



SMJERNICE ZA LIJEČENJE LIMFOMA
UDRUŽENJE HEMATOLOGA I TRANSFUZIOLOGA FBiH

Sarajevo, Novembar 2023

SADRŽAJ

- 1. HODGKIN LIMFOMA**
- 2. B VELIKOSTANIČNI LIMFOM**
- 3. HAIRY CELL LEUKEMIA**
- 4. MULTIPLI MIJELOM**
- 5. FOLIKULARNI LIMFOM**
- 6. MANTLE CELL LYMPHOMA**
- 7. WALDENSTRÖM MAKROGLOBULINEMIJA**
- 8. CNS LIMFOMI**
- 9. MARGINAL ZONAE LYMPHOMA**

HODGKIN LIMFOMA

Lejla Burazerović¹

¹ KCUS

DEFINICIJA: Hodgkin limfom – HL je limfoidna neoplazma u kojoj su maligne Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) ćelije pomiješane sa heterogenom populacijom inflamatornih ne-neoplastičnih ćelija.

HL je podijeljen u dvije glavne kategorije bazirane na morfoloiji i imunofenotipizaciji:

Klasični Hodgkin limfom (cHL) koji se prema patohistološkim karakteristikama dijeli u subtipove:

- Nodularna skleroza cHL (NSCHL)
- Miješana celularnost cHL (MCCHL)
- Limfocitima bogat cHL (LRCHL)
- Limfocitna deplecija cHL (LDCHL)

Nodularno limfocitno predominantni Hodgkin lymphom (NLPHL)

EPIDEMIOLOGIJA: Klasični HL (cHL) čini približno 90 % svih Hodgkin limfoma, dok nodularni limfocitno predominantni HL (NLPHL) čini ostatak Hodgkin limfoma (1).

- U USA, Evropi i drugim ekonomsko razvijenim regijama HL čini 10 % svih limfoma. Incidenca HL u ovim regijama iznosi 2 do 3 slučaja na 100,000 stanovnika.
- HL ima bimodalnu distribuciju u vezi sa životnom dobi i to sa prvim pikom između 15 i 30 godina, i drugim pikom, u dobi od preko 55 godina.

RIZIKO FAKTORI: Incidenca i distribucija HL uslovljena je geografskim, socioekonomskim faktorima, HIV infekcijom, EBV infekcijom, kao i porodičnom istorijom.

- **Epstein-Barr virus** — Detekcija EBV u Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) ćelijama varira sa histološkim tipom, geografskim položajem i imunokompetencijom pacijenta. EBV je najčešće asociran sa MCCHL i LDCHL subtipovima. Veoma mali broj EBV pozitivnih pacijenata će razviti Hodgkin lymphom.
- **Druge infekcije** — Postoje kontraverze u vezi sa mogućom ulogom humanog herpes virusa 6 (HHV6) u patogenezi HL. Nema dokaza da su citomegalovirus, human herpes virusi 7 i 8, polyoma JC virus, adenovirus tipovi 5 i 12, human T cell lymphotropic virus 1 i 2, i human retrovirus 5 nađeni u HRS.
- **Geografski i socioekonomski status** — U USA, Evropi i drugim ekonomski razvijenim zemljama najveća incidenca HL je kod starijih adolescenata/mladih adulta, za razliku od ekonomski slabo razvijenih regija u kojima je inicijalni pik pojave Hodgkin lymphoma kod dječaka, manji kod mladih odraslih i prominentan kod starijih odraslih.
- **Drugi ekološki faktori:** postoji uvećan rizik od HL kod **gojaznih ljudi** (3.). Povećan unos mesa i slatkiša bio je udružen sa povećanom incidencom bolesti.
- Meta analiza na 5000 slučajeva HL utvrdila je da je **pušenje cigareta** uvećalo rizik od nastanka HL (4.).

- **Imunosupresija** — Incidenca HL je uvećana kod pacijenata inficiranih sa HIV-om. HL je kod ove populacije gotovo uvijek povezan sa EBV infekcijom.
- **Autoimune bolesti** — Pacijenti sa istorijom autoimunih oboljenja su u povećanom riziku za nastanak HL, ali nije jasno utvrđeno da li je samo oboljenje razlog povećane incidence ili imunosupresivni lijekovi koji se koriste za njihov tretman.
- **Porodični rizik** — Postoji familijarna predispozicija za nastanak HL, ali nije jasno koliko je to genetski efekat, a koliko ekološki (5).

Klasični Hodgkin limfom (CHL)

KLINIČKA SLIKA: Većina pacijenata sa cHL se prezentira sa asimptomatskom limfadenopatijom ili masom na radiogramu grudnog koša. Konstitucionalni simptomi, "B" simptomi se viđaju kod oko 40 % pacijenata.

Limfadenopatija se nalazi u više od 2/3 pacijenata u vrijeme dijagnoze. Cervikalni limfonodi su najčešće zahvaćena regija, 60 do 80 % pacijenata ima uvećane cervikalne i/ili supraklavikularne limfonode (6). Uvećani aksilarni limfonodi se nalaze kod 30 %, a ingvinalni kod 10 % pacijenata. Mada nisu detektabilni na fizikalnom pregledu, medijastinalni limfonodi su zahvaćeni u 50 do 60 % i retroperitonealni u 30 % pacijenata. Masa u medijastinumu može biti asimptomatska ili udružena sa kašljem, kratkim dahom ili retrosternalnim bolom. Perikardni ili pleuralni izljev je rijedak, izuzev u slučajevima bulky medijastinalne mase, dok je sindrom gorne šuplje vene veoma rijetka prezentacija bolesti.

B simptomi se javljaju najčešće udruženo sa limfadenopatijom, ali ponekad i kao jedina prezentacija. Pojava B simptoma varira sa stadijem bolesti, B simptomi se javljaju u <20 % pacijenata sa stadijem I/II cHL i do u 50 % slučajeva kod uznapredovale bolesti.

- B simptomi obuhvataju:
 - Temperatura – Perzistentna temperatura >38°C. Pel-Ebstein temperatura je ne tako česta, ali karakteristična kod koje se temperatura ciklično povećava i smanjuje u periodu od jedne do dvije sedmice.
 - Znojenje – Posebno obilno noćno znojenje
 - Gubitak težine – Neobjašnjivi gubitak >10 % tjelesne težine u posljednjih 6 mjeseci
 - Ostali simptomi (slabost, pruritus i bol udružena sa uzimanjem alkohola) se ne smatraju B simptomima.

Atipična prezentacija cHL — uključuje ekstranodalnu bolest, zahvaćenost koštane srži ili jetre i izolirane laboratorijske abnormalnosti.

DIJAGNOZA: Biopsija tkiva — obavezna je za dijagnozu cHL i određivanje subtipa.

Selekcija limfonoda za biopsiju zavisi od kliničke prezentacije pacijenta. Ako su zahvaćene multiple regije, preferira se biopsirati sumnjivi cervikalni ili aksilarni limfonod, prije nego ingvinalni, jer su ingvinalni limfonodi često oštećeni prethodnim inflamatornim/imunim reakcijama.

Mikroskopski - U klasičnom Hodgkin lymphomu mikroskopski se nalazi u zahvaćenom limfonodu različit broj Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) ćelija pomiješanih sa polimorfnim inflamiranim infiltratom. Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) ćelija je zajednički naziv za klasične Reed-Sternberg (RS) ćelije i karakteristične varijante ćelija koje se referiraju kao Hodgkin ćelije.

- **Imunofenotip** — imunofenotip HRS ćelija je tipično karakteriziran sa
 - **CD30 i CD15** – CD30 je virtualno pozitivan u 100 % slučajeva HL, dok CD15 ekspresija se nalazi u 75 do 85 % slučajeva (7.)
 - **CD45** – HRS ćelije ne pokazuju ekspresiju CD45
 - **B ćelijski antigeni** – Ekspresija B ćelijskih antigena - CD20, CD79a, i/ili CD19 izostaje ili se vidi samo u malom subsetu HRS ćelija
 - **T ćelijski antigeni** – Pan-T ćelijski antigeni (CD3, CD7) ne pokazuju ekspresiju, ali ekspresija pojedinog T ćelijskog antigena (npr. CD4) može se povremeno naći
 - **Epstein-Barr virus (EBV) antigeni** – U EBV-pozitivnim slučajevima cHL, tumorske ćelije pokazuju ekspresiju na EBV latentni membranski protein (LMP)-1 i LMP-2, ali ne Epstein-Barr nuclear antigen (EBNA)-2.
 - **Citogenetika** — Klonalne citogenetske abnormalnosti nađene su kod velikog broja pacijenata,

ali nijedan konzistentan ili specifični kariotip nije udružen sa cHL (8).

- **Molekularna testiranja—Immunoglobulin (*Ig*) i T ćelijski receptor (*TCR*) gen rearanžment** – nalazi se u preko >98 % cHL

Nakon što se dijagnosticira pacijent sa Hodgkin limfomom, potrebna je dodatna dijagnostička obrada kako bi se odredio vid liječenja. To obuhvata:

- **Anamneza i fizikalni pregled** — Istorija bolesti treba da obuhvati vrijeme pojave simptoma,

tok razvoja simptoma, postojanje kašlja ili respiratornih simptoma, neobjašnjivu temperaturu, znojenje, gubitak težine, svrbež i sl. Bitna je i istorija ranijih bolesti, kao i lična i porodična anamneza. Fizikalni pregled mora evaluirati sve dostupne regije limfonoda, uključujući njihov broj, veličinu, kao i eventualno postojanje palpabilne splenomegalije ili hepatomegalije. Waldeyerov prsten također mora biti evaluiran posebno kod pacijenata sa cervikalnom adenopatijom.

- **Laboratorijske studije** — Laboratorijske studije za sve pacijente uključuju:
 - Kompletnu krvnu sliku sa diferencijalnom krvnom slikom i sedimentacijom eritrocita
 - Elektrolite, testove jetrene i bubrežne funkcije, albumin
 - HIV testiranje, hepatitis B, hepatitis C
 - **Test na trudnoću kod žena reproduktivne dobi**
 - **Ispitivanje kardijalne funkcije** — Ejekciona frakcija srca trebala bi biti evaluirana ehokardiografski. LVEF treba biti ≥ 50 % ako se razmatra kemoterapija sa doksorubicinom.
 - **Ispitivanje plućne funkcije** — treba uraditi kod pacijenata kod kojih se planira ordiniranje protokola sa bleomicinom.

- **Slikovne studije** — korisne su zbog biopsije u dijagnostičke svrhe, zbog određivanja stadija bolesti, kao i evaluacije ekstranodalne lokalizacije bolesti (ultrasonografija, CT, MRI, PET)
- PET/CT** — je najvažnija slikovna studija kad je u pitanju Hodgkin limfom. PET je izrazito senzitivna metoda za staging cHL i praćenje odgovora na terapiju (10).
- **Biopsija koštane srži** — u sklopu određivanja stadija bolesti i procjene celularnosti

STADIJ BOLESTI

Određivanje stadija bolesti cHL je esencijalno za liječenje. Stepenu proširenosti određuje se prema Ann Arbor klasifikaciji s Cotswoldskom modifikacijom (tablica 1) (11,12). Bolesnici se dijele u grupe sa stadijima I, II, III i IV, te se svrstavaju u A, odnosno B grupu ovisno o postojanju općih simptoma. Slovom A uz svaki stadij označava se izostanak općih simptoma, dok slovo B označava prisutnost bar jednog simptoma.

Stadij I i II se smatraju ranim stadijem, dok III i IV uznapredovalim, mada mnogi eksperti i klinički trijali uključuju u uznapredovali stadij i pacijente sa stadijem II koji imaju bulky nodalnu bolest (CS IIA ili IIB). Rani stadij može biti rani povoljni i rani nepovoljni.

Ann Arbor klasifikacija s Cotswoldskom modifikacijom	
Stadij bolesti	
I	Zahvaćena jedna regija limfnih čvorova ili jedan ekstralimfatički organ
II	Zahvaćeno dvije ili više regija limfnih čvorova s jedne strane dijafragme ili primarno ili <i>per continuitatem</i> zahvaćen ekstralimfatički organ i limfni čvorovi s jedne strane dijafragme
III	Kao i stadij II, samo s obje strane dijafragme
IV	Difuzno zahvaćanje ekstralimfatičkih organa
Dodatne oznake	
A	Bez B simptoma
B	Prisutan barem jedan B simptom
E	Zahvaćen ekstralimfatički organ (u stadijima I-III)
X	Velika tumorska masa (<i>bulky disease</i>) >10 cm ili tumor zahvaća više od 1/3 intratorakalnog promjera

Najčešće korištene definicije nepovoljnog ranog stadija I i II su: European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) i German Hodgkin Study Group (GHSg).

EORTC – definiše nepovoljnu prognostičku grupu pacijenata sa prisutnim jednim ili više od dole navedenih riziko faktora (13):

- Dob >50 godina
- Velika medijastinalna adenopatija (definisana kao medijastinalna masa koja mjeri >1/3 intratorakalnog promjera)
- Sedimentacija eritrocita (ESR) ≥ 50 mm/h i bez B simptoma ili (ESR ≥ 30 mm/h kod onih sa B simptomima)
- ≥ 4 strane zahvaćene

GHSB – definiše nepovoljnu prognostičku grupu pacijenata sa prisutnim jednim ili više od dole navedenih riziko faktora (10):

- Velika medijastinalna adenopatija (definisana kao medijastinalna masa koja mjeri >1/3 intratorakalnog promjera)
- ESR ≥ 50 mm/h i bez B simptoma ili (ESR ≥ 30 mm/h kod onih sa B simptomima)
- ≥ 3 strane zahvaćene

Povoljan rani stadij — Povoljan prognostički rani stadij cHL je definisan odsustvom kriterija za nepovoljan stadij bolesti.

Pacijenti sa uznapredovalom bolesti trebaju biti evaluirani sa internacionalnim prognostičkim skorom (IPS).

International Prognostic Score (IPS):

- Serum albumin <4 g/dL
- Hemoglobin <10.5 g/dL
- Muški spol
- Dob >45 godina
- Stadij IV
- Ukupan broj leukocita $\geq 15,000$ /microL
- Absolutni broj limfocita <600/microL i/ili <8 % od ukupnog broja leukocita.

Svaki od gore navedenih faktora se boduje sa po 1 bodom, što daje totalni scor od 0-7.

TRETMAN: Odabir inicijalnog tretmana bazira se na stadiju bolesti i prognostičkim faktorima.

Rani povoljni stadij HL (stadij I-II) — Opcije tretmana su sljedeće:

- ABVD (doxorubicin, bleomicin, vinblastin, dacarbazin) 3-4 ciklusa nakon čega slijedi iradijacija zahvaćene regije sa 30 Gy. Ovaj pristup daje najmanju stopu relapsa (14)
- ABVD : 2 ciklusa + radioterapija sa 20 Gy. Ovaj pristup daje manju stopu toksičnih efekata (15,16).
- ABVD :4-6 ciklusa bez radioterapije je opcija za pacijente koji imaju dugoročno rizik od komplikacija zračenja.

Procjena terapijskog odgovora PET-om može identifikovati pacijente koji su kandidati za tretman samo kemoterapijom i/ili imaju benefit od eskaliranja kemoterapije (17).

Kontrola bolesti se bolje postiže kombiniranom terapijom u poređenju samo sa kemoterapijom, ali treba procijeniti rizik za pacijenta od zračenja, uključujući kardijalnu bolest i sekundarne malignitete, posebno kod mladih žena koje imaju povećan rizik od nastanka karcinoma dojke nakon iradijacije grudnog koša.

Praćenje terapijskog odgovora: Nakon 2 ciklusa kemoterapije uraditi PET. Ako je PET fokalno pozitivan dodati još 2 ciklusa potom ponovo evaluirati sa PET-om. Ako je PET negativan nakon 4 ciklusa, dodati još zračenje. Ako je PET pozitivan, tretirati kao refrakternu bolest.

Ako je PET negativan nakon 2 ciklusa kemoterapije, tretman nastaviti sa još 2 ciklusa ili zračenjem, potom ponovo evaluirati sa PET.

Rani nepovoljni stadij HL (stadij I-II) — Ovi pacijenti se tretiraju kombiniranim kemoterapijsko-radijacijskim modelom.

- ABVD je zlatni standard za ove pacijente. Za većinu pacijenata 4 ciklusa ABVD plus radijaciona terapija je adekvatno liječenje (18).

Samo kemoterapija može biti prihvatljiva opcija za ove pacijente sa nonbulky bolesti i nakon evaluacije sa PET-om.

Preporuka: nakon 2 ciklusa ABVD evaluirati pacijenta sa PET. Ako je postignuta kompletna remisija bolesti dodati još 4 ciklusa ABVD. U slučaju parcijalne remisije nakon 2 ciklusa dodati još 4 ciklusa ABVD + zračenje ili promijeniti kemoterapijski protokol.

Ako je PET pozitivan nakon završenog inicijalnog liječenja, tretirati kao refrakternu bolest.

Uznappedovali stadij HL (stadij III-IV) — Kemoterapija je glavni tretman za ove pacijente.

Radijaciona terapija može biti korisna za selektirane pacijente kao terapija konsolidacije.

Protokoli za uznappedovali stadij HL uključuju:

- ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) je standardni protokol dugi niz godina.
- BV + AVD (brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastin i dacarbazin) U poređenju sa ABVD, tretman BV + AVD daje superiorniji PFS /preživljavanje bez progresije/, ali nema razlike u ukupnom preživljavanju /OS. / (19)
- BEACOPPe (eskalirani bleomycin, etopozid, doxorubicin, cyclophosphamid, vinkristin, procarbazine i prednison) pokazuje prednost u dužini održavanja remisije, ali ne i OS kada se komparira sa ABVD (20). Prednosti BEACOPPe se vide kod pacijenata sa većim IPS tako da je ovaj protokol razumna alternativa ABVD protokolu kod pacijenata sa većim rizikom od relapsa. BEACOPP je udružen sa većim stepenom toksičnosti uključujući i reverzibilnu supresiju koštane srži, sekundarne malignitete, sterilitet i rijetke slučajeve fatalne sepse.
- StanfordV (doxorubicin, vinblastin, mechlorethamin, vincristin, bleomycin, etoposid i prednison) uključuje radioterapiju za sve pacijente i može se preferirati u nekim slučajevima, posebno kod pacijenata kod kojih je radioterapija planirana. Randomizirani trijali nisu našli prednost ovog protokola nad ABVD. Uloga konsolidacione radio terapije u ovom stadiju je kontraverzna. Inicijalna bulky bolest ili nekompletan odgovor na indukcionu kemoterapiju daju prostor za radioterapiju.

Praćenje terapijskog odgovora

Nakon 2 ciklusa evaluirati pacijenta sa PET. Ako je postignuta kompletna remisija bolesti dodati još 4 ciklusa ABVD ili BV-AVD, ili AVD, bez bleomycina kod starijih koji su liječenje započeli sa ABVD. U slučaju parcijalne remisije promijeniti kemoterapijski protokol, nastaviti liječenje sa 3 ciklusa BEACOPPe. Ako je PET pozitivan nakon završenog inicijalnog liječenja, razmotriti rebiopsiju, te ako se dijagnoza potvrdi, tretirati kao refraktornu bolest.

Primarno refraktorna bolest— definiše se kao nepostizanje kompletne remisije nakon inicijalne terapije. Njena incidenca varira i zavisi od stadija bolesti u vrijeme dijagnoze i korištenog tretmana. Značajna, dugotrajna remisija bolesti se može postići u približno u polovine ovih pacijenata sa drugom linijom terapije praćene sa autolognom transplantacijom matičnih stanica hematopoeze.

Relapsirajuća bolest— definiše se kao ponovna pojava bolesti nakon postizanja kompletne remisije. Ako se bolest „vrati“ u periodu kraćem od 12 mjeseci, govorimo o ranom relapsu, a ako je to duže od 12 mjeseci, tada je to kasni relaps. Dijagnoza relapsirajućeg HL generalno zahtijeva biopsiju suspektne mase. Restaging je preporučljiv u ovom okruženju zbog ocjene prognoze i terapije.

Pacijenti sa prvim relapsom ili refraktornom bolesti se generalno tretiraju sa intenzivnom kemoterapijom /salvage kemoterapijom/, te ako postignu kompletnu remisiju procenjenju PET-om, bivaju podvrgnuti

autolognoj transplantaciji, ako su podobni za transplantaciju (21). Cilj salvage kemoterapije je postizanje kompletne remisije, koja se definiše kao negativan PET/CT. Neki pacijenti koji postignu parcijalni odgovor na salvage kemoterapiju mogu biti izlječeni sa autolognom transplantacijom, ali i kod njih treba nastojati dodatnim terapijskim protokolima, radijacijom ili ciljanom terapijom postići što bolji odgovor.

Salvage kemoterapijski protokoli za relapsirajući/refraktorni HL:

- ICE (ifosfamid, carboplatin, etopozid)
- DHAP (dexamethason, cytarabin, cisplatin)
- Gemcitabin-bazirani protokoli :
 - GVD (gemcitabin, vinorelbin, pegilirani lipozomalni doxorubicin)
 - GDP (gemcitabin, dexamethason, cisplatin)
 - BeGEV (bendamustin, gemcitabin, vinorelbin)
- Ciljana kemoterapija (npr. brentuximab vedotin [BV] plus bendamustin)

Pacijenti sa kemosenzitivnom bolesti se dalje tretiraju autolognom transplantacijom matičnih stanica hematopoeze. Najčešće korišten kondicioni protokol je protokol BEAM (carmustin, etopozid, cytarabin, melphalan).

Pacijenti koji nisu kandidati za transplantaciju zbog komorbiditeta ili životne dobi se u relapsirajućoj/refraktarnoj bolesti liječe sa ciljem postizanja kompletne remisije. Odabir sistemske terapije zavisi od tolerancije na protokol spasa. Na primjer, ovim pacijentima se obično aplicira BV ili gemcitabin prije nego intenzivna kombinirana kemoterapija. Tretman se, zatim može nastaviti sa radijacijom, ako je moguće, a opet sa ciljem postizanja što boljeg odgovora, odnosno kompletne remisije **Alogenična transplanatcija matičnih stanica hematopoeze** je opcija liječenja kod pacijenata sa relapsom ili progresivnom bolesti nakon autologne transplantacije.

Pacijenti sa visoko rizičnom relapsirajućom/refraktarnom bolesti imaju benefit od terapije održavanja sa brentuximab vedotin /BV/ nakon transplantacije.

Imuno checkpoint inhibitori obećavaju kao terapija spasa za relapsirajući/ refraktorni HL.

- **PD-1 blokatori – blokatori programirane smrti** PD-L1 i PD-L2 /nivolumab, pembrolizumab /su monoklonalna antitijela koja nalaze mjesto u liječenju relapsirajućeg HL. U USA i Evropi nivolumab je odobren za liječenje pacijenata sa cHL koji su relapsirali ili progredirali nakon autologne transplantacije ili posttransplantacione terapije sa BV ili kod pacijenata koji nisu transplantabilni, a nisu odgovorili na BV.

Pembrolizumab je odobren u USA za pacijente sa refraktarnom bolesti ili onima koji su relapsirali nakon 2 ili više linija terapije.

- **CAR-T ćelijska terapija** — Anti-CD30 CAR-T ćelije (od 2×10^7 do 2×10^8 ćelija/m²) su ordinirane kod 32 pretretirana pacijenta sa Hodgkin lymphomom nakon tretmana sa jednim od tri različita protokola (22). Stepenn ukupnog odgovora je bio 72 % (uključujući 59 % potpunih remisija).

Praćenje Pacijenata: Nakon kompletiranja liječenja klasičnog Hodgkin limfoma, pacijenti koji su postigli kompletnu remisiju bolesti se kontroliraju svaka tri mjeseca prvih 2 godine, potom svakih 6 mjeseci. Praćenje podrazumjeva anamnezu i fizikalni pregled, i laboratorijske nalaze (kompletnu krvnu sliku sa diferencijalnom, sedimentaciju eritrocita, elektrolite, testove bubrežne i jetrene funkcije). Rutinsko praćenje sa PET/CT pacijenata koji su postigli kompletnu remisiju se ne preporučuje.

NODULARNO LIMFOCITNO PREDOMINANTNI HODGKIN LYMPHOM (NLPHL)

Nodularni limfocitno predominantni Hodgkin lymphom (NLPHL) je manje zastupljena kategorija Hodgkin lymphoma.

EPIDEMIOLOGIJA: NLPHL čini približno oko 5 % svih Hodgkin lymphoma (7). Incidenca u USA iznosi oko 8 do 9 slučajeva na 10,000,000 stanovnika godišnje, 75 % ovih pacijenata su muškarci, sa obzirom na životnu dob, pokazuje 2 pika. Jedan u dječijoj dobi i drugi u odrasloj dobi, srednja životna dob odraslih oboljelih od ovog tipa HL iznosi 30 do 40 godina.

PATOGENEZA: Maligne stanice u NLPHL se referišu kao limfocitno predominantne (LP), patolozi ih nazivaju ćelijama koje su varijanta limfo-histiocita. Nastaju iz transformiranih ćelija germinativnog centra B (GCB), o čemu svjedoči prisustvo rearanžmana produktivnog imunoglobulina (Ig) i somatske mutacije Ig gena. Rearanžment BCL6 se viđa u malom broju slučajeva. LP stanice se tipično nalaze unutar ekspanziranih B staničnih folikula koje su bogate folikularnim dendritskim stanicama i neobičnom populacijom CD4+/CD57+ T ćelija. EBV se rijetko detektira u NLPHL.

Karakterističan imunofenotip LP ćelija je značajan zbog razlikovanja NLPHL od cHL. LP ćelije pokazuju ekspresiju B ćelijskih antigena (CD19, CD20, CD22, CD79a), CD45, BCL6; bez ekspresije CD15 i rijetko ekspresije CD30 (23).

KLINIČKA SLIKA: Simptomi i znaci kojim se bolest prezentira su:

- **Limfadenopatija** – u 100 % pacijenata kao hronični, asimptomatski uvećani limfonodi iznad i/ili ispod dijafragme
- **Konstitucionalni (B) simptomi** – B simptomi su rijetko prisutni u vrijeme dijagnoze (6 do 15 %)
- **Organomegalija** – Organomegalija je rijetka, zahvaćenost slezene je u 8 % i jetre u 2 do 3 % slučajeva.
- **Koštana srž** – diseminacija u koštanu srž je rijetka (1 do 2 % slučajeva)

DIJAGNOZA: Dijagnoza NLPHL se zasniva na morfološkim i imunofenotipskim karakteristikama bioptiranog limfonoda.

STADIJ BOLESTI: Pacijenti po dijagnosticiranju ovog tipa HL trebaju biti evaluirani u smislu određivanja stadija bolesti, kliničke evaluacije, PET/CT, kao i kod klasičnog HL. Biopsija koštane srži nije rutinski obavezna, izuzev u slučajevima neobjašnjive citopenije ili sumnje na infiltraciju koštane srži.

TRETMAN: Odabir tretmana se zasniva na činjenici da je NLPHL oboljenje dobre prognoze bez obzira na stadij bolesti, tako da je cilj tretmana limitirati rizike akutne i dugoročne toksičnosti. Odabir tretmana treba bazirati na stadiju bolesti i prema riziko faktorima.

Non-bulky rani stadij NLPHL — Non-bulky rani stadij bolesti je velika prognostička kategorija koja broji više od polovine pacijenata sa NLPHL. To su pacijenti sa non bulky stadijem IA (tj.<10 cm) ili non bulky stadij IIA koji nemaju značajne bolešću uslovljene simptome i oni bez kompresivnog sindroma. Za ove pacijente se preporučuje iradijaciona terapija ili za selektirane pacijente samo praćenje, prije nego kemoimunoterapija ili kemoimunoterapija plus iradijacija.

Rezultati iradijacije su odlični sa >95 % petogodišnjim ukupnim preživljavanjem (24).

Bulky rani stadij NLPHL — Obuhvata ¼ pacijenata. To su pacijenti stadija I ili II koji imaju bulky bolest (≥ 10 cm), simptomatsku bolest ili prijeteci kompresivni sindrom. Nema konsenzusa o optimalnom tretmanu za ovu grupu pacijenata, ali većina sugeriše tretman sa kemoimunoterapijom ili iradijacijom prije nego sa kombiniranom kemoimunoterapijom i iradijacijom. Tretman samo sa rituximabom ili samo praćenje bez specifične terapije je prihvatljivo za pacijente koji ne mogu tolerisati agresivni tretman.

Protokoli koji se najčešće koriste su:

- R-CHOP (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, prednizon)
- R-COP (rituximab, cyclophosphamid, vincristin, prednizon)
- Bendamustin plus rituximab (BR)
- R-ABVD (rituximab, doxorubicin, bleomycin, viblastin, dacarbazin).

Uznapredovali NLPHL— Stadij III ili IV NLPHL čini manje od ¼ ovih pacijenata. Za ove pacijente postoji veliki broj terapijskih opcija i tretman treba podrediti težini simptoma.

- **Simptomatski pacijenti** – Preporučuje se kemoimunoterapija, jer osigurava povoljan odgovor kontrole bolesti i toksičnih komplikacija. Za one koji ne tolerišu ovu terapiju, opcije liječenja su samo sa rituximab terapijom ili rituximab plus iradijacija.
- **Asimptomatski ili minimalno simptomatski pacijenti** – Preporučuje se kemoimunoterapija, onoterapija sa rituximabom ili samo praćenje.
- **Hirurška resekcija** — je prihvatljiva opcija za za mlađe pacijente sa stadijem IA kod kojih je hirurški potpuno otklonjena masa.

PRAĆENJA PACIJENATA: Treba individualizirati prema stadiju bolesti, inicijalnom tretmanu, životnoj dobi i komorbiditetima.

Sugeriše se praćenje za sve pacijente prema sljedećoj shemi:

- svakih 3 do 6 mjeseci prve 2 godine
- svakih 6 do 12 mjeseci do 3-će godine godišnje barem 5 godina

Kontrole treba da obuhvataju anamnezu i fizikalni pregled, kompletnu krvnu sliku i biohemiju. Preporučuje se restaging sa PET/CT unutar 3 mjeseca od kompletiranja terapije. Kod pacijenata kod kojih PET pokazuje perzistentnu bolest, sugeriše se biopsija zbog moguće transformacije u agresivniji limfom. Asimptomatski pacijenti sa negativnom biopsijom trebaju biti observirani, dok oni sa pozitivnom biopsijom dalje liječeni.

RELAPSIRAJUĆA/REFRAKTORNA BOLEST: Mada je prognoza za pacijente sa NLPHL generalno odlična, mali broj pacijenata može doživjeti relaps originalne bolesti ili histološku transformaciju u difuzni velikostanični B lymphom.

- Za pacijente koji nisu odgovorili na inicijalni tretman ili su doživjeli relaps bolesti nakon tretmana ili tokom praćenja, preporučuje se ponoviti biopsiju, kao i za pacijente koji imaju B simptome.
- Tretman relapsirajuće/refrakterne bolesti se zasniva na nalazu biopsije, komorbiditetima, i ranijoj terapiji.
- Lokalizirani relaps – Iradijacija sa 30 do 36 Gy. Ako je relaps na mjestu ranije ozračenog područja, preporučuje se sistemska terapija.
- Proširena bolest – Rituximab sa kemoterapijom ili monoterapija sa rituximabom. Iradijacija može biti dodana za simptomatsko mjesto.

B VELIKOSTANIČNI LIMFOM

Josip Petrović³

³ SKB Mostar

PRVA LINIJA TERAPIJE

1. OGRANIČENA BOLEST

4 ciklusa R-CHOP (uz PET-CT nakon 3 ciklusa)

U slučaju interim PET pozitivnosti dati još 3 ciklusa R-CHOP, pa ponovno PET-CT

2. PROŠIRENA BOLEST

Niskorizični (IPI i aaIPI do 1) : 6x CHOP + 8xR

Visokorizični (IPI, aaIPI 2 i više): R-pola-CHP

Ukoliko polatuzumab nije dostupan, onda 4x R-CHOEP14 + 2x R-CHOP ili DA-R-EPOCH

Za PET pozitivnu masu nakon terapije ISRT, potom za 3 mjeseca ponovno PET

Za bulky bolest ili veliku ektranodalnu masu: ISRT (i ako je PET neg)

Za double ili triple hit limfome u slučaju visokog rizika: R-DA-EPOCH (bez auto TKS)

DRUGA LINIJA TERAPIJE

Pacijenti podobni za agresivno liječenje:

CAR-T (prvi izbor za relapse unutar godinu dana)

AutoTKS (predhodno DHAP, ICE ili GDP)

Pacijenti nepodobni za agresivno liječenje:

R-polatuzumab-bendamustin

R-lenalidomid

Tafasitamab-lenalidomid

Epcoritamab ili glofitamab
CCEP

KASNIJE LINIJE TERAPIJE

U bolesnika s kemoosjetljivom bolešću mlađim od 65g i dobrog općeg stanja razmotriti alloTKS

SPECIFIČNE PREPORUKE

Profilaksa širenja u CNS

Indicirana kod: CNS-IPI 4-6, 3 ili više ekstrapodalne lokacije, urogenitalni trakt, intravaskularni, HIV+, srce

Razmotriti kod: limfomska masa blizu CNS, zahvaćen Waldeyerov prsten, dojka

MTX 3000mg/m² na 4h (može se dati uz CHOP ili samostalno)

HAIRY CELL LEUKEMIA

Marina Skurić- Tomić¹

¹ KCUS

Definicija

Hairy cell leukemia je rijetka , hronična B ćelijska limfoproliferativna neoplazma. Javlja se u približno 2% svih adultnih leukemija. Pacijenti se obično prezentuju sa pancitopenijom, splenomegalijom i tipičnim vlasastim ćelijama u perifernoj krvi, koštanoj srži i slezeni. Obično se javlja u srednjoj životnoj dobi, češća je u muškaraca nego u žena.

Većina pacijenta zahtijeva terapiju radi korekcije anemije, infekcije , krvarenja ili bolno uvećane slezene. Kriteriji za uključivanje terapije

Signifikatna citopenija (HGB<110gr/l, Tr <100 x10⁹/l, neu <1.50 x10⁹/l

Simptomatska splenomegalija

Konstitucionalni simptomi

Recidivirajuće infekcije

Dio pacijenta koji su asiptomatski i sa minimalnom citopenijom može se pratiti kao i kod CLL – watch and wait.

Dijagnostika

Dijagnoza se postavlja na osnovu biopsije kosti sa imunofenotipizacijom koštane srži uz pozitivan citogenetski test BRAF V600E–mutacija.

KKS, DKS, DKS optička , minerali, urea, šuk, kreatinin, bil, AST, ALT, CK, LDH, imunofenotipizacija koštane srži , biopsija kosti, citogenetika -BRAF V600E mutacija.

- Potrebno je uraditi hepatitis B, C markere.
- Ultrazvuk abdomena, male zdjelice i periferenih limfonoda.
- Žene u fertilnoj dobi prije specifičnog tretmana trebaju uraditi test na trudnoću

Tokom terapije neophodna antimikrobna profilaksa (često i duže) ,primijena neživih vakcina, te iradiranih pripravaka krvi za pacijente tretirane purinskim analogima

TERAPIJA :

Prva linija terapije su purinski analogi : Kladrinin i Pentostatin.

Cladribin 0,1mg/kg 1-7 dan iv kontinuirana infuzija

Cladribin 0,14 mg/kg 1-5 dan iv 2h

Cladribin 0, 14 mg/ kg TT sc 1-5 dana.

Cladribin 0,12-0,15mg /kg TT iv 1,dan jednom sedmično kroz 6 sedmica.

Cladribin ima prednost jer se daje jedan ciklus hemoterapije, u slučaju parcijalnog odgovora može se dati i II ciklus ali nakon 6 mjeseci (sa ili bez Rituximaba)

Pentostatin 4 mg /m² iv na dan 1 , ponavlja se svakih 14 dana do postizanja kompletne remisije bolesti (moguće dodati još dva ciklusa konsolidacije).

Rituximab 375mg/m² iv jednom sedmično 4 -8 ciklusa kao monoterapija.

Rituximab se može kombinovati sa Cladribinom, Bendamustinom , Fludarabinom, Venetoclaxom.

Interferon alfa 3x 10/6 U /d sc tri puta sedmično , evaluacija nakon 2 mjeseca (terapija izbora u trudnoći) .

Splenektomija u strogo biranim pacijentima (izrazito uvećanje, bol infarkcije , ruptura slezene ili zaostala pancitopenija radi splenične sekvestracije nakon što su primijenjeni ostali tretmani , u trudnoći)

Relaps bolesti

Nakon 24 mjeseca (12-18 mjeseci ESMO) mogu se ponoviti purinski analozi (Cladribin, Pentostatin uz asociranje Rituximaba).

Relaps bolesti ranije od navedenog indicirana primijena BRAF inhibitora VEMURAFENIB sa ili bez Rituximaba, DABRAFENIB,

Venetoclax sa ili bez Rituximaba

Rituximab Fludarabin

Ibrutinib (BTK inhibitor) 420mg x1 per os

Moxetumomab pasudotox anti CD22

Dabrafenib sa trametinib (Inhibitor MEK)

ALLO SCT

Praćenje nakon terapije :

KKS, DKS, DKS optička , praćenje veličine slezene, biopsija kosti uz imunofenotipizaciju koštane srži te BRAF negativnom mutacijom se dokazuje remisija bolesti.

MULTIPLI MIJELOM

Lejla Ibričević Balić¹, Haris Šahović², Zlata Šabić¹

¹ KCUS

² UKC Tuzla

Multipli mijelom je maligni tumor plazma stanica, a spada u plazmastične diskrazije-malignitete. Nastaje od maligne transformacije kasnog stadija sazrijevanja B stanica zvanih plazmociti. Najraniji genetski događaj koji prethodi je nepravilno prebacivanje partner onkogeno u imunoglobulin teškog lanaca (IgH). 59% mijeloma sadrže jednu IgH translokaciju .

U plazmastične diskrazije spadaju:

- MGUS- monoklonalna gamapatija
- „Smoldering“ mijelom
- Simptomatski multipli mijelom
- Solitarni osealni simptomatski
- Ekstraosealni plazmocitom
- Plasma cell leukemija

KRITERIJI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZA PLAZMA-STANIČNIH DISKRAZIJA:

CRAB kriteriji za dijagnozu multiplog mijeloma:

1. Hiperkalcemija
2. Renalna insuficijencija
3. Anemijski sindrom
4. Koštane lezije

Kriteriji po IMWG-u International myeloma work group/International myeloma foundation, revidirani kriteriji:

Po revidiranim kriterijima, za dijagnozu MM-a je potreban jedan od 3 kriterija-markera MDE (myeloma defining event), uz CRAB kriterije. Ako je prisutan jedan od 3 kriterija MDE, bez

obzira na prisustvo ili odsustvo CRAB kriterija, smatra se dovoljnim za dijagnozu Multiplog mijeloma. Svaki od ovih markera je dokazano u 2 ili više neovisnih studija da su povezani sa više od 80% viši rizik da se razvije oštećenje ciljnih organa tokom 2 godine.

Nova definicija multiplog mijeloma:

Prisutna klonalna proliferacija plazma stanica > (više od 10%) u košanoj srži ili patohistološki dokazani koštani ili extramedularni plazmocitom i **jedan ili više od CRAB kriterija ili MDE-biomarkeri plazmocitne diskrazije:**

- 1. Oštećenje ciljnog organa što se može povezati sa prisutnom plazma staničnom neoplazmom; na primjer:
 - - hiperkalcemija: serumski kalcij >0.25 mmol/L (>1mg/dL) više od gornje referentne granice ili >2.75 mmol/L (>11mg/dL)
 - - renalna insuficijencija: kreatinin klirens <40 mL/min ili serumski kreatinin >177mol/L (>2mg/dL)
 - - Anemija: hemoglobin niži za >20g/L od referentnog raspona ili hemoglobin <100g/L
 - - Koštane lezije: jedna ili više osteolitičkih lezija na skeletnoj radiografiji, CT-u, ili PET/CT-u. Ako koštana srži sadrži manje od <10% klonalnih plazma stanica, potrebno je dokazati više od jedne osteolitičke lezije da bi se razlikovao multipli mijelom od solitarnog plazmocitoma sa minimalnom koštanom infiltracijom.
- 2. Jedan ili više od navedenih biomarkera plazmocitne diskrazije MDE:
 - - 60% ili više klonalnih plazma stanica u košanoj srži
 - - Povećan odnos serumskih lakih lanaca 100 ili više, uključujući i apsolutni nivo lakih lanaca barem 100 mg/L (kappa ili lambda da je iznad gornje granica, dok je drugi ispod referelnog nivoa)
 - - Više od jedne lezije detektovanena MRI-u u promjeru minimalno 5 mm ili više

Pretrage za dijagnostiku multiplog mijeloma:

1. Rutinske pretrage :

- Kompletna krvna slika, diferencijalna krvna slika, optička diferencijalna krvna slika
- Biohemijske pretrage uključujući serumski kalcij, kreatini i LDH , beta2mikroglobulin
- Elektroforeza i imunofiksacija serumskih proteina,

- Nefalometrijsko određivanje imunoglobulina
- Urin, Bence Jonce protein u urinu- 24h urin – proteinurija, elektroforeza i imunofiksacija proteina u urinu
- Nivo M-komponente i albuminurija – u urinu

2. Pretrage koštane srži: aspirat koštane srži, mijelogram, protočna citometrija, citogenetska analiza uključujući fluorescent in situ hibridizaciju (FISH)

3. Radiološke pretrage:

- RTG skeleta , low-dose whole-body CT (LDWBCT) ili MRI u rutinskoj pre-terapijskoj obradi za smoldering multipli myelom (SMM) i solitarni plasmocitom.
- PET-CT, LDWBCT, ili MRI cijelog tijela ili kičmenog stuba kod pacijenata sa sumnjom na smoldering myelom, ovisno o dostupnosti radioloških pretraga u medicinskom centru.

CITOGENETSKE MUTACIJE ZA MM:

FISH :

1. IgH rearanžman- u slučaju pozitivnosti testirati za t(4;14), t(14;16)
2. Del 17p
3. Del1p;+1q21
4. 1 q amplifikacija

ISS International staging system za multipli mijelom

Stadij- riziko grupa	Kriterij
I - niski rizik	Beta2mikroglobulin <3.5 g/L i Albumin >35 g/dL
II – srednji rizik	Beta2mikroglobulin <3.5g/L i albumin <35g/dL Ili Beta2mikroglobulin 3.5-5.5g/L bez obzira na vrijednosti albumina

III – visoki rizik	Beta2mikroglobulin >5.5g/L
--------------------	----------------------------

Prognostički za bolesnike sa multiplim mijelomom, u III kliničkom stadiju bolesnici imaju najlošiju prognozu i preživljenje do 2 godine.

R ISS

stadij	kriterij
I	Sβ2M < 3.5 Serum albumin ≥ 3.5 (HA) Standard-risk hromozomske abnormalnosti Normalan LDH
II	Ne zadovoljava R-ISS stadij I or III
III	Sβ2M ≥ 5.5 mg/L High-risk HA ili povišen LDH i/ili FISH

R ISS uključuje sljedeće analize:

Homozomske abnormalnosti HA	Standarni rizik	Visoki rizik
del 17p	-	+
t(4;14)	-	+
t(14;16)	-	+

mSMART prognostički profil bolesnika viskog, umjerenog i standardnog rizika:

Visoki rizik	Srednji rizik	Standardni rizik
Del 17p	t (4;14)	Svi ostali bolesnici uključujući hiperdiplidni kariotip i /ili t (11;14), t(6;14)
t(14;16)	Del13q konvencijonalnom citogenetikom Hipodiploidni kariotip	

t(14;20)		
GEP visokorizični profil	Plasma cell labeling Index >3	

mSMART klasifikacija

MM visokog rizika	MM standardnog rizika
Visokorizične abnormalnosti t(4;14) t(14;16) t(14;20) del 17p p53 mutation amplifikacija 1q R- ISS stadij 3 Visoki indeks udvajanja plazmocita Visoki rizik GEP profil	Druge genetske abnormalnosti uključujući Trisomie t(11;14) t(6;14)
Double hit multipli mijelom: udružene 2 visokorizične mutacije/abnormalnosti Truple hit MM: udružene 3 visokorizične abnormalnosti	

High-Risk Standard-Riska aTrisomies may ameliorate prognostički značaj t(11;14) može biti povezana sa plasma cell leukemijom

Liječenje multiplog mijeloma:

Liječenje ovisi o dobi bolesnika, opštem stanju, incijalnim prognostičkim kriterijima i prisutnim komorbiditetima, koji mogu limitirati terapije.

Terapijski modalitet se određuje incijalno na osnovu procjene da li je pacijent kandidat za autolognu transplantaciju matičnih stanica hematopoeze ili nije.

Ako pacijent nije kandidat za auto PBSCT : na temelju dobi, performans statusa po ECOG /Karnofsky kriterija i komorbiditeta. Dalje liječenje je konvencionalnom terapijom po protkolu MP (melfalan, pronizon), MPT (melfalan, talidomid, pronizon), VMP (bortezomib, melfalan, pronizon), CTD (ciklofosamid, talidomid, pronizon), VD (bortezomib/dexa) ili drugi ili kliničko istraživanje/studija.

Potencijalni kandidati za auto PBSCT: uvoda terapija bez alkilirajućih agensa 2-4 ciklusa , mobilizacija- autologna transpl. Jedna ili dvije, ovisno o kriterijima.

Za kandidate za auto PBSCT:

Uvodna terapija

Transplantacija autolognih matičnih stanica

Dvostruka (tandem) transplantacija autolognih matičnih stanica

Terapija konsolidacije i održavanja

Terapija refraktornog mijeloma i mijeloma u relapsu
 Transplantacija alogених матичних станіца
 Terapija koštane bolesti u mijelomu
 Terapija komplikacija

Smjernice za liječenja MM

Kod kandidata za auto PBSCT

Uvodna terapija kojim se postiže kompletna remisija (CR) ili vrlo dobra parcijalna remisija bolesti (very good partial response – GPR), potom mobilizacija za prikuljanje matičnih stanica za auto PBSCT, zatim auto PBSCT single ili double.

Nakon auto PBSCT se ordinira terapija održavanja, koja može uključivati terapiju : konsolidacije, održavanja uz bifosfonate.

Lijekovi koji se koriste za liječenje plazma-staničnih diskrazija: inhibitori proteazoma – bortezomib, ixazomib, karfilzomib, imunomodulatori (IMiDs)-lenalidomid, pomalidomid, talidomid, kortikosteroidi, histon deacetilaza inhibitori (HDAC)-parabinstat, antitijela - daratumumab, isatuximab, elotuzumab, citostatici i nove terapije: (CAR) T-cell terapija – imunoterapija.

Protokoli: VRD (bortezomib, lenalidomid, dexamethason), VCD (bortezomib, ciklofosamid, dexamethason), VD (bortezomib, dexamethason), CTD (ciklofosamid, talidomid, dexamethason), CD (ciklofosamid, dexamethason) ukupno 4-6 ciklusa terapije uz evaluaciju radi mobilizacije, uz bifosfonate. U slučaju da se ne postigne CR, PR niti VGPR provodi se liječenje drugom linijom terapije.

Mobilizacija se provodi po protokolu HD Cyclophosphamid uz G-CSF, a kod loših mobilizatora se koristi i plerixafor.

Protokoli	lijekovi
VRD	Bortezomib, lenalidomid, dexamethason
VCD	Bortezomib, cyclo, dexamethason
VD	Bortezomib, dexamethason
VTD	Bortezomib, talidomid, dexamethason
CTD	Cyclo, talidomid, dexamethason
CRD	Cyclo, lenalidomid, dexamethason
carRD	Karfilzomib, lenalidomid, dexamethason
carCD	Karfilzomib, Cyclophosphamide, Dexamethason
ixazomibRD	Ixazomib, lenalidomid, dexamethason
PAD	Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethason

	Daratumumab, Bortezomib, Thalidomide, Dexa
	Daratumumab, carfilzomib, Lenalidomide, Dexa
	Daratumumab, Cyclo, Bortezomib, Dexa

Prva/jedna auto PBSCT se provodi 4-6 sedmica nakon kolekcije matičnih stanica. Kondicioniranje je po protkolu HD Melfalan u dozi korigovanoj za renalnu funkciju (melfalan 200mg/m² ; ili 140mg/m² za renalnu insuficijenciju).

Tandem/double auto PBSCT se provodi 3-6 mjeseci nakon prve auto PBSCT kod kandidata za double auto PBSCT kojima je konzilijarno dogovoreno kao high risk pacijenti.

Terapija konsolidacije postignute CR/VGPR 1 se provodi nakon auto PBSCT sa sljedećim lijekovima: lenalidomid u održavajućoj dozi, bortezomib, ili VRD, VD, ili LD 2-4 ciklusa. Nakon konsolidacije se nastavlja liječenja terapijom održavanja : mono bortezomib ili lenalidomid. Terapija održavanja se provodi 2-3 godine nakon auto PBSCT- uz kontinuirano praćenje kolničkog statusa, biohumoralnih parametara te promjena smjernica.

Kandidati za double/tandem transplantacija su:

1. incijalno definisni kao „high risk“ pacijenti radi R ISS skora (cotoenetske mutacije: del17, t(4;14), t(14;16) , povišen LDH, extramedularna bolest)
2. koji nakon prve linije terapije nisu postigli CR ili VGPR, te je postignuta CR/VGPR nakon druge linije terapije
3. pacijenti kod kojih se nakon prve auto nije postigla CR

Preporuke za održavajuću terapiju: Bortezomib, Lenalidomide, Thalidomide, alterantivni pristup: interferon, steroidi

Terapija bolesnika koji nisu kandidati za auto PBSCT:

Protokoli za stariju životu dob, „loš“ performans status, terminalna renalna isuficijencija za hemodijalizu, te komorbiditeti koji isključuju transplantaciju kao teraijski modalitet:

1. VD (bortezomib, dexa)
2. VCD- bortezomib, ciklofosamid, dexa)
3. RD, (lenalidomid , dexa)
4. MD (melfalan, dexa)
5. MP (melfalan, pronizon)
6. VMD (bortezomib, melfalan, dexa)
7. Daratumumab, lenalidomid, dexa
8. Karfilzomib, lenalidomid, dexa

9. Ixazomib, lenalidomid, dextameton

10. ili kliničke studije

Uz navednu terapiju bifosfonati.

Evaluacija nakon 4-6 ciklusa, produženje terapije ako se postigne VGPR ili stabilna bolest (stable disease – SD). Liječenje se može provoditi uz odgovarajući monitoring, ukupno 8 -12 ciklusa terapije. Terapija održavanja se provodi do 2 godine , u bifosfonate ili monoterapija svakih 2-3 mjeseca.

LIJEČENJE PACIJENATA DRUGOM LINIJOM TERAPIJE – refrakterni na prvu liniju terapije ili u prvom relapsu

Kod bolesnika koji su osjetljivi na lenalidomid:

1. Pacijenti koji su liječeni auto PBSCT kao srednji rizik uz terapiju konsolidacije, potom održavanja : aplicirati protokol koji sadrži lenalidomid

VRD	bor, len, dexta
Dara/len/dexta	daratumumab/ len/dexta
ixazomib/len/dexta IRD	ixazomib, lenalidomid, dexametazon
KRD	karfilzomib, len, n
DaraVD	daratumumab, bortezomib, dexta

Potom druga auto PBSCT

Kod bolesnika koji se refrakterni na lenalidomid

KD	karfilzomib, deksametazon
DVD	daratumumab, bortezomib, deksametazon
Benadmustin, bortezomib, dexta	

Kod bolesnika koji nisu liječeni lenalidomidom u prvoj liniji terapije

DRd	Daratumumab, len, dexta
IRd	Ixazomib, lenalidomid, dexta
KRd	Karfilzomib, len, dexta

LIJEČENJE PACIJENATA U DRUGOM RELAPSU

Bolenici koji su refrakterni na lenalidomid :

Protokolu koji uključuju ixazomib, daratumumab, pomalidomid,

KD	Karfilzomib, dexta
DVD	Daratumumab, bortezomib, dexta
VMP	Bortezomib, melfalan, prnizon
Daratumumab Kd	Daratumumab, karfilzomib, dexta

Bolesnici refrakterni na lenalidomid i bortezomib:
protokoli koji uključuju ixazomib, daratumumab, karfilzomib,

Bolesnici osjetljivi na lenalidomid : protokoli koji uključuju daratumumab, lenalidomid, ixazomib i karfilzomib,

DRD	Daratumumab, len, dexta
IRD	Ixazomib, len, dexta
KRD	Karfilzomib, len, dexta

LIJEČENJE PACIJENATA U TREĆEM RELAPSU I PROGRESIJI BOLESTI

Protokoli koji sadrže pomalidomid, bortezomib, ciklofosfamid, melfalan, ksametazon (Pd); pomalidomid, deksametazon, ciklofosfamid (PCd); pomalidomid, bortezomib, deksametazon (PVD) (IA). 2. Valjana opcija za liječenje može biti i jedne od terapijskih opcija navedenih za liječenje 1. relapsa, a koju bolesnik do sada nije primao. Odabir ovisi o ordinirajućem hematologu, karakteristikama bolesnika i bolesti (refraktornost na pojedine lijekove/protokole) te odabiru bolesnika.

Klinička ispitivanja	
Salvage protokoli	
PD	pomalidomid, dexta
Pomalidomid CD,	pomalidomid, ciklofosfamid, dexta
PVD	pomalidomid, bortezomib, dexta
panabinostat	

Kod bolesnika u kasnom relapsu (>3 prethodne terapije): Bendamustine, Bendamustine/Bortezomib/Dexamethasone, Bendamustine/Carfilzomib/Dexamethasone, Bendamustine/Lenalidomide/Dexamethasone, HD Cyclophosphamide.

Nakon najmanje 4 prethodne terapije , uključujući anti-CD38 monoklono antitijelo, inhibitore proteosoma i imunomodulatore **/car T cell/**:

- idecabtagene vicleucel
- Ciltacabtagene autoleucel
- Teclistamab – cqv
- Belantamab mafodotin – blmf

Nakon najmanje 4 prethodne terapije i gdje je bolest refrakтерна na najmanje dva IP, najmanje dva IM lijeka i anti CD38 monoklono antitijelo: Selinexor/dexamethasone

Preporuke za ordiniranje bifosfonata:

- Pamdronat/Zolendroična kiselina
- Primjena bifosfonata per os
- Preferisana gužina davanja: 2 godine ili 1 godinu u slučaju sprovedene autoSCT
- Davanje bifosfonata nakon 2 godine-izbor ordinirajućeg ljekara (aktivnost koštanih lezija)

LIJEČENJE IRADIJACIJOM:

Iradijacija koštanih lezija se provodi na Klinici za onkologiju i radioterapiju.

Dogovor o iradijacionoj terapiji se provodi na Konziliju Klinike uz prisustvo radio-terapeuta spec.onkologije.

IMUNOTERAPIJA:

Trenutni imunoterapijski dosezi obuhvaćaju nekoliko modaliteta terapije, koje dijelimo u tri velike skupine:

- 1) adjuvantna, „booster“ imunoterapija – lijekovi koji ukidaju imunoparezu posredovanu tumorom, npr. imunomodulatori (IMiDs, od engl. immunomodulators) i inhibitori imunoloških kontrolnih točaka (ICIs, od engl. immune checkpoint inhibitors);
- 2) pasivna imunoterapija – lijekovi koji selektivno prepoznaju maligne klonove, npr. monoklonska protutijela (MoAbs, od engl. monoclonal antibodies);
- 3) aktivna imunoterapija – lijekovi koji aktiviraju imunološke stanice da same prepoznaju tumor, npr. tumorska cjepiva, terapija limfocitima koji infiltriraju koštanu srž (MILs, od engl. marrow infiltrating lymphocytes), T-stanična terapija modificiranim T-staničnim receptorima (TCR-T, od engl. T-cell receptor-engineered T-cell 16 therapy), T-stanična terapija kimeričnim antigenskim receptorima (CAR-T, od engl. chimeric antigen receptor T-cell therapy).

Razlikujemo monoklonska i poliklonska protutijela. Poliklonska protutijela su osnova imunološkog odgovora in vivo, gdje se pri izlaganju antigenu iz različitih B-limfocita stvaraju velike

količine protutijela specifičnih za različite epitope. Monoklonska protutijela pak nastaju iz jednog B-staničnog klona te se sva vežu za isti epitop

Za liječenje multiplog mijeloma trenutno su odobrena dva monoklonska protutijela, **daratumumab (Darzalex®)** i **elotuzumab (Empliciti®)**.

Indikacije su inicijalno su bile usmjerene na relapsne i refraktorne oblike bolesti, no u zadnje vrijeme uočava se korist njihovog ranijeg uključivanja u terapiju, za novodijagnosticirane multiple mijelome.

Terapijske indikacije za korištenje daratumumaba (62) i elotuzumaba u liječenju multiplog mijeloma (EMA, 2016.) Darzalex® Empliciti®

- kod pacijenata s novodijagnosticiranim MM koji nisu podobni za ATKMS, u kombinaciji s bortezomibom, melfalanom i prenizonom (VMP)
- u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, nakon barem jedne primljene linije antimijelomske terapije
- kao monoterapija ukoliko je bolest refraktorna na inhibitore proteasoma i imunomodulatore, odnosno ukoliko se nakon njihove primjene dogodio relaps
 - u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom (DRd) ili bortezomibom i deksametazonom (DVd) za pacijente koji su prethodno primili barem jednu antimijelomsku terapiju

Kriterijumi odgovora na terapiju:

Molekularna CR	negativan PCR
Imunofenotipska CR	CR+ bez prisustva klonalnih plazma ćelija na 1 milion ćelija
sCR	CR+ uredan odnos slobodnih lakih lanaca i odsustvo klonalnih plazma ćelija u koštanoj srži
CR	negativan nalaz imunofiksacije uz <5% plazma ćelija u koštanoj srži
VGPR	monoklonalni protein detektibilan samo metodom imunofiksacije uz uredan nalaz elektroforeze
PR	redukcija monoklonalnog proteina za >50% ili >50% smanjenje odnosa lakih lanaca ili >50% redukcije plazma ćelija
SD, stabilna bolest	ne ispunjava kriterije za PR, VGPR, CR niti za progresiju bolesti.

FOLIKULARNI LIMFOM

Aida Dizdarević Rekić¹

¹ KCUS

Ograničeni oblik bolesti (CS I/II)

FLIPI 0-2: ISRT (Involved Side Radio Therapy) 24-30Gy

FLIPI >2: kao proširena bolest + ISRT

Prošireni oblik bolesti (CS III/IV)

Prva linija terapije:

Asimptomatski pacijent: promatranje do progresije (watch and wait)

Simptomatski pacijent:

1.R-bendamustin (ili O-bendamustin)

2.R-CHOP (ili O-CHOP)

3.R-COP (ili O-COP)

Nakon završetka imuno-kemoterapije terapija održavanja rituximabom (svaka 2mjeseca) ili obinu

tuzumabom (svaka 2 mjeseca) kroz 2 godine (u slučaju postizanja najmanje parcijalne remisije);

Druga linija terapije:

Predhodno je preporučena ponovna PHD evaluacija radi procjene eventualne progresije u agresivni limfom;

Asimptomatski pacijent s malom tumorskom masom: Promatranje do progresije (watch and wait);

Simptomatski pacijent:

Primijeniti neprimijenjeni protokol za prvu liniju terapije,

Rituximab se može ponovno ordinirati ukoliko relaps nije nastupio unutar 6 mjeseci;

Ukoliko je pacijent R rezistentan primijeniti obinutuzumab u kombinaciji s kemoterapijom uz održavanje obinutuzumabom na 2 mjeseca kroz 2 godine.

R-Lenalidomid + održavanje lenalidomidom (osobito za pacijente s kratkom remisijom);

Protokoli bazirani na fludarabinu, cisplatini i alkilirajućim agensima;

Nakon postizanja najmanje parcijalne remisije za fit pacijente do 65g AutoSCT (autologna transplantacija krvotvornih matičnih stanica)

Treća linija terapije:

Primijeniti protokole koji ranije nisu korišteni

Inhibitori malih molekula 1. PI3K inhibitori (Idelalisib, copanlisib)

2. EZH2 inhibitori (Tazematostat)

3. CAR T cell terapija

Bispecifična protutijela: mosenutuzumab

CAR-T terapija

AlloSCT (alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica)

MANTLE CELL LYMPHOMA

Aida Medanhodžić¹, Emira Kapisazović¹

¹ KCUS

MCL je zloćudni tumor malih do srednje velikih ćelija B imunofenotipa , koje izgledaju poput centrocita . Na MCL otpada oko 6 % svih slučajeva NHL Incidenca je 1-2 / 100000

Dijagnoza

Dijagnoza bolesti se zasniva na biopsiji limfonoda . U rijetkim slučajevima sa leukemijskom manifestacijom , biopsijom koštane srži može se utvrditi dijagnoza .

Tumorske ćelije izražavaju imunofenotip CD5 , FMC7 , CD 43 , BCL2 i Ciklin D1, vrlo su pozitivne na IgM , dok su na CD 10, CD 23 i BCL 6 negativne .U rijetkim slučajevima ako je Cyclin D1 negativan, detekcija SOX 11 može pomoći da se postavi dijagnoza .

U većini slučajeva nalazi se t (11, 14) (q13 i q32) koja dovodi do povećane ekspresije ciklina D1, vremenom se razvijaju dodatne genetske promjene kao mutacija p 53 .

Najveći procenat tumorskih ćelija imaju klasičnu morfologiju manjih do srednje velikih ćelija sa nepravilnim jedrima . Maligni limfociti mogu imati spektar morfoloških varijanti ,poput hronične limfatične leukemije , poput marginal zone , pleomorfne i blastoidne ćelije.

Po WHO klasifikaciji , leukemijski tip koji nije nodalni , ima obično indolentni oblik bolesti

Staging bolesti

1 CT vrata , grudnog koša , abdomena i male zdjelice

2. Biopsija koštane srži

3. PET CT

4. Gastrointestinalna endoskopija , kod pacijenata sa simptomima

5. CNS infiltracija - lumbalna punkcija kod visokorizičnih pacijenata (blastoidna varijanta , povišen LDH , neurološki simptomi, loš performans status)

6. KKS, LDH; ac uricum, HIV , hepatitis markeri

7. Evaluacija KI 67 (ćelijski proliferacijski antigen) najviše prihvaćen metod da evaluira ćelijsku proliferaciju i najveći ustanovljeni biološki risk faktor za MCL

MCL international Prognostic index –MIPI

Bodovi	Dob	ECOG	LDH	Leukociti x 10 ⁹
0	manje od 50	0-1	manje od 0,67	manje od 6,7
1	50-59	–	0,67-0,99	6700 -9999
2	60-69	2-4	1000-1,49	10000-14999
3	iznad 70 g		veći od 1,5 000	veći od 15000

Nepovoljni prognostički činioci visok MIPI , dob, LDH, leukociti, opće stanje te 30-60 % tumorskih ćelija pozitivnih na KI 67

Leukemijski Ne nodalni subtip MCL

Najveći broj pacijenata ima agresivni klinički tok bolesti. Indolentni tok bolesti karakteriše leukemijska ne modalna prezentacija sa infiltracijom koštane srži i splenomegalijom.

Konvencionalni MCL (SOX 11 pozitivan) sa niskim KI 67 manje od 10 % imaju tendenciju za indolentnu bolest Dodatne TP53 mutacije mogu uzrokovati agresivniji klinički tok .

Preporuka za indolentni tok bolesti „ watch ant wait „

LIJEČENJE MANTLE CELL LYMPHOMA

Stadij I–II sa velikom tumorskom masom i lošim prognostičkim pokazateljima , sistemska terapija je indicirana , konsolidacija RT ovisno o tumorskoj lokaciji

Stadij III – IV

Terapijski pristup se bazira na kliničkim rizikofaktorima , simptomima i pacijentovim karakteristikama .

I linija mlađi od 65 godina

Prva linija liječenja bolesnika koji su kandidati za ATKS , treba sadržati Rituximab i visoke doze Citarabina.

Evropa -6 ciklusa alternirajućeg protokola

6X R CHOP / R DHAP , u SAD R Hyper CVAD

Ako se postigne najmanje PR bez infiltracije koštane srži , prikupiti matične ćelije hematopoeze i učiniti ATKS + 2 R (ukupno 8)

Ako je PR -terapija održavanja Rituximabom svaka 2 mjeseca , tokom najmanje 3 godine, optimalno do progresije

U pacijenata sa pozitivnim Hepatitisom B profilaktička antiviralna terapija

I linija stariji od 65 godina

6x R CHOP

Alternativa

6x BR (BENDAMUSTIN , Rituximab)

Alternativa za rizične pacijente , blastoidna morfologija i visok Ki 67

4x R BAC , (Dexamethason 40 mg , Bendamustin 70 mg / 30 min 1do 2 dan , Citarabin 800 mg / m² 2 h , 2 h nakon početka Bendamustina 1-3 dan

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

6x R CHOP / R HD ARA C .

Ako je PR –Terapija održavanja R svaka 2 mjeseca najmanje 3 godine

Mladji od 65 godina - 6 x RCHOP / R DHAP alternativa R BAC

60-70 g – 4-6x R BAC

I Linija stariji od 70 godina nepodesni za transplantaciju

6x BR , 4x R BAC , Lenalidomid R

Ako se postigne PR terapija održavanja Rituximabom svaka 2 mjeseca 3 godine

Razmotriti iradijaciju regija sa inicijalno velikom Tu masom i onih koje prije ATKS nisu bile u KR .

2 LINIJA LIJEČENJA

U ranom relapsu manje od 12-24 mjeseca

4x R BAC

Alternative

U slučajevima ranog relapsa ili refrakterne bolesti , novi ciljani postupni se primjenjuju

IBRUTINIBOM se postižu visoki terapijski odgovori , i u nekim slučajevima dugotrajna remisija . , dok rani relapsi pokazuju agresivne karakteristike. Kada postoje kontraindikacije za Ibrutinib terapiju , djelomično zbog visokog rizika od krvarenja , primjenjuje se Lenalidomid u kombinaciji sa Rituximabom .

Temsirolimus i Bortezomib pokazuju takodje efikasnost

Mladji od 65 g koji nisu u I liniji liječeni 4x R DHAP

Stariji od 65 g Ibrutinib + Rituximab ,

za one koji nisu u I liniji liječeni 6x BR (Bendamustin , Rituximab)

Ako je PR , a bolesnik progredira tokom terapije održavanja R razmotriti održavanje talidomidom i lenalidomidom

KASNIJE LINIJE LIJEČENJA

Dug odgovor - ponoviti prethodni protokol

Rani relaps Ibrutinib + Rituximab,

Ili Lenalidomid + Rituximab

Alternative FC , Talidomid , Bortezomib , i Venetoklaks , CAR T

Mlađi od 65 g u relapsu nakon ATKS razmotriti alo TKS

WALDENSTRÖM MAKROGLOBULINEMIJA

Meliha Vila¹, Melina Drljo¹

¹ KCUS

Definicija

- Waldenstrom makroglobulinemija (WM) je limfoproliferativna maligna bolest, karakteristika indolentnog limfoma sa monoklonskom IgM gamapatijom.

Incidencija i epidemiologija

- WM je rijetka bolest, 1%-2% NHL.
- Incidenca je 3,4 na milijun među muškom i 1,7 na milijun među ženskom populacijom u SAD, odnosno 7,3 i 4,2 u europskoj populaciji.
- Prevalencija WM je veća među bijelcima nego među Afroamerikancima
- WM je bolest starijih osoba, s medijanom 63-75 g.
- Obiteljska predispozicija

Dijagnoza

- Histopatološka potvrda infiltracije koštane srži (BM) limfoplazmocitnim stanicama i detekcija bilo koje količine proteina monoklonskog imunoglobulina M (IgM), potvrđeno imunofiksacijom. Populaciju klonskih limfoplazmocitnih stanica u BM treba potvrditi imunofenotipskim analizama koje pokazuju ekspresiju CD19, CD20, CD22 i CD79a na limfocitnoj, kao i CD38 na plazmocitnoj komponenti.
- Protočna citometrija - nakupljanje B stanica pozitivnih na izotip lakog lanca s karakterističnim fenotipom [CD22(+dim)/CD25+/CD27+/IgM+] koji se razlikuje od drugih B-limfoma po negativnoj ekspresiji CD5, CD10, CD11c ili CD103.
- 90% bolesnika s WM-om ima mutaciju gena MYD88L265P. Ova se mutacija također nalazi u 50%–80% pacijenata s IgM MGUS, a može se naći i u drugim limfomima kao što je marginalne zone. Nalaz iz periferne krvi može dati lažno negativne rezultate.
- Aktivirajuće mutacije CXCR4 nalaze se u ~30% bolesnika s WM. Ne preporučuje rutinski, osim kod pacijenata koji se razmatraju za liječenje ibrutinibom.

Tabela 1. Dijagnostička obrada			
<p>Anamneza i fizikalni pregled:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Obiteljska anamneza za WM i druge B-stanične limfoproliferativne poremećaje -Pregled po sistemima (B simptomi, organomegalija, hiperviskoznost, neuropatija, Raynaudov sy, osip, periferni edem, abnormalnosti kože, dispneja) - Pregled fundusa ako je IgM visok i sumnja se na hiperviskoznost 			
<p>Laboratorijske studije:</p> <ul style="list-style-type: none"> -KKS -biohemizam -IgA, IgG, IgM/s -Elektroforeza seruma i urina s imunofiksacijom -B2M /s -Virusna serologija (HBV, HCV i HIV) 			
BM aspiracija koštane srži i biopsija kosti			
<p>IHC (potrebno za dijagnozu)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Protočna citometrija (izborno; razmislite ako IHC nije dostupan) -Testiranje mutacije gena MYD88L265P 			
CT prsnog koša, abdomena i zdjelice (ako je klinički indiciran i kod svih bolesnika koji se razmatraju za terapiju)			
<p>Izorno (ako je klinički indicirano)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Krioglobulini -Titar hladnog aglutinina -Viskoznost seruma -Probir za stečenu von Willebrandovu bolest -Kvantifikacija proteina u 24-satnom urinu -FLC u serumu -NTproBNP, srčani troponini 			
EMG, anti-MAG, anti-GM1 (konsultacija s neurologom)			

Rizična skupina	(niski rizik)	(srednji rizik)	(visokog rizika)

Prisutni faktori rizika	0 ili 1 (osim dobi)	Dob ili 2	≥ 3

Prognoza WM (IPSSWM)

Čimbenici rizika za IPSSWM uključuju: dob ≥ 65 godina, Hb ≤ 11,5 g/dL, tr ≤ 100 × 10⁹ /L, B2M > 3 mg/L i IgM > 70 g/L. Ostali čimbenici rizika koji nisu uključeni u IPSSWM uključuju povišeni serumski LDH i nizak serumski albumin.

- Loši prognostički čimbenici: starija dob, citopenija i povišen B2M
- Pacijenti s visokom razinom antigena von Willebrand faktora imaju kraće preživljenje.
- Međunarodni prognostički stacionarni sustav za WM (IPSSWM) za procjenu prognoze (Dob >65, Hgb ≤ 11,5 g/dL, tr ≤ 100 000/microL, B2M >3 mg/L, IgM u serumu >70 g/L
- Niskorizični pacijenti: mlađi od 65 godina koji nemaju ili imaju jedan faktor rizika.
- Visoko rizični pacijenti su oni koji imaju više od dva čimbenika rizika.
- Srednji rizik su oni s dva čimbenika rizika ili oni stariji od 65 godina koji imaju manje od tri čimbenika rizika.
- Stacionarni sustav za WM koristeći razinu B2M u serumu, koncentraciju hemoglobina (Hb) i koncentraciju IgM u serumu:
 - Stadij A (niski rizik) – B2M <3 mg/L i Hb ≥12,0 g/dL
 - Stadij B (srednji rizik) – B2M <3 mg/L i Hb <12,0 g/dL
 - Stadij C (srednji rizik) – B2M ≥3 mg/L i serumski IgM ≥4,0 g/dL
 - Stadij D (visoki rizik) – B2M ≥3 mg/L i IgM <4,0 g/dL
 - LDH: loš prognostički čimbenik,
 - postoji podskupina pacijenata s "tinjajućom makroglobulinemijom" koji su imali izvrsnu prognozu bez liječenja.

Postupak u liječenju bolesnika:

- Asimptomatske pacijenti pratiti bez terapije.
- Srednje vrijeme do razvoja simptoma 5-10 godina. Niske razine hemoglobina, visoka infiltracija limfoplazmatičnih stanica i skok IgM i visoka razina B2M predstavljaju veći rizik za razvoj simptomatske WM.
- Sama razina monoklonskog IgM ne smatra se indikacijom za početak liječenja
- Razine IgM > 60 g/L povezane s neposrednim rizikom od simptomatske hiperviskoznosti i stoga se smatraju indikacijom za liječenje.
- Najčešće indikacije za početak liječenja uključuju anemiju, simptome B i hiperviskoznost; a rjeđe neuropatija, velika organomegalija i imunološki povezane citopenije

Kliničke indikacije za početak terapije
<ul style="list-style-type: none"> •Vrućica, noćno znojenje, gubitak težine, umor •Hiperviskoznost •Limfadenopatija: ili simptomatska ili glomazna (≥ 5 cm) •Simptomatska hepatomegalija i/ili splenomegalija •Simptomatska organomegalija i/ili infiltracija organa ili tkiva •Periferna neuropatija uzrokovana WM
Laboratorijske indikacije za početak terapije
<ul style="list-style-type: none"> •Simptomatska krioglobulinemija •Simptomatska anemija hladnog aglutinina •Autoimuna hemolitička anemija i/ili trombocitopenija •Nefropatija povezana s WM •Amiloidoza povezana s WM •Hb ≤ 10 g/dL •Trombociti $< 100 \times 10^9/L$ •Razine IgM > 60 g/L

Početno liječenje Waldenströmove makroglobulinemije

Pacijent koji **nema indikaciju za tretman**:

Asimptomatski (smoldering) pacijent se prati svakih 4 do 6 mjeseci sa nalazima KKS i nivoa monoklalnog proteina

Pacijent **sa simptomima hiperviskoznosti** zahtijeva hitnu plazmaferezu

Liječenje za **podobne i mlađe** pacijente:

Sa manjom tumorskom masom (bez veće citopenije, hiperviskoznosti i organomegalije):

6 ciklusa DRC (dexamethason, rituximab, ciklofosamid)

4 do 6 ciklusa BR (bendamustin, rituximab)

5 ciklusa BDR (bortezomib, dexamethason, rituximab)

6 ciklusa VR (bortezomib, rituximab)

Ibrutinib 420 mg p.o. dnevno, sa ili bez rituximaba

zanubrutinib

Sa većom tumorskom masom (veća citopenija, hiperviskoznost ili organomegalija):

4 do 6 ciklusa BR

5 ciklusa BDR

Ibrutinib 420 mg dnevno, sa ili bez rituksimaba

zanubrutinib

Stariji i nepodobni pacijenti:

Sa manjom tumorskom masom:

6 ciklusa oralnog fludarabina

6 ciklusa DRC

8 ciklusa rituximab

Ibrutinib 420 mg, sa ili bez rituximaba,

12 ciklusa Chlorambucil,

zanubrutinib

Sa velikom tumorskom masom:

Ibrutinib 420mg, sa ili bez rituximaba

4 ciklusa BR

Zanubrutinib

Klinički sindrom	Opcija tretmana
Hyperviskoznost	PI-bazirana terapija (BDR, VR)
	Ibrutinib
	BR
Citopenija	DRC
	PI-bazirana terapija (BDR, VR)

	BR
	Ibrutinib
Bulky disease	BR
	PI-bazirana terapija (BDR, VR)
	Ibrutinib
Potreba za hitnom tumorskom redukcijom	PI-bazirana terapija (BDR, VR)
	BR
	Ibrutinib
Neuropatija	DRC
	BR
	Rituximab mono
AL amyloidosis	PI-bairana terapija (BDR, VR)
	BR

Dodatne mogućnosti liječenja:

- Acalabrutinib
- Karfilzomib, deksametazon i rituksimab
- Fludarabin i rituksimab
- Iksazomib, deksametazon i rituksimab
- R-CHOP (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin [hidroksidaunorubicin], vinkristin [Oncovin] i prednizon)
- R-CVP (rituksimab, ciklofosamid, vinkristin i prednizon)
- Rituksimab
- Ofatumumab

Dodatne preporuke

- Izbjegavati bortezomib i vinkristin u bolesnika s neuropatijom
- Izbjegavati karfilzomib u pacijenata sa srčanim bolestima i starijim od 65 g
- Izbjegavati nukleozidne analoge (fludarabin, kladribin) u pacijenata koji su kandidati za transplantaciju matičnih stanica
- Razmisliti o odgodi rituksimaba ako su koncentracije IgM u serumu veće od 4000 mg/dL, zbog rizika od izbivanja IgM

Liječenje bolesnika sa relapsom ili refrakternom bolesti

- **Simptomatski fit** pacijenti:

Kod kojih se bolest vrati za manje od 12 mj nakon terapije bazirane na rituksimabu:

-Ibrutinib

Kod kojih se bolest vrati između 1 i 3 godine nakon terapije bazirane na rituksimabu:

-alternativna kombinacija kemoimunoterapije,

-prethodni učinkoviti režim ili

-ibrutinib.

Kod kojih se bolest vrati nakon više od 3 godine nakon terapije bazirane na rituksimabu:

-ponavljamo prvobitno liječenje, mogu reagirati jednako dobro kao i prvi put

-Ibrutinib

- Simptomatski pacijenti koji **nisu fit**:

Kod kojih se bolest vrati za manje od 12 mj nakon terapije bazirane na rituksimabu:

-Ibrutinib

Kod kojih se bolest vrati između 1 i 3 godine nakon terapije bazirane na rituksimabu:

-alternativna kombinacija kemoimunoterapije,

-ibrutinib.

Kod kojih se bolest vrati nakon više od 3 godine nakon terapije bazirane na rituksimabu: --alternativna kombinacija kemoimunoterapije,

-prethodni učinkoviti režim ili

-ibrutinib.

U slučaju hiperviskoznosti, plazmaferezu treba koristiti istodobno sa sustavnom terapijom U slučaju visokih razina IgM i rizika od komplikacija povezanih s IgM, plazmafereza se može primijeniti preventivno

Ibrutinib se preporučuje za bolesnike koji imaju recidiv unutar < 1 godine nakon posljednjeg liječenja i bolesnike otporne na rituksimab Bolesnici s divljim tipom MYD88 možda neće imati značajne koristi od ibrutiniba; pacijenti s ne- MYD88L265P mutacijom također mogu imati koristi od terapije ibrutinibom.

Ibrutinib davati do progresije bolesti, a recidivi su česti nakon prekida uzimanja lijeka. Toksičnost je niska; međutim, rizik od fibrilacije atrijske, može biti preko 10% u dugotrajnoj terapiji.

Kategorije odgovora i kriteriji

Kategorija odgovora	Definicija
Kompletan odgovor (CR)	<ul style="list-style-type: none"> •Odsutnost monoklonskog IgM imunofiksacijom •Normalan IgM &s •Bez limfadenopatije i splenomegalije •Uredan aspirat koštane srži i biopsija
Vrlo dobar djelomični odgovor (VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> •Monoklonski IgM se može detektirati •≥ 90% smanjenje razine IgM Bez limfadenopatije/splenomegalije •Nema novih znakova ili simptoma aktivne bolesti
Djelomičan odgovor (PR)	<ul style="list-style-type: none"> •Monoklonski IgM protein koji se može detektirati •≥ 50%, ali < 90% smanjenje razine IgM •Smanjenje limfadenopatije/splenomegalije •Nema novih znakova ili simptoma aktivne bolesti
Manji odgovor (MR)	<ul style="list-style-type: none"> •Monoklonski IgM protein koji se može detektirati •≥ 25%, ali < 50% smanjenje razine IgM u serumu •Nema novih znakova ili simptoma aktivne bolesti
Stabilna bolest (SD)	<ul style="list-style-type: none"> •Monoklonski IgM protein koji se može detektirati •< 25% smanjenje i < 25% povećanje serumske razine IgM •Nema limfadenopatije/splenomegalije •Nema novih znakova ili simptoma aktivne bolesti
Progresivna bolest (PD)	<ul style="list-style-type: none"> •≥ 25% povećanje razine IgM u serumu^{a,b}od najnižeg nadira i/ili •Progresija kliničkih obilježja koja se mogu pripisati bolesti

Praćenje, dugoročne implikacije i preživljavanje

- Anamneza, fizikalni pregled, krvna slika, rutinska kemijska analiza i elektroforeza seruma/kvantifikacija IgM svaka 3 mjeseca tijekom 2 godine, svakih 4-6 mjeseci tijekom dodatne 3 godine i svakih 6-12 mjeseci nakon toga, s posebnom pozornosti na transformaciju i sekundarne zloćudne bolesti. Ne preporučuje se rutinsko snimanje.

- Medijana preživljenja za mlađe bolesnike prelazi 10 godina; za starije pacijente, medijan preživljenja je kraći, ali će značajan dio umrijeti zbog razloga koji nisu povezani s osnovnim WM
- Transformacija bolesti i MDS nisu česti, javljaju se u 1%–6% pacijenata Drugi nehematološki zloćudni tumori također se mogu razviti u 16%-20%, osobito u starijih bolesnika

Sažetak preporuka

Dijagnoza
<p>Histopatološka potvrdu infiltracije BM-a monoklonskim limfoplazmocitnim stanicama i serumskim monoklonskim IgM bilo koje količine, potvrđeno imunofiksacijom</p> <p>WM stanice su obično pozitivne na CD19, CD20, CD22 i CD79a</p> <p>Oko 90% slučajeva WM pozitivno je na mutaciju MYD88L265P , što može biti od pomoći u razlikovanju WM od drugih podtipova limfoma i IgM multiplog mijeloma</p>
Procjena stadija bolesti i rizika
<p>Početna evaluacija uključuje KKS, kemiju seruma, B2M, elektroforezu proteina u serumu i kvantifikaciju IgM</p> <p>U bolesnika sa simptomima hiperviskoznosti pregled fundusa</p> <p>U bolesnika s anemijom Coombsov test, hladni aglutinini, krioglobulini i status željeza.</p> <p>Neuropatija je česta; savjetovanje s neurologom jer neuropatija ne mora uvijek biti povezana s WM-om</p> <p>Amiloidoza je neuobičajena komplikacija kod WM-a i, ako se sumnja, treba procijeniti aspirat KS obojen Kongo crvenilom te srčane i bubrežne biomarkere.</p> <p>Slikovne studije trebaju biti uključene u početnu evaluaciju (po mogućnosti CT ili MRI)</p> <p>Procjena rizika trenutno se temelji na IPSSWM</p>
Praćenje bolesti WM

Asimptomatske bolesnike ne treba liječiti, već pratiti svakih 3-6 mjeseci

Sama razina monoklonskog IgM nije indikacija za početak liječenja

Plazmaferezu treba koristiti za trenutačno ublažavanje sindroma hiperviskoznosti zajedno s odgovarajućom sustavnom terapijom

Indikacije za terapiju: B simptomi^a, citopenija, hiperviskoznost, neuropatija, amiloidoza, simptomatska krioglobulinemija ili bolest hladnih aglutinina

Kombinacija rituksimaba sa alkilirajućim agensom (oralno or i.v. cyclophosphamide ili bendamustine) ili sa proteazom inhibitorima

monoterapija s alkilirajućim agensom ili nukleozid analogom ili rituximab samo za pacijente koji nisu pogodni

Održavanje rituksimabom se ne preporučuje

Relaps u 12 mjeseci od imunokemoterapije, i rituximab-refraktorni pacijenti, monoterapija ibrutinib je tretman izbora

Nepodobni za kemoimunoterapiju u prvoj liniji, monoterapija ibrutinibom

Kasni relaps nakon kemoimunoterapije, alternativna kombinacija kemoimunoterapije ili prethodni učinkoviti režim ili ibrutinib

Terapija visokim dozama s ASCT može se razmotriti u odabраних mladih pacijenata s kemosenzitivnim relapsom

CNS LIMFOMI

Zlata Šabić¹

¹ KCUS

PCNSL je oblik ekstrapodalne high grade Non Hodgkin B ćelijske neoplazme, obično krupnoćelijskog ili imunoblastnog tipa. Obično zahvata mozak, moždane ovojnice, kičmenu moždinu ili oči. Tipično ostaje ograničen na centralni nervni sistem (CNS) ali 4-7% pacijenata sa novodijagnosticiranim PCNSL i 10% pacijenata sa relapsom PCNSL može imati sistemsku bolest.

Budući da se zahvaćena područja CNS-a razlikuju od pacijenta do pacijenta, klinički znaci i simptomi bolesti su promjenjivi, a dijagnoza zahtijeva visoku razinu sumnje.

Čini 4%-6% ekstrapodalnih limfoma i 4% novodijagnostikovanih CNS tumora. Češći je kod muškaraca nego kod žena i može se javiti i kod imunokompromitiranih pacijenata i kod pacijenata koji su imunokompetentni.

Većina PCNSL (oko 90%) su difuzni veliki B-ćelijski limfomi (DLBCL); preostalih 10% su limfomi T-ćelija, mantle cell, Burkitt ili indolentni B-ćelijski limfomi. Klinički ishodi se razlikuju prema histološkom podtipu sa 5-godišnjim ukupnim stopama preživljavanja u rasponu od 30% kod DLBCL do 79% kod limfoma marginalne zone.

Budući da klinička i neuroradiološka prezentacija PCNSL-a može biti raznolika i da su diferencijalne dijagnostičke mogućnosti stoga velike, nijedan pacijent ne bi trebao biti liječen bez definitivnog citološkog dokaza dijagnoze, bilo vitrektomijom, uzorkovanjem CSF-a ili biopsijom mozga. Kortikosteroide treba izbjegavati kada je to moguće u akutnom liječenju pacijenata kod kojih postoji sumnja na PCNSL. Kortikosteroidi imaju citotoksični učinak na ćelije limfoma i mogu izazvati radiografski odgovor kod do polovine pacijenata, što ograničava osjetljivost dijagnostičkih alata poput biopsije ili lumbalne punkcije. Osim toga, biopsija limfoma prethodno tretiranog kortikosteroidima može otkriti samo gliozu ili limfocitne i histiocitne infiltrate bez prepoznatljivih neoplastičnih stanica. Odgovori na kortikosteroide nisu trajni i stoga samo odlažu konačnu dijagnozu i liječenje.

Pacijenti sa virusom humane imunodeficijencije (HIV) mogu imati koegzistirajuće infekcije; bilo kakvu promjenu u nalazima neurološkog pregleda ili neurudijagnostici treba u skladu s tim opširno istražiti radi mogućnosti dijagnoze koja nije PCNSL. Cerebralna toksoplazmoza se može predstaviti identično kao PCNSL; drugi infektivni faktori kod ovih pacijenata uključuju progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju i, rijeđe, tuberculoma, Cryptococcus, nocardia infections, i druge. PCNSL povezan s HIV-om je gotovo uvijek pozitivan na Epstein-Barr virus (EBV), što ga može razlikovati od cerebralne toksoplazmoze.

ETIOLOGIJA

DLBCL tip primarnog limfoma centralnog nervnog sistema (PCNSL) se sastoji od imunoblasta ili centroblasta koji imaju sklonost ka krvnim sudovima i tako pokazuju tipičan angiocentrični obrazac rasta. Tipično se viđaju limfoidni skupovi oko malih cerebralnih žila. Reaktivni infiltrati T-ćelija takođe mogu biti prisutni u različitom stepenu.

Nedavno se sugeriralo da put receptora B-ćelija, potisnuto tumorsko imunološko mikrookruženje i imunološka evazija doprinose etiologiji PCNSL-a. Dokazi iz studije koju su sproveli Sugita i ostali, podržavali su koncept da PCNSL potiču iz kasnijeg germinalnog centra do ranog postgerminalnog centra, i da mogu biti sposobni za dalje korake sazrijevanja. Mutacije u putu receptora B-ćelija, mutacija MYD88 L265P i gubitak CDKN2A nedavno su identificirani kao rane genetske promjene u DLBCL PCNSL, što sugerira da bi bilo koji od ovih puteva mogao značajno doprinijeti početnoj tumorigenezi. Ista studija je identifikovala programiranu ekspresiju liganda smrti 1 (PD-L1) kod 30% pacijenata, dok su druge studije opisali povećanje broja kopija kod PD-L1/PD-L2, dovodeći u pitanje ulogu mikrookruženja tumora i imunološku evazija u razvoju PCNSL-a.

Riziko faktori u imunokompetentnih pacijenata: nisu poznati jasni faktori rizika za PCNSL kod imunokompetentnih pacijenata. Bolest je češća kod muškaraca i starijih osoba. Incidencija je takođe veća kod crnaca u dobi do 49 godina u poređenju sa bijelcima, i bijelaca u dobi od 50+ u odnosu na crnce.

Faktori rizika u imunokompromitiranih pacijenata: priroda, intenzitet i trajanje imunosupresije faktori su u određivanju rizika od razvoja PCNS. Incidencija PCNSL je obrnuto proporcionalna broju CD4 kod pacijenata sa HIV-om. Pacijenti sa PCNSL-om povezanim s HIV-om imaju prosječan CD4 od $30 \times 10^6/L$ i često su imali prethodne oportunističke infekcije. Gotovo svi PCNSL kod pacijenata sa HIV-om izražavaju genom povezan sa EBV-om. PCNSL je rjeđe povezan sa EBV kod pacijenata bez HIV-a. Humani herpes virus 8 (HHV-8) poznat je kao virus sa onkogenim potencijalom kod imunokompromitovanih pacijenata i povezan je sa Kaposijevim sarkomom; takođe se sugerira da ima potencijalnu ulogu u razvoju PCNSL-a kod ovih pacijenata.

KLINIČKA SLIKA:

Pacijenti sa primarnim limfomom centralnog nervnog sistema (PCNSL) razvijaju progresivni neurološki deficit prilično brzo, tokom nedelja do mjeseci. Oko 40-50% pacijenata ima nespecifične neurokognitivne simptome, a oko 50-70% ima fokalne neurološke znakove. Prisutni su neuropsihijatrijski simptomi, znakovi povećanog intrakranijalnog pritiska, toničko-klonički grčevi, poremećaj vida.

Pacijenti sa HIV-om mogu imati veću vjerovatnoću da će imati encefalopatiju nego drugi pacijenti sa PCNSL. Istodobne infekcije u anamnezi su prilično česte, a medijan broja CD4+ je 30 ćelija/ μ .

Za razliku od sistemskog DLBCL, pacijenti sa PCNSL obično nemaju B simptome /gubitak težine, povišena tjelesna temperatura i/ili noćno znojenje.

Iako zahvaćenost oka nije rijetka, često je asimptomatska; ako su prisutni vizualni simptomi, pacijenti mogu opisati zamagljen vid, smanjenu oštrinu ili plutanje.

Relapsirajuće, remitentne lezije mogu nestati za period od nekoliko mjeseci do godinu dana ili više. Primjena kortikosteroida može uzrokovati produženu remisiju kliničkih i radiografskih znakova i simptoma. Rijetko, limfom može zahvatiti samo oči ili male krvne žile. Može se pojaviti i u okruženju sistemskog limfoma.

Primarni vitreoretinalni limfom ograničen je na oko i rijedak je. Pacijenti mogu biti asimptomatski ili opisati zamagljen vid, smanjenu vidnu oštrinu ili plutanje. Često se u početku pogrešno dijagnosticira kao uveitis i liječi kortikosteroidima, što odgađa dijagnozu. Obično zahvaća oba oka. Dijagnoza se postavlja citologijom staklastog tijela i protočnom citometrijom. Većina pacijenata će napredovati do zahvaćenosti CNS-a u roku od oko 2 godine. Visok odnos IL-10 i IL-6 u staklastoj tečnosti također ukazuje na dijagnozu, ali se ne bi trebao koristiti kao jedini pokazatelj bolesti.

Intravaskularni limfom velikih B stanica karakterizira proliferacija limfomskih stanica unutar lumena malih krvnih žila. Iako je izuzetno rijedak, može zahvatiti CNS, kožu, koštanu srž, slezenu i jetru. Kada je zahvaćen CNS, prezentacija najčešće oponaša moždani udar. Za razliku od drugih PCNSL-a, simptomi B se češće vide kod ovog podtipa.

Klinička slika zavisi od zahvaćenog područja CNS-a.

Diferencijalna dijagnoza:

PCNSL povezan s HIV-om gotovo je uvijek povezan s Epstein-Barr virusom (EBV), a prisustvo EBV DNK u CSL otkriveno PCR-om ima visoku osjetljivost i specifičnost od 97% odnosno 98%, što pomaže u razlikovanju PCNSL-a od toksoplazmoze za koji se ne bi očekivalo da pokaže pozitivan EBV DNK.

Druge razlike koje treba uzeti u obzir u PCNSL-u su bezbrojne zbog varijabilne kliničke prezentacije i uključuju sljedeće: Akutni diseminirani encefalomijelitis, Aseptični meningitis, Gliomi moždanog stabla, Sy caudae equinae et conus medullaris, Glioblastoma multiforme, Granulomatozni angiitis CNS-a, Hepres simplex encephalitis, CNS komolikacije povezane sa HIV-om, Leptomeningeal carcinomatoza, low-grade astroцитom, MS, neurosarkoidoza.

DIJAGNOZA:

Fizikalni pregled: cilj fizikalnog pregleda je da se utvrdi neurološki deficit i otkriju mogući ekstraneuralni izvori limfoma. Obratiti pažnju na limfadenopatiju, abdominalne mase i lezije na koži (sarkoidoza može oponašati primarni limfom centralnog nervnog sistema (PCNSL) ili može biti prisutan kožni limfom).

Neurološki pregled treba da bude usmjeren na utvrđivanje koji su dijelovi nervnog sistema zahvaćeni, kako slijedi:

-Pregled fokalnih deficita

-Pregled perifernih nerava za dokaz neuropatije (što ukazuje na sistemski proces ili neurolimfomatozu)

-Očni pregled radi zahvaćenosti staklastog tijela
U slučaju sumnje na Tu leziju mozga, uraditi CT/MRI glave.

U slučaju da CT/MRI ukazuje sumnju na PCNSL:

- biopsija mozga/CNS lezije/, bez odgađanja
- PET/CT ili CT grudnog koša, abdomena i male zdjelice i UZ testisa (za muškarce >60 god.) radi procjene sistemske bolesti
- Biopsija koštane srži
- Lab.nalazi
- testiranje na HIV
- Pregled oftalmologa/pregled prorezanom lampom radi zahvaćenosti vitrealnog tijela
- Lumbalna punkcija/analiza likvora: ćelije, glukoza, proteini/, protočna citometrija likvora, citologija u CSL, preuređenje IgH gena .

Imunohistohemija na CD20 je pozitivna.

Osim navedenog, prisustvo MYD88 L265P i povišeni nivo IL-10 u likvoru sugeriraju na dijagnozu.

-U slučaju imunokompromitovanog pacijenta, osim navedenog: serologija na Toxoplasma gondii, lumbalna punkcija /analiza likvora: ćelije, glukoza, proteini/, citologija, EBV DNK PCR, testiranje na sifilis i kriptokokni antigen

Prognostički model za PCNSL

IELSG Prognostic Score za PCNSL

Variable	Favorable Feature (Value 0)	Unfavorable Feature (Value 1)
Age (years)	<60	>60
ECOG PS	0-1	>1
LDH serum level	Normal	Elevated
CSF protein level	Normal	Elevated
Involvement of deep regions of the CNS (periventricular regions, basal ganglia, brainstem and/or cerebellum)	No	Yes

MSKCC Prognostic Model za PCNSL

Variable	Good Risk	Intermediate Risk	High Risk
Age	<50	≥50	≥50
ECOG PS		≥70	<70

LIJEČENJE:

Cilj liječenja je eradikacija lezija mozga, kičmene moždine, leptomeninge i staklastog tijela. Uspješna terapija kod imunokompetentnih pacijenata dovodi do srednjeg trajanja preživljavanja od čak 44 mjeseca. Liječenje mora biti osmišljeno tako da maksimizira učinkovitost i minimizira toksičnost.

- **Metotreksat** je jedini najefikasniji hemoterapeutski agens za PCNSL. Iz tog razloga, režimi kemoterapije bazirani na HD Metotreksata koriste se kao **prva linija liječenja**..
- Početna kemoterapija bez terapije zračenjem rezultira odličnim početnim stopama odgovora tumora i izbjegava toksičnost povezanu sa zračenjem cijelog mozga

Prije terapije, 24h urin i eGFR (pacijenti koji se razmatraju za kemoterapiju Metotreksatom trebaju imati brzinu glomerularne filtracije (GFR) veću od 100 mL/min, jer neadekvatan renalni klirens povećava toksičnost Metotreksata. Međutim, pacijenti sa smanjenom funkcijom bubrega i dalje mogu imati koristi od smanjenja doze Metotreksata uz obilnu iv hidraciju koja može poboljšati GFR.

Pacijenti koji se razmatraju za terapiju Rituksimabom, uraditi hepatitis markere prije terapije

Indukcija

KPS>40 → kemoterapijski režim baziran na HD Methotrexate ± WBRT nakon kemoterapije

u slučaju pozitivnog nalaza CSL, razmotriti IT terapiju.

u slučaju pozitivnog oftalmološkog nalaza, intraokularna kemoterapija ili RT

KPS <40 → WBRT

- u slučaju pozitivnog nalaza CSL, razmotriti IT + fokalnu RT ili KT

U slučaju pozitivnog oftalmološkog nalaza, RT

(KPS – Karnofsky Performance Scale)

Indukcijski tretman ima za cilj postizanje potpunog odgovora (CR).

- **visoke doze sistemskog Metotreksata (kemoterapijski režimi bazirani na HD Methotrexate)**

Glavna karakteristika terapije temelji se na upotrebi intravenoznog Metotreksata u visokim dozama (HDMTX), a podaci iz kliničkih ispitivanja sugeriraju agresivniji i ciljani imunokemoterapijski pristup, koji uključuje upotrebu ciljane terapije Rituksimabom (RTX) i dodatak drugih citostatika, mogu poboljšati prognozu i smanjiti ili odgoditi potrebu za terapijom zračenjem

- dodavanje Citarabina (HD -Ara-C) Metotreksatu i terapiji zračenjem cijelog mozga pokazalo je da poboljšava i preživljavanje bez progresije i stopu CR, što sugerira da je kombinirana kemoterapija učinkovitija od samog metotreksata.

- Rituksimab, monoklonalno anti CD20 antitijelo, često se koristi zbog svoje efikasnosti u DLBCL.

Nažalost, terapija zračenjem cijelog mozga, iako efikasna, uzrokuje značajnu neurotoksičnost i neurološku disfunkciju, posebno kod pacijenata starijih od 60 godina. Iz tog razloga, sama kemoterapija je preferirani tretman za indukcijsku terapiju PCNSL

Uobičajeni indukcijski režimi uključuju:

rituximab/methotrexate/vincristine/procarbazine (R-MVP),

rituximab/methotrexate/temozolomide (R-MT),

rituximab/methotrexate/cytarabine/thiotepa (MATRix),

- praćenje pacijenta: obilna iv hidracija, alkalizacija urina, pažljivo praćenje funkcije bubrega i nivoa metotreksata, evaluacija jetrene funkcije (AST, ALT, ALP, direktni i indirektni bilirubin)

Konsolidacija

Ako je postignut kompletni odgovor (CR ili CRu) razmotriti kod mladih pacijenata (< 65 godina) **visokodoznu sistemsku kemoterapiju s transplantacijom autolognih matičnih stanica (HDC-ASCT) - poželjan konsolidacijski tretman** - visoka stopa odgovora uz produženo preživljavanje bez progresije bolesti.

ili HD Cytarabine ± Etoposide (EA)

HD Cytarabine

Ili low dose WBRT

Ili TMZ nakon WBRT

Ili nastaviti mjesečno HD Methotrexate/Rituximab režim, narednih godinu dana

U slučaju rezidualne bolesti, razmotriti: HD Cytarabine ± Etoposide ili TMZ (nakon WBRT) ili WBRT ili palijativna njega.

Optimalni režim kondicioniranja s visokim dozama kemoterapije prije transplantacije matičnih stanica : TBC (tiotepa, busulfan, ciklofosamid), Carmustine/etoposide/Cytarabine/Melphalan (BEAM)

Praćenje pacijenta:

MRI mozga : svaka 3 mjeseca do 2 godine, svakih 6 mjeseci do 5 godina potom 1x godišnje

RELAPS/REFRAKTERNA BOLEST

Stope preživljavanja nakon recidiva i šanse za odgovor na daljnje liječenje su mnogo niže nego kod početne dijagnoze.

- **Prethodno WBRT** – razmotriti kemoterapiju (sistemska i/ili IT) ili reiradijaciju ili HD kemoterapija uz auto PBSCT nakon terapije ili palijativna njega.

- **Prethodno kemoterapijski režim baziran na HD Methotrexate bez prethodne RT :**

Ako je od prethodnog liječenja prošlo >12 mjeseci –ponoviti liječenja sa HD Methotrexata ili sistemska kemoterapija ili visokodozna terapija uz auto PBSCT ili palijativna njega

Ako je od prethodnog liječenja prošlo <12 mjeseci ili bez odgovora – WBRT ±kemoterapija ili visokodozna terapija uz auto PBSCT ili palijativna njega

Predloženi režimi:

ponovno liječenje sa HD Methotrexat: ±Rituximab ili Rituximab+Ibrutinib

Ibrutinib

TMZ

Rituximab ± TMZ

Lenalidomide ± Rituximab

HD Cytarabine

Pemetrexed

Pomalidomide

Nekoliko pacijenata s rekurentnim PCNSL-om liječena su Nivolumabom i imali su preživljavanje bez progresije bolesti od 14 do 17 mjeseci.

MARGINAL ZONAE LYMPHOMA

Nedžla Polimac Sefo¹, Emira Kapisazović¹

¹ KCUS

Grupa marginal zona lymphoma čini oko 8% ukupnog broja non Hodgkin lymphoma. Najčešće se javlja oko 60-te godine života te je češća kod ženskog spola.

Dijeli se na:

1. Extranodal MZL ili Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT)
2. Splenic marginal zona lymphoma
3. Nodal marginal zona lymphoma

Sva tri podtipa potiču od B stanica porijekla marginalne zone, spoljnog dijela mantle zone limfnog tkiva. Morfologija stanica je heterogena i uključuje centrocitima slične B stanice sa nepravilnim jedarcem, zatim stanice slične monocitoidnim kao i plazmocitne. Bilo koji od ovih citoloških aspekata može biti prisutan pojedinačno ili se sva tri mogu javiti istovremeno. B stanice MZL pokazuju imunofenotip sličan normalnim B stanicama marginalne zone, prisutnim u slezeni, Pajerovim pločama i limfnim čvorovima. Takođe tumorske B stanice ekspimiraju površinske imunoglobuline, pan B antigene (CD 19, CD 20, CD 79a), kao i antigene CD35, CD21, dok ne ekspimiraju CD5, CD 10, CD 23, i ciklin D1. Tumorske stanice ekstranodalnog MZL ekspimiraju imunoglobulin IgM, nešto rjeđe IgA ili IgG dok je splenični limfom Ig D pozitivan. Splenični limfom marginalne zone je nešto drugačije morfologije i karakteristiše ga prisustvo malih okruglastih limfocita prisutnih u mantle i marginalnoj zoni slezenske bijele pulpe, najčešće sa rezidualnim centralnim germinalivnim centrom i infiltracijom crvene pulpe.

Extranodalni limfomi marginalne zone najčešće nastaju u mukozi (Mucosa associated Lymphoid Tissue, MALT) i to na mjestima koja nisu tipično sjedište limfocita, pa tako MALT zapravo predstavlja stečeno stanje na terenu hronične inflamacije. Kontinuirana antigena stimulacija stvara mogućnost abnormalnom

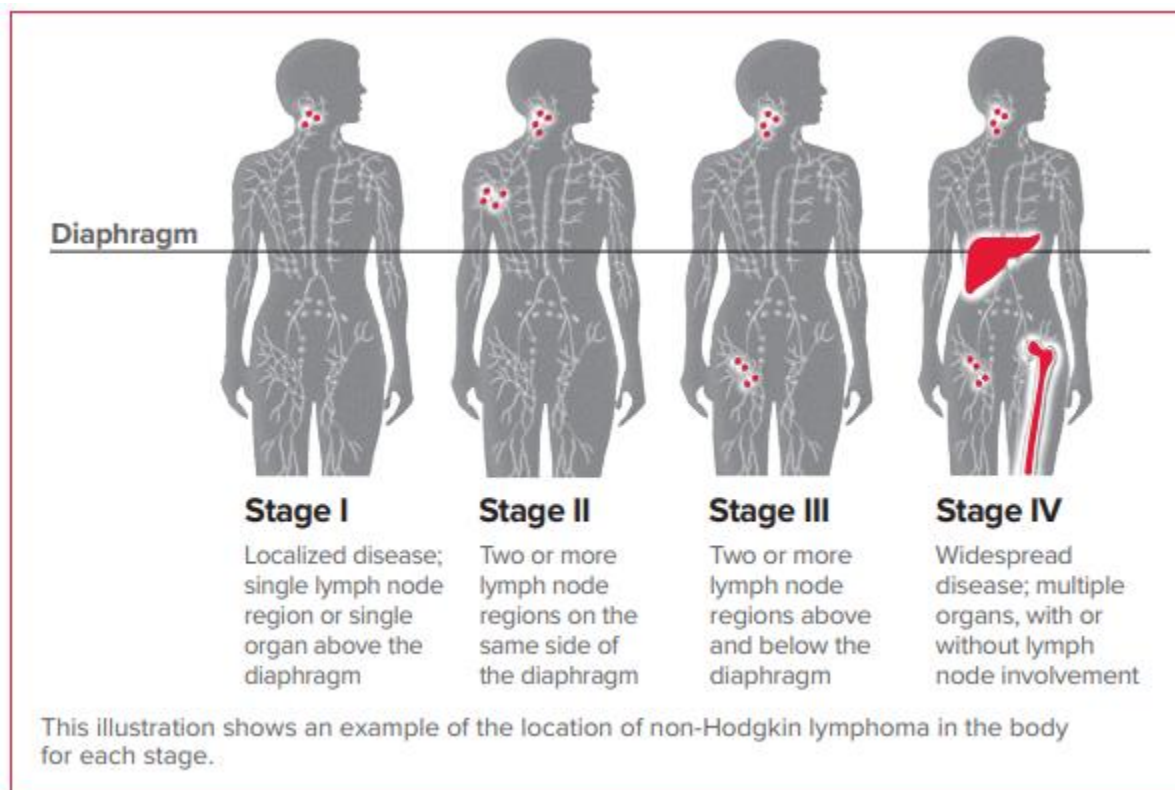
klonu B limfocita dastiče sukcesivne genetske anomalije i progresivno zamjenjuju normalnu populaciju B stanica u inflamiranom tkivu i na taj način pospješuju uslove za nasatnak MZL.

Sticanje MALT-a je provocirano čitavim nizom agenasa, koji su specifični za svaku lokalizaciju ponaosob, nastanku limfoma želuca prethodi infekcija Helocobacter pylori, nasatnak MZL u koži povezan je sa bakterijoskom infekcijom Borelia burgdorferi, u adneksima oka (Chlamydoophyla psitaci) i tankog crijeva Campylobacter jejuni.

Opisane se rekurentne hromozomske translokacija $t(11;18)$, $(q21;q21)$, $t(1;14)(p22;q32)$, $t(14;18)(q32;q21)$.

Svi MZL imaju veću učestalost duplikacije hromozoma 3 i 18 u poređenju sa drugim limfomima.

Shematski prikaz kliničkog stadijuma bolesti:



1. Extranodalni limfom marginalne zone

Najčešće nastaju u mukozni (Mucosa associated Lymphoid tissue, MALT) i to na mjestima koja nisu tipično sjedište limfocita, pa tako MALT predstavlja stečeno stanje na terenu hronične inflamacije. MALT limfomi se dijele na gastrični i negastrični tip.

Najčešća lokalizacija MALT limfoma je gastrointestinalni trakt, uglavnom želudac. Nastanku limfoma u želucu prethodi infekcija *Helicobacter pylori*, te kod pacijenata u ranoj fazi bolesti eradikacija *H. pylori* dovodi do regresije tumora nakon primjene eradikacione antibiotske terapije.

Može se smatrati pravilom da simptomi na prezentaciji odaju primarnu lokalizaciju. Povišeni LDH, beta 2 mikroglobulin kao i B simptomatologija su rijetki na početku bolesti.

Negastrični MALT limfomi imaju tendenciju da češće progrediraju. Najčešće lokalizacije i uzročnici - koža *Borrelia burgdorferi*, oko *Chlamidophyla psittaci*, tanko crijevo *Campilobacter jejuni*.

Procedura kod dijagnostike extranodalnog limfoma marginalne zone:

Anamneza, fizikalni pregled (evaluacija limfnih čvorova svih lokalizacija, inspekcija gornjih dišnih puteva i tonzila, veličina slezena i jetre, detekcija *Tu* mase), lab nalazi (KKS, LDH, bubrežna i funkcija jetre), RTG snimci, CT abdomena i male zdjelice, biopsija kosti, PET/CT.

Dodatna ispitivanja:

1. za limfom želuca ezofagogastroduodenoskopija sa uzimanjem multiplih biptata
2. za crijevnu prezentaciju ezofagogastroduodenoskopija , pregled tankog crijeva, kolonoskopija
3. za plućne lezije bronhoskopija i bronhoalveolarna lavaža

Kod MALT limfoma želuca kao jedine lokalizacije terapija podrazumijeva primjenu antibiotika uz inhibitore protonske pumpe. Po završetku terapije neophodne su biopsije na 2-3 mjeseca , u slučaju postizanja remisije primejnuje se opservacija (watch and wait). Faktori koji ukazuju na rezistenciju na antibiotsku terapiju podrazumijevaju invaziju zida želuca dublje od submukoze kao i prisustvo translokacije t(11;18).

Hirurško liječenje?

Iradijacija kod bolesnika u I i II stadijumu MALT limfoma bez znakova inf *H. pylori*

Pacijent kod kojih je prisutna sistemska forma bolesti treba liječiti primjenom HT uz CD 20 monoklono antitijelo

Liječenja ektranodalnog limfoma marginalne zone van želudačne lokacije:

Iradijacija ukoliko je lokalizovana lezija

HT uz imunoterapiju (chromabucil ili ciklofosamid), anti CD20

Klinička slika — Većina pacijenata sa limfomom ektranodalne marginalne zone (EMZL) ima simptome zbog lokaliziranog (stadij I ili II) zahvaćenosti tkiva žljezdanog epitela različitih lokacija.

Želudac – Pacijenti sa EMZL želuca mogu imati simptome gastroezofagealne refluksne bolesti, epigastrične bolove ili nelagodu, anoreksiju, gubitak težine ili okultno gastrointestinalno krvarenje

Očni adneksi – Pacijenti sa EMZL-om očnih adneksa mogu imati sporo rastuću masu, crvenilo oka i epiforu (pretjerano suženje očiju)

Žlijezda slinovnica – Pacijenti sa EMZL pljuvačne žlijezde mogu imati sporo rastuću masu; manjina će imati bilateralno učešće

Koža – Pacijenti sa primarnim kožnim limfomom marginalne zone imaju crvene do ljubičaste papule, plakove ili nodule lokalizovane prvenstveno na trupu ili gornjim ekstremitetima.

Pluća – Pacijenti sa EMZL pluća mogu imati asimptomatske plućne nodule i/ili konsolidaciju plućnog parenhima

periferna krv obično nije inicijalno zahvaćena;

neke serije prijavljuju zahvaćenost limfnih čvorova ili koštane srži do 25 posto

Sistemska "B simptomi" (tj. groznica, noćno znojenje, gubitak težine) su rijetki (<5 posto

Simptomi i znakovi su vezani za osnovnu bolest (bol, mršavljenje, proljev, opstrukcija, krvarenje)

2. Splenični limfom marginalne zone:

Klinička slika: masivna splenomegalija, osjećaj nelagode u gornjem dijelu trbuha, limfocitoza i pancitopenija.

Dijagnoza se postavlja najčešće nakon splenektomije zbog splenomegalije.

Virus hepatitisa C se smatra da je učesnik u limfomogenezi.

Kada se isključi HCV infekcija osnovni pristup podrazumijeva watch and wait terapijsku strategiju.

Kada je liječenje potrebno to je obično zbog simptomatske splenomegalije ili citopenije. U takvoj situaciji terapija izbora je splenektomija, koja obezbeđuje redukciju /nestanak cirkulišućih limfocita.

Hemoterapija dolazi u obzir kod pacijenata kod kojih je kontraindikovana splenektomija ili kod onih kod kojih dolazi do kliničke progresije nakon splenektomija.

Dobar terapijski odgovor se postiže primjenom HT po protkolu COP ili CHOP, jednaka terapijska efikasnost se postiže primjenom purinskih analoga Fludarabina, sam ili u kombinaciji sa Cyclophosphamidom

Rituximab sam ili u kombinaciji sa HT

Liječenje

Preporuke Bendamustin + Rituximab

CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) + rituximab

CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) + rituximab

Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses) for SMZL

Ostale preporučene terapije:

Lenalidomid + Rituximab

Rituximab (Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses) for EMZL and nodal MZL)

Prva linija terapije za starije osobe:

Preferirana th Rituximab

Ostale th:

Chlorambucil ± rituximab

Cyclophosphamide ± rituximab

Konsolidacija sa rituksimabom 375 mg/m² jedna doza svakih 8-12 sedmica do 2 godine

Druga linija terapije:

Bendamustine + obinutuzumab (not recommended if treated with prior bendamustine)

Bendamustine + rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine)

BTK inhibitors Acalabrutinib, Zanubrutinib (relapsed/refractory after at least one prior antiCD20 mAB-based regimen)

CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) + rituximab

CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) + rituximab

Lenalidomide + rituximab Other recommended regimens (in alphabetical order)

Ibrutinib

Lenalidomide + obinutuzumab

Rituximab (if longer duration of remission)

3.Nodalni limfom marginalne zone

NMZL čine oko 3 % svih NHL-a , pripada skupini ne tako dobre prognoze

Građen je od malih do srednje velikih stanica B loze koji mogu izgledati kao mali limfociti, centroцитi ili mogu imati monocitoidni izgled

Nodalni MZL morfološki se i imunosno ne razlikuju od extranodalnih

Imunološki fenotip: CD 20+, CD5-, CD10⁻, koekspresija CD 43 (30-50%) i bcl 2; može imati restrikciju lakog lanca

Po nekim epidemiološkim studijama uočena je povezanost nodalnog MZL sa HCV infekcijom

Bolest se prezentuje limfadenopatijom bilo lokaliziranom i to najčešće na vratu, ili diseminiranom formom.

Kod manje od ½ bolesnika postoji zahvaćenost koštane srži

Terapijske opcije monoterapija hlorambucilom ili fludarabinom ili terapijske kombinacije kao COP ili CHOP uz Rituximab.

Autologna transplantacija kod mlađih bolesnika sa višim histološkim gradusom i lošim prognostičkim indexom

Liječenje

Preporuke Bendamustin + Rituximab

CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) + rituximab

CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) + rituximab

Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses) for SMZL

Ostale preporučene terapije:

Lenalidomid + Rituximab

Rituximab (Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses) for EMZL and nodal MZL)

Prva linija terapije za starije osobe:

Preferirana th Rituximab

Ostale th:

Chlorambucil ± rituximab

Cyclophosphamide ± rituximab

Konsolidacija sa rituksimabom 375 mg/m² jedna doza svakih 8-12 sedmica do 2 godine

Druga linija terapije:

Bendamustine + obinutuzumab (not recommended if treated with prior bendamustine)

Bendamustine + rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine)

BTK inhibitors Acalabrutinib, Zanubrutinib (relapsed/refractory after at least one prior antiCD20 mAB-based regimen)

CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) + rituximab

CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) + rituximab

Lenalidomide + rituximab

Ibrutinib

Lenalidomide + obinutuzumab

Rituximab (if longer duration of remission)