



Crna Gora  
Ministarstvo zdravlja

*Nacionalna komisija za kvalitet i  
bezbjednost zdravstvene zaštite*

# PREPORUKE ZA LIJEČENJE INDOLENTNIH LIMFOMA

Podgorica, maj 2019. godine

# PREPORUKE ZA LIJEČENJE INDOLENTNIH LIMFOMA

Indolentni limfomi pripadaju grupi Ne-Hočkinovih limfoma (NHL), po svojim karakteristikama su spororastući, neizlečivi maligniteti. Prema bazi podataka Centra za hematologiju godišnje incidencija pojavljivanja indolentnih limfoma je 20 novoregistrovanih slučajeva (podaci su prosjek zadnjih 5 godina).

## *Terpijski modaliteti indolentnih limfoma (terapijske opcije vezane za Osnovnu listu lijekova):*

### 1. Folikularni limfom (FL):

Prva linija terapije: Klinički stadijum I/II

- Bolesnici sa malom tumorskom masom
  - RT zahvaćenog regiona, doze 24-36Gy, sa ciljem izliječenja
  - *Watch and wait* tj. kontrole bez liječenja do pojave simptomatske bolesti
- Bolesnici sa velikom tumorskom masom ili nepovoljnim FLIPI prognostičkim indeksom
  - 6-8 ciklusa R-CHOP (rituximab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon) na 21 dan
  - 6-8 ciklusa R-CVP (rituximab, ciklofosamid, vinkristin, prednizon) na 21 dan

Klinički stadijum III/IV

- Asimptomatski bolesnici bez velike tumorske mase
  - *Watch and wait*
- Bolesnici sa simptomima bolesti ili velikom tumorskom masom
  - 6-8 ciklusa R-CHOP na 21 dan
  - 6-8 ciklusa R-CVP na 21 dan

Preporučeni protokoli za liječenje relapsa/refraktarne bolesti (rani 12-24 mjeseci, kasni 24-)

- 6-8 ciklusa R-CHOP na 21 dan
- 6-8 ciklusa R-CVP na 21 dan
- u ranom relapsu se može primjeniti R-ESHAP (rituximab, etopozid, metilprednizolon, citarabin, cisplatina), BEAM (BCNU, etopozid, citarabin, melfalan), autologna transplantacija matičnih ćelija hematopoeze (autoTMČH) ili R-DHAP (rituximab, deksametazon, citarabin, cisplatina), BEAM+autoTMČH
- u pojedinim slučajeva mlađih bolesnika nakon autologneTMČH u relapsu treba razmotriti alogenuTMČH

U bolesnika kod kojih zbog opšteg stanja i ugrožavajućih pridruženih bolesti nije moguće dati standardnu imunochemioterapiju može se primjeniti:

- hlorambucil
- COEP (ciklofosamid, etopozid, vinkristin, prednizon)
- Citarabin+etopozid
- Etopozid
- Ciklofosamid
- Monoterpija rituximabom

**NAPOMENA:** nove dokazane smjernice (ESMO guidelines 2016.) podrazumjevaju primjenu Rituximaba u kombinaciji sa Bendamustinom sa dužim periodima remisija i statistički značajnijim inicijalnim odgovorom tako da se sada primjenjuje kao prva terapijska linija. U prvu se liniju takođe uključuje i *Obinutuzumab* (antiCd20+typell antitijelo) obzirom na visoku incidenciju rezistentnosti na rituximab. Nove terapijske linije liječenje pokazuju fantastične rezultate primjenom protein-kinaza3 inhibitora Idelalisib kao i Ibrutinibim (Bruton kinaza inhibitor) koji sve češće zauzimaju mjesto „staroj imunohemioterapiji“. Takođe je danas nezamislivo da se terapija održavanja rituximab/obinutuzumabom ne prolongira 2 godine nakon završetka inicijalnog liječenja (6-8 Cy). Sve ovo ide u korist manjeg broja bolesničkih dana, smanjenje trošenja resursa na izmjenu terapije i smanjenje troškova na redijagnostiku u sumnji na relaps bolesti.

## 2. Marginal-zone lymphoma associated lymphoid tissue (MALT), ektranodalni

- 2.1.1. Gastrični MALT limfom, klinički stadijum IE, *Helicobacter Pylori* (HP) pozitivan
  - Eradikaciona terapija za (HP), 10-14 dana uz inhibitore protonске pumpe (IPP) u trajanju od 4 nedjelje.
- 2.1.2. Gastrični MALT limfom, klinički stadijum I/II HP negativan
  - Eradikaciona terapija za HP
  - U slučaju simptomatske bolesti pored/posle eradikacione terapije: radioterapija, hlorambucil, CVP
- 2.1.3. Gastrični MALT limfom, klinički stadijum III/IV
  - Asimptomatska bolest: eradikaciona terapija za HP u slučaju pozitivnosti potom *watch and wait* tj. kontrole bez liječenja do pojave simptomatske bolesti
  - Simptomatska bolest, velika tumorska masa, brza progresija, preteće oštećenje organa
    1. Eradikaciona terapija HP u slučaju pozitivnosti, potom:
    2. Hlorambucil + rituximab
    3. CVP + rituximab

### Relaps Gastričnog MALT limfoma

- Asimptomatska bolest bez udaljene diseminacije i endoskopski viđenog rasta tumora, eradikaciona terapija u slučaju pozitivnosti HP, i/ili *watch and wait*
- U sistemskom relapsu primjeniti protokole liječenja kao u Folikularnom limfomu

- 2.2.1. Negastrični MALT limfom, klinički stadijum IE/II
  - Eradikaciona terapija za Chlamydia psittaci kod zahvaćenosti okularnih adnexa
  - RT sa 20-30Gy, osim u slučajevima zahvaćenosti orbita kada se koristi manje doze
- 2.2.2. Negastrični MALT limfom, klinički stadijum III/IV
  - Asimptomatska bolest-*watch and wait*
  - Simptomatska bolest bez velike tumorske mase-hloambucil + rituximab
  - Simptomatska bolest sa velikom tumorskom masom
    - CVP + rituximab
    - CHOP + rituximab

#### Relaps negastričnog MALT limfoma

- Lokalni relaps-RT; bolesnike liječiti protokolom za Folikularni limfom
- Sistemski relaps-bolesnike liječiti protokolom za Folikularni limfom

### Marginal-zone lymphoma associated lymphoid tissue (MALT), nodalni

- Princip liječenja nodalnog MALT je kao u bolesnika sa folikularnim limfomom

### Splenic marginal-zone lymphoma (SMZL)

- SMZL udružen sa HCV infekcijom-liječenje HCV infekcije u neuspjehu primjeniti CHOP
- SMZL koji nije udružen sa HCV infekcijom
  - Asimptomatski bolesnici-*watch and wait*
  - Bolesnici sa citopenijom-splenektomija
  - Simptomatski bolesnici, bolesnici sa nepovoljnim prognostičkim faktorima (Hgb<120g/l, albumini <35g/l, povišene vrijednosti LDH)-R-CHOP

#### Relaps SMZL

- Hemioterapija kao za relaps FL
- Splenektomija, ukoliko nije urađena i inicijalnoj terapiji

## 3. Small lymphocytic lymphoma (SLL)

Small lymphocytic lymphoma je zapravo hronična limfocitna leukemija gdje je maligno tkivo dominantno u limfnim čvorovima i slezini za razliku od HLL gdje je dominantno u koštanoj srži i krvotoku. Principi liječenja ova dva entiteta su identična podrazumjevajući iste protokole.

## 4. Waldenstrom macroglobulinemija (WM), ranije lymphoplasmocytic lymphoma

### Prva terapijska linija

- Rituximab, ciklofosamid, deksametazon (R-CD) i Rituksimab-bendamustin (R-B)
- Alternativni protokol u prvoj liniji je bortezomib-rituximab i monoterapija rituximabom, fludarabin
- Imunohemioterapija R-CHOP
- Ibrutinib (Bruton kinaza inhibitor)

### Relaps bolesti

- Ukoliko je prošlo više od 12 mjeseci od postignute remisije terapijom iz prve terapijske linije liječenja, može se primjeniti retreatman protokolom iz prve linije
- U odabranim slučajevima kod hemiosenzitivne bolesti primjenjuje se autoTMČH nakon postignute remisije
  - Ukoliko bolesnik nije kandidat za TMČH, može se primjeniti neki od protokola sa fludarabinom ili hlorambucil kao monoterapija ili kombinacije
  - R-Bendamustin
  - R-FC
  - FC
  - Ibrutinib