Preporuke za SUSTAVNO LIJEČENJE LIMFOMA –V 4

Usuglašeno na 4. limfomskom konsenzusu u Zagrebu 25.-26.9.2022. Usvojeno na sastanku KroHema u Osijeku 3.-5.11.2022.

Igor Aurer1,2, Barbara Dreta1, Zdravko Mitrović3, Ida Hude Dragičević1, Vibor Milunović4, Marija Ivić3, Marin Međugorac5, Antonija Miljak6, Dino Dujmović1, Karla Mišura Jakobac4, Goran Rinčić7, Davor Galušić6, Neven Franjić8,9, Hana Matijaca7, Stefan Mrđenović10

1-KBC Zagreb

2-Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

3-KB Dubrava

4-KB Merkur

5-KB Sv. Duh

6-KBC Split

7-KBC Sestara milosrdnica

8-KBC Rijeka

9-Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

10-KBC Osijek

**OPĆENITE NAPOMENE**

Bolesnici

Vrlo starima se smatraju bolesnici stariji od 80 godina. Za procjenu krhkosti se preporuča koristiti G8 upitnik (tablica 1). Svim bolesnicima starijima od 60 godina, u kojih se planira primjena antraciklina u bolusu, odnosno kratkotrajnoj infuziji, prije početka liječenja te nakon 3. ciklusa bi trebalo učiniti UZV srca. Muškarcima, koji planiraju nakon završetka liječenja imati potomstvo, treba prije početka liječenja krioprezervirati spermu. Ženama u generativnoj dobi, koje planiraju nakon završetka liječenja imati potomstvo, treba ponuditi krioprezervaciju jajnih stanica, tkiva jajnika ili primjenu GnRH analoga.

Određivanje proširenosti i procjena odgovora

Ako nije drugačije navedeno, inicijalnu proširenost bolesti treba procijeniti (PET)-CT-om i biopsijom kosti. Iznimno, kod bolesnika kod kojih je nužno izbjegavati ionizirajuće zračenje, (npr. trudnice ili bolesnici s Nijmegenovim sindromom) se za to može koristiti magnetska rezonancija (MR). Biopsiju kosti nije nužno napraviti ako PET ukazuje na zahvaćenost koštane srži. PET se posebno preporučuje za:

1)Bolesnike s novootkrivenim nodalnim indolentnim limfomom koji bi mogao biti u stadiju 1

2)Bolesnike s klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL)

3)Bolesnike sa sustavnim B-velikostaničnim limfomom

PET je od dvojbene koristi za određivanje proširenosti indolentnih limfoma koji nisu lokalizirani. Zahvaćenost središnjeg živčanog sustava (SŽS) limfomom procjenjuje se MRom.

Interim procjena odgovora se obično provodi u sredini liječenja (nakon 3.-4. ako je planirano 6-8, odnosno nakon 2. ako su planirana 3). U većini slučajeva se PR smatra povoljnim odgovorom., a metoda izbora je CT inicijalno zahvaćenog područja (MR za limfome SŽSa). Biopsiju kosti nije potrebno ponavljati ako se ne planira prikupljanje matičnih krvotvornih stanica.

Konačna procjena odgovora se provodi na kraju planiranog uvodnog liječenja. U agresivnih limfoma povoljan odgovor je samo KR, a u većine indolentnih i PR. Ako je povoljan odgovor samo KR, procjenu treba provesti PET-CTom. Ako je zadovoljavajuć odgovor i PR, dovoljan je CT. Biopsiju kosti treba ponoviti samo u onih bolesnika koji su inicijalno imali zahvaćenu koštanu srž.

Liječenje

Kemoterapiju, ako nema kontraindikacija, treba davati u punoj dozi i na vrijeme. Smanjenje doze i odgađanje terapije može nepovoljno utjecati na ishod liječenja. Primarna profilaksa G-CSFom je indicirana u svih protokola agresivnijih od CHOPa21, odnosno ABVDa (uključujući npr. CHOEP i BV-AVD) te u CHOPu i CEOPu u bolesnika starijih od 60 g.

Bolesnicima kod kojih je potrebno odgoditi jedan ciklus zbog neutropenije, treba u svim slijedećim ciklusima davati sekundarnu profilaksu G-CSFom. Masivnom bolesti smatraju se tumori najvećeg promjera > 7,5 cm.

Terapiju održavanja indolentnih limfoma ne treba davati vrlo starim i krhkim bolesnicima.

Terapijski protokoli koji nisu bili preporučeni u ranijim konsenzusima i lijekovi po pojedinim terapijskim skupinama navedeni su u tablici 2. Zvjezdica (\*) označava terapije koje većina centara u sadašnjim uvjetima financiranja ne može primjenjivati dok ne dođu na listu lijekova HZZOa.

**B-NHL**

INDOLENTNI B-LIMFOMI (iNHL)

Indikacije za početak liječenja st II-IV:

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

Limfom malih limfocita (SLL) treba liječiti kao kroničnu limfocitnu leukemiju (KLL).

Stadij I

Lokaliziranost bolesti nodalnih limfoma potvrditi PETom.

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

Bolesnik s nepovoljnim prognostičkim čimbenicima: 3-4 ciklusa imunokemoterapije (kao za st. II-IV) + zračenje zahvaćene regije ili čvora.

Alternativa: bolesnik >65 g, u potpunosti ekstirpiran tumor ili asimptomatska bolest male tumorske mase: opservacija.

FOLIKULARNI LIMFOM GR. 1-3A (Klasični folikularni limfom - FL)

Folikularni limfom gr. 3B i transformirani folikularni limfom treba liječiti obinutuzumabom (G) i kemoterapijskim kombinacijama kao B-velikostanični limfom (B-LCL) uz dodatak terapije održavanja obinutuzumabom (vidi dolje).

1. linija stadij II-IV

6x G-CHOP, G-CVP, BG

Krhki: R mono, klorambucil ± R/G, ciklofosfamid ± R/G

Ako ≥PR: terapija održavanja G-om svaka 2 mjeseca, tijekom 2 godine.

2. linija, st II-IV

6x alternativni kemoterapijski protokol + R ili Len-R.

Relaps < 6 mj od zadnje primjene R-a: G umjesto R

<65 g: Ako ≥PR bez infiltracije koštane srži na interim ili završnoj procjeni odgovora: prikupiti autologne matične krvotvorne stanice i učiniti ATKS.

>65 g ili nepodesan za ATKS: Ako ≥PR, a nije progredirao tijekom terapije održavanja: terapija održavanja R-om, svaka 3 mjeseca tijekom 2 godine. Ako je liječen Len-Rom, u održavanju uz R dodati len 10 mg dnevno kroz 3 tjedna svaka 4 tjedna.

> 2. linija, st. II-IV

6x alternativni imunokemoterapijski protokol ili Len-R, bispecifična protutijela, CAR-T

Ako relaps < 6 mj od R-a: G umjesto R

Alternativa ako remisija > 24 mjeseca: razmotriti ponavljanje prethodne imunokemoterapije osim CHOPa.

Alternativa za refraktornu bolest i rani relaps: inhibitori fosfoinozitol-3 kinaze\* ± protuCD20 mopt, agresivna kemoterapija kao za B-LCL u relapsu ± protuCD20 mopt

Bolesnici koji nisu progredirali pod terapijom održavanja tim lijekom u ≥PR: terapija održavanja R-om svaka 3, G-om svaka 2 mjeseca, odnosno lenalidomidom i R-om (ovisno o tome čime su liječeni) tijekom 2 godine.

Kasnije linije liječenja

Agresivna (imuno)kemoterapija kao za B-LCL

LIMFOPLAZMOCITOIDNI LIMFOM (LPL)

1. linija stadij II-IV

6x BR, R-CHOP/CVP, DRC, VRD, inhibitori Brutonove tirozin kinaze 1. i 2. generacije\* + R

Krhki: R+Clb, R mono

Ako ≥PR, a uvodna terapija nije bila BR, razmotriti održavanje R-om svaka 3 mjeseca tijekom 2 godine

Kasnije linije

Inhibitori Brutonove tirozin kinaze 1. i 2. generacije ± R

Alternativa: Alternativni imunokemoterapijski protokol 1. linije, agresivna (imuno)kemoterapija kao za B-LCL

U bolesnika < 65 g. s agresivnom bolesti razmotriti ATKS ili aloTKS

NODALNI LIMFOM MARGINALNE ZONE (nMZL) I BALTom (eMZL PLUĆA )

HCV infekcija: eradikacija HCV

1. linija stadij II-IV

6x BR, R-CHOP, R-CVP

Krhki: R mono, R-Clb

Ako ≥PR: terapija održavanja R-om svaka 3 mjeseca, tijekom 2 godine

Kasnije linije

Alternativna imunokemoterapija, lenalidomid ± R, inhibitori Brutonove tirozin kinaze 1. i 2. generacije\*, agresivna (imuno)kemoterapija kao za B-LCL

<65 g: Ako ≥PR bez infiltracije koštane srži na interim ili završnoj procjeni odgovora: prikupiti autologne matične krvotvorne stanice i učiniti ATKS.

>65 g ili nepodesan za ATKS: Ako ≥PR, a nije progredirao tijekom terapije održavanja: terapija održavanja R-om, svaka 3 mjeseca tijekom 2 godine. Ako je liječen len-om, u održavanju dodati len 10 mg dnevno kroz 3 tjedna svaka 4 tjedna.

SPLENIČKI LIMFOM MARGINALNE ZONE (sMZL)

HCV infekcija: eradikacija HCV

1.linija:

R mono

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

Relaps:

Splenektomija (cijepiti bolesnika protiv Pneumokoka, ev. i Hemophilusa)

Alternativa: monoterapija R-om, 6x R-CVP ili R-Clb.

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

Kasnije linije liječenja

Terapija kao za nMZL.

MALTOM (eMZL) ŽELUCA

Testirati H. pylori

1.linija st. IE

H. pylori +: provesti eradikacijsku terapiju, provjeriti uspješnost 6 tj od početka. Ako je H. pylori i dalje +, dati 2. liniju eradikacijske terapije.

H. pylori -: provesti eradikacijsku terapiju, provjeriti uspješnost nakon najmanje 3 mjeseca.

Kontrolna EGD-skopija radi procjene odgovora limfoma na eradikacijsku terapiju nakon 3-6 mj

Ako je makroskopski nalaz uredan, ali je biopsija +, ponoviti pretragu 9-12 mj od početka liječenja.

Rani relaps ili refraktorna bolest

Zračenje želuca

St. II – IV i kasnije linije st. IE

6x R-Clb, BR, LenR, R-CVP

Alternativa: inhibitori Brutonove tirozin kinaze 1. i 2. generacije\*

DRUGI EKSTRANODALNI LIMFOMI MARGINALNE ZONE (eMZL)

Općenito

1. linija, lokalizirana bolest: zračenje, kirurško odstranjenje

Kasnije linije ili proširena bolest: terapija kao za sMZL

Opetovani relapsi: razmotriti terapiju održavanja rituksimabom, svaka 3 mjeseca tijekom 2 godine.

Očnih adneksa

1. linija, asimptomatska bolest : eradikacija ev. klamidijalne infekcije doksiciklinom (bez obzira je li bakterija dokazana) 2x100 mg dnevno kroz 3-4 tjedna

Simptomatska lokalizirana bolest ili izostanak odgovora na doksiciklin: zračenje

Proširena bolest ili relaps nakon zračenja: 6x R-CVP ili R-Clb; alternativa: 6xBR, LenR.

Kože

Izliječiti ev. boreliozu

Lokalizirana bolest: zračenje ili kirurško odstranjenje

Proširena bolest: R-mono

PRIMARNI KOŽNI LIMFOM FOLIKULARNOG CENTRA

Lokalizirana bolest: zračenje ili kirurško odstranjenje

Proširena bolest: R-mono

LIMFOM PLAŠTENIH STANICA (MCL)

Indolentni MCL

(najčešće žene s leukemijskom prezentacijom): opservacija.

1. linija podesni za transplantaciju:

<60 (65) g: 6x R-CHOP/R-DHAP, alternativa: R-BAC

60 (65) - 70 g: 4-6x R-BAC

Ako ≥ PR bez infiltracije koštane srži: prikupiti matične krvotvorne stanice i učiniti ATKS

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

BTKi 1. ili 2. generacije uz R-CHOP, posebice za p53+ bolesnike\*

U bolesnika koji su u uvodnoj terapiji primali iBTK i postigli najmanje PR, nastaviti terapijom održavanja istim lijekom tijekom 2 godine uz terapiju održavanja rituksimabom kao gore. U tih bolesnika razmotriti izostavljanje ATKS u 1. remisiji.

1. linija > 70 godina i nepodesni za transplantaciju:

6x BR, 4x R-BAC, LenR

Ako ≥ PR: Terapija održavanja R-om svaka 2 mjeseca, tijekom najmanje 3 godine, a optimalno do progresije.

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

Kasnije linije liječenja

Prethodno neliječeni inhibitorom BTK ili u kasnom relapsu nakon prekida terapije:

inhibitor BTK 1. ili 2. generacije ± R ± venetoklaks\*

Prethodno liječeni inhibitorom BTK 1. ili 2. generacije: pirtobrutinib, CAR-T\*

1. alternativa: 4x R-BAC

2. alternativa: 6x BR, LenR

Ostale alternative: R-CHOP, bortezomib, venetoklaks, bispecifična protutijela

< 65 godina s kemosenzitivnom bolešću u relapsu nakon CAR-T ili ATKS ako CAR-T nisu dostupne: razmotriti aloTKS

Ako ≥ PR nakon imunokemoterapije ili LenR, a bolesnik nije progredirao pod terapijom održavanja R-om: terapija održavanja R-om svaka 2 mjeseca, tijekom najmanje 3 godine, a optimalno do progresije.

AGRESIVNI B-NHL

B-VELIKOSTANIČNI LIMFOMI (B-LCL)

Preporuke vrijede za sve podvrste za koje nema specifičnih preporuka. Inicijalna proširenost bolesti se preporuča procijeniti PET-CTom. Odgovor na terapiju se treba procijeniti PET-CTom. Pri određivanju proširenosti bolesti treba napraviti i biopsiju kosti, bez obzira je li napravljen PET-CT ili samo CT.

> 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

Masivna bolest ili povišen LDH: 6x R-CHOP + 2 x R + zračenje zahvaćene regije ili čvora.

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

Alternativa: 4x R-CHOP ako je postignuta KR na PET-CT-u nakon 3. ciklusa

1. linija, stadij II-IV

IPI=0, bez masivne bolesti: 4x R-CHOP + 2-4x R

IPI=1 ili 0 s masivnom bolesti: 6x R-CHOP + 2x R

IPI 2-5: 6x Pola-R-CHP

Za <65 g i aaIPI >1: razmotriti 4x Pola-R-CHEP14 + 2x Pola-R-CHP

Za aaIPI >1: razmotriti 6x Pola-DA-R-EPCH

Krhki i >80 g: 6x R-mini CHOP ili mini-CEOP + 2x R

Alternativa za aaIPI >1: 3x RR-EPOCH

Zračenje: reziduum inicijalno masivne bolesti, ekstranodalne lokalizacije koje dobro podnose zračenje (prvenstveno kost, meke česti, dojka, tonzila), regije PET+ nakon završetka imunokemoterapije u bolesnika u PR s lokaliziranom aktivnom bolešću.

2. linija

Dodati R terapiji, pogotovo ako od zadnjeg R-a do relapsa >6 mj.

Podesni za transplantaciju:

<65 g: 2-4x ICE, DHAP ili GDP

Alternativa za kasni relaps: 6x DA-EPOCH

65-70 g: 6x DA-EPOCH ili 3x GDP

Refraktorni ili rani relaps: CAR-T\* ili razmotriti dodatak bortezomiba ili lenalidomida kemoterapiji.

≥PR bez infiltracije srži nakon sustavnog liječenja: prikupiti autologne krvotvorne matične stanice i učiniti ATKS. Područja, koja nisu bila u KR prije transplantacije, nakon oporavka ozračiti.

Nepodesni za transplantaciju:

Glofi-GemOx\*, Pola-BR, Pola-LenR

Alternativa: CCEP, bendamustin., GemOx, lenalidomid.

Alternativa za kasni relaps: lenalidomid + tafasitamab\*

≥PR: ozračiti inicijalno zahvaćene regije.

Kasnije linije

CAR-T

Alternativa: bispecifična protutijela, alternativni protokol preporučen za ranije linije, lonkastuksimab tesirin\*.

CD30+ limfom: razmotriti dodatak brentuksimab vedotina\*

< 65 g u dobrom stanju s kemosenzitivnom bolešću u relapsu nakon ATKS i CAR-T: razmotriti aloTKS.

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, tri ili više ekstranodalnih lokalizacija, LDH >2-3x iznad gornje granice normale, CNS-IPI 4-6. Indicirano i kod svih B limfoma agresivnijih od DLBCL NOS (PBL, PEL, DHL, HGBL, MGL, BL,..)

Razmotriti: tm. masa blizu SŽSa, sa zahvaćanjem dojke, Waldeyerovog prstena, paranazalnih sinusa, retroperitoneuma, uterusa ili koštane srži

2x HD-MTX (≥ 3 g/m2 u inf / 4 h) ± 4-6x MTX it

Visoke doze MTXa se mogu kombinirati s CHOPom ili dati samostalno na kraju uvodne terapije.

PRIMARNI MEDIJASTINALNI B-VELIKOSTANIČNI LIMFOM

1. linija

aaIPI 0-1: 6x R-CHOP14 + 2xR

aaIPI >1: 4x R-CHOEP14 + 2x R-CHOP14 + 2xR, 6x DA-R-EPOCH + 2xR

 Alternativa 6x R-CHOP14 + 2R + zračenje

Indikacija za zračenje kao za ostale B-LCL

2. linija

Relaps: imunokemoterapija kao za B-LCL ± BV\*

Refraktorna bolest: BV + PD-1 blokator\*

Alternativa: kemoterapija kao za B-LCL ± BV\*

Indikacije za ATKS i zračenje kao za ostale B-LCL

Kasnije linije liječenja

BV\* + PD-1 blokator\*

Alternativa: terapija kao za ostale B-LCL

PRIMARNI B-LCLTESTISA

1. linija

Potpuno resecirana lokalizirana bolest: 4x R-CHOP + 4x R

Nepotpuno resecirana ili proširena bolest: imunokemoterapija kao za B-LCL

Svi: profilaksa širenja limfoma u SŽS i zračenje kontralateralnog testisa

Kasnije linije liječenja kao ostali B-LCL.

PRIMARNI B VELIKOSTANIČNI LIMFOM SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA (SŽS)

1. linija

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

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

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

4-6x reducirani MATRIX (R + HD-MTX + 2x HD-AraC + tiotepa) + 2x R

Alternativa: 6x R-HD-MTX+VCR+prokarbazin + 2xR

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, ≥PR ili KR: ATKS nakon kondicioniranja karmustinom i tiotepom ili po TEAM shemi.

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

Kasnije linije

CAR-T (trenutno dostupne samo za bolesnike u 3. i kasnijim linijama), protokoli temeljeni na ifosfamidu

Kasni relaps: protokoli temeljeni na HD-MTX + rituksimab

Aktivna bolest nakon najmanje 2 linije liječenja

Alternative: inhibitori Brutonove tirozin kinaze 1. i 2. generacije\*, lenalidomid, inhibitori BCL2\* (za BCL2+ limfome) u monoterapiji ili kombinaciji s (imuno)kemoterapijom

Pozitivan likvor: razmotriti MTX i citarabin it.

Zračenje i ATKS ( za ranije netransplantirane) kao za 1. liniju.

PLAZMABLASTIČNI LIMFOM (PBL)

Provjeriti HIV status!

1.linija

6x DA-(R)-EPOCH ili R-CHOEP14 + bortezomib.ili lenalidomid

ATKS u 1. remisiji.

Razmotriti terapiju održavanja bortezomibom ili lenalidomidom

Kasnije linije

Terapija kao za B-LCL

B-STANIČNI LIMFOM VISOKOG STUPNJA MALIGNOSTI S TRANSLOKACIJAMA MYC I BCL2 ILI BCL6 GENA (LIMFOM S DVOSTRUKOM TRANSLOKACIJOM) (DHL)

Prema novim klasifikacijama dvojbena je važnost BCL6 translokacije.

1.linija

<65 g s DLBCL morfologijom: 6x DA-R-EPOCH + 2x R ili 4x R-CHOEP14 + 2x R- CHOMP + 2x R.

< 65 g s agresivnijom morfologijom: liječiti kao BL.

> 65 g: 6x DA-R-EPOCH + 2x R-HD-MTX

< 65 g: razmotriti ATKS u 1. remisiji.

Indikacije za zračenje kao u B-LCL.

Kasnije linije

VIPOR\*

Terapija kao za B-LCL

BURKITTOV LIMFOM (BL)

Uključujući B-LCL s poremećajem 11q.

<60 g. i niski rizik: protokoli temeljni na visokim dozama metotreksata (4x B-NHL, CODOX/M- IVAC) + R ili 6x DA-R-EPOCH + profilaksa širenja limfoma u SŽS.

<60 g. i visoki rizik: protokoli temeljeni na visokim dozama metotreksata (6x B-NHL) + R

Alternativa: 6x DA-R-EPOCH + profilaksa širenja limfoma u SŽS.

>60 g: 6x DA-R-EPOCH + MTX it.

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 (HGBL)

1.linija

Liječiti kao Burkittov limfom.

Alternativa za IPI=0: 4x R-CHOP

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

Stadij III-IV: konsolidirati remisiju ATKS.

Kasnije linije

VIPOR\*

Terapija kao za BL ili B-LCL.

MEDIJASTINALNI LIMFOM SIVE ZONE (MGL)

U prethodnim klasifikacijama se zvao „Neklasificirani agresivni B-limfom sa značajkama između B-LCL i Hodgkinovog“.

1. linija

<60 g: 6x R-eBEACOPP ili DA-R-EPOCH

>60 g: 6x R-CHOP ili DA-R-EPOCH

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

Stadij III-IV: konsolidirati remisiju ATKS

2. linija

BV\* + agresivni kemoterapijski protokoli kao za HL ili PMBCL

Ako ≥PR, a prethodno nije autotransplantiran: ATKS

Kasnije linije

PD-1 blokator\*

**T-NHL**

ALK+ ANAPLASTIČNI VELIKOSTANIČNI LIMFOM (ALCL)

1. linija

aaIPI 0-1: 6x BV-CHP ili BV-CEP

aaIPI 2-3: 4x BV-CHEP + 2x BV-CHP

2. linija transplantabilni

3x BV + DHAP, ICE ili GDP

Ako ≥PR bez infiltracije koštani srži: ATKS

Ako PR s infiltracijom srži: aloTKS

Kasnije linije, 2. linija netransplantabilni

BV monoterapija do najviše 16 ciklusa

ALK inhibitor\*

FC, palijativna kemoterapija kao za B-LCL

Terapija kao za PTCL

ALK- ANAPLASTIČNI VELIKOSTANIČNI LIMFOM (ALCL)

1. linija

4x BV-CHEP + 2x BV-CHP

Alternativa: 6x BV-CEP

Ako ≥PR bez infiltracije koštani srži: ATKS

Ako PR s infiltracijom srži: aloTKS

Kasnije linije

Kao za ALK+, bez ALK inhibitora.

PERIFERNI T STANIČNI LIMFOM (PTCL)

Preporuke vrijede za većinu tipova za koje nema specifičnih preporuka (osim npr. T-LGL i HSTCL)

1. linija

4x CHOEP14 + 2xCHOP ili 6x DA-EPOCH

Alternativa: 6x CHOP ili CEOP

Transplantabilni bolesnik, ≥PR bez infiltracije koštani srži: ATKS

Transplantabilni bolesnik, PR s infiltracijom srži: aloTKS

Indikacija za zračenje: kao za B-LCL

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

Kasnije linije

Kemoterapija kao za B-LCL, FC

 Razmotriti BV\* za CD30+

 Razmotriti dodatak azacitidina terapiji

Ako ≥PR: razmotriti transplantaciju

ANGIOIMUNOBLASTIČNI LIMFOM (AIL)

1. linija

4x CHOEP14 + 2xCHOP ili 6x DA-EPOCH

Alternativa: 6x CHOP ili CEOP

Alternativa > 65 g, krhki: steroid + ciklosporin + ivIg

Transplantabilni bolesnik, ≥PR bez infiltracije koštani srži: ATKS

Transplantabilni bolesnik, PR s infiltracijom srži: aloTKS

Kasnije linije:

Kao za PTCL

Alternative: belinostat\*, azacitidin+romidepsin\*, steroid + ciklosposin + ivIg

T/NK-STANIČNI LIMFOM NOSNOG TIPA

1. linija

2-4x m-SMILE (alternativa DDGP)

Lokalizirana bolest: zračenje prije ili u sredini kemoterapije (sendvič)

Proširena bolest: ATKS u 1. remisiji

Kasnije linije (uključujući perzistentni EBV+ nakon 1. linije liječenja)

PD-1 blokator\*, terapija kao za PTCL

U mlađih bolesnika dobrog općeg stanja s kemosenzitivnom bolešću: razmotriti aloTKS.

KOŽNI T-LIMFOMI (CTCL)

 Indolentne CTCL treba što duže liječiti lokalnom terapijom, po potrebi u kombinaciji sa sustavnom. Preporuke se odnose na bolesnike kod kojih lokalna terapija više nije dostatna.

MYCOSIS FUNGOIDES (MF) I SEZARYJEV SINDROM (SS)

1. linija sustavne terapije

Pegilirani interferon alfa, peroralni metotreksat i retinoidi (kao monoterapija ili u kombinaciji) ± lokalna terapija (npr. PUVA).

≥2. linija

CD30+: BV monoterapija do maksimalno 16 ciklusa

CD30-: mogamulizumab

Alternative: ranije nekorištene terapije 1. linije, gemcitabin, doksorubicin, klorambucil

ili polikemoterapija kao za sustavne limfome.

U slučaju širenja limfoma u krv: ekstrakorporealna fotofereza

Alternativa (pogotovo za Sezaryjev sindrom): alemtuzumab.

Alternativa za ≥3. linija: mogamulizumab

< 65 g, dobrog općeg stanja, multipli relapsi: razmotriti aloTKS.

PRIMARNI KOŽNI ANAPLASTIČNI T STANIČNI LIMFOM (CALCL)

1.linija

Solitarna lezija: kirurška ekscizija ili radioterapija

Kožna lezija + zahvaćeni lokoregionalni čvorovi: radioterapija zahvaćenog područja

Proširena bolest: peroralni metotreksat

Alternativa za proširenu bolest – beksaroten ili terapija kao za MF/SS

Kasnije linije, proširena bolest

Kao za MF/SS

SUBKUTANI PANIKULITISU SLIČAN T STANIČNI LIMFOM

Često udružen s hemofagocitnim sindromom (HLH)

1.linija bez HLH

Lokalizirana bolest: RT

Proširena bolest: steroidi i/ili ciklosporin ili peroralni MTX

Kasnije linije ili HLH

Sustavna terapija kao za PTCL

PRIMARNI KOŽNI AKRALNI CD8+ T STANIČNI LIMFOM i PRIMARNA KOŽNI CD4+ LIMFOPROLIFERACIJA MALIH/SREDNJIH T STANICA

To su bolesti indolentnog tijeka i dobre prognoze.

Th: Ekscizija, zračenje, steroidi

PRIMARNI KOŽNI GAMMA-DELTA T STANIČNI LIMFOM i PRIMARNI KOŽNI CD8+ AGRESIVNI EPIDERMOTROPNI CITOTOKSIČNI T STANIČNI LIMFOM

To su agresivne bolesti loše prognoze.

Th: kao PTCL

LEUKEMIJA/LIMFOM ZRELIH T STANICA (ATLL)

Šuljajući tip: opservacija

Akutni, kronični i limfomski tip

Polikemoterapija kao za PTCL

Protuvirusno liječenje zidovudinom i inteferonom ± arsen trioksid

 Alternativa: mogamulizumab\*

Razmotriti aloTKS.

**HODGKINOV LIMFOM (HL)**

KLASIČNI HODGKINOV LIMFOMA (CHL)

Inicijalna proširenost bolesti se preporuča procijeniti PET-CTom. Odgovor na terapiju se treba procijeniti PET-CTom. U bolesnika, u kojih se inicijalna proširenost bolesti određuje PET-CTom, nije potrebno raditi biopsiju kosti.

1. linija, stadij I ili II koji je moguće u cijelosti ozračiti

*Bez nepovoljnih značajki po GHSG kriterijima (tablica 3):*

2x ABVD + zračenje zahvaćenih regija 20 Gy.

*<60 g. s nepovoljnim značajkama*:

2x eBEACOPPa + 2x ABVD pa PET-CT

Ako je KR i Deauville 1-3, zračenje nije potrebno.

Ako je Deauville 4 u inicijalno zahvaćenom području, ozračiti čvor s 30 Gy.

*>60-70 g. s nepovoljnim značajkama i alternative za <60 g*:

4x AVD + BV\* ili AVD + blokator PD1\* + RT 30Gy

Alternativa: 2x ABVD pa iPET. Ako je PET-, još 2x ABVD + RT 30Gy. Ako je PET+, 2xeBEACOPP + RT 30Gy

*>70 g. s nepovoljnim značajkama:*

2x ABVD + 2x AVD ili 4x AVD ili 4x CHOP pa RT 30 Gy

1.linija, stadij III-IV ili II koji nije moguće u cijelosti ozračiti

*<60 g.*

2x BrECADD (alternativa eBEACOPP) pa iPET.

Ako je Deauville 1-3: još 2 ciklusa.

Ako je Deauville 4 u inicijalno zahvaćenom području: još 4 ciklusa

Alternative:

6x AVD + blokator PD1\*

6x BV-AVD konkomitantno (\*za st. II )

2x ABVD pa iPET. Ako je iPET-: 4x AVD. Ako je iPET+: 6x eBEACOPP.

*60 – 70 g:*

6x AVD + blokator PD1i\*

Alternative:

BV-AVD sekvencionalno ili konkomitantno (\*za st. II)

2x ABVD pa iPET. Ako KR još 4xAVD. Ako PR još 4x ABVD

6x CHOP

*>70 g*

6x AVD + blokator PD1\*

Alternative:

6x BV-AVD sekvencionalno (\*za st. II),

2x ABVD + 4xAVD ili 6x AVD ili 6x CHOP

Zračenje nakon kemoterapije:

regije koje su u PR po PETu,

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

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

1.linija, krhki i vrlo stari

BV + dakarbazin

 Alternativa: LVPP

2. linija, transplantabilni bolesnik

2-3x DHAP, ICE ili GDP, po mogućnosti u kombinaciji s BV\* ili blokatorom PD-1\*.

PET-: ATKS

PR bez infiltracije srži: ATKS ± RT ili alternativna imunokemoterapija pa ATKS

Bolesnici visokog rizika (primarno refraktorni, rani relaps, st. IV u relapsu) koji nisu rezistentni na BV: nakon ATKS konsolidacija BVom do najviše sveukupno16 ciklusa.

≥3. linija transplantabilni ili ≥2. linija netransplantabilni bolesnik

BV (\* za 2. liniju) + bendamustin

Bez odgovora ili u brzom relapsu nakon BV: PD-1 blokatori\*.

U bolesnika koji odgovore: ATKS ili, ako su u relapsu nakon ATKS: aloTKS.

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

Proširena bolest:

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. Ako su bolesnici na HAART, a broj CD4 < 50/ul, izostaviti R.

Rani tip

Redukcija imunosupresije uz procjenu odgovora nakon 2-4 tjedna

KR: ponovno uvođenje imunosupresije uz praćenje PCR EBV i funkcije grafta

PR, perzistentna ili progresivna bolest: rituksimab uz praćenje PCR EBV

Pleomorfni tip

Lokalizirana bolest: redukcija imunosupresije i

 a) ISRT ± rituksimab jednom tjedno kroz 4 ciklusa

 b) kirurška resekcija ± rituksimab jednom tjedno kroz 4 ciklusa

 c) rituksimab kao monoterapija jednom tjedno kroz 4 ciklusa

Proširena bolest: redukcija imunosupresije i rituksimab jednom tjedno kroz četiri ciklusa

KR: dati još četiri ciklusa rituksimaba svaka 3 tjedna

NR: 4x CHOP-21

Monomorfni tipovi:

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\*

Stariji bolesnici

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

>80: miniCHOP ili miniCEOP ± R

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

>80 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+.

TABLICA 1: G8 upitnik

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Pitanja/stavke** | **Odgovori /bodovi** |
| **1** | Je li smanjen unos hrane u posljednja 3 mjeseca zbog gubitka apetita, probavnih tegoba, poteškoća sa žvakanjem ili gutanjem? | 0 = ozbiljno smanjenje unosa hrane1 = umjereno smanjenje unosa hrane2 = nema smanjenja unosa hrane |
| **2** | Gubitak težine u posljednja 3 mjeseca | 0 = gubitak težine > 3 kg1 = ne zna2 = gubitak težine 1-3 kg 3 = bez gubitka na težini |
| **3** | Mobilnost/pokretljivost | 0 = vezan za krevet/stolac1 = ustaje iz kreveta, ali ne izlazi van iz kuće2 = izlazi van iz kuće |
| **4** | Neuropsihičko stanje  | 0 = teška demencija/depresija1 = blaga demencija2 = bez neuropsihičkih bolesti/problema |
| **5** | Indeks tjelesne mase (eng. BMI – težina u kg/kvadrat visine u metrima | 0 = BMI < 191 = BMI 19-212 = BMI 21-233 = BMI ≥ 23 |
| **6** | Više od tri lijeka na dan u kroničnoj terapiji | 0 = da1 = ne |
| **7** | Bolesnikova procjena vlastitog zdravstvenog stanja u usporedbi sa zdravstvenim stanjem svojih vršnjaka | 0 = gore0,5 = ne zna1 = jednako dobro2 = bolje |
| **8** | Dob | 0 = > 85 godina1 = 80-85 godina2 = < 80 godina |
|  | **UKUPAN ZBROJ BODOVA** | **0 - 17** |

G8 upitnik posebno je razvijen test probira za starije bolesnike s malignim bolestima, uključivo i limfome. Njime se procjenjuje nutritivni status, pokretljivost i neuropsihičko stanje bolesnika i pokazano je da poboljšava prediktivnu vrijednost “performance” statusa po ECOG-u. Za ispunjavanje testa potrebno je 3-5 minuta.

Zbroj bodova kreće se od 0 do 17, a zbroj ≤ 14 povezan je s lošijim jednogodišnjim preživljenjem te se u tom slučaju preporučuje upotreba drugih testova gerijatrijske procjene.

TABLICA 2 Noviji preporučeni terapijski protokoli i lijekovi po pojedinim terapijskim skupinama

**ALK inhibitori**

alektinib

brigatinib

ceritinib

krizotinib

lorlatinib

**BAC** ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna

deksametazon 40 mg 1. do 3. dan

bendamustin 70 mg/m2/30 min. 1. do 2. dan

citarabin 800 mg/m2/2 h 2 h nakon početka bendamustina 1. do 3. dan

 500 mg/m2/2 h za starije i nakon ATKS

**BCL2 inhibitori**

venetoklaks eskalacija i modifikacija doze zbog hematološke toksičnosti kao za AML

**Bispecifična protutijela (protu CD20 i CD3)**

epkoritamab

glofitamab

mosunetuzumab

**BrECADD** ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna

brentuksimab vedotin 1,8 mg/kg u inf (ali ne više od 180 mg) 1. dan

etopozid 150 mg/m2 1.-3. dan

ciklofosfamid 1250 mg/m2 1. dan

doksorubicin 40 mg/m2 1. dan

dakarbazin 250 mg/m2 2.-3. dan

deksametazon 40 mg 1.-4. dan

**BV u kombinaciji**

brentuksimab vedotin 1,8 mg/kg u inf (ali ne više od 180 mg) svaka 3 tj. ili

 1,2 mg/kg u inf (ali ne više od 120 mg) svaka 2 tj.

**CAR-T stanice (protu CD19)**

aksikabtagen ciloleucel

breksukabtagen autoleucel

lizokabtagen maraleucel

tisagenlekleucel

**DDGP** ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna

deksametazon 15 mg/m2 1. do 5. dan

cisplatina 20 mg/m2 1. do 4. dan

gemcitabin 800 mg/m2 1. i 8. dan

pegasparaginaza 2500 j/m2 1. dan

**DRC** ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna

deksametazon 20 mg 1. dan

rituksimab 375 mg/m2 iv ili 1400 mg sc 1. dan

ciklofosfamid 750 mg/m2 iv 1. dan ili

 2x100 mg/m2 po 1. do 5. dan

**GDP** ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna

gemcitabin 1000 mg/m2 1. i 8. dan

deksametazon 20 mg 1.-4. dan

cisplatina 75 mg/m2 1. dan

**GemOx** ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna

gemcitabin 1000 mg/m2 1. i 8. dan

oksaliplatina 130 mg/m2 1. dan

**Inhibitori Brutonove tirozin kinaze 1. i 2. generacije**

akalabrutinib 2x100 mg dnevno

ibrutinib420 mg dnevno za LPL i MZL

 560 mg dnevno za MCL

zanubrutinib 320 mg dnevno

**Inhibitori fosfoinozitol 3-kinaze**

duvelisib 2x25 mg dnevno

idelalisib2x150 mg dnevno

kopanlisib 60 mg iv 1, 8. i 15. dan svaka 4 tjedna

**Lenalidomid**

indukcija20-25 mg dnevno kroz 2-3 tjedna pa 1 tjedan stanke

održavanje 10 mg dnevno kroz 3 tjedna pa 1 tjedan stanke

**MATRIX**

metotreksat 3,5 g/m2 u infuziji kroz 4 h 1. dan

citarabin 2 g/ m2 u infuziji kroz 2 h svakih 12 h 2. i ev. 3. dan (ukupno 2-4 doze)

tiotepa 40 mg/m2  4. dan

folinska kiselina

**mini-CHOP/(CEOP)** ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna

ciklofosfamid 375 mg/m2 u inf. 1. dan

doksorubicin 25 mg/m2 u inf. 1. dan

(etopozid 50 mg/m2 u inf. 1. dan)

vinkristin 1 mg iv 1. dan

steroid

**mSMILE** ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna

metotreksat 2 g/m2 / 6 h 1. dan

deksametazon 40 mg 2. do 4. dan

ifosfamid 1500 mg/m2 2. do 4. dan

etopozid 100 mg/m2  2. do 4. dan

pegasparaginaza 1500 j/m2 iv ili im 8. dan

folinska kiselina

**PD1 blokatori**

nivolumab 200 mg svaka 2-3 tjedna

pembrolizumab 200 mg svaka 3 tjedna

**Pirtobrutinib** 200 mg dnevno

**PV**

polatuzumab vedotin1,8 mg/kg u inf (ali ne više od 180 mg) svaka 3 tj. ili

 1,2 mg/kg u inf (ali ne više od 120 mg) svaka 2 tj

**RR-EPOCH** ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna

EPOCH bez podizanja doze citostatika s 2 doze rituksimaba po ciklusu

**VIPOR** ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna

venetoklaks 400-800 mg 2.-14. dan

ibrutinib 560 mg 1.-14. dan

obinutuzumab 1 g 1. i 2. dan

lenalidomid 15 mg 1.- 14. dan

prednizon 100 mg 1.- 7. dan

**VRD** ciklus se ponavlja svaka 4 tjedna

bortezomib 1,6 mg/m2 sc 1, 8, 15. i 22. dan

rituksimab 375 mg/m2 iv ili 1400 mg sc 1. dan

deksametazon 40 mg 1, 8, 15. i 22. dan

TABLICA 3 Nepovoljne prognostičke značajke u stadiju I i II cHL (GHSG kriteriji)

1.Zahvaćene više od 2 regije limfnih čvorova

2.SE >50 ili >30 i B simptomi

3.Masivna bolest

4.Ekstranodalna bolest

Bolest ima nepovoljne značajke ako je ispunjen bilo koji od gore navedenih kriterija.

Supradijafragmalne regije limfnih čvorova su: vrat desno, vrat lijevo, aksila desno, aksila lijevo, medijastinum s plućnim hilusima (ukupno 5). Infraklavikularni, mamarni i retropektoralni čvorovi spadaju u aksilu. Bilo koja infradijafragmalna lokalizacija je nepovoljna.