

Kako smo najavili u predhodnim smjernicama za dijagnostiku i liječenje limfoma, 2013/2014.god. ažuriranje smjernica je ostala naša zadaća. Na žalost to nije urađeno ranije. Pod okriljem Udruženja Hematologa i transfuziologa Federacije BiH (UHIT F BiH) i Bosansko-Hercegovačke grupe za hematološke bolesti-BIHEM, grupa za Limfoproliferativne bolesti sa voditeljom i koordinatorima iz KCUS Sarajevo, UKC Tuzla i SKB Mostar je preporučila nove smjernice te usvojila primjedbe i prijedloge i u konačnici finalizirala preporuke koje objavljujemo. Nadamo se da će nove smjernice omogućiti unapređenje dosadašnjeg rada i rezultata liječenja naših pacijenata.

Radna grupa

Voditelj: Prof.dr.sci.Alma Sofo Hafizović

Koordinatori:

Hronična limfatična leukemija dijagnostika Mr.sci.Vedrana Gačić

Hronična limfatična leukemija tretman Dr. Josip Petrović

Indolentni limfoni dijagnostika Mr.med.sci. dr Vlastimir Simendić

Indolentni limfoni terapija

Folikularni limfon Prof.dr. Aida Arnautović Čustović

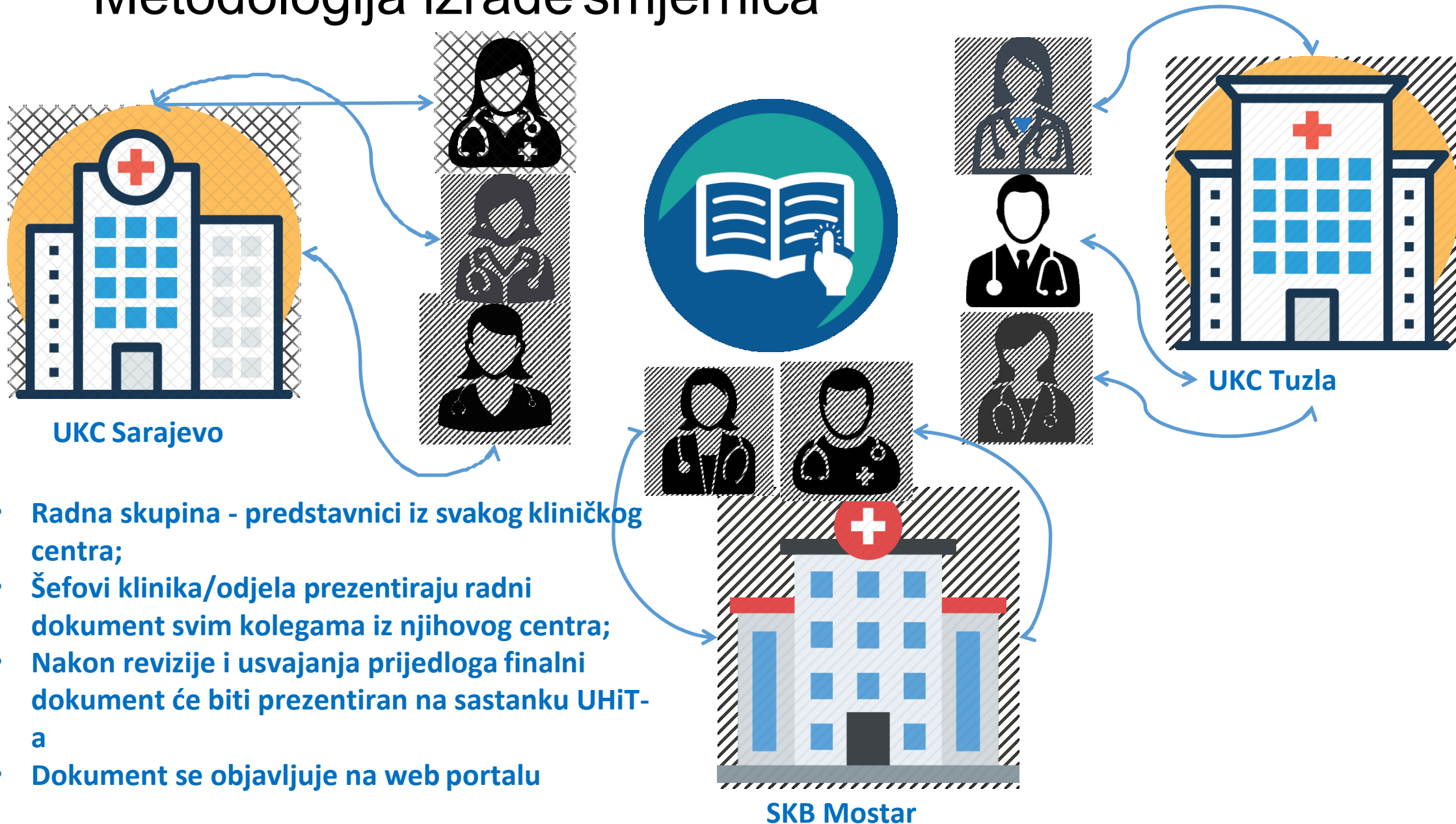
Ostali indolentni limfomi Docent dr.sci.Samira Hasić

Agresivni limfomi dijagnostika Mr.sc.med.dr Emina Suljović-Hadžimešić

Difuzni velikostanični limfom terapija Prof.dr.sci.Alma Sofo Hafizović

Ostali agresivni limfomi Dr. sc.med. Lejla Ibričević Balić, KCUS

Metodologija izrade smjernica



Hronična limfatična leukemija



Definicija

- Kronična limfocitna leukemija (B-KLL) je bolešť karakterizirana prisustvom/akumulacijom klonalnih, naizgled zrelih, funkcionalno inkompetentnih B limfocita s tipičnim imunofenotipom u perifernoj krvi, koštanoj srži, limfnim čvorovima, slezeni, jetri, a ponekad i drugim organima.

Incidencija

- Najčešća leukemija odraslih u zapadnim zemljama (25–30% svih leukemija), 2,5/100000 godišnje;
- 20-30x više zastupljena u bijelaca zapadnih zemalja i crnaca u odnosu na Indiju, Kinu, Japan;
- Predominantno bolest starije populacije, medijan dobi pri Dg. 70god.
- Češća u muškaraca, m:ž=2:1;

Etiologija

- Nepoznata;
- Nema jasne povezanosti sa zračenjem, kemikalijama, virusima;
- Opisna, ali ne uobičajena, češća pojavnost u rođaka prvog i drugog koljena;

Kliničke značajke i prezentacija

- 70–80% asimptomatski; limfocitoza $>5 \times 10^9$ pri rutinskoj KKS
- Ovisno o stadiju proširenosti: bezbolna limfadenopatija, često simetrična, splenomegalija (66%), hepatomegalija, pri infiltraciji koštane srži anemija, neutropenija, trombocitopenija;
- Rekurentne infekcije (stečena hipogamaglobulinemija)
- B simptomi
- Autoimuni fenomeni (poz. DAT u 10–20%, u ovih pacijenata AIHA toplim protutijelima u $<50\%$; ITP u 1–2%)

Dijagnoza

Kriteriji za dijagnozu:

- Prisustvo $>5 \times 10^9$ monoklonalnih limfocita u perifernoj krvi (kroz najmanje 3 mjeseca)
- Klonalnost B stanica treba potvrditi protočnom citometrijom

Klinički entiteti

- **Kronična limfocitna leukemija (B-CLL):** prisustvo $>5 \times 10^9$ klonalnih B limfocita određenog imunofenotipa u perifernoj krvi
- **Limfom malih stanica (SLL):** $< 5 \times 10^9$ klonalnih B limfocita određenog imunofenotipa u perifernoj krvi i ukoliko je prisutan limfni čvor $>1,5$ cm s tipičnim imunofenotipom
- **Monoklonalna B limfocitoza (MBL):** $< 5 \times 10^9$ klonalnih B limfocita određenog imunofenotipa u perifernoj krvi, bez prisustva limfnog čvora s tipičnim imunofenotipom, bez simptoma; Međutim ukoliko kod ovih pacijenata postoji pancitopenija uzrokovana infiltracijom koštane srži tada se dijagnosticira B-KLL bez obzira na broj klonalnih limfocita u krvi

Dijagnoza

Imunofenotipizacija:

- Panel: CD2, CD3, CD5, CD10, CD19, CD20, CD23, FMC7, Smlg (κ/λ), CD22 ili CD79b; cyclin D
- KLL karakteristike: CD2-, CD10-, FMC7 -, cyclin D -;
- CD5+, CD19+, CD23+;
- Smlg, CD 20, CD22, CD79b slabo poz., restrikcija κ ili λ lakih lanaca

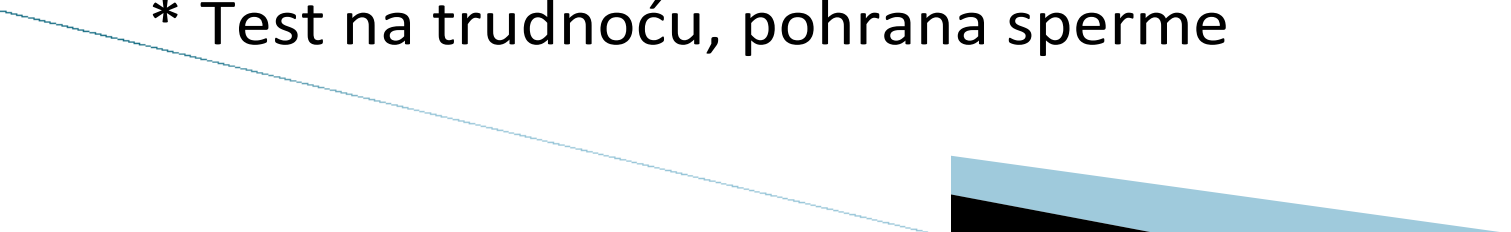
Obrada pacijenta

- Anamneza (B simptomi!), status (veličina jetre, slezene, LČ); PS
- KKS
- Biokemija (SE, GUK, ureja, kreatinin, elektroliti, urati, AST, ALT, LDH, bilirubin)
- IFT PK (za Dg!)


Korisno:

- Rtc, haptoglobin, DCT
- Kvantifikacija imunoglobulina
- Beta2mikroglobulin
- Biljezi hepatitisa i HIV-a
- PKS (uzorci i za citogenetiku)
- Slikovne metode po indikaciji

* Test na trudnoću, pohrana sperme



Opći raspored pretraga prije, za vrijeme i nakon Th

Posjeta	1	2*	3	4**	5	(2'-3') (4',5')
Pretrage 	Pri Dg	Praćenje kriterija za početak liječenja	Predterapijski postupak	Praćenje tijekom Th	Evaluacija na kraju Th	Nakon Th ponoviti korake 2-5 prije nove linije Th
Anamneza/status	+	+	+	+	+	+
Laboratorijske	+	+	+	+	+	+
Stadij	+	+	+	+	+	+
Protočna citometrija	+	-	+	-	+	+
FISH/molekularna dg	+***	-	+	-	-	+
Citološke/histološke	+***	-	+	-	+	+
Slikovne	-	-	+	-	+	+
Drugo (kl.ind.)	+	+	+	+	+	+
Istraživanje***	+	+	+	+	+	+

*Učestalost praćenja ovisi o kliničkom stanju: od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci ili čak godinu dana ako je bolest stabilna, bez promjena. Procjena ovisno o novonastalim okolnostima;

** ponavljajuće posjete ovise o primijenjenom liječenju, mogu omogućiti otkrivanje neuspjeha liječenja;

***poželjni, ali ne i obvezni

Loši prognostički čimbenici

- Ženski spol
- Prošireni klinički stadij
- Inicijano broj $ly > 50 \times 10^9$
- $> 5\%$ prolimfocita u krvnom razmazu
- Obrazac difuzne infiltracije koštane srži
- Vrijeme podvostručenja ly periferne krvi < 12 mjeseci
- Nepovoljna citogenetika: $11q-$, $17p-$ ili kompleksne abnormalnosti
- P53 mutacija (u $10-15\%$)– kolerira s refraktornom KLL
- Nemutirani IgVH gen ($\leq 2\%$)– prediktor progresivne bolesti
- Citoplazmatska ekspresija ZAP 70 $> 20\%$ – kolerira s IgVH statusom
- Ekspresija CD38 ($> 30\%$)– neovisno o IgVH statusu
- povišen serumski beta2mikroglobulin- kolerira sa stadijem i lošim odgovorom na Th
- Povišen serumski LDH
- Loš odgovor na terapiju

Značaj citogenetike–terapijski pristup i prognostička vrijednost

- Ne nužno pri dijagnozi!
- FISH:+12, del (11q), del (17p), del (13q)-jaki neovisni prognostički čimbenici;
- del (11q) (18%), del (17p) (7%)– nepovoljni– refraktorni na fludarabin
- +12-udružena s atipičnom morfologijom i progresijom bolesti
- del (13q)– (izolirana, 14–40%)– povoljni prognostički čimbenik
- IGHV mutacije- odnosno IHC: CD38, CD49d, ZAP70 ako nije dostupno skevencioniranje DNA

- Budući da se citogenetski status može promijeniti tijekom bolesti, testiranje se mora provesti neposredno prije početka liječenja i prije svake nove linije terapije.

DNA sekvencioniranje vs protočna citometrija

	Povoljno	Nepovoljno
DNA sekvencioniranje TP53 IGHV	Divlji tip >2% mutiranih	Mutirani ≤2% mutacija
Protočna citometrija CD38 Zap 70 CD49d	<30% <20% <30%	≥30% ≥20% ≥30%

FISH

Nepovoljno	Neutralno	Povoljno
Del(11q)	normalni	Del(13q) kao jedina abnormalnost
Del(17p)	+12	
Kompleksni kariotip, ≥3 nepovezane kromosomske abnormalnosti u više od jedne stanice na kariotipu		

Kriteriji odgovora nakon liječenja KLL/SLL

Parametar	KR	PR	Progresija
Limfadenopatija	< 1,5 cm	Smanjenje ≥50%	Povećanje ≥50%
Hepatomegalija	Nema	Smanjenje ≥50%	Povećanje ≥50%
Splenomegalija	Nema	Smanjenje ≥50%	Povećanje ≥50%
Koštana srž	Normocelularna <30%ly, bez nodalnih infiltrata B ly; hipocelularna KS je KR s nekompletnim oporavkom KS	50% redukcija	
AB Ly u perif.krvi	<4x10 ⁹	Smanjenje ≥50% od početne vrijednosti	Povećanje ≥50% od početne vrijednosti
Trc bez faktora rasta	>100x10 ⁹	>100x10 ⁹ ili povećanje za ≥50% od početne vrijednosti	Smanjenje ≥50% od početne vrijednosti
Hb bez faktora rasta	>110 g/l	>110 g/l ili povećanje za ≥50% od početne vrijednosti	Smanjenje ≥20g/l od početne vrijednosti
Neutrofili bez faktora rasta	>1,5x10 ⁹	>1,5x10 ⁹ ili >50% poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost	

Reference

- NCCN Guidelines Version 4.2019; CLL/SLL
- GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA. KROHEM B-CLL 2017;
- Oxford Handbook of Clinical Haematology (Fourth Edition: published in 2015)
- www.uptodate.com (pristup: svibanj, 2019)

Tretman CLL

PRVA LINIJA LIJEČENJA B-KLL (u idealnim uvjetima)

Stadij	% ^a	Molekularna citogenetika	% ^b	Opće stanje	% ^b	Prva linija liječenja	
						Standard ^c / Druga opcija ^d	
Bez simptoma ; Binet: A-B ; Rai 0-II; TTM<9 (15)	33	Nevažno		Nevažno		Ništa (W&W)	
Binet C, Rai III-IV; TTM>15; ili prisutnost simptoma bolesti (prisutne indikacije za liječenje)	67	Bez del(17p) / TP53 mut	93	Dobro	32	Ibrutinib (1) ^e FCR (1) ^f B + anti CD20 ^g	
				Loše	61	Chl + Obi (1) Ibrutinib (1) B + anti CD20 Chl + R	Obi R Chl
		Del(17p) / TP53 mut	7	Nevažno	7	Ibrutinib Idelalisib + R ^h Venetoklaks ± R ⁱ	Alo-SCT ^j

PRVA LINIJA LIJEČENJA B-KLL (u idealnim uvjetima)

Klinički pokusi se preporučuju za sve podgrupe.

a) Prikazani postoci se temelje na sastavljenim podacima iz zapadnih zemalja i Hrvatske.

b) Postoci bolesnika s različitim općim stanjem i molekularno genetičkim grupama odnose se na liječene bolesnike. Dobro opće stanje je definirano s dobi manjom od 65 godina uz CIRS skor manji od 6. Mlađi bolesnici uz CIRS skor od 6 i više, te bolesnici s 65 godina ili više (bez obzira na CIRS skor) svrstavaju se kao loše opće stanje.

c) Standardna liječenja su poredana prema poželjnom redoslijedu, liječenja s potpunim konsenzusom su označena (1).

d) Modalitet liječenja ukoliko bolesnici nisu podobni za standardnu opciju.

e) Za bolesnike s nemutiranim IGHV i/ili del11q

f) U bolesnika s mutiranim IGHV i bez del11q do 65 godina starosti, bez bitnijih komorbiditeta.

g) Za bolesnike manje dobrog stanja (koji ne mogu tolerirati punu dozu fludarabina). Anti CD20 monoklonska protutijela podrazumijevaju: rituksimab, obinutuzumab i ofatumumab.

h) uz obvezu anti-infektivne profilakse i monitoringa CMV, samo u bolesnika nepodobne za liječenje ibrutinibom

i) kod bolesnika nepodobnih za liječenje inhibitorima BCR

j) opcija u remisiji

FCR (fludarabin, ciklofosfamid i rituksimab); B = bendamustin; Chl = klorambucil; R = rituksimab; Obi = obinutuzumab; Alo-SCT = alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica

LIJEČENJE RELAPSA/REFRAKTORNE B-KLL (u idealnim uvjetima)

Stadij	% ^a	Molekularna citogenetika	%	Opće stanje	%	Liječenje		
						Standard ^b	Produženo / Održavanje	
Rani (< 3 godine za FCR; < 2 godine za ostalo) Refraktorna bolest (< 1 godine nakon završenog liječenja)	40	Bez del(17p) / TP53 mut	29	Dobro	9	Ibrutinib (1) ^c Venetoklaks + R (1) ^c Idelalisib + R (1)	FCR ^d B + anti CD20 ^{d, e}	→Alo-SCT →antiCD20 ^f
				Loše	20		B + anti CD20 ^{d, e} Chl + anti CD20 ^{d, e}	→antiCD20 ^f
		Del(17p) / TP53 mut	11	Dobro & Loše	11	Ibrutinib (1) ^c Venetoklaks + R (1) ^c Idelalisib + R (1)		→Alo-SCT →antiCD20 ^f
Kasni (> 2/ > 3 godine ovisno o prvoj liniji liječenja)	60		60	Dobro & Loše		Ponovi prvu liniju (ili odabrati od gore navedenog)		

LIJEČENJE RELAPSA/REFRAKTORNE B-KLL (u idealnim uvjetima)

Preporuke za „salvage“ liječenje su mnogo složenije nego u prvoj liniji liječenja. Treba uzeti u obzir dodatne kriterije ovisno o tipu liječenja u prvoj liniji, te o opaženom trajanju odgovora. Klinički pokusi se preporučuju za sve podgrupe, mi čvrsto vjerujemo da oni unapređuju razinu skrbi.

a) Prikazani postoci ranih i kasnih relapsa su procijenjeni temeljem podataka zapadnih zemalja (Hallek 2010, Eichorst 2015, Shustik 2017, slovenski registar za rak). U analizi su i ranije procjene iz KB Dubrava (ev. korekcije ovisno o novom izračunu). Postoci bolesnika u lošem općem stanju i bolesnika s del(17p) teže povećanju. Dobro opće stanje je definirano s dobi manjom od 65 godina uz CIRS skor manji od 6. Mlađi bolesnici uz CIRS skor od 6 i više, te bolesnici s 65 godina ili više (bez obzira na CIRS skor) svrstavaju se kao loše opće stanje.

b) Standardna liječenja su poredana prema poželjnom redoslijedu (osim situacije sa ibrutinibom i venetoklaksom + R koji su jednako vrijedni, vidi točku c), ali terapijska odluka treba za svakog pojedinog bolesnika biti donesena na temelju integracije kliničkih podataka i bolesnikovih preferencija. Sva liječenja su 2A ili manje prema NCCN konsenzusu, liječenja s najvišim stupnjem (potpuni konsenzus) su označena (1).

c) Jednako vrijedne terapije (izbor ordinarijusa).

d) Ako nije u prvoj liniji.

e) Anti CD20 monoklonska protutijela podrazumijevaju: rituksimab, obinutuzumab i ofatumumab.

f) Ofatumumab značajno produljuje PFS kod bolesnika koji su dobro odgovorili u drugom ili trećem odgovoru na kemoimunoterapiju, odobren od FDA.

FCR (fludarabin, ciklofosamid i rituksimab); B = bendamustin; Chl = klorambucil; R = rituksimab; Alo-SCT = alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica.

Hronična limfatična leukemija terapija

- Prva linija za mlađe od 65g: FC-R
- Prva linija Del(17p) / TP53 mut: Ibrutinib, Venetoklaks ± R ukoliko se može nabaviti neki od ponuđenih lijekova
- Prva linija za starije od 65g i mlađe s komorbiditetima (CIRS score 6 i više): R-Chl, Obi-Chl
- Druga linija: ukoliko se može nabaviti neki od ponuđenih lijekova postupiti prema tablici 2
- Alternativa: B-R, HD-MPDN-R

Folikularni limfom



DIJAGNOSTIKA FOLIKULARNIH LIMFOM

BIOPSIJA

Preporučuje se eksciziorna ili inciziorna biopsija.

FNA biopsija nije prikladna za inicijalnu dijagnozu limfoma.

„Core needle“ biopsija također nije optimalna, ali se može koristiti u određenim uslovima kada limfni čvorovi nisu lako dostupni.

FOLIKULARNI LIMFOM

Adekvatna imunofenotipizacija je osnova postavljanja dijagnoze

-IHC panel: CD20, CD3, CD5, CD 10, BCL2, BCL 6, CD21 ili CD23
sa ili bez

- Protočna citometrija: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10

FOLIKULARNI LIMFOM

U određenim okolnostima od koristi je uraditi

- molekularne analize: rearanžman gena za BCL2; rearanžman gena za antigen receptor
- Kariotip ili FISH: t(14;18), BCL 6, 1p36, IRF4/MUM1 rearanžman
- IHC: Ki 67, IRF4/MUM1 za FL gr 3, cyclin D1

FOLIKULARNI LIMFOM

- Tipični folikularni limfom
- Folikularni limfom sa 1p36 delecijom
- Krupnoćelijski B limfom sa IRF4/MUM1 genskim rearanžmanom
- Pedijatrijski tip folikularnog limfoma kod odraslih(PTFL)

FOLIKULARNI LIMFOM

- Hepatitis B testiranje
- CT grudnog koša, abdomena i zdjelice i/ili PET/CT scan(posebno bitan ako je planirana RT za stadij I i II)
- Biopsija koštane srži i aspirat(radi potvrde kliničkog stadija I i II)
- UZ srca, CT vrata, beta2 mikroglobulin, AU, serumski imunoglobulini, hepatitis C

Indikacije za počinetak liječenja

- masivna bolest
- simptomi uzrokovani bolešću
- vrijeme podvostrucenja tumorske mase < 1 g
- citopenija

Stadij I i II

Manji procent

1 linija terapije

- rituksimab*/**obinutuzumab** + CHOP
- rituksimab*/**obinutuzumab** + CVP
- rituksimab*/**obinutuzumab/** + **bendamustin**
- rituksimab* + **lenalidomid**
- **rituksimab** (sedmično 375 mg/m² tokom 4 sedmice- u slučaju male tumorske mase)

*1 ciklus rituksimab IV (375 mg/m²), od 2 ciklusa rituksimab SC (1400 mg)

Terapija održavanja

- **rituksimab**: svaka 2 mjeseca, ukupno 12 doza
- U slučaju inicijalnog tretmana monoterapijom rituksimabom, razmotriti konsolidaciju rituksimabom svaka 2 mjeseca još 4 doze
- **binutuzumab**: 1000 mg svaka 2 mjeseca, ukupno 12 doza



1 linija terapije za starije pacijente i/ili pacijente koji ne mogu podnijeti prethodno navedene protokole

- **rituksimab** (sedmično 375 mg/m² tokom 4 sedmice)
- **rituksimab + hlorambucil**
- **rituksimab + ciklofosamid**
- **hlorambucil**
- **ciklofosamid**

Terapija održavanja

- U slučaju inicijalnog tretmana monoterapijom rituksimabom, razmotriti konsolidaciju rituksimabom svaka 2 mjeseca još 4 doze



2 i naredne linije terapije

- **obinutuzmab/ rituksimab*** + CHOP
- **obinutuzumab/ rituksimab*** + CVP
- **obinutuzmab/ rituksimab*** + **bendamustin**
- rituksimab
- rituksimab* + **lenalidomid**
- **PI3K inhibitori (idelalisib/ kopanlisib/duvelisib)**



2 i naredne linije terapije za starije pacijente pacijente i/ili pacijente koji ne mogu podnijeti prethodno navedene protokole

- **rituksimab** (sedmično 375 mg/m² tokom 4 sedmice)
- **rituksimab + hlorambucil**
- **rituksimab + ciklofosfamid**
- **hlorambucil**
- **ciklofosfamid**

*1 ciklus rituksimab IV (375 mg/m²), od 2 ciklusa rituksimab SC (1400 mg)

Terapija održavanja i konsolidacija u 2 i narednim linijama terapije

- **rituksimab**: svaka 3 mjeseca, ukupno 12 doza
- **obinutuzumab** kod pacijenata refraktornih na rituksimab: 1000 mg svaka 2 mjeseca, ukupno 12 doza
- Visoko dozna terapija praćena autolognom transplantacijom
- Alogena transplantacija



Dijagnostika agresivnih Non Hodgkin lymphoma



Definicija

- Agresivni B-ćelijski limfomi

1. Prekursorne B limfoidne neoplazme

- B-limfoblastna leukemija/limfom NOS

- B-limfoblastna leukemija/limfom sa rekurentnim genetskim anomalijama

2. Zrele B- stanične neoplazme

- Limfom plaštenih stanica(Mantle-cell limfom)

- Burkittov limfom (BL)

- Primarni efuzijski limfom

- Difuzni B-velikostanični limfom sa brojnim podtipovima

- B-stanični limfom, neklasificiran, sa osobinama između DLBCL i BL

- Primarni medijastinalni B-stanični limfom

- Primarni B-velikostanični limfom CNS-a



B-stanični limfom visokog stepena malignosti

B-stanični limfom sa translokacijom MYC, BCL2 i/ili BCL6 (Double, Triple Hit limfomi)

B-stanični limfom visokog stepena malignosti, neklasificiran

3. Tumori T i NK stanica

T-periferni limfomi (PTCL) sa podtipovima Anaplastični velikostanični limfom (ALCL) Limfoblastni limfom/ leukemija

T-LBL




Postavljanje dijagnoze

1. Ekscizijska biopsija najprominentijeg i najdostupnijeg uvećanog limfnog čvora se razmatra kao najoptimalnija metoda.

Ukoliko ista nije moguća, te sa teže dostupnih lokacija (medijastinum, retroperitonum, pluća), kod starijih i teških bolesnika realizirati iglenu biopsiju sa uzimanjem 4-5 tkivnih cilindara. Citološka aspiraciju koristiti kao test probiranja ili eventualno za potvrdu relapsa bolesti- ne treba koristiti za postavljanje inicijalne dijagnoze

2. Citološka aspiracija tkiva i tjelesnih tečnosti se mogu slati na imunofenotipizaciju



3. Patohistološki i citološki laboratorij realizira morfološku evaluaciju i imunohistochemijsku analizu prema standardnoj operativnoj proceduri (SOP)

- Definirati minimum za postavljanje dijagnoze sa praktičnim i validnim algoritmom
- Preporučuje se sveobuhvatni IH panel te upućivanje u referentne centre na ekspertizu ili drugo mišljenje
- Referentni centri prate savremene zahtjeve FISH i molekularne dijagnostike

1. NCCN guidelines B-Cell lymphomas v3.2019

2. BiHEM smjernice za dijagnostiku i liječenje limfoma 2012/2013

3. KROHEM Preporuke za SUSTAVNO LIJEČENJE LIMFOMA –V 3.1 2018



Inicijalna obrada

□ Klinički pregled

1. Anamneza sa obradom B simptoma, fizikalni pregled palpabilne limfadenopatije, Waldayerovog prstena, organomegalije, uvećanja testisa (kod muškaraca)
2. Opće stanje, performance status, ECOG, Karnofsky score i komorbiditeti
3. Klinički znakovi onkoloških urgencija, tumor lysis sindroma, lumenlance opstrukcije, spinalne kompresije, povišenog intrakranijalnog pritiska, perikardne tamponade itd



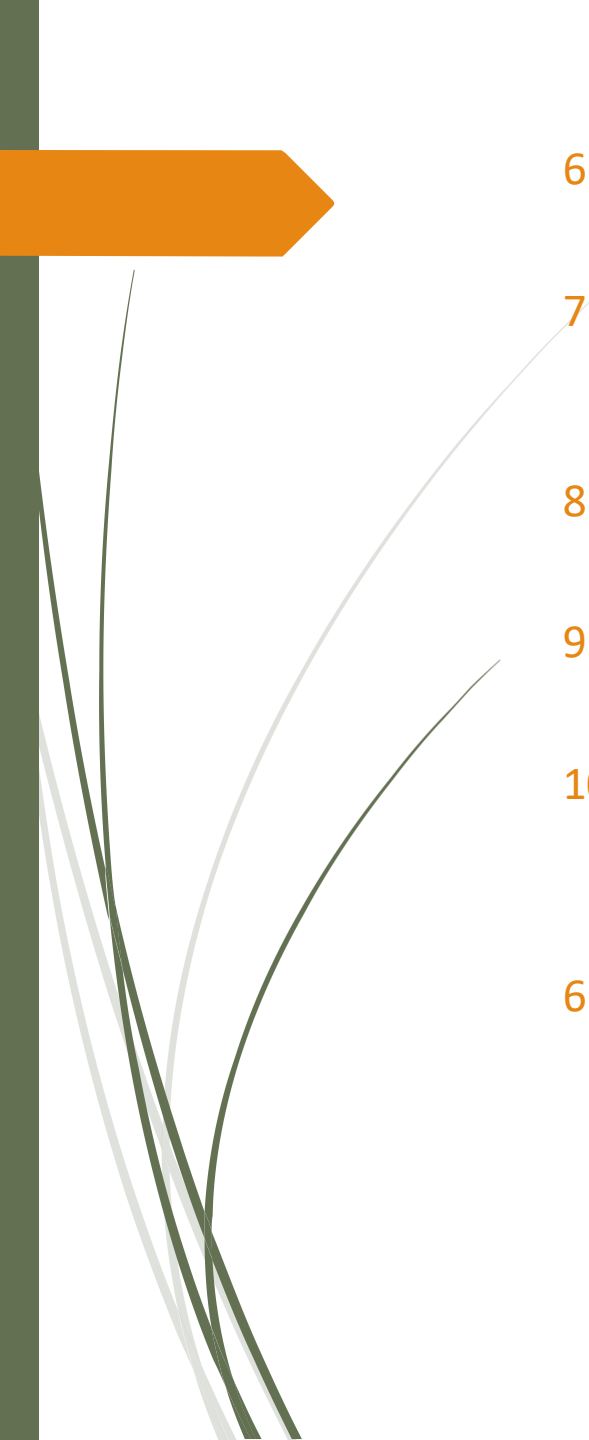
Procjena proširenosti bolesti, staging

1. Kompletna krvna slika, periferni razmaz
2. Biopsija kosti unilateralna ukoliko je bioptički materijal adekvatan >1.6 cm dužine, aspiraciona punkcija koštane srži za citogenetiku i molekularne analize ciljanih markera asociranih sa specifičnim limfomom
3. Laktat dehidrogenaza (LDH), kreatinin, urična kiselina, urea, elektroliti, bilirubin, kalcijum, proteiongram, enzimi -AST, ALT, ALP, beta2mikroglobulin
4. Test trudnoće kod žena reproduktivne dobi
5. Hepatitis markeri i HIV testiranje

1. NCCN guidelines B-Cell lymphomas v3.2019

2. BiHEM smjernice za dijagnostiku i liječenje limfoma 2012/2013

3. KROHEM Preporuke za SUSTAVNO LIJEČENJE LIMFOMA –V 3.1 2018

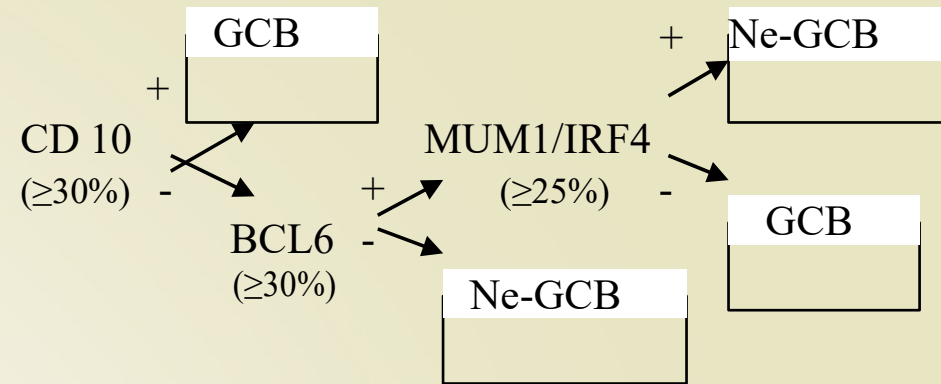
- 
6. PET/CT optimalno ili CT vrata, grudnog koša, abdomena i male zdjelice
 7. U uslovima iznimno ograničenih resursa: RTG grudnih organa i ultrazvuk abdomena, male zdjelice i perifernih limfnih čvorova
 8. MRI mozga kod simptomologije CNS zahvaćenosti
 9. Scintigrafija skeleta kod NHL kosti
 10. Endoskopski pregled, endoskopski ultrazvuk, lumbalna punkcija, CT i MRI glave kod sumnji na ektranodalnu lokalizaciju
 6. Ultrazvuk srca kod planiranog ordiniranja antraciklina

Dijagnostička obrada stratificirana prema resursima

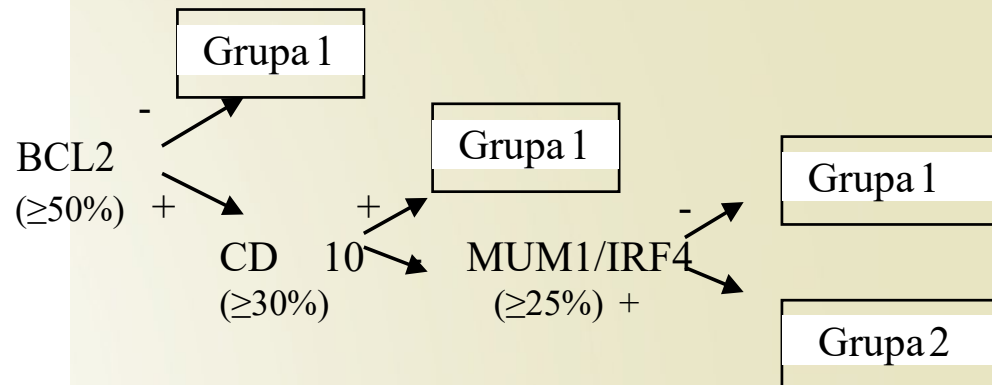
Dijagnostička obrada i staging	Bazična dijagnostika	Ograničena dijagnostika	Proširena dijagnostika	State-of-the-art dijagnostika
Biopsija-ekscizijska/incizijska /iglena biopsija	Morfologija	Ograničeni panel IH za razlikovanje B i T/NK staničnih neoplazmi	Prošireni panel IH za dijagnozu i podtip FISH-potvrde translokacija	Sekvencioniranje za utvrđivanje ćelije porijekla, klonalne studije
Klinički pregled Toraks Abdomen	Fizikalni pregled RTG UZ	CT vrata, toraksa, abdomena i male zdjelice	PET/CT cijelog tijela	
Koštana srž	Aspiraciona punkcija i biopsija	Protočna citometrija	Citogenetika i FISH u slučaju indikacije	
Ekstranodalna lokalizacija bolesti	RTG, UZ	CT snimanje, Scintigrafija skeleta	MRI, PET/CT	

Definisanje ćelije porijekla DLBCL

- Algoritam po Hansu i saradnicima



- Algoritam po Murisu i saradnicima



**Korištenje imunofenotipizacije/ genetskog testiranja u diferencijalnoj dijagnozi zrelih B- ćelijskih i NK/ T- ćelijskih neoplazmi
(Koristiti u korelaciji sa kliničkom slikom i morfoloijom)**

B- ćelijske neoplazme: Velike ćelije							
Panel: CD5, CD10, BCL6, IRF4/MUM1, Ki67							
CD5+		CD5-					
Cyclin D1+	Cyclin D1-	DLBCL					
Pleomorfni MCL	DLCBL, NOS CD5+	CD10+		CD10-			
		IRF4/ MUM1+	IRF4/ MUM1-	BCL6+ IRF4/MUM1-	BCL6+ IRF4/MUM1+	BCL6- IRF4/MUM1-	BCL6- IRF4/MUM1+
		LBCL sa rearanžmanom IRF4 (potvrđeno sa kariotipom ili FISHom)	DLBCL, NOS GCB (BCL6+)	DLBCL, NOS GCB	Panel: CD20, PAX5, CD138, ALK, CD30, CD15, EBV- EBR, HHV8, IG lagani i teški lanci (u slučaju da je dalja karakterzacija bazirana na kliničkim i morfološkim karakteristikama. Specifični panle ovisi o diferencijanoj dijagnozi).		
					NCCN guidelines B-Cell lymphomas v3.2019		

Korištenje imunofenotipizacije/ genetskog testiranja u diferencijalnoj dijagnozi zrelih B-ćelijskih i NK/ T- ćelijskih neoplazmi

(Koristiti u korelaciji sa kliničkom slikom i morfologijom)

Velike ćelije (nastavak)											
CD20+ (PAX5+)						CD20- (PAX5-) CD79a+ IRF4/ MUM1+					
EBER-			EBER+			EBER- HHV8+	CD138+/-				
CD30-		CD30+		Stariji ili imunosupresivni	Extranodalni, T-ćelijski, angiogeni	Hronična inflamacija	HHV8+ LBCL NOS (IgM lambda +) potvrđeno morfološki	EBV+/- HHV8-	EBV+/- HHV8-	EBV+/- HHV8-	EBV-ALK-HHV8-
Bogat T-ćelijama	DLBCL, non GCB	Mediastinalni	Morfološki graniči sa CHL		EBV+ DLBCL	Limfomatoid granulomatozis	DLBCL povezan sa hroničnom inflamacijom	Plazmoblastični limfom	PEL (CD30+)	ALK+ DLBCL	Anaplastični/plazmoblastični mijelom/plazmocitom
THRLBCL (Može biti BCL6+, IRF4/ MUM1-)		PMBL (Može biti BCL6+, IRF4/ MUM1-)	CD15-	CD15+				MYC FISH+		IGA lambda+ EMA+	CD56+/- Cyclin D1+/- IgG, IgA, kappa ili lambda
			PMBL	U-DLBCL/ CHL							

**Korištenje imunofenotipizacije/ genetskog testiranja u diferencijalnoj dijagnozi zrelih B-ćelijskih i NK/ T- ćelijskih neoplazmi
(Koristiti u korelaciji sa kliničkom slikom i morfologijom)**

Difuzni uzorak, ćelije srednje veličine +/- uzorak zvjezdanog neba

Inicijalni panel: CD5, CD10, cyclin D1, BCL2, BCL6, Ki-67

CD5+				CD5-						
Cyclin D1+	Cyclin D1- BCL6+/- IRF4/MUM1+/-			CD10+			CD10-			
MCL, blastoidna varijanta	Povećani prolimfociti	CD5+	BCL6- IRF4/MUM1-	BCL6+ BCL2-		BCL6+ BCL2+	BCL6-	BCL6+ BCL2- IRF4/MUM1-		BCL6+/- BCL2+ IRF4/MUM1+/-
	CLL	DLBCL, NOS	Razmotriti cyclin D1- MCL	FISH za MYC, BCL2, BCL6		U-DLBCL/ BL	Razmotriti neoplazme plazma ćelija	FISH za MYC, BCL2, BCL6		U-DLBCL/ BL
				MYC+ BCL2- BCL6-	MYC+/- BCL2+ BCL6+/-	FISH za MYC, BCL2, BCL6 u svrhu provjere za double hit		MYC+ BCL2- BCL6-	MYC+/- BCL2+ BCL6-	FISH za MYC, BCL2, BCL6 u svrhu provjere za double hit
				BL?	U—DLBCL/ BL			BL?	U—DLBCL/ BL	

Korištenje imunofenotipizacije/ genetskog testiranja u diferencijalnoj dijagnozi zrelih B-ćelijskih i NK/ T- ćelijskih neoplazmi (Koristiti u korelaciji sa kliničkom slikom i morfologijom)

Male ćelije											
Panel: CD5, CD10, CD21, cyclin D1, BCL2, BCL6, Ki67, CD11c (CD25, CD103) CD5+ CD5-											
CD23+		CD23-		CD10+			CD10-				
CLL	Cyclin D1+ ili t(11;14)+		Cyclin D1- t(11;14)-	BCL6+		BCL6-	CD103+ CD25+ CD11c+	CD103-			
Cyclin D1- del(11q) t(11;14)- del(13q) Trisomija 12 del(17p)	MCL		CLL	BCL2+ ili t(14;18)+	BCL2 i t(14;18)-	Razmotriti HCL, druge rijetke B-ćelijske neoplazme	HCL	Citoplazmatski Ig-		Citoplazmatski Ig+	
			FL	FL	PTFL		CD123+	Morfološki (MZ uzorak) Klinička obilježja (Extranodalno, splenično)	Pseudofolikularni uzorak, klinička obilježja (BM) CD5-	Morfološki (MZ uzorak, plasmacitoidna obilježja) Genetika (del 7q) Klinička obilježja (splenomegalija, zahvaćenost koštane srži, paraprotein)	
				Potvrditi sa Ki-67 > 30%	Potvrditi sa BRAF						
				Morfologija: veliki, ekspanzivni	sekvencionir anjem anexinA1+ ili IHC za mutirani protein						
				folikuli, gradus 3 ili blastoidne ćelije, bez difuznih komponenti Klinički: lokalizirano, nodalno				MZL	CLL	MYD88 mut+ LPL	MYD88 mut- MZL

DLBCL- IPI

INTERNACIONALNI PROGNOŠTIČKI INDEKS

SVI PACIJENTI		INTERNACIONALNI INDEKS, SVI PACIJENTI	
Dob > 60 godina		Nizak	0 ili 1
Serumska LDH > norm		Umjereno nizak	2
Performans status 2-4		Umjereno visok	3
Stadij III ili IV		Visok	4 ili 5
Ekstranodalna zahvaćenost > 1 mjesta			
Dobno prilagođeni internacionalni prognostički index		Internacionalni prognostički indeks prilagođen stadiju	
PACIJENTI ≤ 60 GODINA	INTERNACIONALNI INDEKS, PACIJENTI ≤ 60 GODINA	PACIJENTI SA STADIJEM I ILI II	INTERNACIONALNI INDEKS, PACIJENTI SA STADIJEM I ILI II
Stadij III ili IV	Nizak 0	Dob >60 godina	Nizak 0 ili 1
Serumska LDH > norm	Umjereno nizak 1	Serumska LDH > norm	Visok 2-4
Performans status 2-4	Umjereno visok 2	Performans status 2-4	
	Visok 3	Stadij II ili IIE	

1. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Eng J Med 1993; 329:987-994

2. Miller TP et al. N Eng J Med 1998; 339:21-26.

DLBCL- IPI

		NCCN- IPI	
Dob, u godinama		Nizak	0-1
>40 do ≤ 60	1	Umjereno nizak	2-3
>60 do <75	2	Umjereno visok	4-5
≥ 75	3	Visok	≥6
LDH norm			
>1 do ≤3	1		
>3	2		
Ann Arbor stadij III-IV	1		
Ekstranodalna bolest (zajvaćenost koštane srži, CNS, jetre/GIT-a ili pluća)	1		
Performans status ≥2	1		

CNS- IPI

Skor	0	1
Starost	<60 godina	≥60 godP
Performans status	0-1	2-4
Klinički stadij	I-II	III-IV
LDH	Uredan	Povišen
Ekstranodalna mjesta	≤1	>
Zahvaćenost bubrega i/ili nadbubrežnih žlijezda	Ne	Da

CNS-IPI rizične grupe	Skore	Rizik (%)
Nizak rizik	0-1	0.6
Srednji rizik	2-3	3.4
Visoki rizik	4-6 ili bubreg ili nadbubrežna žlijezda	10.2



- **Primarni limfom CNS-a**

Oftalmološki pregled

Lumbalna punkcija (ukoliko nema kontraindikacija) -protočna
citometrija, citomorfologija, genska analiza

MRI spinalni u slučaju pozitivnog nalaza CSL

KKS; HIV, biohemizam,

PET/CT ili CT vrata, toraksa i abdomena, UZ testisa za >60 god

- **Mantle cell limfom**

Endoskopski pregled probavne cijevi (neophodan za potvrdu CS I i II)

- **Periferni T-stanični limfom**

Biopsija kože

PET/CT zbog učestalosti ekstranodalne lokalizacije,

Kvantitativni PCR EBV, dijagnostička obrada celijakije

Odrediti prognostički score T-IPI (starost >60 god, povišen LDH,
ECOG 2-4, infiltracija koštane srži)

1. NCCN guidelines B-Cell lymphomas v3.2019

2. BiHEM smjernice za dijagnostiku i liječenje limfoma 2012/2013

3. KROHEM Preporuke za SUSTAVNO LIJEČENJE LIMFOMA –V 3.1 2018

Terapijski pristup Difuznog velikostaničnog limfoma

Epidemiologija

- Difuzni velikostanični B-ćelijski limfomi (DLBCL) su najčešći limfoidne neoplazme kod odraslih
- 30% ne-Hodgkinovih lymphomas (NHL) dijagnosticiran godišnje
- SEER: NHL - Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)
- 30-50% ne-Hodgkinovih lymphomas (NHL) dijagnosticiran godišnje prema studijama Klinike za hematologiju KCUS

- 5.6/100,000 godišnje, broj novodijagnosticiranih
- **Smrtnih ishoda DLBCL na 100,000:** broj smrtnih ishoda je bio 1.8 / 100,000 godišnje
- **5 godišnje preživljavanje 63.2% 2009-2015**

WHO 2016/2017.
Klasifikacija-DLBCL

• Subtypes included:

DLBCL, NOS

DLBCL coexistent with follicular lymphoma of any grade

DLBCL coexistent with gastric MALT lymphoma

DLBCL coexistent with nongastric MALT lymphoma

Follicular lymphoma grade 3g

Intravascular large B-cell lymphoma

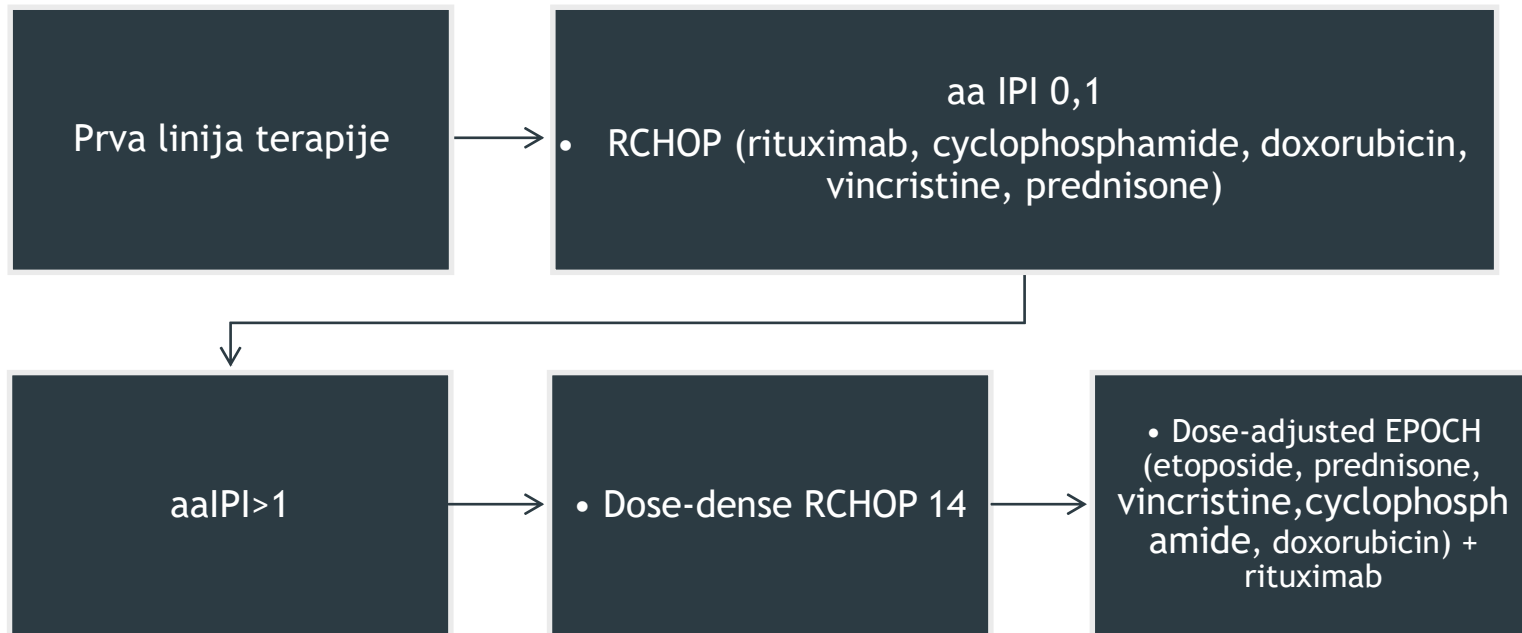
DLBCL associated with chronic inflammation

ALK-positive DLBCL

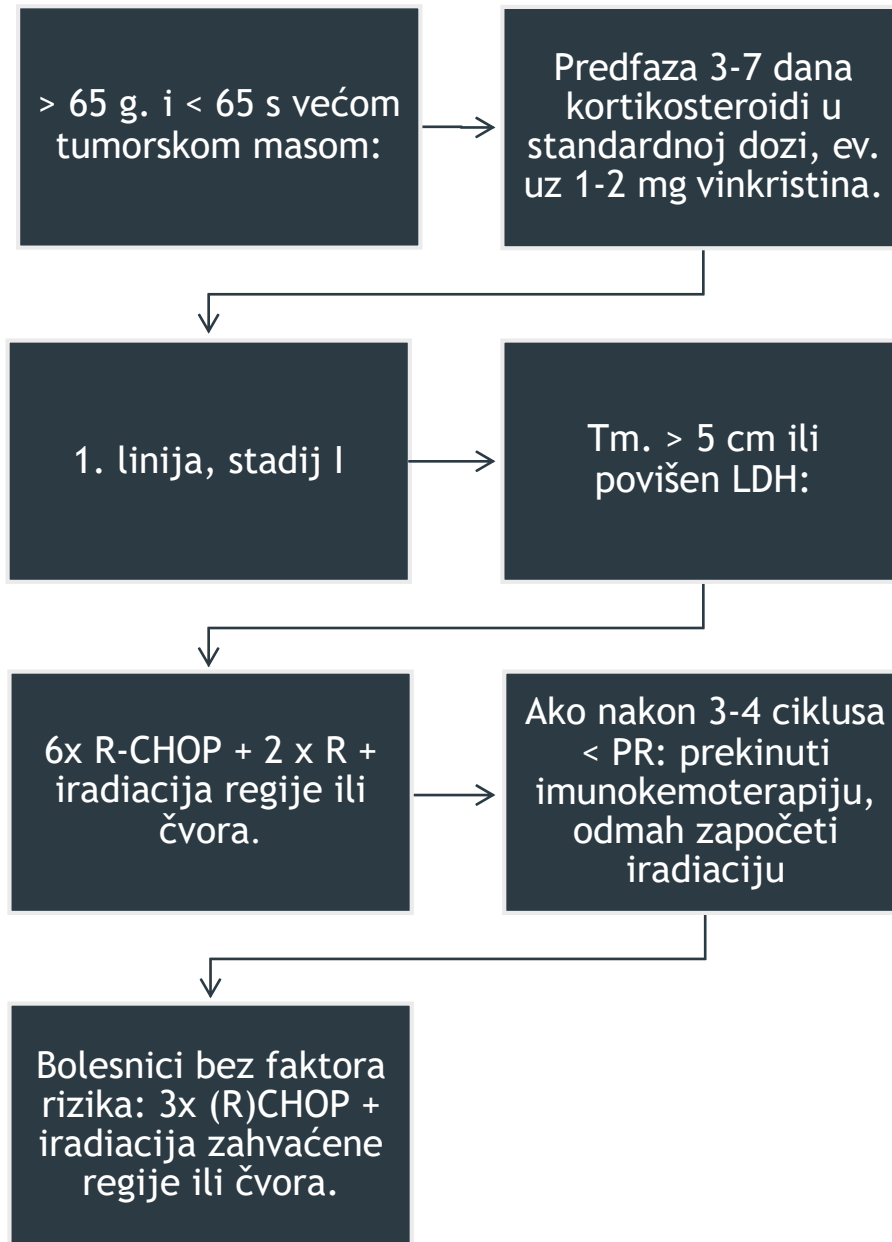
EBV-positive DLBCL, NOS

T-cell-/histiocyte-rich large B-cell lymphoma

DLBCL with IRF4/MUM1 rearrangement



1. Linija terapije DLBCL



1. Linija terapije DLBCL

DLBCL

1. linija, stadij
II-IV

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

aaPI=1: 8x R-CHOP

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

Alternativa: 8x R-CHOP21

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

Alternativa: 8x R-
CHOP21

Iradiacija regije s Tm
inicijalno >7 cm,
ekstranodalne
lokalizacije koje dobro
podnose zračenje

(prvenstveno kost i
kontralateralni testis),
regije PET+ nakon
završetka

imunokemoterapije u
bolesnika u PR s
lokaliziranom aktivnom
bolešću.

Prva linija terapije za pacijente sa lošom EF

Prva linija terapije za pacijente sa lošom EF

- RCEPP (rituximab, cyclophosphamide, etoposide, prednisone, procarbazine)

- RCDOP (rituximab, cyclophosphamide, liposomal doxorubicin, vincristine, prednisone)

- DA-EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) + rituximab

- RCEOP (rituximab, cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone)

- RGCVP rituximab + gemcitabine, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone

Prva linija terapije za vrlo slabe pacijente i pacijente >80 godina sa komorbiditetom

- RCEPP (rituximab, cyclophosphamide, etoposide, prednisone, procarbazine)
- RCDOP (rituximab, cyclophosphamide, liposomal doxorubicin, vincristine, prednisone)
- R-mini-CHOP
- RGCVP (rituximab, gemcitabine, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone)

DLBCL

Istovremena prezentacija sa CNS bolesti

- Parenhim: 3 g/m² ili više parenteralno methotrexate u toku terapije RCHOP uz suport granulocitnim faktorom rasta
- • Leptomeningeal: IT methotrexate/cytarabine, Parenteralno methotrexate (3-3.5 g/m²) u kombinaciji sa RCHOP ili kao konsolidacija poslije RCHOP + IT methotrexate/cytarabine

Profilaksa širenja limfoma u centralni nervni sistem (CNS)

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

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

Rizik značajno veći u onih s više nabrojanih faktora

Optimalno: IT MTX 15 mg uz 6 ciklu sa standardne imunokemoterapije + 2 ciklusa visokih doza MTX (≥ 3 g/m² u inf) umjesto ili uz 7. i 8. ciklus.

Redoslijed ovisi o kliničkoj situaciji.

Prva-linija Konsolidacija (opcija)



- Lenalidomide terapija odžavanja



60-80 godina

2. Linija DLBCL

2. linija

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

> 60g: 6x DA-EPOCH

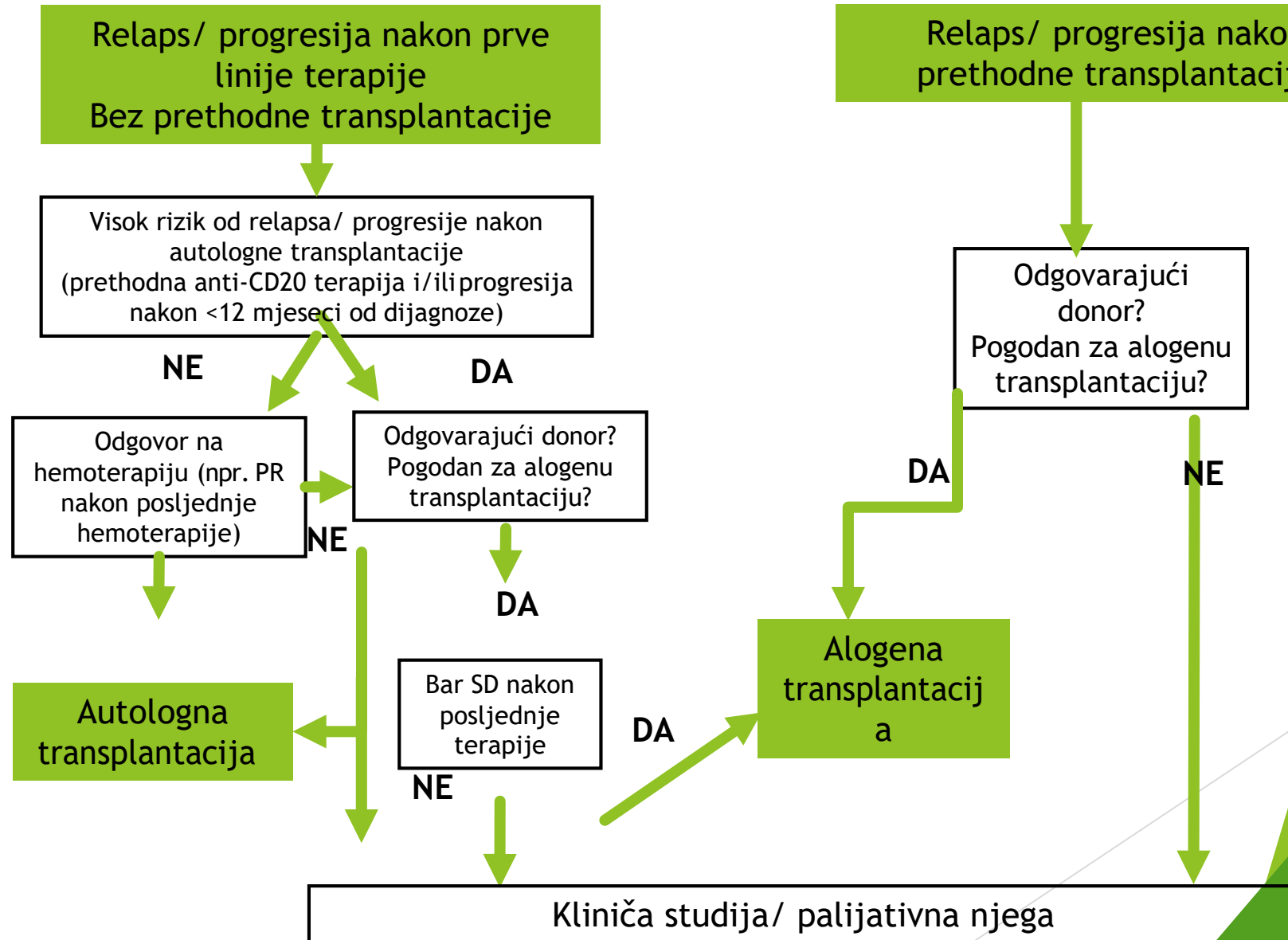
Ako od R-a do relapsa >6 mj: dodati R

Transplantabilni bolesnik,
≥PR bez infiltracije srži:
prikupiti matične ćelije
hematopoeze i učiniti ATKS

područja, koja nisu bila u CR
prije transplantacije, nakon
oporavka ozračiti

Netransplantabilni
bolesnik, ≥PR:
ozračiti inicijalno
zahvaćene regije

Alogena i autologna transplantacija kod Refraktornih/Relapsirajućih limfoma: odluka o tretmanu



DLBCL

Kasnije linije

Alternativa: eksperimentalne metode:

brentuksimab vedotin + (imuno)kemoterapija sa CD30+

lenalidomid + (imuno)kemoterapija

CAR-T stanice

Netransplantabilni bolesnik: CCEP, bendamustin.

Ako \geq PR: ozračiti zahvaćene regije