R-om svaka 3 mjeseca tijekom 2 godine.

LIMFOM PLAŠTENIH STANICA (MCL)

Indolentni MCL

(najčešće žene s leukemijskom prezentacijom): opservacija.

1. linija < 65 godina:

6x R-CHOP/R-DHAP

Ako \geq PR bez infiltracije koštane srži: prikupiti matične krvotvorne stanice i učiniti ATKS +
2x R (ukupno 8).

Ako \geq PR: Terapija održavanja R-om svaka 2 mjeseca, tijekom najmanje 3 godine, a
optimalno do progresije (bez obzira na ATKS).

1. linija > 65 godina:

6x BR

Alternativa 6x R-CHOP

Alternativa za rizične bolesnike, one s blastoidnom morfologijom ili visokim Ki-67:

4x R-BAC, 6x R-CHOP/R-HD-AraC.

Ako \geq PR: Terapija održavanja R-om svaka 2 mjeseca, tijekom najmanje 3 godine

Razmotriti ozračenje regija s inicijalno velikom tumorskom masom i onih koje prije ATKS
nisu bile u KR.

2. linija liječenja

4 x R-BAC

Alternative:

< 65 g. koji nisu u 1. liniji liječeni kao gore: 4 x R-DHAPa

> 65 g. koji nisu u 1. liniji liječeni kao gore: 6 x BR.

Ako \geq PR, bolesnik nije progredirao pod terapijom održavanja R-om:

terapija održavanja R-om svaka 2 mjeseca, tijekom najmanje 3 godine, a optimalno do progresije.

Ako \geq PR, bolesnik je progredirao pod terapijom održavanja R-om:

razmotriti održavanje talidomidom ili lenalidomidom*

Kasnije linije liječenja

Dug odgovor: ponoviti prethodni protokol.

Rani relaps: ibrutinib + rituksimab ili lenalidomid* + rituksimab

Alternative: FC, talidomid, bortezomib i venetoklaks*.

< 65 godina s kemosenzitivnom bolešću u relapsu nakon ATKs: razmotriti aloTKs.

B-VELIKOSTANIČNI LIMFOM (B-LCL)

> 65 g. i < 65 s većom tumorskom masom:

Predfaza 3-7 dana glukokortikoida u standardnoj dozi, ev. uz 1-2 mg vinkristina.

1. linija, stadij I

Tm. > 5 cm ili povišen LDH:

6x R-CHOP + 2 x R + zračenje zahvaćene regije ili čvora.

Ako nakon 3-4 ciklusa < PR: prekinuti imunokemoterapiju, odmah započeti zračenje.

Bolesnici bez čimbenika rizika: 3x (R)CHOP + zračenje zahvaćene regije ili čvora.

1. linija, stadij II-IV

aaIPI=0: 6x R-CHOP + 2x R

aaIPI=1: 8x R-CHOP

< 60 g. i aaIPI>1: 6x R-CHOEP14 + 2x R-CHOP14 ili 6x DA-R-EPOCH

Alternativa: 8x R-CHOP21

>60 g i aaIPI >1: 6x DA-R-EPOCH

Alternativa: 8x R-CHOP21

Zračenje: regije s tm inicijalno >7 cm, ektranodalne lokalizacije koje dobro podnose zračenje (prvenstveno kost i kontralateralni testis), regije PET+ nakon završetka imunokemoterapije u bolesnika u PR s lokaliziranom aktivnom bolešću.

2. linija

<60 g: 2-4x ICE, DHAP ili HDIM, 1-2x miniBEAM ili 6x DA-EPOCH.

> 60g: 6x DA-EPOCH

Ako od R-a do relapsa >6 mj: dodati R

Transplantabilni bolesnik, ≥PR bez infiltracije srži:

prikupiti autologne krvotvorne matične stanice i učiniti ATKS.

područja, koja nisu bila u KR prije transplantacije, nakon oporavka ozračiti.

Netransplantabilni bolesnik, ≥PR: ozračiti inicijalno zahvaćene regije.

Kasnije linije

Transplantabilni bolesnik: alternativna agresivna (imuno)kemoterapija.

Alternativa: eksperimentalne metode:

brentuksimab vedotin* + (imuno)kemoterapija za CD30+

lenalidomid* + (imuno)kemoterapija

CAR-T stanice*

Mladi bolesnik u dobrom stanju s kemosenzitivnom bolešću u relapsu nakon ATKS:

razmotriti aloTKS.

Netransplantabilni bolesnik: CCEP, bendamustin, piksantron* ± rituksimab.

Ako ≥PR: ozračiti zahvaćene regije.

Profilaksa širenja limfoma u središnji živčani sustav (SŽS)

Indicirana: HIV+, limfom urogenitalnog trakta (testis, bubreg, ureter, mokraćni mjehur), srca ili intravaskularni limfom.

Razmotriti: tm. masa blizu SŽSa, sa zahvaćanjem dojke, Waldeyerovog prstena, paranazalnih sinusa, retroperitoneuma ili koštane srži te MYC+ DLBCL.

Rizik značajno veći u onih s više nabrojanih čimbenika.

Optimalno: it MTX 15 mg uz 6 ciklusa standardne imunokemoterapije + 2 ciklusa visokih doza MTX ($\geq 3 \text{ g/m}^2$ u inf) umjesto ili uz 7. i 8. ciklus.

Redoslijed ovisi o kliničkoj situaciji.

Primarni B velikostanični limfom središnjeg živčanog sustava (SŽS)

<65 g, dobro opće stanje, uredna bubrežna i jetrena funkcija:

4x MATRIX (HD-MTX + 4x HD-AraC + 2xR ± tiotepa)

Uredna bubrežna i jetrena funkcija + lošije opće stanje ili 65-75 g:

6x reducirani Matrix (R + HD-MTX + 2x HD-AraC ± tiotepa)

Loše opće stanje ili >75 g: 6x R+HD-MTX± tiotepa

Vrlo stari bolesnici, oni s oštećenom bubrežnom ili jetrenom funkcijom ili u vrlo lošem stanju: zračenje.

Ako se stanje bolesnika tijekom liječenja popravi, razmotriti intenziviranje liječenja.

<PR nakon 2-3 ciklusa: prekinuti imunokemoterapiju i ozračiti mozak

<65 g, \geq PR ili KR: ATKS nakon kondicioniranja karmustinom i tiotepom.

Svi netransplantirani i transplantirani koji prije ATKS nisu bili u KR: zračenje mozga

B-STANIČNI LIMFOM VISOKOG STUPNJA MALIGNOSTI S TRANSLOKACIJAMA *MYC* I *BCL2* ILI *BCL6* GENA ("DOUBLE HIT" LIMFOM)

> 65 g i <65 g s DLBCL morfologijom:

6-8x DA-R-EPOCH.

Alternativa za < 60 g: 6-8x R-CHOEP14.

< 65 g s agresivnijom morfologijom: liječiti kao BL.

Profilaksa širenja limfoma u SŽS za sve.

< 65 g: razmotriti ATKS u 1. remisiji.

Indikacije za zračenje kao u B-LCL.

BURKITTOV LIMFOM

DA-R-EPOCH + it MTX

Alternativa: protokoli temeljeni na visokim dozama metotreksata uz dodatak rituksimaba.

Razmotriti zračenje regija s inicijalno velikom tumorskom masom i onih koje nakon završetka imunokemoterapije nisu u KR.

B-STANIČNI LIMFOM VISOKOG STUPNJA MALIGNOSTI BEZ DODATNIH OBILJEŽJA

Liječiti kao Burkittov limfom.

Stadij I-II: konsolidirati remisiju zračenjem inicijalno zahvaćenih regija ili čvorova

Stadij III-IV: konsolidirati remisiju ATKS.

NEKLASIFICIRANI AGRESIVNI B-LIMFOM SA ZNAČAJKAMA IZMEĐU B-LCL I HODGKINOVOG

<60 g: 6x R-eBEACOPP

>60 g: 6-8x R-ABVD.

Stadij I-II: konsolidirati remisiju zračenjem inicijalno zahvaćenih regija ili čvorova

Stadij III-IV: konsolidirati remisiju ATKS.

PERIFERNI T/NK-STANIČNI LIMFOMI

ALK+ anaplastični velikostanični limfom (ALCL)

1. i 2. linija kao B-LCL bez rituksimaba.

>2. linije: brentuksimab vedotin do maksimalno 16 ciklusa.

Periferni T stanični limfom bez dodatnih obilježja (NOS), angioimunoblastični limfom, ALK-ALCL

1. linija, <60 g

6x CHOEP ili 6x DA-EPOCH, po potrebi nakon predfaze.

Transplantabilni bolesnik: ATKS u 1. remisiji

Indikacija za zračenje: kao za B-LCL

Profilaksa širenja u SŽS: slično kao za B-LCL, ali je rizik u T-NHL veći

Stariji bolesnici, angioimunoblastični limfom: ciklosporin + ivIg + steroidi.

ALK- ALCL u relapsu: brentuksimab vedotin do maksimalno 16 ciklusa

Mlađi bolesnici s kemosenzitivnom bolešću u relapsu nakon ATKS: razmotriti aloTKS.

NK-stanični limfomi

1. linija: SMILE,

Alternativa: AspaMetDex.

Lokalizirana bolest: nakon 2-3 ciklusa ozračiti zahvaćene regije, nakon toga dati još 2-3 ciklusa (ukupno 4-6).

Mlađi bolesnici s proširenom bolesti: nakon 4-6 ciklusa i najmanje PR, ATKS.

KOŽNI LIMFOMI

Indolentni B-stanični kožni limfomi

1. linija, lokalizirana bolest: zračenje zahvaćene regije.

1. relaps ili proširena bolest: R monoterapija

Kasnije linije: R-COP ili BR

Mycosis fungoides (MF), primarni kožni ALCL (cALCL) i Sezaryjev sindrom (SS)

Vidi tablicu 2.

Brentuksimab vedotin* u bolesnika sa CD30+ limfomom u relapsu ili rezistentnim na ≥ 1 liniju sustavnog liječenja.

HODGKINOV LIMFOM (HL)

Klasični Hodgkinov limfoma (cHL)

1. linija, stadij I-II

Bez nepovoljnih prognostičkih čimbenika: 2x ABVD + zračenje zahvaćenih regija 20 Gy.

S nepovoljnim prognostičkim čimbenicima: 4xABVD ili 2x eBEACOPPa + 2x ABVD + zračenje zahvaćenih regija 30 Gy.

1. linija, stadij III-IV

<60 g: 6x eBEACOPP (ev. 4 ako je PET nakon 2. negativan).

Alternativa: 6x ABVD uz interim PET nakon 2. Ako je pozitivan, dati 6x eBEACOPP.

Zračenje nakon kemoterapije:

regije koje su u PR po PETu,

PET negativne regije, inicijalno velike tm mase, odgovor po CT kriterijima <PR,

inicijalno zahvaćene ekстранodalne lokalizacije kod kojih je to moguće, pogotovo kost.

60-75 g: 6x ABVD

>75 g: 2x ABVD + 4x AVD

Kasnije linije, <65 g.

Intenzivna kemoterapija (DHAP, HDIM, ICE, miniBEAM).

Ako KR: ATKS.

Visokorizični bolesnik (st. IV + rani relaps ili refraktor): brentuksimab vedotin* do najviše 16 ciklusa

Ako PR: ATKS + zračenje regija koja nisu u KR

Ako regije, koje nisu u KR, nije moguće ozračiti:

ATKS pa brentuksimab vedotin* do najviše 16 ciklusa ili

2-4x brentuksimab vedotin pa ATKS pa nastaviti brentuksimab vedotinom do ukupno najviše 16 ciklusa.

Bez odgovora na ≥ 2 linije kemoterapije ili u relapsu nakon ATKS:
brentuksimab vedotin + bendamustin.

Transplantabilni bolesnici u \geq PR: ATKS (ako ranije nisu) ili aloTKS.

Bez odgovora ili u brzom relapsu nakon brentuksimab vedotina: PD-1 blokatori nivolumab*
ili pembrolizumab*.

Nodularna limfocitna predominacija (NLPHL)

1. linija

St. I: Zračenje zahvaćene regije s 30 Gy

Alternativa u bolesnika čiji je tumor kirurški potpuno odstranjen: opservacija

St. II: 3x R-CHOP pa zračenje

St. III-IV: 6x R-CHOP

Kasnije linije

Lokalizirani relaps u prethodno nezračenom području: zračenje

Sustavno liječenje:

R monoterapija, R-ABVD, R-CHOP, agresivni protokoli kao za cHL pa ATKS.

Alternativa za indolentnu proširenu bolest: opservacija.

LIMFOMI U IMUNOKOMPROMITIRANIH OSOBA I POSTTRANSPLANTACIJSKI LIMFOPROLIFERATIVNI POREMEĆAJI (PTLD)

HIV+: Nastaviti HAART.

Bolesnik na imunosupresivnoj th: smanjiti imunosupresiju, prekinuti azatioprin i mofetil-
mikofenolat, smanjiti dozu takrolimusa i ciklosporina.

Lokalizirana bolest

Zračenje ili kirurška ekscizija

Proširena bolesta niskog rizika

Smanjenje imunosupresije i opservacija

Ako <PR: R monoterapija

Ako <PR na to: imunokemoterapija kao za indolentni NHL.

Limfomi visokog rizika:

Liječenje kao za imunokompetentne.

Bolesnici s transplantiranim srcem: ne davati antracikline u bolusu (nor. CHOP)

STARI BOLESNICI I ONI SA ZNAČAJNIM KOMORBIDITETIMA

Bolesti srca sa smanjenom EF

Čimbenici rizika: dob, anamneza

UZV srca prije, nakon 3 i 6 ciklusa

Ako EF<50% ili pad za >10%: ne davati antracikline u bolusu

Indolentni limfomi: izbjegavati antracikline

Agresivni limfomi: (R)-CEOP ili DA-(R)-EPOCH, (R)-CHOP s liposomalnim doksorubicinom*

Stari bolesnici

> 60 g: Uz CHOP ili agresivnije: predfaza i primarna profilaksa G-CSFom.

>80-85 g: miniCHOP ili miniCEOP ± R

Krhki bolesnici, agresivni limfom: palijativni pristup, u slučaju dvojbe procijeniti opće stanje nakon predfaze.

>85 godina, indolentni limfom: ne davati terapiju održavanja.

Infekcija hepatitisom B

Sve bolesnike prije početka liječenja testirati na HBsAg, antiHBs i antiHBc.

HBsAg +: protuvirusnu terapiju od prije početka do >3 mj. od završetka liječenja.

HBsAg- i antiHBc+: isto ili kontrola PCR na HBV-DNK svaka 2 ciklusa pa terapija ako PCR+.

*označava terapije koje većina centara u sadašnjim uvjetima financiranja ne može primjenjivati dok ne dođu na listu lijekova HZZOa.

TABLICA 1 Novi preporučeni terapijski protokoli

B		ciklus se ponavlja svaka 4 tjedna
Bendamustin	90 mg/m ² /30 min	1. do 2. dan
BAC		ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna
deksametazon	40 mg	1. do 3. dan
bendamustin	70 mg/m ² /30 min.	1. do 2. dan
citarabin	800 mg/m ² /2 h 2 h nakon početka bendamustina	1. do 3. dan
	500 mg/m ² /2 h za starije i nakon ATKS	
BV		ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna
brentuksimab vedotin	1,8 mg/m ² u inf (ali ne više od 180 mg)	
G		
obinutuzumab	100+900 mg u inf	1. dan ili 1. i 2. dan prvog ciklusa
	1000 mg u inf	8. i 15. dan prvog ciklusa
	1000 mg u inf	1. dan svakog slijedećeg ciklusa
Ibrutinib	3 tbl a 140 mg dnevno za LPL i SLL 4 tbl a 140 mg dnevno za MCL	
Idelalisib	2x150 mg dnevno	
MATRIX		
metotreksat	3,5 g/m ² u infuziji kroz 4 h	1. dan
citarabin	2x2 g/ m ² u infuziji kroz 2 h	2. i 3. dan
tiotepa	40 mg/m ²	4. dan
folinska kiselina		
Ofatumumab	300 mg u inf 1000 mg u inf 1000 mg u inf.	1. dan prvog ciklusa 8. dan prvog ciklusa 1 dan svakog slijedećeg ciklusa
mini-CHOP/(CEOP)		ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna
ciklofosamid	750 mg u inf.	1. dan
doksorubicin	50 mg u inf.	1. dan
(etopozid	50 mg u inf.	1.-3. dan ili kraće)
vinkristin	1-2 mg iv	1. dan
steroid		
Piksantron	50 mg m ² u inf.	dan 1, 8 i 15 ciklus se ponavlja svaka 4 tjedna
R		
rituksimab	375 mg/m ² ili 1400 mg sc / ciklusu	
SMILE		ciklus se ponavlja svaka 4 tjedna
metotreksat	2 g/m ² / 6 h	1. dan
deksametazon	40 mg	2. do 4. dan

ifosfamid	1500 mg/m ²	2. do 4. dan
etopozid	100 mg/m ²	2. do 4. dan
asparaginaza	6000 j/m ² iv ili im	8, 10, 12, 14, 16, 18. i 20. dan
folinska kiselina		

TABLICA 2 Preporučene terapijske opcije za liječenje primarnih T-staničnih kožnih limfoma

Stadij	1. linija	2. linija
IA	Steroidi BCNU PUVA	UVB
IA (1 lezija)	RT	
IB-IIA	BCNU PUVA	PUVA+IFN Dermopan
IIB	PUVA+IFN BCNU	Brentuksimab vedotin, male doze MTX, prednizon, klorambucil Dermopan
III	PUVA+IFN	Brentuksimab vedotin, male doze MTX, prednizon, klorambucil Dermopan, RT
IVA/B		Brentuksimab vedotin, klorambucil/prednizon, CHOP, CNOP, FC, FND, gemcitabin, kladribin
Sezary	PUVA+IFN Fotofereza	Brentuksimab vedotin, alemtuzumab, klorambucil/prednizon, CHOP, CNOP, FC, FND, gemcitabin, kladribin