

I издание / декември 2022

ВОДИЧИ

ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА
Б И Т ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНИ ЗАБОЛУВАЊА



Здружение за хематологија на Македонија

Водичи за дијагноза и лекување на Б и Т лимфопротиферативни заболувања

Уредници

Ирина Пановска-Ставридис

Сања Трајкова

Невенка Ридова

Автори:

Александар Стојановиќ
Александра Пивкова Велјановска
Ана Угринска
Божидар Кочоски
Борче Георгиевски
Гордана Петрушевска
Дијана Миловска
Душко Дуковски
Злате Стојаноски
Ирина Пановска Ставридис
Лазар Чадијевски
Лидија Чевреска
Марија Попова-Лабачевска
Марица Павковиќ
Милче Цветаноски
Невенка Ридова
Оливер Каранфилски
Сања Трајкова
Светлана Крстевска-Балканов
Симона Стојановска-Јакимовска
Славко Тасевски
Слободанка Трпковска-Терзиева
Соња Генадиева-Ставриќ
Татјана Сотирова

Рецензенти:

Александар Стојановиќ
Лидија Чевреска
Борче Георгиевски
Оливер Каранфилски
Светлана Станковиќ

Лектор:

Бобан Карапејовски

Издавач

Македонско лекарско друштво, Здружение на хематологија на Македонија,
ул. „Мајка Тереза“ бр. 17, 1000 Скопје

Графичко и техничко уредување

Vertigo Visual ДОО
Париска 10В, 1000 Скопје

Печати:

Технографика МКД, ДООЕЛ
Анкарска 23, локал 1, 1000 Скопје

Тираж: 100 примерока

Место и година на издавање: Скопје, 2022 година

ПРЕГОВОР

Почитувани,

Првото издание на Водичите за дијагноза и третман на пациентите со Б и Т лимфопротиферативни заболувања во Република Северна Македонија, е создадено како резултат на континуирана работа на Здружението за хематологија на Република Северна Македонија како дел од проектот спроведен од Здружението за хематологија на Македонија, насловен “Унапредување на раната дијагностика и третман на пациентите со лимфом и мултипен миелом во Република Северна Македонија: Предизвици и можности”.

Овие Водичи се стручно издание кои имаат за цел да ја унапредат дијагностиката, третманот и исходот од лекувањето на пациенти со лимфопротиферативни заболувања согласно актуелните светски водичи за лекување, но прилагодени на нашите услови на работење. Водичите се патоказ за дијагностички постапки и тераписки одлуки за третман на оваа група на заболувања.

Фокусот на темите во ова прво издание е на процесот на дијагностиката и лекувањето, но и на проценката за избор на соодветна терапија.

Наш приоритет е да имаме подобри резултати во лекувањето на пациентите заболени од лимфопротиферативни заболувања, применувајќи ја како основ, медицината базиран на докази во комбинација со најновите иновативни тераписки опции. Во Водичите е особено потенцирано нивото на научните докази и степенот на препораки за сите обработени клинички чинители.

Имајќи ја предвид сложеноста на секој организам, невозможно е да се предвидат сите клинички состојби во секојдневната пракса. Затоа, овие Водичи нудат основна рамка во дијагностиката и лекувањето на хроничните лимфопротиферативни болести, а сметаме дека при носењето на секоја терапевтска одлука наш императив ќе преставува ,покрај почитувањето на насоките и почитувањето на индивидуализираниот пристап кон секој пациент.

Скопје, 23.10.2022 год

Проф.г-р Ирина Пановска-Сџавридис

Прејсегашел на ЗХМ

Содржина

ПРЕДГОВОР	5
ДИЈАГНОСТИЧКИ ПРИСТАП И ПРОЦЕДУРИ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ЛИМФОМИ	9
Епидемиолошко значење на националните водичи	9
Клучни поенти во дијагностичкиот пристап кон лимфомите – актуелна клиничка практика	9
Основни стандардни дијагностички процедури кај сите типови лимфоми	10
ПАТОХИСТОЛОШКА ДИЈАГНОЗА НА ЛИМФОМ	17
Хронична лимфоцитна леукемија (CLL)	18
Лимфом од маргиналната зона (MZL)	19
Клеточен лимфом Mantle (MZL)	20
Дифузен крупноклеточен Б-лимфом (DLBCL)	20
Примарен медијастинален лимфом на големи Б-клетки (PMBCL)	21
Примарен DBCL на централниот нервен систем	21
Буркитов лимфом (BL)	22
Лимфом на Б-клетки со висок ризик (HGBL)	22
Хочкинов лимфом (HL)	22
¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ КАЈ ХЕМАТОЛОШКИ МАЛИГНИ ЗАБОЛУВАЊА	24
Индикации за ¹⁸ F- FDG- ПЕТ/КТ кај лимфоми	24
ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕУКЕМИЈА (CLL)	27
ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ВЛАКНЕСТО КЛЕТОЧНА ЛЕУКЕМИЈА (HCL)	32
Прволиниски третман кај симптоматски пациенти со HCL	32
Препораки за лекување на варијанта на влакнестата леукемија (HCLv)	33
ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ЛИМФОПЛАЗМОЦИТЕН ЛИМФОМ (LPL) / МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЈА WALDENSTRÖM (WM)	35
ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ЕКСТРАНОДАЛЕН Б-КЛЕТОЧЕН ЛИМФОМ ОД МАРГИНАЛНАТА ЗОНА (EMZL)	37
ГАСТРИЧЕН МАЛТ-ЛИМФОМ	37
НЕГАСТРИЧНИ НЕКУТАНИ МАЛТ-ЛИМФОМИ	44
ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА НОДАЛНИ ЛИМФОМИ ОД МАРГИНАЛНАТА ЗОНА (NODAL MARGINAL ZONE LYMPHOMA - NMZL)	47



ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА СПЛЕНИЧЕН ЛИМФОМ ОД МАРГИНАЛНАТА ЗОНА (SPLENIC MARGINAL ZONE LYMPHOMA - SMZL)	51
ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ФОЛИКУЛАРЕН ЛИМФОМ (FL)	54
ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА КЛЕТОЧНИОТ ЛИМФОМ MANTL (MCL)	57
ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ДИФУЗЕН КРУПНО КЛЕТОЧЕН Б ЛИМФОМ (DLBCL)	60
ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ВИСОКО РИЗИЧЕН НЕХОЧКИНОВ Б ЛИМФОМ (HGBL)	70
ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ПРИМАРЕН ЛИМФОМ НА ЦЕНТРАЛЕН НЕРВЕН СИСТЕМ (PCNSL)	73
ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА БУРКИТОВ ЛИМФОМ (BL)	76
ЕПИДЕМИОЛОГИЈА, ИНЦИДЕНЦА И ПАТОГЕНЕЗА	76
ИНИЦИЈАЛНА ТЕРАПИЈА	76
ВТОРОЛИНИСКА ТЕРАПИЈА	77
ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА НЕОПЛАЗМИ СО ПОТЕКЛО ОД ЗРЕЛИ Т ЛИМФОЦИТИ	78
ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА ПЕРИФЕРНИ Т-КЛЕТОЧНИ ЛИМФОМИ PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMAS (PTCL)	78
ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА АНАПЛАСТИЧЕН ЛИМФОМ НА ГОЛЕМИ КЛЕТКИ АСОЦИРАН СО ИМПЛАНТИ НА ГРАДИ (BIA-ALCL)	83
ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА Т-КЛЕТОЧНА ЛЕУКЕМИЈА НА ГОЛЕМИ ГРАНУЛИРАНИ ЛИМФОЦИТИ (T - LGLL)	87
ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА Т-ПРОЛИМФОЦИТНА ЛЕУКЕМИЈА	91
ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА АДУЛТНА Т-КЛЕТОЧНА ЛЕУКЕМИЈА/ЛИМФОМ (ATLL)	93
Терапија	94
Поттип Акутна форма	94
Поттип лимфомска форма	95
ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ХЕПАТОСПЛЕНИЧЕН Т-КЛЕТОЧЕН ЛИМФОМ (ХСТКЛ)	97
ЕКСТРАНОДАЛЕН NATURAL KILLER/КЛЕТКИ ПРИРОДНИ УБИЈЦИ NK/ Т-КЛЕТОЧЕН ЛИМФОМ (ENKL)	99
ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА MYCOSIS FUNGOIDES/SEZARY SYNDROME (MF/SS)	101
ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА БОЛЕСТА НА КАСТЕЛМАН (CASTLEMAN DISEASE, CD)	104

ИНДИКАЦИИ ЗА ТРАНСПЛАНТАЦИЈА НА ХЕМАТОПОЕТСКИ МАТИЧНИ КЛЕТКИ КАЈ ХРОНИЧНИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНИ ЗАБОЛУВАЊА (ЛИМФОМИ И ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕУКЕМИЈА)	106
ЕПИДЕМИОЛОГИЈА И ИНЦИДЕНЦА	106
Трансплантација како третман на индолентни неходкинови лимфоми	107
Трансплантација како третман на агресивни малигни лимфоми	107
Лимфобластен лимфом	108
Трансплантација кај Ходкиновиот лимфом (HL)	109
ПРОЦЕНКА НА КЛИНИЧКИ ОДГОВОР И СЛЕДЕЊЕ НА ПАЦИЕНТИ СО ЛИМФОМ	113
СЛЕДЕЊЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ ПО ЗАВРШУВАЊЕ НА ЛЕКУВАЊЕТО	114
КРАТЕНКИ	148
КРАТЕНКИ НА ПРОТОКОЛИ:	152



ДИЈАГНОСТИЧКИ ПРИСТАП И ПРОЦЕДУРИ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ЛИМФОМИ

проф. д-р Ирина Пановска Ставридис

проф. д-р Лидија Чевреска

ас. д-р Невенка Ридова

ас. д-р Симона Стојановска

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

Епидемиолошко значење на националните водичи

Лимфомите претставуваат хетерогена група малигни заболувања, кои меѓу себе се разликуваат според клеточното потекло, клиничките карактеристики и биолошкото однесување.

Според глобалните статистики, во светот се дијагностицира 1 нов случај на лимфом на секои 90 секунди. Општо земено, лимфомот претставува седмо малигно заболување според честота, кое подеднакво се јавува кај двата пола, но инциденцата расте и се менува со возраста:

- лимфомот претставува четврто малигно заболување според честота кај лицата на возраст од 25 до 40 години, а петто најчесто кај постарите лица на возраст од 50 до 75 години;
- дополнително, во изминатите педесет години се бележи континуиран раст од 3 до 4 % на инциденцата годишно, со проценета годишна инциденца од 2,6/100.000 до 3,2/100.000 жители.

Ревидираното петто издание на Класификацијата на лимфоидните неоплазми на Светската здравствена организација (СЗО) од 2022 година¹ издвојува над 25 типа Б-клеточни лимфоми и над 15 поттипови лимфоми од Т-клеточно потекло. Оваа класификација е наведена во прилог во табела бр. 1 и табела бр. 2.

- Сепак, 90% од новодијагностицираните лимфоми отпаѓаат на Б-клеточните лимфоми. Меѓу нив, најчести типови се дифузен крупноклеточен Б-лимфом и фоликуларен лимфом, со поединечна застапеност од 30 %. Според националните статистики, околу 45–55 % од новодијагностицираните пациенти со лимфом на годишно ниво имаат дифузен крупноклеточен Б-лимфом, 20–25 % фоликуларен лимфом, а околу 20 % се со другите типови лимфоми.

Клучни поенти во дијагностичкиот пристап кон лимфомите – актуелна клиничка практика

- **Дефинитивната дијагноза на лимфомите се поставува само со хистопатолошка анализа на туморското ткиво.**
- Имајќи ги предвид бројните поттипови лимфоми, чии морфолошки и имунохистохемиски карактеристики можат да се препокриваат, дијагностиката е честопати комплексна и бара дополнителни иследувања на туморското ткиво.

- Лимфомите се презентираат со неспецифична симптоматологија и клиничка слика, што многу често е причина за задоцнета и неконзистентна дијагноза.
- Интегралниот дел во иницијалната дијагностичка обработка на пациентите со лимфоми е одредувањето на стадиумот, која вклучува лабораториски, радиодијагностички и радионуклеидни методи и други анализи.
- Кај сите поттипови лимфоми задолжителни се основните стандардни дијагностички процедури. Во одредени ситуации, одредени типови лимфоми бараат дополнителни дијагностички иследувања.

Основни стандардни дијагностички процедури кај сите типови лимфоми

Иницијалната обработка на новодијагностицираните пациенти со лимфом задолжително треба да вклучува:

1. Анамнестички податоци – Особено внимание треба да се обрне на:

- Симптоми – интензитет, траење на промените.
- **Присуство на Б-симптоми:**
 - покачена телесна температура над 38 °C;
 - ноќно потење;
 - губење на телесната тежина над 10 % од основната тежина за период од 6 месеца.
- Други општи симптоми што можат да бидат поврзани со лимфомите – чешање по кожа, слабост, малаксаност.
- Други симптоми што се манифестираат поврзани со засегнати органи или органски системи се; дисфагија, диспнеа, кашлица, повраќање, олигурија, епигастрична и абдоминална болка, патолошки фрактури, невролошка симптоматологија.
- Други болести и минати акутни или хронични болести, оперативни зафати.
- Семејна анамнеза за малигни болести.
- Редовна терапија или терапија што претходно ја добивал пациентот.
- Навики – пушење, злоупотреба на алкохол и дроги.
- Познати алергии.
- Професионална анамнеза, со акцент на случајна, еднократна или долготрајна изложеност на хемиски и на физички материи.

2. Клинички преглед

- Општ статус со внимателен и детален преглед на сите периферни лимфни регии што се достапни на палпација, вклучувајќи го и Waldeyer-овиот прстен, хепарот и слезината.
- Клиничкиот преглед треба да се спроведе во следниве регии: нухални, ретроаурикуларни, преаурикуларни, субмандибуларни, сублигвални, ментални, цервикални, супраклавикуларни, инфраклавикуларни, аксиларни, кубитални, епитрохлеарни, феморални, ингвинални, поплитеални. Субмандибуларните и ингвиналните лимфни јазли се најчесто од бенигна природа. Супраклавикуларни и цервикални лимфни јазли можат често да

укажуваат на малигна болест. Генерализираната лимфаденопатија исто така е високо суспектна за малигна природа. Квалитативните својства на бенигно и малигно променетите лимфни јазли се дадени во табела бр. 3 во прилог.

- Најчесто, зголемените лимфни јазли со кои се презентираат пациентите се од бенигна природа. Но, секогаш при наод на зголемени лимфни јазли, освен локализацијата на промените, треба да се опишат **следниве карактеристики**:
 - големината – генерално, за значајно зголемени лимфни јазли се сметаат оние со дијаметар $> 1\text{cm}$, додека дијаметарот $> 2\text{cm}$ поставува сомнение за малигно променет лимфен јазол;
 - времетраењето – малигно променетите лимфни јазли, генерално, имаат анамнеза за појава пред > 2 недели;
 - конзистенцијата – цврстите лимфни јазли со гумена конзистенција повеќе одат во прилог на малигно променети лимфни јазли;
 - подвижноста – малигно променетите лимфни јазли почесто се фиксирани за подлогата и се тешко подвижни;
 - границите и формата – малигно променетите лимфни јазли имаат почесто топчеста до нерегуларна форма со нејасни рабови;
 - болката – малигно променетите лимфни јазли најчесто се безболни. Чувството на болка се јавува при притисок на нервните структури.

Овие карактеристики често описуваат. На пример, и бенигните и малигните жлезди, сепак, се со големина $d > 1,5\text{ cm}$, или брзорастечките лимфоми честопати имаат мека и еластична конзистенција.

- Детален преглед на другите органи и органски системи.
- Процена на општата состојба на пациентот:
 - **одредување перформанс-статус**, кој претставува семиквантитативен параметар за процена на степенот на онеспособеност и инвалидитет. Овој параметар, освен за процена на општото здравје, се користи и за процена за подобност на терапијата, избор на терапија и процена на ефектот на терапијата. Постојат повеќе системи, од кои најпознат и клинички најапликативен е Karnofsky скор-системот и поновата и скратена верзија на ECOG перформанс-статусот (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status), кој е прикажан во табела бр. 4 во прилог.

3. Лабораториски анализи

- Седиментација
- Комплетна крвна слика со периферна размаска
- Комплетни проширени биохемиски анализи, кои треба да вклучат: гликемија, деградациски продукти – уреа, креатинин, мочна киселина, електролитен статус, хепатални ензими – трансаминази, алкална фосфатаза и гама-ГТ, билирубин – тотален, директна и индиректна фракција, протеински статус – тотални протеини, албумини, глобулини
- Ц-реактивен протеин (CRP), особено во диференцијалната дијагноза на воспалителната промена

- **Лактатна дехидрогеназа – LDH** – прогностичко значење, вклопен во дел од скоринг-системите за некои типови лимфоми
- **$\beta 2$ микроглобулин** – прогностичко значење и дел од скоринг-системите кај некои типови лимфоми
- Тестови на хемостаза: РТ (протромбинско време); аРТТ (активирано парцијално тромбoplastинско време) и ТТ (тромбинско време), D-димери, фибриноген
- Специфични протеини при сомнение за одредени типови лимфоми – квантификација на имуноглобулинските тешки и лесни синџири во серум и во урина (имуноглобулински класи – IgA, IgG, IgM, kappa/lambda) кај лимфоплазмоцитни лимфоми, одредување парапротеин и електрофореза на протеини, Bence Jones (BJ) протеини во урина
- Coombs-ов тест, одредување антиеритроцитни антитела, ретикулоцити, хаптоглобин при сомнение за хемолиза во состав на лимфопролиферативното заболување
- **Задолжителна вирусна серологија за *Human Immunodeficiency Virus (HIV)*, *Hepatitis B virus (HBV)* и *Hepatitis C virus (HCV)*, која најмалку треба да вклучи: HIVag, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV.**
 - Кај пациентите што имаат анамнеза за претходна HBV инфекција, треба да се тестира и HbeAg. Доколку е позитивен, се препорачува одредување на бројот на копии на вирусот со полимераза верижна реакција (PCR), во консултација со инфектолог.
 - Задолжителна консултација со инфектолог кај пациентите со позитивен HbsAg за поставување терапија.
 - Кај пациентите со позитивен anti-HBc потребна е консултација со инфектолог за поставување профилактичка антивирусна терапија во текот на имуно-/хемотерапија, која самата по себе претставува ризик-фактор за вирусна реактивација.
- Кај одредени пациенти, за процена на срцевата функција, особено кај пациентите со кардиомиопатија од рестриктивен тип и срцева слабост со зачувана ежекциона фракција, може да се користи вредноста на *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide* (NT- pro-BNP).

4. Иследувања на лимфниот јазол/туморската маса

- Првичниот чекор е клинички преглед и детален опис на изменетиот лимфен јазол според насоките дадени погоре.
- Доколку постои клиничко и лабораториско сомнение за лимфен јазол од бенигна инфективна природа, се препорачува антибиотски третман, кој задолжително ги покрива Gram- позитивните коки во траење од најмалку 7 дена и опсервација.
- Доколку нема одговор или при прогресија на промените, може да се направи тенкоиглена аспирациска биопсија.
- Кај променетите лимфни јазли со сомнение за малигни карактеристики, првиот чекор што ја насочува понатамошната дијагностика е тенкоиглената аспирациска биопсија.
- **Тенкоиглената аспирациска биопсија (FNAB) е цитолошки метод и овој метод не е доволен за поставување дијагноза за лимфом. Постојат 5 класификациски цитолошки групи. Класификациската група 1 во најголем дел од случаите исклучува малигна природа и ја исклучува потребата од понатамошни дијагностички процедури на лимфниот јазол. Кај класификациската група 2–5 потребна е биопсија на лимфниот јазол. Оваа метода има висока специфичност**

во дијагностиката на лимфомите, до 80 %. Цитолошките наоди се прикажани во прилог во табела бр. 5.

1. Во одредени ситуации, во комбинација со кор-биопсија, може да биде диференцијална дијагностичка метода, но надополнета со соодветни дијагностички методи (молекуларни методи за преуредување на Б- и Т-клеточен рецептор или цитогенетски иследувања – кариотип или флуоресцентна ин ситу хибридизација (FISH) за познати хромозомски транслокации, на пример кај Буркитовиот лимфом)².
- **Дефинитивната дијагноза на лимфомот се поставува со патохистолошка обработка на биоптичен примерок од променетиот лимфен јазол или туморско тикво. За комплетна дијагностика потребен е најмалку еден парафински блок.**
- **Постојат три основни типа биопсија:**
 1. **Ексцизиска биопсија** – најчесто користена метода во дијагностиката на лимфомите. Ексцизиската биопсија на лимфниот јазол претставува мала хируршка процедура со која се отстранува лимфниот јазол во целост. Погодна е за лимфните јазли што се периферно достапни и се изведува, генерално, под локална анестезија.
 2. **Инцизиска биопсија** – слична процедура на ексцизиската биопсија, со тоа што на овој начин се отстранува само дел од лимфниот јазол, а не тој во целост. Се применува кај големи лимфни јазли што се отечени, фиксирани и кај кои целосното отстранување не е возможно.
 3. **Иглена биопсија („core“, со широка игла).** Најголем дел од пациентите со лимфом се презентираат со периферна лимфаденопатија, но сепак, и до 30 % од пациентите може да немаат периферни лимфни јазли. Овој метод може да се користи кај оваа група пациенти, каде што лимфните јазли се тешко достапни и се изведува под контрола на радиометода (најчесто компјутеризирана томографија (КТ) или ултразвук). Примерокот што се обезбедува со оваа метода честопати може да биде инсуфициентен за дијагноза. Процедурата е краткотрајна и трае околу половина час, се изведува под локална анестезија.
 4. **Лапароскопска или отворена хируршка биопсија** – поретко, доколку со претходните методи не е можно земање примерок, единствен начин за биопсија е со хируршки пристап – лапароскопски или со отворена хируршка биопсија. Најчесто при тешко достапни локализации во тораксот и во абдоменот, над ‘рбетниот мозок.
 5. **Останатите методи** – гастроскопија, бронхоскопија кај специфични локализации.

Дијагностичкиот алгоритам кон лимфаденопатија е прикажан во прилог во табела бр. 6.

Хистопатолошката анализа на лимфомите зависи од морфологијата и од имунохистохемијата, анализирани од искусен хематопатолог, надополнети со молекуларни анализи за точна класификација на поттиповите:

1. **Базична патологија** – основна морфолошка анализа со боење со хематоксилин-еозин (HE).
2. **Имунохистохемиска анализа** – основна алатка во дијагнозата. Препорачаниот основен имунохистохемски панел за лимфоми треба да вклучи боења за следниве маркери: **CD20; CD5; CD10; CD3; BCL-2; BCL-6; ki67**. Експресијата на овие маркери се препокрива кај различните поттипови лимфоми. Подеталните маркери за дијагнозата на најчестите типови лимфоми се дадени во соодветните поглавја. Овде би ги издвоиле боењата за:
 - a. Cyclin-D1 кај mantle-cell лимфоми;
 - b. C-MYC кај агресивни лимфоми.
3. **Молекуларни анализи** – за додијагностицирање на поттиповите во одредени ситуации:
 - a. преуредувања во варијабилниот генетски регион на тешките имуноглобулински ланци (IGHV)- секвенци – Б-клеточен рецептор (BCR). Докажувањето на моноклонална Б-клеточна популација особено може да биде важно во диференцијалната дијагноза на Хочкиновите и на другите типови на нехочкинови лимфоми;
 - b. преуредувања на Т-клеточен рецептор (TCR); потврда за Т-клеточно потекло на туморските клетки – докажување на моноклонална Т-клеточна популација;
 - c. преуредувања на BCL-2 и BCL-6 кај MYC+ крупноклеточните лимфоми во дијагнозата на високоагресивните лимфоми во услови кога цитогенетските анализи и молекуларната генетска метода FISH не се достапни;
 - d. освен со цитогенетските анализи и FISH, PCR може да овозможи идентификација на транслокациите поврзани со одредени поттипови лимфоми (t(14;18) кај фоликуларни лимфоми; t(11;14); t(8;11) кај Буркитов лимфом).
5. **Одредување на стадиумот** – претставува одредување на локацијата и на степенот на проширеност на болеста, кој може да инкорпорира и прогностички информации специфични за одредени типови лимфоми. Иницијалниот стадиум претставува основа за процена на одговорот на терапијата.
 - Класичниот анатомски стадиум на лимфомите се базира на класификацијата Ann-Arbour, која дефинира 4 стадиуми, , прикажани во прилог во табела бр. 7. Оваа класификација дополнително ги дели пациентите според присуството или отсуството на Б-симптоми (А – отсуство; В –присуство), која има најголема важност кај Хочкиновите лимфоми.
 - Стадиумот на болеста повеќе претставува ризик-фактор, кој е дел од скоринг-системите (на пр. International Prognostic Index – IPI, Follicular Lymphoma International Prognostic Index - FLIPI). Овие индекси се опишани во соодветните поглавја.
 - **Во последните 20 години, позитроно-емисионата томографија/ компјутерска томографија (¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ) стана стандарна метода за одредување на стадиумот и за процена на одговорот кај најголем дел од лимфомите, иако не е официјално инкорпорирана во класификацијата Ann-Arbour ³.**

- Кај Хочкиновите лимфоми е златен стандард за одредување на стадиумот и процена на одговор на терапија.
- Кај нехочкиновите лимфоми е златен стандард кај FDG-авидните нодални типови лимфоми, што претставува најголем дел од лимфомите. Според Lugano- консензусот³, не се препорачува кај следниве хистолошки поттипови лимфоми:
 - CLL/SLL;
 - лимфоплазмоцитен лимфом (Macroglobulinemia Waldenström);
 - микозис фунгоидес;
 - лимфоми од маргиналната зона;
- *се препорачува 18 F- FDG- ПЕТ/КТ при сомнение за трансформација во агресивен B-типов лимфом;*
- **кај овие типови лимфоми, одредувањето на стадиумот се прави со КТ со контраст.**

Lugano-класификацијата, прикажана во прилог во табела бр.8 препорачува модификација на Ann-Arbour класификацијата и поделба на пациентите во две групи – лимитирана и напредната болест. *Слезенката, тонзилиите и Waldeyer-овиот прстен се сметани за нодални региони.*

- **Патохистолошката анализа на биоптичниот примерок од коскената срцевина** претставува стандарден метод во иницијалната обработка на пациентите со лимфоми. Покажува висока сензитивност кај најголем дел од лимфомите. Не се препорачува рутински во отсуство на ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ лезии кај Хочкиновите лимфоми и дифузните крупноклеточни B-лимфоми.
- Дополнително, може да се направи имунофенотипизација со проточна цитометрија од апсират од коскена срцевина или периферна крв кај одредени типови лимфоми – на пример, кај CLL/SLL или сомнение за леукемизиран лимфом.
- Овие примероци, во зависност од типот на лимфомот, може да се анализираат и со специфични молекуларни анализи.

6. Други дијагностички иследувања:

- Електрокардиографија со одредување на ежекциона фракција – препорачано кај сите пациенти пред започнување со терапијата, а особено кај пациентите кај кои се планира терапија со кардиотоксични лекови, како антрациклини.
- Тестирање за *Helicobacter pylori* кај гастрични лимфоми со уреа дишен тест, одредување антиген во фецес или со серологија.
- Иследувања на ликвор кај пациенти со примарни лимфоми на централен нервен систем (CNS), сомнение за CNS-инфилтрација, лимфоми што имаат висока тенденција за CNS-инфилтрација – лимфобластен лимфом, Буркитов лимфом, како и кај пациенти што добиваат хемотераписки протоколи кои вклучуваат профилатичка апликација на интратекална терапија. Овие иследувања вклучуваат биохемиски и цитолошки анализи на ликвор, а по индикација и молекуларни анализи.
- Иследувања на ефузии, особено при сомнение за малигни изливи – биохемиски, микробиолошки, цитолошки и молекуларни анализи при индикација.

Користена литература:

1. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* **36**, 1720–1748 (2022)
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas 2022 Version 3.2022; April 25, 2022
3. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):3059-68.

ПАТОХИСТОЛОШКА ДИЈАГНОЗА НА ЛИМФОМ

проф. д-р Гордана Петрушевска

Институт за патологија, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје

Дијагнозата на неоплазмите што потекнуваат од зрелите Б-клетки се поставува со патохистолошка анализа на хируршки отстранет лимфен јазол во целина или на целото туморско ткиво доколку локализацијата на туморот е екстранодална.

Дијагнозата и суптипизацијата на лимфомите е интегративен, мултидисциплинарен процес, кој често, освен хистопатолошки и имунохистохемиски испитувања, опфаќа и молекуларни анализи.

Доколку во самата хистопатолошка лабораторија нема искусен и специјализиран хематопатолог, примерокот треба да се испрати во специјализирана хематопатолошка лабораторија во која ќе се направи соодветна имунохистохемиска (IHH) анализа и ќе се постави дијагноза според Класификацијата на лимфоидните неоплазми на СЗО од 2016 година, а ревидирана во 2022 година.

Препораки за хематологот/онкологот:

- Ексцизиска биопсија на целиот лимфен јазол (по можност најголемиот и највидливо патолошки изменет лимфен јазол, според процена на надлежен лекар).
- Ендоскопски примероци (најмалку 5).
- Иглена биопсија („core“, со широка игла) се изведува во исклучителни случаи, кога туморското ткиво е тешко достапно или ако клиничката состојба на пациентот не дозволува екстирпација на лимфниот јазол или на туморското ткиво. Тенкоиглена аспирациска биопсија не се препорачува во дијагнозата на лимфопролиферативните болести.
- Екстрипираниот примерок мора да се достави до патохистолошката лабораторија во соодветен контейнер со 10% неутрален пуфериран формалин, во количина која е 10 пати поголема од примерокот за биопсија. (Во договор со надлежниот патолог, доколку постојат услови, свеж, нефиксиран примерок, без формалин, во соодветен, добро затворен сад, ставен на мраз, треба да се достави до патохистолошката лабораторија најдоцна 60 минути од моментот на екстирпација).
- Секое шише со примерок мора да биде означено на адекватен начин, т. е. напишете го името и презимето на пациентот и бројот на примерокот (флакони), доколку има повеќе од едно.
- Пополнете патохистолошки упат на кој, покрај името и презимето на пациентот, возраста, како и основните идентификациски податоци, ќе бидат евидентирани и основните податоци за болеста, вредностите на последната лабораториска анализа и крвната слика, податоци за претходната биопсија или болест (најдобро е упатот да го издаде хематолог-онколог што побарал екстирпација на лимфниот јазол).

Во патохистолошката лабораторија:

- Макроскопска анализа на лимфниот јазол или на туморското ткиво.

- Примерокот се дисецира на примероци со дебелина до 5 mm.
- Секој примерок треба поединечно да се вкалапи во еден калап (доколку лимфниот јазол не е поголем од 3 cm, ткивото треба да се вкалапи во целина, во соодветен број калапи).
- Свеж примерок, со големина од 1 cm или помала, треба да се дисецира на исечоци со дебелина до 5 mm. Ако примерокот е поголем, тогаш треба да се земе поголем дел од примерокот за обработка, дел да се зачува за микробиолошка анализа, а дел да се замрзне за идни имунофенотипски или молекуларни анализи).
- Оптимално е да се фиксира примерокот во 10% неутрален пуфериран формалин, од 24 до 48 часа (фиксацијата во формалин со времетраење од најмалку 12 часа, додека продолжената фиксација подолга од 48 часа може да има негативен ефект врз ИНН-боења и да се оневозможи евентуална молекуларна анализа).
- Дехидрација, ксилол, импрегнација со парафин.
- Направете пресеци со дебелина од 3 до 4 μ m.
- Покрај стандардното боење со хематоксилин-еозин (HE), се претпочита да се подготвуваат и хистохемиски боења – *Gimsa*, *Periodic acid-Schiff (PAS)*, како и боење за ретикулин (*Gordon-Sweet*).
- Врз основа на морфолошката анализа на примероците, потребно е да се избере најрепрезентативниот калап со примерокот на кој ќе се врши дополнителна ИНН-анализа со панелот, во согласност на диференцијалната дијагноза (за да се направи соодветна анализа и споредба при изборот на панел на антитела, потребно е да се издвојат антителата кај кои се очекуваат и позитивни и негативни сигнали) (табела бр. 9 и табела бр. 10, во прилог).

Дијагностика

- Патохистолошкиот извештај врз основа на морфолошката анализа треба да биде достапен 5 работни дена по доставувањето на примерокот во лабораторијата.
- Целосниот извештај со ИНН и можни дополнителни анализи, како што се FISH и PCR треба да биде јасен, со детален морфолошки опис и анализа на одговорот на туморското ткиво на ИНН-маркерите.
- Дефинитивната дијагноза се поставува мултидисциплинарно, со правење на корелација на макроскопски, морфолошки, имунофенотипски и генетски анализи.

Забелешка:

- Поставувањето дијагноза за лимфом на смрзнати исечоци е несигурна и треба да се избегнува, освен во ретки случаи, кога е потребен побрз одговор: одредување постапка за лекување на пациентот, кога е потребно да се анализираат замрзнатите препарати и допирни (*touch*) препарати.
- Поставувањето дијагноза за лимфом на биопсија на коскената срцевина е несигурна постапка и служи, пред сè, за одредување на стадиумот на болеста кај претходно дијагностициран лимфом.

Хронична лимфоцитна леукемија (CLL)

CLL е малигно прогресивно заболување, кое е резултат на пролиферација и акумулација на клонови на морфолошки зрели, но имунолошки променети

и некомпетентни Б-лимфоцити во коскената срцевина, периферната крв, лимфните јазли, слезината и во другите органи.

Со методот на **проточна цитометрија** се утврдува имунофенотипот специфичен за CLL: Matutes score ≥ 4 (табела бр. 11, додаток).

Генетски карактеристики: Кај околу 80 % од пациентите со CLL, барем една од следните хромозомски аберации може да се евидентира со помош на FISH: делеција на долгиот крак на хромозомот 13 (del 13q14), трисомија на хромозомот 12, делеција на долгиот крак на хромозомот 11 (del 11p22) и делеција на краткиот крак на хромозомот 17 (del 17p13). Пациентите со del 13q14 обично имаат добра прогноза, додека оние со del 17p13 покажуваат рефрактерност на третман со стандардни протоколи на имунохемотерапија и имаат пократко севкупно преживување. Стандардниот третман за овие пациенти е инхибитор на Б-клеточниот рецептор (BCR) или инхибитор на bcl-2.

Леукемија на влакнестите клетки (HCL)

Индолентна неоплазма на мали зрели Б-лимфоидни клетки, која најчесто ја зафаќа периферната крв, коскената срцевина и црвената пулпа на слезината. Туморските клетки имаат овално јадро, обилна цитоплазма со карактеристични влакнести продолетоци на цитоплазмата.

Имунохистохемиски, клетките на туморот експримираат CD19, CD20, CD22, Annexin A1, DBA 44, BRAF V600E.

Користејќи го методот на **проточна цитометрија**, клетките на туморот експресираат, освен антигените на Б-клетките, и CD103, CD25, CD11c, додека CD5 е негативен.

Генетски карактеристики: Во повеќето случаи присутна е **мутација на BRAF-онкогенот** (BRAF V600E).

Варијантата HCL имунофенотипски се разликува од класичната леукемија на влакнестите клетки. Имено, клетките се јасно CD19+, CD20+, FMC7+, CD22+, CD11c+, често CD103+, но се негативни на CD25 и CD123, како и на Annexin A.

Лимфоплазмоцитен лимфом (LPL)

Ситноклеточната неоплазма е составена од мали лимфоцити, плазмацитоидни лимфоцити и плазма клетки. Во типични случаи ја инфилтрира коскената срцевина, но и периферната крв, лимфните јазли и слезината.

Имунофенотипски, лимфоцитната компонента ги изразува пан Б-клеточните антигени: CD19, CD20, CD79 α , PAX-5, додека плазмоцитната компонента изразува цитоплазматски имуноглобулини, како и други маркери за плазмоцитна диференцијација, CD138 и MUM-1, додека CD5, CD23 се негативни.

Генетски карактеристики: Генетска мутација на MYD88 (L265P) кај околу 90% од пациентите (иако не е специфична).

Лимфом од маргиналната зона (MZL)

Туморското ткиво е составено од морфолошки хетерогена популација на мали Б-лимфоидни клетки: тип центроцити, моноцитоидни клетки, мали лимфоцити и ретки клетки од типот на центробласти и имунобласти.

Туморските клетки на лимфомот на маргиналната зона се со следниот **имунофенотип:** CD19+, CD20+, CD79 α +, CD5-, CD10-, CD23-, Cyclin D1-, Bcl-6-. Во случај на екстранодална локализација на лимфом при биопсија на желудни-

кот (екстранодален лимфом на маргиналната зона, MALT – Mucosa Associated Lymphoid Tissue), потребно е секогаш да се нагласи присуството или отсуството на инфекција со *Helicobacter pylori*.

Генетски карактеристики: Кај MALT -лимфомот опишани се трисомија 3, 12 и 8, транслокации t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32), (14;8)(q32;q21) и t(3;14)(p14;q32).

Фоликуларен лимфом (FL)

Неоплазмата е составена од Б-клетки на фоликуларни центри, со присуство на центроцити и центробласти, кои растат, главно, во форма на униформни, густо поставени фоликули. Врз основа на просечниот број центробласти, на 10 видни полиња со микроскопско зголемување со голема моќност (40 пати) (eng. hpf – high power microscopic field), FL се класифицирани во три хистолошки поттипови:

- степен 1: 0–5 центробласти/hpf;
- степен 2: 6–15 центробласти/hpf;
- степен 3A: > 15 центробласти/hpf, но присутни се и ретки центроцити;
- степен 3B: > 15 центробласти/hpf, не се забележани центроцити.

Имунофенотипски: FL-клетките изразуваат пан Б-клеточни антигени (CD19, CD20, CD79α), мембрански имуноглобулин (mlg), Bcl-2, CD10 и Bcl-6. FL е типично CD5– и CD43–.

Генетски карактеристики: Транслокација t(14;18)(q32;q21) во повеќето случаи.

Клеточен лимфом Mantle (MZL)

Лимфомот на клетките од покровната зона потекнува од Б-клетките на покровната зона на лимфниот фоликул и се состои од мономорфни мали и средни клетки со неправилни јадра, оскудна цитоплазма и незабележливи јадра.

Имунофенотипски на ткивните пресеци, клетките на овој лимфом изразуваат пан Б-клеточни антигени (CD19, CD20, PAX-5, CD79α), CD5+, Cyclin D1+, CD43+, SOX 11+, додека CD10–, CD23–.

Леукемичната презентација може да се анализира со **проточна цитометрија** со минимален панел на мембрански: CD19, CD20, CD5, CD23, CD79β, CD200, и во специјализирани лаборатории нуклеарен Cyclin D1.

Генетски карактеристики: Речиси во сите случаи реципрочната транслокација t(11;14) (q13;q32) е присутна.

Дифузен крупноклеточен Б-лимфом (DLBCL)

Дифузна пролиферација на крупни и средни по големина туморски Б-клетки, со големи јадра, кои се два или повеќе пати поголеми од малите лимфоцити. Најголемиот број случаи на DLBCL спаѓаат во категоријата Not Otherwise Specified (NOS). Морфолошките варијанти на DLBCL NOS се: центробластични, имунобластни, анапластични, со одредени ретки морфолошки варијанти.

Имунохистохемиски, туморските клетки изразуваат антигени на Б-клетките (CD19, CD20, PAX 5, CD79α). Други маркери што се користат во дијагнозата и

поттипизацијата се: CD10, Bcl-6, Bcl-2, IRF4/MUM 1, CD138, Bcl-2, MYC, CD30, Cyclin D1, EBV, Ki67. Во некои случаи можно е губење на еден или на повеќе Б-фенотипски маркери. Околу 10 % од DBCL се CD5+.

Неопходно е да се наведе клеточното потекло на DLBCL (герминално – GCB или негерминално – не-GCB) во патохистолошките наоди со помош на имунохистохемискиот алгоритам (Hans). Ако CD10+ е во ≥ 30 % од клетките, DBCL припаѓа на типот GCB. Случаите што се CD10–, Bcl-6+, но MUM-1 – исто така припаѓаат на типот GCB. Случаите што се MUM-1+, со или без израз на Bcl-6, припаѓаат на типот не-GCB. Во патохистолошките наоди неопходно е да се наведе резултатот од IHH анализа на CD5, Мус и Bcl-2, кои служат како прогностички фактори. Се покажа дека протеинската експресија на CD5, како и истовремената протеинска експресија на Мус и Bcl-2, претставува лош прогностички параметар (кај т.н. „double positive“ или „double expressor“ лимфом).

Се препорачува рутинска употреба на **FISH** за откривање алтерации MYC и BCL2.

Генетски карактеристики: BCL-2 преуредување во 20 % од случаите, BCL-6 преуредување во 30 %, BCL-6 мутација во 70 % и преуредување MYC во 10 %.

Примарен медијастинален лимфом на големи Б-клетки (PMLBCL)

Ова е специфичен поттип DLBCL, чии клетки потекнуваат од тимусот. Туморските клетки се полиморфни, центробласти, имунобласти, можат да бидат анапластични или да наликуваат на Reed Sternberg-ови клетки. Интерстициската фиброза често е присутна во туморското ткиво, што му дава на туморот специфичен морфолошки изглед.

Имунохистохемиски, клетките на туморот експресираат Б-клеточни антигени (CD19, CD20, PAX 5, CD79 α), CD23+ (70 %), CD10 (25 %), Bcl-6 (60 %), CD30+ (70 %).

Генетски карактеристики: Амплификацијата на зоната 9p24 (REL-ген) е молекуларно специфична мутација во PMLBCL, што доведува до зголемена експресија на лигандот PD-L1 и активирање на JAK2/STAT5 сигнална патека.

Примарен DBCL на централниот нервен систем

Тоа е примарен лимфом што се јавува во мозокот, во 'рбетниот мозок, во лептоменингеалните структури и во интраокуларните структури. Примарниот DBCL на CNS ги исклучува лимфомите на дурата, како и случаите со системско, секундарно ширење во CNS.

Туморското ткиво расте дифузно, со зони на периваскуларен тип на раст, составени од клетки од центробласти и имунобласти.

Имунохистохемиски, туморските клетки изразуваат Б-клеточни антигени (CD19, CD20, PAX 5, CD79 α), Bcl-2, BCL-6 во 60–80 %, и MUM-1 во 90 %, додека CD10 е негативен. Речиси сите имунокомпромитирани пациенти се Epstein Barr Virus (EBV) EBER+.

Генетски карактеристики: Околу 50 % од случаите покажуваат мутации на генот BCL6.

Буркитов лимфом (BL)

Агресивната лимфоидна неоплазма често се презентира со екстранодални локализации. Туморското ткиво е со дифузен, монотипен начин на раст, составено од клетки со умерена големина, овални или кружни јадра, растресит хроматин, со неколку забележливи мали јадра. Цитоплазмата е базофилна и обично содржи липидни вакуоли. Митотичниот и апоптотичниот индекс се високи, со појава на бројни макрофаги, кои ги фагоцитираат апоптотични остатоци, така што ткивото на туморот има изглед на starry sky (свездено небо).

Имунофенотипски, клетките на туморот покажуваат позитивитет на Б-клеточни антигени (CD19, CD20), CD10, Bcl-6 и CD43. Туморските клетки се Bcl-2 негативни (или слабо позитивни во околу 20 % од случаите). Ki-67 е позитивен во речиси 100 % од туморските клетки.

Генетски карактеристики: Карактеристична транслокација t(8;14)(q24;q32) која го вклучува генот MYC .

Лимфом на Б-клетки со висок ризик (HGBL)

Класификацијата на СЗО во оваа група ги вклучува:

1. HGBL со преуредување MYC и BCL2 и/или BCL6, откриени со FISH („double hit“ или лимфоми со „triple hit“).
2. HGBL, NOS (без „double hit“ или „triple hit“– исто така определен со FISH). Оваа група лимфоми може да има преуредување на MYC.

Морфолошката слика во двете групи на HGBL може да биде бластоидна (но, TdT-, Cyclin D1-), да изгледа како BL, DBCL или „некласифицирана“ DBCL/BL.

Хочкинов лимфом (HL)

Постојат две основни подгрупи на Хочкиновиот лимфом:

- **Нодуларната лимфоцитна преминација** (NLPHL) е варијанта на Хочкиновиот лимфом што се разликува од класичниот HL.

NLPHL е индолентна неоплазма од Б-клетки со потекло од герминативниот центар, во најголем дел со нодуларен раст. Доминантната клеточната популација во јазлите се состои од мали реактивни лимфоцити и хистиоцити. Присутен е мал број неопластични клетки од типот на центробласти со мутилобулирани јадра, таканаречени popcorn (пуканки) или лимфоцитни преминажни LP-клетки. **Имунохистохемиски**, LP-клетките се LCA+, CD20+, CD15-, CD30-, Bcl-6+, Oct-2+, BOB-1+, CD10-, EBV-.

- **Класичниот Хочкинов лимфом** (cHL) е клонална, малигна лимфопролиферативна болест со потекло од Б-клетката од герминативниот центар. Хистопатолошката дијагноза се поставува со идентификација на присуството на Reed-Sternberg-ови клетки (RS) и на нивните варијанти, кои се **имунохистохемиски** CD30+ и CD15+, со соодветен реактивен инфилтрат составен од мали лимфоцити, плазма-клетки, хистиоцити и еозинофили.

Користена литература:

1. Jaffe ES, Arber DA, Campo E, Harris Lee N, Quintanilla-Fend L. Hematopathology, 2nd ed. Elsevier; 2017.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms, Blood. 2016; 127:2375-2390.
3. Ok C.Y., Medeiros L.J. High-grade B-cell lymphoma: A term re-purposed in the revised WHO classification. Pathology. 2020; 52:68–77.

¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ КАЈ ХЕМАТОЛОШКИ МАЛИГНИ ЗАБОЛУВАЊА

проф. д-р Ана Угринска

д-р Славко Тасевски

Јавна здравствена установа за ПЕТ/КТ -дијагностика – Скопје

Индикации за ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ кај лимфоми

Позитрон-емисионата томографија со флуоридеоксиглукоза е вклучена во дијагностичките протоколи кај сите лимфоми што покажуваат прифат на ¹⁸F- FDG. Кај лимфомите што не покажуваат прифат на ¹⁸F- FDG, се користи КТ или магнетна резонанца (МРИ).

¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ може да се користи за одредување на стадиумот пред почетокот на терапијата, за процена на одговорот на терапија во текот на терапијата (интерим скен) и по завршувањето на терапијата. Во одредени клинички ситуации се користи и за следење на болеста и дијагноза на рецидив.

1. Хочкинов лимфом

о Одредување на стадиумот

Спроведувањето коскена биопсија кај овој тип лимфом, доколку се употребува ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ -скен, не е потребно. При достапност, коскената биопсија се применува задолжително.

- о Процена на одговор на терапијата
- Интерим ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ -скен: Се применува секогаш по примени 2 циклуса хемотерапија (ABVD протокол), без оглед на почетниот стадиум на болеста.
- EOT (end of treatment) ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ -скен: Се применува кај пациенти во напредната фаза на болеста, по завршување на хемотерапијата.
- Кај пациенти со ескалиран протокол (escBEACOPP), ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ -скен може да се направи по 2 циклуса и по завршувањето на третманот.
- о **Следење на болеста** - Се употребува ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ -скен само при клиничко сомнение за релапс.

4. Дифузен крупноклеточен Б-лимфом (DLBCL):

о Одредување на стадиумот

Строго препорачано за евалуација на болеста пред отпочнување на третманот. При негативен ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ на коскената срцевина, потребно е да се направи биопсија.

- о Процена на одговор на терапијата
- Интерим ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ -скен: Интерим ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ -скен: Водење на терапијата врз основа на интерим ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ не се препорачува поради високата стапка на лажно позитивни резултати.

- ЕОТ ^{18}F -FDG- ПЕТ/КТ скен: Препорачлив по завршување на терапијата. Висока негативна предиктивна вредност, но ниска позитивна предиктивна вредност. Затоа, потребно е да се направи ^{18}F -FDG- ПЕТ/КТ - скен минимум 5–6 недели по завршувањето на терапијата. При сомнение за позитивен резултат, можно е да се направи и биопсија.
- **Следење на болеста:** Не се препорачува рутинска употреба на ^{18}F -FDG- ПЕТ/КТ -скен.
- 2. **Фоликуларен лимфом (FL)**
 - **Одредување на стадиумот на болеста,** особено за детерминирање на локализирана болест (стадиум I и II) со цел примена на радиотерапија.
 - Интерим ^{18}F -FDG- ПЕТ/КТ не се употребува.
 - ЕОТ ^{18}F -FDG- ПЕТ/КТ се препорачува со цел процена на прогнозата на болеста (со примена на Deauville score).
 - Процена на релапс: Се детектира лезијата со висок прифат на FDG, со цел нејзина биопсија и потврдување на релапсот.
- 3. **CLL/SLL лимфоми**
 - ^{18}F -FDG- ПЕТ/КТ се користи само при сомнение за Richter-ова трансформација, каде што ^{18}F -FDG-позитивните промени ($\text{SUV}_{\text{max}} \geq 10$) подлежат на биопсија (препорачливо ексцизиска).
- 4. **Лимфоми од маргиналната зона (MZL)**
 - Поради недоволни податоци за примената на ^{18}F -FDG- ПЕТ/КТ кај овие пациенти, не се препорачува.
- 5. **Периферен Т-клеточен лимфом (PTCL)**
 - Препорачано за **одредување на стадиумот, интерим ^{18}F -FDG-ПЕТ/КТ** (процена на хемосензитивност) и **ЕОТ ^{18}F -FDG - ПЕТ/КТ** (детекција на резидуална болест).
 - Рутинска примена за следење на болеста со ^{18}F -FDG- ПЕТ/КТ не е препорачлива.
- 6. **Кутан Т-клеточен лимфом (CTCL)**
 - Употребата на ^{18}F -FDG- ПЕТ/КТ е опционална. Целта е утврдување на проширеноста на болеста, особено кај пациенти со супкутана презентација на болеста.
 - Не е индициран ^{18}F -FDG- ПЕТ/КТ за процена на одговор на терапијата.
- 7. **Waldenstrom-ова макроглобулинемија**
 - ^{18}F -FDG- ПЕТ/КТ е од корист е само при трансформација во агресивен лимфом или сомнение за друга неоплазма, каде што, при позитивен наод, потребно е да се направи биопсија.

КРИТЕРИУМИ ЗА ИНТЕРПРЕТАЦИЈА НА ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ КАЈ ЛИМФОМИТЕ

Најчесто користен критериум за интерпретација на ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ е скалата Девил (Deauville) (табела бр. 12, прилог). Таа користи градација на прифатот на ¹⁸F-FDG во споредба со физиолошкиот прифат во медијастинумот и во црниот дроб. Скалата е база врз која се прави процена на метаболниот одговор на терапија според класификацијата Lugano (табела бр. 13, прилог).

При интерпретација на ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ кај пациентите кај кои се користи имуномодулаторна терапија, потребна е претпазливост поради можност за постоење псевдопрогресија. Поради тоа се користи модификацијата на класификацијата Lugano, LYRIC (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria). LYRIC го воведува поимот интермедиерен одговор (ИО). При ваков наод потребно е да се потврди наодот со контролен скен или со биопсија. Механизмите и клиничките импликации на ИО при користење различни видови имуномодулаторна терапија сè уште се предмет на истражувања (табела бр. 14, прилог).

Користена литература:

1. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):298-308.
2. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, et al. ESMO guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Follicular Lymphoma (FL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Ann Oncol*. 2013;24(3):561-576.
3. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(July):v91-v102.
4. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(May):iv19-iv29.
5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3067.
6. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: General perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol*. 2018;29(3):544-562.
7. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, et al. Esmo consensus conferences: Guidelines on malignant lymphoma. Part 2: Marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2013;24(4):857-877.
8. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(June):v108-v115.
9. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(June):iv30-iv40.

ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕУКЕМИЈА (CLL)

проф. д-р Борче Георгиевски

н. вонр. проф д-р Сања Трајкова

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

Хроничната лимфоцитна леукемија (CLL) се карактеризира со прогресивна акумулација на леукемични клетки во периферната крв, во коскената срцевина и во лимфоидните ткивата.

1. Инциденца и епидемиологија

CLL е најчестата леукемија во западниот свет со инциденца 4,2/100 000 жители годишно, со растечка инциденца на возраст над 80 години. Средната возраст е 72 години и само 10 % од пациентите се на возраст под 55 години. Постои наследна генетска подложност за CLL со шесткратно до деветократно зголемен ризик за членовите на семејството на пациентите со CLL.

Рутински скрининг не се препорачува во целата популација ниту кај членови од семејството на пациентите со CLL.

2. Дијагноза

2.1 Основни иследувања:

- анамнеза и физикален преглед на лимфните јазли достапни за палпација, на слезината и на црниот дроб;
- крвна слика и периферна размаска;
- биохемиски анализи на крвта, вклучително одредување на нивото на LDH, серумско ниво на IgA, IgG, IgM, директен и индиректен Coombs-ов тест, хаптоглобин пред започнување на терапијата, вирусни маркери за HBV, HCV, $\beta 2$ микроглобулин (од прогностичко значење);
- проточна цитометрија од периферната крв.

Дијагнозата на CLL се поставува кога се исполнети следниве критериуми:

- присуство на моноклонални Б-лимфоцити $\geq 5 \times 10^9/L$ во периферната крв во период не пократок од 3 месеци;
- леукемичните клетки се карактеристично мали, зрели лимфоцити со тесна граница на цитоплазмата и густо јадро со делумно агрегиран хроматин, отсуство на јадренца, условот е $<55\%$ од клетките да бидат атипични, крупни лимфоцити или пролимфоцити;
- клоналноста на Б-лимфоцитите да е потврдена со проточна цитометрија;
- имунофенотип утврден со проточна цитометрија со користење на следните мембрански маркери: капа/ламбда, CD19, CD5, CD23, CD20, CD10, CD43, CD200, CD81;
- панел од CD19, CD5, CD20, CD23, капа и ламбда е обично доволно за да се утврди дијагнозата. Во гранични случаи, маркери како што се CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10 или ROR1 може да помогнат

- во диференцијалната дијагноза.
- имунофенотипот за CLL е CD5+, CD23+, CD43+/-, CD10-, CD19+, CD20 слабо+, капа или lambda Ig лесни синџири слабо+, CD200+. Матутес скор>4 (Е.Матутес, табела бр. 11 прилог).
 - CD43-за диференцијација од леукемизиран MZL, каде што овој маркер е негативен и CD200 за диференцијација од MCL, каде што овој маркер е негативен.
 - Диференцијано дијагностички:
 - SLL има присуство на лимфаденопатија и/или спленомегалија со моноклонална Б-лимфоцитоза (MBL) во периферната крв $<5 \times 10^9/L$. Дијагнозата се потврдува со хистопатолошка анализа на биопсија на лимфен јазол со имунохистохемиска анализа, со користење на следните маркери: CD3, CD5, CD20, CD23, Cyclin D1;
 - MBL има присуство на моноклонален Б лимфоцитен број $< 5 \times 10^9/L$ со лимфни јазли под 1,5 см, без присуство на анемија, тромбоцитопенија, органомегалија и В- симптоми.

2.2. Иследувања за прогноза и/или тераписки избор:

- молекуларна анализа за детекција на мутацискиот статус на варијабилниот генски регион на тешките имуноглобулински ланци (IGHV);
- молекуларните еквиваленти на хромозомските абнормалности одредени со мултипна зависноврзувачка истражувачка амплификација (делеција 11q, делеција 13q, делеција 17p, тризомија 12, NOTCH1, SF3B1, BIRC3-гените);
- TP53-секвенционирање;
- Радиодијагностички методи: ехо на абдоминални органи, нативна рентгенографија (РТГ) на белите дробови или КТ на градниот кош и на абдоменот кај симптоматските пациенти пред започнување на терапија и процена на ризикот од синдром на туморски распад;
- биопсијата на коска не е препорачана анализа во дијагностичката евалуација; индицирана е при појава на цитопенија или при присуство на неконклузивен фенотип.

3. Одредување на стадиумот на болеста по системите за степенување како RAI, Binett (табела бр. 16, прилог) или модифициран (modified) RAI (табела бр.17, прилог)

4. Индикации за започнување на лекувањето – симптоматска болест со појава на:

- губење на телесната тежина повеќе од 10 % за 6 месеци;
- слабост со ECOG понизок од 2;
- зголемена телесна температура ($38^{\circ}C$) врзана за леукемија подолга од 2 недели, без евиденција за инфекција;
- ноќно потење подолго од 1 месец без евиденција за инфекција;
- прогресивно зафаќање на коскената срцевина со појава на анемија и тромбоцитопенија;
- автоимуна анемија и тромбоцитопенија, кои не реагираат на кортикостероидна терапија;
- прогресивна или симптоматска спленомегалија (> 6 см под лев ребрен лак)

- масивна или симптоматска лимфаденопатија (> 10 cm)
- прогресивна лимфоцитоза, дефинирана како зголемување за 50% во период од 2 месеца или удвоено време пократко од 6 месеци;
- симптоматско или функционално екстранодално зафаќање (на пример: кожа, бубрези, бели дробови итн.).

5. Лекување

Асимтоматски пациенти со RAI 0- II или Binet A и B: следење (watch and wait) на 3 месеци во првата година, а потоа на периоди од 3 до 12 месеци со проверка на крвна слика, периферна размазка и клинички преглед [I, A].

Прволиниска терапија за пациенти со напредната болест Binet C или RAI III-IV, пациенти со симптом, но во ран стадиум на болеста

Ако имаат немутирани IGHV, но без делеција 17p или TP 53 мутација, препораката е:

Ако се фит, со CIRS ≤ 6 (табела бр. 18, прилог), со CrCl > 70 мл/мин.:

- хемотерапија со (Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide) (FRC) за пациенти < 65 [I, A];
- пациенти ≥ 65 Bendamustine* + Rituximab [I, A] или FCR со редуцирани дози [III, B];
- ВТК (Брутон тирозин киназа) инхибитор: Ibrutinib* [I, A];
- Acalabrutinib** $\pm$ Obinutuzumab* [I, A];
- Venetoclax* + Obinutuzumab* [I, A], алтернатива за ВТК-инхибитор.

Ако не се фит со CIRS ≥ 6 (табела бр. 18, прилог), со CrCl < 70 мл/мин:

- Venetoclax* + Obinutuzumab* [I, A];
- Ibrutinib*/Acalabrutinib** [I, A];
- Acalabrutinib** $\pm$ Obinutuzumab* [I, A];
- Chlorambucil + Obinutuzumab* [II, A];
- високи дози Methylprednisolone + rituximab [II, B];
- Chlorambucil [III].

Ако имаат мутирани IGHV, но без делеција 17p или TP 53 мутација, препораката е:

Ако се фит, со CIRS ≤ 6 (табела бр. 18, прилог), со CrCl > 70 мл/мин:

- хемотерапија според возраста со FCR (пациенти < 65 години) или Bendamustine* + Rituximab, редуцирани дози на FCR (пациенти ≥ 65 години);
- Ibrutinib* [I, A];
- Acalabrutinib** $\pm$ Obinutuzumab* [I, A];
- Venetoclax* + Obinutuzumab* [I, A].

Ако не се фит, со CIRS > 6 (табела бр. 18, прилог), со CrCl < 70 мл/мин:

- хемотерапија со Chlorambucil + Obinutuzumab* [II, A];
- Venetoclax* + Obinutuzumab* [I, A];
- високи дози Methylprednisolone + Rituximab [II, B];
- Chlorambucil [III];
- Ibrutinib*/Acalabrutinib** [I, A];
- Acalabrutinib** $\pm$ Obinutuzumab* [I, A].

За сите пациенти со делеција 17p или TP 53 мутација препораката е:

- Ibrutinib* или Acalabrutinib** $\pm$ Obinutuzumab* [I, A];

- Venetoclax*+Obinutuzumab*[I, A];
- Venetoclax*;
- Idelalisib**+ Rituximab [III,A];
- имунотерапија при недостиг на таргетирана терапија [IV, C];
- високи дози Methylprednisolone + Rituximab при неможност за терапија со ВТК-инхибитор или Venetoclax* [III];
- вклучување во клиничка студија.

Процена на терапискиот одговор се врши 2 месеца по примената терапија (Табела бр 19, Прилог). Мониторирање на минимална резидуана болест (MRD) се препорачува само по алогена трансплантација, во клиничка студија.

Терапија при релапс на пациент со симптоматска болест

Пациенти со делеција 17p или TP53 мурација:

- Ibrutinib*/Acalabrutinib** [I, A];
- Venetoclax*+ Rituximab [I, A];
- Venetoclax* [III,B];
- Idelalisib**+Rituximab [II,B];
- високи дози Methylprednisolone + Rituximab [II,B];
- Lenalidomide* ± Rituximab.

Да се разгледа опцијата за алогена трансплантација кај фит-пациенти по ремисија со достапен целен лек [III,B] или терапија со химеричен антиген (CAR)-Т клетки, или биспецифични Т-клеточен ангажман антитета во клиничка студија.

Кратка ремисија под 36 месеци:

- Ibrutinib*/Acalabrutinib** [I, A];
- Venetoclax*+ Rituximab[I, A];
- Venetoclax* [III,B];
- Idelalisib**+ Rituximab [II,B];
- високи на Methylprednisolone + Rituximab [II,B];
- хемотерапија со: Bendamustine* + Rituximab [II, B], ако прволиниската терапија била со FCR;
- FCR или FCR со редуцирани дози кај возрасни пациенти, ако првата линија била Bendamustine + Rituximab [IV,C];
- CVP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone), ако нема достапна целна терапија и моноклонални антитета [IV,C];
- Chlorambucil кај нефит пациенти, ако нема достапна целна терапија и моноклонални антитета [IV,C].

Подолга ремисија од 36 месеци:

- да се повтори прволиниската терапија [II,B].
- Bendamustine* + Rituximab [II, B];
- FCR или FCR со редуцирани дози кај возрасни пациенти [IV,C];
- CVP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) + Rituximab [IV,C];
- Chlorambucil кај нефитпациенти [IV,C];
- високи дози Methylprednisolone + rituximab [II,B].

Промена на терапијата во:

- Ibrutinib*/Acalabrutinib**[I, A];

- Venetoclax*+ Rituximab [I, A];
- Idelalisib**+ Rituximab [II,B];
- клиничка студија.

Richter-трансформација

Сомнение за Richter-трансформација – потврда со хируршка биопсија на лимфен јазол.

Одредување на стадиум на болеста со ¹⁸ F-FDG- ПЕТ/КТ-скен.

Одредување наIGHV-секвенца.

Терапија за трансформација во DLBCL или Хочкинов лимфом е иста како за споменатите ентитети.

Лекување на компликации на CLL:

Автоимун цитопении (без други знаци на основната болест):

- кортикостероиди [III, Б];
- Rituximab како монотерапија, или во комбинација со Bendamustine или Cyclophosphamide + кортикостероид (при рефрактерност на монотерапија со кортикостероиди) [III, Б];
- спленектомија (при рефрактерност на терапија со кортикостероиди) [III, Б];
- инхибитори на BCR [III, Б].

Инфекции

- Интравенски имуноглобулини – кај пациенти со тешки повторувачки инфекции и намалено ниво на имуноглобулини IgG < 5 g/L [I, A].
- Антимикробна профилакса кај пациенти со повторувачки инфекции[IV, Б] или при имунотерапија со пурински аналози, Bendamustine* или Idelalisib** [IV, Б].

Забелешка: * Лекот е достапен на условен буџет од ФЗОМ, ** Лекот не е достапен во РС Македонија.

Ниво на докази и сѐејен на ѓрејораки (Табела бр.15, ѓрилоѓ).

Користена литература:

1. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E. et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Jan;32(1):23-33.
2. Wierda W, Brown J, Abramson J. et. al. NCCN clinical practice guideline for chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma. Version 1.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021 Sep.
3. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. 2019;94:1266–1287. <https://doi.org/10.1002/ajh.25595>

ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ВЛАКНЕСТО КЛЕТОЧНА ЛЕУКЕМИЈА (HCL)

н.вонр.проф.Светлана Крстевска Балканов

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

Леукемијата на влакнести клетки (Hairy Cell Leukemia, HCL) претставува 2 % од сите адултни хематолошки неоплазми и се карактеризира со панцитопенија, спленомегалија и инфилтрација со влакнести лимфоидни клетки и фиброза на коскената срцевина.

Дијагноза:

Првиот сомнеж за HCL најчесто го дава присуството на **типични клетки со т.н. „влакнести“ продолжетоци** во периферна крв и тоа наведува на понатамошни иследувања. Дијагнозата се поставува со анализа на биоптичен примерок од коскена срцевина и аспират, иако многу често може да не се добие аспират (dry tap). Морфолошката анализа на коскената срцевина исто така открива инфилтрација со овие клетки со „влакнести“ продолжетоци во позадина од зголемена ретикулинска мрежа.

Имунофенотипизација со проточна цитометрија на примерок од коскена срцевина или периферна крв е задолжителна дијагностичка процедура и единствен начин за разграничување на HCL од HCL-варијанта. Клетките на HCL експресираат, освен антигените на Б-клетките (CD19, CD23, CD22, CD79b, CD200), и CD103, CD25, CD11c, додека CD5 е негативен.

Покрај типичниот имунофенотип, оваа дијагноза се докажува со **молекуларна детекција на BRAF V600e мутација**. Оваа мутација може да биде од особена полза кај случаите кои не експримираат типичен имунофенотип. Докажувањето на моноклонално преуредена Б-клеточна популација може да го потврди сомнението за HCL-варијанта.

Останатите дијагностички процедури ги вклучуваат опишаните лабораториски и радиодијагностички процедури во соодветното поглавје. За евалуација на органомегалија, се препорачува задолжителен ултразвук на абдомен, а во одредени ситуации и КТ.

Индикации за третман

- Прогресивна и симптоматска спленомегалија.
- Цитопенија (Хемоглобин < 110 g/L и/или тромбоцити < 100 x 10⁹ /L и/или апсолутен неутрофилен број < 1 x 10⁹ /L).
- Рекурентни или тешки инфекции.
- Конституционални симптоми
- Прволиниски третман кај асимптоматски пациенти
- Watch and wait (опсервација) на секои 3–6 месеци физикален преглед, хемограм, периферна размаска

Прволиниски третман кај симптоматски пациенти со HCL

- Cladribine 0,14 mg/kg/дневно поткожно (s.c.) во 5 последователни дена или 0,09 mg/kg/дневно во континуирана интравенеска инфузија (i.v) во 7 последователни дена.

- +/- Rituximab 375 mg/m² i.v. еднаш неделно во следните 4 недели.

Реевалуација

Биопсија на коскената срцевина се спроведува 4–6 месеци по апликацијата на Cladribine. Одговорот се дефинира како:

- комплетна ремисија (CR) – со нормализација на сите наоди во хемограми и периферна размаска, повлекување на органомегалијата, отсуство на влакнести клетки во биопсијата на коскената срцевина;
- парцијална ремисија (PR) – нормализација на хематолошки параметри, намалување на органомегалијата, намалување на процентот на влакнести клетки во биопсијата на коскената срцевина за 50 % и намалување на циркулирачките влакнести клетки < 5 %;
- рефрактерно заболување (NR – non response) – кој било друг исход по примена на прволиниски третман;
- релапс – повторно влошување во наодите во хемограм со појава на влакнести клетки во периферна крв и/или коскената срцевина, и/или повторна појава на органомегалија.

Лекување на релапс/рефрактерна болест (R/R HCL)

Во случај на постигнување PR по иницијалната терапија со Cladribine, индицирано е ретретман со Cladribine +/- Rituximab најмалку 6 месеци од иницијалната прволиниска терапија.

Лекување на релапс по 24 месеци:

- Cladribine +/- Rituximab

Лекување на релапс пократок од 24 месеци / рефрактерна болест

- Cladribine + Rituximab (може да се користи друг тип пурински аналог во однос на прволинискиот третман).
- Fludarabine/ Bendamustine + Rituximab.
- Спленектомија кај пациенти со изразена спленомегалија (>10 cm под ребрениот лак и помал степен на инфилтрација на коскената срцевина со влакнести клетки).
- Вклучување во клинички студии.
- Алогена трансплантација на матични клетки

Супортивен третман

При примена на пурински аналози, индицирана е антимицробна профилакса (Trimetophrim/Sulfmetaxazole и Acyclovir) во траење од најмалку 3 месеци, сè додека бројот на CD4 лимфоцитите не се зголеми > 200 клетки/mm². Со профилакса се почнува 7 дена пред аплицирање на пуринските аналози за да се избегнат несаканите кожни реакции. Рутинска примена на гранулоцитно-колоностимулирачки фактор (G-CSF) не се препорачува, евентуално при тешки животозагрозувачки инфекции, заедно со антибиотици по антибиограм.

Апликација на озрачени еритроцити и тромбоцити кај пациентите што примиле пурински аналози (превенција на компликација од трансфузија - *Transfusion Related Graft Versus Host Disease*).

Препораки за лекување на варијанта на влакнестата леукемија (HCLv)

Посебен поттип на хронично лимфопрлиферативното заболување HCLv, само 10 % од сите HCL, со поагресивна форма и порефрактерна на стандардната терапија со пурински аналози.

Асимптоматски пациенти

- Watch and wait (опсервација) на секои 3–6 месеци физикален преглед, контрола на хемограм и периферна размаска

Прволиниски третман кај симптоматски пациенти со HCLv

- Cladribine + Rituximab.
- Rituximab монотерапија.
- Спленектомија + Rituximab.
- Cladribine (слаб одговор).

Лекување на релапс на HCLv

- Спленектомија.
- Алогена/автологна трансплантација на матични клетки.

Користена литература:

1. Elsa Maitre , Edouard Cornet, Xavier Troussard. Hairy cell leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. 2019; 94:1413-1422.
2. Parry –Jones N, Joshi A, Forconi F. et al. BSH guidelines committee. Guideline for diagnosis and management of hairy cell. Leukaemia (HCL) and hairy cell variant (HCL-V). Br J Haematol. 2020 191:730-737.
3. Robak T, Matutes E, Catovsky D. et al .ESMO Guidelines Committee. Hairy cell leukaemia; ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2015 Sep 26, Suppl 5:v100-7.
4. Wierda W, Byrd J, Abramson J. et al. NCCN clinical practice guideline for hairy cell leukaemia. Version 2.2022. NCCN Clinical practice Guidelines in oncology. J. Natl Compr Canc Netw. 2021 March.

ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ЛИМФОПЛАЗМОЦИТЕН ЛИМФОМ (LPL) / МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЈА WALDENSTRÖM (WM)

д-р Душко Дуковски

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

Дефиниција: Лимфоплазмоцитен лимфом/ Макроглобилинемија Waldenström претставува индолентен (бавнопрогресиращки) тип на Нехочкинов лимфом, кој се карактеризира со абнормални нивоа на IgM антитела во крвта, како и хепатомегалија, спленомегалија или лимфаденопатија.

Инциденца: Со инциденца од само 3-7/1000000 годишно во Соединетите Американски Држави и во Европа, WM е ретка индолентна Б-клеточна неоплазма, која ги погодува претежно постарите пациенти, бидејќи во повеќето случаи се дијагностицира на возраст меѓу 63 и 75 години.

Дијагноза: Дијагнозата се заснова на хистопатолошка потврда на инфилтрација на коскената срцевина од лимфоплазмоцитни/ лимфоплазмоцитно-лимфомски клетки и откривање моноклонал ен IgM протеин. Повеќе од 90 % од случаите на WM го имаат примарниот одговор на миелоидната диференцијација на генската мутација MYD88L265P, откриена при земање примероци од коскената срцевина. Активирачки мутации на С-Х-С МС рецептор 4 се пронајдени во приближно 30 % од случаите со WM, кои, исто така, носат мутација MYD88.

Клинички индикации за третман

- Б симптоми (рекурентна фебрилност, ноќно потење, губење тежина, малаксаност)
- Хипервискозен синдром
- Симптомска и/или волуминозна лимфаденопатија (≥ 5 cm)
- Симптоматска хепатоспленомегалија и/или спленомегалија
- Периферна невропатија поврзана со болеста

Лабораториски индикации за третман

- Хемоглобин ≤ 100 g/L
- Тромбоцити $< 100 \times 10^9$ /L
- IgM > 60 g/L
- Симптоматска криоглобулинемија
- Симптоматска анемија со ладни аглутинини
- Автоимуна хемолитичка анемија и/или тромбоцитопенија
- Нефропатија поврзана со болеста
- Амилоидоза поврзана со болеста

Доколку пациентот не ги исполнува критериумите за отпочнување терапија, се препорачуваат редовни контроли на 3-6 месеци [III, C]. Ревидираниот интернационален прогностички индекс за WM (Revised IPSS Waldenstrom Macroglobulinemia Scoring System) е прикажан во табелата (табела 20, прилог).

ПРВА ЛИНИЈА НА ТЕРАПИЈА: Во случај да има можност и достапност, сите пациенти што исполнуваат критериуми за лекување треба да се вклучат во клинички студии.

Фит пациенти:

- Rituximab, Cyclophosphamide, Dexamethasone (R- CD)[III,B],
- Bendamustine, Rituximab (B-R) [II, B],
- Rituximab, Bortezomib, Dexamethasone (BD-R) [III, B],
- Bortezomib, Rituximab (V-R) [III, B],
- Ibrutinib*± Rituximab [II,B].

Не-фит пациенти:

- Монотерапија: Rituximab [III, A],
- Ibrutinib** [I V, C] ,
- Rituximab, Cyclophosphamide, Dexamethason (R-CD) [III, B],
- Chlorambucil [I, B].

Во случај на хипервискозност, плазмафереза се спроведува конкомитантно со системска терапија [IV, A]. Во случај на високи нивоа IgM и ризик од компликации поврзани со IgM, можна е превентивна примена на плазмафереза [IV, A].

РЕЛАПС НА БОЛЕСТА

- Доколку има можност, сите пациенти да бидат вклучени во клинички студии.
- Доколку поминале помалку од 12 месеци од постигнатата ремисија: Ibrutinib** (IIIA).
- Доколку поминале повеќе од 12 месеци од постигнатата ремисија со прволиниската терапија, ретретман со истиот протокол базиран на Rituximab, како и Ibrutinib**± Rituximab, како и протоколи со Fludarabine. R-CHOP – внимателно поради токсичност.
- Во одредени случаи кај хемосензитивните болести се применува autoHSCT по постигнатата ремисија [III, B].

Користена литература:

1. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA et al. ESMO Guidelines Working Group; Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29 (suppl. 4): vi41-50.
2. Dimopoulos M. A, Trotman J, Tedeschi A. et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18:241-250
3. Gavriatopoulou M. Garcia-Sanz R. Kastritis E. et al. BDR in newly diagnosed patients with WM: final analysis of a phase 2 study after a minimum follow-up of 6 years. Blood, 2017; 129: 456-459
4. NCCN Guidelines Version 1.2022 Waldenström Macroglobulinemia/ Lymphoplasmacytic Lymphoma Guidelines
5. Kastritis E, Morel P, Duhamel A et al. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. Leukemia. 2019; 33:2654-2661

ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ЕКСТРАНОДАЛЕН Б-КЛЕТОЧЕН ЛИМФОМ ОД МАРГИНАЛНАТА ЗОНА (EMZL)

д-р Слободанка Трпкова Терзиева

н.вонр.проф.д-р Татјана Сотирова

проф. д-р Оливер Каранфилски

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

ГАСТРИЧЕН MALT-ЛИМФОМ

Дефиниција

Според Класификацијата на СЗО, екстранодалните лимфоми од маргинална зона (EMZL) ги содржат лимфомите од мукоза-асоцирано лимфоидно ткиво (познати како MALT-лимфоми), спленични MZL, со или без вилозни лимфоцити, и нодални MZL со или без моноцитоидни Б-клетки. Овие три различни клинички ентитети се со специфични дијагностички критериуми и различни генетски карактеристики, клиничка слика и третман (1–3).

MALT-лимфомите произлегуваат од малигната трансформација на Б-клетките од маргинална зона (1). Тие се поделени на гастрични MALT-лимфоми, негастрични некутани MALT-лимфоми и кутани (примарни кутани Б-клеточни лимфоми).

Гастроинтестиналниот тракт е најчестото место на зафатеност со MALT-лимфом, со желудникот како најчеста примарна локализација во 30% (2, 3).

Епидемиологија

Гастричните MALT-лимфоми се најчест тип гастрични лимфоми и се јавуваат во 38–48 % случаи од примарните гастрични лимфоми (4–6). Гастричните MALT-лимфоми се вообичаено нискомалигни и обично локализирани (7). Најголемиот ризик за MALT-лимфомите е нивната трансформација во високомалигнен дифузен крупноклеточен лимфом, иако тоа е ретко (8, 9).

MALT-лимфомите главно се јавуваат кај возрасни, со средна возраст околу 60 години. Мажите и жените се еднакво зафатени, иако кај жените е забележана почеста појава на дојките и на паротидните жлезди (6). Најчеста локализација е на желудникот, но MALT-лимфомите може да се јават во која било екстранодална регија. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) игра главна улога во патогенезата на гастричниот MALT-лимфом. Епидемиолошките студии покажале корелација меѓу преваленцата на инфекција со *H. pylori* и гастричниот лимфом.

Дијагностичка обработка

- Анамнеза и статус
- Комплетна крвна слика и периферна размаска
- Биохемиски анализи (LDH)
- *H.pylori* – уреа дишен тест, антиген во фецес или серологијс
- Серологија за HBV - ако се планира терапија со Rituximab
- Серологија за HCV
- КТ на абдомен со контраст
- Тест за бременост за жени во репродуктивна возраст
- Во селектирани случаи:

- Биопсија на коска ± аспирација
- ¹⁸FDG – ПЕТ/КТ (вклучувајќи и врат), особено ако се планира радиотерапија
- Ехокардиографија, ако се планира хемотерапија со антрациклин или антраценедион
- Ендоскопија со ултразвук (ако е возможно) со мултипли биопсии на анатомски места
- Дискусија за фертилноста и смрзнување сперма
- Имунофенотипизација од периферна крв

Дополнителни дијагностички тестови

- Дијагнозата на гастричен MALT-лимфом бара ендоскопска биопсија
- Адекватна имунофенотипизација за да се постави дијагноза [типичен фенотип: CD10-, CD5, CD20+, Cyclin D1- (ако Cyclin D1+ тогаш FISH за t(11;14) не е потребен), BCL2 -]
- ✓ Панел: CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, kappa/lambda, CD21 или CD23, Cyclin D1, BCL6
- ✓ Анализа на површните клеточни маркери со проточна цитометрија од периферна крв и/или аспирациска биопсија: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10
- ✓ Боење за *Helicobacter pylori* (гастричен), ако е позитивен да се направи PCR или FISH за t(11;18)

Корисни во одредени случаи:

- Молекуларни анализи да се детектираат преуредувања на BCR; MYD88 мутација за диференцирање меѓу WM наспроти MZ при плазма-диференцијација
- Кариотип или FISH: t(1;14); t(3;14); t(11;14), t(11;18)
- FISH или PCR: t(14;18)
- * Типичен имунофенотип е CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7-, CD8-, CD25+, CD30-/+, TCRαβ+

Стејџингот на гастричните лимфоми е контроверзен. Lugano стејџинг-системот бил широко користен во изминатите две декади, но предложени се посовремени системи, како Paris стејџинг-системот, кој поточно ја опишува длабочината на зафатеноста на гастричниот сид, кој може да го предвиди одговорот на лимфомот на ерадикацијата со *H. pylori* (Табела бр. 21, прилог)

Иницијална терапија

Во случај на:

- **стадиум I1 или I2 или вирусна реактивација;**
- **стадиум II1i;**
- **позитивен *H. pylori*;**
- **негативна или непозната t(11;18)**

се дава актуелната антибиотска терапија за *H. pylori*, а потоа евалуација со ендоскопија.

Во случај на:

- стадиум **I1** или **I2** или вирусна реактивација;
- стадиум **II1**;
- позитивен **H. pylori**;
- позитивна **t(11;18)**

се дава актуелната антибиотска терапија за **H. pylori** и радиотерапија на инволвираната регија или **Rituximab**, ако е радиотерапијата контраиндицирана. Евалуација со ендоскопија.

Во случај на:

- стадиум **I1** или **I2** или вирусна реактивација;
- стадиум **II1**;
- негативен **H. pylori**
- се спроведува радиотерапија на инволвираната регија, а **Rituximab**, ако е радиотерапија контраиндицирана, а потоа евалуација со ендоскопија.

Во случај на:

- стадиум **III** или **II2**;
- стадиум **IV** (дистален нодален или напреднат стадиум)

Треба да се евалуира за терапија:

- дали е кандидат за клиничка студија;
- симптоми;
- крвавење од ГИТ;
- заканувачка инсуфициенција на некој орган;
- клинички сигнификантен “bulky disease”;
- стабилна или рапидна прогресија на болеста.

Ако нема индикација за терапија, пациентот се опсервира.

Ако постои индикација за терапија, се дава некој од препорачаните протоколи.

Како прволиниска терапија се дава (по азбучен ред):

Преферирани протоколи се:

- Bendamustine + Rituximab;
- CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone) + Rituximab;
- CVP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) + Rituximab;
- Rituximab (375 mg/m²неделно – 4 дози).

Други препорачани протоколи (по азбучен ред) :

- Lenalidomide* + rituximab;
- Rituximab (375 mg/m²неделно – 4 дози) за екстранодални (MALT) и нодални MZL.

* Биосимилар одобрен од Food and Drug Administration (FDA) е соодветна замена за Rituximab.

Како прволиниска терапија за возрасни или изнемоштени се дава: (Ако според оргинирачкиот лекар, ниеден од жоренаведениите не се очекува да биде љоднослив)

Преферирани протоколи (по азбучен ред):

- Rituximab (375 mg/m²неделно – 4 дози);
- Chlorambucil ± Rituximab;
- Cyclophosphamide ± Rituximab.

Други препорачани протоколи (по азбучен ред):

- Chlorambucil ± Rituximab;
- Cyclophosphamide ± Rituximab.

Како прволиниска проширена терапија може да се даде: консолидација со rituximab 375 mg/m² (1 доза на 8–12 недели) до 2 години. Или: палијативна радиотерапија на инволвираната регија.

Потоа се евалуира ендоскопски. Кај наод за рецидив- второлиниска и последователна терапија.

Второлиниска и последователна терапија

Преферирани протоколи (по азбучен ред):

- Bendamustine + Obinutuzumab (не се препорачува при претходен третман со Bendamustine);
- Bendamustine + Rituximab (не се препорачува при претходен третман со Bendamustine);
- BTK inhibitors
 - ✓ Ibrutinib*
 - ✓ Zanubrutinib ** (релапсни/рефрактерни по барем еден претходен третман со протокол кој е базиран на анти-CD20 антители);
- CVP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) + Rituximab;
- CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone) + Rituximab
- Lenalidomide* + Rituximab.

Други препорачани протоколи (по азбучен ред):

- PI3K инхибитор:
 - ✓ релапсни/рефрактерни по 2 претходни терапии;
 - Copanlisib**;
- Rituximab (ако постои подолга ремисија);
- Ibritumomab* tiuxetanf (II, B);
- CHOP + obinutuzumab (II, B);
- CVP + Obinutuzumab;
- Lenalidomide* + Obinutuzumab

(Второлиниската и последователната терапија за возрасни- изнемошћени пациенти ако според ординирачкиот доктор, комбинираната имунохемотерапија не се очекува да биде плодна).

Преферирани протоколи (по азбучен ред):

- BTK инхибитори;
 - ✓ Ibrutinib*;

- ✓ Zanubrutinib** (за релапсни/рефрактерни после барем еден протокол базиран на анти-CD20 антители);
- Lenalidomide* + rituximab;
- Rituximab (375 mg/m² неделно 4 дози).

Други препорачани протоколи (по азбучен ред)

- Chlorambucil ± Rituximab
- Cyclophosphamide ± Rituximab
-
- Второлиниска консолидација или продолжено дозирање
- Преферирани протоколи
- Ако бил третиран со Bendamustine + Obinutuzumab за релапс, тогаш obinutuzumab
- Одржување за rituximab рефрактерна болест (1 g секои 8 недели, вкупно 12 дози)
- Други препорачани протоколи
- Високодозна терапија со autoHSCT
- AlloHSCT во високо селектирани случаи
 - **Третолиниска и последователна терапија**
 - Anti CD-19 CAR T-cell терапија**
 - Axicabtagene ciloleucelg** (ако не е претходно даден)

Во случај на хистолошка трансформација во DLBCL, по минимална или без претходна терапија, се дава хемоимунотерапија (преферирани се антрациклин-базирани протоколи, освен ако не се контрандицирани) за DLBCL.

Прволиниска терапија ± радиотерапија на инволвираната регија

Во случај на хистолошка трансформација во DLBCL по повеќе линии на терапија:

- **Клиничка студија или протоколи за системска терапија на DLBCL**, зависно дали ќе следува или нема да следува autoHSCT, или терапија со CAR T-cell** (при хистолошка трансформација на кој било тип – Lisocabtagene maraleucel**). *(Селекцијата на протокотоли мора да биде строго индивидуална, според претходно применети протокколи)* ± радиотерапија на инволвираната регија; или: **радиотерапија на инволвираната регија**; или: **палијативен третман**.

Гастричниот MALT-лимфом со истовремена трансформација се третира како DLBCL.

По 3 месеци од антибиотската терапија се прави рестејзирање и ендоскопија/биопсија за H. pylori/лимфом (се прави и порано од 3 месеци, во случај на симптоми). Ако е H. pylori негативен и лимфом негативен, се повторува ендоскопијата по 3 месеци.

- Ако е H. pylori негативен и лимфом позитивен:
 - ✓ **ако е асимптоматски, се опсервира уште 3 месеци или се спроведува радиотерапија на инволвираната регија;**
 - ✓ **ако е симптоматски, радиотерапија на инволвираната регија**

- Ако е *H. pylori* позитивен и лимфом негативен, второлиниска антибиотска терапија.
- Ако е *H. pylori* позитивен и лимфом позитивен:
 - ✓ ако е болеста стабилна – **второлиниска антибиотска терапија;**
 - ✓ **за прогресивна или асимптоматска болест – радиотерапија над инволвираната регија и второлиниска антибиотска терапија,**

Се повторува ендоскопијата по 3 месеци.

- **Ако постои комплетна ремисија – клиничко следење на секои 3–6 месеци до 5 години или како што е клинички индицирано.**
- **Ако постои рецидив по радиотерапијата на инволвираната регија – треба да се одлучи дали е индицирана терапија:**
 - ✓ **ако нема индикација, се опсервира;**
 - ✓ **ако има индикација, се дава прволиниска терапија за лимфоми од маргиналната зона;**
 - ✓ **во случај на релапс, се разгледува индикацијата за терапија и, ако има, се дава второлиниска терапија.**
- **Ако постои рецидив по антибиотската терапија:**
 - ✓ **локален – локално-регионална радиотерапија;**
 - ✓ **системски – второлиниска терапија за лимфоми од маргиналната зона.**
- **Ако нема ремисија:**
 - ✓ **кај пациентите што претходно примиле антибиотска терапија се спроведува локо-регионална радиотерапија;**
 - ✓ **кај пациентите кај кои е спроведена радиотерапија на инволвираната регија, се дава прволиниска терапија за MZL;**
 - ✓ **При релапс, доколку има индикација за терапија - второлиниска терапија за MZL, а ако нема индикација –опсервација.**

Користена литература:

1. Campo E, Pileri SA, Jaffe ES, et al. Nodal marginal zone B-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017:263e265.
2. Piris MA, Isaacson PI, Swerdlow SH, et al. Splenic marginal zone lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017:223e225
3. Cook JR, Isaacson PG, Chott A, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017:259e262
4. Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, Yao T, Tsuneyoshi M. Primary Gastrointestinal Lymphoma in Japan: A Clinicopathologic Analysis of 455 Patients With Special Reference to its Time Trends. *Cancer* (2003) 97:2462–73.
5. Ferrucci PF, Zucca E. Primary Gastric Lymphoma Pathogenesis and Treatment: What has Changed Over the Past 10 Years? *Br J Haematol* (2007) 136:521–38.

6. Psyrri A, Papageorgiou S, Economopoulos T. Primary Extranodal Lymphomas of Stomach: Clinical Presentation, Diagnostic Pitfalls and Management. *Ann Oncol* (2008) 19:1992–9.
7. Wang YG, Zhao LY, Liu CQ, Pan SC, Chen XL, Liu K, et al.. Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Primary Gastric Lymphoma: A Retrospective Study With 165 Cases. *Med (Baltimore)* (2016) 95:e4250.
8. Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmestraux A, Wündisch T, Neubauer A, Raderer M, et al.. Most Patients With Minimal Histological Residuals of Gastric MALT Lymphoma After Successful Eradication of *Helicobacter Pylori* Can Be Managed Safely by a Watch and Wait Strategy: Experience From a Large International Series. *Gut* (2007) 56:1685–7.
9. Stathis A, Chini C, Bertoni F, Proserpio I, Capella C, Mazzucchelli L, et al.. Long-Term Outcome Following *Helicobacter Pylori* Eradication in a Retrospective Study of 105 Patients With Localized Gastric Marginal Zone B-Cell Lymphoma of MALT Type. *Ann Oncol* (2009) 20:1086–93.
10. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

НЕГАСТРИЧНИ НЕКУТАНИ MALT-ЛИМФОМИ

Дефиниција

Негастричните MALT-лимфоми се јавуваат на очите/аднексите (12 %), на кожата (10 %), на белите дробови (9 %) и на плункови жлезди (7 %) (1). Меѓутоа, овие лимфоми може да се јават и кај многу други мукозни органи, какви што се: тироидната жлезда, црниот дроб, тенкото и дебелото црево, бешиката, dura mater и многу други места (2).

Епидемиологија

MALT-лимфомите, главно, се јавуваат кај возрасните, со средна возраст од околу 60 години. Мажите и жените се еднакво зафатени, иако кај жените е забележана почеста појава на дојките и на паротидните жлезди (2,3).

Дијагностичка обработка (2,4)

Основни иследувања

Анамнеза и статус, со посебен осврт на негастричните регии (тенкото и дебелото црево, главата и вратот, белите дробови, окуларните аднекси, овариумите, паротидната жлезда, простатата и плунковите жлезди).

- Перформанс-статус
- Комплетна крвна слика и периферна размаска
- Биохемиски анализи (LDH)
- Серологија за HBV, ако се планира терапија со Rituximab
- Серологија за HCV
- ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ -скен (вклучувајќи и врат), ако се планира радиотерапија (I и II стадиум)
- Тест за бременост за жени во репродуктивна возраст (ако се планира хемо- или радиотерапија)

Корисно во селектирани случаи

- Ехокардиографија, ако се планира хемотерапија со антрациклин или антраценедион
- Биопсија на коска ± аспирација
- Ендоскопија со мултипли биопсии на анатомски места
- МРИ со контраст за невролошка евалуација или ако КТ со контраст е контраиндициран
- МРИ на глава/врат, кранијални и окуларни аднекси
- Тестирање за автоимуни заболувања, особено за Sjogren-овата болест
- Дискусија за фертилноста и смрзнување сперма
- Електрофореза на серумски протеини

Дополнителни дијагностички тестови

Основни

- Адекватна имунотипизација за поставување дијагноза (типичен имунофенотип: CD10-, CD5-, CD20+, CD23-/+, CD43-/+, Cyclin D1-, BCL2-)
 - ✓ Имунохистохемиски панел: CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, kappa/lambda, CD21 or CD23, Cyclin D1 со или без
 - ✓ Анализа на клеточните површински маркери со проточна

цитометрија со периферна крв и/или примерок од биопсија:
kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10

Корисни во одредени случаи:

- Молекуларна анализа за детекција на преуредување на BCR; мутациски статус на MYD88 за диференцијална дијагноза со M. Waldernstrom, PCR за t(11;18)
- Кариотип или FISH: t(11;18), t(11;14), t(3;14)
- FISH или PCR: t(14;18)

Иницијална терапија:

За I или II стадиум

- **Се преферира радиотерапија на инволвираната регија**
- Хируршки зафат може да дојде предвид за одредени регии (бели дробови, гради, тироидна жлезда, тенко/дебело црево):
 - ✓ при позитивни рабови – да се размисли за локорегионална радиотерапија;
 - ✓ при негативни рабови – опсервација
- Rituximab во селектирани случаи
- Опсервација во селектирани случаи

За IV стадиум

- **Радиотерапија на инволвираната регија**
- **Опсервација**
- **Терапија како за напреднат стадиум на нодален лимфом од маргиналната зона (HMZL)**

Следење од I до IV стадиум: Клиничко следење секои 3-6 месеци во текот на 5 години, а потоа годишно или како што е клинички индицирано.

- Ако има локален релапс
 - ✓ **Радиотерапија на инволвираната регија, ако не е претходно спроведена радиотерапија**
 - ✓ **Терапија за напреднат стадиум на нодален лимфом од маргиналната зона (NMZL)**

- **Ако има системски релапс, треба да се евалуира за индикации за третман**
 - ✓ Да се процени дали е кандидат за вклучување во клиничка студија
 - ✓ Дали е симптоматски
 - ✓ Дали има крвање од ГИТ
 - ✓ Заканувачка инсуфициенција на некој орган
 - ✓ Клинички сигнификантен “bulky disease”
 - ✓ Стабилна или рапидна прогресија

❖ **Ако нема индикација за третман, се опсервира**

❖ **Ако има индикација за третман**

- ✓ **За пациенти што претходно не примале терапија – прволиниска терапија за MZL**
- ✓ **При претходен третман со Rituximab – второлиниска и последователна терапија за MZL**

- При хистолошка трансформација во DLBCL, по минимална или без претходна терапија – хемоимунотерапија (антрациклин-базирани, освен ако не е контраиндицирано) ± радиотерапија на инволвираната регија
- При хистолошка трансформација во DLBCL по повеќе линии терапија
 - ✓ Вклучување во клиничка студија
 - ✓ Протоколи за системска терапија, ако се планира трансплантација
 - Преферирани протоколи
 - R-CHOP (ако не е претходно даден)
 - Ако е претходно третиран со протоколи базирани на антрациклин
 - DHA (Dexamethasone, Cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, oxaliplatin*) ± Rituximab;
 - GDP (Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin/Carboplatin) ± rituximab;
 - ICE (Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide) ± rituximab
 - ✓ Протоколи за системска терапија, ако пациентот не е кандидат за трансплантација
 - Преферирани протоколи
 - RCHOP (ако не е претходно даден)
 - Ако е претходно третиран со протоколи базирани на антрациклин:
 - GemOx* ± Rituximab;
 - Polatuzumab vedotin*- ± Bendamustine ± rituximab;
 - Tafasitamab** + lenalidomide*
 - Други препорачани протоколи
 - CEOP (Cyclophosphamide, Etoposide, Vincristine, Prednisone) ± Rituximab
 - GDP ± rituximab or (Gemcitabinee, Dexamethasone, Carboplatin) ± Rituximab
 - Loncastuximab tesirine**
 - ✓ Терапија CAR T-cell**

Негастичните MALT лимфоми со крупноклеточна трансформација – се третираат како DLBCL.

Користена литература:

1. Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, Yao T, Tsuneyoshi M. Primary Gastrointestinal Lymphoma in Japan: A Clinicopathologic Analysis of 455 Patients With Special Reference to its Time Trends. *Cancer* (2003) 97:2462–73.
2. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/haematological-malignancies/marginal-zone-lymphoma>
3. Cook JR, Isaacson PG, Chott A, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017:259e262
4. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА НОДАЛНИ ЛИМФОМИ ОД МАРГИНАЛНАТА ЗОНА (NODAL MARGINAL ZONE LYMPHOMA - NMZL)

д-р Слободанка Трпкова Терзиева

н.вонр.проф.д-р Татјана Сотирова

проф. д-р Оливер Каранфилски

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

Дефиниција:

Според последното ажурирање на Класификацијата на СЗО, нодалниот тип MZL (NMZL) со или без моноцитοидни Б-клетки влегува во групата на Б-клеточни лимфоми на маргиналната зона.

Епидемиологија и инциденца:

Од вкупниот број MZL (5–15 % од NHL во западните земји), NMZL е застапен со помалку од 10 %.

1. ДИЈАГНОСТИЧКА ОБРАБОТКА

Потребно е да се направи ексцизиска или инцизиска биопсија. Иглената биопсијата може да биде доволна за дијагноза само доколку лимфниот јазол и туморот не се достапни за ексцизиска или инцизиска биопсија. Доколку се прави иглена биопсија, потребно е да се земат повеќе тубуси. Тенкоиглената биопсија, самата по себе, не е доволна за дијагноза, но под посебни околности, заедно со имунохистохемиски анализи, молекуларни иследувања за генски имуноглобулински преуредувања, како и кариотип или FISH, може да биде доволна за дијагноза.

Одредувањето на хистолошкиот стадиум не може да се направи со тенкоиглена биопсија.

2. ДИЈАГНОСТИЧКИ ПОСТАПКИ

4.1. Задолжителни:

- Адекватна имунофенотипизација
- IHC панел: CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, kappa/lambda, CD21
- или: CD23, Cyclin D1 со или без:
 - анализа со проточна цитомерија врз примерок од периферна крв и/или примерок од биопсијата за: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10.

4.2. Корисни дијагностички постапки во одредени услови:

- молекуларни анализи за преуредување на BCR;
- MYD88 мутација за диференцијална дијагноза од WM при плазмоцитна диференцијација;
- PCR за t(11:18);
- кариотип или FISH за: t (11:18), t(1:14), del(13q), del(7q);
- FISH или PCR за t(14:18).

3. ОБРАБОТКА НА ПАЦИЕНТ

5.1. Задолжителни

- Физикален преглед и одредување на перформанс-статус
- Комплетна крвна слика и диференцијална формула
- Широкпанел биохемиски анализи со ниво на LDH и $\beta 2$ микроглобулин
- Тестирање за HBV, ако се размислува за терапија со Rituximab
- Тестирање за HCV и HIV
- ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ или КТ (со врат), ако се планира радиотерапија (I или II стадиум)
- ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ (вклучително и врат) и/или КТ со контраст на торакс, абдомен и мала карлица, доколку се планира системска терапија
- Биопсија на коскената срцевина со аспират (ако се планира терапија со Ibritumomab tiuxetan**); документирање на I или II стадиум на болеста ако се планира ISRT; евалуирање на необјаснета цитопенија (доколку планираниот иницијален пристап е опсервација, биопсија не мора да се прави).
- Евалуација за исклучување на примарна екстранодална болест:
 - вратни цервикални лимфни јазли: очна и паротидна регија, тироидна и плункови жлезди;
 - аксиларни лимфни јазли: белодробие, гради, кожа;
 - медијастинални/хиларни лимфни јазли: белодробие;
 - абдоминални лимфни јазли: слезина и ГИТ;
 - ингвинални/илијачни лимфни јазли: ГИТ и кожа.
- Тест за бременост кај жени во репродуктивен период (доколку се планира хемотерапија или радиотерапија)

5.2. Корисно за одбрани пациенти

- Ехокардиографија или MUGA scan, доколку се планира терапија со протоколи што содржат антрациклин или антраценедион
- Дополнителни техники за визуализација, доколку се потребни
- Електрофореза на серумски протеини
- Советување за фертилитет и криопрезервација на сперма кај пациенти во репродуктивен период

6. ЛЕКУВАЊЕ

Терапијата зависи од стадиумот на болеста.

6.1. Прволиниска терапија

6.1.1. Стадиум I или стадиум II поради раст во соседството (contiguous)

- Преферирана постапка е радиотерапијата од тип ISRT. Во одредени случаи, каде што потенцијалната токсичност од радиотерапија

или хемотерапија го надминува бенефитот од таквиот тераписки пристап, се преферира опсервација.

ИЛИ:

- ISRT радиотерапија + анти-CD20 моноклонално антителио +/- хемотерапија (види протоколи: Табела бр. 23 во прилог).

6.1.2. Стадиум II (без раст во соседството)

- Анти-CD20 антителио +/- хемотерапија (Табела бр. 23 во прилог) +/- ISRT како локална палијација.

ИЛИ:

- Опсервација (види забелешка за стадиум I).

6.1.3. Доколку се постигне комплетна (CR) или парцијална ремисија (PR) кај пациентите со прв стадиум, или со втор стадиум поради раст во соседството, се препорачува следење на пациентот во наредните 5 години со редовни физикални прегледи и лабораториски анализи на секои 3–6 месеци, а натаму – годишно или според клиничка индикација. Доколку се работи за асимптоматски пациент без достапен тумефакт, за следење се употребуваат методи за визуализација (КТ на граден кош, абдомен и мала карлица, со контраст) не почесто од секои 6 месеци во првите 2 години по комплетирањето на третманот. По втората година се користи не почесто од еднаш годишно. Овие препораки за следење се валидни еднакво и за пациенти со втор стадиум без раст во соседството, кои постигнале CR со иницијалниот третман.

6.1.4. Кај пациентите што биле со втор стадиум без раст во соседството, доколку се постигне само парцијален одговор или воопшто не се постигне ремисија, прва следна опција е изведувањето ISRT, доколку тоа не било составен дел на иницијалниот третман. Ако со ова се постигне комплетна или парцијална ремисија, се применуваат претходно наведените препораки за натамошно следење (6.1.3.).

6.1.5. Кај пациентите што не постигнале ремисија, односно имаат прогресија на заболувањето, потребно е таа да се верифицира патохистолошки со ребиопсија, односно прогресијата да се диференцира од трансформација во DLBCL.

6.1.6. Доколку прогресијата се констатира кај пациент со стадиум I или стадиум II поради раст во соседството (contiguous), натамошните упатства се исти со оние за пациентите со стадиум III или IV. Прва ставка е евалуација на индикациите за третман, кои се идентични со оние за фоликуларен лимфом (GELF), односно да се установи дали пациентот е кандидат за вклучување во клиничка студија, има симптоматологија, потенцијално развива инсуфициенција на ефекторен орган, развива клинички сигнификантна или прогресивна цитопенија поради лимфомот, развива bulky-болест, или развива континуирана или брза прогресија.

6.1.6.1. Ако не се констатираат индикации за третман, пациентот се опсервира, односно се следи и се евалуира во согласност со упатствата за пациенти со постигната комплетна или парцијална ремисија со иницијален стадиум I или стадиум II поради раст во соседството (contiguous) (види 6.1.3.). Во случај на констатирање на натамошна прогресија, се повторува (loop) овој дел од насоките и упатствата.

6.1.6.2. Доколку се констатира дека постојат индикации за третман, треба да се земе предвид изведување на ^{18}F -FDG-ПЕТ/КТ scan. Опциите за третман се: препорачани терапевски протоколи вклучување во клиничка студија или палијативна ISRT. (табела бр. 23, прилог).

6.1.7. Процена на одговор и натамошна терапија

Треба да се земе предвид изведување КТ со контраст врз граден кош, абдомен и мала карлица.

6.1.7.1. Доколку кај пациентот се констатира состојба на CR, опциите се терапија на одржување, ако претходно пациентот бил третиран само со Rituximab (табела бр. 23, прилог), или опсервација.

6.1.7.2. Доколку се констатира само PR, опциите се терапија на одржување, ако претходно пациентот бил третиран само со Rituximab (табела бр 23, прилог), или опсервација или, доколку се работи за трета или натамошна линија на системска терапија, Анти-CD19 CAR T-клеточна терапија.

Категориите 6.1.7.1. и 6.1.7.2. натаму се следат во согласност со препораките од точка 6.1.3. Доколку се појави сомнение за релапс или за рефрактерност, се повторува евалуацијата од точка 6.1.6. Доколку не се најде индикација за третман, пациентот се опсервира. Доколку постои индикација за третман, треба да се земе предвид изведување ^{18}F -FDG-ПЕТ/КТ scan, по што терапевските опции се: второлиниски и натамошни протоколи (табела бр. 23, прилог), вклучување во клиничка студија или палијативна ISRT.

6.1.7.3. Доколку не е постигната ремисија или се констатира прогресивна болест, потребна е нова биопсија. Тераписките опции се претходно наведените второлиниски и третолиниски протоколи. За следење се повторуваат постапките и упатствата од сегментот 6.1.7.

Доколку во кој било момент се докаже хистолошка трансформација, се следат препораките и упатствата за трансформација во DLBCL.

Дополнително е потребно да се видат препораките за:

- профилакса за синдром на туморски распад;
- моноклонални антитела и реактивација на вируси.

ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА СПЛЕНИЧЕН ЛИМФОМ ОД МАРГИНАЛНАТА ЗОНА (SPLENIC MARGINAL ZONE LYMPHOMA - SMZL)

д-р Слободанка Трпкова Терзиева

н.вонр.проф.д-р Татјана Сотирова

проф. д-р Оливер Каранфилски

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

1. ДЕФИНИЦИЈА

Според последното ажурирање на Класификацијата на СЗО, SMZL со или без вилозни лимфоцити припаѓа на групата Б-клеточни лимфоми на маргиналната зона.

2. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА И ИНЦИДЕНЦА

Од вкупниот број MZL, SMZL е застапен околу 20 %.

3. ДИЈАГНОСТИЧКА ОБРАБОТКА

3.1. Дополнителни дијагностички испитувања*

3.1.2. Задолжителни

- Адекватна имунофенотпизација за дефинирање дијагноза
- Имунохистохемиски панел: CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, kappa/lambda, CD21 или: CD23, Cyclin D1, IgD, CD43, annexin A1 со или без:

- Анализа на маркери на клеточната површина со проточна цитомерија на примерок од периферна крв и/или биоптичен материјал: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10, CD43, CD103.

3.1.3. Корисни анализи во одредени случаи

- Молекуларни иследувања за детекција на:
 - преуредување на BCR;
 - мутација MYD88 за диференцирање меѓу WM и MZL
 - мутација BRAF (со секвенционирање) за диференцирање меѓу MZL и HCL
 - PCR за t(11;18).
- Кариотип или FISH: панел за CLL; t(11;18), t(11;14), del(7q)
- FISH или PCR: t(14;18)

*Дијагностиката на SMZL најсигурно се поставува на материјал добиен со спленектомија, поради тоа што имунофенотипот не е специфичен, а морфолошките карактеристики на коскената срцевина може да не поседуваат дијагностичко значење; потребно е усогласување на наодите од морфологијата, коскената срцевина, периферната крв и имунохистохемијата.

3.2. Стандардизирани испитувања

3.2.1. Задолжителни

- Физикален преглед со перформанс-статус
- Комплетна крвна слика со диференцијална формула
- Широк панел биохемиски анализи со ниво на LDH
- Тестирање за HBV, ако се планира терапија со Rituximab
- Тестирање за HCV
- КТ на граден кош, абдомен и мала карлица, евентуално и над други сомнителни локации, со контраст
- Биопсија на коска со аспирација
- Електрофореза на серумски протеини и/или ниво на имуноглобулини
- Тест за бременост кај жени во репродуктивен период (ако се планира хемотерапија или радиотерапија)

3.2.2. Корисни испитувања во одредени случаи

- ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ, вклучително и на вратната регија
- Дополнителни методи за визуализација според индикација
- Советување за фертилитет и криопрезервација на сперма кај пациенти во репродуктивен период
- Имунофиксација на крв (при покачено ниво на имуноглобулини или позитивна електрофореза на серумски протеини)
- Тестирање за криоглобулини
- Директен Coombs-ов тест

4. ТЕРАПИЈА

Кај асимптоматските пациенти без прогресивна цитопенија и без спленомегалија, се препорачува само опсервација (watch and wait).

Терапија се препорачува кај пациентите што имаат спленомегалија и/или прогресивна цитопенија (хемоглобин <100 г/л, тромбоцити $<80 \times 10^9$ /л, неутропенија $<1 \times 10^9$ /л). Автоимуните нарушувања, какви што се автоимуната тромбоцитопенија или хемолитичката анемија, треба да бидат специфично третирани.

4.1. Доколку постои спленомегалија придружена со хронична HCV-инфекција, потребна е консултација со хепатолог и, доколку нема контраиндикација, лекување на хепатитот со адекватен протокол за HCV. Ако со соодветен третман се постигне CR/PR, пациентот продолжува со следење.

4.2. Доколку нема резултат од лекувањето на вирусната инфекција или постои контраиндикација за третман на вирусната инфекција, одлуката за натамошно згрижување на пациентот се разгледува според упатствата за пациенти негативни за HCV.

4.2.1. Доколку ваквиот пациент нема симптоми, тој само се опсервира.

4.2.2. Доколку пациентот има цитопении или симптоматологија, преферирана терапија е Rituximab во доза од 375 mg/m^2 неделно во тек на 4–8 недели или спленектомија (две недели претходно да се ординираат вакцини според протокол). (препорака IIB).

Пациентите натаму се следат на секои 3–6 месеци во првите 5 години, а потоа еднаш годишно или по клиничка индикација. Испитувањата, анализите и методите за визуализација се индицираат според начелата опишани во сегментот 3.2.

4.3. Ако се јави релапс на заболувањето, пациентот се евалуира за индикации за третман:

- дали е кандидат за клиничка студија;
- дали има симптоматологија;
- дали се заканува инсуфициенција на ефекторен орган;
- цитопенија, вклучително и имунолошки условена;
- клинички сигнификантна bulky-болест;
- постојана или брза прогресија на болеста.

4.3.1. Доколку нема индикации за третман, пациентот само се опсервира. Периодично, или според индикација, се повторува (loop) евалуацијата за индикациите за третман.

4.3.2. Доколку постои индикација за третман, а пациентот дотогаш не бил третиран, се препорачува прволиниска терапија MZL (табела бр. 23, прилог). Доколку пациентот претходно бил третиран со Rituximab, препорачани опции се второлиниските и натамошни терапевски протоколи за MZL (табела бр. 23, прилог). Други препорачани терапевски опции се спленектомија или палијативна ISRT.

4.3.3. Доколку се констатира хистолошка трансформација, се следат препораките и упатствата за DLBCL.

ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ФОЛИКУЛАРЕН ЛИМФОМ (FL)

в. н. сор. д-р Злате Стојаноски

проф. д-р Александар Стојановиќ

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

Дефиниција

Фоликуларните лимфоми (FL) фоликули се индолентен тип на Нехочкинови лимфоми. Водат потекло од В-клетките во герминалните центри. Повеќето случаи на FL покажуваат транслокација на (14;18) (q32;q21), што доведува до прекумерна експресија на BCL2, антиапоптотичкиот протеин.

Епидемиологија и инциденца

FL се втор најчест поттип на малигни лимфоми во Западна Европа. Годишната инциденца на ова заболување е покачена од 2--3/100.000 во текот на 1950-тите до 5/100.000 неодамна.

Дијагноза

Треба да се постави врз база на хируршки примерок/ексцизиска биопсија на лимфниот јазол. Иглената биопсија треба да се примени само кај пациенти без лесно достапни лимфни јазли (на пример: ретроперитонеални лимфни јазли). Тенкоиглените аспирации се недоволни за релевантна примарна дијагноза. Хистолошкиот наод треба да ја даде дијагнозата во согласност со Класификацијата на СЗО. Одредувањето на хистолошкиот градус се спроведува според просечниот број центробласти/на поле, со големо зголемување и, во зависност од тоа, FL е градуиран како: гр.1,2,3А и 3В. Бидејќи третманот во голема мера зависи од стадиумот на болеста, иницијалниот стејџинг треба да биде темелен. ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ ја зголемува точноста на стадиумот за нодална и екстранодална локализација, и затоа се препорачува за рутински стејџинг кај FL.

Препораки за терапија

Изборот на терапијата зависи од патохистолошкиот градус (1-2, 3А и 3В), клиничкиот стадиум (според класификацијата Ann Arbor), големината на туморската маса (bulky disease), присуството на симптоми на болеста, прогностичките фактори (FLIPI 1, FLIPI 2, PRIMA-PI – табела бр. 24, во прилог), возраста и коморбидитетите на пациентот.

Присуството на голема туморска маса се дефинира според критериумите GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires), кои ги опфаќаат следните параметри:

- bulky-болест – кога постои тумор со големина над 7 cm или повеќе од 3 жлезди со големина над 3 cm во различни полиња;
- компресија на виталните органи со туморот, асцитес и/или плеврален излив;
- симптоматска спленомегалија;
- општи или Б-симптоми;
- покачена вредност на LDH, $\beta 2$ микроглобулин, цитопении, леукемизиран лимфом.

Пациенти со мала туморска фаза

Клинички стадиум I/II

- Радиотерапија, во доза 24-30Gy, +/- Rituximab (II, B)
- “Watch and wait” опсервација до појава на симптоматска болест (III,B)
- Монотерапија со Rituximab (III,B)

Клинички стадиум III/IV

- Асимптоматски пациенти: “Watch and wait” до појава на симптоматска болест (I,A)
- Монотерапија со Rituximab (III,C)

Пациенти со голема туморска маса

Клинички стадиум I/II

- Кај пациенти со неповолни прогностички фактори, кај кои не е можно да се примени радиотерапија, индицирана е системска имунохемиотерапија, која се применува во клинички стадиум III/IV (IV,B).

Клинички стадиум III/IV

Прволиниска терапија е имунохемиотерапијата:

- 6 циклуси R/G-CHOP 21 (Rituximab/ Obinutuzumab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone) [I, A];
- 6 циклуси R/G-B (Rituximab/ Obinutuzumab, Bendamustine) на 28 дена [I, A];
- 6-8 циклуси R/G-CVP (Rituximab/ Obinutuzumab, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) на 21 ден [I, A].

Ако се постигне ремисија со имунохемиотерапија (CR,PR), треба да се продолжи лекувањето со терапија на одржување со Rituximab/ Obinutuzumab на секои 2 месеци во период од 2 години (I,B).

Кај пациентите што имаат лош перформанс-статус или животозагрозувачки коморбидитети, не е можно да се примени интензивна имунохемиотерапија. Кај нив се препорачува еден од следните протоколи:

- Rituximab-Lenalidomid (I, C);
- Rituximab/ Obinutuzumab – Chlorambucil (III, C);
- Монотерапија со Rituximab (III, C).

Лекување на релапс или рефрактерна болест

За да се исклучи трансформацијата во агресивен лимфом, се препорачува повторна биопсија на лимфен јазол или туморска творба за патохистолошка потврда на дијагнозата.

- Кај ран релапс (пократок од 12 до 24 месеци) да се примени Rituximab или Obinutuzumab во комбинација со хемотерапискиот протокол кој НЕ Е употребен во иницијалното лекување (II,B).
- Кај доцен релапс може да се повтори истата терапија, аплицирана при иницијалното лекување, но да се внимава на принципи на кумулативна токсичност (антрациклин) (III,C).
- Rituximab може да се примени повторно, ако постигнатата ремисија траела подолго од 6 до 12 месеци. Ако е пациентот рефрактерен на Rituximab или ремисијата траела пократко од 6 месеци, треба да се примени Obinutuzumab со хемиотерапија и, при постигнување на одговор, да се продолжи одржување со Obinutuzumab (I,B).
- Кај ран релапс на пациенти на возраст под 65 години, може да се

примени високодозна хемиотерапија на Rituximab/Obinutuzumab – DHAP + кондиционирање со BEAM и автологна трансплантација на матични клетки (II,B) или Rituximab/ Obinutuzumab – ESHAP + кондиционирање со BEAM и autoHSCT (IV,C).

- Кај млади пациенти со рефрактерна, релапсна болест или рефрактерна болест, по автологна трансплантација треба да се разгледа можност за алогена трансплантација на матични клетки (IV,B).
- При резистенција на конвенционалната терапија треба да се разгледа и можноста за примена на новите лекови, како Idealisib (III,B).

Препорачани протоколи за лекување на релапсна/ рефрактерна болест

- 6 циклуси R/G-CHOP на 21 ден (II, B)
- 6 циклуси R/G-B на 28 дена (II, B)
- 6 циклуси R/G-FC (Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide) на 28 дена (II, B)
- 6-8 циклуси R/G-CVP на 21 ден (II,B)
- Ако постигнеме одговор со имунохемиотерапијата (CR, PR), треба да се продолжи со терапија на одржување со Rituximab или со Obinutuzumab на секои 3 месеци во период од 2 години (I,A).

Користена литература:

1. M. Dreyling, M. Ghielmini, S. Rule, G. Salles, M. Ladetto, S. H. Tonino, K. Herfarth, J.F. Seymour & M. Jerkeman, on behalf of the ESMO Guidelines Committee: Newly Diagnosed and Relapsed Follicular Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol (2020)

ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА КЛЕТОЧНИОТ ЛИМФОМ MANTL (MCL)

н. вонр. проф. Марица Павковиќ

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

Дефиниција и епидемиологија: Клеточниот лимфом Mantle (MCL) е малигна хематолошка болест што настанува како резултат на малигна трансформација на Б-лимфоцитите во надворешната обвивка на лимфните јазли (т.н. мантиле-зона). Малигно трансформираниите Б-лимфоцити неконтролирано растат и се делат, што доведува до нивна акумулација и зголемување на лимфните јазли и ткива. Болеста се јавува почесто кај повозрасни луѓе, средна возраст на појава е 63 години, прогнозата е неповолна и медијаната на преживување на болните најчесто изнесува 3 до 4 години. Во моментот на поставување на дијагнозата болеста обично е раширена и кај 75 % од болните постои инфилтрација на коскената срцевина. MCL се карактеризира со прекумерна експресија на Cyclin D1 (протеин што стимулира раст и делба на клетките). Прекумерната експресија на Cyclin D1 се јавува најчесто како резултат на реципрочна транслокација помеѓу 11 и 14 хромозом (t11; 14), која е присутна кај 85 % од болните со овој тип лимфом. Дијагнозата се поставува со биопсија на зголемените лимфни јазли, биопсија на екстранодалниот тумор или биопсија на коскената срцевина, при што важни маркери на болеста се:

1. присуството на Б клеточни маркери на површината на клетките (CD20);
2. прекумерна експресија на Cyclin D1;
3. присуство на транслокација помеѓу 11 и 14 хромозом (t11; 14).

За одредување на стадиумот и на раширеноста на болеста се користат: крвна слика и периферна размаска, биопсија на коскена срцевина и радиодијагностички методи, од кои супериорен е ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ. Ако не е достапен ¹⁸F- FDG - ПЕТ/КТ, за одредување на стадиумот на болеста може да се користат и други методи, како КТ или МРИ на градниот кош, на абдоменот и на карлицата.

Терапија: Изборот на терапијата зависи од возраста на пациентот, коморбидитетите и прогностичките фактори.

ИНДУКЦИСКА (ПРВО ЛИНИСКА) ТЕРАПИЈА

1. Индолентни форми на MCL – со низок Ki-67 индекс ($\leq 10\%$), само со леукемиска презентација со спленомегалија и SOX11 негативни (и мутирани IGHV) – препорака за опсервација (watch and wait) [III, B].
2. Локализирана болест – во рани стадиуми (I и II) и во отсуство на голема туморска маса може да се даде скратено конвенционална хемотерапија (CHOP) или Bendamustine со Rituximab*, со консолидациска локална радиотерапија (30–36 Gy).
3. Третманот на напреднатата болест зависи од возраста, од коморбидитетите и од општата состојба на болните.

Болни ≤ 65 години

- Агресивна индуциска терапија

- R-DHA (Rituximab, Dexamethasone, Cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin или oxaliplatin*)
- Наизменично 3 циклуса R*-CHOP/3 циклуса R*-DHAP [I, B]
- Алтернативно R*-HyperCVAD/HD-MTX- AraC (Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, dexamethasone / високи дози methotrexate, cytarabine) [II, C]
- Рутинска CNS-профилакса не се препорачува
- **Помалку агресивна индукциска терапија**
 - R-CHOP
 - R-Bendamustine*
 - CVP
 - VR-CAP (R-CHOP протокол во кој Vincristin е заменет со Bortezomib)*
 - Lenalidomide* + Rituximab
- **Консолидација:** BEAM + autoHSCT [I, B]
- **Терапија на одржување**
 - Ако е постигната > PR: anti-CD20 антитело (Rituximab) по autoHSCT на 8 недели/ 3 години*
 - Lenalidomid*, ако пациентите не се кандидати за одржување со Rituximab, со напомена за зголемен ризик од хематолошка токсичност*

Болни > 65 години

- Индукциска терапија за високоризични (TP53 + i/ili Ki-67 > 30 %)
 - R*-CHOP [I, A]
 - CHOP [I, B]
 - VR-CAP (R-CHOP протокол во кој Vincristin е заменет со Bortezomib во доза од 1,3 mg/m² на ден 1, 4, 8, и 11)*
 - R-BAC (Rituximab, Bendamustine, Cytarabin)*
- **Индукциска терапија за пациенти со интермедиерен ризик**
 - CHOP
 - R*-CHOP
 - R*-Bendamustine *
 - CVP
 - VR-CAP (R-CHOP протокол во кој Vincristin е заменет со Bortezomib во доза од 1,3 mg/m² на ден 1, 4, 8, и 11)*.
- **Индукциска терапија за пациенти со низок ризик**
 - CVP
 - R*-Bendamustine *
- **Терапија на одржување**
 - Со anti CD20 антитела на 2 месеци во траење од 3 години по завршената индукција, индицирана е кај сите пациенти, освен за пациенти што не се фит и имаат низа коморбидитети*.
- **Палијативна терапија**
 - Chlorambucil [II, B]

- o Etoposide + Cytarabine [IV, C]
- o PEP-C (Prednisone, Etoposide, Procarbazine, Cyclophosphamide) [II, B]
- o VAD+C (Vincristine, Doxorubicin, Dexamethasone, Chlorambucil) [II, B]

ТЕРАПИЈА НА РЕЛАПСЕН/РЕФРАКТЕРЕН MCL

- Ibrutinib*
- Ibrutinib-R*
- Ibrutinib-Venetolax*
- Хемотерапија што не дава вкрстена резистенција со претходните лекови (CHOP, FC, DHAP, ESHAP, HD-ARAC палпијативен протокол). Болни > 65 години R-DHAP или HD-ARAC, ако не примале во прва линија и ако општата состојба дозволува ваква терапија
- Rituximab*, ако претходно не е користен
- BEAM + автологна PBSCT, ако не се користени во претходните линии на терапија кај пациенти ≤ 65 години [IV, C]

Следни линии на терапија за релапсна и/или рефрактерна болест

- Во случај на одговор на претходните линии на терапија, да се разгледа можноста од повторна употреба на тие протоколи.
- Во случај на краток одговор на второлиниската терапија и ран релапс, да се примени Ibrutinib или Ibrutinib- Venetoclax, ако не се користени*.
- AlloHSCT во трета или четврта линија на терапија кај високоризичните пациенти ≤ 65 години во добра кондиција по хемотерапија, и/или autoHSCT и/или терапија со Ibrutinib.
- Примена на CAR-T, ако е таа достапна пред да се премине на alloHSCT.

Користена литература:

1. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017; 28 (Suppl 4): iv62-iv71.
2. NCCN Guidelines for B-cell Lymphomas Version 4.2022. National Comprehensive Cancer Network, June 9, 2022.
3. Jain P, Wang ML. Mantle cell lymphoma in 2022-A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach and current and novel treatments. Am J Hematol 2022; 97(5):638-656.
4. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lancet 2016; 388:565-575
5. Bernstein SH, Epner E, Unger JM, et al. A phase II multicenter trial of hyperCVADMTX/ Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG0213. Ann Oncol. 2013; 24: 1587-1593.
6. Hoster E, Kluin-Nelemans H, Hermine et al; Rituximab Maintenance after First-Line Immunochemotherapy in Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-up of the Randomized European MCL Elderly Trial. Blood 2017; 130 (Supplement 1): 153.
7. Steven Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L et al., for the LYSA Group* Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma N Engl J Med 2017; 377:1250-1260.
8. Rule S, Dreyling M, Goy A et al.: Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. Haematologica 2019;104(5):e211-e214

ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ДИФУЗЕН КРУПНО КЛЕТОЧЕН Б ЛИМФОМ (DLBCL)

проф. д-р Ирина Пановска Ставридис

проф. д-р Лидија Чевреска

ас. д-р Невенка Ридова

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

Дифузниот крупноклеточен Б-лимфом (DLBCL) претставува најчест тип лимфом, на кој отпаѓаат околу 30 % од новодијагностицираните нехочкинови лимфоми годишно (1). Според податоците од интерната статистика водена на Универзитетската клиника за хематологија во Скопје во последните пет години, кај нас годишно 45–55 % од новодијагностицираните пациенти со лимфом имаат DLBCL. Грубо пресметаната годишна инциденца во Европа се движи околу 3–3,5/100000 жители, но се среќава значителна разлика во дел од земјите и таа расте со возраста. Иако етиологијата е мултикаузална и недоволно разјаснета, како ризик-фактори се претпоставуваат: позитивната семејна анамнеза за лимфом, автоимуните заболувања, инфекцијата со EBV, HIV и HCV, како и професионалната експозиција на одредени хемиски и физички материји. Во последните десетина години постои значаен напредок во однос на дијагностичкиот и на терапискиот пристап кон пациентите со DLBCL.

1. Поттиповите DLBCL и асоцирани агресивни Б-клеточни лимфоми според Петтата ревидираната Класификација на хематолимфоидни тумори на Светската здравствена организација (СЗО) од 2022 година се наведени во табелата бр. 1 и табела бр 25 во прилог.

Оваа класификација се базира на клиничко-патолошките особености, односно на морфологијата, имунохистохемискиот профил, клеточното потекло и на генетските особености. Сите поттипови бараат сличен дијагностички и тераписки пристап (2).

2. Дијагноза на DLBCL

Дефинитивната дијагноза за DLBCL се поставува со патохистолошка анализа на туморско ткиво, која вклучува детална морфолошка, имунохистохемиска и молекуларна дијагностика.

А) Иницијалната обработка на новодијагностицираните пациенти треба да ги вклучува сите елементи, кои се детално опишани во делот за дијагностички пристап кон лимфомите.

- **Основни стандардни дијагностички процедури** – детална анамнеза и клинички статус, со акцент на присуството на Б-симптоми, процена на општиот статус и перформанс-статус.
- **Основни лабораториски анализи** – седиментација, хемограм, периферна размаска и комплетни проширени биохемиски анализи со LDH и β -2 микроглобулин.

Б) Обезбедување ткиво за патохистолошка анализа

- **Оптимален метод за дијагностика е хируршката ексцизиска биопсија.**
- Инцизиската биопсија и иглената (core) биопсија се инфериорни

во однос на ексцизиската биопсија и се применуваат во услови кога не е возможна ексцизиска биопсија.

- Лапараскопската и отворената хируршка биопсија се применуваат кај тешко достапни локализации, како медијастинум, интраабдоминална локализација и ретроперитонеум, во услови кога не е можна или е неконклузивна кор-биопсијата.
- Тенкоиглената аспирациска биопсија е цитолошки метод кој самиот по себе не е доволен за дијагноза на лимфомот.

В) Морфолошка и имунохистохемиска патохистолошка анализа

- Морфолошката анализа е недоволна за поставување точна дијагноза и исклучување на алтернативните диференцијални дијагнози, како што се Буркитов лимфом и други типови агресивни лимфоми или некои видови Хочкинови лимфоми.
- Имунохистохемиската анализа е задолжителен елемент во патохистолошката дијагноза. **Предложениот имунохистохемиски панел треба да ги содржи следниве маркери: CD20, CD79a, CD3, CD10, BCL2, BCL6, MYC, ki67.**
 - Cyclin D1 за исклучување на бластната варијанта на MCL.
 - EBER-1 боењето се користи за докажување на EBV асоцираните лимфоми.
 - kappa/lambda, CD30, CD138, ALK за исклучување на други типови лимфоми.
- Морфолошката и имунохистохемиската анализа би требало да ја постават дијагнозата за поттипот DLBCL, според класификацијата опишана погоре, што во практиката е тешко, бидејќи овие поттипови меѓусебно се совпаѓаат.

Г) Молекуларни анализи – се користи PCR-методата за детекција на:

а) преуредувања на IGHV-секвенци – BCR, докажување на моноклонална Б-клеточна популација;

б) преуредувања на BCL-2 и BCL-6 кај MYC+ крупноклеточни лимфоми во дијагноза на double hit/triple hit lymphoma во услови кога FISH и молекуларните генетски методи не се достапни.

Иако прогностичкото значење и терапискиот пристап кон овие лимфоми се недоволно јасни, се препорачува кај новодијагностицирани и кај релапсни крупноклеточни лимфоми.

3. Одредување стадиум кај DLBCL (1)

Според актуелните препораки донесени од страна на клиничките и радиолошки работни групи на *Интернационалната конференција за малигни лимфоми (Lugano-класификација)*, ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ претставува **златен стандард за одредување на стадиумот кај DLBCL**. Оваа метода има зголемена специфичност и сензитивност во однос на КТ со контраст, како за нодалните така и за екстранодалните лезии. **Стадиумот се одредува според класификацијата Ann-Arbour.**

Фокален зголемен прифат на радиотрасерот на ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ во коскената срцевина со дифузен прифат или без него е посензитивен во однос на биопсијата на коскената срцевина за докажување на зафаќање на коскената срцевина. **Затоа, не се препорачува биопсија на коскената срцевина при ¹⁸F-**

FDG- ПЕТ/КТ докажана болест во коскената срцевина. Но, спротивно на тоа, се препорачува кај негативен ^{18}F - FDG- ПЕТ/КТ и може да ја промени прогнозата и терапијата.

А) Други радиодијагностички методи

- Во услови кога не може да се направи ^{18}F - FDG- ПЕТ/КТ, одредувањето на стадиумот треба да се направи со КТ со контраст.
- **КТ со контраст** се применува и во следниве ситуации и покрај направен ^{18}F - FDG- ПЕТ/КТ :
 - дилатација на лимфаденопатија и на туморски маси во цревата;
 - докажување компресија/тромбоза на централни/медијастинални крвни садови;
 - планирање зрачна терапија.
- МРИ на мозок е метода од избор при сомнение за CNS-инфилтрација со болест.

4) Процека на ризик со ризик-скорови

За прогностички цели, се пресметува *International Prognostic Index (IPI)*, кој ги вклучува најзначајните ризик-фактори, како и неговата верзија адаптирана на возраста (табела 26, прилог). Секој ризик-фактор се бодира со 1 поен.

5) Други дијагностички методи:

а) Задолжителна вирусна серологија за HIV; HBV и HCV

б) Електрокардиографија со одредување ежекциона фракција – пред започнување терапија.

в) Иследувања на ликвор кај пациентите со сомнение за CNS-инфилтрација и кај пациентите што добиваат хемотераписки протоколи што вклучуваат профилактичка апликација на интратекална терапија. Овие иследувања можат да бидат:

- цитолошка анализа на ликвор – 5 класификациски групи (табела бр. 27 во прилог);
- одредување имунофенотип со проточна цитометрија;
- молекуларни анализи – PCR за докажување моноклонална Б-клеточна популација.

6. Третман на DLBCL (3)

6.1. Прволиниска терапија

Изборот на прволиниската терапија се базира на стадиумот на болеста, присуството на bulky болест, општата состојба на пациентот, ризик-стратификацијата по IPI-скоринг системот и подобноста за одреден тип тераписки модалитет. Нивото на докази и степенот на препораки се прикажани во табелата бр. 15 во прилог.

Како bulk-болест кај DLBCL се дефинира туморската маса со пречник над 7,5 cm, иако претходните студии и консензуси ја дефинираат како туморска маса со пречник над 10 cm.

а) Прволиниска терапија на лимитирана болест без bulk-болест

Како лимитирана болест се сметаат стадиумот I и стадиумот II на болеста,

притоа исклучувајќи ја раширена мезентеријална болест. Под раширена мезентеријална болест се подразбира мултифокална мезентеријална болест, која не може да се третира со радиотерапија.

Стандард на лекување кај овие пациенти е:

- **3 циклуса имунохемотерапија со Rituximab + Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine и Prednisolone (R-CHOP протокол) на 21 ден + локална радиотерапија над засегнатите регии во тотална доза од 30 Gy.** Овој метод се преферира доколку локализацијата на лимфомот е во региите што имаат низок морбидитет од радиотерапија, како што се: вратот, аксилите и препоните [ниво на докази IB]. (4)
- Првата доза на Rituximab се аплицира во интравенска инфузија. Кај пациентите што примиле полна доза во првиот циклус, апликацијата на Rituximab во следните циклуси може да продолжи со поткожна формулација.
- **6 циклуса имунохемотерапија со R-CHOP протокол на 21 ден ± 2 монотерапии со Rituximab на 21 ден.** Има предност кај пациентите со болест во региите што треба да се избегнуваат за радиотерапија [I, A].
- Кај пациентите што имале IPI = 0, постои простор за „interim” PET scan по аплицирани 3 циклуса на R-CHOP протокол на 21 ден. Доколку има негативен PET scan по 3 циклуса терапија, односно PET scan со Deauville score 1–3, лекувањето треба да продолжи со уште 1 дополнителен циклус на R-CHOP протокол ± 2 монотерапии со Rituximab [I, A].
- Кај другите пациенти не постои консензус за „interim” PET scan по аплицирани 3 циклуса терапија и, генерално, не се препорачува.
- **Кај пациентите со нарушена срцева функција и левосрцева слабост** постојат лимитирани податоци за третманот на лимитирана болест. Како и да е, најголем дел од водичите и експертите препорачуваат краток третман со хемоимунохемотерапија со **3 циклуса на имунохемотерапија со R-CHOP протокол + локална радиотерапија над засегнатите регии во тотална доза од 30 Gy.** Сепак, апликацијата на антрациклин кај овие пациенти бара почест мониторинг на срцевата функција. Доколку е потребно адаптација на дозата, односно намалување на дозата на почетокот, и во наредните циклуси треба да се аплицира истата доза без да се зголемува. Алтернативно, антрациклинот може да се замени со друг цистостатик:
 - Rituximab + Cyclophosphamide, Etoposide, Vincristine и Prednisolone (R-CEOP протокол);
 - Rituximab + Cyclophosphamide, Gemcitabine, Vincristine и Prednisolone (R-GCVP протокол) [II,B].
- Слични се ставовите и за пациентите што се изнемоштени, независно од возраста, или стари пациенти > 80 години и пациенти со многу коморбидитети, кои не се кандидати за интензивна хемотерапија. И кај овие пациенти се препорачува краток третман со хемоимунохемотерапија со 3 циклуса на имунохемотерапија со R-CHOP протокол + локална радиотерапија над засегнатите регии во тотална доза од 30 Gy, со адаптација на дозата на антрациклин. Како алтернативни протоколи со кои се избегнува третманот со

антрациклин може да се ординираат следниве протоколи: mini R-CHOP; R-CEOP или R-GCVP.

б) Прволиниска терапија на лимитирана bulk-болест

Оваа категорија ги вклучува пациентите со лимитирана болест, како што е дефинирано погоре, но со присутна bulk-туморска маса (маса со пречник над 7,5 cm). Стандард на лекување кај овие пациенти е:

- **6 циклуса имунохемотерапија со R-CHOP протокол на 21 ден ± локална радиотерапија според индивидуална процена.** Кај одредени случаи додавањето локална радиотерапија може да го подобри преживувањето без болест. Доколку се планира дополнителна радиотерапија, треба да се направи PET scan по завршувањето на третманот со имуно-хемотерапија [IIb].
- „Interim” PET scan по аплицирани 3 циклуса терапија, генерално, не се применува [V, E].
- За пациентите со нарушена срцева функција и за пациентите што се изнемоштени, независно од возраста, или стари пациенти > 80 години и пациенти со многу коморбидитети, важат препораките наведени погоре – R-CHOP со адаптирана доза антрациклин или алтернативен протокол, како R-CEOP или R-GCVP.

в) Прволиниска терапија на напредната болест

За напредната болест се смета: стадиум II со раширена мезентеријална болест, под која се подразбира мултифокална мезентеријална болест, која не може да се третира со радиотерапија; стадиум III и стадиум IV на болеста.

Стандард на лекување кај овие пациенти е 6 циклуса имунохемотерапија со R-CHOP протокол на 21 ден ± 2 монотерапии со Rituximab на 21 ден.

- Според индивидуална процена, кај пациентите со иницијална презентација со bulk-болест, може да се спроведе дополнителна радиотерапија. Доколку се планира дополнителна радиотерапија, треба да се направи PET scan по завршувањето на третманот со имуно-хемотерапија [II B].
- „Interim” PET scan по аплицирани 3 циклуса терапија не се препорачува и се применува само во одредени случаи, бидејќи може да го зголеми процентот на лажно позитивни резултати [V, E].
- За пациентите со нарушена срцева функција и за пациентите што се изнемоштени, независно од возраста, или стари пациенти > 80 години и пациенти со многу коморбидитети, се аплицира R-CHOP со адаптирана доза антрациклин или алтернативен протокол, како R-CEOP или R-GCVP.
- Кај пациентите со тестикуларен лимфом, по завршувањето на третманот со имуно-хемотерапија треба да се спроведе билатерална радиотерапија над скротуми, доколку не е направена орхиектомија, или контралатерална радиотерапија, доколку е извршена орхиектомија [III, A].

Кај селектирани пациенти, Polatuzumab-R-CHP* – 6 циклуса имунохемотерапија на 21 ден. Polatuzumab се аплицира интравенски во доза од 1,8mg/kgTT на ден 1. Како пациенти што имаат клинички бенефит од овој протокол се сметаат пациентите со интермедиерен и висок ризик, односно пациенти со висок IPI, напредната возраст, туморско потекло од активирани постгерминални клетки*.

г) Процена на одговорот на прволиниската терапија

Процената на одговорот на терапијата се прави со ^{18}F -FDG- ПЕТ/КТ scan по завршувањето на планираното лекување со имунохемотерапија и евентуална радиотерапија. Исклучоците за препорака за „interim“ PET scan се наведени погоре во текстот, кај соодветните групи.

Контролниот ^{18}F -FDG- ПЕТ/КТ scan треба да се бодува со 5-бодовна скала (Deauville score 1-5) (табела бр. 12, прилог). Според овој резултат се дефинираат две групи:

- **Комплетна ремисија – Deauville score 1–3.** CR се дефинира како отсуство на прифат на радиотрасерот FDG или прифат што е помал од прифатот на црниот дроб. Кај овие пациентите третманот се завршува и потребно е редовно следење, кое опфаќа:
 - клинички преглед и лабораториски анализи на секои 3 месеци во првите 2 години, а потоа на секои 6 месеци до 5 години од завршувањето на терапијата или според клиничката индикација;
 - контролна КТ со контраст, обично во клиничката практика се прави на секои 6 месеца, во период од 2 години од завршувањето на терапијата, но не се препорачува почесто. По 2 години КТ треба да се прави само при постоење клиничка индикација. Сепак, нема јасни докази за бенефитот од рутинската КТ-дијагностика кај пациентите во комплетна ремисија [V, D];
 - рутинска контрола со ^{18}F -FDG- ПЕТ/КТ scan кај пациенти во комплетна ремисија не се препорачува [V, E];
 - Доколку пациентите се без знаци за болест во период од 2 години од завршената терапија, имаат вкупно преживување што се изедначува со она на општата популација⁵.
- **Парцијална ремисија, стабилна болест и прогресивна болест – Deauville score 4 и 5.** Како PR се дефинира активната болест, но со намалување на прифатот на FDG во однос на почетниот скен, додека како стабилна болест се дефинира активната болест без промена во метаболниот одговор. Зголемувањето на прифатот во иницијалните лезии или појавата на нови лезии се дефинира како прогресивна болест. Кај пациентите што имаат нова лезија, потребна е ребиопсија и повторна хистопатолошка анализа со ниво на доказ IA. Биопсија и повторна патолошка анализа се препорачува и кај другите пациенти од оваа група со приказ на резидуална метаболно активна болест [III, A]. При потврда на истата дијагноза, третманот се продолжува според препораките наведени во делот за рефрактерна/релапсна болест.

д) CNS-профилакса при прволиниска терапија

Улогата на CNS-профилаксата е контроверзна, но се препорачува кај пациентите со висок ризик од CNS-инфилтрација. NCCN има развиено прогностички модел за проценка на ризикот од CNS-засегање кај пациентите со дифузен крупноклеточен лимфом, според кој пациентите се стратифицираат во 3 групи: пациенти со низок, умерен и висок ризик³. Овој модел ги вклучува следниве ризик-фактори:

1. возраст > 60 години;
2. покачени вредности на LDH;

3. перформанс-статус > 1;
4. стадиум III или IV на болеста;
5. присуство на една или повеќе екстранодални лезии;
6. ренална или супреренална болест.

Секој од овие ризик-фактори се бодува со 1 поен. Пациентите со 0–1 поени имаат низок ризик, пациентите со 2–3 поена умерен ризик и пациентите со 4–6 поена или ренална или супреренална болест како единствен ризик-фактор или во комбинација со други имаат висок ризик од CNS-болест.

Како дополнителни ризик-фактори се наведуваат:

- лимфом на тестиси;
- високоагресивните лимфоми, на пример: double-hit/triple hit лимфоми (со MYC и bcl2/bcl6 преуредувања);
- примарниот кожен Б-крупноклеточен лимфом, нога-тип;
- IE стадиум со примарна локализација во дојка.
- Тераписките модалитети вклучуваат системска или интратекална терапија:
- системска терапија со високи дози Metotrexate во доза од 3–3,5 g/m², 2–4 циклуса, кои може да се дадат паралелно со другата терапија или по завршувањето, со цел да се избегне токсичноста;
- интратекална терапија со MTX и/или Cytarabine, 4–8 дози паралелно со другата терапија или по завршување на хемотерапискиот протокол.

6.2. Терапија на рефрактерна/релапсна (P/P) болест

Како примарна рефрактерна болест се дефинира перзистентната активна болест со парцијална ремисија, стабилната болест или прогресијата по аплицирана прволиниска терапија. Во истата група влегуваат и пациентите со ран релапс, односно релапс во период пократок од 12 месеци од терапијата.

Доцниот релапс се дефинира како релапс по 12 месеци од терапијата. Генерално, сите овие пациенти можат да се разгледуваат како една група. Се очекува дека околу 30 % од дифузните крупноклеточни Б-лимфоми ќе направат доцен релапс по завршената прволиниска терапија.

Кај пациентите со сомнеж за релапс, дијагнозата мора да се потврди со патохистолошка анализа. Кај овие пациенти доволна е кор-биопсија за поставување дијагноза. Сите други иследувања пред започнувањето третман, одредувањето на стадиумот и процената на ризикот се идентични како при иницијалната дијагноза и при прволинискиот третман.

Најголема улога во терапискиот пристап и во изборот на терапискиот модалитет имаат времето од иницијалната дијагноза и третманот до релапсот, како и типот на прволиниската терапија и општата состојба на пациентите. Пациентите се делат во две големи групи: пациенти што се кандидати за автологна трансплантација на хематопоеетски матични клетки (ТХМК) и пациенти што не се такви кандидати.

а) Терапија на пациенти со P/P-болест, кандидати за високодозна хемотерапија и автологна ТХМК

Во оваа група, генерално, влегуваат пациентите што се помлади од 65 до 70 години, кои се во добро општо здравје, без значајни коморбидитети. Кај овие

пациенти се аплицира salvage високодозна хемотерапија според следниве протоколи, кои генерално, се базираат на платина-деривати:

- R-ICE протокол (Rituximab + Ifosfamide + Carboplatin + Etoposide);
- R-DHAP протокол (Rituximab + Dexamethasone + Cytarabine + Cisplatin);
- R-ESHAP протокол (Rituximab + Prednisolone/Methylprednisolone + Etoposide + Cytarabine + Cisplatin);
- R-GDP протокол (Rituximab + Gemcitabine + Cisplatin + Dexamethasone);
- R-GemOx (Rituximab + Gemcitabine + Oxaliplatin*).

Процена на одговорот на терапијата се прави со PET scan по аплицирани 2-3 циклуса. **Доколку е постигнат комплетен одговор на терапијата (Deauville score 1-3), лекувањето се продолжува со кондиционирање со BEAM-протокол и autoHSCT.** Следењето на овие пациенти е исто како следењето на пациентите во комплетна ремисија по прволиниска терапија и опфаќа:

- клинички преглед и лабораториски анализи на секои 3 месеци во првите 2 години, а потоа на секои 6 месеци до 5 години од завршувањето на терапијата, или според клиничка индикација;
- контролна КТ со контраст обично во клиничката практика се прави на секои 6 месеци во период од 2 години од завршувањето на терапијата, но не се препорачува почесто. По 2 години КТ треба да се прави само при постоење клиничка индикација.

Кај пациентите што постигнале парцијален одговор, имаат стабилна болест или прогресија, терапискиот пристап опфаќа:

- salvage-имунохемотерапија со некој од наведените протоколи погоре, кој претходно не е користен;
- CAR-T cell терапија со bridging со некој од наведените протоколи погоре**;
- вклучување во клиничка студија;
- alloHSCT кај одредени случаи.

Кај пациентите што постигнале парцијален одговор на второлиниската терапија, стабилна или прогресивна болест или имаат втор релапс на болеста по спроведена autoHSCT, како третолиниска терапија се користи:

- **salvage-имунохемотерапија со некој од наведените протоколи погоре, кој претходно не е користен.** Доколку се постигне комплетен одговор на терапијата, треба да се размислува за продолжување со alloHSCT;
- **CAR-T cell терапија со bridging со некој од наведените протоколи погоре**;**
- **вклучување во клиничка студија;**
- палијативна хемотерапија и радиотерапија;
- симптоматска и супортивна терапија.

Иако терапијата со CAR-T cell, генерално, се аплицира како третолиниска терапија при неуспех на најмалку 2 претходни линии терапија, кај пациентите со примарна рефрактерна болест или ран релапс треба да се размислува порано за терапија со CAR-T cell. Кај пациентите што се кандидати за терапија со CAR-T cell, треба да се аплицира високодозна хемотерапија по некој од наведените протоколи како премостување.

Б) Терапија на пациенти со Р/Р-болест, кои не се кандидати за автологна ТХМК.

Кај постарите пациенти или пациенти со значајни коморбидитети, се аплицираат протоколи што се базирани на Gemcitabine:

- R-GDP протокол (Rituximab + Gemcitabine + Cisplatin + Dexamethasone);
- **R-GemOx (Rituximab + Gemcitabine + Oxaliplatin*)**;
- **Rituximab + Gemcitabine + Vinorelbine***;
- **R-CEOP протокол (Rituximab + Endoxan + Etoposide + Vincristine + Prednisolone)**;
- **Polatuzumab* + Bendamustine + Rituximab** ;
- R-Bendamustine;
- R-Lenalidomide* во одредени ситуации, кај дифузен крупноклеточен лимфом што не е од герминален центар;
- Ibrutinib* во одредени ситуации, кај дифузен крупноклеточен лимфом што не е од герминален центар.

Специфики во третманот на примарниот медијастинален Б-крупноклеточен лимфом (PMLBCL)

Третманот на PMLBCL м е поконтроверзен од другите поттипови. Со оглед на очекуваниот поагресивен тек и положбата прогноза, покрај стандардната терапија со R-CHOP протокол, се препорачуваат и поагресивни протоколи:

- R-CHOP 6 циклуси на 21 ден;
- дозноадаптиран (DA) R-CHOEP протокол, 6 циклуси на 21 ден.

Кај пациентите што постигнале CR, се препорачува:

- следење кај пациентите третирани со дозно-даптиран R-CHOEP протокол, според препораките дадени погоре кај DLBCL;
- се препорачува локална радиотерапија кај пациентите што биле лекувани по R-CHOP протокол.

Кај пациентите што не постигнале одговор на терапијата, лекувањето продолжува:

- најчесто според препораките за третман на R/R-DLBCL дополнително може да се користи PD-1 инхибитор (Nivolumab/Pembrolizumab + Brentuximab Vedotin) [II, B]*.

Истите препораки и насоки важат и за пациентите со релапс на болеста.

Специфики во дијагнозата и во лекувањето на медијастинален лимфом од сивата зона (gray-zone lymphoma)

Овој тип лимфом претставува интермедиерен стадиум меѓу DLBCL и cHL. Најчестосе јавува кај младимажи на возраст од 20 до 40 години. Најчеста клиничка презентација е медијастинална туморска маса со или без супраклавикуларна лимфаденопатија. Во однос на дијагностичките процедури, важат истите препораки како за DLBCL. Патохистолошката анализа е комплицирана поради атипичните морфолошки и имунофенотипски карактеристики, кои покажуваат елементи и од дифузен крупноклеточен лимфом и од Хочкинов лимфом. Типичниот имунофенотип е: CD45+, PAX5+, CD15+, CD20+, CD30+, and CD79a+; CD10-, ALK, EBV обично негативен.

Се смета дека има полоша дијагноза од DLBCL и PMLBCL. Во однос на третманот, се користат истите терапевски протоколи опишани кај DLBCL и PMLBCL. Кај локализирана болест, локалната радиотерапија поретко е терапија од избор. Кај bulk-болест може да се користи дополнителна локална радиотерапија.

Користена литература:

1. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25
2. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* **36**, 1720–1748 (2022).
3. Sehn LH, Herrera AF, Flow NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas 2022 Version 3.2022; April 25, 2022.
4. Iftikhar R, Mir MA, Moosajee M, Rashid K, Bokhari SW, Abbasi AN, Shamsi TS, Ahmed P, Din HU, Chaudhry QU, Ahmad IN, Shaikh MU, Ali N, Umair M, Khan A, Bangash M, Ahmad U, Sattar W, Zargham A, Shafi A, Shamshad GU, Rizvi Q, Irfan SM, Zaidi U, Naqi N, Mahmood H, Hussain A, Masood AI, Siddiqui N, Masood M, Faheem M, Adil SN, Aziz Z. Diagnosis and Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Society of Medical Oncology, Pakistan Society of Hematology, and Pakistan Society of Clinical Oncology Joint Clinical Practice Guideline. *JCO Glob Oncol*. 2021 Sep;7:1647-1658..
5. Maurer MJ, Ghesquieres H, Jais JP *et al.* Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1066–1073.

ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ВИСОКО РИЗИЧЕН НЕХОЧКИНОВ Б ЛИМФОМ (HGBL)

ас. д-р Божидар Кочоски

проф. д-р Соња Геннадиева Ставик

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

Високоризичните лимфоми (HGBL) вклучуваат морфолошки различни групи агресивни крупноклеточни Б-лимфоми (NHL DLBCL). Според Класификацијата на СЗО од 2016 година, во оваа група спаѓаат:

1. Високоризичните лимфоми (HGBL) со MYC и BCL2 и/или BCL6 преуредување се познати како „double hit лимфоми“ доколку имаат две преуредувања или ако сите три се преуредени, тие се нарекуваат „triple hit“ лимфоми. **Морфолошката** слика може да биде бластоидна (TdT-, Cyclin D1-), Буркит-лимфом (BL), дифузен крупноклеточен Б лимфом (DLBCL) и DLBCL/BL. Лимфомите што ги исполнуваат дијагностичките критериуми за фоликуларен или лимфобластичен лимфом се исклучени од оваа група.

2. HGBL, NOS (вклучува DLBCL со бластоидна морфологија или случаи меѓу DLBCL и BL, кои се без преуредување на MYC и BCL2 и/или BCL6.

Во Класификацијата на лимфоми на СЗО од 2022 година, DLBCL-double hit е означен во единствена категорија наречена HGBL, со транслокации на MYC и BCL2 и/или BCL6.

Само со FISH може да се додефинира една група на двојно експресорни лимфоми (лимфоми со имунохистохемиско позитивно боење за MYC и BCL2, но без хромозомска аберација), кои не припаѓаат на групата HGBL, туку се лимфоми со лоша прогноза.

Имунохистохемиски панел: CD20, BCL6, CD10, MYC, BCL2, Ki67, IRF4/MUM1, Cyclin D1, CD5 и CD23.

Генетски анализи: Присуството на преуредување на MYC, BCL2 и/или BCL6 се одредува со FISH, бидејќи имунохистохемиската експресија само делумно корелира со присуството на споменатата хромозомска аберација.

Во моментов не постои консензус на СЗО за индикација за FISH.

Се предлага FISH да се изведува кај пациенти со морфологија на DLBCL GCB и 40 % MYC експресија или 50 % BCL-2 експресија.

Одредување на стадиумот на болеста и процена на ризикот

Процената на стадиумот на болеста и на степенот на ризикот се врши според истите принципи како и за DLBCL со потребната евалуација за присуство на **CNS-инфилтрација**. Треба да се направи МРИ, лумбална пункција и анализа на цереброспиналната течност, по можност со проточна цитометрија.

Кај пациентите во репродуктивен период, со оглед на присуството на болест со висок ризик и потребата за интензивен третман, разговарајте за плодноста пред да започнете со лекувањето.

Одредувањето на стадиумот на болеста се врши во согласност со класифи-

кацијата на Ann Arbor и процената на ризикот со пресметување на IPI-скорот (табела бр. 26, додаток), и може да биде корисно да се одреди NCCN IPI (Табела бр. 28, додаток) и DHL (Double Hit Lymphoma, инж.) прогностички индекс (DPI).

HGBL често се прикажуваат со лоши прогностички параметри: покачен LDH, зафатеност на коскената срцевина, инфилтрација во CNS и високи резултати на IPI-скорот.

Терапија

Консолидацивна ISRT за локализирана болест.

Стандарден терапевтски протокол нема. Доколку се достапни клинички студии, се препорачува вклучување во нив. Не се препорачува намалување на дозата поради хематолошка токсичност. Профилактиската употреба на G-CSF е оправдана за да се обезбедат услови за примена на терапијата во планираниот ритам. Неопходна е превенција на синдромот тумор лисис.

Иако не е воспоставен оптимален протокол за третман, користени се следните режими на индукција:

- R-CHOP (кој не дава задоволителен одговор и треба да биде резервиран за пациенти со полош перформанс-статус);
- mini R-CHOP за стари и фракилни пациенти;
- DA-EPOCH-R.

Потенцијално токсични протоколи кај кои е неопходна персонализирана анализа со процена на перформанс-статусот и коморбитетите:

- R-Hyper-CVAD;
- R-CODOX-M/R-IVAC.

Профилаксата за CNS е индицирана без оглед на резултатот за CNS-инфилтрација кај HGBL, како и кај лимфоми асоцирани со HIV, примарен кожен тип DLBCL-нога, тестикуларен лимфом и DLBCL на дојка.

R-Hyper-CVAD и R-CODOX-M/R-IVAC вклучуваат интратекална терапија и системска администрација на Metotrexate. Во случај на примена на DA-EPOCH-R или R-CHOP се предлага:

- Системска примена на високи дози Metotrexate (3-3,5 g/m² во 2-4 циклуси) за време или по завршувањето на терапијата и/или интратекална терапија со Metotrexate MTX и/или Cytarabine (4-8 дози) за време или по завршувањето на терапијата.
- Пациенти со намалена ежекциона фракција – предлагаме DA-EPOCH-R со задржување на дозата на Doxorubicin на базално ниво или протоколи од упатствата NCCN за третман на DLBCL со намалена EF, во кој Doxorubicin од R-CHOP се заменува со Gemcitabine или Etoposide.
- За лица над 80 години со коморбидитети предлагаме R-mini CHOP.
- Кај релапсирани/рефрактерни пациенти се препорачува терапија како кај релапс DLBCL.

Еден од следниве протоколи се препорачува за пациенти што се кандидати за автологна трансплантација на хематопоетски матични клетки:

- DHAP ± R*;
- ICE ± R*;
- ESHAP ± R*, MINE (Mesna, Ifosfamide, Mitoxantrone, Etoposide).

За другите:

- R-DHA (Dexamethasone, Cytarabine) + platinum (Carboplatin/Cisplatin) + Rituximab;
- R-GDP (Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin/Carboplatin) + Rituximab;
- ICE (Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide) ± Rituximab;
- ESHAP (Etoposide, Methylprednisolone, Cytarabine, Cisplatin) ± Rituximab;
- GemOx (Gemcitabine, Oxaliplatin*) ± rituximab;
- MINE* (Mesna, Ifosfamide, Mitoxantrone, Etoposide) ± rituximab.

Следење по целосен одговор: КТ со контраст не почесто од секои 6 месеци во текот на 2 години по завршувањето на третманот, само доколку клинички е индицирано.

Rituximab за супкутана администрација може да се употребува откако пациентите ќе ја примат првата целосна доза Rituximab со интравенска инфузија.

Користена литература:

1. Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017. Petrich A, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014;124:2354-2361.
2. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol* 2018;5:e609-e617.
3. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3452-3459.
4. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3460-3467.
5. Sehn LH, Herrera AF, Flow NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas 2022 Version 3.2022; April 25, 2022.

ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ПРИМАРЕН ЛИМФОМ НА ЦЕНТРАЛЕН НЕРВЕН СИСТЕМ (PCNSL)

ас. д-р Милче Цветановски

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

PCNSL е агресивна форма на нехочкинов лимфом што се развива во мозокот, во 'рбетниот мозок, во окото или во лептоменингите, без докази за системско зафаќање.

Клинички симптоми и знаци

- Невролошки дефицит
- Промени во менталниот статус
- Знаци за покачен интракранијален притисок
- Епилептични напади
- Визуелни промени

Епидемиологија

- 3 % од сите малигнитети на мозок и 'рбетен мозок и 4–6 % од сите екстранодални лимфони
- Годишна инциденца од 0,47/100.000 со повисока инциденца кај мажите отколку кај жените
- Инциденцата на возраст над 65 години се зголемува на 1,8 /100.000 жители и 1,9/100.000 кај возрасни над 75 години
- 7 % - 15 % од пациентите со посттрансплантациски лимфопролиферативни нарушувања (PTLD) и е поврзан со лоша прогноза

Дијагностички процедури

- Неврорадиолошки техники: МРИ на мозок со интравенски контраст и МРИ на 'рбет доколку е клинички индицирано
- Стереотактичка биопсија
- Витректомија или аспират од очна водичка
- Офталмолошки преглед (слит-ламба)
- Лумбална пункција (цитологија, проточна цитометрија, молекуларни анализи)
- КТ на врат, граден кош, абдомен и карлица или ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ scan
- Крвна слика и биохемиски анализи
- Биопсија на коскената срцевина
- Преглед на тестисите и ехотомографија на тестисите
- Вирусолошки анализи (HIV, HBV, HCV)

Стадиум на болеста

The International Extranodal Study Group (IELSG) има предложено посебен прогностички систем за PCNSL врз основа на независни прогностички фактори. Во зависност од добиените вредности за назначените варијабли, пациентите се делат во три групи: со низок, среден и висок ризик (табела бр. 28, прилог).

Третман

Прволиниска терапија

1. Пациенти што се кандидати за интензивна системска терапија базирана на високи дози Methotrexate – EF > 45 %, CrCl > 50 ml/min, < 70 години:
 - MATRix (Metotrexate, Cytarabine, Thiotepa, Rituximab);
 - R-MPV (Rituximab, Metotrexate, Procarbazine, Vincristine);
 - R-MTX+ARA-C;
 - R-MBVP (Rituximab, Metotrexate, Etoposide, Carmustine (BCNU), Prednisone);
 - R-MTX;
 - R-MTX + Temozolomide (TMZ)**;
 - клиничка студија
 - Инtrateкална апликација на Metotrexate, Cytarabine, Dexamethasone и Rituximab при позитивен ликвор или МРИ на 'рбетниот мозок.
2. Пациенти што не се кандидати за интензивна системска терапија базирана на високи дози Methotrexate (MTX):
 - радиотерапија на цел мозок (WBRT);
 - високи дози кортикостероиди;
 - орален Temozolomide (TMZ)**.
 - Lenalidomide*;
 - Ibrutinib*;
 - Pomalidomide**;
 - Pemetrexed**;
 - Buparlisib**.

Пациентите што се лекувани со интензивна хемотерапија базирана на високи дози Methotrexate и кај кои е постигнат задоволителен тераписки одговор (CR/PR) се советуваат лекувањето да го продолжат со консолидациона терапија во вид на:

- Радиотерапија на целиот мозок (WBRT):
 - при CR: 26–30 Gy (1,8–2,0 Gy/фракција) или 36 Gy или 24–36 Gy;
 - при PR: 40 Gy или 36–40 Gy + 9 Gy над таргетирана лезија или 24–36 Gy + радиотерапија над инволвираната регија до 45 Gy.
- Високодозна хемотерапија и автологна трансплантација на хематопоеетски матични клетки:
 - кондиционирачки протокол на база на Thiotepa (Busulfan-Thiotepa, BCNU-Thiotepa).
- Дозноинтензивна системска консолидациона хемотерапија:
 - високи дози Cytarabine и Etoposide или само Cytarabine.

Третман на релапс на болеста

- Приклучување во клиничка студија, доколку има можност.

1. Пациенти што се кандидати за интензивна системска терапија:

- доколку ремисијата по прволиниската терапија базирана на високи дози на MTX траела подолго од 2 години, повтори ја истата

- терапия;
- доколку ремисијата е пократка од 2 години, размисли за протокол базиран на ifosfamide/Etoposide и/или високодозна хемотерапија и автологна трансплантација на хематопоетски матични клетки.

2. Пациенти што не се кандидати за интензивна системска терапија:

- радиотерапија на цел мозок (WBRT);
- високи дози кортикостероиди ;
- Lenalidomide*;
- Ibrutinib*;
- Temozolomide **;
- Pomalidomide**;
- Pemetrexed**;
- Buparlisib**.

Следење на болеста

- МРИ на мозок:
 - на секои 3 месеци до 2 год;
 - на секои 6 месеци до 5 год;
 - потоа еднаш годишно, неопределено.
- За пациентите со претходна болест на 'рбетниот мозок, дополнителна радиодијагностика на 'рбетниот мозок и анализа на ликворот, ако е клинички индицирана.
- За пациентите со претходно инволвирање на окото, дополнително офталмолошко следење, ако е клинички индицирано.

Критериумите за одговор на терапија се опишани во табела бр. 29 во прилог.

Користена литература:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Central Nervous System Cancers. Version 2.2022 – September 29, 2022
2. U. Vitolo, J. F. Seymour, M. Martelli, G. Illerhaus, T. Illidge, E. Zucca, E. Campo and M. Ladetto. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v91–v102, 2016
3. T. CALIMERI , S. STEFFANONI , F. GAGLIARDI , A. CHIARA & A. J. M. FERRERI. HOW WE TREAT PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA. ESMO OPEN VOLUME6, ISSUE4, 100213, AUGUST 01,2021
4. V. De Wilde, et al. BHS guidelines for primary central nervous system lymphoma. (Belg J Hematol 2016;7(2):69-78)

ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА БУРКИТОВ ЛИМФОМ (BL)

проф. д-р Борче Георгиевски

вонр.проф. д-р Александра Пивкова Велјановска

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА, ИНЦИДЕНЦА И ПАТОГЕНЕЗА

Буркитовиот лимфом (BL) е ретка форма на Нехочкинов лимфоми (1–5 % од сите случаи) со агресивен клинички тек, кој се презентира како лимфомска и/или леукемична форма. Почест е кај младите луѓе (средна возраст до 30 години). Болеста е поврзана со EBV, HIV и хромозомските транслокации што предизвикуваат прекумерна експресија на онкогенот C-MYC. Дефинирани се три клинички форми на BL според Класификацијата на СЗО:

- **eBL**-ендемична (најчеста кај африкански деца), поврзана со EBV инфекција со типична презентација во вилица;
- **sBL**-спорадична кај постарите лица, најчесто со интраабдоминална презентација;
- **iBL**-поврзан со состојби на имунодефициенција.

BL е агресивен Б-клеточен лимфом, кој опфаќа мономорфна популација на зрели лимфоцити со средна големина. Клетките содржат кружни јадра со хроматин со едно или повеќе мали јадра. Клетките карактеристично имаат базифилна цитоплазма со вакуоли. Морфолошките варијанти се плазмацитоидни или плеоморфни. Неопластичните клетки се високопролиферативни, што се рефлектира во зголемен број митози. Имунохистохемијата и цитогенетиката играат значајна улога во дијагноза и третман на BL. Малигните Б-клетки експримираат површински имуноглобулини IgM. Клетките се позитивни за Б-клеточни маркери CD19, CD20, CD79a и PAX5. Тие се позитивни за маркерите на герминалните центри CD10 и bcl-6, но се негативни за bcl-2. Неопластичните клетки не експримираат Т-клеточни маркери и незрели маркери TdT или CD34. Постои висок пролиферативен индекс на малигните клетки – позитивитет на Ki67 приближно во 100 %.

Третманот на BL вклучува употреба на агресивна полихемотерапија со интратекална и/или системска профилакса на CNS и терапија за превенција на синдромот на туморска лиза.

ИНИЦИЈАЛНА ТЕРАПИЈА

Пациенти < 60 години со низок ризик (нормален LDH и целосна ресекција на абдоминална лезија или присуство на екстраабдоминална туморска маса < 10cm)

- R*-CODOX-M (прилагодени на возраст) 3 циклуса [II, A];
- DA-EPOCH-R* + i.t. профилакса на 21 ден, 3 циклуса со уште еден дополнителен; циклус по постигнување на CR [II, A];
- R*-Hyper-CVAD + HD-MTX + Ara-C, на 21 ден, 4 циклуси [II, A];
- може да се примени радиотерапија [IV, B].

Пациенти < 60 години, без значајни коморбидитети со висок ризик (Стадиум I и абдоминална маса или екстраабдоминална туморска маса >10 cm или Стадиум II-IV).

Кај пациенти со висок ризик и симптоми на CNS-болест, индицирано е да се започне третман со лекови што поминуваат хематоенцефална бариера (NCCN, [II A])

- R-CODOX-M /R*-IVAC, 6 циклуси (прилагодени на возраст) [II, A];
- R*-HyperCVAD, на 21 ден [II, A];
- Други препорачани протоколи: DA-EPOCH-R* + i.t. профилакса, на 21 ден, 6 циклуси [II, A]

Пациенти > 60 години и пациенти < 60 години со значајни коморбидитети: DA-EPOCH-R – минимално 3 циклуса со еден дополнителен циклус по постигнување на комплетната ремисија + i.t. и/или системска профилакса [II, A].

ВТОРОЛИНИСКА ТЕРАПИЈА

Пациенти со релапс на болест > 6 до 18 месеци по прволинискиот третман се лекуваат во рамките на клинички студии (доколку се достапни) или со алтернативни терапевтиски протоколи:

- DA-EPOCH-R*, минимум три циклуса со еден дополнителен циклус по постигнување на комплетната ремисија, на 21 ден, + BEAM + автологна трансплантација на хематопоеетски матични клетки [II, A];
- R*-ICE (со i.t. Metotrexate, ако претходно не е употребен);
- R*-RIVAC (со i.t. Metotrexate, ако претходно не е употребен).

Во одредени случаи терапевтиски опции што може да имаат клинички бенефит:

- R-GDP;
- високи дози на цитозар + R*;
- најдобра супортивна терапија;
- autoHSCT кај пациенти со CR или PR и хемосензитивен релапс [II, A];
- alloHSCT само кај поединечни случаи [II, A].

Хеморезистентен релапс

- Радиотерапија, супортивна терапија [II, A]
- Клинички студии со Everolimus (Afinitor)**, Lenalidomide (Revlimid)**, Nivolumab (Opdivo)**, Blinatumomab (Blincyto)**, Panobinostat (Farydak)**, Vorinostat (Zolinza)**, Alisertib (MLN8237)**, CAR-T клеточна терапија**

Користена литература:

1. NCCN Guidelines Version 3.2022 – Burkitt lymphoma.
2. Dozzo M, Carobolante F, Donisi PM, Scattolin A, Maino E, Sancetta R, et al. Burkitt lymphoma in adolescents and young adults: management challenges. Adolescent Health, Medicine and Therapeutics 2017; 8:11-29.
3. Dunleavy K. Approach to the Diagnosis and Treatment of Adult Burkitt's Lymphoma J Oncol Pract 2018; 11: 665-71.
4. Zayac AS. Outcomes of Burkitt lymphoma with central nervous system involvement: evidence from a large multicenter cohort study. Haematologica 2021; 106: 1932-42.

ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА НЕОПЛАЗМИ СО ПОТЕКЛО ОД ЗРЕЛИ Т ЛИМФОЦИТИ

ас. д-р Марија Попова Лабачевска

ас. д-р Лазар Чадиевски

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА ПЕРИФЕРНИ Т-КЛЕТОЧНИ ЛИМФОМИ PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMAS (PTCL)

Периферните Т-клеточни лимфоми (PTCL) претставуваат хетерогена група лимфопрлиферативни заболувања кои се развиваат поради нарушувања што настануваат кај Т-лимфоцитната популација. Сочинуваат околу 10 % од NHL.

Епидемиолошките одлики на одредените типови Т-лимфоми се:

- PTCL-not otherwise specified PTCL-NOS – 26 %;
- Angioimmunoblastic T-cell lymphoma AITL – 19 %;
- Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive 7%
- ALCL, ALK-negative (6 %);
- Enteropathy-associated T-cell lymphoma EATL, < 5 %;
- во класификацијата на СЗО, nodal PTCL со фенотип за T-follicular helper (TFH) (PTCL,TFH) и follicular T-cell lymphoma (FTCL) се дефинираат како ентитети со потекло од TFH (претходно класифицирани како PTCL-NOS).

ДИЈАГНОЗА

- Децидна патохистолошка дијагноза направена со анализа на соодветен парафински блок и пресеци направени од биоптичниот примерок. Потребно е анализата да биде направена од патолог со искуство во дијагностика на хематолошки малигни заболувања, особено во дијагноза на PTCL. Доколку биопсираниот примерок, односно патохистолошката анализа е неконклузивна, потребна е ребиопсија.
- При дијагнозата, ексцизиската или инцизиската биопсија имаат предност пред иглената биопсија на туморската маса или на лимфната жлезда. FNAB е инсуфициентна за иницијална дијагноза на пациентите со лимфом. Иако иглената биопсија не е дијагностичка метода од избор, сепак, во одредени ситуации, особено кај тешки пациенти или во случаи кога е потребна брза дијагноза, може да биде адекватна метода што може да се примени во дијагностиката и во диференцирањето на PTCL. Во одредени ситуации, кога нема достапен лимфен јазол или туморска маса за ексцизиска или инцизиска биопсија, комбинацијата од иглена биопсија и FNAB, дополнета со адекватни помошни радиодијагностички методи, може да бидат доволни за поставување дијагноза на PTCL.
- Потребна е соодветна имунохистохемиска анализа:
 - о имунохистохемскиот панел треба да ги вклучува следните маркери: CD20, CD3, CD10, BCL6, Ki-67, CD5, CD30, CD2, CD4,

- CD8, CD7, CD56, CD21, CD23, TCR β , TCR δ , PD1/CD279, ALK, TP63;
- доколку се спроведува имунофенотипизација со проточна цитометрија, потребно е да се вклучат следните маркери во анализата: kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20, CD30, CD4, CD8, CD7, CD2, TCR $\alpha\beta$, TCR $\gamma\delta$.
- FISH
- Во одредени ситуации од помош може да бидат и следните дополнителни анализи:
 - молекуларна анализа за детекција на клоналност во преуредувањето на гените за Т-клеточен рецептор (TCR) или друга метода за одредување клоналност;
 - молекуларни анализи за детекција на DUSP22 преуредување кај ALCL, ALK-. Преуредување за TP63, доколку IHH анализа е позитивна за TP63;
 - дополнителни IHH анализи, со цел диференцирање на подгрупи на PTCL во кои ќе бидат вклучени маркери за CD4+ помошнички Т-лимфоцити (CXCL13, ICOS, PD1) и маркери за цитотоксични CD8+ Т-лимфоцити (TIA-1, granzyme B, perforin);
 - изработка на серологија за инфекција со HTLV-1/2 или други методи за потврда на статусот на пациентот за инфекцијата со овој вирус. Резултатите од овие анализи може да имаат влијание врз терапијата и врз терапискиот одговор кај пациентите.

Поттипови на PTCL

- Peripheral T-cell lymphoma (PTCL), not otherwise specified (NOS) – PTCL-NOS
- Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)
- Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK - позитивен
- Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK - негативен
- Enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL)
- Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL)
- Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype (Nodal PTCL, TFH)
- Follicular T-cell lymphoma (FTCL)
- **Сите други Т-клеточни лимфоми**
 - T-cell large granular lymphocytic leukemia (T-LGLL)
 - Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL)
 - T-cell prolymphocytic leukemia
 - Extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, назален тип (ENKL)
 - Hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL)
 - Primary cutaneous ALCL

ПОТРЕБНИ АНАЛИЗИ ПРЕД ЗАПОЧНУВАЊЕ СО ЛЕКУВАЊЕТО

- Анамнеза и детален физикален преглед. Детален преглед на кожата. Палпација на лимфни јазли во регии достапни за палпација. Евалуација на Waldeyer-ов прстен, хепар, лиен, назофаринкс
- Одредување перформанс-статус
- Б-симптоми
- Крвна слика со диференцијална крвна слика
- Биопсија на коскената срцевина и анализа на аспират
- Биохемиски анализи - LDH
- ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ или КТ на граден кош, абдомен и мала карлица

- со контраст
- Пресметување на IPI
- Доколку се планира лекување со цитостатска хемотерапија што во протоколот вклучува антрациклин, потребно е да се направи ехокардиографија или MUGA
- Доколку се планира лекување со хемотерапија или радиотерапија кај пациентки во репродуктивен период, потребно е да се направи тест за бременост

Во одредени ситуации потребни се и други дијагностички метод, со цел поадекватна евалуација на пациентот.

- КТ на врат со контраст
- КТ или МРИ на глава, со контраст
- Евалуација на CNS, доколку има невролошка симптоматологија
- Биопсија на кожа
- Тестирање за HIV, HBV, HCV
- PCR за EBV
- Тестирање за целијакија кај пациентите со EATL
- Анализа за инфекција со HTLV -1/2
- Советување во однос на плодноста кај пациентките и за криопрезервација на сперма

ЛЕКУВАЊЕ (Препораките за прволиниски третман се дадени во табела бр. 30 и табела вр. 31, во прилог).

- **ALCL, ALK +**
 - о Стадиум I, II
 - ✓ Полихемотерапија, 6 циклуса, +/- локална радиотерапија, или
 - ✓ Полихемотерапија, 3-4 циклуса + локална радиотерапија
 - о Стадиум III, IV
 1. Полихемотерапија, 6 циклуса

INTERIM-реевалуација

- Да се направи реевалуација и повторно одредување на стадиумот на заболувањето по ординирани 3–4 циклуса, по можност со ¹⁸F-FDG- ПЕТ/КТ или КТ со контраст. Процена на тераписки одговор.

1. CR/PR - да се заврши со планираното лекување, односно комплетирање на циклусите со хемотерапија и со радиотерапија. Потоа нова реевалуација.

1.1 CR (Негативен ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ)

- ✓ Опсервација на пациентот со редовни контроли (анамнеза и физикален преглед) секои 3–6 месеца во текот на 2 години, потоа според клиничка индикација
- ✓ Високодозна хемотерапија и autoHSCT кај пациенти со висок IPI-ризик (табела бр. 33, прилог)
- ✓ Радиодијагностички методи – не почесто од 1 на 6 месеци во првите 2 години, потоа еднаш годишно до 5 години, или според клиничка индикација

1.2 PR (позитивен ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ) – протоколи за третман на релапсни/ рефрактерни форми на болеста

2. Без одговор/ Прогресивна болест – протоколи за третман на

P/P форми на болест

- Во однос на лекувањето на другите хистолошки ентитети: PTCL-NOS, ALCL ALK негативен, AITL, EATL, MEITL, Nodal PTCL TFH, FTCL
 1. Стадиум I-IV
 - ✓ Да се вклучи пациентот во клиничка студија
 - ✓ Полихемотерапија, 6 циклуса, +/- локална радиотерапија

INTERIM-реевалуација

- Да се направи реевалуација и повторно одредување на стадиумот на заболувањето по 3–4 циклуса, по можност со ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ или КТ со контраст. Проценка на терапевтски одговор:
 1. **CR/PR** – да се заврши со планираното лекување, односно до комплетирање на циклусите со хемотерапија и радиотерапија. По завршување, нова реевалуација:
 - 1.1 CR (Негативен ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ)**
 - ✓ Опсервација на пациентот со редовни контроли (анамнеза и физикален преглед) секои 3–6 месеца во текот на 2 години, потоа според клиничка индикација
 - ✓ Високодозна хемотерапија и autoHSCT кај пациенти со висок IPI-ризик
 - ✓ Радиодијагностички методи – не почесто од 1 на 6 месеци во првите 2 години, потоа еднаш годишно до 5 години, или според клиничка индикација
 - 1.2 PR (позитивен ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ)** – протоколи за третман на P/P болест
 2. **Без одговор/ Прогресивна болест** - протоколи за третман на P/P болест

Во текот на лекувањето на пациентите да се има предвид и потребата од спроведување профилакса на TLS.

ТРЕТМАН НА РЕЛАПСНИ/РЕФРАКТЕРНИ ФОРМИ (табела бр. 31 и табела бр. 32, Прилог).

А) Доколку планот е да се продолжи кон autoHSCT, потребно е

- ✓ да се вклучи пациентот во клиничка студија;
- ✓ да се ординира второлиниска терапија,

Натамошниот терапевтски пристап зависи од постигнатиот терапевтски одговор дефиниран со ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ или КТ:

1. **CR или PR:**
 - o клиничка студија;
 - o alloHSCT;
 - o autoHSCT
 - o Опсервација
2. **NR/ Прогресивна болест**
 - o алтернативни терапевтски пристапи
 - o клиничка студија

Б) Доколку нема намера да се продолжи кон трансплантација на ХМК, потребно е:

- да се вклучи пациентот во клиничка студија;
- да се ординира второлиниска терапија;
- да се спроведе палијативна радиотерапија;
- да се спроведе палијативна грижа

Натамошниот терапевски пристап зависи од постигнатиот терапевски одговор дефиниран со ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ или КТ.

1. **CR/PR** или одреден клинички бенефит – се продолжува со лекувањето или опсервација
2. **NR/ прогресивна болест** - алтернативни терапевски пристапи или клиничка студија.

Следење на пациентите со релапсна/рефрактерна форма на болеста

- Контролен преглед (анаменза, физикален преглед) секои 3-6 месеца во текот на 2 години, потоа според клиничка индикација.
- Радиодијагностички методи (¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ , КТ) се реализираат не почесто од 6 месеци во текот на 2 години, потоа еднаш годишно до 5 години, или според клиничка индикација.

Доколку болеста кај пациентите е дефинирана како рефрактерна, без терапевски одговор, или прогресивна, или е дијагностициран втор релапс на болеста, тогаш остануваат достапни следните терапевски пристапи:

- вклучување во клиничка студија;
- друга второлиниска терапија;
- палијативна радиотерапија;
- палијативна нега.

Користена литература:

1. Horwitz SM, Ansell S, et al. T-Cell Lymphomas, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022 Mar;20(3):285-308. doi: 10.6004/jnccn.2022.0015. PMID: 35276674.
2. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019;393:229-240.
3. Cederleuf H, Bjerregard Pedersen M, Jerkeman M, et al. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study. Br J Haematol 2017;178:739-746.
4. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. Blood 2017;130:2709-2717.

ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА АНАПЛАСТИЧЕН ЛИМФОМ НА ГОЛЕМИ КЛЕТКИ АСОЦИРАН СО ИМПЛАНТИ НА ГРАДИ (BIA-ALCL)

Дефиниција

- BIA-ALCL претставува ретка форма на ALCL, која најчесто се развива на нерамната површина на градниот имплант или, генерално гледано, кај пациенти што имаат анамнеза за некаков имплант со нерамна површина.
- Инциденцата изнесува 1/ 1000 или 1/50000, зависно од разликите во процената на ризикот, кој, пак, од своја страна, главно е во релација со разликите во текстурата на имплантите и техниката на производителот.
- Клинички најчесто се манифестираат со појава на ефузија околу имплантот и со појава на асиметрија на градата, најчесто по 1 година од имплантацијата (во просек по 7–9 години). Многу поретко, BIA-ALCL може да се манифестира со појава на туморска маса, регионална лимфаденопатија, црвенило на околната кожа и/или контрактура на капсулата.
- Кај најголем дел од пациентите BIA-ALCL се одликува со индолентен клинички тек, бавна прогресија на болеста и одлична прогноза.

Дијагноза

- Туморските клетки се CD30+, ALK-, имаат големи димензии и анапластична морфологија при цитоморфологија и се одликуваат со Т-клеточна моноклоналност.
- Патохистолошката анализа за BIA-ALCL треба да се доведе во корелација со клиничката презентација кај пациентот и позитивната анамнеза за градни импланти, со цел да се постави дефинитивна дијагноза за BIA-ALCL.
- За да се постави дијагноза со цитолошка анализа на примерок од ефузијата, потребен е доволен волумен на примерокот (минимум 50 мл). Доколку се прават претходни евакуациски аспирации на течноста, тоа може да резултира со намалување или дилуција на туморската маса, со што се отежнува дијагнозата. Токму затоа се препорачува патолошка анализа на примерок од првата аспирација.
- Можно е да бидат индицирани мултипли биопсии на капсулите на лузните со цел рана детекција на инвазивна форма на болеста и формирање туморска маса, што, од своја страна, може да има импликации за прогнозата кај пациентот.
- Понекогаш е потребна консултација со трет центар, со цел да се потврди патохистолошката дијагноза.

Општи принципи во третманот на BIA-ALCL

- Често има потреба од мултидисциплинарен пристап од тим составен од хематолог, пластичен хирург, хематопатолог, хирург со искуство во онколошки пациенти, особено кај пациентите со напредната форма на болеста.
- Имајќи ја предвид ретката појава на болеста, се препорачува

- нејзино редовно пријавување во националните регистри за рак.
- Терапискиот пристап треба да биде индивидуализиран, но сепак, генералните цели на терапијата се следните:
 - комплетна хируршка ресекција на имплантот, капсулата и асоцираната туморска маса се препорачува кај пациенти со BIA-ALCL во ран стадиум;
 - можно е да има потреба од итна или одложена реконструкција на градата со аутологно ткиво или импланти со рамни површини;
 - локалниот релапс на болеста може повторно да се третира со реексцизија и да се избегне лекување со системски терапии.

Клиничка презентација

При физикален преглед може да се нотира присуство на ефузија, зголемување на градата, асиметрија, туморска маса, улцерација.

Иницијален пристап кон пациентот

- ЕХО-преглед на дојката и ипсилатералната аксила
- Во одредени случаи МРИ на градата или ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ
 1. При присуство на ефузија – потребна е тенкоиглена биопсија – евакуација на течност локализирана околу имплантот
 2. Доколку има присутна туморска маса – потребна е биопсија
 3. Доколку ЕХО-прегледот е неконклузивен, потребно е да се направи МРИ на градата и да се направи евалуација на течноста или на туморската маса детектирана при прегледот

Патохистолошка анализа

- Потребна е цитолошка анализа и изработка на парафински блокови
- Имунохистохемија и/или проточна цитометрија во кои би била вклучена анализа за: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD30, CD45, ALK.
- Во одредени случаи, каде што е потврдено присуството на туморска маса асоцирана со имплантот на градата, потребно е да се направи негова биопсија (ексцизиска, инцизиска или иглена биопсија) со цел да се дефинира дијагнозата
 1. Доколку патохистолошкиот наод е неконклузивен, потребно е да се побара второ мислење од друга институција
 2. Доколку е негативен за лимфом, потребна е консултација со пластичен хирург
 3. Доколку патохистолошката анализа потврдува BIA-ALCL, потребно е да се продолжи со лекување на пациентот

Третман на BIA-ALCL

- Се препорачува дискусија за тераписките опции и пристапи во мултидисциплинарен тим
- Потребна е детална анамнеза и детален физикален преглед, со особено внимателно иследување на кожата
- Крвна слика
- Биохемиски анализи - LDH
- Евалуација за активна или прележана инфекција со HTLV 1/ 2

- (серологија или друг метод)
- ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ
- Ехокардиографија, доколку се планира лекување со тераписки протокол во кои се вклучени антрациклини
- Тест за бременост кај пациентки во репродуктивен период, особено доколку се планира ординирање хемотерапија или спроведување радиотерапија

Тераписки модалитети:

- Тотална капсулектомија и ексцизија на туморската маса со биопсија на суспектни лимфни јазли
- Експлантација на протезата
- Отстранување на контралатералниот имплант (кај 4,6 % од случаите лимфомот е потврден и на контралатералната града)
- Кај пациентите со преоперативна туморска маса, потребна е консултација со хирург со искуство во онколошки случаи

Комплетна ексцизија без резидуално заболување

- Контролен преглед секои 3–6 месеци во текот на 2 години, а потоа според клиничката индикација
- Радиодијагностички методи (вклучително и ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ) не почесто од 6 месеца во текот на 2 години, потоа годишно во наредни 5 години или според клиничката индикација

Некомплетна ексцизија или парцијална капсулектомија со резидуална болест +/- инволвираност на регионални лимфни јазли

- Потребна е консултација со мултидисциплинарен тим за адјувантна терапија
- Радиотерапија за локална резидуална болест +/- системска терапија, доколку има потврдена инволвираност на регионални лимфни јазли или нема можност за спроведување радиотерапија

Напредната болест (стадиум II-IV)

- Потребна е системска терапија
- Доколку се постигне CR по терапијата, понатамошниот тераписки пристап е ист како за ALCL, ALK –

TNM-класификацијата, прикажана во табела бр. 34, во прилог, не се однесува на билатералната форма на BIA-ALCL. Потребна е комплетна ексцизија на билатералните туморски маси/капсули, доколку се потврди дека станува збор за два независни случаи на BIA-ALCL. Одредувањето на стадиумот на болеста треба да се направи независно на двете страни. Во најголем број од случаите потребно е да се направи и тест за моноклоналност, со цел јасно да се дефинира дали станува збор за два различни лимфома или за метастатска депозиција на примарниот тумор.

Користена литература:

1. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30:2190-2196.
2. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2017;130:2709-2717.
3. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:229-240.

ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА Т-КЛЕТОЧНА ЛЕУКЕМИЈА НА ГОЛЕМИ ГРАНУЛИРАНИ ЛИМФОЦИТИ (Т - LGLL)

Дефиниција:

T-LGLL претставува индолентно Т-клеточно лимфопролиферативно заболување на матурни цитотоксични лимфоцити со фенотип на ефекторни мемориски клетки. Најголем број од случаите се одликуваат со индолентен неагресивен клинички тек и средно изразена до тешка автоимунa неутропенија, која може да се нотира како честа лабораториска абнормалност. Тромбоцитопенијата и анемијата се поретко застапени, но сепак, во одредени случаи може да бидат присутни, што би резултирало со бицитопенија или со панцитопенија.

Претставува ретко лимфопролиферативно заболување (2–5 % од сите хронични лимфопролиферативни заболувања) кое потекнува од зрелите Т-лимфоцити и НК-клетки.

Потврдено е сигнификантно клиничко и патофизиолошко совпаѓање со автоимуните синдроми и заболувања, па така, најголем дел од пациентите со T-LGLL истовремено се дијагностицирани и со одредено ревматолошко заболување (ревматоиден артритис, системски лупус), што укажува на фактот дека овие заболувања би имале заедничко потекло од слични имуногенетски полиморфизми. Лимфоцитозата претставена од големи гранулирани лимфоцити може да биде асоцирана и со други хронични автоимуни состојби, како Кроновата болест, Сјогреновиот синдром и псоријатичниот артритис. Затоа, понекогаш станува нејасно, особено кај пациентите со индолентен клинички тек на болеста, дали ова заболување претставува вистински малигно заболување или, едноставно, активен автоимун феномен и реакција кон хематопоетски антигени, што резултира со автоимуни цитопении.

Дијагноза

Основа за поставување на дијагнозата е присуство на LGL во периферната крв ($> 2000/\mu\text{L}$) и во коскената срцевина во период > 6 месеци. LGL се одликуваат со типични морфолошки карактеристики дефинирани со пообилна цитоплазма и проминентни азурофилни цитоплазматски гранули. Потребно е да се исклучи присуството на други заболувања, каде што присуството на LGL е дел од патолошкиот процес на состојбата (вирусни инфекции, други малигни заболувања, ревматолошки заболувања). Лесната спленоmegалија може да биде присутна како дел од патолошкиот процес, но доколку е присутно сигнификантно зголемување на слезината, тогаш вниманието треба да биде насочено кон други заболувања. Степенот на инфилтрација на коскената срцевина или на периферната крв не секогаш корелира со сериозноста на болеста или со степенот на изразеност на цитопенијата.

Испитувањето на клоналноста на TCR може да укажува на присуство на олигоклонална или моноклонална клеточна популација, но тоа не корелира со степенот на агресивност на болеста. LGLL најчесто се одликува со нормален Т-клеточен антигенски профил и постои експресија на CD2, CD3, CD8, CD57, TCR $\alpha\beta$; во најголем број од случаите, кај клетките има експресија на цитотоксични маркери TIA1, granzyme B, granzyme M. Во ретки случаи, LGLL се CD4+ $\alpha\beta$ Т клетки или $\gamma\delta$ Т-клетки (CD8+ или CD4- / CD8-).

Карактеристични генетски особини потврдени кај 30 % од LGLL се активирачките соматски мутации во STAT3 со афекција на доменот SH2; најголем број од мутациите се хетерозиготни. Може да бидат присутни и мутации STAT5B SH2.

Во диференцијалната дијагноза се вклучуваат HSTCL, агресивните форми на НК-клеточните леукемии, EBV + Т-клеточни и НК-клеточни лимфоми во детската возраст и реактивни $\gamma\delta$ Т-клеточни пролиферации.

Потребни дијагностички анализи

- Анализа на периферна размаска. Присуство на LGL, кои се одликуваат со округло јадро, обилна цитоплазма во која има присуство на изразени азурофилни гранули.
- Проточнацитометрија од периферната крв со имунофенотипизација, во која ќе бидат вклучени следните клеточни маркери за анализа: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD56, CD57, TCR $\alpha\beta$, TCR $\gamma\delta$.

Во одредени случаи, како дополнителни дијагностички методи може да биде потребно и:

- биопсија и аспирација на коскена срцевина. IHN на примерокот од коскена срцевина со панел за CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD56, CD57, TCR β , TCR γ , TIA1, perforin, granzyme B;
- мутациски анализи за STAT3 и STAT5B;
- молекуларни анализи за преуредување на гените за TCR или друг модалитет
- EBER-ISH (Epstein-Barr encoding region (EBER) in situ hybridization).

Пред да се донесе одлуката за лекување, потребна е евалуација на пациентот.

- Анамнеза и физикален преглед (органомегалија, лимфаденопатија)
- Анамнеза за автоимуно заболување (особено ревматоиден артритис или системски лупус)
- Перформанс-статус
- Комплетна крвна слика со диференцијална крвна слика
- Биохемиски анализи
- Тест за бременост кај пациентки во репродуктивен период (особено доколку се планира ординирање на хемотерапија или на радиотерапија)
- Серолошки маркери за автоимуни заболувања (RF, ANA, ESR...)
- Тестирање за HIV, HBV, HCV
- Серологија за CMV, доколку се планира терапија со alemtuzumab
- Серологија за HTLV1 или HTLV2 или други методи за процена на статусот на инфекција
- Ултразвук на абдомен
- КТ на врат, на торакс, на абдомен со контраст
- Ехокардиографија
- Разговор во однос на фертилитетот и криопрезервација на сперма

Околу 10 % од пациентите со LGLL ќе имаат клеточен фенотип за НК-клетки. Хроничната НК-клеточна лимфоцитоза е вклучена како ентитет во класификацијата на СЗО. Се третира слично на T-LGLL. Мали, клинички

несигнификантни клонови на T-LGLL може да се детектираат и кај пациенти со инсуфициенција на коскената срцевина од друга природа.

Потребно е да се исклучи реактивна LGL-лимфоцитоза. Потребно е да се повтори проточна цитометрија од периферната крв и преуредување на гените за TCR за 6 месеци кај асимптоматските пациенти или пациентите со мали клонални LGL-клеточни популации ($< 0.5 \times 10^9/L$) или при присуство на поликлонална LGL-лимфоцитоза.

Иследувањето за клоналност на TCR, самото по себе, не е доволно за поставување на дијагнозата, бидејќи сличен наод може да се добие и кај пациенти со немалигни болести. Резултатите треба да се интерпретираат заедно со клиничката слика и со резултатите од другите иследувања.

Третман

Индикација за третман

- Абсолютен неутрофилен број (ANC) $< 0,5 \times 10^9/L$
- Хемоглобин (Hb) $< 100 \text{ g/L}$ или потреба од трансфузија на еритроцити
- Тромбоцити (PLT) $< 50 \times 10^9/L$
- Присутно автоимунно заболување заедно со T-LGLL, каде што има индикација за третман (потребна е терапија за основното автоимунно заболување)
- Симптоматска спленомегалија
- Изразена Б-симптоматологија
- Пулмонална артериска хипертензија секундарна на LGLL

Доколку нема индикација за третман, се препорачува опсервација.

Доколку има индикација за третман, се започнува со прволиниска терапија.

- Клиничка студија
- Мали дози на Metotrexate +/- кортикостероиди
- Орален Cyclophosphamide +/- кортикостероиди
- Cyclosporin +/- кортикостероиди
- Во одредени случаи потребен е само третман на цитопенијата

Потребна е процена на терапевскиот одговор на 4 месеца

- **CR** – доколку се постигне корекција во хемограмот Hb $> 120 \text{ g/L}$, ANC $> 1,5 \times 10^9/L$, тромбоцити $> 150 \times 10^9/L$, лимфоцити $< 4 \times 10^9/L$, циркулирачки LGL во нормални граници ($< 0,5 \times 10^9/L$)
- **PR** – корекција на хематолошките вредности Hb $> 80 \text{ g/L}$, ANC $> 0,5 \times 10^9/L$, тромбоцити $> 50 \times 10^9/L$, без потреба од трансфузии

Доколку се постигне CR/PR:

- да се продолжи со лекувањето;
- да се продолжи со интермитентна терапија.

Доколку се потврди прогресивна болест или болест рефрактерна на сите прволиниски терапии:

- вклучување во клиничка студија;
- терапија со пурински аналози (Pentostatin*, cladribine или fludarabine);
- Alemtuzumab**, доколку е употребен како терапија претходно.

Доколку нема одговор на терапијата:

- да се продолжи со друга прволиниска терапија;
- да се започне терапија со Alemtuzumab**.

Доколку се започне терапија со Cyclophosphamide, таа треба да се ординира до 4 месеца, доколку нема одговор од терапијата, или ≤ 12 месеца, доколку се потврди PR на 4 месеци од започнување со терапијата. Причина за ваквата одлука е токсичноста на лекот врз мочниот меур, можната мутагенеза и леукемогенеза.

Користена литература:

1. Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases; Bareau B, et al. Hematologica 2010;95:1534-1541.
2. Methotrexate with or without steroids may be beneficial in patients with autoimmune disease; cyclophosphamide or cyclosporine may be used as a first- or second-line option in patients with anemia, How I treat LGL leukemia Lamy T, et al. Blood 2011;117:2764-2774.
3. Limit therapy with cyclophosphamide to 4 mo if no response and consider limiting to ≤ 12 mo if PR observed at 4 mo due to increased risk of bladder toxicity, mutagenesis, and leukemogenesis, How I treat LGL leukemia Lamy T, et al. Blood 2011;117:2764-2774).
4. Alemtuzumab in T-cell large granular lymphocytic leukaemia: interim results from a single-arm, open-label, phase 2 study; Dumitriu B, et al. Lancet Haematol 2016;3:e22-e29.

ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА Т-ПРОЛИМФОЦИТНА ЛЕУКЕМИЈА

Т-клеточната пролимфоцитна леукемија претставува ретко малигно заболување. На него отпаѓаат само 2% од сите матурни лимфоидни малигни заболувања. Најчесто пациентите манифестираат Б-симптоми, лимфаденопатија, хепатомегалија, спленомегалија и зголемен број бели крвни клетки. Инфилтрацијата на CNS е присутна во помалку од 10 %.

Дијагноза

- Цитоморфолошка анализа на периферна размаска
- Не е потребна патохистолошка анализа на биоптичен примерок од ткиво
- Проточна цитометрија на примерок од периферната крв и имунофенотипизација, во која ќе бидат вклучени следните клеточни маркери за анализа: TdT, CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD52, TCR $\alpha\beta$, TCL1
- Цитогенетски анализи (FISH или кариотип): inv(14), (q11;q32); t(14;14) (q11;q32); t(X;14) (q28;q11); трисомија 8

Во одредени случаи може да биде потребно:

- Молекуларни анализи за детекција на преуредувањето во гените за TCR
- Биопсија и аспират на коскена срцевина со IHH на примерокот од коскена срцевина во која ќе бидат вклучени следните маркери: CD1a, TdT, CD2, CD3, CD5, TCL1.

Дијагностичките критериуми се дадени во табела бр. 35 во прилог.

Пред да се донесе одлуката за лекување, потребна е евалуација на пациентот.

- Анамнеза и физикален преглед. (Детален преглед на кожата, органомегалија и периферна лимфаденопатија)
- Перформанс-статус
- Комплетна крвна слика со диференцијална крвна слика
- Биохемиски анализи - LDH
- Серологија за HTLV 1/2 или други методи за процена на статус на инфекција
- ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ и/или КТ со контраст
- Тест за бременост кај пациентки во репродуктивен период (особено доколку се планира ординирање на хемотерапија или со радиотерапија)

Во одредени случаи може да бидат потребни и следните анализи:

- Ехокардиографија – планирање терапија со антрациклини или антраценедиони
- Евалуација на коскената срцевина
- Тестирање за HIV, HBV, HCV
- серологија за CMV, доколку се планира терапија со alemtuzumab

- Ултразвук на абдомен
- Разговор во однос на фертилитетот и криопрезервација на сперма

Доколку станува збор за асимптоматски пациент, потребна е опсервација до прогресија или до појава на симптоми. Се претпоставува дека кај овие пациенти болеста е со индолентен тек и оправдан е ваквиот тераписки пристап. Доколку станува збор за симптоматска болест, потребно е да се започне со лекување на пациентот.

Прволиниска терапија

Препорачани терапии

- Вклучување во клиничка студија
- Alemtuzumab I.V.** како монотерапија

Други тераписки протоколи

- **FMC** (Fludarabine, mitoxantrone*, Cyclophosphamide), следен со Alemtuzumab IV** кај селектирани пациенти
- Alemtuzumab IV** и pentostatin** кај селектирани пациенти

Потребна е процена на терапискиот одговор. Критериумите за проценка на тераписки одговор се дадени во табела бр. 26 во прилог.

1. CR или PR - консолидација со alloHSCT

2. NR, прогресивна болест или релапс е индикација за нов тераписки пристап со:

- о клиничка студија;
- о друг хемотераписки протокол од прволиниската терапија што не е употребен.

Потребна е редовна профилакса за синдром на туморска лиза.

Користена литература:

1. Dearden CE, Khot A, Else M, et al. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukaemia: Comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route. *Blood* 2011;118:5799-5802.
2. Ravandi F, Aribi A, O'Brien S, et al. Phase II study of alemtuzumab in combination with pentostatin in patients with T-cell neoplasms. *J Clin Oncol* 2009;27:5425-5430.
3. Hopfinger G, Busch R, Pflug N, et al. Sequential chemoimmunotherapy of fludarabine, mitoxantrone, and cyclophosphamide induction followed by alemtuzumab consolidation is effective in T-cell prolymphocytic leukemia. *Cancer* 2013;119:2258-2267.
4. Kalaycio ME, Kukreja M, Woolfrey AE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for prolymphocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:543-547.

ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА АДУЛТНА Т-КЛЕТОЧНА ЛЕУКЕМИЈА/ЛИМФОМ (ATLL)

Дефиниција:

Се работи за малигно заболување на периферните Т-лимфоцити, предизвикано од HTLV-1. Асоцирано е со долг латентен период (често и неколку декади по експозиција на вирусот). Заболувањето е ретко во Северна Америка и во Европа ($\leq 2\%$), но има висока преваленца во Азија од 25 %. Инциденцата изнесува околу 0,06/100 000.

Дијагноза

За дефинирање на дијагнозата на заболувањето потребни се следните постапки и анализи:

- Комплетна крвна слика со диференцијална крвна слика и цитоморфолошка анализа на периферната размаска. Клетките типични за ATLL (клетки-цвеќе) се одликуваат со изразено полилобулирано јадро со хомоген, кондензиран хроматин, мало или отсутно јадро и агранулирана базофилна цитоплазма. Можни се и морфолошки варијации. За дијагноза е доволно присуството на $\geq 5\%$ на вакви атипични клетки во периферната крв во отсуство на други критериуми.
 - o Лимфоцитоза ($ALC > 4000 /\mu L$ кај возрасните) кај акутни и кај хронични поттипови.
 - o Проточна цитометрија на примерок од периферна крв и имунофенотипизација со анализа во која ќе бидат вклучени следните клеточни маркери: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD25, CD30, TCR $\alpha\beta$. Потребно е да се докаже присуство на $\geq 5\%$ на Т-лимфоцити со абнормален имунофенотип во периферната крв.
- Серологија за HTLV 1/2 или други методи за процена на статусот на инфекцијата.

Дополнителни анализи се:

- Биопсија на лимфен јазол (ексцизија на променет лимфен јазол), биопсија на кожата, иследување на гастроинтестиналниот тракт.
- Биопсија на коскената срцевина и анализа на примерокот:
 - o Доколку не може да се дефинира дијагнозата со анализа на периферната крв;
 - o Со цел да се исклучи инфекција (туберкулоза, хистоплазмоза, токсоплазмоза)
- Доколку се направи биопсија, потребна е ИХН анализа на примерокот, во која ќе бидат вклучени следните клеточни маркери: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD25, CD30.

Дијагностичките критериуми се прикажани во табела бр. 37 во прилог.

Пред да се донесе одлуката за лекување, потребна е евалуација на

пациентот.

- Анамнеза и физикален преглед со детален преглед на кожа
- Перформанс-статус
- Комплетна крвна слика со диференцијална крвна слика
- Биохемиски анализи - LDH
- Серологија за инфекција со *Cyromphocid*
- ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ и/или КТ со контраст
- Тест за бременост кај пациентки во репродуктивен период (особено доколку се планира ординирање хемотерапија или радиотерапија)

Во одредени случаи може да бидат потребни и следните анализи:

- Ехокардиографија, доколку се планира лекување антрациклини;
- горнодигестивна ендоскопија;
- тестирање за HIV, HBV, HCV;
- евалуација на CNS – КТ, или МРИ на глава со контраст и/или лумбална пункција кај сите пациенти со акутен поттип или поттип –лимфом, или кај пациенти со невролошки манифестации;
- разговор во однос на фертилитетот и криопрезервација на сперма.

Терапија

Поттип Хронична форма (Smoldering)

Прволиниска терапија

- Клинична студија
- Опсервација
- Протоколи за третман на примарни кожни лимфони – Mycosis Fungoides/Sezary синдром
- Zidovudun** и Interferon** – доколку нема терапевски одговор, оваа терапија треба да се прекине. Доколку има клиничко подобрување на состојбата, терапијата треба да се продолжи до постигнување на најдобриот терапевски одговор. Доколку има сериозни несакани ефекти, треба да се прекине и 2 месеца од започнувањето. Може да се употребат и пегилирани форми на Interferon alfa-2a*.

Потребна е процена на терапевскиот одговор по 2 месеца: (табела бр. 38, прилог)

- доколку има терапевски одговор – се продолжува со прволиниска терапија;
- доколку нема терапевски одговор, се продолжува со:
 - о вклучување во клиничка студија;
 - о системска терапија (според терапевски протоколи за ATLL);
 - о супортивна нега.

Поттип Акутна форма

Прволиниска терапија

- Клиничка студија
- Системска терапија (според терапевски протоколи за ATLL, табела бр. 39, во прилог)

- Zidovudine** и Interferon**

Процена на терапевски одговор по 2 месеца (табела бр. 38, прилог)

- Доколку има терапевски одговор:
 - о се продолжува со претходната терапија;
 - о да се има предвид реализацијата на alloHSCT
- Доколку нема терапевски одговор:
 - о да се вклучи во клиничка студија;
 - о супортивна нега;
 - о друга терапија што претходно не е употребена:
 - Второлиниска терапија за ATLL (табела бр. 39, во прилог)
 - Zidovudine** и interferon*.

Доколку се постигне терапевски одговор со второлиниската терапија, се продолжува со alloHSCT.

Доколку била присутна нодална форма на болеста, потребно е КТ на врат, на торакс и абдомен, со контраст или ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ . Во групата пациенти со постигнат терапевски одговор се вбројуваат пациентите со постигната CR, uncertified PR и PR.

Останат третман:

- Потребно е во текот на лекувањето да се спроведе профилакса за TLS.
- Потребна е CNS профилакса, особено за формите на лимфом.
- Потребна е антиинфективна профилакса за *Пнеумоцистис* со sulfamethoxazole/trimethoprim.
- Потребна е терапија за *Сиронџилоидес* доколку е потврдена инфекција.

Поттип лимфомска форма

Прволиниска терапија

- Вклучување во клиничка студија
- Системска терапија според терапевските протоколи за ATLL (табела бр. 39, во прилог)

Проценка на терапевскиот одговор по 2 месеца (табела бр. 38, прилог)

- Доколку има терапевски одговор:
 - о се продолжува со претходната терапија;
 - о да се има предвид alloHSCT.
- Доколку нема терапевски одговор:
 - о да се вклучи во клиничка студија;
 - о супортивна нега;
- друга терапија која не е употребена (второлиниска терапија, табела бр. 39, прилог)
 - о Доколку се постигне терапевски одговор со второлиниската терапија, потребна е интенција да се продолжи со alloHSCT.

Референци

1. Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28:4177-4183.
2. Brentuximab vedotin + CHP (cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone) Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:229-240.
3. Ratner L, Rauch D, Abel H, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy with bortezomib and raltegravir for human T-cell leukemia virus-associated adult T-cell leukemia lymphoma. *Blood Cancer J* 2016;6:e408.
4. Sharma K, Janik JE, O'Mahony D, et al. Phase II study of alemtuzumab (CAMPATH-1) in patients with HTLV-1-associated adult T-cell leukemia/ lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:35-42.
5. Ishida T, Fujiwara H, Nosaka K, et al. Multicenter phase II study of lenalidomide in relapsed or recurrent adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL-002. *J Clin Oncol* 2016;34:4086-4093.
6. Phillips AA, Fields PA, Hermine O, et al. Mogamulizumab versus investigator's choice of chemotherapy regimen in relapsed/refractory adult T-cell leukemia/lymphoma. *Haematologica* 2019;104:993-1003.

ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ХЕПАТОСПЛЕНИЧЕН Т-КЛЕТОЧЕН ЛИМФОМ (ХСТКЛ)

Дефиниција

Хепатоспленичниот лимфом е ретка агресивна Т-клеточна неоплазма, која најчесто потекнува од γ/δ Т-клеточниот рецептор експримирачки лимфоцити.

Епидемиологија

Најчесто се јавува кај адолесценти и кај млади адулти и опфаќа околу 1–2 % од сите Т/NK-клеточни лимфоми.

Дијагноза

- Задолжителни за поставување дијагноза се хистолошката обработка со имунохистохемија на трепанобиопсијата со аспирација на коскената срцевина и/или кор-биопсија на црниот дроб или спленектомија.
- Неопластичните клетки се цитотоксични Т-клетки што често се одликуваат со површинска експресија на TCR $\gamma\delta$ и го имаат следниот имунофенотип: CD2+, CD3+, CD4-, CD5-, CD8-/+, CD56+/-, TIA1+, granzyme B-. Поретко, клетките може да експримираат TCR $\alpha\beta$, кога станува збор за варијанта на ХСТКЛ.
- Типични генетски карактеристики се изохромозом 7q, трисомија 8, активирачки мутации на JAK/STAT-клеточниот сигнален пат (на пр., STAT5b, STAT3), и хроматин модифицирачки гени (на пр., SETD2, INO80, ARID1B).
- Анамнеза со физикален преглед (лимфни јазли, лиен, црн дроб, кожа, Б-симптоми).
- Процена на општиот статус и на коморбидитетите.
- Крвна слика и други лабораториски анализи.
- ^{18}F -FDG- ПЕТ/КТ scan и/или КТ со контраст.
- Ехокардиографија, ако се планира хемотерапија што содржи антрациклин.

Корисно во одредени случаи:

- КТ на врат со контраст
- КТ или МРИ со контраст
- Тестирање за HIV, HBV, HCV
- Квантификација на EBV со PCR
- Советување за стерилитет
- Серологија за HTLV-1/2

Тераписки пристап

CHOP не е соодветна терапија.

Препорачана терапија:

- Клиничка студија
- ICE протокол
- DHAP (dexamethasone, cytarabine, cisplatin)
- DHAX (Dexamethasone, Cytarabine, Oxaliplatin*)
- Hyper CVAD алтернативно со високи дози Methotrexate и Cytarabine
- IVAC (Ifosfamide, Etoposide, Cytarabine)

Останати протоколи што може да се користат во одредени ситуации:

- Alemtuzumab**+ pentostatin**
- CHOEP
- Dose-adjusted EPOCH
- Brentuximab vedotin + CHP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone) за CD30+ случаи

Целта на терапијата е пациентот да постигне комплетна ремисија или добар одговор, со цел низок туморски обрт, и да продолжи со alloHSCT, доколку има соодветен донор, во спротивно да се земе предвид високодозна хемотерапија со autoHSCT.

¹⁸ F- FDG - ПЕТ/КТ не е доволен за проценја на одговорот по завршената терапија. Одговорот кон терапија потребно е да се потврди со биопсија на коскена срцевина и кај селектирани случаи, и со биопсија на црниот дроб. Овој тип лимфом се смета за екстранодален и поради тоа Lugano-критериумите не важат за него.

Доколку пациентот не реагира на првата линија на терапија, треба да се употреби друга хемотерапија, која претходно не е примена. Пациентите со рефрактерна болест на над два прволиниски хемотераписки протоколи се третираат со протоколи од втора линија според протоколите за PTLC (табела бр. 30, прилог).

Пациентите што ќе постигнат CR/PR, треба да продолжат со alloHSCT, а оние што нема да постигнат, да продолжат со хемотерапија од втора линија која дотогаш не е примена.

Препорачани второлиниски протоколи

- Belinostat**
- Brentuximab vedotin за CD30+
- Pralatrexate**
- Romidepsin**
- Други: Alemtuzumab**; Bendamustine е; Bortezomib; Cyclophosphamide и/или etoposide; Duvelisib**; Gemcitabine; Lenalidomide; радиотерапија.
- Cladribine

Користена Литература:

1. Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
2. Foss FM, Horwitz SM, Civalero M, et al. Incidence and outcomes of rare T cell lymphomas from the T Cell Project: hepatosplenic, enteropathy associated and peripheral gamma delta T cell lymphomas. Am J Hematol 2020;95:151-155.
3. Travert M, Huang Y, de Leval L, et al. Molecular features of hepatosplenic T-cell lymphoma unravels potential novel therapeutic targets. Blood 2012;119:5795-5806.
4. Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.

ЕКСТРАНОДАЛЕН NATURAL KILLER/КЛЕТКИ ПРИРОДНИ УБИЈЦИ НК/Т-КЛЕТОЧЕН ЛИМФОМ (ENKL)

Дефиниција и епидемиологија

Екстранодалниот НК/Т-клеточен е агресивен Т-клеточен лимфом со потекло од НК-клетки или Т-лимфоцити. Најчесто се јавува на возраст од 50 до 60 години, почесто во Азија и во Јужна Америка. Асоциран е со инфекција со EBV, опфаќајќи под 2 % од сите Т-клеточни лимфоми.

Дијагноза

- **Биопсија на Ту маса (се преферира ексцизиона или инцизиона наспроти иглена биопсија) со патохистолошка анализа и ИИХ (CD2, cCD3ε, CD56, CD5, CD56, TIA1) и имунофенотипизација (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD56, TCRαβ, TCRγδ)**
- Анамнеза и физикален преглед (лимфни јазли, вклучително и Waldeyer-ов прстен, тестиси и кожа), општ статус и коморбидитети (ECOG) Б-симптоматологија.
- Крвна слика и проширени биохемиски анализи.
- Биопсија на коскена срцевина со аспирација.
- ¹⁸ FDG-ПЕТ/КТ и/или МРИ/ КТ со контраст.
- Одредување на степен на ризик според Prognostic Index of Natural Killer Lymphoma (PINK), прикажан во табела бр. 40 во прилог
- Ехокардиографија доколку се планира хемотерапија која содржи антрациклин.
- Квантификација на EBV со PCR
- Советување за стерилитет согласно возраст на пациентот.
- Корисно во одредени случаи: тестирање за HIV, HBV, HCV, серологија за HTLV-1/2.

Клинички поттипови:

1. -Екстранодален НК/Т-клеточен лимфом ENKL-назален тип
2. -Екстраназален ENKL
3. -Агресивна НК-клеточна леукемија - ANKL

Терапија

Протоколи кои се препорачуваат за прва линија терапија:

- Модифициран SMILE протокол (Dexamethasone, Methotrexate, Ifosfamide, Pegaspargase**, и Etoposide) x 4–6 циклуси за напреднат стадиум; За стадиум I, II, модифициран SMILE x 2–4 циклуси и потоа радиотерапија
- P-GEMOX (Gemcitabine, Pegaspargase**, и Oxaliplatin*)
- DDGP (Dexamethasone, Cisplatin, Gemcitabine, Pegaspargase**)
- Во одредени случаи: AspaMetDex (Pegaspargase**, Methotrexate, и Dexamethasone)

Протоколи што вклучуваат хемотерапија и радиотерапија:

- PT и 3 циклуси DeVIC (Dexamethasone, Etoposide, Ifosfamide, и Carboplatin)
- PT и 3 циклуси VIPD (Etoposide, Ifosfamide, Cisplatin, и

- Dexamethasone)
- P-GEMOX x 2 циклуси, следено со RT и потоа P-GEMOX x 2–4 циклуси.
- За пациенти кои според општиот статус и коморбидитетите не се погодни за агресивна хемотерапија, се препорачува радиотерапија.

Протоколи за лекување на рефрактерни/релапсни ENKL:

- Клиничка студија
- Pembrolizumab*
- Nivolumab**
- Brentuximab vedotin за CD30+ болест
- Pralatrexate**
- Asparaginase базиран протокол
- DHAP (Dexamethasone, Cytarabine, Cisplatin)
- DHAX (Dexamethasone, Cytarabine, oxaliplatin*)
- ESHAP (Etoposide, Methylprednisolone, Cytarabine) + platinum (Cisplatin или Oxaliplatin*)
- GDP (Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin)
- GemOx (Gemcitabine, Oxaliplatin*)
- ICE (Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide)
- Во одредени случаи: PT, Belinostat**, Romidepsin**

Пациентите со стадиум 1,2 на назален тип ENKL со комплетен одговор на прволиниска терапија се следат без терапија.

Кај пациентите со стадиум I, II на назален тип ENKL, со парцијален или без одговор на прволиниската терапија, потребна е ребиопсија и според општиот статус и коморбидитетите, протокол на лекување за рефрактерни/релапсни ENKL или супортивна терапија.

Кај пациентите со стадиум III, IV на назален или екстраназален тип ENKL стадиум I-IV, со постигнат CR на прволиниската терапија, предвид да се земе HSCT клетки (auto или allo, индивидуално).

Кај пациентите со стадиум III, IV назален или екстраназален тип ENKL, со PR на прволиниската терапија, потребна е ребиопсија. Доколку е негативна, да се продолжи со HSCT, а доколку е позитивна, да се вклучат во клиничко испитување или протокол на лекување на рефрактерни/релапсни ENKL или супортивна терапија.

Користена литература:

1. Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
2. Horwitz SM, et al. T-Cell Lymphomas, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022 Mar;20(3):285-308.
3. Au W-y, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood 2009;113:3931-3937.
4. Kim SJ, Jung HA, Chuang SS, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma involving the gastrointestinal tract: analysis of clinical features and outcomes from the Asia Lymphoma Study Group. J HematolOncol 2013;6:86.
5. Liu ZL, Bi XW, Zhang XW, et al. Characteristics, Prognostic Factors, and Survival of Patients with NK/T-Cell Lymphoma of Non-upper Aerodigestive Tract: A 17-Year Single-Center Experience. Cancer Res Treat 2019;51:1557-1567.

ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА MYCOSIS FUNGOIDES/SEZARY SYNDROME (MF/SS)

Дефиниција

Mycosis Fungoides (MF) е најчестиот примарен кутан Т-клеточен лимфом, поврзан со ретката леукемична варијанта Sezary Syndrome (SS).

Епидемиологија

Најпревалентен кутан Т-клеточен лимфом, со инциденца од 0,3-1/100.000 лица годишно. Просечна возраст на јавување е 50–60 години.

Дијагноза

Хистопатолошките наоди кај MF, дури и кај оние случаи со класични карактеристики, треба да се корелираат со клиничката слика, со цел поставување дефинитивна дијагноза.

Кожните лезии честопати се неконклузивни и поради тоа кај одредени случаи неопходни се мултипли биопсии со цел поставување дијагноза; лезиите може да се хипо- или хиперпигментирани; фоликулотропниот MF може да се презентира со фоликулоцентрични папули или нодули, или подрачја на алопеција во кој било влакнест дел од телото.

Туморските клетки обично се CD3+, CD4+, и CD8-, иако варијантите CD8+ не се ретки.

Крупноклеточната трансформација на MF се дефинира со присуство на повеќе од 25% крупни туморски клетки (можна CD30 експресија).

Основно за поставување на дијагнозата е корелација на хистолошкиот наод со клиничките и со лабораториските податоци.

- Анамнеза и физикален преглед
- Комплетна крвна слика и процена на апсолутниот лимфоцитен број
- Проширени биохемиски анализи
- Проточна цитометрија за процена и квантификација на Т-клеточна популација (се препорачува кај секој пациент со T2–4 кожна зафатеност или екстракутано зафаќање)
- Одредување на клоналност на TCR во периферни лимфоцити доколку постои сомнение за зафатеност на периферната крв
- КТ со контраст или ¹⁸F-FDG – ПЕТ/КТ
- Биопсија на суспектни кожни промени; IHH вклучува: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, CD25, CD56, TIA1, granzyme B, TCRβ, TCR ; CXCL13, индуцибилен Т-клеточен стимулатор (inducible T-cell co-stimulator (ICOS), и PD-1.
- Корисно во одредени случаи:
 - Биопсија на лимфни јазли или суспектни екстракутани места (ако биопсијата на кожата е неконклузивна). Се препорачува ексцизиска или инцизиска биопсија.
 - Серологија за HTLV-1/2.

Класификацијата и одредувањето на стадиумот на Mycosis Fungoides и Sézary Syndrome според TNMB, каде што се опфатени зафатеноста на кожата, на лимфните јазли, висцералната зафатеност и периферната крв, се прикажани во табелата бр. 41. во прилог. Клиничките стадиуми на Mycosis Fungoides и

Sézary Syndrome се прикажани во табела бр. 42 во прилог.

Терапија

Тераписки пристап кај пациенти со **IA стадиум (ограничено зафаќање на кожата под 10%)**:

- терапија насочена кон кожните промени или комбинација со системска терапија (Bexarotene, Interferon alfa, или Methotrexate); комбинирана терапија со фототерапија + Interferon или Retinoid.
- Локална терапија насочена кон кожните промени (за *лимитирано* кожно зафаќање)
 - Локална радиотерапија 8–12 Gy; 24–30 Gy за презентација со една лезија
 - Фототерапија
 - UVB (NB-UVB)
 - Топични кортикостероиди
 - Топичен nitrogen mustard
 - Топични ретиноиди (bexarotene, tazarotene)
 - Топичен Carmustine
- Локална терапија насочена кон кожните промени (за *генерализирано* кожно зафаќање)
 - Фототерапија
 - UVB NB-UVB
 - PUVA
 - Топични кортикостероиди
 - Топичен (nitrogen mustard)

*Локалната кожна терапија може да се администрира самостојно или во комбинација со други локални терапии насочени кон кожните промени.

Тераписки пристап кај пациентите **со стадиум IB, IIB**:

- локална терапија насочена кон кожните промени ± системска терапија (Bexarotene**, Brentuximab vedotin , Interferon alfa, Methotrexate, Mogamulizumab**, Romidepsin**, Vorinostat**)
- комбинирана терапија со фототерапија + interferon или ретиноид, зависно од степенот на зафатеност на телото.
- Локална радиотерапија кај стадиум IIB, со локално туморско зафаќање.

Сличен тераписки пристап се користи и кај оние со **стадиум III, со дополнителна тераписка опција – екстракорпорална фотофереза**, самостојно или во комбинација со фототерапија или интерферон ± ретиноиди.

Пациентите **со стадиум IVA1 или IVA2 на Sezary синдромот**:

- системска терапија + локална терапија насочена кон кожата
- комбинирана терапија, која вклучува екстракорпорална фотофереза, самостојно или во комбинација со фототерапија или

интеферон ± ретиноиди.

Пациентите **со стадиум IV non-sezary, или висцерална форма на болест или крупноклеточна трансформација:**

- системска терапија (Brentuximab vedotin, Gemcitabine, липозомален doxorubicin**, Pralatrexate** или Romidepsin**) ± локална радиотерапија;
- кај крупноклеточна трансформација, дополнителна опција е хемотерапијата, која се користи кај периферни Т-клеточни лимфоми.

Користена литература:

1. Horna P, Wang SA, Wolniak KL, et al. Flow cytometric evaluation of peripheral blood for suspected Sezary syndrome or mycosis fungoides: International guidelines for assay characteristics. *Cytometry B Clin Cytom* 2021;100:142-155.
2. Tsai EY, Taur A, Espinosa L, et al. Staging accuracy in mycosis fungoides and sezary syndrome using integrated positron emission tomography and computed tomography. *Arch Dermatol* 2006;142:577-584.
3. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) for patch/plaque mycosis fungoides. *Semin Dermatol* 1994;13:202-206.
4. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. *Dermatol Ther* 2003;16:299-302.
5. Piccinno R, Caccialanza M, Cuka E, Recalcati S. Localized conventional radiotherapy in the treatment of Mycosis Fungoides: our experience in 100 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1040-1044
6. Specht L, Dabaja B, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:32-39.
7. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009;113:5064-5073.

ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА БОЛЕСТА НА КАСТЕЛМАН (CASTLEMAN DISEASE, CD)

д-р Дијана Миловска

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

Дефиниција: Болеста на Кастелман (CD) е ретка болест што ги зафаќа лимфните јазли. Позната е како хиперплазија на лимфните јазли. CD се класифицира како лимфопролиферативно заболување, кое предизвикува пролиферација на лимфни клетки и поради тоа честопати се поистоветува со лимфопролиферативната неоплазма. CD може да се појави локализирано или во дисеминирана форма.

Постојат два вида:

1. уницентрична CD
2. локализирана и мултицентрична/дисеминирана CD

Клиничка слика: Уницентричниот вид многу често е асимптоматски. Доколку се појават лимфни јазли, тие се најчесто во градниот кош или во абдоменот, па симптомите најчесто се поврзани со тешкотии во дишењето, губење на телесната тежина, замор, обилно препотување и анемија.

Мултицентрична: во оваа форма засегнати се повеќе лимфни јазли и најчесто се придружени со треска, ноќно препотување, губење апетит и телесна тежина, мачнина, повраќање, анемија и хепатоспленомегалија.

Етиологија: Непозната, многу често инфекциите со херпес вирус се поврзуваат со појавата на CD, кој се поврзува со појавата на Капоши саркомот. Склоност кон појава на CD имаат и имунокомпромитирани пациенти со HIV. Просечна возраст на појава на уницентричната форма на CD е 30–40 години, додека кај мултицентричната форма 50–60 години.

Дијагноза: Физикалниот преглед е прв и основен метод со кој при палпација може да се открие периферна лимфаденопатија. Анализа на хемограм и биохемиски иследувања.

РТГ, КТ или МРИ помагаат во откривањето на дисеминираните лимфни јазли. Следен чекор е биопсија на лимфниот јазол, со која може да се потврди или да се исклучи заболувањето.

Лекување:

1. Уницентрична CD – третманот кај оваа форма најчесто е со **хируршко отстранување** на лимфниот јазол. Доколку локализацијата на лимфниот јазол е на место што е тешко достапно за екстирпација, третманот е со **радиотерапија**.

2. Третманот кај мултицентричната форма на CD е значително потежок, бидејќи заболувањето е ретко и со неспецифична симптоматологија. Хируршкиот третман не е опција за лекување. Најчесто користени

методи на лекување се оние со употреба на **кортикостероиди**. Нивната долготрајна употреба може да ја намали опасноста од инфекцијата, но од друга страна, долготрајната употреба на кортикостероиди доведува до појава на артериска хипертензија, дијабетес мелитус, остеопороза.

Хемотерапијата може да биде од корист при лекување на CD, бидејќи кај некои пациенти се постигнува ремисија (протоколи: Rituximab + CHOP, CVAD, CVP). Доколку пациентот не е кандидат за агресивна хемотерапија, може да се третира само со **имунотерапија со Rituximab**. Антивирусните лекови најчесто ја инхибираат активноста на HHV8. За таа цел се употребуваат виростатици, кои се достапни и на нашата клиника: Gancyclovir, Valgancyclovir. По завршување на третманот потребно е да се направи реевалуација и доколку има одговор на терапијата, потребно е пациентот да се следи со посебен осврт на **ТАФРО-синдромот**:

- тромбоцитопенија;
- анасарка;
- треска;
- бубрежна дисфункција;
- органомегалија.

Лекување на Релапсна/рефрактерна Р/Р болест. Во зависност од општата состојба на пациентот, постојат две опции:

- асимптоматска болест без органска инсуфициенција – се употребува Rituximab + хемотераписки модалитети што не се користени претходно;
- Фулминантна болест со органска инсуфициенција – опции за третман се: Монотерапија со Etoposide, Vinblastine, Doxorubicin.

Доколку има **прогресија на основното заболување**, индицирана е ребиопсија за да се исклучи трансформација во DLBCL. Доколку се потврди CD, се употребува комбинација од Rituximab + Bortezomib; Rituximab + Thalidomide, Rituximab + Lenalidomide. AutoHSCT доаѓа предвид ако со некој од тераписките модалитети се постигне позитивен одговор во лекувањето.

Компликации: Појавата на CD доведува до зголемен ризик за појава на лимфом, Капоши-сарком, откажување на повеќе органи како резултат на тешки инфекции, кои може да завршат фатално.

Користена литература:

1. Abramson JS. Diagnosis and Management of Castleman Disease. J Natl Compr Canc Netw. 2019 Nov;17(11.5):1417-1419.
2. Lomas OC, Streetly M, Pratt G, Cavet J, Royston D, Schey S, Ramasamy K; British Society for Haematology (BSH) Committee. The management of Castleman disease. Br J Haematol. 2021 Nov;195(3):328-337.

ИНДИКАЦИИ ЗА ТРАНСПЛАНТАЦИЈА НА ХЕМАТОПОЕТСКИ МАТИЧНИ КЛЕТКИ КАЈ ХРОНИЧНИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНИ ЗАБОЛУВАЊА (ЛИМФОМИ И ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕУКЕМИЈА)

проф. д-р Борче Георгиевски

вонр. проф. д-р Александра Пивкова Велјановска

ас. д-р Лазар Чадиевски

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА И ИНЦИДЕНЦА

Трансплантацијата на хематопоетски матични клетки (HSCT) е терапевска процедура при која хематопоетските матични клетки (HSC) од пациентот се заменуваат со клетки од друг здрав донор (алогена сродна, алогена несродна и делумно идентична HSCT) или од самиот пациент (автологна HSCT). При трансплантациските процедури настанува репопулација на хематопоетскиот систем на пациентот.

Автологната HSCT е стандарден терапевски пристап за пациентите со лимфом што имаат хемосензитивен релапс, како второлиниска терапевска опција по постигнувањето на втората комплетна ремисија (CR2). Концептот се состои во апликација на високодозна хемотерапија и кондиционирачки протокол BEAM, со инфузија на автологни HSC.

Кај пациентите со малигни лимфومي со хеморезистентен релапс, високодозната хемотерапија и автологната HSCT овозможуваат постигнување CR кај помалку од 30 % од пациентите.

Во прволиниски третман, како тип консолидација на постигнатата ремисија, автологната HSCT се применува кај MCL и се смета за стандарден терапевски пристап на агресивни Б-клеточни лимфومي според терапевскиот одговор на ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ, т.н. „водени стратегии“ на третман, т. е. во присуство на ¹⁸F- FDG - ПЕТ/КТ -позитивност по почетната терапија.

Алогената HSCT претставува единствен потенцијално куративен метод на лекување и се користи при:

- релапс по автологна HSCT во случај на претходно постигната целосна или делумна ремисија, т. е. постигнување контрола на болеста (CR/PR)
- кај пациенти кај кои не е возможно да се спроведе третман со употреба на терапија со високодозна хемотерапија и автологна HSCT поради неможноста да се соберат доволен број матични клетки („лоши мобилизатори“);
- потребата за имунолошки ефект на графтот против лимфом, т. е. „графт наспроти лимфом“ (GVL), во смисла на постигнување контрола над резидуалната болест.

Трансплантација како третман на индолентни нехочкинови лимфоми

Фоликуларен лимфом (FL)

Индикации за трансплантација на HSC се:

1. пациенти со ран релапс на FL;
2. трансформација на FL во агресивен лимфом по индуциската терапија;
3. мултипни релапси на FL.

Автологна HSCT кај пациенти со FL

- Нетреба да се користи во првата линија на терапија за консолидација на постигнатата ремисија (CR1).
- Се користи при секундарна ремисија по релапс на болеста (CR2).
- По автологна HSCT, петгодишен период до прогресија на болеста (PFS) се постигнува кај околу 50 % од пациентите.
- Нема јасно докажани ставови за предностите на т.н прочистување (purging), т. е. отстранување на клетките на лимфомот при трансплантацијата.
- Се препорачува терапија на одржување со Rituximab со четири циклуси по автологна HSCT.

Алогена трансплантација на ХМК кај пациенти со FL

- Пациенти со релапс на FL по автологна HSCT.
- Се применува кондиционирање со хемотераписки протоколи со намален интензитет (RIC) кај пациенти > 50-годишна возраст и пациенти со придружни коморбидитети.
- Кај пациенти што се на возраст од <50 години се применува поинтензивен режим на кондиционирање (миелоаблативен – MAC).

Трансплантација како третман на агресивни малигни лимфоми

Дифузен крупноклеточен Б-лимфом (DLBCL)

Автологна HSCT за третман на пациенти со DLBCL

- Во „ерата на Rituximab“, стандардниот метод на лекување е само за хемосензитивен релапс на болеста, т. е. кога се постигнува $\geq$ CR2 (ниво на докази I).
- Не се препорачува како терапија за консолидација на CR1, како и кај рефрактерна болест (ниско ниво на препораки и докази).
- Не се препорачува консолидација со Rituximab по автологна HSCT.

Алогена HSCT за третман на пациенти со DLBCL

- рефрактерна болест, при што алогената HSCT е единствен куративен метод на лекување;
- релапс по автологна HSCT по постигнување на повторна контрола на болеста;
- пациенти со ран релапс (<12 месеци) по почетната т.е., проволиниска терапија

Мантл-клеточен лимфом (MCL)

Автологна HSCT за третман на пациенти со MCL

- Стандардот на третман за MCL во првата линија на терапија е консолидација на CR1 кај пациенти што се подобни за трансплантација (во контекст на возраст < 65–70 и без значајни коморбидитети).
- По автологна HSCT се препорачува терапија на одржување со Rituximab од 2 месеци до 3 години, бидејќи го продолжува PFS*.
- Втора автологна HSCT не се препорачува кај пациенти што немале поволен терапевтски одговор по првата трансплантација.

*off label

Алогена TXMK за третман на пациенти со MCL

- За третман на релапс по автологна HSCT.

Буркит лимфом (BL)

Автологна HSCT за третман на пациенти со BL

- Ретко се користи за третман на BL.
- Опционално, може да се спроведе за да се оптимизира ремисијата кај пациенти со несоодветен терапевтски одговор (PR, стабилна болест), т. е. каде што не е постигната CR.
- Како премостување до алогена HSCT.
- По постигнување секундарна ремисија (CR2), со цел да се консолидира.
- *Забелешка:* Кај пациентите со BL потешко е да се изврши успешна мобилизација и колекција на HSC поради интензивните терапевтски режими во прва линија на третман.

Алогена HSCT за третман на пациенти со БЛ

- Се спроведува опционално, кога ќе се постигне $CR \geq 2$.
- Предност има сроден донатор.
- Кондиционирање пред трансплантацијата е претежно со редуциран интензитет.
- Смртноста поврзана со трансплантацијата (TRM) во првата година по алогена HSCT е 30 %.

Лимфобластен лимфом

Автологна HSCT за третман на пациенти со Лимфобластен лимфом

- Во CR1, го продолжува PFS без ефект врз времетраењето на OS.
- Стапката на релапс по автологна HSCT е 56 %.

Алогена HSCT за третман на пациенти со ЛБЛ

- Не е стандардна терапевска опција.
- Има помала стапка на релапс, но повисок TRM во споредба со автологната HSCT.

- Петгодишната стапка на релапс е 34 %, без разлика во OS по 1 и 5 години меѓу автологна и алогена HSCT.

Периферен Т-клеточен лимфом (PTCL)

Автологна HSCT за третман на пациенти со PTCL

- Не е стандарден метод за CR1 консолидација, опционален ако IPI > 1.
- Индициран кога се постигнува $\geq$ CR2.
- Тригодишната релапсна стапка по автологна HSCT е 40–50 %.

Алогена HSCT за третман на пациенти со PTCL

- Индициран кај релапс по автологна HSCT.
- Факултативен метод на третман кога се постигнува $\geq$ CR2.
- Тригодишната релапсна стапка по алогена HSCT е 20–40 %.
- TRM во првата година по алогена HSCT е 20–25 %.

NHL поврзани со HIV

Автологна HSCT за третман на пациенти со NHL поврзани со HIV

- Индицирана кога се постигнува $\geq$ CR2, како и кај ист тип лимфом без HIV инфекција.
- Морталитетот во првата година по автологната HSCT е 5–7 %.
- Тригодишната релапсна стапка по автологната HSCT е 30–40 %.

Алогена HSCT за третман на пациенти со NHL поврзани со HIV

- Многу ограничено искуство и без дефинитивна препорака.

Трансплантација кај Хочкиновиот лимфом (HL)

Класичен Хочкинов лимфом (cHL)

Автологна HSCT за третман на пациенти со cHL

- Стандардна терапевска опција за третман на хемосензитивен релапс на болеста, т. е. постигнување $\geq$ CR2 (ниво на докази I).
- Кај рефрактерната болест, тоа е метод од избор (ниво на докази II).
- По постигнување на CR1, не се препорачува (ниво на докази I).
- Консолидацијата со Brentuximab Vedotin (AdcetrisR)* по автологна HSCT е одобрен терапевтски пристап кај пациентите со cHL што имаат висок ризик за релапс или прогресија на болеста по автологна HSCT.

Резултати од третманот со автологна HSCT кај пациенти со cHL според статусот на заболувањето

Статус на болест пред автологната HSCT	NRM (%)	5-год OS (%)	5-год PFS (%)
Хемосензитивна болест	0–18	75	50
Примарно рефрактерна болест	0–18	30–36	15–3

Тандем-автологна HSCT за третман на пациенти со cHL

- Кај пациенти со фактори на ризик (резистентна болест $\geq$ фактори на ризик при првиот релапс: време до релапс < 12 месеци, III или IV, релапс во претходно озрачени региони).
- По тандем-автологна HSCT, петгодишниот NRM е 0–5%, петгодишниот OS е 54–84%, а петгодишниот PFS е 49–55%.
- Стратегија за третман, приспособена ^{18}F -FDG-ПЕТ/КТ со употреба на Brentuximab Vedotin* и PD-L1-инхибитори*, ќе ја рedefинира улогата на тандем-автологната HSCT за третман на пациентите со cHL

Алогена HSCT за третман на пациенти со cHL

- Куративна терапевтска стратегија за пациенти со cHL што имаат релапс по autoHSCT.
- Користењето хаплоидентичен донор на трансплантација на пациенти со рецидивираан хемосензитивен cHL е подобра опција од сроден идентичен донор, бидејќи може да индуцира посилен GvL и да овозможи подобар PFS.

Тераписки опции за третман на пациенти со cHL при релапс по автологна HSCT

Brentuximab vedotin*

- CSO 75 %, CR 34 % PFS 5,6 месеци

Nivolumab*

- Релапс на cHL по autoHSCT и терапија со Brentuximab Vedotin
- CSO 69 %, CR 16 %; 1 година OS 92 %, PFS 12–18 месеци

Pembrolizumab*

- Релапс на cHL по autoHSCT
- CSO 69 %, CR 22 %; 6 месечен PFS 72 %

Gemcitabine- базирани протоколи

- CSO 69–86%, EFS 10 %

Bendamustine

- CSO 53–78 %, CR 29–33 %

Lenalidomid*: CSO 19 %

Хистон деацетилазни инхибитори **

- CSO 4–74 %, CR 0–4 %; 1-годишен OS 78 %

Everolimus: CSO 47 %**

Втора автологна HSCT

- NRM 15 %, петгодишен OS, PFS 30 %

Алогена TXMK

Хронична лимфоцитна леукемија (CLL)

CLL е ретка индикација за alloHSCT поради индолентниот тек на заболувањето, како и можноста за примена на различни терапевтски модалитети на комбинирана имунохемотерапија, ВТК инхибитор - Ibrutinib, PI3-киназа, BCL-2 инхибитори, Venetoclax и др.

Автологна HSCT за третман на пациенти со CLL не се применува

Терапијата на CLL се стратифицира според присуство на генотипот TP53.

Индикација за алогена ТХМК во третман на CLL:

- високоризичен CLL по неуспех на терапијата со инхибитор на сигналната патека;
- CLL во комбинација со MDS „поврзан со терапијата“;
- *Richter*- трансформација.

Пациентите во ремисија пред alloHSCT имаат помала стапка на релапс.

Кондиционирање

- Немиелоаблативни или RIC со алкилирачки цитостатици.
- Интензивирање ако има поврзана MDS или *Richter*- трансформација.

Мониторинг на минималната резидуална болест:

- проточна цитометрија /PCR;
- рано прекинување на имуносупресивна терапија со или без донаторска лимфоцитна инфузија (DLI), особено кај пациенти без GvHD, но со болест, може да предизвика CR;
- терапевтски одговор по alloHSCT, двегодишен и петгодишен NRM, 30 % и 36 % двегодишен и десетгодишен EFS, 49 % и 28 %;
- двегодишен и десетгодишен OC, 62 % и 35 %.

Рецидив на CLL по алогена HSCT

- Може успешно да се лекува.

*Ibrutinib е терапевтска опција за пациенти што претходно не стекнале отпорност на овој лек.

Користена литература:

1. Robinson S. Follicular lymphoma. In The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies 2019. Eds. Enric Carreras E, Dufour C, Mohty M and Kröger N. 2019; p 610-26.
2. Schmitz N. Stelljes M, and Bazarbachi A. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. In The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies 2019. Eds. Enric Carreras E, Dufour C, Mohty M and Kröger N. 2019; p 521-9.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-cell lymphomas. V3.2020.
4. Dietrich S. Mantle cell lymphoma. In The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies 2019. Eds. Enric Carreras E, Dufour C, Mohty M and Kröger N. 2019; p 643-5.
5. Hübel K. and Montoto S. Other T- and B-Aggressive Lymphomas and Lymphomas Associated with HIV. In The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies 2019. Eds. Enric Carreras E, Dufour C, Mohty M and Kröger N. 2019; p 647-51.
6. Associated with HIV. In The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies 2019. Eds. Enric Carreras E, Dufour C, Mohty M and Kröger N. 2019; p 647-51.

7. Sureda A and Martínez C. Classical Hodgkin's Lymphoma. In The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies 2019. Eds. Enric Carreras E, Dufour C, Mohty M and Kröger N. 2019; p 653-62.
8. Schetelig J and Dreger P. Chronic Lymphocytic Leukemia. In The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies 2019. Eds. Enric Carreras E, Dufour C, Mohty M and Kröger N. 2019; p 616-21.
9. Snowden, J.A., Sánchez-Ortega, I., Corbacioglu, S. *et al.* Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01691-w>

ПРОЦЕНКА НА КЛИНИЧКИ ОДГОВОР И СЛЕДЕЊЕ НА ПАЦИЕНТИ СО ЛИМФОМ

н. вонр. проф. д-р Сања Трајкова

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

ЗА ВРЕМЕ НА ЛЕКУВАЊЕТО

За време на третманот се препорачуваат истите дијагностички процедури како и по завршувањето на третманот. Процената се врши по 3–4 циклуси на хемотерапија.

¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ не се препорачува рутински, освен кај:

- ✓ Хочкинов лимфом по завршувањето на втор циклус на хемотерапија
- ✓ DLBCL кај пациентите што имале IPI = 0, по аплицирани 3 циклуса на R-CHOP протокол (кај другите пациенти не постои консензус за „interim“ ¹⁸F- FDG - ПЕТ/КТ scan по 3 циклуса).

ПО ЗАВРШУВАЊЕ НА ЛЕКУВАЊЕТО

По завршувањето на третманот на лимфомот, потребни се дијагностички процедури за да се процени терапевтскиот одговор. Одговорот на третманот се оценува како:

- ✓ комплетна ремисија (CR);
- ✓ делумна ремисија (PR);
- ✓ стабилна болест (SD);
- ✓ прогресивна болест (PD).

Првенствено врз основа на наодите на КТ или на ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ, кај некои индолентни лимфопролиферативни заболувања што не покажуваат прифат на FDG се препорачува КТ, а ¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ не е индициран за проценка на одговор (Табели бр. 11, 12 и 13 , додаток).

Следниве постапки се препорачуваат за да се процени терапевтскиот одговор.

Стандардни тестови за сите поттипови NHL и Хочкинов лимфом:

- ✓ анамнестички податоци;
- ✓ физички наод;
- ✓ процена на општата состојба на пациентот;
- ✓ лабораториски анализи:
 - комплетна крвна слика со диференцијална формула;
 - широки биохемиски анализа на крвта: електролити, уреа, креатинин, урична киселина, вкупен и директен билирубин, трансаминази, алкална фосфатаза, LDH, CRP, вкупни протеини, албумини, серумски имуноглобулини, $\beta 2$ микроглобулин
 - тестови за хемостаза - РТ, РТТ, ТТ, фибриноген;

- ✓ КТ на вратот, градниот кош, абдоменот и малата карлица*;
 - На 3 недели по завршувањето на хемотерапијата;
 - 3 месеци по завршувањето на терапијата за консолидација, ако е применета
 - порано, ако е индицирано од клинички причини;
- ✓ **Патохистолошка анализа на биопсија на коскената срцевина** во случај на докажана инфилтрација на коскената срцевина при презентација на болеста*.

Дополнителни студии препорачани за одредени поттипови NHL и Хочкинов лимфом:

- ✓ Ехокардиографија (сите типови лимфом третирани со антрациклин или при клиничка индикација);
- ✓ Ендоскопски прегледи (во случај на докажана инфилтрација при презентација на болеста);
- ✓ Лабораториски тестови:
 - Цитолошка и биохемиска анализа на цереброспиналната течност (во случаи кога не потврдена нормализацијата на наодите при примена на интратекална терапија);
 - електрофореза и имунофиксација на серумски и уринарни протеини (лимфоплазмоцитен NHL, други поттипови NHL и Хочкинов лимфом, доколку постоеле парапротеини);
 - хаптоглобин, тестови за ладни аглутинини и криоглобулин (во случај на првично потврдени патолошки резултати на овие параметри);
- ✓ Радиодијагностички прегледи:
 - е КТ, МРИ, РТГ, ултразвучни прегледи на целни региони (во случај на зафаќање на екстрадодални локализации (CNS, аднекси на окото, коските, градите итн.).
 - Препорачано, но не е потребно – PET /CT-преглед. Кај сите пациенти со лимфоми што врзуваат ¹⁸F-FDG, доколку врз основа на наодите на КТ не е можно точно да се одреди каков терапевтски одговор е постигнат, а тоа е неопходно за да се дефинира понатамошен оптимален пристап:
 - најмалку 3 недели по завршувањето на хемотерапија и администрација на G-CSF, и оптимално по 6–8 недели;
 - минимум 12 недели по завршувањето на терапијата со зрачење.

СЛЕДЕЊЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ ПО ЗАВРШУВАЊЕ НА ЛЕКУВАЊЕТО

Позавршувањето на терапијата и поевалуацијата, неопходно е дополнително следење на пациентот. Современиот пристап подразбира ограничување на радиодијагностика, со цел да се намали изложеноста на радијација. Пациентите што не постигнале CR или имале високоризична болест со неповолен исход, може да имаат потреба од почести прегледи и од дополнителни тестови. За време на следењето, покрај можното повторување, неопходно е да се земе предвид и можниот развој на секундарен малигнитет или на доцни несакани ефекти од третманот.

Процедури што треба да се извршат, кои, исто така, укажуваат на времето по завршување на терапијата во месеци (М) кај: DLBCL, HGBL, PMLBCL, PCNSL, Буркитов лимфом, агресивен MCL, Хочкинов лимфом:

- ✓ анамнестички податоци (М3, М6, М9, М12, М18, М24, М30, М36, М42 – дополнително само за Хочкинов лимфом, М48, потоа еднаш годишно);
- ✓ физикален преглед (М3, М6, М9, М12, М18, М24, М30, М36, М42 – дополнително само за Хочкинов лимфом, М48, потоа еднаш годишно);
- ✓ процена на општата состојба на пациентот (М3, М6, М9, М12, М18, М24, М30, М36, М42 – дополнително само за Хочкинов лимфом, М48, потоа еднаш годишно);
- ✓ Лабораториски анализи (М3, М6, М9, М12, М18, М24, М30, М36, М42 – дополнително само за Хочкинов лимфом, М48, потоа еднаш годишно);
- ✓ Процена на тиреоидна функција еднаш годишно кај пациенти со озрачена област на врат

Препорачано, но не е задолжително (М6, М12, М24):

- рендген на белите дробови;
- ултразвучни прегледи;
- КТ-скенови;
- МРИ-прегледи (PCNSL).
- Ендоскопски прегледи – во случај на докажана инфилтрација при презентација на болеста (М6, М12, М18, М24, потоа еднаш годишно).

Фоликуларен лимфом, индолентен MCL, MZL:

- ✓ анамнестички податоци, физикален преглед и процена на општа состојба на пациентот (М3, М6, М9, М12, М15, М18, М21, М24, М30, М36, М42, М48, М54, М60, потоа еднаш годишно);
- ✓ лабораториски анализи (М3, М6, М9, М12, М15, М18, М21, М24, М30, М36, М42, М48, М54, М60, потоа еднаш годишно);
- ✓ Процена на тиреоидна функција еднаш годишно кај пациенти со озрачена област на врат
- ✓ Рендген на белите дробови (М6, М12, М18, М24, М36, М48, М60).
- ✓ УЗ-прегледи (М6, М12, М18, М24, М36, М48, М60).
- ✓ КТ-скенови се препорачуваат, но не се потребни.
- ✓ Ендоскопски прегледи – во случај на докажана инфилтрација при презентација на болеста (М6, М12, М18, М24, потоа еднаш годишно).

Забелешка: * Не е потребно ако се планира PET/ CT-процена по завршувањето на третманот.

Користена литература:

1. Younes A, m Hiden P., Coiffier B. et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017) Ann Oncol. 2017. 28:1436- 1447.
2. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF. Et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non- Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014; 32: 3059-3068.
3. National Comprehensive Cancer Network. B-cell Lymphomas (Version 5. 2021). <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>.
4. National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin Lymphoma (Version4, 2021). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf.

Табела бр. 1. Петта ревидирана класификација на хематолимфоидните тумори на Светската Здравствена Организација од 2022 година – Б-клеточни лимфоидни пролиферации и лимфоми

1. Тумороидни лезии со Б-клеточна преминација
 - Реактивна пролиферација од Б-лимфоцити која имитира лимфом
 - IgG4- асоцирана болест
 - Болест на Кастрелман – уницентричен тип
 - Болест на Кастрелман – мултицентричен тип
 - Болест на Кастрелман – KSHV/ HHV8- асоциран тип
2. Неоплазми од Б-клеточен прекурзор Б-клеточни лимфобластни леукемии/ лимфоми
 - Б-клеточна лимфобластна леукемија/лимфом (B-ALL) поинаку неспецифицирана (NOS)
 - B-ALL со висока хипердиплоидија
 - B-ALL со хиподиплоидија
 - B-ALL со iAMP21
 - B-ALL со BCR::ABL1 фузија
 - B-ALL со BCR::ABL1- налик карактеристики
 - B-ALL со KMT2A преуредување
 - B-ALL со EV6::RUNX1 фузија
 - B-ALL со EV6::RUNX1- налик карактеристики
 - B-ALL со TCF3::PBX1 фузија
 - B-ALL со IGH::IL3 фузија
 - B-ALL со TCF3::HLF фузија
 - B-ALL со други дефинирани генетски абнормалности
3. Неоплазми со потекло од зрели Б-лимфоцити
 - 3.1 Пренеопластични и неопластични пролиферации од мали лимфоцити**
 - Моноклонална Б клеточна лимфоцитоза (MBL)
 - Хронична лимфоцитна леукемија / лимфом на мали лимфоцити (CLL/ SLL)
 - 3.2 Спленични Б-клеточни лимфоми и леукемии**
 - Леукемија на влакнести клетки (HCL)
 - Спленичен лимфом од маргинална зона

- Спленичен Б- лимфом со проминентни јадренца
- Спленичен лимфом со дифузна инфилтрација на црвената пулпа со мали Б лимфоцити

3.3 Лимфоплазмоцитен лимфом/ Макроглобулинемија Waldenström

3.4 Лимфоми од маргиналната зона

- Екстранодален лимфом на лимфоидното ткиво од маргиналната зона поврзано со мукозата (MALT)
- Примарен кутан лимфом од маргиналната зона
- Нодален лимфом од маргиналната зона
- Педијатриски подтип

3.5 Фоликуларни лимфоми

- In situ фоликуларен лимфом
- Фоликуларен лимфом, NOS
- Дуоденален подтип на фоликуларен лимфом
- Педијатриски подтип на фоликуларен лимфом

3.6 Примарен лимфом од кутан фоликул

3.7 Mantle-клеточен лимфом (MCL)

- In situ Mantle-клеточен лимфом
- Mantle-клеточен лимфом, NOS
- Леукемичен екстранодален тип

3.8 Трансформација на индолентни Б-клеточни лимфоми

3.9 Дифузен крупно клеточен Б-лимфом (DLBCL)

- DLBCL, NOS
- Крупно клеточен Б- лимфом богат со Т-клетки/ хистиоцити
- Високо агресивен крупно клеточен Б-лимфом со присутни MYC и BCL2 и/или BCL6 преуредувања
- ALK+ крупно клеточен Б-лимфом
- Крупно клеточен Б-лимфом со IRF4 транслокација
- Високо агресивен Б-лимфом со 11q преуредување
- Лимфоматоидна грануломатоза
- Крупно клеточен Б-лимфом, асоциран со Epstein-Barr Virus (EBV), поинаку неспецифициран (NOS)
- DLBCL асоциран со хронично воспаление

- DLBCL асоциран со фибрин
- DLBCL асоциран со преоптоварување со течност
- Плазмобластичен лимфом
- DLBCL на „имуно-привилегирани“ органи (CNS, тестис, витреално тело)
- Примарен кожен крупно клеточен лимфом на нога
- Интраваскуларен крупно клеточен Б-лимфом
- Примарен медијастинален крупно клеточен Б- лимфом
- Медијастинален лимфом од сива зона
- Високо агресивен Б-клеточен лимфом, NOS

- Имуноглобулин-асоцирана амилоидоза
- Болест на депозиција на парапротеин

5.4 Плазма клеточни неоплазми

- Плазмоцитом
- Мултипен миелом
- Неоплазми асоцирани со паранеопластичен синдром (PO-EMS, TEMPI, AESOP)

3.10 Буркитов Лимфом

3.11 KSHV/HHV8- асоцирани Б-клеточни лимфоидни пролиферации и лимфоми

- Примарен ефузионен лимфом
- KSHV/HHV8+ DLBCL
- KSHV/HHV8+ герминотропна лимфопролиферација

3.12 Лимфоидни пролиферации/лимфоми асоцирани со имунодефициенција и дисрегулација

- Лимфоидна хиперплазија
- Полиморфна Б-лимфопролиферација
- EBV+ мукокутан улцер
- Лимфоми
- Вродени грешки во имунитетот

4. Хоџкинов лимфом

- Класична болест
- Нодуларна лимфоцитна преминација

5. Плазма клеточни неоплазми и болести со парапротеини

5.1 Моноклонална гамопатија (MG)

- IgM- MG од неодредено значење
- Не-IgM - MG од неодредено значење
- Болест на ладни аглутинини
- MG со ренално зафаќање

5.2 Болести на тешки ланци (алфа, гама, ми)

5.3 Болести асоцирани со депозиција на парапротеин

Табела бр. 2. Петта ревидирана класификација на хематолимфоидните тумори на Светската Здравствена Организација од 2022 година – Т-клеточни и НК-лимфоидни пролиферации и лимфоми

1. Тумороидни лезии со **Т-клеточна преминација**
 - Болеста на Kikuchi-Fujimoto
 - Индолентна Т-лимфобластична пролиферација
 - Автоимун лимфопролиферативен синдром
2. **Неоплазми од Т-клеточен прекурзор Т-клеточни лимфобластни леукемии/лимфоми**
 - Т-клеточна лимфобластна леукемија/лимфом (T-ALL), NOS
 - Лимфобластна леукемија/лимфом од ран Т-клеточен прекурзор (*Early T-cell Precursor* (ETP) - T-ALL)
3. **Неоплазми со потекло од зрели Т-лимфоцити и зрели НК-лимфоцити**
 - 3.1 Леукемии од зрели Т-лимфоцити или НК-лимфоцити**
 - Т-пролимфоцитна леукемија
 - Т-крупноклеточна грануларна лимфоцитна леукемија
 - НК-крупноклеточна грануларна лимфоцитна леукемија
 - Адултен тип на Т-клеточен лимфом/леукемија
 - Sezary Syndroma
 - Агресивна НК-клеточна леукемија
 - 3.2 Примарни кутани Т-клеточни лимфоми**
 - Примарен кутан CD4+ Т-клеточен лимфопролиферативен синдром од мали или средни лимфоцити
 - Примарен кутан CD8+ Т-клеточен лимфопролиферативен синдром
 - Mycosis fungoides
 - Примарен кутан CD30+ Т-клеточен лимфопролиферативен синдром – лимфоидна папулоза
 - Примарен кутан CD30+ Т-клеточен лимфопролиферативен синдром – примарен кутан анапластичен крупно клеточен лимфом
 - Субкутан Т-клеточен лимфом налик паникулитис
 - Примарен кутан gamma/delta Т-клеточен лимфом
 - Примарен кутан CD8+ агресивен епидермотрофен цитотоксичен Т-клеточен лимфом

- Примарен кутан Т-клеточен лимфом, NOS

3.3 Интестинални Т-клеточни и НК-клеточни лимфоидни пролиферации и лимфоми

- Индолентен Т-клеточен лимфом на гастроинтестиналниот тракт
- Индолентна НК-клеточна лимфодина пролиферација на гастроинтестиналниот тракт
- Т-клеточен лимфом асоциран со ентеропатија
- Мономорфен епителотрофичен интестинален Т-клеточен лимфом
- Интестинален Т-клеточен лимфом, NOS

3.4 Хепатоспленичен Т-клеточен лимфом

3.5 Анапластичен крупно клеточен лимфом

- ALK + анапластичен крупно клеточен лимфом
- ALK – анапластичен крупно клеточен лимфом
- Анапластичен крупно клеточен лимфом асоциран со имплант на дојки

3.6 Нодален Т-клеточен лимфом од Т-фоликуларна помошничка клетка (TFH)

- Нодален TFH-лимфом – ангиоимунобластичен тип
- Нодален TFH-лимфом – фоликуларен тип
- Нодален TFH-лимфом, NOS

3.7 Други периферни Т-клеточни лимфоми

- Периферен Т-клеточен лимфом, NOS

3.8 EBV+ Т-клеточни и НК-клеточни лимфоми

- EBV+ нодални Т-клеточни и НК-клеточни лимфоми
- EBV+ екстранодални Т-клеточни и НК-клеточни лимфоми

3.9 Педијатриски EBV+ Т-клеточни и НК-клеточни лимфоидни пролиферации

- Тешка алергија на каснување од комарец
- Лимфополиферативен синдром – hydroa vacciniforme
- Системска хронична активна EBV инфекција
- Педијатриски EBV+ системски Т-клеточен лимфом

Табела бр.3 - Квалитативни својства на бенигно и малигно променети лимфни јазли

Квалитет	Бенигни лимфни јазли	Малигни лимфни јазли
Големина (дијаметар)	d < 1cm	d > 2 cm
Конзистенција	Мека	Цврста, гумена
Еластичност	еластична	Нееластична
Подвижност	Лесно подвижна	Тешко подвижна, неподвижна
Околина и фиксираност за подлогата	Не е фиксирана за подлогата	Фиксирана за подлогата
Времетраење на промените	Пократко од 2 недели	Над 2 недели
Чувство на болка	Најчесто болни, безболни	Најчесто безболни

Табела бр. 4 - Eastern Cooperative Oncology Group Performace Status скоринг систем

Степен	Активност
0	Активен во целост, сите активности ги изведува самостојно, без ограничувања и рестрикции
1	Без проблем се изведуваат полесните и умерените физички активности, постојат ограничувања и рестрикции во изведувањето на физички активности кои бараат физички напор
2	Способен во целост за самостојна грижа за себе, но неспособен за изведување на работни активности; во активна положба >50% од денот
3	Способен за ограничена самостојна грижа за себе, во >50% од денот во седечка или лежачка положба
4	Врзан во легло, во целост онеспособен за изведување било каква активност
5	Починат

Табела бр.5 - Цитолошки наоди на тенкоиглена аспирациска биопсија на лимфен јазол

Класификациона група	Наод
I класификациона група	Сигурна бенигна промена - Нормални клетки, нема наод на атипични клетки
II класификациона група	Најверојатно бенигна промена со присутна реактивна клеточна популација со воспалителен карактер
III класификациона група	Веројатно бенигна промена, но присутни се атипични клетки, кои може да се од реактивна промена, но и добро диференцирани туморски клетки
IV класификациона група	Најверојатно малигна промена со присутни атипични клетки, но сепак без дефинитивна потврда за малигнитет
V класификациона група	Сигурна малигна промена – присутни јасни малигни клетки

Табела бр. 6 – Препорачан дијагностички алгоритам и пристап кон лимфаденопатија



Табела бр. 7 - Ann Arbour класификација

Стадиум	Опис
Стадиум I	Зафаќање на една лимфна регија
Стадиум IE	Локализирано зафаќање на единечна екстралимфатична регија или орган
Стадиум II	Зафаќање на две или повеќе лимфни регии од истата страна на дијафрагмата
Стадиум IIE	Локализирано зафаќање на единечна екстралимфатична регија или орган и една или повеќе лимфни регии од истата страна на дијафрагмата
Стадиум III	Зафаќање на лимфни регии од двете страни на дијафрагмата
Стадиум IV	Дифузно или дисеминирано зафаќање на еден или повеќе екстралимфатични органи со или без зафаќање на лимфните регии.

Табела бр. 8 - Ревидиран стејџинг систем за примарни нодални лимфоми

Стадиум		Раширеност	Екстранодална болест
Лимитирана болест	Стадиум I	Една лимфна регија	Една екстранодална регија, без нодално засегање
	Стадиум II	Повеќе регии од иста страна на дијафрагмата	Нодално засегање и лимитирано континуирано ширење на екстранодална регија
Bulk disease		Маса со дијаметар > 10 cm или > 1/3 од трансверзален торакален пречник	
Напредната болест	Стадиум III	Повеќе лимфни регии од двете страни на дијафрагмата или супрадијафрагмално + спленично засегање	/
	Стадиум IV	Екстранодален орган	

Табела бр. 9 – Препорачан имунохистохемиски панел за лимфоми со потекло од зрели Б-лимфоцити

Тип	CD20	CD79 α	CD3	CD5	CD23	DBA 44/ Annexin A1	Cyclin D1	CD10	Bcl- 6	MUM- 1
CLL/SLL	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-
MZL	+	+	-	-*	+/-	-	-	-	-	+/-
FL	+	+	-	-*	+/-	-	-	+	+	-
MCL	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-
HCL	+	+	-	-	-	+	-/+	-	-	-
LPL	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+
DLBCL	+	+	-	-*	-	-	-	+ [#]	+ [#]	+ [#]

* некои фоликуларни, лимфоми на маргинална зона и дифузно крупно леточни Б-лимфоми може да се CD5+

[#] DLBCL е хетерогена група на лимфоми и се препорачува имунохистохемиски профил според алгоритмот на Ханс и соработници (GCB i nonGCB) со додатен панел: Bcl-2, EBV, EBER, c-Мус, CD30, CD23, ALK, EMA, CD138, Ki67

Табела бр. 10 – Препорачан имунохистохемиски панел за дијагноза на Хочкинов Лимфом

Тип	Hodgkin-ови и Reed Sternberg-ови клетки (класична болест)	Нодуларна лимфоцитна преминација тип на Хочкинов Лимфом
CD45	-	+
CD30	+	-
CD15	+	-
CD20	-/+	+
PAX-5	+(слабо)	+
OCT-2	-/+	+
Bcl-6	-	+
EBV LMP	+/-	-
EBER	+/-	-

Табела бр. 11 - Имунофенотип карактеристичен за CLL : Matutes score ≥ 4

Површински клеточен маркер	0 бодови	1 бод
CD79b	Јако позитивен	Слабо позитивен
CD23	Негативен	Позитивен
CD5	Негативен	Позитивен
FMC7	Позитивен	Негативен

Табела бр. 12 - Девил 5 поенска скала / Deauville 5 point scale (5PS)

Наод на ¹⁸ F-FDG –PET/CT	Поени/ score
Акумулацијата на радиофармацевтикот во зафатените ткива не е поголема од околното ткиво	1
Акумулација на радиофармацевтикот ≤ физиолошката акумулација во медијастинум	2
Акумулација на радиофармацевтикот > физиолошката акумулација во медијастинум, но ≤ физиолошка акумулација во црн дроб	3
Акумулација умерено > физиолошката акумулација во црн дроб	4
Акумулација на радиофармацевтикот значително поголема (>2 пати) од акумулацијата во црн дроб	5
Нови места на акумулација на радиофармацевтикот кои веројатно не се поврзани со лимфом (инфекции, инфламации)	X

Табела бр. 13 - Процена на одговор на терапија со FDG ПЕТ/КТ кај лимфоми според Lugano класификација

Тип на одговор и место	ПЕТ/КТ базиран одговор
Комплетен	Комплетен метаболен одговор
Лимфни јазли и екстралимфатични места	Deauville score 1,2 или 3 со или без резидуална маса на 5PS.
Нови лезии	Нема
Коскена срцевина	Без докази за FDG-avid болест во коскена срцевина
Парцијален	Парцијален метаболен одговор
Лимфни јазли и екстралимфатични места	Deauville score 4 или 5 со редуциран прифат споредено со иницијалниот ПЕТ/КТ скен и резидуални маси од било која големина Кај интерим ПЕТ/КТ овие наоди сугерираат одговор на терапија. Кај ПЕТ/КТ скен по завршена терапија, овие наоди укажуваат на резидуална болест
Нови лезии	Нема
Коскена срцевина	Резидуален прифат повисок од прифатот на нормалната коскена срцевина, но редуциран споредено со иницијалниот скен (дифузно зголемен прифат е дозволен при реактивни промени од хемотерапија). Ако перзистираат фокални промени во коскена срцевина во контекст на нодален одговор, во прилог доаѓа понатамошна евалуација со МР, биопсија или контролен скен.
Без одговор или стабилна болест	Без метаболен одговор
Целни јазли/нодални маси, екстранодални лезии	Score 4 или 5 без значајни промени на FDG прифатот од иницијалниот до interim или скен по завршена терапија
Коскена срцевина	Без промени во споредба со иницијалниот ПЕТ/КТ скен

Прогресивна болест	Прогресивна метаболна болест
Индивидуални таргет јазли/нодални маси/ екстранодални лезии	Score 4 или 5 со зголемување на интензитетот на прифатот во споредба со иницијалниот скен и/или
Нови лезии	Нови метаболно активни лезии поверојатно во прилог на лимфом отколку друга етиологија (инфекција, инфламација). При нејасноти во етиологијата на новите лезии, биопсија или контролен скен може да се земе во предвид
Коскена срцевина	Нови или рекурентни метаболно активни фокуси

Табела бр. 14 - LYRIC критериуми за интермедиерен одговор

Интермедиерен одговор (ИО)	Толкување
ИО1	Зголемување на вкупниот туморскиот волумен $\geq 50\%$, мерено на не повеќе од 6 лезии на КТ, без клинички знаци за влошување на болеста
ИО2	Појава на нова лезија или раст од $\geq 50\%$ на единечна лезија без зголемување на вкупниот туморски волумен $\geq 50\%$, без клинички знаци за влошување на болеста
ИО3	Зголемување на ФДГ прифатот во една или повеќе лезии без промена на големината
Комбинација на ИО3 со ИО1 и ИО2	Доколку кај пациентот постои ИО3 заедно со ИО1 или ИО2 се категоризира како ИО1 или ИО2

Табела бр. 15 - Ниво на докази и степен на препораки

Ниво на докази	
Ниво на доказ I	Докази кои потекнуваат од најмалку една голема рандомизирана студија со добра методологија (со ниска веројатност за пристрасност) или мета-анализи на добро спроведени рандомизирани студии без хетерогеност
Ниво на доказ II	Докази кои потекнуваат од мали рандомизирани студии или големи рандомизирани студии со можна пристрасност (со понизок квалитет на методологија) или мета анализи на вакви студии или студии со докажана хетерогеност
Ниво на доказ III	Докази кои потекнуваат од проспективни кохортни студии
Ниво на доказ IV	Докази кои потекнуваат од ретроспективни кохортни студии или други студии со контролни групи
Ниво на доказ V	Докази кои потекнуваат од студии без контролни групи, прикази на случаи или експертски ставови
Степен на препораки	
Степен на препорака A	Цврст доказ за ефикасност и основен клинички бенефит Силно се препорачува
Степен на препорака B	Цврст или умерено цврст доказ за ефикасност, но со лимитиран клинички бенефит Генерално се препорачува

Степен на препорака C	Недоволно докази за ефикасноста или за супериорноста на клиничкиот бенефит над ризикот од негативните страни (несакани настани, трошоци) Опционална препорака
Степен на препорака D	Умерен доказ против ефикасноста или доказ за појава на несакан настан Генерално не се препорачува
Степен на препорака E	Цврст доказ против ефикасноста или цврст доказ за појава на несакан настан Никогаш не се препорачува

Табела бр. 16 - Клинички стадиум на CLL по Rai и Binet систем

Rai клинички стадиум 0, I, II, III, IV	Binet клинички стадиум A, B, C
0 - лимфоцитоза $\geq 15 \times 10^9/L$	A - < 3 зафатени регии *
I - лимфоцитоза + лимфаденопатија	B - ≥ 3 зафатени регии *
II - лимфоцитоза + хепатоспленомегалија	C - анемија $Hgb < 100 \text{ g/L}$ или тромбоцитопенија $Tr < 100 \times 10^9/L$
III - лимфоцитоза + анемија $Hgb < 110 \text{ g/L}$	
IV - лимфоцитоза + тромбоцитопенија $< 100 \times 10^9/L$	

* Регии: вратна, аксиларна, ингвинална, хепар, слезенка

Табела бр. 17 - Клинички стадиум на CLL по модифициран Rai систем

Ризик група	Наоди
Низок ризик	лимфоцитоза со наод на леукемични клетки во периферна крв/коскена срцевина (инфилтрација со $>30\%$ лимфоцити) (Rai 0)
Среден ризик	лимфоцитоза, зголемени лимфни јазли во сите регии, спленомегалија, хепатомегалија (Rai I/II)
Висок ризик	анемија врзана за ХЛЛ со $Hgb < 110 \text{ g/L}$ (Rai III) и тромбоцитопенија со $Tr < 100 \times 10^9/L$ (Rai IV)

Табела бр. 18 - Скала за проценка на коморбидитети- CIRS (Cumulative Illness Rating Scale)

Органски системи	Скала на тежина на болеста	
Срце	0	Без заболувања
	1	ИМ пред >5 години; повремени епизоди на градна болка, за кои се администрираат лекови по потреба
	2	Хронична срцева слабост компензирана со лекови; секојдневна употреба на лекови за градна болка; лево вентрикуларна хипертрофија; блок на гранки; секојдневна употреба на антиаритмици
	3	ИМ пред < 5 години; лош резултат од тест за оптоварување, состојба по имплантација на PCI или коронарен бајпас
	4	ограничена активност како резултат на срцеви заболувања (нестабилна градна болка или декомпензирана срцева слабост)

Крвни садови	0	Без заболувања
	1	Хипертензија компензирана со хигиенска исхрана; холестерол > 200 mg/dl
	2	Секојдневна употреба на антихипертензиви, еден проблем како последица на атеросклероза (градна болка, интермитентна клаудикација, шумови, amaurosis fugax, отсуство на пулсирања на артерии на стопалото; аневризма на абдоминална аорта <4 cm)
	3	Две или повеќе заболувања како последица на атеросклероза
	4	Претходна операција за васкуларни заболувања; аневризма на абдоминална аорта > 4 cm
Хематопое- тски органи	0	Без заболувања
	1	Вредност на хемоглобинот за жени 100-120 г/л и за мажи 120-140г/л; хронична анемија
	2	Вредност на хемоглобинот за жени 80-100г/л и за мажи 100-120г/л; анемија поради недостаток на железо, витамин Б12, фолати, хронична бубрежна инсуфициенција; број на леукоцити од 2 до 4x10 ⁹ /л
	3	Вредност на хемоглобинот за жени <80г/л и за мажи <100 г/л; број на леукоцити < 2x10 ⁹ /л
	4	леукемија или лимфом
Респираторен систем (под ниво на ларингс)	0	Без заболувања
	1	повторливи епизоди на акутен бронхитис; астма со инхалациона терапија по потреба; пушење од 10 до 20 кутии цигари годишно.
	2	РТГ докази за ХОББ; секојдневна употреба на теофилин или терапија со инхалација; прелепжана пневмонија два или повеќе пати во последните пет години; пушење 20-40 кутии цигари годишно.
	3	Ограничено движење поради намален респираторен капацитет; неопходна орална терапија со стероиди поради белодробни заболувања; пушење > 40 кутии цигари годишно.
	4	Бара терапија со кислород; најмалку една епизода на респираторна инсуфициенција која бара помошна вентилација; рак на белите дробови.
Очи, уши, нос, фарингс, ларингс	0	Без заболувања
	1	Неопходна корекција на видот (видете го најмалиот симбол на опотипот на растојание од 3 m и лице со зачуван вид на растојание од 6 m); хроничен синуситис; благо губење на слухот
	2	Неопходна корекција на видот (видете го најмалиот симбол на опотипот на растојание од 1,5 m и лице со зачуван вид на 6 m); потешкотии да чита текст во весник; потребна терапија за оштетен слух, хронични проблеми со нос и синуси кои бараат третман; употреба на лекови за вртоглавица
	3	Нецелосно слепило (потребна е придружба при движење); неможност да се прочита текст во весник; разговорот е тежок и покрај третманот на оштетување на слухот;
	4	Функционално слепило; функционална глувост; ларингектомија; потреба од хируршки третман, вртоглавица

Горни партии на дигестивен тракт (езофагус, желудник, дуоденум)	0	Без заболувања
	1	Хијатална хернија; горушица која бара лекови по потреба
	2	Секојдневна употреба на H2 блокатори или антациди; гастричен или дуоденален улкус во претходните 5 години
	3	Актуелен гастричен или дуоденален улкус; позитивен тест за окултно крварење; секое нарушување на голтањето или дисфагија
	4	Ррак на желудник; податоци за перфорација на чир во лична анамнеза ; мелена или хематохезија од потекло на горните делови на ГИТ
Долни партии на ГИТ (црева и хернии)	0	Без заболувања
	1	Запек кој се третира со лекови доколку е потребно; хемороиди; операција на хернија
	2	Секојдневна употреба на осмотски лаксативи и лаксативи кои го зголемуваат волуменот на цревата и омекнувачи на столицата; дивертикулоза; нетретирана хернија
	3	Цревна импакција во последната година; Секојдневна употреба на иритирачки лаксативи или клизма;
	4	Хематохезија со потекло од долните делови на ГИТ; дивертикулитис; анамнеза за опструкција на дебелото црево или рак на дебело црево
Хепар (хепатални и панкреасни патишта)	0	Без заболувања
	1	Панкреатитис пред повеќе од 5 години; холецистектомија во
	2	Малку покачени параметри на хепатални проби (<150% од референтните вредности); хепатитис во претходните пет години; холелитијаза; секојдневна употреба на алкохол во претходните пет години
	3	Покачен билирубин (вкупно 34,2 микромол /л); покачени хепатални проби (> 150% од референтните вредности); употреба на додатоци на панкреасните дигестивни ензими
	4	Билијарна опструкција; било кој билијарен карцином; холециститис; панкреатитис; акутен хепатитис
Бубрези	0	Без заболувања
	1	Епизода на ренална колика со калкулоза; асимптоматска калкулоза; пиелонефритис во претходните 5 години
	2	Вредност на серумскиот креатинин 132,6 - 265,2 $\mu\text{mol/L}$ без употреба на диуретици или антихипертензивни лекови
	3	Серумски креатинин > 265,2 $\mu\text{mol/L}$ или серумски креатинин > 132,6 $\mu\text{mol/L}$ во комбинација со диуретик, антихипертензивна или бикарбонатна терапија; актуелен пиелонефритис.
	4	дијализа; рак на бубрезите

Генито - уринарен тракт	0	Без заболувања
	1	Стресна инконтиненција; хистеректомија; БПХ без проблеми со уринарниот систем
	2	Патолошки наоди од Папаниколау тест; чести инфекции на уринарниот тракт (>3 во година); уринарна инконтиненција (сите освен стресна инконтиненција) кај жени; БПХ со итност и често мокрење; тековна инфекција на уринарен тракт; спроведена дренажна постапка; состојба по трансуретрална ресекција на простата
	3	Рак на простата in situ; вагинално крварење; рак на грло на матка in situ; хематурија; состојба по уросепса во претходната година.
	4	Акутна уринарна ретенција; било кој генитоуринарен карцином освен веќе споменатите
Мускулно- скетелен систем и кожа	0	Без заболувања
	1	Употреба на лекови за артритис по потреба или мало ограничување при спроведување на дневните активности поради болести на зглобови; отстранет немеланомски рак на кожата; инфекција на кожа која бара антибиотска терапија во изминатата година
	2	Секојдневна употреба на лекови или помагала за артритис; умерено ограничување во спроведување на секојдневните активности поради заболување на зглобовите; секојдневна употреба на лекови за хронично заболување на кожата; меланом без метастази
	3	Значително ограничување во спроведување на секојдневните активности поради болест на зглобови; употреба на кортикостероиди поради болести на зглобови; компресивни фрактури на тела на прешлени поради остеопороза.
	4	Употреба на инвалидски колички; значителни деформитети или дисфункција на зглобови; остеомиелит; рак на мускулите и коските; меланом со метастази
Нервен систем	0	Без заболувања
	1	Чести главоболки кои бараат терапија со лекови и кои не влијаат на дневните активности; транзитoren исхемичен напад (барем една епизода на ТИА).
	2	Хронични главоболки кои бараат секојдневна употреба на лекови или главоболки кои ги попречуваат секојдневните активности; состојба по CVI без значителни последици; умерени невродегенеративни заболувања (Паркинсонова болест, МС, АЛС, итн.)
	3	Состојба по CVI со умерена резидуална дисфункција; било која неврохируршка интервенција; умерена невродегенеративна болест.
	4	Состојба по CVI со последователна хемипареа или афазија; тешка невродегенеративна болест

Ендокрин систем, болести на Метаболизмот и на дојка (со системски инфекции и труење)	0	Без заболувања
	1	Diabetes mellitus хигиенски коригиран со режим на исхрана; дебелина со БМИ > 30; супституција со тироидни хормони
	2	Diabetes mellitus на инсулинска терапија или орални антидијабетици; фиброцистична болест на дојката
	3	Било каква електролитна нерамнотежа која барала болничко лекување; дебелина со БМИ > 45
	4	Лошо контролиран diabetes mellitus или дијабетична кома во претходната година; супституциона терапија за надбубрежните хормони; рак на тироидната жлезда, надбубрежни жлезди или дојка
Психијатриски болести	0	Нема анамнеза за психијатриски проблеми сега, или во минатото.
	1	Полесна сегашна или мината психијатриска состојба. Специфично: Амбулантски психијатриски третман за време на криза или амбулантски третман на депресија > пред 10 години; тековна употреба на анксиолитици за епизода на анксиозност (повремено) / блага почетна деменција (MMS > 25 < 28).
	2	Мајорна депресија во последни 10 години (третирана или не); умерена деменција (MMS 20-25); психијатриска хоспитализација; епизода на злоупотреба на супстанции пред повеќе од 10 години.
	3	Ги исполнува критериумите на DSM III-R за тешка депресија; две или повеќе епизоди на мајорна депресија во последните 10 години; умерена деменција (MMS 15-20); секојдневна употреба на анксиолитици и антипсихотични лекови; моментално ги исполнува критериумите DSM III-R за злоупотреба или зависност од супстанции
	4	Ментална болест која бара хоспитализација или интензивно амбулантско следење (пр. пациенти со тешка или самоубиствена депресија, акутна психоза или психотична декомпензација, тешка злоупотреба на супстанции), Тешка деменција (MMS < 15).

ИМ – инфаркт на миокард ; PCI – перкутана коронарна интервенција; БПХ-бенигна хиперплазија на простата; ТИА- транзитен исхемичен напад; МС- мултиплекс склероза; АЛС - амиотрофична латерална склероза; БМИ - индекс на телесна маса; MMS - мини скала за ментален статус; ДСМ - Дијагностички и статистички прирачник за ментални нарушувања.

Вкупниот резултат се добива со собирање на поени, според наодите на вагата за тежина за секој поединечен органски систем. Пациентот може да има резултат од 0 до 56, повисок резултат е поврзан со полоша прогноза. Индексот на сериозноста на болеста е количник на вкупен резултат и број на засегнати органски системи, со максимална вредност 4.

Табела бр. 19 - Проценка на терапевтскиот одговор кај CLL

Целосна ремисија *	Апсолутен број на лимфоцити во периферната крв < $4 \times 10^9/l$
	Нема лимфаденопатија (<1,5 cm)
	Нема хепатоспленомегалија (утврдена со клинички преглед или техники на снимање)
	Нема Б-симптоми
	Апсолутен број на неутрофили > $1,5 \times 10^9 /l$, број на тромбоцити > $100 \times 10^9 /l$; хемоглобин > 110 g/L (без употреба на фактори на раст и трансфузии)

Парцијална ремисија	Намалување лимфоцитите во крвта за 50% или повеќе од вредноста пред терапијата.
	Клиничко намалување на лимфаденопатија според следните критериуми: намалување од $\geq 50\%$ (или во збир на димензии до 6 јазли или во најголемиот дијаметар на зголемениот лимфен јазол); без намалување на лимфните јазли и без појава на нови (зголемување на мали јазли до 2 cm $< 25\%$ не е значително)
	Намалување на хепатоспленомегалија од $\geq 50\%$
	Апсолутен број на неутрофили $> 1,5 \times 10^9$ /л; број на тромбоцити $> 100 \times 10^9$ /л или зголемување на бројот за 50%; хемоглобин > 110 g/L (без фактори за раст и трансфузии)
Прогресија на болеста	Прогресија на лимфаденопатија (појава на нови лимфни јазли или зголемување на постоечките $\geq 50\%$)
	Прогресија на хепатоспленомегалија за 50% или појава на хепатоспленомегалија
	Зголемен број на лимфоцити во крвта $\geq 50\%$ (или повеќе со најмалку 5000 лимфоцити/ μ L)
	Трансформација во поагресивен хистолошки подтип (пр. трансформација на Рихтер)
	Појава на цитопенија (неутропенија, анемија, тромбоцитопенија) како последица на ХЛЛ.
Стабилна болест	Пациенти кои немаат критериуми за горенаведеното

* Потребни се сите горенаведени критериуми проценети најмалку 2 месеци од завршена терапија

Табела бр. 20 - Ревидиран интернационален прогностички индекс за Waldenström макроглобулинемија (R-ISSWM)

Параметри	Отсуство на ризик фактори (0 бодови)	Присуство на ризик фактори (1 бод)
Возраст	< 65 години	66-75 год > 75 години - 2 бода
β_2 - microglobulin	< 4 mg/L	> 4 mg/L
LDH	< 250 IU/L	> 250 IU/L
Серумски албумин	> 35 g/L	< 35 g/L

Табела бр. 21 – Одредување на стадиум кај гастрични MALT лимфоми

Стадиум	Lugano систем	Paris систем	Проширеност на туморот
Стадиум I	Ограничен на ГИТ (еден примарен или мултипен, не соседен)	T1m N0 M0	Мукоза
		T1sm N0 M0	Субмукоза
		T2 N0 M0	Muscularis propria
		T3 N0 M0	Сероза

Стадиум II	Проширен во абдомен		
II1	Локална зафатеност на жлезда	T1-3 N0 M0	Перигастрични лимфни жлезди
II2	Далечна зафатеност на жлезда	T1-3 N2 M0	Подалечни регионални жлезди
Стадиум IE	Пенетрација на сероза или зафаќање на соседен орган или ткиво	T4 N0-2 M0	Инвазија на соседни структури со или без абдоминални лимфни жлезди
Стадиум IV	Дисеминирана екстранодална болест или истовремена зафатеност на супра-дијафрагмални жлезди	T1-4 N3 M0 T1-4 N0-3 M1 T1-4 N0-3 M2	Екстра-абдоминални лимфни жлезди Далечни (неповрзани) места на зафаќање на ГИТ Зафаќање на места надвор од ГИТ

Табела бр. 22 – Прволиниски третман на нодални MALT лимфоми

Преферирани прволиниски тераписки протоколи (abc редослед)
• Bendamustine* + rituximab • CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) + rituximab • CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) + rituximab • Rituximab (375 mg/m² неделно, 4 дози) кај SMZL
Други препорачани протоколи
• Lenalidomid*е + rituximab (категорија 2B: докази од послабо ниво, со постоечки консензус во NCCN) • Rituximab (375 mg/m² неделно, 4 дози) кај екстранодален (MALT) и нодален MZL
Преферирана прволиниска терапија за повозрасни и изнемоштени
• Rituximab (375 mg/m² неделно, 4 дози)
Други препорачани протоколи:
• Chlorambucil ± rituximab • Cyclophosphamide ± rituximab
Прволиниска продолжена терапија (опционално)
• Консолидација со rituximab 375 mg/m², една доза секои 8-12 недели, најмногу 2 години

Табела бр. 23 – Второлиниски третман и следни тераписки опции за нодални MALT лимфоми

Преферирани второлиниски и следни тераписки опции (abc редослед)
• Bendamustine* + Obinutuzumab* (не ако претходно добил Bendamustine) • Bendamustine* + Rituximab (не ако претходно добил Bendamustine) • BTK инхибитори: - Ibrutinib* - Zanubrutinib** (за R/R болест, по најмалку еден претходен протокол базиран на anti-CD20 моноклонално антителио) • CHOP + R • CVP + R • Lenalidomide* + R
Други препорачани второлиниски и следни тераписки опции (abc редослед и категорија на препорака)
• PI3K инхибитор при R/R болест по 2 претходни терапии: Copanlisib** • Rituximab (ако ремисијата била подолготрајна) • Ibritumomab tiuxetan** (2B) • CHOP + Obinutuzumab* (2B) • CVP + Obinutuzumab* • Lenalidomide + Obinutuzumab
Преферирани второлиниски и следни тераписки опции за стари и изнемоштени (abc редослед)
• BTK инхибитори: - Ibrutinib* - Zanubrutinib** (за R/R болест, по најмалку еден претходен протокол базиран на anti-CD20 моноклонално антителио) • Lenalidomide* + R • Rituximab (375 mg/m² неделно, 4 дози)
Други препорачани второлиниски и следни тераписки опции за стари и изнемоштени (abc редослед и категорија на препорака)
• Chlorambucil +/- R • Cyclophosphamide +/- R
Второлиниска консолидација или продолжена терапија (опционално)
• Доколку при релапсот бил третиран со bendamustine* + obinutuzumab*, тогаш одржување со obinutuzumab за болест рефрактерна кон rituximab (1 гр секои 8 недели, вкупно 12 дози) • Високодозна терапија со автологен графт (rescue) од ХМК • Алогена трансплантација со ХМК кај строго селектирани пациенти (слаби мобилизери, или состојба на континуирана инволвираност на коскена срцевина)
Третолиниска и натамошна терапија
• Анти-CD19 CAR Т-клеточна терапија** - Axicabtagene ciloleucel** (ако претходно не е давана и по најмалку два имунохемотераписки протоколи, н. пр. BR и R-CHOP)

Табела бр. 24 - Фоликуларен лимфом специфичен Интернационален Прогностички Индекс 1 и 2 (FLIPI 1, FLIPI 2) и PRIMA прогностички индекс

Параметри	Фактори на ризик (1 бод) FLIPI 1	Фактори на ризик (1 бод) FLIPI 2	Фактори на ризик PRIMA PI
Возраст	≥60 год	≥60 год	/
Лимфен јазол	>4 зафатени лимфни регии	Дијаметар на најголем јазол>6cm	/
Серумски маркер	Покачен LDH	Покачен β_2 -microglobulin	Покачен β_2 -microglobulin
Клинички стадиум	Ann Arbor стадиум III или IV	Зафатеност на коскена срцевина	Зафатеност на коскена срцевина
Хемоглобин	<120g/L	<120g/L	/

FLIPI score: Низок ризик 0-1, среден ризик 2, висок ризик ≥3

PRIMA-PI: низок ризик: нормален β_2 -microglobulin и без инфилтрација во коскената срцевина;
Среден ризик: нормален β_2 -microglobulin и инфилтрација во коскена срцевина; Висок ризик: покачен β_2 -microglobulin и инфилтрација во коскената срцевина

Табела бр. 25 – Особености на одделните подтипови на Дифузен крупно-клеточен Б-лимфом

Дифузен крупно клеточен Б-лимфом, поинаку неспецифициран (NOS)	Најчест тип, се дијагностицира по пат на исклучување на друг специфичен тип. Ги вклучува сите лимфоми, независно дали потекнуваат од герминалниот центар или не
Крупноклеточен Б- лимфом богат со Т-клетки/хистиоцити	Клинички поагресивен тип кој обично се дијагностицира во напреднат стадиум. Почест кај постарите пациенти
Агресивен со висок степен крупно клеточен Б-лимфом со присутни MYC и BCL2 и/или BCL6 преуредувања	Влегуваат т.н. „double-hit и tiple hit” лимфоми, дефинирани со експресија на преуредувања и транслокации во MYC и BCL2 и/ или BCL6
ALK+ крупно клеточен Б-лимфом	Најчесто се CD20 негативни и покажуваат плазмобластна диференција
Крупно клеточен Б-лимфом со IRF4 транслокација	Редок тип на лимфом, кој се карактеризира со транслокација IRF4/MUM1. Најчесто кај деца и млади адулти во глава, врат или Waldeyer-ов прстен
Агресивен со висок степен Б-лимфом со 11q преуредување	Burkitt- like лимфом со 11q преуредување
Лимфоматоидна грануломатоза	Редок, EBV- асоциран тип
Крупно клеточен Б-лимфом, асоциран со EBV, NOS	Се дијагностицира по пат на исклучување на други означени типови на лимфоми асоцирани со EBV и исклучување на мукозно засагање
Дифузен крупно клеточен Б-лимфом асоциран со хронично воспаление	Обично на места на хроничен воспалитен фокус, најчесто во телесни шуплини (на пр. по пиоторакс кај пациенти лекувани за туберкулоза). Обично се EBV позитивни
Крупно клеточен Б-лимфом, асоциран со фибрин	
Крупно клеточен Б-лимфом, асоциран со преоптоварување со течност	
Плазмобластичен лимфом	Редок агресивен тип, асоциран со HIV и други имунодефицитарни состојби

Примарен крупно клеточен Б-лимфом на „имуно-привилегирани“ органи	Вклучува примарен крупно клеточен Б-лимфом на централен нервен систем (ЦНС), на витреално тело и на тестис
Примарен кожен крупно клеточен Б-лимфом, нога – тип	Најчесто на кожата на нозете кај жени во и после 7-ма декада. Овој подтип е издвоен за да се истакне неговиот прогресивен тек, за разлика од останатите кожни крупно клеточни Б-лимфоми кои имаат индолентен тек
Интраваскуларен крупно клеточен Б-лимфом	Во крвните садови од мал и средно голем калибар. Постојат два типа: 1) класичен - со засегање само на органот околу засегнатиот крвен сад, обично кожа или мозок и 2) хемофагоцитичен синдром – со мултиорганско засегање
Примарен медијастинален крупноклеточен Б-лимфом	Најчест кај млади жени
Медијастинален лимфом од сива зона	
Високо агресивен Б-клеточен лимфом (NOS – not otherwise specified)	

Табела бр. 26 - Интернационален прогностички индекс (International Prognostic Index IPI) и IPI адаптиран на возраста за лица постари од 60 години

International Prognostic Index (IPI)		
Ризик фактори		Очекувано 3-годишно преживување
• Возраст над 60 години		
• Покачена вредност на LDH		
• III и IV стадиум на болеста		
• Перформанс статус 2-4		
• >1 екстранодална лезија		
Ризик категории	Поени	
• Низок ризик	0-1	91%
• Ниско умерен ризик	2	81%
• Високо умерен ризик	3	65%
• Висок ризик	4-5	59%
International Prognostic Index (IPI) адаптиран на возраста кај лица >60 години		
Ризик фактори		Очекувано 3-годишно преживување
• Покачена вредност на LDH		
• III и IV стадиум на болеста		
• Перформанс статус 2-4		
Ризик категории	Поени	
• Низок ризик	0	98%
• Ниско умерен ризик	1	92%
• Високо умерен ризик	2	75%
• Висок ризик	3	75%

Табела бр.27 - Цитолошки наоди на ликвор

I класификациона група	Ацелуларен ликвор или наод само на ретки нормални клетки – доминантно лимфоцити
II класификациона група	Реактивна клеточна популација, од нормални леукоцити со лесно зголемен број (обично не се опишува, се опишува како група I)
III класификациона група	Присутни атипични клетки, но нема јасни знаци за малигни атипии
IV класификациона група	Присутни мономорфни клетки со клеточни атипии, кои се високо суспектни за малигни
V класификациона група	Присутни мономорфни клетки со јасни малигни карактеристики

Табела бр. 28 - NCCN IPI скор систем

Параметар	Број на бодови
1. Возраст <40 год >40 год. ≤60 год >60 год. ≤75 год >75 год	0 1 2 3
2. Вредност на серумски LDH Нормален серумски LDH Покачен серумски LDH до 3 пати во однос на горната граница од референтните вредности Покачен серумски LDH повеќе од 3 пати во однос на горната граница од референтните вредности	0 1 2
3. Клинички стадиум Ann Arbor I/II стадиум Ann Arbor III/IV стадиум	0 1
4. Перформанс статус (ECOG) 0-1 2-4	0 1
5. Екстранодална зафатеност Без екстранодални локализации Присутни екстранодални локализации*	0 1

*коскена срцевина, централен нервен систем, хепар, гастроинтестинален тракт, бели дробови. Корисен кај агресивните лимфоми во моментот на поставување на дијагноза. Иако се користат исти фактори на ризик како IPI, ги дели на дополнителни подкатегории согласно на возраста и нивото на LDH. Пациентите се категоризираат во 4 групи: низок ризик 0-1, средно низок ризик 2-3, средно висок ризик 4-5, висок ризик 6-8.

Табела бр. 28 - The International Extranodal Study Group (IELSG) прогностички систем за примарен ЦНС лимфом

Варијабла	Поволна карактеристика (вредност "0")	Неповолна карактеристика (вредност "1")
Возраст	>60 години	<60 години
ECOG скор	0-1	>1
Ниво на LDH	Нормално	Покачено
Протеини во ликвор	Нормално	Покачено

Зафаќање на длабоки регии од ЦНС*	Не	Да
IELSG ризик група	Веројатност за две годишно преживување	
Низок ризик (0-1)	80% ± 8%	
Среден ризик (2-3)	48% ± 7%	
Висок ризик (4-5)	15% ± 7%	

*Длабоки регии вклучуваат корпус калозум, базални ганглии, мозочно стебло и малиот мозок

Табела бр. 29 – Критериуми за одговор на терапија кај примарен CNS лимфом

Одговор	MRI на мозок	Кортикостероиди	Преглед на око	Цитологија на ликвор
Комплетен одговор	Нормален наод	Не	Нормален наод	Негативен
Непотврден комплетен одговор	Нормален наод	Било која доза	Нормален наод	Негативен
	Минимална абнормалност	Било која доза	Минорни абнормалности на ретина	Негативен
Парцијален одговор	50% намалување на туморот	Нерелевантно	Минорни абнормалности на ретина/нормален наод	Негативен
		Нерелевантно	Намалување на клетките на стаклестото тело или ретинални инфилтрати	Перзистира или суспектна
Стабилна болест	<50% намалување на туморот и <25% зголемување на тумор	Нерелевантно	Нема ново окуларно зафаќање	Перзистира
Прогресивна болест	25% зголемување на туморот или појава на нова лезија	Нерелевантно	Рекурентна или ново окуларно зафаќање	Рекурентна или нова болест

Табела бр. 30 - Препорачани хемотераписки протоколи за прволиниски третман на пациентите со Т-клеточни лимфоми

Тип	Протоколи
ALCL	<u>Префериран протокол</u> Brentuximab vedotin + CHP (cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone) Други протоколи CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) CHOEP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, etoposide, prednisone) Dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin)

Други патохистолошки ентитети: PTCL-NOS; AITL; EATL; MEITL; нодален PTCL, TFH; и FTCL	<u>Преферирани протоколи</u> • Brentuximab vedotin + CHP (cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone) за CD30+ • CHOE • CHOP • Dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) <u>Други протоколи</u> • CHOP со последователен IVE (ifosfamide, etoposide, epirubicin*), наизменично со intermediate-dose methotrexate (Newcastle Regimen; иследуван кај пациенти со EATL) • HyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone), наизменично со high-dose methotrexate и cytarabine
Прволиниска консолидација	
• Консолидација со високодозна хемотерапија и автологна трансплнтација на ХМК	

Табела бр. 31 – Палијативни протоколи за пациентите со Т-клеточни лимфоми

PTCL-NOS; EATL; MEITL	AITL, Нодален PTCL, TFH и FTCL	ALCL
• Клиничка студија • Преферирани протоколи • Belinostat** • Brentuximab vedotin за CD30+ • Pralatrexate** • Romidepsin** • Други препорачани протоколи • Alemtuzumab** • Bendamustine • Bortezomib • Cyclophosphamide и/или etoposide (интравенски или орален) • Duvelisib** • Gemcitabine • Lenalidomide • Радиотерапија	• Клиничка студија • Преферирани протоколи • Belinostat** • Brentuximab vedotin за CD30+ • Romidepsin** • Други препорачани протоколи • Alemtuzumab** • Bendamustine • Bortezomib • Cyclophosphamide и/или etoposide (интравенски или орален) • Cyclosporine • Duvelisib** • Gemcitabine • Lenalidomide • Pralatrexate** • Радиотерапија	• Клиничка студија • Преферирани протоколи • Brentuximab vedotin за CD30+ • Други препорачани протоколи • Alectinib (само ALK+ ALCL)** • Belinostat** • Bendamustine • Bortezomib • Cyclophosphamide и/или etoposide (IV или PO) • Crizotinib (само ALK+ ALCL)** • Duvelisib** • Gemcitabine • Pralatrexate** • Радиотерапија • Romidepsin**

Табела бр. 32 – Второлиниска терапија и натамошни тераписки протоколи за пациентите со Т-клеточни лимфоми

PTCL-NOS, EATL, MEITL	
Второлиниска терапија и натамошни тераписки протоколи за пациенти кај кои се има намера да се продолжи со трансплантација	Второлиниска терапија и натамошни тераписки протоколи за пациенти кај кои се нема намера да се продолжи со трансплантација
- Клиничка студија <u>Препорачани протоколи</u> - Монотерапија Belinostat** Brentuximab vedotin за CD30+ PTCL Pralatrexate** Romidepsin** - Комбинирани протоколи DHAP (dexamethasone, cytarabine, cisplatin) DHAX (dexamethasone, cytarabine, oxaliplatin*) ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine) + platinum (cisplatin или oxaliplatin) GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) Други препорачани протоколи - Монотерапија Bendamustine Duvelisib** Gemcitabine Lenalidomide - Комбинирани протоколи GVD (gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin*)	- Клиничка студија <u>Препорачани протоколи</u> Belinostat** Brentuximab vedotin for CD30+ PTCL Pralatrexate** Romidepsin** <u>Други препорачани протоколи</u> Alemtuzumab** Bendamustine Bortezomib Cyclophosphamide и/или etoposide (IV или PO) Duvelisib** Gemcitabine Lenalidomide Радиотерапија
AITL, Nodal PTCL, TFH и FTCL	
- Клиничка студија <u>Препорачани протоколи</u> - Монотерапија Belinostat** Brentuximab vedotin за CD30+ PTCL Romidepsin** - Комбинирани протоколи DHAP (dexamethasone, cytarabine, cisplatin) DHAX (dexamethasone, cytarabine, oxaliplatin*) ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine) + platinum (cisplatin или oxaliplatin) GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) Други препорачани протоколи - Монотерапија Bendamustine Duvelisib** Gemcitabine Lenalidomide Pralatrexate**	- Клиничка студија <u>Препорачани протоколи</u> Belinostat** Brentuximab vedotin for CD30+ PTCL Romidepsin** <u>Други препорачани протоколи</u> Alemtuzumab** Bendamustine Bortezomib Cyclophosphamide и/или etoposide (IV или PO) Duvelisib** Gemcitabine Lenalidomide Pralatrexate** Радиотерапија

ALCL	
- Клиничка студија Препорачана терапија Brentuximab vedotin Други препорачани протоколи - Монотерапија - Alectinib (само за ALCL ALK+)** - Belinostat** - Bendamustine - Crizotinib (само за ALCL ALK +)** - Duvelisib** - Gemcitabine - Pralatrexate** - Romidepsin** - Комбинирани тераписки протоколи DHAP (dexamethasone, cytarabine, cisplatin) DHAX (dexamethasone, cytarabine, oxaliplatin*) ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine) + platinum (cisplatin or oxaliplatin) GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) GemOx (gemcitabine, oxaliplatin*) ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)	- Клиничка студија Препорачана терапија Brentuximab vedotin Други препорачани протоколи - Alectinib (само за ALCL ALK+)** - Belinostat** - Bendamustine - Bortezomib - Crizotinib (само за ALCL ALK +)** - Cyclophosphamide и/или etoposide (IV или PO) - Duvelisib** - Gemcitabine - Pralatrexate** - Радиотерапија - Romidepsin**

Табела бр. 33 – Прогностички индекси и ризик скорови за периферни Т-клеточни лимфоми

IPI за сите пациенти со PTCL	
Ризик фактори	Ризик групи
Возраст > 60 год	0-1 поени – низок ризик
Покачено LDH	2 поена – умерено низок ризик
ECOG 2-4	3 поена – умерено висок ризик
Стадиум III или IV	4-5 поена – висок ризик
Екстранодална болест	
IPI за сите пациенти со PTCL адаптиран на возраста (<60 години)	
Покачено LDH	0 поена –низок ризик
ECOG 2-4	1 поен – умерено низок ризик
Стадиум III или IV	2 поена – умерено висок ризик
Екстранодална болест	3 поена – висок ризик
Неспецифициран IPI за PTCL	
Возраст > 60 год	0 поени – низок ризик
Покачено LDH	1 поен – умерено низок ризик
ECOG 2-4	2 поена – умерено висок ризик
Инфилтрација на КС	3-4 поена – висок ризик
Екстранодална болест	
Модифициран IPI за PTCL	
Покачено LDH	0-1 поен –низок ризик
ECOG 2-4	2 поена – умерен ризик

Возраст > 60 год	3-4 поена – висок ризик
Висок ki67 индекс	
Интернационален ризик скор за Т-лимфоми	
Возраст > 60 год	0 поени – низок ризик
ECOG 2-4	1 поен – умерено низок ризик
Тромбоцити < 150 x 10 ⁹ /L	2 поена – умерено висок ризик
	3 поена – висок ризик

Табела бр. 34 – Препорачана ТНМ класификација за В1А – ALCL и стадиум

TNM	Опис
T – туморска маса	
T1	Претставена со ефузија или еден слој на луминалната страна на капсулата
T2	Рана инфилтрација на капсулата
T3	Клеточни агрегати или слоеви од клетки што ја инфилтрираат капсулата
T4	Лимфомски инфилтрати надвор од капсулата
N – лимфни јазли	
N0	Без зафаќање лимфни јазли
N1	Еден регионален лимфен јазол што е +
N2	Повеќе регионални лимфни јазли што се +
M – метастази	
M0	Без присутни метастази
M1	Раширена болест на други органи или оддалечени регии
Стадиум	Опис
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IC	T3 N0 M0
IIA	T4 N0 M0
IIB	T4 N1 M0
III	T4 N1-2 M0
IV	Кое било T, кое било N, M1

Табела бр. 35 – Дијагностички критериуми за Т-клеточна пролимфоцитна леукемија

Мајорни критериуми	Минорни критериуми
> 5 x 10 ⁹ /L клетки со T-PLL фенотип во периферната крв или коскената срцевина	Абнормалности во хромозом 11 (11q22.3; ATM)
Т клеточна клоналност (со PCR за TRBI/TRG, или со проточна цитометрија	Абнормалности во хромозом 8 idic(8)(p11), t(8;8), трисомија 8q
Абнормалности за 11q32 или Xq28 или експресија на TCL1A/B или MTCР1	Абнормалности во хромозомите 5,12,13,22 или комплексен кариотип
	Зафаќање на регија специфилна за T-PLL (спленомегагија, ефузии...)

Постојат случаи без мутации, односно преуредувања за TCL1A, TCL1B, или MTCР1 или нивна прекумерна експресија и тие се класифицирани во групата на TCL-1 негативни T-PLL.

Табела бр. 36 – Критериуми за проценка на тераписки одговор кај Т-клеточна пролимфоцитна леукемија

Група и параметри	CR(сите критериуми)	PR (≥2 во А и ≥1 во В)	SD (сите критериуми)	PD (≥1 во А или В)
Група А	Дијаметар по долга оска < 1 cm	Намалување ≥ 30% во SLD	Промена од - < 30 % до + ≤ 20 %	Зголемување > 20 % во SLD
Лимфни јазли				
Големина на лиен	Лиен < 13 cm	Намалување ≥ 50 % во вертикална оска	Промена -49 % до +49%	Зголемување ≥ 50 % во вертикална оска
Б симптоми	Нема	Кој било симптом	Кој било симптом	Кој било симптом
Број на циркулирачки лимфоцити	< 4 x 10 ⁹ /L	≤ 30 x 10 ⁹ /L и намалување за ≥ 50%	> 30 x 10 ⁹ /L или промена од -49% до +49 %	Зголемување за ≥ 50%
Коскена срцевина	T-PLL клетки <5% од мононуклеари	Која било вредност		
Зафаќање на друга регија*	Нема	Која било		
Група В	≥ 100 x 10 ⁹ /L	≥100 x 10 ⁹ /L или зголемување ≥50%	Промена од -49 % до +49 %	Намалување за ≥ 50%
Број на тромбоцити				
Хемоглобин	≥ 110 g/L (без трансфузии)	≥ 110 g/L или зголемување ≥50%	< 50 % од првите мерења	Намалување од ≥ 20 g/L
Неутрофили	≥ 1,5 x 10 ⁹ /L	≥ 1,5 x 10 ⁹ /L или зголемување ≥ 50 %	Промена од -49 % до +49 %	Намалување за ≥ 50 %

Легенда: SLD – сума од дијаметрите по долгата оска во најмалку три таргет-лезии

*Под други регији се подразбираат: плеврална или перитонеална ефузија, инфилтрацијата на кожата, CNS

Табела бр. 37 – Дијагностички критериуми за адултна Т- лимфоцитна леукемија

	Smoldering	Хронична форма	Лимфомска форма	Акутна форма
Anti HTLV-1 антитело	+	+	+	+
Лимфоцити (x 10 ⁹ /L)	<4	≥4	<4	*
Абнормални Т-лимфоцити	≥5%	+	≤1%	+
Клетки-цвеќе или Т-клеточни маркери	Ретко	Ретко	Не	+
LDH	≤1.5 ULN	≤ 2 ULN	*	*
Коригиран Ca (mmol/L)	< 2.74	< 2.74	*	*
Хистолошка анализа на лгл	Не	*	+	*
Туморска лезија				

Кожа	**	*	*	*
Бели дробови	**	*	*	*
Лимфен јазол	Не	*	Да	*
Хепар	Не	*	*	*
Лиен	Не	*	*	*
ЦНС	Не	Не	*	*
Коска	Не	Не	*	*
Асцит	Не	Не	*	*
Плеврална ефузија	Не	Не	*	*
ГИТ	Не	Не	*	*

* Не е потребна квалификација, освен условите потребни за други поттипови

** Не е потребна квалификација доколку се задоволени другите услови. Но, патохистолошка потврда на малигни лезии е неопходна во случаите кога абнормалните Т-лимфоцити < 5 % во периферната крв.

Табела бр. 38 – Критериуми за проценка на тераписки одговор кај адултна Т-клеточна лимфоцитна леукемија

Одговор	Дефиниција	Лимфни јазли	Екстранодална Маса	Лиен, хепар	Кожа	Периферна крв	Коскена срцевина
CR*	Отсуство на болест	Нормално					
Uncertified CR*	Стабилна резидуална маса (bulky)	≥ 75 % намалување **	≥ 75 % намалување **	Нормално	Нормално	Нормално*	Нормално
PR*	Регресија на болеста	≥ 50 % намалување **	≥ 50 % намалување **	Без зголемување	≥ 50 % намалување**	≥ 50 % намалување**	Неважно
Стабилна болест *	Отсуство на CR/PR без прогресија на болеста	Без промена во големина	Без промена во големина	Без промена во големина	Без промена во големина	Без промена	Без промена
Релапс, прогресија	Нови лезии или ≥ 50 % зголемување#						Повторна појава

* Потребно е секој од критериумите да биде присутен најмалку 4 недели

+ Доколку перзистираат < 5 % клетки-цвеќе, CR се прогласува доколку апсолутниот лимфоцитен број, вклучително и атипичните лимфоцити е < 4 x 10⁹/L

++ Се пресметува како сума од најголемите дијаметри на туморските лезии достапни за мерење

Дефинирано како ≥ 50 % зголемување од првично измерената бројка атипични лимфоцити и апсолутен лимфоцитен број, вклучително и клетки-веќе (атипични лимфоцити) > 4 x 10⁹/L

Табела бр. 39 – Тераписки протоколи за третман на адултна Т-клеточна лимфоцитна леукемија

ИНИЦИЈАЛНА ТЕРАПИЈА	
- Клиничка студија - Препорачани протоколи ○ Хемотерапија ▪ Dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, и doxorubicin) ▪ Brentuximab vedotin + CHP (cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone) за CD30+ ○ Zidovudine** и interferon* (за акутни и хронични/smoldering форми) - Други препорачани протоколи ○ СНОЕР (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, etoposide и prednisone) ○ HyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin и dexamethasone), наизменично со високи дози methotrexate и cytarabine ○ СНОР (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine и prednisone) (кај пациенти што не можат да толерираат интензивни протоколи или каде што нема експресија на CD30)	
Второлиниска терапија или други дополнителни тераписки протоколи	
- Клиничка студија - Препорачани протоколи ○ Монотерапија ▪ Brentuximab vedotin за CD30+ ▪ Lenalidomide ▪ Mogamulizumab** ○ Комбинирани протоколи ▪ DHAP (dexamethasone, cytarabine, cisplatin) ▪ DHAX (dexamethasone, cytarabine, oxaliplatin*) ▪ ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine) + platinum (cisplatin или oxaliplatin*) ▪ GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ▪ GemOx (gemcitabine, oxaliplatin*) ▪ GVD (gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin*) ▪ ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ▪ Zidovudine** и interferon* (акутни и хронични/smoldering форми)	
Алтернативни терапии	
- Alemtuzumab** - Arsenic trioxid - Belinostat** - Bendamustine - Bortezomib - Gemcitabine - Pralatrexate** - Радиотерапија кај селектирани случаи со локализирана болест	

Табела бр. 40 - Табела 1. Прогностички индекси за НК лимфом (PINK, PINK-E)

PINK	PINK-E
РИЗИК ФАКТОРИ	РИЗИК ФАКТОРИ
Возраст > 60 години	Возраст > 60 години
Стадиум 3 или 4	Стадиум 3 или 4
Екстраназална форма на болест	Екстраназална форма на болест
Зафатеност на далечни лимфни јазли	Зафатеност на далечни лимфни јазли
	EBV DNA

БРОЈ НА РИЗИК ФАКТОРИ		БРОЈ НА РИЗИК ФАКТОРИ	
Низок	0	Низок	0-1
Интермедиерен	1	Интермедиерен	2
Висок	≥2	Висок	≥3

Табела бр. 41 – Класификација и одредување стадиум на Mycosis Fungoides и Sézary Syndrome според TNMB, каде што се опфатени зафатеноста на кожата, на лимфните јазли, висцералната зафатеност и периферната крв

Кожа	T1	Ограничени кожни промени без значајна елевација или индурација над нивото на кожата и/или плаки под 10 % од БСА
	T2	Кожни промени без значајна елевација или индурација над нивото на кожата и/или плаки ≥ 10 % од БСА
	T2a	Само кожни промени, без елевација и индурација над нивото на кожата
	T2b	Кожни промени без елевација и индурација над нивото на кожата + плаки
	T3	Една или повеќе туморски маси (≥ 1 cm во дијаметар)
	T4	Конфлуентен еритем ≥ 80 % од БСА
Лимфни јазли	N0	Нема абнормални лимфни јазли; нема потреба од биопсија
	N1	Присуство на абнормални лимфни јазли; ПХН Dutch Gr 1 или NCI LN 0–2
	N2	Присуство на абнормални лимфни јазли; ПХН Dutch Gr 2 или NCI LN 3
	N3	Присуство на абнормални лимфни јазли; ПХН Dutch Gr 3-4 или NCI LN 4
	NX	Присуство на абнормални лимфни јазли; нема хистолошка потврда
Висцерално зафаќање	M0	Нема висцерално зафаќање
	M1	Има висцерално зафаќање (потребна хистолошка потврда)
	MX	Абнормално висцерално место без хистолошка потврда
Периферна крв	B0	Нема значајно зафаќање во периферната крв
	B1	≥ 5 % од лимфоцитите во периферната крв се атипични или > 15 % CD4+CD26- или CD4+CD7- од вкупните лимфоцити
	B2	≥ 1000/mcL Sézary клетки, или ≥ 1000 CD4+CD26-, или CD4+CD7- клетки/uL или друг абнормален Т-клеточен супсет потврдени со проточна цитометрија (ист клон клетки со тој во кожата)

Табела бр. 42 – Клинички стадиум на Mycosis Fungoides и Sézary Syndrome

Клинички стадиум	T (кожа)	N (лимфни јазли)	M (висцерални органи)	B (периферна крв)
IA (ограничено зафаќање на кожата)	Кожни промени што опфаќаат под 10 % од цела површина	N0	M0	B0 или B1
IB (зафаќање ограничено на кожата)	Кожни промени што опфаќаат ≥ 10 % од целата површина (BSA)	N0	M0	B0 или B1
IIA	T1–2	N1–2	M0	B0 или B1
IIБ (туморски стадиум на болеста)	T3 (еден или повеќе тумори (≥ 1 cm))	N0–2	M0	B0 или B1

IIIA (еритродерма)	(конфлуентен еритем ≥ 80 % BSA)	N0–2	M0	B0
IIIB (еритродерма)	(конфлуентен еритем ≥ 80 % BSA)	N0–2	M0	B1
IVA1 (Sézary)	T1–4	N0–2	M0	B2
IVA2 (Sézary syndrome or Non-Sézary)	T1–4	N3	M0	B0, B1, B2
IVB (висцерална болест)	T1–4	N0–3	M1	B0, B1, B2

Табела бр. 43 - EBMT индикации за трансплантација кај пациенти со кХЛ

Статус на болест на пациенти со кХЛ	Сродна алогена ТХМК	Несродна алогена ТХМК	Хаплоидентична ТХМК	Автологна ТХМК
KP1	GNRIII	GNRIII	GNRIII	GNRI
Хемосензитивен релапс без автологна ТХМК	DIII	DIII	GNRIII	SI
Хемосензитивен релапс по претходна автологна ТХМК	SII	SII	SII	COII
Рефрактерна болест	DII	DII	DIII	COIII

Легенда: S- стандардна опција; CO: клиничка опција; D: развојна опција; GNR: не се препорачува;
I-III: јачина на доказите

Табела бр. 44 - Консензус на меѓународната работна група за проценка на терапевтскиот одговор (Критериуми за евалуација на одговорот кај лимфомот - RECIL 2017) *

	СТ	18F-FDG PET	Наод во коскената срцевина	Нови лезии (> 1cm)
Комплетен одговор	Исчезнување на сите целни лезии и LDi на сите LN <10 mm ≥30% намалување на збирот на целни лезии LDi	негативен (D5PS 1-3)	негативен	не
Парцијален одговор	≥30% намалување на збирот на целните лезии на LDi	позитивен (D5PS 4-5)		не
Слаб одговор **	≥10% или <30% намалување на збирот на лезии насочени кон LDi	негативен или позитивен		не
Стабилна болест	<10% намалување или ≤20% зголемување на збирот на целните лезии на LDi	негативен или позитивен	негативен или позитивен	не
Прогресивна болест	>20% зголемување на збирот LDi целни лезии за мали LN LDi<15mm после терапијата постои апсолутно зголемување на LDi >5mm и LDi LN>15mm. Појава на нови лезии	негативен или позитивен	негативен или позитивен	да или не

Легенда: LDi - најдолг дијаметар; D5PS - Deauville PET скала со 5 точки

Забелешка за табелата

* следење на ЛДи три доминантни т.е. насочени лезии (LN/јазли ткива/екстранодални локализации); доминантна LN≥15mm

** Безбедносен ентитет (англ. minor response)

Табела бр. 45 - Проценка на терапевтскиот одговор за Waldenström макроглобулинемија

Одговор	Критериуми
Целосна ремисија *	Отсуство на моноклонален IgM во серумот со имунофиксација
	Нормални серумски нивоа на IgM
	Целосно повлекување на екстрамедуларната болест (лимфаденопатија и спленомегагија)
	Морфолошки нормален наод во аспиратот и биопсијата на коскената срцевина
Многу добра парцијална ремисија	Детектибилен моноклонален IgM
	≥90% намалување на серумските нивоа на IgM
	Целосно повлекување на екстрамедуларната болест (лимфаденопатија и спленомегагија)
	Нема нови симптоми и знаци на активност на болеста
Парцијална ремисија	Детектибилен моноклонален IgM
	≥50% но <90% намалување на серумските нивоа на IgM
	Намалување на екстрамедуларната болест (лимфаденопатија и спленомегагија)
	Нема нови симптоми и знаци на активност на болеста
Слаб одговор	Детектибилен моноклонален IgM
	≥25% но <50% намалување на серумските нивоа на IgM
	Нема нови симптоми и знаци на активност на болеста
Стабилна болест	Детектибилен моноклонален IgM
	<25% намалување и <25% зголемување на серумските нивоа на IgM
	Нема прогресија на екстрамедуларна болест (лимфаденопатија и спленомегагија)
	Нема нови симптоми и знаци на активност на болеста
Прогресија на болеста	≥25% зголемување на серумските нивоа на IgM и/или прогресија на клиничките симптоми на болеста

* Потребни се сите горенаведени критериуми проценети најмалку 2 месеци по завршувањето на терапија

КРАТЕНКИ

¹⁸F- FDG- ПЕТ/КТ – ¹⁸F- Флуороеоксиглукоза – Позитрон емисиона томографија/Компјутеризирана Томографија

aa-IPI (*age- adjusted Internation Prognostic Index*) - Интернационален прогностички индекс прилагоден за млади пациенти

AITL – (*Angioimmunoblastic T-cell lymphoma*) – Ангиоимунобластичен Т-клеточен лимфом

ALCL (*Anaplastic large-cell lymphoma*) – Анапластичен крупноклеточен лимфом

alloHSCT (*allogeneic Hematopoietic Stem cell Transplantation*) - алогена трансплантација на хематопоеетски матични клетки

ANKL (*Aggressive Natural Killer cell leukemia*) – Агресивна леукемија од NK – лимфоцити

ATLL (*Adult T-cell Leukemia/Lymphoma*) – Адултен тип на Т-клеточна леукемија/лимфом

autoHSCT (*autologous Hematopoietic Stem cell Transplantation*) – автологна трансплантација на хематопоеетски матични клетки

BCL (*B-cell Lymphoma*) - Б- клеточен лимфом

BCR (*B-cell Receptor*) - Б клеточен рецептор

BCRi (*B-cell Receptor Inhibitors*) - инхибитор на Б- клеточен рецептор

BIA-ALCL (*Breast implant- associated Anaplastic large-cell lymphoma*) - Анапластичен крупноклеточен лимфом асоциран со имплант на дојка

BJ – Bence Jones протеин

BL (*Burkitt Lymphoma*) - Буркитов лимфом

CAR T-cell (*Chimeric antigen receptor T-cell*) – химерен антиген рецептор Т-клеточен

CD (*Castleman Disease*) - Болеста на Кастелман

cHL (*Classic Hodgkin Lymphoma*) – класичен Хочкин-ов лимфом

CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) – скала за оценка на кумулативни коморбидитети

CLL (*Chronic lymphocytic leukemia*) – хронична лимфоцитна леукемија

CMV (*Cytomegalovirus*) - Цитомегаловирус

CR (*Complete Remission*) - комплетна ремисија

- CR1 – прва комплетна ремисија; CR2 – втора комплетна ремисија

CRP (*C Reactive Protein*) - Ц- реактивен протеин

CTCL (*Cutaneous T-cell lymphoma*) – Кожен Т-клеточен лимфом

D5PS (*Deauville 5-point scale*) - Deauville петостепена скала

DLBCL (*Diffuse Large B-cell Lymphoma*) – дифузен крупноклеточен Б- лимфом

del 11p22 – делеција на краткиот крак на хромозом 11

del 13q14 - делеција на долгиот крак на хромозом 13

del 17p13 - делеција на краткиот крак на хромозом 17

DHL (*Double Hit Lymphomas*)– „double hit” лимфоми, лимфоми со две преуредувања со висок ризик

DLI (*Donor lymphocyte infusion*) – донорска лимфоцитна инфузија

DPI – (*Double Hit Lymphomas- Prognostic Index*) - прогностички индекс на „double hit”

лимфомот

EATL (*Enteropathy-associated T-cell Lymphoma*) - Т-клеточен лимфом асоциран со ентеропатија

EBER (*Epstein-Barr virus encoded small RNAs*) - кодирачки регион на Епштајн Бар вирус

EBV – Епштајн Бар вирус

ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group Performace Status*) – перформанс- статус на Кооперативната онколошка група на Источна Европа

ENKL (*Extranodal Natural Killer Lymphoma*) – Екстранодален НК-клеточен лимфом

EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) – Европска организација за истражување и лекување на канцер

ESMO (*European Society for Medical Oncology*) – Европско здружение за медицинска онкологија

EMZL (*Extranodal Marginal zone lymphoma*) – Екстранодален Б-клеточен лимфом од маргинална зона

FISH (*Fluorescence In situ hybridization*) - Флуоресцентна ин ситу хибридизација

FL (*Follicular Lymphoma*) - фоликуларен лимфом

FLIPI - (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) – интернационален прогностички индекс за фоликуларен лимфом

FNAB (*fine needle aspiration biopsy*) – тенкоиглена аспирациона биопсија

FTCL (*Follicular T-cell lymphoma*) – Лимфом со потекло од фоликуларна Т-клетка

GCB (*germinal center B-cell*) – Б клетки на герминалниот центар

G-CSF (*Granulocyte colony stimulating factor*) –гранулоцитно колоно- стимулирачки фактор на раст

GELF (*Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires*)– Студиска група за фоликуларен лимфом

GHSg (*German Hodgkin Study Group*) - Германска група за истражување на Хочкин-ов лимфом

GVL (*graft versus lymphoma*) – «графт наспроти лимфом»

HBV – Хепатитис Б вирус

HCL (*Hairy-cell Leukemia*) – влакнесто клеточна леукемија

HCL-V (*Hairy-cell Leukemia variant*) – варијанта на влакнесто клеточна леукема

HCV – Хепатитис Ц вирус

HE – Хематоксилин Еозин боење

HGBL (*High grade B-cell Lymphomas*)- Високо ризичен Б-лимфом

HIV (*Human immunodeficiency virus*) – вирус на хумана имунодефициенција

HL (*Hodgkin Lymphoma*) - Хочкинов лимфом

HSTCL (*Hepatosplenic T-cell lymphoma*) – Хепатоспленичен Т-клеточен лимфом

HTLV (*Human T-Lymphotropic virus*) – Вирус на Т-леукемија

IELSG (*International Extranodal Lymphoma Study Group*) – Интернационална група за истражување на екстранодален лимфом

IFRT (*Involved-Field radiation therapy*) – целна радиотерапија

IGHV (*Immunoglobulin heavy variable genes*) - варијабилен регион на тешките ланци на имуноглобулините

IHH (*Immunohistochemistry*) – имунохистохемија

iMCD (*idiopathic Multicentric Castleman disease*) – идиопатска мултицентрична болест на Кастелман

IPI (*international Prognostic Index*) - Интернационален прогностички индекс

IPP (*Proton pump inhibitors*) – инхибитори на протонска пумпа

IPS (*International Prognostic Score*) - Интернационален прогностички скор

ISRT (*Involved-Site radiation therapy*) - Радиотерапија на инволвирана локација

JAK2 - Janus kinaze 2

LDH – лактат дехидрогеназа

LP (*Lymphocytic predominance*) – лимфоцитна преминација

LPL (*Lymphoplasmacytic Lymphoma*) - лимфоплазмоцитоиден лимфом

LYSA (*Lymphoma Study Association*) – Асоцијација за истражување на лимфоми

MAC (*Myeloablative conditioning*) - миелоаблативни протоколи за кондиционирање

MALT (*Mucosa associated lymphoid tissue*) – лимфно ткиво во мукози

MBL (*Monoclonal B-lymphocytosis*) – Моноклонална Б-лимфоцитоза

MCD (*Multicentric Castleman disease*) -Мултицентрична болест на Кастелман

MCL (*Mantle cell Lymphoma*) – мантл клеточен лимфом

MF (*Mycosis fungoides*)

MEITL (*Monomorphic epitheliotrophic intestinal T-cell lymphoma*) – Мономорфен епителотрофен интестинален тип на Т-клеточен лимфом

MRD (*Minimal residual disease*) – минимална резидуална болест

MZL (*Marginal zone lymphoma*) – лимфом на маргинална зона

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) – Национална мрежа за рак

NHL (*Non Hodgkin Lymphomas*) - Не Хочкин-ов лимфом

NLPHL (*Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma*) – Нодуларна лимфоцитна преминација Хочкин-ов лимфом

NMZL (*Nodal Marginal zone lymphoma*) – Нодален Б-клеточен лимфом од маргинална зона

NOS (*Not otherwise specified*) - неклассифицирани на друго место

NR (*No response*) – рефрактерност (без одговор)

NRM (*Non relapse mortality*) – пост-трансплантациски морталитет кој не е врзан за релапс на болеста

NT-pro-BNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) – натриуретичен пептид

OS (*Overall survival*) -вкупно преживување

PAS (*Periodic Acid Schiff*) – перјодна киселина Schiff-ова реакција

PCNSL (*Primary Central nervous system lymphoma*) – примарен лимфом на централен нервен систем

PCR (*Polymerase chain reaction*) – полимераза верижна реакција

PD (*Progressive disease*) – прогресивна болест

PFS (*Progression free survival*) – преживување без прогресија на болест

PINK (*Prognostic Index of Natural killer lymphoma*) – Прогностички индекс за НК лимфом

PMBCL (*Primary Mediastinal B-cell lymphoma*) – примарен медијстинален крупноклеточен В-лимфом

PR (*Partial remission*) – парцијална ремисија

PTCL (*Peripheral T-cell lymphoma*) – периферен Т клеточен лимфом

RIC (*Reduced intensity conditioning*) - кондиционирање со редуциран интензитет

rISSWM – ревидиран интернационален прогностички индекс за Waldenström-ова макроглобулинемија

RR (*Relapse rate*) – рата на релапс

RS - Reed Sternberg клетки

SD (*Stable disease*) – стабилна болест

SLL/CLL (*Chronic lymphocytic leukemia/Small lymphocytic Lymphoma*) – лимфом на мали лимфоцити/ хронична лимфоцитна леукемија

SMZL (*Splenic Marginal zone lymphoma*) – спленичен лимфом на маргинална зона

sMIPI – (*Simplified Mantle cell International prognostic index*) - Поедноставен Интернационален Прогностички Индекс за Мантл клеточен лимфом

SS (*Szary Syndrome*)

STAT5 (*Signal transducer and activator of transcription 5*) – сигнал на трансдусерот и активатор на транскрипција 5

TLGLL (*T-cell Large granular lymphocytic leukemia*) – Леукемија од големи гранулирани Т-клетки

TLS (*Tumor lysis syndrome*) – Синдром на туморска лиза

TFH (*T-follicular helper*) – фоликуларна Т-помошничка клетка

TCR (*T-cell receptor*) Т-клеточен рецептор

TRM (*Transplant related mortality*) - морталитет врзан за трансплантација

UCD (*Unicentric Castelman disease*) - уницентрична Болест на Кастелман

VGPR (*Very good partial remission*) - многу добра парцијална ремисија

WBRT (*Whole brain radiation therapy*) - Радиотерапија на целиот мозок

WM (*Waldenström macroglobulinemia*) – Макроглобулинемија Waldenström

КРАТЕНКИ НА ПРОТОКОЛИ:

ABVD – Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine

AVD - Doxorubicin, Vinblastine, Dacarbazine

BD-R – Bortezomib, Dexamethasone, Rituximab

BEACOPP (ескалиран) - Bleomycin, Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone

BEAM - Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan

B-G – Bendamustine, Obinutuzumab

B-R – Bendamustine, Rituximab

CEOP - Cyclophosphamide, Etoposide, Vincristine, Prednisone

CEPP - Cyclophosphamide, Etoposide, Prednisone, Procarbazine

CHOEP - Cyclophosphamide, Doxorubicin, Etoposide, Vincristine, Prednisone

CHOP - Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone

CVP (COP) - Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone

DA-EPOCH-R – (DA - Дозно адаптиран) - Etoposide, Prednisone, Vincristine, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Rituximab

DeAngelis – интермедиерни дози на Methotrexate, радиотерапија, Cytarabine

DeVIC – Dexamethasone, Etoposide, Ifosfamide, Carboplatin

DHAP - Cisplatin, Cytarabine, Dexamethasone

ESHAP - Etoposide, Methylprednisolone, Cytarabine, Cisplatin

FC - Fludarabine, Cyclophosphamide

FCG - Fludarabine, Cyclophosphamide, Obinutuzumab

FCR - Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab

G – Obinutuzumab

G-CHOP – Obinutuzumab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone

G-CVP – Obinutuzumab, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone

G-DHAP – Obinutuzumab, Cisplatin, Cytarabine, Dexamethasone

G-ESHAP – Obinutuzumab, Etoposide, Methylprednisolone, Cytarabine, Cisplatin

GEMOX – Gemcitabine, Oxaliplatin

HD-ARAC (HD- High dose) - високи дози на Cytarabine

HDMP (HD- High dose) високи дози на Methylprednisolone

HD-MTX (HD- High dose) - високи дози на Methotrexate

HD-MTX - AraC - високи дози на Methotrexate и Cytarabine

ICE -(R) - Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide, (Rituximab)

MATRix - Methotrexate, Cytarabine, Thiotepa, Rituximab

MINE - Mesna, Ifosfamide, Mitoxantrone, Etoposide

PEP-C -Prednisone, Cyclophosphamide, Etoposide, Procarbazine

Pola-BR –Polatuzumab, Bendamustine, Rituximab

Pola-R-CHP – Polatuzumab, Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Prednisone

R -rituximab

R-BAC - Rituximab, Bendamustine, Cytarabine

R-CD – Rituximab, Cyclophosphamide, Dexamethasone

R-CEOP – Rituximab, Cyclophosphamide, Etoposide, Vincristine, Prednisone

R-CHOEP -Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Etoposide, Vincristine, Prednisone

R-CHOP – Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone

R-CODOX-M - Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Cytarabine, Methotrexate

R-CVP - Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone

R-DHAP -Rituximab, Cisplatin, Cytarabine, Dexamethasone

R-ESHAP - Rituximab, Etoposide, Methylprednisolone, Cytarabine, Cisplatin

R-GDP - Rituximab, Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin

R-GEMOX – Rituximab, Gemcitabine, Oxaliplatin

R-HDMP - Rituximab, високи дози на Methylprednisolone

(R)-Hyper CVAD – (Rituximab), Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, Dexamethasone, Methotrexate

(R)-IVAC – (Rituximab), Ifosfamide, Cytarabine, Etoposide, Methotrexate

R-MPV - Rituximab, Methotrexate, Procarbazine, Vincristine

SMILE – Dexamethasone, Metotrexate, Ifosfamide, Asparaginase, Etoposide

VAD+C - Vincristine, Doxorubicin, Dexamethasone, Chlorambucil

Благодарност за поддршката за реализација на проектот:



член на компанијата Sandoz

Технички организатор:



Креативен концепт и дизајн:



CIP - Каталогизација во публикација
Национална и универзитетска библиотека "Св. Климент Охридски", Скопје

616.423-002.28-07/-08(036)

ВОДИЧИ за дијагноза и лекување на Б и Т лимфопролиферативни
заболувања / уредници Ирина Пановска-Ставридис, Сања Трајкова, Невенка
Ридова. - Скопје : Македонско лекарско друштво, Здружение на
хематологија на РСМ, 2022. - 153 стр. : илустр. ; 30 см

Библиографија кон главите

ISBN 978-9989-37-038-0

а) Лимфопролиферативни заболувања -- Дијагностика и лекување -- Водичи

COBISS.MK-ID 59040517



Здружение за хематологија на Македонија

www.zhm.mk

Адреса: Мајка Тереза 17, Скопје, 1000, Македонија
Телефон: +389 2 3 111 749
e-mail: CONTACT@ZHM.MK