Uvodnik
Leading article

DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE LIMFOMA – HRVATSKI KONSENZUS

DIAGNOSIS AND THERAPY OF LYMPHOMAS – CROATIAN CONSENSUS

IGOR AURER, MARA DOMINIS, RANKA ŠTERN-PADOVAN, DRAŽEN HUIĆ, FEDOR ŠANTEK*

Deskriptori: Limfom – dijagnoza, liječenje; Postupnik; Hrvatska

Descriptors: Lymphoma – diagnosis; therapy; Practice guidelines; Croatia

Liječ Vjesn 2007;129:111–117

Limfomi su tumori čija učestalost zadnjih desetljeća raste u svim razvijenim zemljama svijeta. Rutinska upotreba imunoloških i genetičkih te novih scintigrafskih metoda dovela je do važnih promjena u klasifikaciji i dijagnostici ovih bolesti. Terapijska upotreba monoklonskih protutijela usmjerenih protiv antigena prisutnih na limfomskim stanicama bitno je poboljšala prognozu bolesnika s B-staničnim limfomima. Pojava brojnih novih dijagnostičkih i terapijskih metoda nije samo poboljšala ishod ovih bolesti, već je i obradu i liječenje učinila složenijima i skupljima. Za optimalan i racionalan pristup bolesnicima s limfomima nužna je uska suradnja liječnika različitih struka, ponajprije hematologa, patologa, radiologa i onkologa-radioterapeuta.

Pod pokroviteljstvom Hrvatskog društva za hematologiju i transfuziologiju i Hrvatskog društva za unapređenje beskrvnog liječenja u Zagrebu je 22. 9. 2006. održan interdisciplinarni skup čiji je cilj bio donijeti preporuke za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika s limfomima u Hrvatskoj. Skupu je prisustvovalo 196 sudionika, podijeljenih u 5 radnih skupina: za morfološku dijagnostiku, za radiološku dijagnostiku, za nuklearno-medicinsku dijagnostiku, za kemoimunoterapiju i za radioterapiju. Na temelju rasprave na sastanku koordinatori radnih skupina sastavili su preporuke koje su sudionicima upućene elektroničkom poštom kako bi na njih mogli dati primjedbe. Nakon što su primjedbe raspravljene, koordinatori su sastavili konačne preporuke koje ovdje objavljujemo.

Zbog kratkoće vremena i nedostatka podataka iz kontroliranih kliničkih istraživanja preporuke se odnose samo na najčešće kliničke entitete. Čak i za takve slučajeve treba imati na umu da je biologija čovjeka složena te da nije moguće predvidjeti sve situacije. Stoga je jasno da će uvijek biti bolesnika koje neće biti moguće obraditi ili liječiti prema preporukama. Osim toga, novi rezultati mogu dovesti do potrebe za mijenjanjem preporuka. Usprkos navedenim ograničenjima, smatramo da će objavljivanje ovih zaključaka poboljšati ishod liječenja ovih bolesti, pogotovo ako ih se budemo pridržavali.

Dijagnostika

Dijagnostičku obradu povećanoga limfnog čvora ili tkiva sumnjivog na limfom treba provesti ovako:

- Povećani limfni čvor ili drugo tkivo sumnjivo na limfom citološki se punktira i postavlja preliminarna dijagnoza promjena (benigno, suspektno/limfom, metastaza epitelnog tumora). Pritom se može eventualno uzeti materijal za protočnu citometriju (PC) i citogenetiku (klasičnu i/ili FISH).
- Bolesnike kod kojih citologija govori za limfom, nalaz je sumnjiv ili citološki, nije moguće doći do uzorka, treba uputiti na biopsiju radi dobivanja uzorka za histološku dijagnostiku. Dijagnoza limfoma postavlja se na temelju patohistološkog nalaza kako je to navedeno u odjeljku »Morfološka dijagnostika«.

Tijekom pregleda i obrade bolesnika s limfomom kojeg želimo liječiti sa ciljem izlječenja, osim uobičajenih postupaka, treba prije početka liječenja učiniti ovo:

- Zabilježiti opće stanje bolesnika prema ECOG-u (Eastern Cooperative Oncology Group) radi izračunavanja vrijednosti međunarodnoga prognostičkog indeksa (IPI) (tablica 1).
- Zabilježiti u kojim su regijama povećani limfni čvorovi i izmjeriti dvije međusobno okomite dimenzije najvećeg čvora u svakoj regiji.
- Provesti radiološko određivanje proširenosti kako je navedeno u zaključcima skupine za radiološku dijagnostiku.
- Radi procjene zahvaćenosti koštane srži učiniti biopsiju kosti i uzeti materijal za histološku i citološku analizu. Punkcija koštane srži dovoljna je samo ako je pozitivna!
- Učiniti rutinsku hematološku i biokemijsku obradu uključujući LDH i elektroforezu serumskih proteina. Hrvatski hematolozi smatraju da prognostička vrijednost

* **Zavod za hematologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Igor Aurer, dr. med.); **Zavod za patologiju Kliničke bolnice Merkur i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Mara Dominis, dr. med.); **Zavod za radiologiju KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Ranka Štern-Padovan, dr. med.); **Klinički zavod za nuklearnu medicinu KBC Zagreb** (Dražen Huić, dr. med.); **Klinika za onkologiju KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (dr. sc. Fedor Šantek, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. I. Aurer, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Tablica 1. *Međunarodni prognostički indeks (IPI)*
Table 1. *International prognostic index (IPI)*

Dob >60 godina/Age /Age >60 years
Opće stanje (ECOG) >1/Performance status (ECOG) >1
Stadij >2/Stage >2
Broj zahvaćenih ekstralimfatičkih organa >1 /Number of extralymphatic organs >1
LDH >gornje granice normale/LDH >upper limit of normal
Svaki navedeni parametar vrijedi 1 bod/One point for each positive criterion.
0–1 niski rizik/low risk
2 srednje niski rizik/low-intermediate risk
3 srednje visoki rizik/high-intermediate risk
4–5 visoki rizik/high risk
Opće stanje (ECOG skala)/Performance status (ECOG scale):
0 – normalno obavlja sve poslove/performs all daily chores normally
1 – obavlja sve poslove uz dodatni napor /performs all daily chores with additional effort
2 – manje od pola vremena dok je budan provodi ležeći /spends less than half time while awake in bed
3 – više od pola vremena dok je budan provodi ležeći /spends more than half time while awake in bed
4 – vezan za krevet/bed ridden
Napomena: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, jedna od velikih američkih istraživačkih kooperativnih skupina
Remark: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, a large American cooperative study group

beta-2-mikroglobulina u ovim bolestima nije dokazana te da ga, usprkos rezultatima pojedinih centara, ne treba rutinski određivati.

– U osoba starijih od 65 godina i onih s anamnezom srčane bolesti potrebno je ultrazvučno ili scintigrafski odrediti ejekcijsku frakciju lijeve klijetke (EF). Ako je EF ispod 50%, ne preporučuje se primjena antraciklina i agresivna terapija.

Morfološka dijagnostika

Dijagnoza i klasifikacija limfoma provodi se na histološki obrađenome materijalu prema kriterijima SZO *(WHO – Pathology & Genetics – Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue, IARC Press, Lyon, 2001)*. Uz rutinska bojenja nužna je imunohistokemija (IMH). U pojedinim slučajevima za postavljanje dijagnoze može biti potrebno učiniti i citogenetičku dijagnostiku (FISH) te molekularne analize (PCR). Za dijagnozu recidiva limfoma može biti dovoljna citološka dijagnoza pod uvjetom da citološki nalaz odgovara prije postavljenom histološkomu. U slučaju dvojbe preporučuje se ponoviti biopsiju i histološku obradu.

Za pouzdanu histološku dijagnostičku obradu limfoma potrebno je:

– Bioptirati limfni čvor punkcijom kojeg je citološki postavljena sumnja na limfom.
– Prilikom biopsije, kirurške ili endoskopske uzeti što više materijala za analizu (po mogućnosti cijeli čvor).
– U centrima u kojima za to postoji mogućnost dio materijala treba zamrznuti.
– Materijal treba odmah preuzeti. Ako je uzorak velik, treba ga preuzeti u nekoliko manjih komada. Nakon 2–3 sata uzorak treba stanjiti na veličinu za uklapanje, a rezervu spremiti do završetka dijagnostičkog postupka. Materijal treba fiksirati u neutralnom formalinu ili B5. Fiksacija ne smije trajati duže od 24 sata, nakon čega treba uzorak uklopiti u parafin ili paraplast.
– Biopsiju koštane srži treba fiksirati u EDTA-u pH 7,4 ili Osteosoftu® (Merck).

Histološki preparat treba analizirati nakon bojenja hemalaun-eozinom. Ako nalaz govori za limfom, preporučuje se preparat uputiti na imunohistokemiju (IMH) u jedan od pet centara specijaliziranih za hematopatologiju: KB Merkur, KB Osijek, KBC Rijeka, KB Split ili KBC Zagreb – Rebro. Naime, za preciznu klasifikaciju limfoma potrebni su opsežna IMH i iskusan hematopatolog pa se i u drugim državama pokazalo korisno da se patologija ovih tumora centralizira. Time se postiže ne samo veća točnost dijagnoze nego i racionalno iskorištavanje materijalnih sredstava i opreme potrebnih za IMH i dodatne pretrage poput citogenetike i molekularne analize.

Preporučeni opseg obrade za klasifikaciju limfoma naveden je na tablicama 2–4. Za postavljanje dijagnoze nije uvijek potrebno napraviti sve navedene rutinske pretrage. Nalaze treba interpretirati prema kriterijima SZO.

Radiološka dijagnostika

Uloge radiologa u dijagnostici i liječenju limfoma jesu: dokazivanje anatomskih (morfoloških) promjena, određiva-

Tablica 2. *Morfološka obrada B-staničnih ne-Hodgkinovih limfoma (NHL)*
Table 2. *Morphological analysis of B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL)*

Podtip NHL-a NHL subtype	Imunofenotip – rutinski Immunophenotype – routine	Dodatni Additional
Limfom malih limfocita/kronična limfocitna leukemija /Small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia	CD20, CD23, CD5, CD43	–17p13; –13q13,4, +12, –11q22, ZAP-70
Limfoplazmocitoidni NHl/Lymphoplasmocytoid NHL	CD20, CD79a, CD5, CD43, CD10, CD38	
Splenički NHL marginalne zone /Splenic marginal zone	CD20, CD79a, CD5, CD10, CD23, CD43, Ki67	Periferna krv: vilozni limfociti
Nodalni NHL marginalne zone /Nodal marginal zone NHL	CD20, bcl2, CD10, CD5, CD43, Ki67	Tipične translokacije MALT-NHL-a
Ekstranodalni NHL marginalne zone (MALT) /Extranodal marginal zone NHL (MALT)	CD20, CD79a, CD5, CD10, CD23, CD43, Ki67	+3, +8, t(1;14), t(11;18), t(14;18), FOXP1, bcl10
Folikularni limfom/Follicular lymphoma	CD20, CD10, CD5, bcl2, bcl6, MUM-1, Ki67	t(14;18) CD68KPI, CD4
Limfom plaštenih stanica/Mangle cell NHL	CD20, CD23, CD5, CD10, bcl1, Ki67, t(11;14) – FISH	
Velikostanični NHL/Large-cell NHL	CD20, CD5, CD10, bcl6, Ki67, MUM-1	ABC, GCB
Burkittov limfom/Burkitt lymphoma	CD20, CD10, bcl6, bcl2, CD21, EBV-ISH, t(8;14) – PCR/FISH	

PC = protočna citometrija/flow cytometry; IMH = imunohistokemija/immunohistochemistry; FISH = fluorescentna *in situ* hibridizacija/fluorescent in-situ hybridization; ABC = aktivirana B-stanica/activated B cell; GCB = B-stanica germinativnog centra/germinal center B cell; ISH = *in situ* hibridizacija/in-situ hybridization

Tablica – Table 3. *Morfološka obrada T-staničnih i NK-staničnih NHL-a / Morphological analysis of T-cell and NK-cell NHL*

Podtip NHL-a NHL subtype	Rutinske pretrage Routine analysis	Dodatne pretrage Additional analysis
T-periferni, nespecificirani tip /T-peripheral, not otherwise specified	CD2, CD3, CD4, CD7, CD8	PCR – BIOMED 2
Mycosis fungoides	CD3, CD4, CD8	Periferena krv: Sezaryjeve stanice
Angioimunoblastični T-NHL /Angioimmunoblastic T-NHL	CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD10	CD21, CD35, CD105 EBV-ISH
T-NHL s enteropatijom /T-NHL with enteropathy	CD2, CD3, CD4, CD7, CD8	PCR γδ – BIOMED2
Hepatosplenički T-NHL /Hepatosplenic T-NHL	CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, citotoksični proteini (TIA1, granzim)	PCR γδ – BIOMED2
T-NHL sličan panikulitisu Panniculitis-like T-NHL	CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, citotoksični proteini	PCR γδ – BIOMED2
Anaplastični velikostanični limfom Anaplastic large cell NHL	CD3, CD20, CD30, CD15, EMA, ALK-1, t(2;5)	bcl2, CD56, citotoksični proteini

Tablica 4. *Morfološka obrada Hodgkinova limfoma (HL)*
Table 4. *Morphological analysis of Hodgkin's lymphoma (HL)*

Podtip HL HL subtype	Rutinske pretrage Routine analysis	Dodatne pretrage Additional analysis
Nodularna limfocitna predominacija /Nodular lymphocyte predominant HL	CD20, CD3, CD56, CD30, CD15, EMA	bcl6-FISH
Klasični HL /Classic HL	CD30, CD15, EMA, EBV-LMP	EBV-ISH, CD138, MUM-1

LMP = latentni membranski protein/latent membrane protein

nje proširenosti bolesti *(staging)*, pripomoć u planiranju liječenja (biopsija limfnih čvorova, planiranje polja ozračivanja, odabir protokola liječenja), procjena odgovora na liječenje (usporedba s ranijim pregledima) i praćenje tijeka bolesti te otkrivanje mogućeg relapsa *(follow-up)*. Radiološke metode, za razliku od nuklearnomedicinskih pretraga, imaju dobru prostornu rezoluciju i omogućuju kvalitetan prikaz morfoloških promjena, no ne i aktivnosti bolesti.

Nekadašnje dijagnostičke metode, poput bipedalne limfografije, konvencionalne radiografije i tomografije, scintigrafskih metoda i ekskrecijske urografije, danas su rijetko potrebne jer su gotovo potpuno zamijenjene suvremenim tehnikama oslikavanja (ultrazvučna dijagnostika – UZ, kompjutorizirana tomografija – CT i magnetska rezonancija – MR).

Uloga UZ-a ponajprije je u analizi površinskih limfnih čvorova (vrat, pazuha i prepone) i parenhimskih organa abdomena, a uz to omogućuje kontrolu položaja igle za vrijeme punkcije i biopsije. Citološka punkcija ili biopsija radi se samo kod morfološki promijenjenih limfnih čvorova, a ostalih samo uz posebnu indikaciju.

CT, zbog kratkotrajnosti pregleda i dostupnosti uređaja u zdravstvenim ustanovama, u ovom je trenutku najbolja metoda za određivanje proširenosti i praćenje tijeka bolesti.

Inicijalni pregled kod bolesnika s *dokazanim limfomom* potrebno je učiniti uz intravensku primjenu kontrastnog sredstva u monofaznom protokolu (70–90 sekundi nakon početka aplikacije) snimanjem cijelog volumena tijela od baze lubanje do ingvinuma. Ako je moguće, kontrastno sredstvo treba primjeniti putem automatskog injektora, a u slučaju njegove nedostupnosti davanjem kontrasta u obliku infuzije. Želudac treba biti distendiran vodom ili razrijeđenim peroralnim kontrastnim sredstvom (kod MALT limfoma ne treba primjenjivati peroralno kontrastno sredstvo), a mokraćni mjehur distendiran urinom. Prije i nakon pregleda s intravenskim kontrastnim sredstvom potrebna je obilna hidracija bolesnika. U djece je uvijek potrebno primijeniti intravensko kontrastno sredstvo.

Prethodni nativni CT pregled nije potreban jer se kalcifikacije preterapijski javljaju samo u oko 1% bolesnika.

Analiza snimaka potrebna je u različitim »prozorima« kako bi se evidentirale promjene limfnih čvorova po topografskim skupinama, promjene parenhimskih organa i pluća, supkutanog i intraabdominalnog masnog tkiva te eventualne promjene kosti. Posebnu pažnju treba obratiti na veličinu i oblik slezene koja tijekom bolesti može pokazivati smanjenje ili povećanje volumena, iako nema standardne dimenzije.

Kod *reevaluacije* i *praćenja* bolesnika s limfomom CT pregled također treba izvršiti uz intravensku primjenu kontrastnog sredstva u monofaznom protokolu, a polje snimanja treba uključivati područje između gornje torakalne aperture i ingvinuma. Limfni čvorovi vrata mogu se evaluirati UZ-om. Kako bi se izbjeglo multipliciranje pretraga u obradi bolesnika s limfomom, uz CT pregled nepotreban je i sumacijski rendgenogram torakalnih organa (snimka srca i pluća), kao i UZ pregled abdominalnih organa.

Komplikacije osnovne bolesti i liječenja zahtijevaju posebnu radiološku obradu neovisnu o protokolu preporučenom ovim konsenzusom, a koja mora biti prilagođena bolesniku i vrsti komplikacije.

Protokol CT pregleda treba prilagoditi pojedinom bolesniku prema podacima navedenim na uputnici. Kod svakog bolesnika prije pregleda potrebno je znati koncentraciju serumskog kreatinina ili ureje te anamnestičke podatke o eventualnim reakcijama preosjetljivosti. Kod bolesnika kod kojih je kontraindicirana primjena jodnoga kontrastnog sredstva pregled parenhimskih organa treba napraviti UZ-om, a limfne čvorove analizirati CT pregledom uz peroralnu primjenu kontrastnog sredstva. Pregled pojedine regije može se nadopuniti MR pregledom, a isto treba učiniti kod trudnih bolesnica.

Kod nepotpuno obrađenih bolesnika i histološki nedokazanog limfoma pregled limfnih čvorova treba napraviti najmanje CT-om uz peroralnu primjenu kontrastnog sredstva, a UZ-om analizirati parenhimske organe.

Kod bolesnika sa »širokom« uputnom dijagnozom kod kojih diferencijalno-dijagnostički u obzir dolazi i limfom dostatan je pregled CT-om nativno ili uz peroralnu primjenu kontrastnog sredstva.

U ustanovama koje posjeduju isključivo konvencionalne CT uređaje specijalist radiolog treba procijeniti mogućnost

adekvatnog izvođenja pregleda u svojoj ustanovi te ako je potrebno, bolesnika uputiti na pretragu u drugu ustanovu.

Glavni nedostatak CT-a jest da se procjena zahvaćenosti limfnog čvora bolešću obavlja gotovo isključivo na temelju njegove veličine. Značajke koje upućuju na zahvaćenost limfnog čvora limfomom jesu: promjer veći od 1 cm, okrugao oblik, neoštre granice, inhomogena struktura te periferna ili miješana vaskularizacija. Mjerenje volumena optimalna je metoda za analizu veličine limfnog čvora i limfomske mase. Zbog tehnološke nedostupnosti mogućnosti mjerenja volumena, treba mjeriti dvije dimenzije na aksijalnom presjeku. Mjere se dva najdulja, međusobno okomita promjera najvećega limfnog čvora svake skupine te se opisuje njegova lokalizacija. Potrebno je napomenuti granice protezanja povećanih limfnih čvorova kraniokaudalno, a ako uređaj to omogućuje, navesti i duljinu. Kod velikih tumorskih masa kojima je nemoguće točno mjeriti dimenzije, potrebno je u nalazu navesti proširenost tvorbe u odnosu na pojedine fiksne anatomske strukture (npr. krvne žile, polovi bubrega).

Za usporedbu pri kontrolnim pregledima nužno je priložiti slikovni materijal i nalaze prethodnih pregleda kako bi se mjerenja vršila na istim mjestima i time omogućila procjena učinka terapije (potpuna ili djelomična regresija, stacionaran nalaz, progresija, relaps, recidiv). Preslici (fotokopije) slikovnog materijala nisu dostatne kvalitete te ne omogućuju komparaciju nalaza.

CT-om je također moguća analiza kroničnih i/ili popratnih bolesti u bolesnika s limfomom kod infekcija (pneumonija, enterokolitis, kolecistitis, respiratorne infekcije, celulitis), toksičnosti lijekova, radioterapije, promjena nakon terapije i biopsije, fraktura, degenerativnih promjena i ekstravazacije infuzije i injekcija. Fokalna masna infiltracija jetre česta je promjena kod bolesnika na kemoterapiji, a proširene venske spletove (varikoziteti jednjaka, kavernozna transformacija portalne vene, portosistemske kolaterale uz kronične bolesti jetre) potrebno je razlikovati od povećanih limfnih čvorova.

MR je alternativna metoda CT-u, međutim zbog dugotrajnosti i skupoće pregleda i slabije dostupnosti uređaja, pregled je indiciran samo kod posebno odabranih bolesnika. Također je u većini ustanova nemoguće izvršiti MR pregled cijelog tijela te je drugim metodama potrebno odrediti regiju snimanja. Pregled se obavlja u T1 i T2-mjerenoj slici sa supresijom signala masti ili bez nje. MR je uspješniji od CT-a u detekciji infiltracije središnjeg živčanog sustava i koštane srži. MR limfografija uz primjenu kontrastnih sredstava specifičnih za limfne čvorove (USPIO, *ultrasmall superparamagnetic iron oxyde*) u T2* mjerenoj slici zasad se pokazala korisnom za analizu zahvaćenosti limfnih čvorova metastatskim procesom, ali kontrastno sredstvo još nije dostupno u Hrvatskoj. Pregled se zasniva na gubitku signala tumorom nezahvaćenih limfnih čvorova, zbog čega je moguće razlikovanje »zdravih« i tumorskih limfnih čvorova bez obzira na njihove dimenzije.

Pozitronska emisijska tomografija (PET) koja pokazuje mjesta nakupljanja 18F-fluordeoksiglukoze na istom prikazu s CT-om (PET-CT) omogućuje istodobnu morfološku i funkcionalnu analizu te će u budućnosti vjerojatno imati veću ulogu u određivanju proširenosti i praćenju bolesti. Pregled na takvom uređaju istodobno omogućuje preciznu lokalizaciju tumorskih tkiva i kvantitativnu procjenu patološkog nakupljanja, tj. aktivnosti. PET-CT centar još ne postoji u Hrvatskoj.

Unatoč tehnološki različitim CT i MR uređajima u Hrvatskoj, primjena radiološke dijagnostike uz standardni protokol snimanja i analizu slikovnih prikaza trebala bi omogućiti objektivnu interpretaciju morfoloških promjena u bolesnika s limfomom, procjenu proširenosti bolesti, kao i odgovora na liječenje. Za evaluaciju odgovora na liječenje i praćenje tijeka bolesti nužno je priložiti svu prethodnu slikovnu radiološku dokumentaciju jer je ona nužna za objektiviziranje stanja bolesti.

Scintigrafska dijagnostika

S obzirom na činjenicu da trenutačno u Hrvatskoj ne postoji ni jedan PET-CT uređaj, a da se PET redovito radi u jednom (KBC Zagreb) i neredovito u još jednom centru (KB Osijek), pozitronska emisijska tomografija fluorodeoksiglukozom (FDG-PET) preporučuje se:

1. u bolesnika s još uvijek povećanim limfnim čvorovima, nakon provedene terapije, zbog razrješenja pitanja eventualne aktivnosti bolesti u rezidualnoj masi u onih vrsta limfoma koji redovito nakupljaju FDG;
2. u ranoj evaluaciji učinaka terapije (nakon dva ciklusa kemoterapije) u bolesnika koji su osobito osjetljivi na citostatike, a radi eventualne modifikacije terapije;
3. u praćenju bolesnika nakon provedene terapije kada se na osnovi laboratorijskih nalaza ili na osnovi morfoloških pretraga (CT, MR, UZ) ne može potvrditi suspektni recidiv bolesti.

Treba imati na umu da B-velikostanični, folikularni i Hodgkinov limfom gotovo uvijek nakupljaju FDG. Druge vrste limfoma nakupljaju FDG rjeđe. Stoga je vrijednost negativnog nalaza dvojbena ako prije početka liječenja nije dokazano da tumor nakuplja radionuklid.

Liječenje

Načini liječenja opisani u ovom poglavlju odnose se na inače zdrave osobe sposobne podnijeti terapiju. Teže kronične bolesti ili smanjena sistolička funkcija srca mogu biti kontraindikacije za navedene terapijske pristupe. Dob, sama po sebi, nije kontraindikacija za primjenu učinkovite kemoterapije. Kemoterapiju, ako nema kontraindikacija, treba davati u punoj dozi i na vrijeme. Sniženje doze i odgađanje terapije može nepovoljno utjecati na ishod liječenja.

Kemoterapiju po shemi CHOP (ciklofosfamid 750 mg/m^2, doksorubicin 50 mg/m^2, vinkristin 2 mg, prednizon (ili ekvivalent) 100 mg na dan tijekom 5 dana) treba davati u razmacima od po tri tjedna. Hrvatski hematolozi smatraju da je skraćivanje razmaka na dva tjedna komplicirano i skupo jer zahtijeva profilaktičku primjenu granulocitnog čimbenika rasta, a ne poboljšava ishod bolesnika koji uz CHOP primaju i rituksimab.

Rituksimab treba, ako je moguće, dati neposredno prije kemoterapije. Prvu dozu rituksimaba treba dati sporo, u skladu s uputama proizvođača, dok se sljedeće infuzije smiju skratiti. Radi sprečavanja nuspojava preporučuje se profilaktička primjena paracetamola, antihistaminika i kalcija. U centrima koji ne mogu dati rituksimab bez odobrenja HZZO-a treba bolesnike naputiti da najkasnije do početka 3. ciklusa liječenja isposluju rješenje od nadležne ispostave HZZO-a.

Indolentni B-limfomi

1. linija, mlađi od 65 godina, proširena bolest

Samo postavljanje dijagnoze nije dovoljan razlog za početak liječenja. Indikacije za početak liječenja su tumorska

masa >5 cm, simptomi uzrokovani bolešću, vrijeme podvostručenja tumorske mase kraće od 1 godine (za način kvantificiranja tumorske mase v. odjeljak »Praćenje i procjena odgovora na liječenje«), B-simptomi (tablica 2), citopenija i stadij 3 ili 4.

Liječenje treba provesti sa 6 ciklusa terapije po shemi R-CHOP (rituksimab + CHOP) i 2 dodatna ciklusa rituksimaba. Povoljnim odgovorom smatra se postizanje najmanje parcijalne remisije (PR) nakon 3 ciklusa kemoterapije i nepotvrđene kompletne remisije (nKR) nakon završetka liječenja. Za sada nema dokaza da je nakon ovakvog liječenja terapija održavanja rituksimabom korisna.

2. linija, mlađi od 65 godina, proširena bolest

Liječenje treba provesti po shemi R-FND (rituksimab, fludarabin, mitoksantron, deksametazon) u razmacima od po 4 tjedna. Prvu reevaluaciju treba učiniti nakon 3 ciklusa. Ako je postignuta najmanje nKR, bolesnike treba uputiti na prikupljanje autolognih matičnih krvotvornih stanica i autotransplantaciju. Tijekom tih postupaka treba im dati još 3 ciklusa rituksimaba (ukupno 6). Ako nakon 3 ciklusa terapije nije postignuta nKR, liječenje treba nastaviti s još 3 ciklusa R-FND-a. Ako je nakon 6 ciklusa postignuta najmanje PR bez infiltracije koštane srži, bolesnika treba uputiti na prikupljanje autolognih matičnih krvotvornih stanica i autotransplantaciju.

1. linija, stariji od 65 godina, proširena bolest

Indikacije za početak liječenja su kao u mlađih osim što stadij nije važan. S obzirom na to da se bolesnici ne liječe s ciljem izlječenja, ne treba inzistirati na potpunom određivanju proširenosti pa se CT može zamijeniti rendgenogramom srca i pluća odnosno UZ-om trbuha. Bolesnike treba liječiti s 8 ciklusa rituksimaba i 6 ciklusa kemoterapije klorambucilom i glukokortikoidima ili po shemi COP. Prva se terapija primjenjuje svaka 4, a druga svaka 3 tjedna. Procjena učinka liječenja je ista kao u mlađih bolesnika. Nakon postizanja zadovoljavajućeg odgovora, može se nastaviti terapijom održavanja (npr. niskim dozama klorambucila).

Kasnije linije, stariji od 65 godina, proširena bolest

U bolesnika u kojih je remisija trajala dugo može se ponoviti ista terapija. U suprotnome treba dati 6 ciklusa intenzivnije kemoterapije u kombinaciji s rituksimabom (npr. COP nakon klorambucila, CHOP ili FND nakon COP-a, FND nakon CHOP-a). Procjena učinka liječenja je ista kao u 1. liniji. Nakon postizanja zadovoljavajućeg učinka, može se nastaviti terapijom održavanja, rituksimabom ili niskim dozama klorambucila.

Agresivni limfomi

1. linija, lokalizirana bolest

Bolest je lokalizirana ako je u stadiju I. Svi ostali stadiji smatraju se proširenom bolešću.

Bolesnike s B-NHL, mlađe od 65 godina s tumorom najvećeg promjera preko 5 cm ili povišenim LDH treba liječiti sa 6 ciklusa terapije po shemi R-CHOP i zračenjem zahvaćenog polja tijekom čega im treba dati još 2 ciklusa rituksimaba. Bolesnike mlađe od 65 godina s T-perifernim limfomom bez obzira na čimbenike rizika i one s anaplastičnim velikostaničnim limfomom s čimbenicima rizika treba liječiti sa 6 ciklusa terapije po shemi CHOP i zračenjem zahvaćenog polja. U oba slučaja treba reevaluaciju učiniti nakon 3 ciklusa. Ako nije postignuta najmanje PR, kemoterapiju treba prekinuti i odmah započeti sa zračenjem.

Bolesnike starije od 65 godina s B-limfomom i nekim od navedenih čimbenika rizika treba liječiti s 3 ciklusa kemoterapije po shemi R-CHOP i zračenjem zahvaćenog polja tijekom čega im treba dati još jedan ciklus rituksimaba.

Bolesnike bez čimbenika rizika i one starije od 65 godina s T/NK-NHL treba liječiti s 3 ciklusa kemoterapije po shemi CHOP i zračenjem zahvaćenog polja.

1. linija, proširena bolest, B-velikostanični limfom

Liječenje treba provesti s 8 ciklusa terapije po shemi R-CHOP. Povoljnim odgovorom smatra se postizanje najmanje PR nakon 3 ciklusa i nKR na kraju liječenja. U slučaju dvojbe o konačnom ishodu liječenja treba učiniti PET-FDG. Bolesnicima koji su prije početka liječenja imali čvor promjera većeg od 5 cm koji je na kraju liječenja u nKR, treba ozračiti tu regiju. Nema dokaza da je terapija održavanja korisna.

1. linija, proširena bolest, limfom plaštene zone *(mantle)*

Liječenje bolesnika mlađih od 65 godina treba provesti sa 6–8 ciklusa terapije po shemi R-CHOP i autotransplantacijom tijekom koje oni koji nisu dobili svih 8 ciklusa trebaju primiti preostale doze rituksimaba. Liječenje bolesnika starijih od 65 godina treba provesti s 8 ciklusa terapije po shemi R-CHOP.

Povoljnim odgovorom smatra se postizanje najmanje PR nakon 3 ciklusa i nKR na kraju liječenja. Pozitivan PET govori za aktivnu bolest. Vrijednost negativnog PET-a je dvojbena ako prije početka liječenja nije pokazano da tumor nakuplja FDG.

1. linija, proširena bolest, T ili NK-limfom

Liječenje bolesnika starijih od 65 godina i mlađih s IPI 0–2 treba provesti po shemi CHOP. Bolesnike mlađe od 65 godina s T-perifernim limfomom treba nakon 6–8 ciklusa kemoterapije uputiti na prikupljanje matičnih krvotvornih stanica i autotransplantaciju. Ostalima treba dati 8 ciklusa kemoterapije. Povoljnim odgovorom smatra se najmanje PR nakon 3 ciklusa i nKR na kraju liječenja. Pozitivan PET govori za aktivnu bolest. Vrijednost negativnog PET-a je dvojbena ako prije početka liječenja nije pokazano da tumor nakuplja FDG.

Rezultati liječenja bolesnika s IPI >2 CHOP-om nisu dobri pa dolazi u obzir primjena neke od intenzivnijih kemoterapijskih shema (npr. ACVBP, EPOCH, CHOEP itd.). Nema dokaza da je neka od navedenih shema bolja od druge. Bolesnike mlađe od 65 godina, koji dobro odgovore na liječenje, treba uputiti na prikupljanje matičnih krvotvornih stanica i autotransplantaciju.

2. linija, mlađi od 65 godina

Liječenje treba provesti s 2–4 ciklusa neke od uobičajenih kemoterapijskih shema (ICE, DHAP, EPOCH, HDIM, ESHAP itd.). Za sada nema dokaza da je neka od njih bolja od drugih. Iako rituksimab nije registriran za ovu indikaciju, hrvatski hematolozi smatraju da se radi o vitalnoj indikaciji i da bolesnicima s B-limfomima treba preporučiti da lijek nabave. Bolesnike koji postignu najmanje PR treba uputiti na prikupljanje matičnih krvotvornih stanica i autotransplantaciju.

Praćenje bolesnika i potporna terapija

Prije primjene kemoterapije bolesnika treba pregledati i odrediti mu krvnu sliku. Kemoterapija se smije primijeniti ako je broj neutrofila veći od 10^9/l, a broj trombocita veći od 100×10^9/l.

U bolesnika s agresivnim limfomom, koji zbog neutropenije ne mogu dobiti terapiju na vrijeme ili im se razviju infektivne komplikacije, preporučuje se profilaktička primjena filgrastima u dozi od 5 μg/kg/dan. Od antibiotske profilakse preporučuje se samo rutinska primjena kotrimoksazola u bolesnika koji primaju FND.

Procjena odgovora na liječenje

Procjena odgovora na liječenje, tzv. reevaluacija, sastoji se od kliničkog pregleda, laboratorijskih analiza, radiološke obrade i eventualno ponavljanja biopsija. Potrebno je:

- zabilježiti u kojim su regijama povećani limfni čvorovi i izmjeriti dvije međusobne okomite dimenzije najvećeg čvora u svakoj regiji.
- provesti radiološko određivanje proširenosti kako je navedeno u odjeljku »Radiološka dijagnostika«.
- ponoviti biopsije kosti i eventualnih drugih nelimfatičkih organa ako su na prethodnoj evaluaciji bile pozitivne.
- učiniti rutinsku hematološku i biokemijsku obradu uključujući LDH.

Tumorska masa izračunava se tako da se zbroje umnošci dvaju okomitih promjera najvećih čvorova. Na primjer, ako se na vratu desno nalaze dva čvora, jedan 3×4 cm, a drugi 2×2 cm, a u medijastinumu jedan čvor 4×5 cm, tumorska masa je 3×4+2×2+4×5=12+4+20=36. U bolesnika s velikim brojem čvorova u velikom broju regija dovoljno je odabrati šest najvećih iz različitih regija. Procjenu odgovora treba provoditi prema preporukama međunarodne radne skupine kako slijedi:

Kompletna remisija (KR)

- Svi čvorovi koji su bili veći od 1,5 cm smanjili su se na 1,5 cm ili manje u najvećem promjeru, čvorovi zahvaćeni bolešću koji su na početku liječenja bili između 1 i 1,5 cm smanjili su se na 1 cm ili manje u najvećem promjeru, a infiltrati u drugim organima su nestali. Laboratorijski poremećaji uzrokovani limfomom normalizirali su se. Simptomi uzrokovani tumorom su nestali.
- U B-velikostaničnom, folikularnom i Hodgkinovu limfomu negativan nalaz PET-a bez obzira na veličinu čvorova i infiltrata. U drugih vrsta limfoma također, pod uvjetom da je prije početka liječenja pokazano da limfom nakuplja FDG.

Nepotvrđena kompletna remisija (nKR)

- Smanjenje tumorske mase za >75%, bioptički dokazani infiltrati su nestali, laboratorijski poremećaji uzrokovani limfomom su se normalizirali, a simptomi nestali.
- Ove kategorije nema ako se procjena odgovora provodi PET-om.

Parcijalna remisija (PR)

- Smanjenje tumorske mase za >50%, bez kriterija za nKR. Laboratorijski poremećaji uzrokovani limfomom su se normalizirali, a simptomi uzrokovani tumorom su nestali.

Stabilna bolest (SB)

- Između PR i PB.

Progresivna bolest (PB)

- Povećanje tumorske mase za >50% ili pojava novih čvorova, odnosno infiltrata u regijama ili organima u kojima ih ranije nije bilo.

Načelno se KR i nKR smatraju ekvivalentnima. Vrijednost PR ovisi o vrsti bolesti i liječenju. SB i PB znače da bolest ne odgovara na liječenje i da ga treba mijenjati.

Popis aktivnih sudionika

Morfološka i laboratorijska dijagnostika

OB Bjelovar: Ivezić B, Kanić R; *ŽB Čakovec:* Horvat S, Vidić-Paulišić I; *OB Karlovac:* Boljkovac S, Bujas D, Gredelj M, Mlinac-Lucijanić M, Štitić V; *OB Koprivnica:* Gabaj M, Horvatić E, Lukić-Suknarić A, Sačer M; *KB Osijek:* Dmitrović B, Lončar B; *OB Pula:* Besser-Silconi Ž, Lolić A, Mišljenović N; *KBC Rijeka:* Jonjić N, Lučin K, Rajković K, Seili-Bekafigo I; *OB Sisak:* Janković D, Sadak M; *KB Split:* Alfirević D, Beljan R, Bezić J, Drmić-Hofman I, Gistić F, Karaman I, Mandić Z, Marinković M, Martinić R, Pešutić-Pisac V, Piljić-Burazer M, Šundov D, Tomić S; *OB Šibenik:* Vrbičić B; *OB Vinkovci:* Švagelj D; *OB Vukovar:* Ugljarević M; *OB Zadar:* Dasović-Knežević M; *Zagreb:* Čurić-Jurić S, *DZ Centar, Zagreb:* Miše I, Sekulić J; *KB Dubrava, Zagreb:* Kaić G, Škoro M, Štoos-Veić T, Tomasović-Lončarić Č, Trutin-Ostović K; *KB Jordanovac, Zagreb:* Juroš Z, Vrabec-Branica B; *KB Merkur, Zagreb:* Borovečki A, Dominis M, Kardum MM, Kardum-Skelin I, Korać P, Milković-Periša M, Šitić S, Škrtić A; *KB Sestara milosrdnica, Zagreb:* Kojić-Katović S, Maričević I, Pavić I, Šokčević M, Ulamec M, Vasilj A, Žokvić E; *Poliklinika Sunce, Zagreb:* Moslavac S; *OB Sv. Duh, Zagreb:* Jandrić D, Stanić G; *KBC Zagreb:* Antulov J, Franić-Šimić I, Ilić I, Gjadrov-Kuveždić K, Nola M, Ries S, Sučić M, Zadro R.

Radiološka dijagnostika

OB Koprivnica: Flegarić-Bradić M, Jakupić I, Vulić G; *KB Osijek:* Mišević T, Šarić G, Šošić Đ; *OB Pakrac:* Holzman-Miletić Lj; *OB Pula:* Poretti D; *Poliklinika Medica, Rijeka:* Topljak-Polić D; *OB S. Brod:* Daković M, Latić A, Mitrečić D, Pavić J, Pudić I, Radmilović K; *OB Virovitica:* Pavošević Lj, Simonović M; *Ordinacija Čavka, Zagreb:* Čavka K; *KB Dubrava, Zagreb:* Marušić P, Vukelić-Marinović M; *Poliklinika Medikol, Zagreb:* Ljubić D; *KB Merkur, Zagreb:* Anić P; *KB Sestara milosrdnica, Zagreb:* Babić N, Lovrenčić-Prpić G; *KBC Zagreb:* Hrabak M, Kralik M, Prutki M, Štern-Padovan R.

Nuklearna medicina

KB Osijek: Gardašanić J, Grbac-Ivanković S; *OB Pula:* Samardžić T; *OB Varaždin:* Puljić KM; *OB Zadar:* Zrilić I; *KB Dubrava, Zagreb:* Rožman B; *KBC Zagreb:* Bračić I, Horvatić-Herceg G, Huić D, Mutvar A.

Kemoimunoterapija

ŽB Čakovec: Fundak V; *OB Dubrovnik:* Čorović-Arneri E; *OB Karlovac:* Dejanović M, Opačić D; *OB Koprivnica:* Nemet-Lojan Z, Narančić M, Samovojska R; *OB Ogulin:* Božić B; *KB Osijek:* Marković M, Sinčić-Petričević J; *OB Požega:* Kus Lj; *KBC Rijeka:* Petranović D, Roganović J,

Sever-Prebilić M, Valković T; *OB S. Brod:* Coha B; *KB Split:* Jakelić-Piteša J, Jakić-Bubalo M, Knežević N, Lozić D, Škare-Librenjak Lj; *OB Šibenik:* Gverić-Krečak V; *OB Varaždin:* Babok-Flegarić R; *OB Virovitica:* Bajer-Feketić A; *OB Zadar:* Škunca Ž; *Ordinacija Čavka, Zagreb:* Čavka M; *KB Dubrava, Zagreb:* Hariš V, Martinović M, Pejša V, Piršić M; *KB Jordanovac, Zagreb:* Andabak-Fabijančić M; *KB Merkur, Zagreb:* Jakšić B, Planinc-Peraica A, Radić-Krišto D; *KB Sestara milosrdnica, Zagreb:* Čaržavec D, Mataija M; *OB Sv. Duh, Zagreb:* Frković-Solomun G; *Poliklinika Šimec, Zagreb:* Hodžić O; *KBC Zagreb:* Aurer I, Boban A, Bašić-Kinda S, Duraković N, Grković L, Mitrović Z, Mrsić M, Nemet D, Rončević P, Sertić D, Serventi-Seiwerth R, Zupančić-Šalek S.

Radioterapija

Kl. za tumore, Zagreb: Solar M; *KBC Zagreb:* Markulin-Grgić Lj, Šantek F.