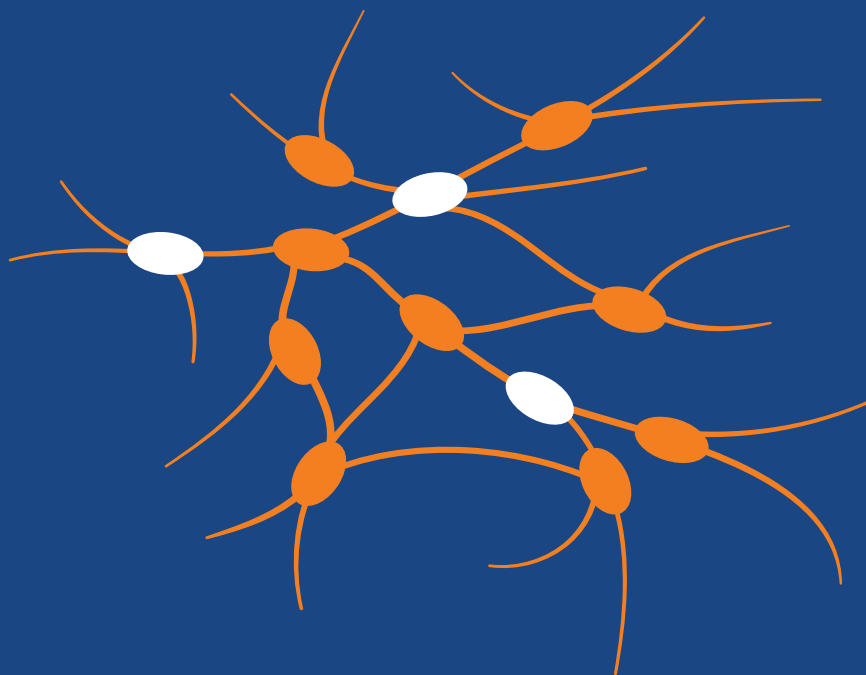


**Vodič za lečenje
DBKL, FL, HL
i komplikacija primene
CAR-T ćelija
i bispecifičnih antitela**



SADRŽAJ

- 03 Predgovor
- 04 Skraćenice
- 08 Skraćenice protokola
- 10 Preporuke za lečenje difuznog B
krupnoćelijskog limfoma
- 19 Preporuke za skrining virusa hepatitisa B
pre primene imunoterapije
- 22 Preporuke za lečenje folikularnog limfoma
- 30 Preporuke za lečenje Hočkinovog limfoma
- 46 Preporuke za dijagnostiku i lečenje neželjenih
efekata bispecifičnih antitela i CAR-T terapije

PREDGOVOR

U trećem izdanju Vodiča za dijagnostiku i lečenje limfoma, Srpska Limfomska Grupa fokusira se na napredak u tretmanu Hočkinovog limfoma, folikularnog limfoma i difuznog B krupnoćelijskog limfoma. Ovo izdanje donosi novine u vidu razmatranja najnovijih terapijskih pristupa, uključujući bispecifična antitela i CAR T ćelijsku terapiju, uz poseban akcenat na dijagnostiku i lečenje neželjenih efekata ovih naprednih opcija.

Novo izdanje vodiča SLG odgovara na potrebu za osavremenjivanjem znanja o terapijama koje transformišu paradigmu lečenja limfoma, naglašavajući važnost prilagođenog pristupa svakom pacijentu. Efikasnost i sigurnost su ključni u našem cilju da unapredimo kvalitet lečenja i života pacijenata, što je ostvareno kroz rigoroznu analizu naučnih dokaza i multidisciplinarni pristup u pripremi ovog vodiča.

Zahvaljujemo se svim stručnjacima i članovima koji su svojim neumornim radom i posvećenošću doprineli stvaranju ovog dragocenog izdanja. Vaša ekspertiza je temelj na kojem gradimo bolju budućnost za pacijente koristeći najnovija medicinska dostignuća i tehnologije.

7. maj 2024.
Beograd

Srpska Limfomska Grupa

SKRAĆENICE

ALIMS – Agencija za lekove i medicinska sredstva

Allo-HSCT – alogena transplantacija matičnih ćelija hematopoeze

ALT – alanin aminotransferaza

Ara-C – citarabin

ASCT, auto-HSCT – autologna transplantacija matičnih ćelija hematopoeze

AST – aspartat aminotransferaza

ASTCT – Američko udruženje za transplantaciju i celularnu terapiju (eng. American Society for Transplantation and Cellular Therapy)

Axi-cel – eng. Axicabtagene ciloleucel

β2 M – beta-2 mikroglobulin

BCL2 – B-cell lymphoma 2

BCNU – karmustin

BM – koštana srž

BPAP – eng. bilevel positive airway pressure

BV – brentuksimab vedotin

CAR-T ćelije – eng. Chimeric antigen receptor T ćelije

CDC – Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (eng. Center for Disease Control and Prevention)

cHL – klasičan Hočkinov limfom

CI – centralna intenzivna nega

CNS – centralni nervni sistem

CNS-IPi – CNS internacionalni prognostički indeks

CPAP – eng. continous positive airway pressure

CR – kompletna remisija

CR1 – prva kompletna remisija

CR2 – druga kompletna remisija

CrCl – klirens kreatinina

CRS – sindrom oslobađanja citokina

CS – klinički stadijum

D – razvojna indikacija

DBKL, DLBCL – difuzni B-krupnoćelijski limfom

DHL – double hit limfom

DLI – donorska infuzija limfocita

DS – Deauville skor

EBMT – Evropsko udruženje za transplantaciju koštane srži (eng. European Society for Blood and Marrow Transplantation)

ECOG PS – performans status Istočne kooperativne onkološke grupe (eng. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)

EEG – elektroencefalografija

EFLK – ejekciona frakcija leve komore

EFS – eng. event free survival

EMA – Evropska agencija za lekove (eng. European Medicines Agency)

EORTC – Evropska organizacija za istraživanje i lečenje raka (eng. European Organisation for Research and Treatment of Cancer)

ESMO – Evropsko udruženje za medicinsku onkologiju (eng. European Society for Medical Oncology)

FDA – Uprava za hranu i lekove (eng. Food and Drug Administration)

FL – folikularni limfom

FLEX – folikularni limfom evaluacioni indeks

FLIPI-1 – internacionalni prognostički indeks za folikularni limfom 1 (eng. Follicular Lymphoma International Prognostic Index 1)

FLIPI-2 – internacionalni prognostički indeks za folikularni limfom 2 (eng. Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2)

GELF – Studijska grupa za folikularni limfom (fr. Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires)

GHSg – Nemačka studijska grupa za Hočkinov limfom (eng. German Hodgkin Study Group)

G-CSF – stimulišući faktor rasta granulocitne loze (eng. Granulocyte colony-stimulating factor)

GNR – generalno se ne preporučuje

GvHD – bolest kalema protiv domaćina

GvL – kalem protiv limfoma (eng. graft versus lymphoma)

Gy – Grej

HBI – hronična bubrežna insuficijencija

HBV – hepatitis B virus

HBVr – reaktivacija hepatitis B virusne infekcije

HCV – hepatitis C virus

HD DEXA – visokodozni deksametazon

HDV – hepatitis D virus

HGBL – high grade B-limfom

HIV – virus humane imunodeficijencije

HL – Hočkinov limfom

HT – hemioterapija

ICANS – neurotoksični sindrom posredovan imunskim efektorskim ćelijama (eng. Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)

ICE skor – eng. Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy score

IHT – imunochemioterapija

IL-1R – receptor za interleukin-1

iPET – interim pozitron emisija tomografija/kompjuterizovana tomografija

IPI – internacionalni prognostički indeks (eng. international prognostic index)

IPS – internacionalni prognostički skor (eng. international prognostic score)

ISRT – eng. Involved site radiotherapy
IV – intravenski
IVIG – intravenski imunoglobulini
JIL/ICU – jedinica intenzivnog lečenja
KP – krvni pritisak
LDH – laktat dehidrogenaza
Liso-cel – eng. Lisocabtagene maraleucel
LP – lumbalna punkcija
Lč – limfni čvor
LYSA – Asocijacija za istraživanje limfoma (eng. Lymphoma Study Association)
m7FLIPI – eng. m7 Follicular Lymphoma International Prognostic Index
MAC – mijeloablativni kondicioni režim
MAS/HLH – sindrom aktivacije makrofaga/hemofagocitna limfohistiocitoza
MR/MRI – magnetna rezonanca
MSCT – multislajсна kompjuterizovana tomografija
MSD – srodni podudarni donor (eng. matched sibling donor)
MTX – metotreksat
MUD – nesrodni podudarni donor (eng. matched unrelated donor)
NCCN – Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak (eng. National Comprehensive Cancer Network)
NMR – nuklearna magnetna rezonanca
NLPBL – nodularni limfocitima bogat B ćelijski limfom
NLPHL – nodularni limfocitima bogat Hočkinov limfom
NOS – drugde neklasifikovani (eng. Not otherwise specified)
NRM – posttransplantacioni mortalitet nezvan za relaps bolesti (eng. non relapse mortality)
ORR – ukupna stopa odgovora (eng. overall response rate)
OS – ukupno preživljavanje (eng. overall survival)
PNC SL – primarni CNS limfom
PCT – prospektivna klinička studija (eng. prospective clinical trial)
PET/CT – pozitron emisiona tomografija/kompjuterizovana tomografija
PFS – preživljavanje bez progresije (eng. progression free survival)
PI3K inhibitori – inhibitori fosfatidil-inozitol 3-kinaze
PJP – Pneumocystis jirovecii pneumonija
PK – periferna krv
PR – parcijalna remisija
PRIMA-PI – PRIMA prognostički indeks
PS – performans status
PT-CY – posttransplantacioni ciklofosamid
R – rituksimab
R/R – relaps/refraktarni
RFZO – republički fond za zdravstveno osiguranje

RIC – kondicioni režim redukovanog intenziteta
RT – radioterapija
RTG – rendgen
S – standardna indikacija
SD – stabilna bolest
SE – sedimentacija
SOS/VOD – venookluzivna bolest (eng. sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease)
SPD - zbir proizvoda okomitih prečnika (eng. sum of the product of the perpendicular diameters)
Th - terapija
TU – tumor
UZ/EHO – ultrazvuk
VP-16 – etopozid
WBC – bela krvna zrnca (eng. white blood cells)
WBRT – eng. whole brain radiotherapy

SKRAĆENICE PROTOKOLA

ABVD – doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin
AVD – doksorubicin, vinblastin, dakarbazin
BEAM – karmustin, etopozid, citarabin, melfalan
BV+AVD – brentuksimab vedotin, doksorubicin, vinblastin, dakarbazin
ChIVPP – hlорambucil, vinblastin, prokarbazin, prednizon
CVbP – ciklofosfamid, vinblastin, pronizon
DA-R-EPOCH – dose adjusted rituksimab, etopozid, prednizon, vinkristin, ciklofosfamid, doksorubicin
DHAP – deksametazon, high dose citarabin, cisplatina
eBEACOPP – eskalirani bleomicin, etopozid, doksorubicin, ciklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon
ESHAP – etopozid, metilprednizolon, citarabin, cisplatina
GDP – gemcitabin, deksametazon, cisplatina
GemOx – gemcitabin, oksaliplatina
HD MTX – visokodozni metotreksat
ICE – ifosfamid, karboplatina, etopozid
MATRix – metotreksat, citarabin, tiotepa, rituksimab
MINE – mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozid
O-B – obinutuzumab, bendamustin
O-CHOP – obinutuzumab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon
O-CVP – obinutuzumab, ciklofosfamid, vinkristin, prednizon

O-DHAP – obinutuzumab, deksametazon, high dose citarabin, cisplatina
O-ESHAP – obinutuzumab, etopozid, metilprednizolon, citarabin, cisplatina
O-FC – obinutuzumab, fludarabin, ciklofosamid
Pola-BR – polatuzumab vedotin, bendamustin, rituksimab
Pola-R-CHP – polatuzumab vedotin, rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, prednizon
R-COEP/R-CEOP – rituksimab, ciklofosamid, vinkristin, etopozid, prednizon
R-CHOEP – rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, etopozid, prednizon
R-CHOP – rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon
R-CODOX-M/R-IVAC – rituksimab, ciklofosamid, citarabin, vinkristin, doksorubicin, metotreksat
R-COP/R-CVP – rituksimab, ciklofosamid, vinkristin, prednizon
R-GDP – rituksimab, gemcitabin, deksametazon, cisplatina
R-GemOx – rituksimab, gemcitabin, oksaliplatina
R-hyperCVAD – rituksimab, ciklofosamid, vinkristin, doksorubicin, deksametazon (neparna kura), metotreksat i citarabin (parna kura)
R-MPV – rituksimab, metotreksat, prokarbazin, vinkristin
R-MTX – rituksimab, metotreksat
Tafa-Len – tafasitamab, lenalidomid

PREPORUKE ZA LEČENJE DIFUZNOG B KRUPNOĆELIJSKOG LIMFOMA

Doc. Dr Darko Antić

Klinika za hematologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije
Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu

Prof. Dr Predrag Đurđević

Univerzitetski Klinički Centar Kragujevac
Fakultet medicinskih nauka Univerzitet u Kragujevcu

Asist. Dr Vojin Vuković

Klinika za hematologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije
Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu

PRVA LINIJA TERAPIJE (Figura 1)

RANI STADIJUM

18-80 godina fit pacijenti sa očuvanom srčanom funkcijom bez značajnijih komorbiditeta

- Rani stadijum (I-II) bez „bulky“ bolesti, IPI=0 (Tabela 1)
 - 4 R-CHOP +/- 2 R +/- RT (1A)
- Rani stadijum (I-II) sa ili bez „bulky“ bolesti, IPI=0 (PET/CT vođeno lečenje)
 - 2-3 R-CHOP - iPET negativan (DS 1-3) - do 4 R-CHOP (1A)
 - iPET pozitivan (DS 4-5) - do 6 R-CHOP +/- RT (1B)
 - ili eskalacija† sa dodavanjem Etopozida do 6 IHT (R-CHOEP/R-EPOCH/DA-R-EPOCH) +/- RT (2B)
 - ili lečenje kao R/R DBKL (2B)
- Rani stadijum (I-II) sa „bulky“ bolešću i/ili IPI=1
 - 6 R-CHOP +/- RT (1B)
- Rani stadijum (I-II) sa ili bez „bulky“ bolesti, IPI≥2
 - 6 Pola*-R-CHP +/- RT (1B)
 - 6 R-CHOP +/- RT (1B)

† oprezno kod starijih od 60 g. i unfit pacijenata zbog povećane toksičnosti

NAPOMENA:

RT kod pacijenata sa ranim stadijumom razmotriti ukoliko:

1. primaju manje intenzivan protokol od R-CHOP (npr. R-miniCHOP, R-CVP i sl.) (2B)
2. imaju specifične ektranodalne lokalizacije koje zahtevaju RT (2B)
3. imaju „bulky“ bolest ($\geq 7.5\text{cm}$) (2B)

RANI STADIJUM PRIMARNIH EKSTRANODALNIH LIMFOMA

- **Primarni testikularni limfom**
 - 6 R-CHOP (1B)
 - CNS profilaksa (1B)
 - RT kontralateralnog testisa (1B)
- **Primarni limfom dojke**
 - 6 R-CHOP (1B)
 - Razmotriti konsolidacionu RT kod lokalizovane/„bulky“ bolesti (2C)
 - CNS profilaksa (2B)
- **Primarni gastrični limfom**
 - 6 R-CHOP (1B)
 - Eradikaciona terapija kod bolesnika sa pozitivnom *Helicobacter pylori* (1A)
- **Primarni limfom kože („leg type“)**
 - 6 R-CHOP (1B)
 - Razmotriti RT na ležište inicijalnih promena (lokalizovane/„bulky“) (1C)
- **Primarni koštani limfom**
 - 6 R-CHOP (1B)
 - Razmotriti RT na mesto inicijalne bolesti (2B)
- **Primarni limfom bubrega i primarni limfom nadbubrega**
 - 6 R-CHOP (1B)
 - CNS profilaksa (2B)
- **Primarni intravaskularni limfom**
 - 6 R-CHOP (1B)
 - Detaljna inicijalna dijagnostika u cilju isključivanja sekundarnog CNS limfoma (MR glave i kičme, citologija i imunofenotipizacija likvora) (1B)
 - CNS profilaksa (1B)

UZNAPREDOVALI STADIJUM (III-IV)

18-80 godina fit pacijenti sa očuvanom srčanom funkcijom

- **Uznapredovali stadijum sa IPI=1**
 - 6 R-CHOP +/- 2 R +/- RT (1A)
- **Uznapredovali stadijum sa IPI=2-5**
 - 6 Pola*-R-CHP +/- RT (1A)
 - 6 R-CHOP +/- 2 R +/- RT (2A)
 - Klinička studija (2A)

Pacijenti > 80 godina

- R-miniCHOP (ciklofosamid 400mg/m²; doksorubicin 25mg/m²; vinkristin 1mg;
- prednizon 40mg/m²) (1A)

Pacijenti sa poremećenom srčanom funkcijom i značajnim pridruženim bolestima

- R-CEOP (1B)
- R-CHOP sa redukcijom doksorubicina za 50-75% (2B)
- R-miniCHOP (2B)
- R-COP (2B)
- Palijacija (2B)

HGBL sa MYC i BCL2 translokacijom / HGBL / DBKL NOS < 50g + IPI ≥ 3 + visok rizik progresije u CNS (procena shodno vrednosti CNS-IPI skora i prisustva ekstrapodalnih lokalizacija)

- DA-EPOCH-R +/- CNS profilaksa +/- RT (2B)
- Pola*-R-CHP +/- CNS profilaksa +/- RT (2B)
- R-EPOCH +/- CNS profilaksa +/- RT (2B)
- R-CHOEP +/- CNS profilaksa +/- RT (2B)
- R-CHOP +/- CNS profilaksa +/- RT (2B)
- R-Hyper-CVAD +/- CNS profilaksa +/- RT (2B)
- R-CODOX-M/R-IVAC +/- CNS profilaksa +/- RT (2B)

NAPOMENE:

1. Intenzivniji protokoli (npr. DA-EPOCH-R, R-HyperCVAD, R-CODOX-M/R-IVAC) rezervisani su za mlađe pacijente bez značajnijih komorbiditeta
2. Ne savetuje se konsolidacija autolognom transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze u prvoj liniji terapije

CNS profilaksa

- **Nema jasnih dokaza da sprečava prodor bolesti u CNS**
- **Savetuje se kod pacijenata koji imaju:**
 - CNS-IPI skor 5-6 (Tabela 2) (2B)
 - Primarni ekstrapodalni limfom testisa, bubrega, nadbubrega, dojke, intravaskularni i epiduralni limfom (2B)
 - > 2 ekstrapodalne lokalizacije (2C)
- **Terapija**
 - MTX 3 - 3,5 g/m², 2 - 4 ciklusa nakon primene IHT i postizanja CR (2B)
 - Intratekalna primena MTX i/ili Ara-C 4-8 ciklusa tokom ili nakon lečenja IHT (2B)

SPECIJALNE NAPOMENE:

1. Prilikom primene DA-EPOCH-R ili intenzivnijih protokola savetuje se primarna profilaksa febrilne neutropenije primenom G-CSF ili pegilovanog G-CSF; kod manje intenzivnih protokola uzeti u obzir dodatne faktore rizika ili u skladu sa komplikacijama razmotriti sekundarnu profilaksu (1A).
2. Neophodna je profilaksa reaktivacije herpes zoster virusa tokom primene polatuzumab-vedotina (2A).
3. U slučaju razvoja periferne neuropatije gradusa 2 ili 3 savetuje se redukcija doze polatuzumab-vedotina po oporavku (≤ gradus 1), a u slučaju gradusa 4, njegovo trajno obustavljanje.

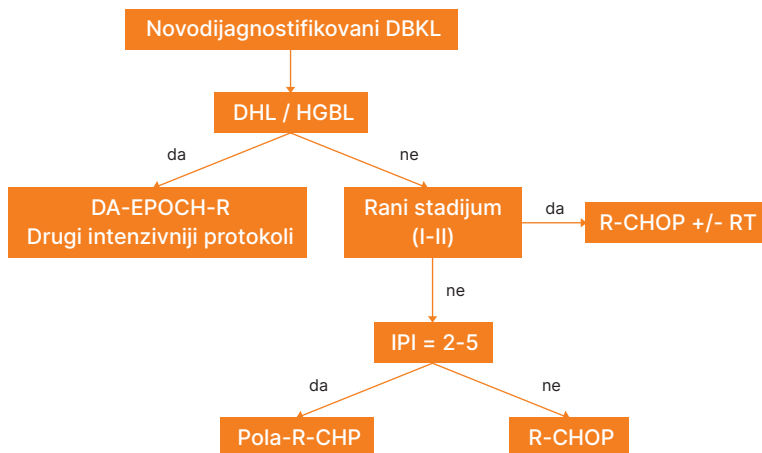


Figura 1. Algoritam lečenja DBKL u prvoj liniji (adaptirano iz Tavakkoli et Barta, Am J Hematol. 2023). DBKL – difuzni B-krupnoćelijski limfom, DHL – „double hit“ limfom, HGBL – „high grade“ B-ćelijski limfom, DA-EPOCH-R – „dose adjusted“ – etopozid, prednizon, vinkristin, ciklofosfamid, doksorubicin – rituksimab, RT – radioterapija, R-CHOP – rituksimab, ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon, IPI – internacionalni prognostički indeks, Pola – polatuzumab-vedotin

RELAPS/REFRAK TARNA BOLEST (Figura 2)

DRUGA LINIJA TERAPIJE

Relaps > 12 meseci kod fit pacijenata mlađih od 65-70 godina

- „salvage“† HT +/- R* + ASCT (1A)
- † DHAP, ICE, ESHAP, Gem*Ox*, G*DP, MIN*E

Prvi relaps ≤ 12 meseci / primarno rezistentni pacijenti

- CAR-T ćelije**
 - Axi-cel (1B)
 - Liso-cel (1B)
- „salvage“ HT +/- R* + ASCT (1A)

Pacijenti koji nisu pogodni za ASCT niti za CAR-T ćelije

- Klinička studija (2A)
- 6 Pola*-BR* (1B)
- 12 Tafa** -Len* + održavanje (1B)
- R*-GemOx* (2B)
- R*-G*DP (2B)
- R*-CEOP (2B)
- R-Bendamustin* (3B)
- Palijativno lečenje (kortikosteroidi, palijativna RT, p.o. HT i dr.) (3B)

TREĆA+ LINIJA TERAPIJE

Relaps nakon ASCT / relaps nakon dve linije terapije kod pacijenata koji nisu pogodni za ASCT

- Klinička studija
- CAR-T ćelije**
 - Axi-cel (1B)
 - Liso-cel (kod manje fit pacijenata sa sniženim klirensom kreatinina, EF 40-50%, starosne dobi preko 70 g.) (1B)

Relaps nakon ASCT ili CAR-T u drugoj liniji / relaps nakon dve linije terapije kod nepogodnih za ASCT i CAR-T

- Klinička studija
- Bispecifična antitela**
 - Glofitamab (1B)
 - Epkoritamab (1B)
- Pola*-BR* (1B)
- Tafa*-Len* (1B)
- Lonkastuksimab tesirin** (1B)
- (imuno*)hemioterapija (2A)
- AlloSCT (kod mladih refraktarnih pacijenata nakon ASCT i/ili CAR-T) (2C)

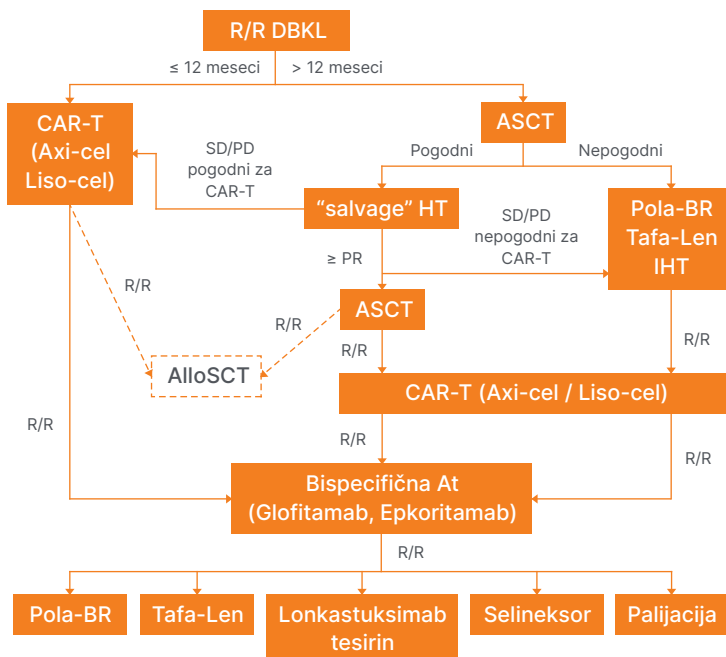


Figura 2. Algoritam lečenja relaps/refraktarnog DBKL. R/R – relaps/refraktarni, ASCT – autologna transplantacija matičnih ćelija hematopoeze, CAR-T – T ćelije sa himernim antigenskih receptorom, Axi-cel – aksikaptagen siloleucel, Liso-cel – lizokaptagen maraleucel, SD – stabilna bolest, PD – progresivna bolest, HT – hemioterapija, Pola-BR – polatuzumab-vedotin, bendamustin, rituksimab, Tafa-Len – tafasitamab, lenalidomid, AlloSCT – alogena transplantacija matičnih ćelija hematopoeze, At – antitela

Primarni limfom centralnog nervnog sistema **(Primarni CNS limfom, PCNSL)**

(preporuke se odnose na histološku sliku agresivnog B-ćelijskog limfoma CNS-a)

PRVA LINIJA TERAPIJE

INDUKCIJA

Pacijenti kandidati za primenu intenzivne sistemske terapije bazirane na visokim dozama metotreksata (MTX) – EFLK > 45%; CrCl > 50 ml/min; < 70 godina starosti†

- Klinička studija (2A)
- 5-7 R-MPV (1A)
- 4 MAT*Rix (1A)
- R-MTX (2B)
- Drugi protokoli na bazi MTX (2B)

† Starosna granica se odnosi na intenzivnije protokole (npr. MATRix), za primenu MTX ne postoji utvrđena starosna granica (2B)

Pacijenti koji nisu kandidati za primenu intenzivne sistemske terapije bazirane na HD-MTX

- “Whole brain radiotherapy” (WBRT) (2B)
- Visoke doze deksametazona (2C)
- kod pacijenata sa pozitivnim likvorom razmotriti trojnu (MTX, citozar, metilprednizolon) intratekalnu terapiju (2C)

KONSOLIDACIJA

- Kod pacijenata koji su dobrog opšteg stanja, bez značajnijih komorbiditeta, starosne dobi do 65-70g savetuje se konsolidacija primenom ASCT uz kondicioni režim na bazi tiotepe (1B)
- Ne savetuje se primena BEAM kondicionog režima (1A)
- Ostali pacijenti su kandidati za konsolidaciju primenom WBRT ili terapijom održavanja u zavisnosti od neurokognitivnog statusa (1B)
- Kod pacijenata sa potvrđenom CR nakon indukcije savetuje se redukcija doze RT na 23.4 Gy (1B)
- Kod pacijenata koji su nakon indukcije postigli PR ili SD savetuje se RT u punoj dozi (45Gy) (1B)
- Kod pacijenata koji su u indukciji primali RMPV ili drugi protokol na bazi MTX koji ne sadrži citozar savetuje se konsolidacija visokim dozama citozara (2 ciklusa) nakon sprovedene WBRT (1B)

RELAPS/REFRAKTARNI PCNSL

- **Klinička studija (1A)**
- **Kandidati za primenu intenzivne sistemske terapije**
 - Remisija nakon primene terapije na bazi MTX > 2 g – razmotriti retretman visokim dozama MTX ("rechallenge") (2B)
 - Remisija nakon primene terapije na bazi MTX < 2 g – HT bazirana na ifosfamid (2B)
 - Razmotriti konsolidaciju ASCT ili WBRT u zavisnosti od stanja pacijenta i sprovedene konsolidacije u prvoj liniji lečenja (2B)
- **Pacijenti koji nisu kandidati za primenu intenzivne sistemske terapije**
 - Palijativna terapija (WBRT; HD Dexametazon) (2C)
 - Ibrutinib* (2C)

NAPOMENA za lekove koji nisu na pozitivnoj listi lekova RFZO za datu indikaciju:

* Lek je registrovan u Republici Srbiji, ali nije na pozitivnoj listi lekova RFZO za datu indikaciju

** Lek nije registrovan u Republici Srbiji

LITERATURA

1. Fox CP, Chaganti S, McIlroy G, Barrington SF, Burton C, Cwynarski K, Eyre TA, Illidge T, Kalakonda N, Kuhn A, McKay P, Davies AJ. The management of newly diagnosed large B-cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2024 Apr;204(4):1178-1192. doi: 10.1111/bjh.19273. Epub 2024 Jan 21. PMID: 38247115.
2. National Comprehensive Cancer Center. B Cell Lymphomas (Version 1. 2024). [nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf). Accessed April 29, 2024.
3. Montoto, S., Dreyling, M., Ballova, V. (Eds.). (2024). Lymphoma: Essentials for Clinicians (3rd ed.). ESMO Press.
4. [Diffuse large B-cell lymphoma - Onkopedia](#)
5. Tavakkoli M, Barta SK. 2024 Update: Advances in the risk stratification and management of large B-cell lymphoma. Am J Hematol. 2023 Nov;98(11):1791-1805. doi: 10.1002/ajh.27075. Epub 2023 Aug 30. PMID: 37647158.
6. Varma G, Goldstein J, Advani RH. Novel agents in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol. 2023 Jun;41 Suppl 1:92-106. doi: 10.1002/hon.3143. PMID: 37294966.
7. Boardman AP, Salles G. CAR T-cell therapy in large B cell lymphoma. Hematol Oncol. 2023 Jun;41 Suppl 1(Suppl 1):112-118. doi: 10.1002/hon.3153. PMID: 37294963; PMCID: PMC10348487.

8. Hutchings M. The evolving therapy of DLBCL: Bispecific antibodies. Hematol Oncol. 2023 Jun;41(S1):107-111. doi: 10.1002/hon.3154. PMID: 37294965.

9. National Comperhensive Cancer Center. Central Nervous System Cancers (Version 1. 2023). [cns.pdf \(nccn.org\)](https://www.nccn.org). Accessed April 30, 2024.

10. Khwaja J, Cwynarski K. Management of primary and secondary CNS lymphoma. Hematol Oncol. 2023 Jun;41 Suppl 1:25-35. doi: 10.1002/hon.3148. PMID: 37294958.

11. Fox CP, Phillips EH, Smith J, Linton K, Gallop-Evans E, Hemmaway C, Auer DP, Fuller C, Davies AJ, McKay P, Cwynarski K; British Society for Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol. 2019 Feb;184(3):348-363. doi: 10.1111/bjh.15661. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30467845.

APPENDIX

Tabela 1. Internacionalni prognostički indeks

IPI		
Parametri	Odsustvo faktora rizika (0 bodova)	Prisustvo faktora rizika (1 bod)
Starosna dob	<60 godina	≥60 godina
Klinički stadijum	Ann Arbor I/II stadijum	Ann Arbor III/IV stadijum
Serumski marker (LDH)	Normalan serumski LDH	Povišen serumski LDH
Ekstranodalna zahvaćenost	≤1 lokacija	>1 lokacije
Performans status (ECOG)	0-1	2-4

IPI – internacionalni prognostički indeks
 LDH – laktat dehidrogenaza
 ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

Tabela 2. CNS Internacionalni prognostički indeks

CNS IPI		
Parametri	Odsustvo faktora rizika (0 bodova)	Prisustvo faktora rizika (1 bod)
Starosna dob	<60 godina	≥60 godina
Klinički stadijum	Ann Arbor I/II stadijum	Ann Arbor III/IV stadijum
Serumski marker (LDH)	Normalan serumski LDH	Povišen serumski LDH
Ekstranodalna zahvaćenost	≤1 lokacija	>1 lokacije
Zahvaćenost bubrega/nadbubrega	Ne	Da
Performans status (ECOG)	0-1	2-4

CNS - centralni nervni sistem

IPI - internacionalni prognostički indeks

LDH - laktat dehidrogenaza

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group

PREPORUKE ZA SKRINING VIRUSA HEPATITISA B PRE PRIMENE IMUNOTERAPIJE

Dr Tamara Bibić

Klinika za hematologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije

Obavezno je testiranje na prisustvo HBsAg i anti-HBc At kod svih pacijenata kod kojih se planira specifično lečenje primenom imunoterapije - Anti CD20 monoklonskog At.

VAKINALNI STATUS HBV

- Izostanak zaštitnog titra kod imunokompetentnih nakon uspešne vakcinacije nije značajan zbog dugotrajnog efektivnog ćelijskog imuniteta, dok je kod imunokompromitovanih NEOPHODNO održavanje zaštitnog titra anti HBs At (> 10 IU/ml; sigurniji titar > 100 IU/ml)
- Provera titra jednom godišnje, a najmanje jednom u 2 godine
- U slučaju gubitka protektivnog imuniteta: revakcinacija većom dozom vakcine (40mcg antigena/ml) u kompletnoj seriji ili po ubrzanom režimu dati jednu dozu pa nakon 4 nedelje proveriti titar, najmanje 1-2 nedelje PRE započinjanja imunosupresivne terapije (IS)
- Lažno pozitivan HBsAg: može se detektovati 1-2 nedelje nakon vakcinacije - detektuje sAg iz vakcine
- Lažno pozitivna anti-HBc IgG At: moguće prisutna nakon primene IVIG, provera anti-HBc At pre primene

REAKTIVACIJA HBV

- Nagli porast replikacije HBV, ALT > 100 U/L i bar 3x veća vrednost od prethodne
- Kod pacijenata sa hroničnom HBV infekcijom, ali i kod onih sa preležanom infekcijom HBV

REAKTIVACIJA ILI „FLARE“ HEPATITISA

(definicija AASLD - American Association for the Study of Liver Diseases):

Kod HBsAg + (67 - 85% pacijenata)

- Porast HBV DNK 100 puta u odnosu na prethodni nivo viremije
- ILI HBV DNK > 1000 IU/ml kod prethodno nedetektabilne HBV DNK
- ILI HBV DNK $> 10\,000$ IU/ml ukoliko nije poznata prethodna viremija

Kod HBsAg -, anti HBc + (oko 25% pacijenata):

- Ponovna pojava HBsAg ili detektabilne HBV DNK (moguće da ostanu HbsAg negativni u slučaju mutacija gena za S Ag ili glikozilacije u glavnom hidrofilnom regionu S Ag)

SKRINING NA HBV: HBsAg , anti-HBc IgG, HBV DNK PCR*

(*U slučaju HBsAg + ili anti HBc IgG +)

- HBsAg -, anti-HBc IgG -, anti-HBs +: osoba prethodno vakcinisana
- HBsAg -, anti-HBc IgG +, anti-HBs +: preležana infekcija, značaj kod imunosuprimiranih
- HBsAg +, anti-HBc IgG +, anti-HBs -: hronična HBV infekcija
- HBsAg +, anti-HBc IgG +, anti-HBs -, anti-HBc IgM +: akutna HBV infekcija ili reaktivacija
- HBsAg -, anti-HBc IgG +, anti-HBs -: a) lažno pozitivan antiHBc IgG, b) preležana infekcija, c) u fazi završetka akutne infekcije, d) okultna HBV infekcija u slučaju pozitivne HBV DNK (<10000 IU/ml)

FAKTORI RIZIKA ZA REAKTIVACIJU HBV

Osnovna bolest, vrsta i trajanje imuno-supresivne terapije, faktori domaćina - muški pol, starost, prisustvo ciroze, HBsAg pozitivnost, HBe Ag pozitivnost, koinfekcija sa HCV, HDV, HIV, nivo HBV DNK i nivo anti-HBs At pre početka IS terapije.

VRSTA IS TERAPIJE KAO FAKTOR RIZIKA ZA REAKTIVACIJU HBV

	HBsAg +	HBsAg -, anti-HBc At +
Visok rizik >10%	- Anti CD20 monoklonsko At - Antraciklini - Umerene (Pronison 10-20mg dnevno) ili visoke doze (Pronison >20mg dnevno) kortikosteroidne (KS) terapije ≥ 4 nedelje	- Anti CD20 monoklonsko At
Umeren rizik 1-10%	- Niske doze KS terapije (Pronison < 10mg dnevno) ≥ 4 nedelje - Sistemska hemioterapija	- Antraciklini - Umerene (Pronison 10-20mg dnevno) ili visoke doze (Pronison >20mg dnevno) kortikosteroidne terapije ≥ 4 nedelje - Sistemska hemioterapija
Nizak rizik <1%	- Standardni IS (npr. MTX) - Intraokularni KS - Oralni KS u bilo kojoj dozi dnevno < 1 nedelje	- Standardni IS (npr. MTX) - Oralni KS u bilo kojoj dozi dnevno < 1 nedelje

PLANIRANJE IMUNOSUPRESIVNE TERAPIJE:

- **HBsAg +/anti-HBc At+:**
 - HBV DNA >2000 IU/ml → razmotriti terapiju za hroničnu HBV infekciju
 - HBV DNA < 2000 IU/ml → stratifikacija rizika → nizak rizik (monitoring + preventivna th), srednji i visok rizik (profilaktička th)
- **HBsAg -/anti-HBc At+:**
 - Stratifikacija rizika → nizak rizik (monitoring + preventivna th), umeren rizik (monitoring + preventivna th, razmotriti profilaktičku th), visok rizik (profilaktička th)
- **HBsAg -/anti-HBc At-:**
 - Anti HBs - : razmotriti vakcinaciju
 - Anti HBs + : vakcinisan

PROFILAKSA HBVR

- Započeti antivirusnu terapiju najmanje 1 - 4 nedelje pre planiranja primene IS terapije
- Tenofovir disoproxyl fumarat 245mg p.o. 1x1 uz korekciju prema ClCr, tenofovir alafenamide kod HBI
- Entekavir 0.5mg p.o. dnevno (1mg dnevno u slučaju rezistencije na lamivudin)

DUŽINA PRIMENE ANTIVIRUSNE TERAPIJE – EASL (European Association for the Study of the Liver):

- Najmanje 12 meseci po obustavi IS terapije, a za rituximab i do 18 meseci po obustavi IS terapije i neograničeno dugo ukoliko postoji imunosupresija izazvana samom hematološkom bolešću (AASLD 6-12 meseci)

MONITORING (HBV DNK PCR, AST, ALT):

- Na svakih 3-6 meseci tokom terapije, i još najmanje godinu dana po obustavi antivirusnog leka

* Posebnu zahvalnost dugujemo asist. Dr Nataši Nikolić i prof. dr Ivani Milošević sa Klinike za infektivne i tropske bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Srbije na nesebičnoj pomoći prilikom izrade preporuka za skrining virusa hepatitisa B

PREPORUKE ZA LEČENJE FOLIKULARNOG LIMFOMA

Prof. Dr Milica Radojković

KBC Dr Dragiša Mišović-Dedinje
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. Dr Goran Marjanović

Klinika za hematologiju alergologiju i kliničku imunologiju
Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Doc. Dr Danijela Agić

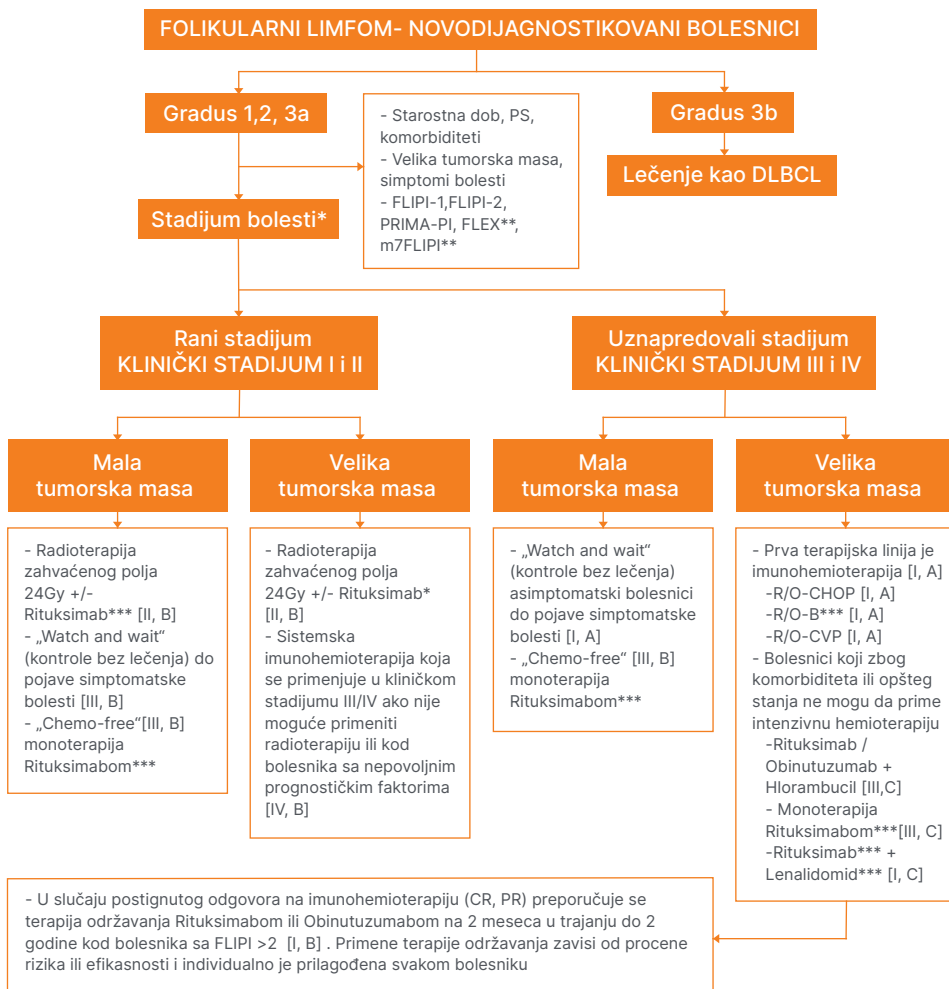
Klinika za hematologiju, Klinički centar Vojvodine
Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu

Prof. Dr Lazar Popović

Institut za Onkologiju Vojvodine
Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu

Prof.dr Ivana Urošević

Klinički centar Vojvodine
Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu



Prisustvo velike tumorske mase se definiše po GELF (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) kriterijumima koji obuhvataju sledeće parametre:

- Bulky bolest – tumor preko 7 cm ili više od 3 žlezde veličine > 3 cm u različitim poljima
- Kompresija vitalnih organa tumorom, pleuralni izliv, ascites
- Simptomatska splenomegalija
- Opšti ili B simptomi bolesti
- Povišen LDH ili $\beta 2$ -mikroglobulin
- Leukemijska faza bolesti ili citopenije (ABN <1x10⁹/L, Trc <100x10⁹/L)

IMUNOHEMIOTERAPIJA U PRVOJ TERAPIJSKOJ LINIJI

- 6 ciklusa R/O-CHOP (Rituksimab/ Obinutuzumab, Ciklofosamid, Doxorubicin, Vinkristin, Prednison) na 21 dan [I, A]
- 6 ciklusa R/O-B*** (Rituksimab/ Obinutuzumab, Bendamustin) na 28 dana [I, A]
- 6-8 ciklusa R/O-CVP (Rituksimab/ Obinutuzumab, Ciklofosamid, Vinkristin, Prednison) na 21 dan [I, A]
- U slučaju postignutog odgovora na imunohemioterapiju (CR, PR) terapija održavanja Rituksimabom ili Obinutuzumabom na 2 meseca u toku 2 godine [I, B].

BOLESNICI KOD KOJIH ZBOG OPŠTEG STANJA I UGROŽAVAJUĆIH PRIDRUŽENIH BOLESTI NIJE MOGUĆE PRIMENITI INTENZIVNU IMUNOHEMIOTERAPIJU:

- Rituksimab/ Obinutuzumab - Hlorambucil [III, C]
monoterapija Rituksimabom***[III, C]
- Rituksimab***- Lenalidomid***[I, C]

Legenda:

*Stadijum bolesti u odnosu na Ann Arbor klinički stadijum

** FLEX (Folikularni limfom evaluacioni indeks) i m7FLIPI (7 mutiranih gena, FLIPI i ECOG) skor iako mogu da identifikuju bolje visokorizične bolesnike nisu primenljivi u svakodnevnoj kliničkoj praksi jer uključuju analize koje se ne rade u rutinskoj dijagnostici FL

***Lek trenutno nije odobren za ovu indikaciju u RFZO

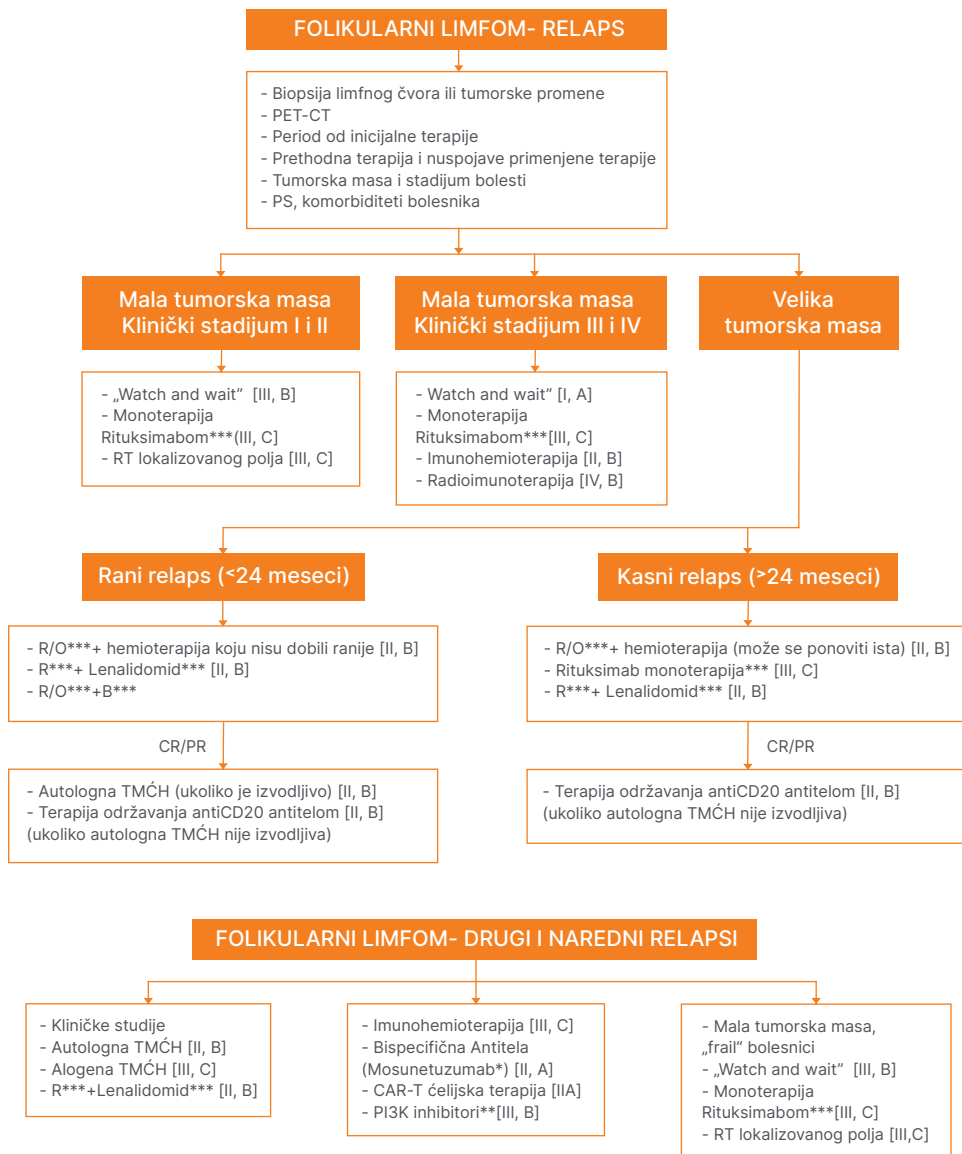
ABN- apsolutni broj neutrofilnih granulocita

Tcr- broj trombocita

R-Rituksimab

O-Obinutuzumab

B-Bendamustin



Legenda:

* Lek registrovan u RS ali trenutno nije odobren za ovu indikaciju u RFZO

** Nisu registrovani u RS

*** Lek trenutno nije odobren za ovu indikaciju u RFZO

PREPORUČENI PROTOKOLI ZA LEČENJE RELAPSA/REFRAKTARNE BOLESTI

- Terapijski pristup bolesniku sa relapsom bolesti se bazira na istim principima kao i kod novodijagnostikovanih bolesnika ("watch and wait" ili lečenje).
- Preporučije se ponovna biopsija limfnog čvora ili tumorske promene, da bi se isključila transformacija u agresivni limfom.
- U ranom relapsu (manje od 12-24 meseca) primeniti Rituximab ili Obinutuzumab u kombinaciji sa hemioterapijskim protokolom koji nije primenjen u inicijalnom lečenju [II, B]
- U kasnom relapsu može se ponoviti ista terapija koja je data u inicijalnom lečenju, a u skladu sa principima kumulativne toksičnosti primenjene terapije [III, C].
- Rituksimab primenjivati ukoliko je remisija nakon prethodne terapije u kojoj je primenjen Rituksimab trajala duže od 6-12 meseci [IV, B].
- U slučaju refraktarnosti na Rituksimab ili remisije kraće od 6 meseci primeniti Obinutuzumab i hemioterapiju i terapiju održavanja Obinutuzumabom [I, B].
- U pojedinim slučajevima razmotriti primenu Rituksimab***-Lenalidomid*** (bolesnici u kratkoj remisiji nakon hemioterapije) [II, B] ili monoterapiju
- Rituksimabom*** (bolesnici sa simptomatskom bolešću i malom tumorskom masom) [III, C]
- U ranom relapsu u bolesnika starosne dobi <65 godina može se primeniti visokodozna hemioterapija R/O-ESHAP + BEAM + Autologa transplantacija matičnih ćelija hematopoeze (Auto TMČH) [IV, C] ili R/O-DHAP + BEAM + Auto TMČH [II,B].
- U slučaju rezistencije na konvencionalnu terapiju razmotriti primenu novih lekova (Bispecifična antitela*, PI3K inhibitore**) [III, B].

PREPORUČENI PROTOKOLI ZA LEČENJE RELAPSA/REFRAKTARNE BOLESTI

- 6 ciklusa R/O-CHOP na 21 dan [II, B]
- 6 ciklusa R/O-B na 28 dana [II, B]
- 6 ciklusa R/O-FC (Rituksimab, Fludarabin, Ciklofosamid) na 28 dana [II, B]
- 6-8 ciklusa R/O-CVP na 21 dan [II,B]
- U slučaju postignutog odgovora na imunohemioterapiju (CR, PR) terapiju održavanja Rituksimabom ili Obinutuzumabom na 3 meseca u toku 2 godine [I, A]

TRANSPLANTACIJA KOD INDOLENTNIH NEHOČKINSKIH LIMFOMA FOLIKULARNI LIMFOM (FL)

Indikacije za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze (TMČH) su prikazane u tabeli 4 i ovu terapijsku proceduru treba razmotriti kod:

- Pacijenata sa ranim relapsom FL;
- Transformacije FL u agresivni limfom nakon prve terapijske linije
- Multiplih relapsa FL Autogena transplantacija matičnih ćelija hematopoeze (AutoTMČH)

- Ne bi trebalo da se koristi u prvoj terapijskoj liniji kao vid konsolidacije postignute remisije
- Auto-TMČH treba razmotriti kod postizanja sekundarne remisije nakon relapsa bolesti (CR2)
- Nakon auto-TMČH razmotriti terapiju održavanja rituksimabom sa četiri ciklusa***
***U RS nije odobrena indikacija

ALOGENA TMČH U FOLIKULARNOM LIMFOMU

- Razmotriti je kod pacijenata sa relapsom FL nakon autologne TMČH.
- Primenjivati kondicioni režim redukovanog intenziteta (RIC) kod pacijenata >50 godina starosti i sa pridruženim komorbiditetima.
- Kod pacijenata koji imaju < 50 godina razmotriti i intenzivniji kondicioni režim (MAC-mijeloablativni kondicioni režim).

LITERATURA

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 of Oncol. 2021; 32: 298-308
2. Cahill KE. and Smith SM. Follicular lymphoma: a focus on current and emerging therapies. Oncology, 2022; 36: 97-106
3. NCCN Guidelines Version 1.2024. Follicular lymphoma (<https://www.nccn.org>)
4. Qualls D, Salles G. Prospects in the management of patients with follicular lymphoma beyond first-line therapy. Haematologica 2022;107(1):19-34; <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278717>.
5. Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. Am J Hematol. 2022; 97(12): 1638-51. doi:[10.1002/ajh.26737](https://doi.org/10.1002/ajh.26737)
6. [Snowden J et al.](#) Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. [Bone Marrow Transplantation](#) 2022; 57:1217-1239.

APPENDIX

Tabela 1. Prognostički skorovi u folikularnom limfomu

Parametri	Faktori rizika (1 bod) FLIPI 1	Faktori rizika (1 bod) FLIPI 2	Faktori rizika PRIMA PI
Starosna dob	≥60 god.	≥60 god.	/
Limfni čvorovi	>4 zahvaćenih limfnih regiona	Prečnik najvećeg LČ>6cm	/
Serumski markeri	Povišen LDH	Povišen β_2 M	Povišen β_2 M
Klinički stadijum	Ann Arbor stadijum III i IV	Zahvaćenost kostne srži	Zahvaćenost kostne srži
Hemoglobin	<120g/l	<120g/l	/

Nizak rizik: 0-1, srednji rizik 2, visok rizik ≥3

PRIMA-PI: nizak rizik: normalan β_2 mikroglobulin (β_2 M) i bez infiltracije kostne srži;

srednji rizik: normalan β_2 M i infiltracija kostne srži; visok rizik: povišen β_2 M i infiltracija kostne srži

LDH-laktat dehidrogenaza, LČ-limfni čvor

Tabela 2. Preživljavanje bolesnika sa folikularnim limfomom u odnosu na FLIPI-1 i FLIPI-2 skor

FLIPI 1	Stepen rizika	Ukupno desetogodišnje preživljavanje
0-1	nizak	70%
2	intermedijarni	50%
3-5	visok	35%

FLIPI 2	Stepen rizika	5. god PFS
0-1	nizak	80%
2	intermedijarni	50%
3-5	visok	20%

Tabela 3. Stratifikacija rizika prema dobijenom skoru PRIMA-PI prognostnog modela

PRIMA PI	Nizak rizik	Intermedijarni rizik	Visok rizik
Infiltracija kostne srži	BEZ infiltracije	SA infiltracijom	SA infiltracijom
β_2 M	$\leq 3\text{mg/l}$	$\leq 3\text{mg/l}$	$> 3\text{mg/l}$
Očekivano petogodišnje PFS	70%	50%	50%

Tabela 4. Indikacije za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze i CAR-T ćelijsko lečenje u folikularnom limfomu

Stanje bolesti	Alogena TMČH- Srodni podudarni donor	Alogena TMČH- Nesrodni podudarni donor	Autologna TMČH	Alogena TMČH- Nesrodni podudarni donor	CAR-T
CR1 netransformisan	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
CR1 transformacija u high grade limfom	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/III	GNR/III
Hemosenzitivni relaps $\geq$ CR2	CO/III	CO/III	GNR/III	S/II	GNR/III
$\geq$ CR2 nakon autologne TMČH	S/II	S/II	D/III	GNR/II	CO/II
Refraktarna bolest	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III	CO/II

CR1- prva kompletna remisija

CR2- druga kompletna remisija

GNR-nije preporučljivo

D- u istraživanju

S-standardni pristup

TMČH-transplantacija matičnih ćelija hematopoeze.

PREPORUKE ZA LEČENJE HOČKINOVOG LIMFOMA

Prof. Dr Milena Todorović Balint

Klinika za hematologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Dr Mila Purić

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Prof. Dr Miodrag Vučić

Klinika za hematologiju, Klinički centar Niš
Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

TERAPIJA I FAKTORI RIZIKA

Terapija klasičnog Hoćkinovog limfoma (cHL) se bazira na karakteristikama pacijenta: dob, prethodne bolesti i komorbiditeti, karakteristikama bolesti: stadijuma bolesti i lokalizacije, kao i prema grupi rizika u koju je bolest svrstana prema EORTC/LYSA ili GHSG (tabela 1).

Tabela 1. Definicija grupa rizika cHL prema GHSG i EORTC/LYSA*

Terapijska grupa	GHSG	EORTC/ LYSA
Rani povoljni stadijum	CS I-II bez faktora rizika	CS I-II bez faktora rizika (supradijafragmalna bolest)
Rani nepovoljni stadijum	CS I, CSIIA $\geq$ 1 faktorom rizika CS IIB sa faktorima rizika C i/ili D, ali ne A/B	CS I-II sa $\geq$ 1 faktorom rizika (supradijafragmalna bolest)
Uznappedovali stadijum	CS IIB sa faktorima rizika A i/ili B CS III/IV	CS III-IV
Faktori rizika	(A) veliki medijastinalni TU (B) ektranodalna bolest (C) ubrzana SE (D) $\geq$ 3 nodalnih regija	(E) veliki medijastinalni TU (F) godine $\geq$ 50 (G) ubrzana SE (H) $\geq$ 4 nodalnih regija

*EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

GHSG: German Hodgkin Study Group

LYSA : Lymphoma Study Association

U zavisnosti od postojanja rizičnih karakteristika bolesti, pacijente sa ranim stadijumom klasičnog Hočkinovog limfoma (cHL) treba svrstati u dve grupe:

- Povoljni stadijum
- Nepovoljni stadijum

Kod pacijenata sa uznapredovalim stadijumom bolest, u cilju procene prognoze, određuje se Internacionalni prognostički skor (IPS) (tabela 2).

Tabela 2. IPS kod cHL

IPS		
Parametri	Odsustvo faktora rizika (0 bodova)	Prisustvo faktora rizika (1 bod)
Starosna dob	< 45 godina	≥ 45 godina
Pol	Ženski	Muški
Klinički stadium	Ann Arbor stadium I-III	Ann Arbor stadium IV
Hemoglobin	≥ 105 g/l	< 105 g/l
Serumski albumin	≥ 40 g/l	< 40 g/l
Broj limfocita	≥ 600/μl ili ≥ 8%	< 600/μl ili < 8%
Broj leukocita	< 15 x 10 ⁹ /l	≥ 15 x 10 ⁹ /l

Nizak rizik (0-2 boda), Visok rizik (3-7 bodova)

U prikladnim slučajevima, treba da se razmotri očuvanje fertiliteta/savetovanje, uključujući upućivanje na krioprezervaciju gameta ili embriona sa minimalnim odlaganjem otpočinjanja lečenja. Preporuke za lečenje ranog i uznapredovalog stadijuma cHL date su prema preporukama ESMO 2018 (eng. European Society for Medical Oncology) i NCCN (National Comprehensive Cancer Network).^{1,2}

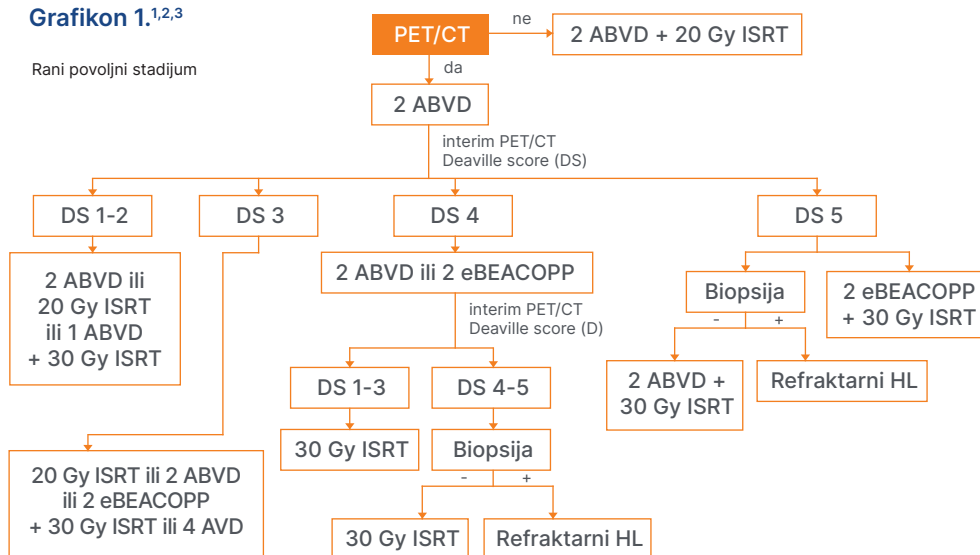
PRVA LINIJA TERAPIJE

Preporuke za lečenje ranog stadijuma cHL (grafikoni 1 i 2)

- Faktori rizika bi trebalo da se koriste kako bi se pacijenti pravilno svrstali u grupe rizika (povoljna ili nepovoljna grupa) (1A).
- Terapijski standard za pacijente sa ranim povoljnim HL je 2 ciklusa ABVD i interim PET/CT (1A).³⁻⁶
- Za **rani povoljni stadijum** bolesti i negativan interim PET/CT terapijski standard je ukupno 2 ili 3 ABVD uz radioterapiju (1A).
- Za **rani povoljni stadijum** i negativan interim PET/CT, može se izostaviti radioterapija u multidisciplinarnom pristupu i kompletirati lečenje sa samo 4 ABVD ciklusa (1A).
- Za **rani nepovoljni stadijum** bolesti, terapijski standard je 2 esc BEACOPP + 2 ABVD i potom PET/CT, uz radioterapiju u slučaju pozitivnog ponovljenog PET/CT nakon 4 ciklusa hemioterapije (1A).^{7,8}
- Za **rani nepovoljni stadijum** bolesti, alternativni protokol je 2 ciklusa ABVD sa interim PET/CT, i ukoliko je on negativan pacijenti dalje mogu biti lečeni sa još 2 ABVD i radioterapijom ili sa ukupno 6 ciklusa hemioterapije bez radioterapije (1A).^{9,10}
- Za **rani stadijum** bolesti i pozitivnim ranim PET/CT nakon 2 ciklusa ABVD, treba da se razmotre još 2 ciklusa eBEACOPP uz radioterapiju (1A).
- Rutinska upotreba G-CSF tokom ABVD nije preporučena zbog rizika od pulmonalne toksičnosti uzrokovane bleomycinom.
- Odlaganje terapije ni redukcija doze nisu preporučeni u slučaju neutropenije tokom primene hemioterapije ABVD.

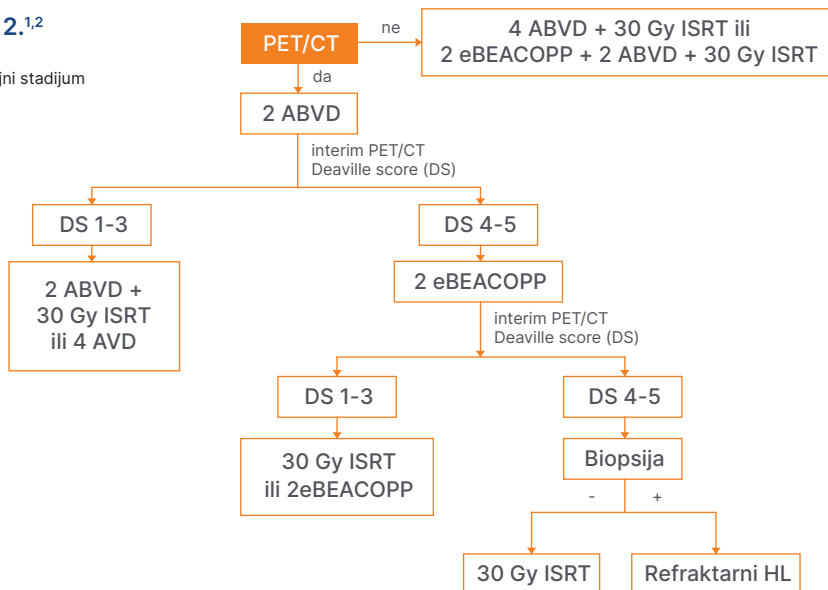
Grafikon 1.^{1,2,3}

Rani povoljni stadijum



Grafikon 2.^{1,2}

Rani nepovoljni stadijum



Preporuke za lečenje uznapredovalog stadijuma cHL (grafikon 3)

- Pacijenti od 18–60 godina sa uznapredovalim stadijumom HL se inicijalno mogu lečiti sa ABVD ili eBEACOPP protokolom sa interim PET/CT nakon drugog ciklusa (1A).
Izbor terapijskog protokola zavisi od brojnih faktora naročito individualnog
- profila rizika i balansa toksičnosti/efikasnosti (2B)

Za inicijalnu terapiju sa ABVD¹¹⁻¹³

- Ako je interim PET negativan (DS 1–3): nastavak lečenja sa još 4 ciklusa AVD (Bleomicin se izostavlja) (1A), a radioterapija može biti izostavljena (2B)
- Ako je interim PET pozitivan (DS 4–5) bez progresije*, onda se lečenje može intenzivirati sa još 4 eBEACOPP ciklusa (1B), a radioterapija po završenom lečenju treba da se razmotri (2B)

Za inicijalnu terapiju sa eBEACOPP¹⁴⁻¹⁸

- Ako je interim PET negativan (DS 1–3) nastaviti lečenje sa još samo 2 ciklusa esc. BEACOPP ili alternativno primeniti deeskalaciju i nastaviti lečenje sa još 4 ciklusa A(B)VD bez potrebe za radioterapijskom konsolidacijom (1A)
- Ako je interim PET pozitivan** (DS 4–5) nastaviti sa još 4 ciklusa esc. BEACOPP (1A)
- Ukoliko se planira lečenje sa esc. BEACOPP, zamena prokarbazina sa dakarbazinom je razumna opcija (2B)^{18,19}

- Za sve pacijente čiji je interim PET pozitivan (DS 4–5), end-of-treatment PET je indikovano i ukoliko je i on pozitivan treba da se razmotri biopsija ili ponavljanje
- PET/CT i/ili radioterapija zavisno od kliničke situacije i uz konsultaciju multidisciplinarnog tima (1B)
- Kod pacijenata kod kojih se registruje progresivna bolest, tokom terapije treba da bude razmotreno inteziviranje sa transplantacijom matične ćelije hematopoeze (1A)
- BV + AVD x6 (kontraindikovano kod pacijenata sa polineuropatijom) se može primeniti van sistema RFZO RS***13.

Legenda:

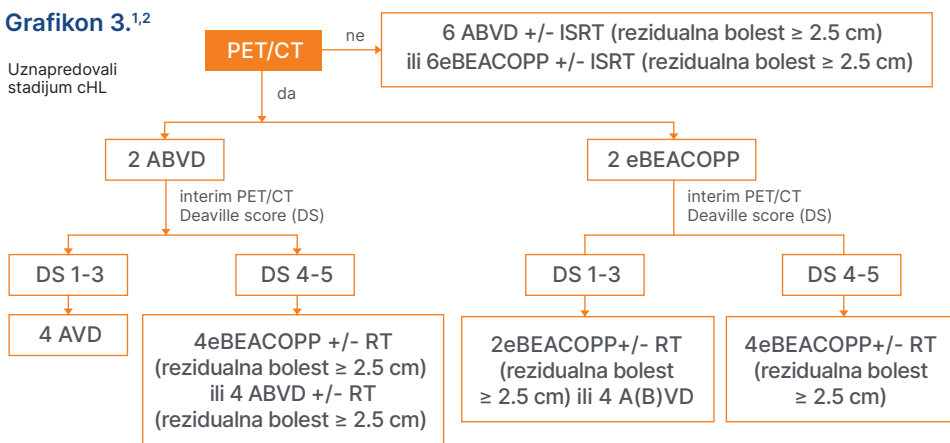
* 3 esc. BEACOPP-a pa kontrolni PET/CT i ako je tada Deauville score 1-3 nastavlja se sa još 1 ciklusom esc. BEACOPP-a

** načiniti biopsiju i ako je negativna, nastaviti sa još 2 esc. BEACOPP-a i ponoviti PET/CT i ukoliko je tada on negativan nastaviti sa još 2 ciklusa esc. BEACOPP-a (ukupno 6), a ukoliko je pozitivan načiniti biopsiju

*** kombinacija BV + AVD je registrovala u ALIMIS, ali se ne nalazi na listi lekova RFZO (registraciona indikacija od strane EMA i FDA)

Grafikon 3.^{1,2}

Uznapredovali
stadijum cHL



Preporuke za lečenje u tabelama su pravljene prema ESMO i NCCN vodičima

RADIOTERAPIJA ZA CHL^{1,2}

- Involved-site radiotherapy (ISRT) je terapijski standard za HL koji se leči kombinovanim modalitetom lečenja (1A).
- Doza za rani povoljni stadijum je 20 Gy (1A).
- Doza za većinu drugih indikacija je 30 Gy, ali za parcijalni odgovor, boost od 36–45 Gy može da bude razmotren (1A).

- Odluka da se izostavi radioterapija u ranim i uznapredovalim stadijumima HL se može načiniti na osnovu individualnog profila rizika i prihvatljivog balansa između efikasnosti i toksičnosti (2B).
- Kada se radioterapija daje kao konsolidacija za uznapredovali stadijum posle hemioterapije, obično se primenjuje na samo PET/CT pozitivne rezidualne mase (uključujući bilo koji kontinualni PET - negativni reziduum), a ne ISRT tehnikom.

TERAPIJA CHL U TRUDNOĆI^{1,2}

Preporuke:

- Pacijentkinje treba da budu praćene i lečene u okviru multidisciplinarnog tima koji uključuje i ginekologe i neonatologe (1B).
- Stadiranje bolesti i procena odgovora na terapiju treba da budu sa minimalnim uticajem radijacije na fetus: RTG pluća sa abdominalnom zaštitom, NMR abdomena/ UZ abdomena (1B).
- Odlaganje hemioterapije do posle porođaja nije standardna praksa i može se sprovoditi sa oprezom u slučaju asimptomatske bolesti malog volumena (2B).
- ABVD se može bezbedno primeniti u drugom i trećem trimestru (1B)
- Radioterapija se odlaže za posle porođaja (1B)
- U prvom trimestru, ukoliko se terapija ne može odložiti, treba da se razmotri prekid trudnoće ili vinblastin (nastaviti sa ABVD nakon prvog trimestra)
- U drugom i trećem trimestru daje se ABVD u saradnji sa ginekologom kako bi se izbegao porođaj tokom nadira
- Ondansetron i metoklopramid se mogu primeniti kao antiemetici

TERAPIJA CHL KOD STARIJIH^{1,2}

Preporuke:

- Kod starijih pacijenata treba da se proceni podobnost za primenu kombinovanih modaliteta lečenja, uz gerijatrijsku i procenu komorbiditeta kako bi se izdvojili frail od non-frail pacijenata (2B)
- Frail pacijentima se ne daju protokoli na bazi antraciklina, a ChIVPP može (2B)
- Non-frail pacijenti se leče antraciklinskim protokolima u okviru kombinovanog modaliteta lečenja sa ciljem postizanja kompletne remisije (1B)
- ABVD se daje sa oprezom zbog bleomicina ili AVD (1B)
- Rani povoljni stadijum : 2ABVD+/- 2AVD+ISRT ili 4 CHOP+ISRT
- Rani nepovoljni i uznapredovali stadijum : 2 ABVD+4 AVD ili 6 CHOP+/-ISRT
- Ukoliko je end of treatment PET/CT negativan, može se ograničiti terapija na 3 ciklusa ABVD i za rani i za uznapredovali stadijum bolesti (2B)
- Alternativni, protokol na bazi antraciklina je CHOP (2B)
- Radioterapija, ISRT, je opcija kada sistemska terapija nije bezbedna.

TERAPIJA NODULARNOG LIMFOCITIMA BOGATOG HOČKINOVOG LIMFOMA (NLPHL) preimenovanog u NODULARNI LIMFOCITIMA BOGAT B ČELIJSKI LIMFOM (NLPBL)²⁰⁻²²

- Terapijski pristup je isti kao kod cHL osim što se u stadijumu IA bez faktora rizika primenjuje ISRT sa 30GyISRT^{1,2}
 - Stadijum IA, ukoliko je načinjena kompletna ekscizija, se može samo pratiti.
 - Stadijum IB, IIB ili IA, IIA (bulky): HT* + Rituximab ili mono Rituximab
 - Stadijum III-IV: ukoliko je pacijent asimptomatski, može se sprovesti “watch and wait” ili mono Rituximab +/- ISRT ili samo palijativna RT

*ABVD ili CHOP, CVbP²⁰

TERAPIJA RELAPSA CHL

- Pristup kod relapsa ili refraktarnog cHL (r/r cHL) je sledeći^{23, 24}

Nova biopsija:

- Obavezna ako se relaps javi ≥12 meseci nakon završetka primarnog lečenja radi isključenja alternativnih dijagnoza; preporučuje se i za pacijente sa sumnjom na rani relaps (<12 meseci)
- Ako je očigledna primarno refraktarna bolest, histološka potvrda cHL se preporučuje samo ako se sumnja na progresiju unutar novih mesta bolesti
- Biopsija ne mora biti obavezna kod pacijenata sa jasnom radiološkom progresijom na mestima primarne bolesti tokom lečenja

Radiološka evaluacija

- Za dalje poređenje preporučuje se MSCT celog tela sa kontrastom i PET/CT

Terapija

- **Salvage** terapija praćena visokodoznom hemoterapijom sa autolognom transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze (auto-HSCT) trenutno se smatra standardom lečenja za pacijente sa r/r HL [I, A]
- Nijedna studija nije uporedila efikasnost različitih **salvage** protokola
- **Salvage** terapija treba da bude prilagođena pacijentu uzimajući u obzir uvodnu terapiju, rizik od dodavanja kumulativne nehematološke toksičnosti i mogućnost sakupljanja matičnih ćelija
- Pre lečenja treba proceniti srčanu i plućnu funkciju
- Ako je indikovano, pre lečenja treba predložiti reproduktivno savetovanje
- Cilj **salvage** terapije: proizvesti odgovor (tumor ostaje hemiosenzitivan), što ima veliki uticaj na ishod nakon auto-HSCT
- Postizanje PET negativnosti definiše hemosenzitivnost i trebalo bi da bude cilj **salvage** hemioterapije
- Najčešće primenjivana **salvage** terapija i režim davanja je:
 - 2–4 DHAP na 21 dan [II, A]
 - 2–4 ICE na 21 dan [II, A]

Tabela 3. Salvage protokoli u lečenju r/r cHL²⁴

Konvencionalna hemioterapija	
DHAP	ORR 89%, CR 21%
ESHAP	ORR 67%, CR 40%
ICE	ORR 88%, CR 26%

Chemo-free strategije lečenja	
Brentuximab vedotin (BV)	Odobren nakon neuspeha najmanje dve prethodne linijepolihemoterapije kod pacijenata koji nisu kandidati za auto-HSCT ORR 50%, CR 12%
Pembrolizumab*	Odobren za lečenje pacijenata sa Refraktarnim cHL ili kod recidiva nakon tri ili više prethodne linije hemioterapije ORR 69%, CR 22%

Novi lekovi u kombinaciji sa hemioterapijom ^{a,b}	
Sekvencijalni protokoli • BV praćen sa ICE • Nivolumab praćen sa ICE	77% 86%
Kombinovani protokoli • BV plus bendamustine • BV plus ESHAP • BV plus ICE • BV plus DHAP • BV plus nivolumab • Pembrolizumab plus GVD • Pembrolizumab plus ICE	74% 70% 69% 90% 62% 95% 86%

*Pembrolizumab se kod cHL u Republici Srbiji ne mogu primeniti o trošku RFZO, kao i na član 9, već samo o trošku ustanove (tzv. svojeručni potpis Direktora); ^aOve kombinacije trenutno nisu odobrene za ovu indikaciju; ^bPET-negativna stopa odgovora.

Autologna transplantacija matičnih ćelija hematopoeze u terapiji cHL

Visokodozna hemioterapija uz auto-HSCT smatra se standardom lečenja r/r cHL (tabela 4). Iako izbor kondicionog režima varira i obično se zasniva na institucionalnom iskustvu, jedan od najčešće korišćenih je BEAM (24). Standardni BEAM se sastoji od BCNU ($300 \text{ mg/m}^2 \times 1$, dan -6), VP-16 (200 mg/m^2 , od dana -5 do -2), Ara-C ($2 \times 200 \text{ mg/m}^2$, od dana od -5 do -2) i MEL ($140 \text{ mg/m}^2/\text{dan} \times 1$, dan -1). Određene studije su pokazale da je tandem auto-HCT pogodna za visokorizične pacijente (primarno refraktarna bolest ili ≥ 2 faktora rizika: vreme do relapsa <12 meseci, CS III ili IV u relapsu, relaps na prethodno ozračenim mestima) i da je NRM od 0–5%, 5-godišnjim OS od 54–84% i 5-godišnje PFS od 49–55% 25, 26.

Tabela 4. EBMT indikacije za auto-HSCT kod r/r cHL²⁷

Status bolesti	Preporuke
Prva kompletna remisija	Generalno se ne preporučuje Nivo dokaza I
Hemiosenzitivni relaps/bez prethodne auto-HSCT	Standard lečenja Nivo dokaza I
Hemiosenzitivni relaps/uz prethodnu auto-HSCT	Klinička opcija Nivo dokaza III
Refraktarna bolest	Klinička opcija Nivo dokaza III

Tabela 5. Rezultati lečenja r/r cHL sa auto-HSCT²⁴

Status bolesti pre-auto-HSCT	NRM (%)	5-godišnje OS (%)	5-godišnji PFS (%)
Hemiosenzitivna bolest	0–18	75	50
Primarno refraktarna bolest	0–18	30–36	15–38

Konsolidaciona terapija r/r cHL nakon auto-HSCT

Brentuksimab vedotin (BV) je trenutno jedini lek odobren za terapiju konsolidacije HL nakon auto-HCT kod pacijenata sa rizikom za relaps ili progresiju²⁸. Ovo odobrenje je dobijeno nakon rezultata studije faze III AETHERA²⁸ koja je definisala faktore rizika i to su:

- Primarno refraktarni HL
- Rani relaps nakon uvodne terapije (<12meseci)
- EN lokalizacija u relapsu pre-auto-HSCT
- B simptomi u relapsu pre-auto-HSCT
- Suboptimalni terapijski odgovor nakon salvage terapije (PET/CT+ pre auto-HSCT)
- ≥ 2 primenjene salvage terapije
- CS IV

Relaps cHL nakon auto-HSCT

Neuspeh lečenja nakon auto-HSCT doživi oko 50% bolesnika i to zahteva različite terapijske opcije (tabela 6).

Tabela 6. Terapijske opcije u relapsu cHL nakon auto-HSCT²⁴

Brentuximab vedotin ²⁹	Odobren za terapiju relapsa cHL nakon auto-HSCT; ORR 75%, CR 34%, PFS 5,6 meseci
Nivolumab*	Odobren za terapiju relapsa cHL nakon auto-HSCT i nakon primene BV; ORR 69%, CR 16%, 1-godišnje OS 92%, PFS 12–18 meseci
Pembrolizumab*	Odobren za terapiju relapsa cHL nakon auto-HSCT; ORR 69%, CR 22%, 6-mesečni PFS 72%
Hemioterapija na bazi gemcitabina	ORR 69–86%, EFS 10%
Bendamustine**	ORR 53–78%, CR 29–33%
Lenalidomide**	ORR 19%
Inhibitori histon deacetilaze***	1-godišnje OS 78%
Sekundarna auto-HSCT	NRM 15%, 5-godišnje OS i PFS 30%
Alogena transplantacija	

*Nivolumab i Pembrolizumab se kod cHL u Republici Srbiji ne mogu primeniti o trošku RFZO, kao i na član 9, već samo o trošku ustanove (tzv. svojeručni potpis Direktora);

** Bendamustine i Lenalidomide nisu registrovani za cHL;

*** Nedostupni u Republici Srbiji

Alogena transplantacija matičnih ćelija hematopoeze u terapiji cHL

Alogena transplantacija matičnih ćelija hematopoeze (allo-HSCT) se još uvek smatra kurativnom strategijom lečenja za pacijente sa cHL koji imaju relaps ili progresiju bolesti nakon auto-HSCT zbog postojanja imunski posredovanog efekta kalema protiv limfoma (eng. GvL, graft versus lymphoma)³⁰.

Tabela 7. EBMT indikacije za allo-HSCT kod r/r cHL²⁷

Status bolesti	MSD	MUD	Alternativni donor*
Prva remisija (CR ₁)	GNR Nivo dokaza III	GNR Nivo dokaza III	GNR Nivo dokaza III
Hemiosenzitivni relaps/bez prethodne auto-HSCT	D Nivo dokaza III	D Nivo dokaza III	GNR Nivo dokaza III
Hemiosenzitivni relaps/uz prethodnu auto-HSCT	S Nivo dokaza II	S Nivo dokaza II	S Nivo dokaza II
Refraktarna bolest	D Nivo dokaza II	D Nivo dokaza II	D Nivo dokaza II

*MMUD: nesrodni delimično podudarni donor (eng. mismatched unrelated donor) i haploidentični donor; MSD: srodni podudarni donor (eng. matched sibling donor); MUD: nesrodni podudarni donor (eng. matched unrelated donor); GNR: generalno se ne preporučuje (eng. generally non recommended); D: razvojna indikacija (eng. developmental); S: standardna indikacija (eng. standard)

Najvažniji nepovoljni prognostički faktor povezan sa dugoročnim preživljavanjem nakon allo-HSCT je status bolesti pre transplantacije. Međutim, uticaj PET-negativne CR pre allo-HSCT nije tako prognostički značajna kao pre auto-HSCT. Kao bridge terapija u kontekstu postizanja CR pre allo-HSCT može se koristiti BV. Broj BV ciklusa koji se tada daje je obično između četiri i šest³¹. Primena Check point inhibitora (nivolumab, pembrolizumab) u kontekstu bridge terapije pre allo-HSCT takođe je veoma efikasna³². Međutim, njihova upotreba mogla bi biti povezana sa povećanjem toksičnosti povezane sa transplantacijom (akutni GvHD, SOS/VOD). Generalno se preporučuje da primena check point inhibitora bude obustavljena najmanje 6 nedelja pre allo-HSCT i da se koristi PT-CY (eng. post-transplant cyclophosphamide) za GVHD profilaksu.

Tabela 8. Rezultati lečenja r/r cHL sa auto-HSCT²⁴

Status bolesti pre-allo-HSCT	NRM (%)	3-godišnje OS (%)	5-godišnji PFS (%)
Hemiosenzitivna bolest	0–18	75	50
Primarno refraktarna bolest	0–18	30–36	15–38

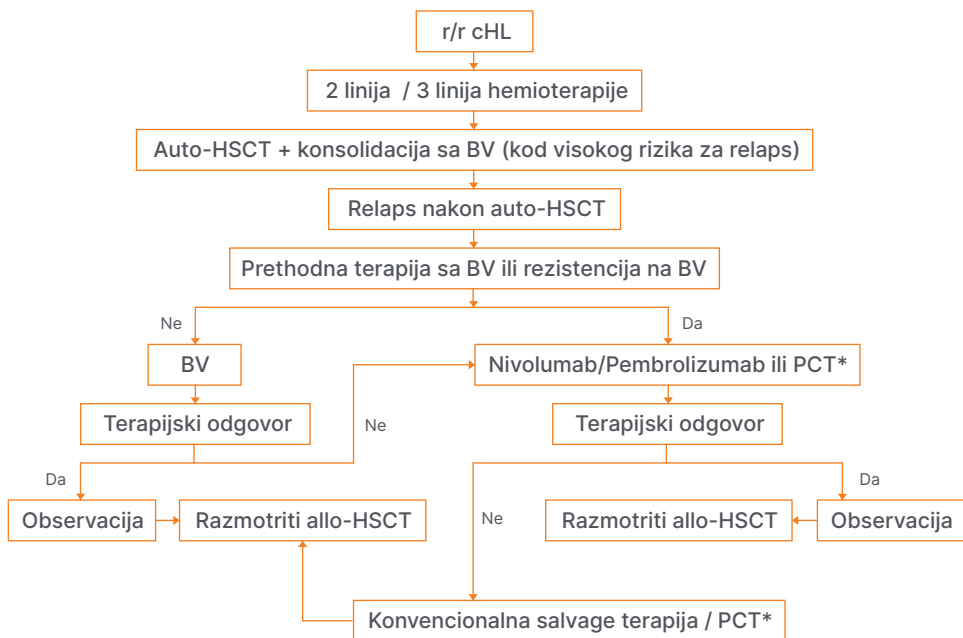
Relaps cHL nakon allo-HSCT

Relaps bolesti nakon allo-HSCT je indikator loše prognoze. Terapijske opcije su varijabilne i heterogene (tabela 9.), a u nekim slučajevima i palijativne.

Tabela 9. Terapijske opcije u relapsu cHL nakon allo-HSCT

DLI	ORR 33–54%
DLI + brentuximab vedotin	ORR 69% (CR 54%/PR 15%), PFS 5.5 meseci
DLI + bendamustine	ORR 55% (CR 16%/39%), PFS 6 meseci
Brentuximab vedotin ³³	ORR 50–69% CR 31–38%/PR 37%, Medijana PFS 7–8 meseci
Nivolumab ³⁴	ORR 77–95% CR 42–55%/PR 40–52% 1-godišnji PFS 58%

Terapijski algoritam za lečenje r/r cHL



*PCT: prospektivne kličke studije (eng. prospective clinical trals)

TERAPIJA RELAPSA NLBHL^{1,2}

- Monoterapija rituksimabom kod lokalizovanog relapsa bolesti* [III, B]
- Pacijentima kod diseminovane bolesti i sa većim rizikom je potrebna hemioterapija u kombinaciji sa rituksimabom [III, B]

Key points

- PET/CT-om vođena terapija prve linije uz korišćenje eskalirajućih ili deeskalirajućih pristupa - ABVD i eBEACOPP
- BV+AVD kod uznapredovalog cHL u prvoj terapijskoj liniji* nije na listi lekova RFZO
Auto-HSCT je i dalje standard lečenja r/r cHL (refraktarni/ hemiosenzitivni cHL u prvom relapsu)
- Rezultati auto-HSCT-a se mogu poboljšati boljom selekcijom pacijenata, optimizacijom salvage protokola i post auto-HSCT konsolidacijom sa BV kod pacijenata sa visokim rizikom za relaps
Allo-HSCT je jedini potencijalno kurativni tretman zbog GvL efekta za one
- pacijente koji imaju relaps posle auto-HSCT
Upotreba allo-HSCT se može optimizovati uvođenjem haploidentičnih donora,
- kao i kombinovanjem sa ciljnim terapijama (BV, check point inhibitori).

LITERATURA

1. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, et al. ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. AnnOncol. 2018;29 Suppl 4:iv 19-29.
2. National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin Lymphoma (Version 3.2024). https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf
3. Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H et al. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: updated analyses of the German Hodgkin study group HD7, HD8, HD10, and HD11 trials. J Clin Oncol. 2017;35(18):1999–20.
4. Radford J, Illidge T, Counsell N et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;372(17):1598–607.13652141, 2022, 5.
5. André MPE, Girinsky T, Federico M et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. J Clin Oncol. 2017;35(16):1786–94.

6. Fuchs M, Goergen H, Kobe C et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2835–45.
7. Eich HT, Diehl V, Görge H et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin study group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4199–206.
8. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin study group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(9):907–13.
9. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):223–34.
10. Russell J, Collins A, Fowler A, et al. Advanced Hodgkin lymphoma in the east of England: a 10-year comparative analysis of outcomes for real-world patients treated with ABVD or escalated-BEACOPP, aged less than 60 years, compared with 5-year extended follow-up from the RATHL trial. *Ann Hematol.* 2021;100(4):1049–58. Evens AM et al, *Br J Haematol* 2007;137:545–552.
11. Johnson P, Federico M, Kirkwood A et al. Adapted treatment guided by interim PET- CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2419–29.
12. Stephens DM, Li H, Schöder H et al. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2019;134(15):1238–46.
13. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ et al. Brentuximab Vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378(4):331–44.
14. Engert A, Diehl V, Franklin, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4548–54.
15. Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet (London, England).* 2012;379(9828):1791–9.

16. Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin study group. *Lancet* (London, England.) 2017;390(10114):2790–802.
17. Casasnovas R- O, Bouabdallah R, Brice P et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol.*2019;20(2):202–15.
18. Mauz-Körholz C, Landman-Parker J, Balwierz W, et al. Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021;28:125–37.
19. Santarsieri A, Sturgess K, Brice P, et al. Real world escalated Beacopdac delivers similar outcomes to escalated Beacopp and superior outcomes to response-adapted (RATHL)ABVD, while potentially reducing toxicity compared with escalated Beacopp. *ASH Publications.* 2021;138:877.
20. Shankar A, Hall GW, Gorde-Grosjean S, et al. Treatment outcome after low intensity chemotherapy(CVP) in children and adolescent with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma *Eur Cancer.* 2012;48:1700-1706.
21. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia.* 2022; 36:1720–48.
22. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the clinical advisory committee. *Blood.* 2022;140:1229–53.
23. von Tresckow B, Moskowitz CH. Treatment of relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol.* 2016; 53:180–5.
24. Martínez C, Bazarbachi A, and Sureda A. Classical Hodgkin's Lymphoma. In *The EBMT handbook Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies.* Anna Sureda Selim Corbacioglu Rafaella Greco Nicolaus Kröger Enric Carreras Editors. Springer 2024 ISBN 978-3-031-44079-3 ISBN 978-3-031-44080-9 (eBook) <https://doi.org/10.1007/978-3-031-44080-9>, p 799–807.
25. Morschhauser F, Brice P, Ferme ´ C, et al. Risk-Adapted Salvage Treatment With Single or Tandem Autologous Stem-Cell Transplantation for First Relapse/Refractory Hodgkin's Lymphoma: Results of the Prospective Multicenter H96 Trial by the GELA/SFGM Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26: 5980–7.

26. Smith EP, Li H, Friedberg JW, et al. Tandem autologous hematopoietic cell transplantation for patients with primary progressive or recurrent Hodgkin lymphoma: a SWOG and Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Phase II Trial (SWOG S0410/ BMT CTN 0703). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24:700–7.
27. Snowden JA, 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; 57:1217–39.
28. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 385:1853–62.
29. Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016;128:1562–6.
30. Peggs KS, Anderlini P, Sureda A. Allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2008;143:468–80.
31. Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, et al. Brentuximab vedotin prior to allogeneic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Br J Haematol*. 2018;181:86–96.
32. Dada R. Program death inhibitors in classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive review. *Ann Hematol*. 2018;97:555–61.
33. Gopal AK, Ramchandren R, O'Connor OA, et al. Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120:560–8.
34. Herbaux C, Gauthier J, Brice P, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;129:2471–8.

PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU I LEČENJE NEŽELJENIH EFEKATA BISPECIFIČNIH ANTITELA I CAR-T TERAPIJE

Doc. Dr Olivera Marković

UKBC „Bežanijska kosa“

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Dr Vesna Nikolić

Klinika za hematologiju i kliničku imunologiju, Univerzitetski klinički centar Niš

CRS (SINDROM OSLOBAĐANJA CITOKINA)

Sindrom oslobađanja citokina (CRS) je akutni sistemski inflamatorni sindrom koji se karakteriše groznicom i disfunkcijom organa uzrokovan oslobađanjem citokina iz imunih ćelija posebno nakon imunoterapije.

Česti simptomi	Ozbiljni simptomi
• Povišena temperatura ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) • Hipotenzija • Tahikardija • Jeza • Zamor • Glavobolja • Osip • Artralgija • Mijalgija	• Atrijalna fibrilacija • Ventrikularna tahikardija • Srčani zastoj • Srčana slabost • Bubrežna insuficijencija • Sindrom kapilarnog curenja • Hipotenzija • Hipoksija • MAS/HL*
Diferencijalna dijagnoza: hemofagocitni sindrom, sistemska infekcija, sindrom tumorske lize, anafilaktička reakcija, sekundarni malignitet	

MAS/HL –sindrom aktivacije makrofaga/hemofagocitna limfohistiocitoza

Tabela 1. Procena rizika za razvoj CRS nakon primene terapije

Parametar i presek	CRS-RS	CRS-RS.5p	Broj poena
Starost >64 godine	+	+	1
LDH >280 U/L	+	+	0.5
WBC >4.5x10 ⁹ /L	+	+	0.5
III/IV Ann Arbor CS	+	+	2
SPD* ≥ 3000 mm ³	+	+	2
Kardiološki komorbiditet	+	-	0.5
BM infiltracija	+	-	1
Atipične ćelije u PK	+	-	1

*SPD zbir proizvoda okomitih prečnika, PK – periferna krv

Visok rizik za CRS: CRS-RS ≥ 5 , CRS-RS.5p ≥ 4 . Nizak rizik: CRS-RS < 5, CRS-RS.5p < 4.

Tabela 2. Kriterijumi za rangiranje CRS

	Povišena temperatura ≥ 38 C	Nizak krvni pritisak	Hipoksija	Potreba za lečenjem u JIL-u
Stepen 1	Da	Ne	Ne	Ne
Stepen 2	Da	Da, ne zahteva vazopresore	Potrebna je suplementacija O ₂ ≤ 6 l/min	Obavesiti JIL
Stepen 3	Da	Da, zahteva 1 vazopresor	Potrebna je suplementacija O ₂ >6 l/min	Da
Stepen 4	Da	Da, zahteva ≥ 2 vazopresora	Ako postoji, zahteva pozitivan pritisak (CPAP, BPAP, mehanička ventilacija)	Da

BPAP, vazdušni put sa pozitivnim pritiskom na dva nivoa;

CPAP, kontinuirani vazdušni put sa pozitivnim pritiskom;

JIL – jedinica intenzivnog lečenja

Grafikon 1. Lečenje CRS-a

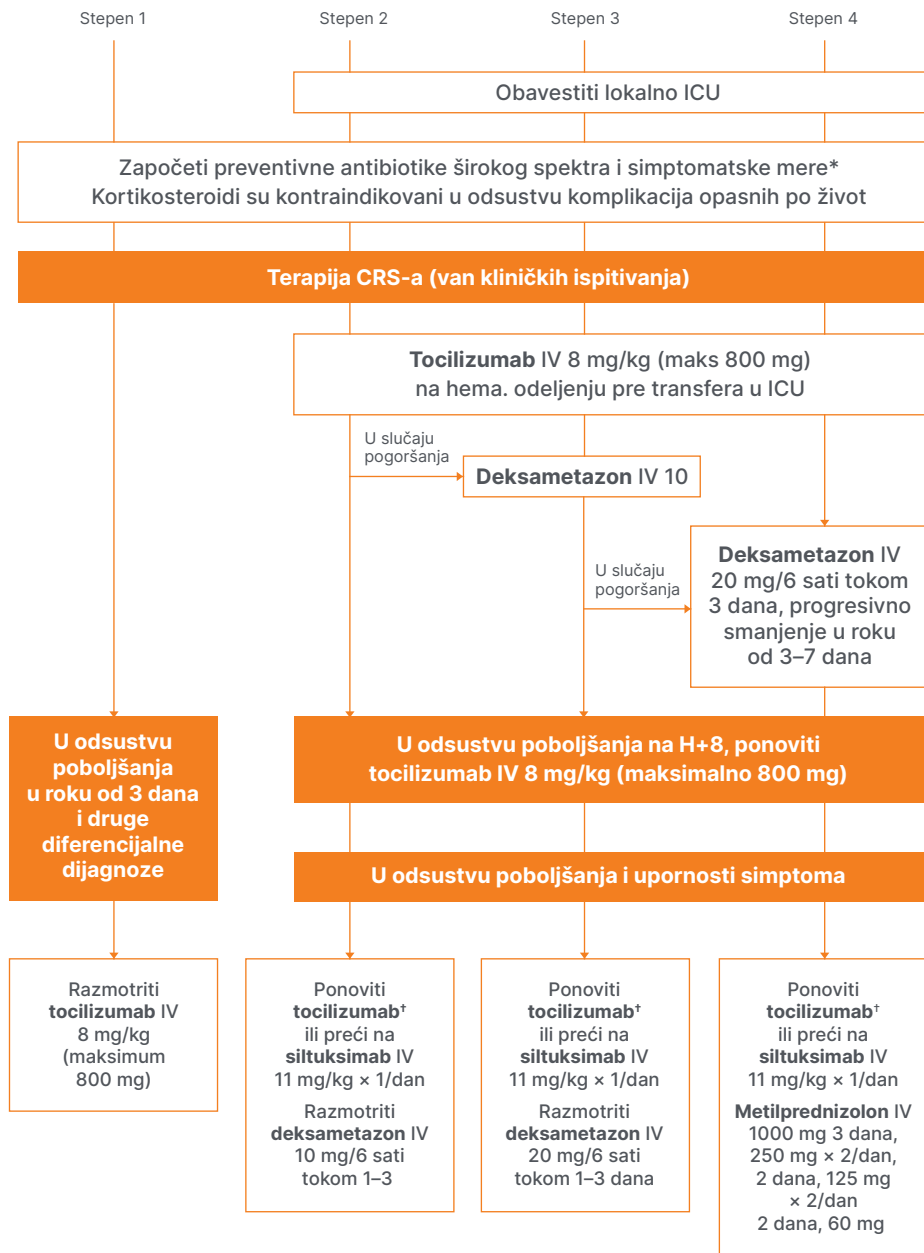


Tabela 3. Lečenje CRS-a

Stepen CRS	Lečenje
Stepen 1	• Potporna terapija uključujući analgetike i antipiretike • Ako postoji temperatura lečenje prema protokolu za febrilne neutropenije • Razmotriti tocilizumab za upornu (trajanja >3 dana) i refraktarnu temperaturu
Stepen 2	• IV nadoknada tečnosti 500-1000ml za održavanje sistolnog KP > 90mmHg. • Tocilizumab (8mg/kg, maksimalno 800mg) ako perzistira temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ i hipotenzija nakon primene tečnosti i davanja kiseonika. • Ako nema poboljšanja ponoviti tocilizumab (maksimalno 1 dodatna doza). • Ako hipotenzija perzisita nakon primene tečnosti i tocilizumaba, transfer u intenzivnu negu radi razmatranja terapije niskim dozama vazopresora. • Dodati deksametazon 10mg iv na 6 sati ako hipotenzija perzistira nakon terapije anti-IL-6, ako postoji visok rizik za razvoj teškog CRS-a, pogoršanja hipoksije ili pogoršanja kliničke slike.
Stepen 3	• Razmotriti prevođenje u jedinicu intenzivne nege. • Primeniti tocilizumab (8mg/kg, maksimalno 800mg) • Dodati kortikosteroide ukoliko nema odgovora u roku od 24 sata. (deksametazon 10mg iv na 6 sati 1-3 dana). • Ako nema odgovora nakon 12 sati, ponoviti tocilizumab (maksimalno jedna dodatna doza). • U slučaju refraktarnosti povećati dozu deksametazona na 20 mg IV svakih 6 sati. • Ako nema poboljšanja, dodati Anakinru. • Razmotriti terapiju TNF antitelima. • Uraditi EHO srca u slučaju perzistentne hipotenzije.
Stepen 4	• Lečenje u jedinici intenzivne nege. • Primeniti tocilizumab (8mg/kg, maksimalno 800mg). • Razmotriti ponavljanje tocilizumaba (maksimalno 1 dodatna doza). • Primeniti visoke doze metilprednizolona 1 g/dan iv 3 dana, potom 250mg x 2, 2 dana, potom 125mg x 2, 2dana. • Ako nema odgovora dodati Anakinru (2mg/kg dnevno 3-5 dana). • Ako nema odgovora razmotriti alternativne lekove kao što su anti-TNF i druge lekove. • Mehanička ventilacija.

Tabela 4. Postupak u slučaju pojave CRS-a tokom infuzije i postupak za narednu primenu bispecifičnih antitela

	Stepen 1	Stepen 2	Stepen 3	Stepen 4
Ako se CRS javi u toku infuzije	Prekinuti infuziju. Ponovo započeti infuziju kada simptomi prođu. Ako se simptomi ponove, prekinuti infuziju.	Prekinuti infuziju.	Prekinuti infuziju.	Trajno obustaviti terapiju.
Postupak kod primene sledeće infuzije bispecifičnih at	Nastaviti infuziju kada prođe bar 72 sata od povlačenja simptoma. Razmotriti sporiju primenu infuzije (trajanje infuzije produžiti do 8 sati).	Nastaviti infuziju kada prođe bar 72 sata od povlačenja simptoma. Razmotriti sporiju primenu infuzije (trajanje infuzije produžiti do 8 sati).	Nastaviti infuziju kada prođe bar 72 sata od povlačenja simptoma. Razmotriti sporiju primenu infuzije (trajanje infuzije produžiti do 8 sati). Ako se ponovo javi CRS ≥ 3 pri narednoj infuziji, odmah obustaviti infuziju i trajno prekinuti terapiju.	Nije aplikativno – permanento obustavljena terapija.

SUPORTIVNA TERAPIJA ZA CAR-T TERAPIJU

Relaps cHL nakon allo-HSCT

- Bazični MRI mozga da bi se isključila bolest centralnog nervnog sistema
- Centralni venski pristup, poželjno sa duplim ili trolumenskim kateterom, za intravenoznu tečnost i druge infuzije u slučaju toksičnosti
- Monitoring rada srca počevši od dana infuzije CAR-T ćelija i sve dok se CRS ne povuče
- Mere predostrožnosti za sindrom tumorske lize kod pacijenata sa velikom tumorskom masom prema standardnim institucionalnim smernicama.
- Profilaksa epileptičkih napada sa levetiracetamom (750 mg oralno na 12 h tokom 30 dana, počevši od dana infuzije CAR-T ćelijske terapije.
- Hospitalizacija se preporučuje najmanje 7 dana nakon terapije CAR-T ćelijama.

Praćenje pacijenata nakon infuzije CAR-T-ćelija

- Procena vitalnih znakova svaka 4h, pažljivo praćenje oralnog i intravenoznog unosa tečnosti, diureze i dnevno merenje telesne težine
- Pregled istorije pacijenta i fizički pregled pacijenta na dnevnom nivou
- Krvna slika, kompletni metabolički profil i koagulacioni status na dnevnom nivou
- C-reaktivni protein i feritin jednom dnevno počevši od dana infuzije
- Procena i ocenjivanje CRS-a najmanje dva puta dnevno i kad god se status pacijenta promeni
- Procena neurološkog statusa i procena toksičnosti povezane sa terapijom CAR-T ćelijama od 10 tačaka treba da se uradi najmanje svakih 8h
- Održavanje adekvatne hidracije fiziološkim rastvorom

Obaveštenja i nalozi za nepredviđene slučajeve

- Lekar treba biti obavešten kada se otkrije bilo šta od sledećeg: sistolni krvni pritisak > 140 mmHg ili < 90 mmHg, srčana frekvencija > 120 ili < 60 u minuti ili respiratorna frekvencija > 25 ili < 12 udisaja u minuti, $\text{SaO}_2 < 90\%$ na sobnom vazduhu, diureza < 1500 ml, povećanje azotnih materija ili testova jetrene funkcije, tremor ili nevoljni pokreti ekstremiteta, promene u mentalnom stanju (dezorjentisanost, promene u govoru, sposobnost pisanja rečenica)
- Za bolesnike sa temperaturom $\geq 38.3^\circ\text{C}$, uraditi hemokulture (centralne i periferne), urin, UK, PA pluća
- Kod bolesnika sa febrilnom neutropenijom, započeti antibiotike širokog spektra
- Kortikosteroide te treba primenjivati bez naloga lekara

DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI ZA REAKTIVNU HEMOFAGOCITNU LIMFOHISTIOCITOZU (HLH) POVEZANU SA CAR-T TERAPIJOM

Tabela 5. Kriterijumi za reaktivnu HLH povezanu sa CAR-T terapijom

Pacijent može da ima HLH ako ima serumski feritin $> 10\,000$ ng/ml tokom CRS-a (tipično 5 dana posle infuzije i bar 2 od sledeća 4 kriterijuma:

- Povećanje bilirubina, AST, ALT ≥ 3 puta
- Step ≥ 3 oligurije ili povećanje kreatinina
- Step ≥ 3 plućnog edema
- Prisustvo hemofagocitoze u kostnoj srži ili organima utvrđeno na osnovu patohistološkog nalaza i/ili ekspresije CD68

Tabela 6. Algoritam za lečenje HLH povezane sa CAR-T terapijom

Suspektna HLH	
Lečiti organsku toksičnost ≥ 3 stepena sa anti-IL-6 terapijom + kortikosteroidima	
Kontrolisati feritin, LDH, fibrinogen, AST, ALT, bilirubin, kreatinin	
Poboljšanje nakon 48 sati	
Da	Ne
Nastaviti lečenje prema protokolu za CRS	Razmotriti dodavanje etopozida Razmotriti i.t. citozar za neurotoksičnost

IMUNOFEKTORSKI SINDROM TOKSIČNOST - ICANS

ICANS je sindrom neurotoksičnosti usled imunoefektorskih ćelijskih događaja. Poremećaj koji karakteriše patološki proces koji zahvata CNS nakon bilo koje imunološke terapije koji rezultira aktivacijom ili angažovanjem endogenih ili infuzovanih T ćelija i/ili drugih imunoloških efektorskih ćelija.

Tabela 1. Imunofektorski sindrom neurotoksičnosti –ICAN raznovrstan spektar simptoma

Blagi simptomi	Rani i česti znakovi
• Blaga afazija • Motorička slabost • Zamor	• Poremećaji pažnje • Promene u kognitivnoj obradi • Promene rukopisa
Ozbiljni simptomi	Simptomi specifični za ICANS
• Teška afazija • Napadi • Izmenjena svest • Difuzni cerebralni edem	• Čini se da su neki neurološki simptomi veoma specifični za ICANS, npr. izražajna afazija • (poremećeno imenovanje predmeta, • oklevajući/zamuckujući govor)

Tabela 2. ICE skor (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy score)

Psiho-somatska sposobnost	Izvođenje u cilju procene	Poeni
Orijentacija	Godina, mesec, grad, bolnica	4
Sposobnost da nazove tri objekta	Ispitvač pita: Šta je to? Pokaže se prstom na sat, olovku, dugme	3
Izvršavanje jednostavnih zadataka	“Pokaži 2 prsta” ili “Zatvori oči i isplazi jezik”	1
Pisanje jednostavnih rečenica	“Oblaci su bele boje”	1
Pažnja	Sposobnost da brojanja unazad od 100 za po 10	1

Tabela. 3 ASTCT kriterijumi za rangiranje Sindroma imunofektorske neurotoksičnosti (American Society for Transplantation and Cellular Therapy)

	ICE scor	Status upozorenja	Neurološki ispad	Cerebralni edem	Terapija	JIL
St.1	7-9	Spontano se budi	Nije prisutno	Nije prisutno	Detaljno praćenje	Obavestiti JIL i neurologa
St.2	3-6	Budi se na poziv	Nije prisutno	Nije prisutno	Deksametazon. Ako je CRS ≥ 1 , takođe dati tocilizumab	Obavestiti JIL i neurologa
St.3	0-2	Budi se samo na stimulaciju dodirom	Fok/ generalizovani uz brzo povlačenje, nekonvulzivni napad na EEG	Fokalni /lokalni edem prilikom neurološkog snimanja (bez krvarenja)	Deksametazon. Ako je CRS ≥ 1 , takođe dati tocilizumab	Premeštaj u JIL
St.4	Nije u stanju da izvrši ICE score	Ne reaguje ili zahteva snažne stimulacije	Dugotrajan napad opasan po život (>5 min) ili ponavljajuća električna aktivnost mozga bez povratka u normalnu aktivnost	Difuzni cerebralni edem /položaja tela kada su ruke na grudima tj. pored tela /papiloedema / paralize IV kranijalnog nerva ili Cushingove trijade	Deksametazon. Ako je CRS ≥ 1 , takođe dati tocilizumab	Premeštaj u JIL

EEG, elektroencefalografija; ICE, encefalopatija u vezi sa efektorom imunog sistema na nivou ćelija
JIL, jedinica intenzivne nege, LB, lumbalna punkcija; MRI, snimanje magnetnom rezonancom

Grafikon 1. Lečenje ICANS-a

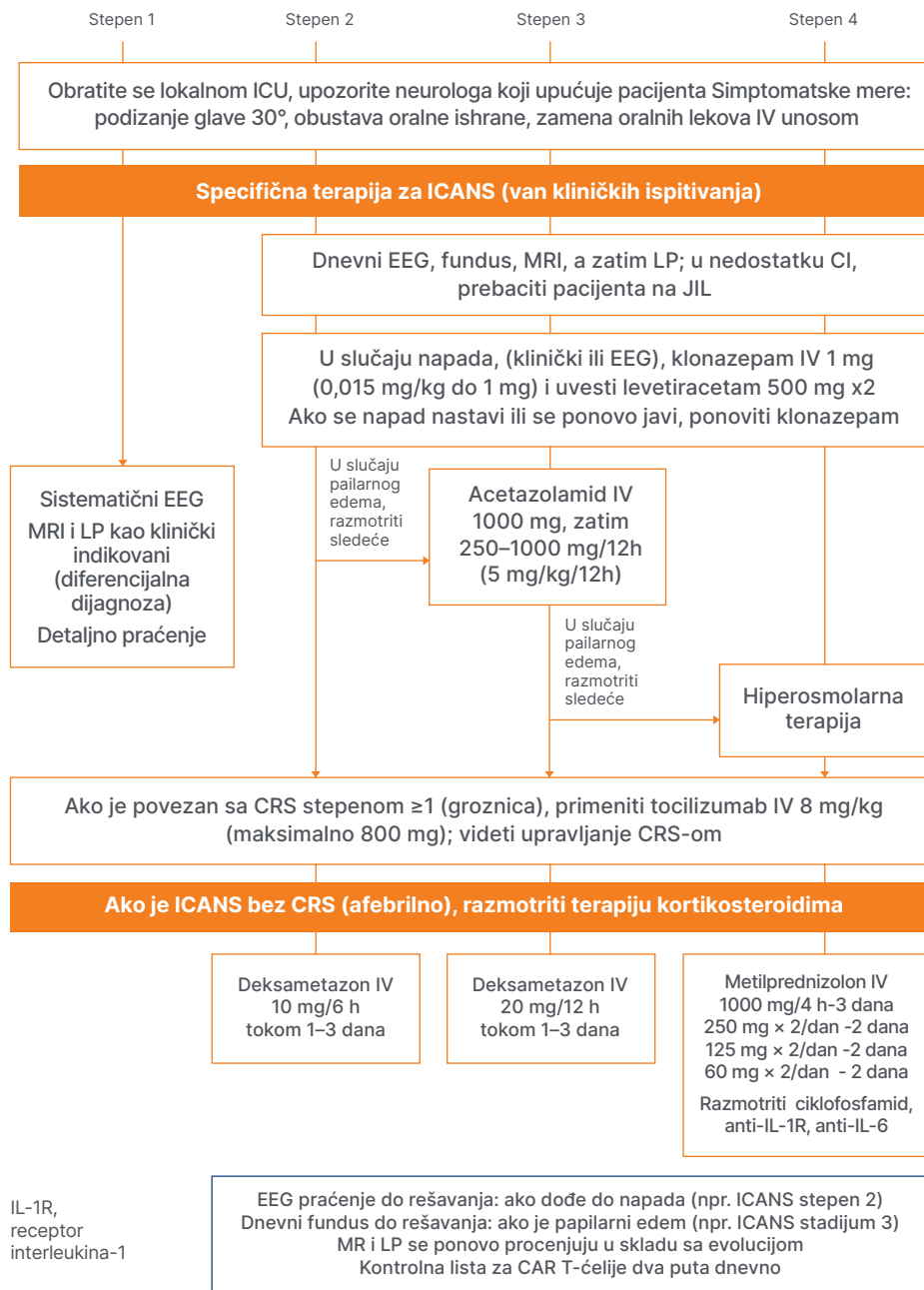


Tabela 4. Preporuke za lečenje epileptičnog statusa nakon CAR T cell terapije

Događaj	Rani i česti znakovi
Nekonvulzivni epileptični status	• Proceniti vitalne parametre, izmeriti šećer u krvi • Lorazepam 0,5 mg i.v., dodavati 0.5 mg i.v. na svakih pet minuta, po potrebi , do ukupno 2 mg za kontrolu napada • Levetiracetam 500 mg i.v. bolus kao doza održavanja • U slučaju da napadi traju, prebaciti u jedinicu intenzivne nege, i lečiti intenzivnom dozom Fenobarbtona od 60 mg i.v. • Doze održavanja nakon povlačenja nekonvulzivnog epileptičnog napada su : levetiracetam 1000 mg i.v. svakih 12 sati, phenobarbital 30mg i.v. svakih 12 sati
Konvulzivni epileptični status	• Proceniti vitalne parametre, izmeriti šećer u krvi • Prebaciti u intenzivnu negu • Lorazepam 2 mg i.v, eventualn sa još 2 mg, do ukupno 4 za kontrolu napada • Levetiracetam 500 mg i.v. bolus, kao održavanje • Ako napad perzistira , dodaje je fenobarbital u dozi od 15mg/kg i.v. • Doze održavanja nakon ovlačenja konvulzivnog epileptično statusa su: lorazepam 0.5 mg i.v. na 8 sati u tri doze, levetiracetam 1000 mg svakih 12 sati ; fenobarbital 1 do 3 mg/kg svakih 12 sati • Kontinuirani EEG, ako su napadi otporni na lečenje

PREPORUKE ZA LEČENJE INFEKCIJA NAKON CAR-T TERAPIJE

Tabela 1. Preporuke za lečenje infekcija nakon CAR-T terapije

Gradiranje	Terapija
Svi stepeni	Antivirusna i PJP profilaksa po institucionalnim standardima, 6-12 meseci nakon CAR-T infuzije i/ili dok se broj CD4 ne bude >200ćelija/μl. Antifungalnu terapiju razmotriti za visokorizične bolesnike.
Stepen 1: samo blage infekcije	Suportivna terapija. Empirijska antimikrobna terapija (levofloksacin ili ciprocinol, antifungalni lekovi kao flukonazol ili antivirusni lekovi – alaciklovir ili aciklovir) treba razmotriti u slučaju povišene temperature.
Stepen 2: blage infekcije	Započeti oralne antibiotike
Stepen 3: teške infekcije	IV antibiotici
Stepen 4: životno ugrožavajuće infekcije	Intenzivno lečenje u JIL

HIPOGAMAGLOBULINEMIJA

Obaveštenja i nalozi za nepredviđene slučajeve

- Skrining na serumske imunoglobuline pre i tokom prva 3 meseca nakon terapije CAR-T ćelijama.
- Razmotriti profilaktičku primenu imunoglobulina kod pacijenata sa IgG ≤ 400 mg/dL.
- Nakon trećeg meseca nakon CAR, primena imunoglobulina ako je IgG ≤ 400 mg/dL i ako pacijent ima infekciju.

Skracenice

ASTCT - American Society for Transplantation and Cellular Therapy

MAS/HL – sindrom aktivacije makrofaga/hemofagocitna limfohistiocitoza

CI – centralna intenzivna nega

IV - intravenski

BPAP - vazdušni put sa pozitivnim pritiskom na dva nivoa

CPAP - kontinuirani vazdušni put sa pozitivnoim pritiskom

CNS - centralni nervni sistem

EEG - elektroencefalografija

ICANS - Imunofektorski sindrom toksičnost (Immune effektor cell-associated neurotoxicity syndrome)

ICE score - Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy score

IL- IR – receptor IL1

JIL - jedinica intenzivne nege

LP – lumbalna punkcija

MRI – magnetna rezonanca

LITERATURA

1. Ayuketang FA, Jäger U. Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) and HLH. In: The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook. Springer 2024. ISBN 978-3-030-94353-0 (eBook) <https://doi.org/10.1007/978-3-030-94353-0>

2. Crombie JL et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. Blood (2024) 143 (16): 1565–75.

3. Shimabukuro-Vornhagen A et al. Cytokine release syndrome. J Immunother cancer 2018; 6:56

4. Cobb DA, Lee DW. Cytokine Release Syndrome Biology and Management. Cancer J 2021;27:119–25.

5. Lee DW et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25(4):625-38.
6. Yáñez L, et al. How I treat adverse effects of CAR-T cell therapy. *ESMO Open* 2020;4:e00074
7. Komanduri K, et al. of Cytokine Release Syndrome with Glofitamab is Predicted by an Updated Model with a Potential Clinical Application *Blood* 2022;140(Suppl. 1):9493–95.
8. Hill JA, Giral S, Torgerson TR, et al. CAR-T and a side order of IgG, to go? - Immunoglobulin replacement in patients receiving CAR-T cell therapy. *Blood Rev* 2019; 38:100596.
9. Neelapu SS et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Jan; 15(1): 47–62.

ŠTAMPU POMOGLI:

Generalni sponzor:



Srebrni sponzori:



Bronzani sponzor:

S A N D O Z



www.slg.rs