

Smjernice Guidelines

DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE LIMFOMA – DRUGI HRVATSKI KONSENZUS

LYMPHOMA DIAGNOSIS AND TREATMENT – SECOND CROATIAN CONSENSUS

IGOR AURER, SLAVKO GAŠPAROV, MARKO KRALIK, ANTONIJA BALENOVIĆ,
DRAŽEN HUIĆ, FEDOR ŠANTEK, ANTICA DULETIĆ-NAČINOVIĆ, VLATKO PEJŠA,
SLOBODANKA OSTOJIC-KOLONIĆ, JOSIP JOACHIM GRAH*

za Hrvatsko društvo za hematologiju i transfuziologiju Hrvatskoga liječničkog zbora
i KROHEM – Hrvatsku kooperativnu skupinu za liječenje hematoloških bolesti

Deskriptori: Limfom – dijagnostika, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Na sastanku održanom u ožujku 2012. godine na kojem su sudjelovali vodeći hrvatski stručnjaci donesene su nove, proširene i osuvremenjene preporuke o dijagnostici i liječenju limfoma. One obuhvaćaju morfološku, radiološku i nuklearnomedicinsku dijagnostiku, sustavno liječenje, radioterapiju i praćenje učinka liječenja najvećeg broja tumora limfocitne loze u odraslih osoba. Preporuke su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga pojedinih stručnjaka koji su prvo raspravljani unutar radnih skupina, a potom usuglašeni na plenarnom sastanku.

Descriptors: Lymphoma – diagnosis, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. New, extended and modernized recommendations for diagnostics and treatment of lymphomas were accepted at a meeting held in March 2012 with the participation of major Croatian experts. They encompass morphological, radiological and nuclear diagnostics, systemic treatment, radiotherapy and follow-up of most tumors of lymphoid tissues occurring in adults. The recommendations were agreed upon by consensus. Reporters presented data and suggested recommendations which had been first discussed in working groups and then agreed upon on the plenary session.

Liječ Vjesn 2013;135:63–76

Limfomi su tumori čija učestalost posljednjih desetljeća raste u svim razvijenim zemljama svijeta. Rutinska upotreba imunoloških i genetičkih te novih scintigrafskih metoda dovela je do važnih promjena u klasifikaciji i dijagnostici ovih bolesti. Terapijska upotreba monoklonskih protutijela usmjerenih protiv antigena prisutnih na limfomskim stanicama bitno je poboljšala prognozu bolesnika s B-staničnim limfomima. No, ove nove dijagnostičke i terapijske metode učinile su obradu i liječenje složenijima i skupljima. Za optimalan i racionalan pristup bolesnicima s limfomima nužna je bliska suradnja liječnika različitih struka, ponajprije hematologa, patologa, radiologa, radijacijskih onkologa i specijalista nuklearne medicine.

Pod pokroviteljstvom Hrvatskog društva za hematologiju i transfuziologiju i Hrvatske kooperativne grupe za liječenje hematoloških bolesti u Zagrebu je 2. 3. 2012. održan interdisciplinarni skup čiji je cilj bio analizirati postojeće preporuke za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika s limfomima u Hrvatskoj te ih po potrebi proširiti ili izmijeniti. Skupu su prisustvovala 84 sudionika, podijeljena u četiri radne skupine: za morfološku dijagnostiku, slikovnu dijagnostiku, sustavno liječenje i radioterapiju. Na temelju rasprave na sastanku koordinatori radnih skupina sastavili su preporuke koje su sudionicima upućene elektroničkom poštom kako bi na njih mogli dati primjedbe. Nakon što su primjedbe raspravljene, koordinatori su sastavili konačne preporuke koje ovdje objavljujemo.

Pri provođenju ovakvih preporuka treba imati na umu da je biologija čovjeka složena te da nije moguće sve situacije predvidjeti. Stoga će uvijek biti bolesnika koje neće biti moguće obraditi ili liječiti prema preporukama. Osim toga, nove spoznaje mogu pojedine preporuke učiniti zastarjelim. Unatoč navedenim ograničenjima smatramo da će objavljivanje ovih zaključaka poboljšati ishod liječenja limfoma, pogotovo ako ih se budemo pridržavali u praksi.

Dijagnostička obrada bolesnika s limfomom

Povećani limfni čvor ili tumorsko tkivo sumnjivo na limfom potrebno je punktirati tankom iglom (FNA). Citološki nalaz klasificira se kao benigna promjena, suspekti limfom, limfom, metastaza karcinoma ili sarkoma ili neprikladan uzorak. U slučajevima citoloških nalaza koji govore za

* **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Igor Aurer, dr. med.; prof. dr. sc. Slavko Gašparov, dr. med.; Marko Kralik, dr. med.; prof. dr. sc. Dražen Huić, dr. med.; prof. dr. sc. Fedor Šantek, dr. med.; prof. dr. sc. Vlatko Pejša, dr. med.; prof. dr. sc. Slobodanka Ostojic-Kolonić, dr. med.; Josip Joachim Grah, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci** (dr. sc. Antonija Balenović, dr. med.; prof. dr. sc. Antica Duletić-Naćinović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. I. Aurer, Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb; e-mail: aurer@mef.hr

Primljeno 25. siječnja 2013., prihvaćeno 30. siječnja 2013.

limfom ili su suspekti, kao i u slučajevima kada citološki nije moguće doći do adekvatnog uzorka, bolesnika treba uputiti kirurgu radi ekscizije limfnog čvora ili ekscizije tumorskog tkiva. U centrima u kojima je to moguće u bolesnika s citološkim nalazom suspektim na limfom može se prije ekscizije čvor ponovno punktirati i uzeti materijal za protočnu citometriju (FC). Negativan nalaz potvrđuje benignu etiologiju limfadenopatije pa čvor nije potrebno biopsirati.

Definitivna dijagnoza limfoma postavlja se histološkom analizom kako je to navedeno u odjeljku »Morfološka dijagnostika«.

Tijekom pregleda i obrade bolesnika s limfomom, kojeg planiramo liječiti s ciljem izlječenja, treba prije početka liječenja učiniti ovo:

- zabilježiti opće stanje bolesnika radi izračunavanja vrijednosti međunarodnoga prognostičkog indeksa (IPI) (tablica 1);
- zabilježiti u kojim se regijama pipaju povećani limfni čvorovi i izmjeriti dvije međusobno okomite dimenzije najvećeg čvora u svakoj regiji;
- odrediti proširenost bolesti kako je navedeno u odgovarajućem odjeljku;
- učiniti biopsiju kosti i pritom uzeti materijal za histološku i citološku analizu; punkcija koštane srži dovoljna je samo ako je pozitivna;
- učiniti rutinsku hematološku i biokemijsku obradu uključujući LDH, elektroforezu serumskih proteina i HBsAg;
- u osoba starijih od 60 godina i onih s anamnezom ili čimbenicima rizika od bolesti srca potrebno je uči-

niti dodatnu obradu navedenu u odgovarajućem odjeljku;

- mlađe bolesnike koji žele nakon liječenja imati djecu treba uputiti na krioprezervaciju sperme, odnosno ginekološko savjetovanje.

Morfološka dijagnostika

Dijagnoza i klasifikacija limfoma provodi se patohistološkom analizom ekscirpiranog čvora ili tumorskog tkiva prema kriterijima SZO-a (*WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IARC: Lyon 2008).

Za pouzdanu histološku dijagnozu limfoma potrebno je ekscirpirati povećani limfni čvor, optimalno najveći, odnosno onaj iz kojeg je postavljena citološka sumnja ili preliminarna dijagnoza limfoma. Ako se biopsije uzimaju endoskopski (želudac, crijevo, pluća i sl.), treba uzeti što više uzoraka, a najmanje pet. Kod sumnje na kožni limfom poželjno je uzeti više lezija različite starosti te patolozima dostaviti podatke o eventualnoj prethodnoj lokalnoj primjeni lijekova.

Dijagnoza limfoma postavlja se na uzorku dobivenom iglenom biopsijom limfnog čvora ili tumora iznimno, u slučajevima kada kliničko stanje pacijenta ne dopušta ekscirpiraciju limfnog čvora ili eksciziju tumorskog tkiva, odnosno kada bi se zbog nedostupnosti tumora do većeg uzorka moglo doći samo radikalnijim kirurškim zahvatom.

Dijagnoza relapsa limfoma može se postaviti na temelju citološke punkcije i analize ako nema sumnje na transformaciju ili promjenu tipa limfoma. U slučajevima kod kojih se citološki postavlja sumnja na transformaciju, potrebno je postupiti kao i pri postavljanju primarne dijagnoze, tj. ekscirpirati limfni čvor ili tumorsko tkivo.

Analizom uzorka dobivenog iglenom biopsijom ne može se postaviti dijagnoza Hodgkinova limfoma tipa nodularne limfocitne predomine (NLPHL) te tzv. limfoma sive zone, neklasificiranih sa značajkama između B-velikostaničnog i Burkittova, odnosno B-velikostaničnog i Hodgkinova limfoma.

Kad god je to moguće, u centrima koji se bave hematopatologijom treba na patologiju dostaviti svjež (nefiksirani) materijal. Svježi uzorak treba preuzeti u cijelosti, ovisno o veličini u nekoliko komada, debljine uzorka do 5 mm. Ovisno o veličini uzorka patolog odlučuje o uzimanju dijela svježeg materijala za pohranu smrzanjem. Poželjno je uzeti tkivne otiske (imprint) za eventualno naknadne dodatne metode i fiksirati ih formalinskim parama te pohraniti na +4 °C. Uzorke tkiva treba fiksirati u neutralnom formalinu u trajanju od 12 do 36 sati, uklopiti jedan uzorak u jednu parafinsku kocku, a u slučaju izrazito velikog materijala preostalo tkivo sačuvati do završetka dijagnostičkog postupka.

Nakon analize histoloških HE (hemalaun-eozinskih) preparata određuje se parafinska kocka na kojoj će se raditi imunohistokemijska obrada (IHC) i/ili FISH. U slučaju konzultacija potrebno je poslati sve parafinske kocke s dostupnim kliničkim podacima u jedan od centara koji se bave dijagnostikom limfoma (KB Dubrava, KB Merkur, KBC Osijek, KBC Rijeka, KBC Split, KBC Zagreb). Za dijagnozu limfoma potreban je opsežan IHC te, još važnije, iskusan hematopatolog. U sve se više zemalja pokazalo korisnim da se dijagnostika ovih tumora centralizira, tj. analizira u nekoliko visokospecijaliziranih, adekvatno opremljenih centara. Nema stroge definicije »stručnjaka«, ali prema neslužbenim preporukama francuskih i engleskih društava

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

Standardni IPI /Standard IPI	IPI prilagođen dobi (aaIPI) /Age-adjusted IPI (aaIPI)
Dob > 60 godina /Age > 60 years	Opće stanje (ECOG) > 1 /General status (ECOG) > 1
Opće stanje (ECOG) > 1 /General status (ECOG) > 1	Stadij > 2 / Stage > 2
Stadij > 2 / Stage > 2	LDH > gornje granice normale LSH > upper normal limit
Broj zahvaćenih ekstralimfatičkih organa > 1 /Number of involved extra lymphatic organs > 1	
LDH > gornje granice normale / LDH > upper normal limit	
Svaki navedeni parametar vrijedi 1 bod/Each listed parameter adds 1 point	
niski rizik /low risk	0
srednje niski rizik /low intermediate risk	1
srednje visoki rizik /high intermediate risk	2, 3
visoki rizik /high risk	4, 5
Opće stanje (ECOG-skala) / General status (ECOG scale):	
0 – normalno obavlja sve poslove/normally carries out all work activities	
1 – obavlja sve poslove uz dodatni napor /carries out all work activities with additional effort	
2 – manje od pola vremena, dok je budan, provodi ležeći /spends in bed less than half of waking hours	
3 – više od pola vremena, dok je budan, provodi ležeći /spends in bed more than half of waking hours	
4 – vezan za krevet / confined to bed	

Napomena: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, jedna od velikih američkih istraživačkih kooperativnih skupina.
Note: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, one of big American research cooperative groups

patolog se može smatrati stručnjakom za hematopatologiju ako ima najmanje 200 pregledanih i dijagnosticiranih limfoma na godinu. Uvođenjem takvih centara za dijagnostiku limfoma s educiranim stručnjacima postiže se veća učestalost točne dijagnoze, a time i racionalnije trošenje sredstava i smanjena potreba za opremom u manjim bolnicama. Korist točne dijagnoze za pacijenta svakako je nemjerljiva, a k tome se postiže i smanjenje nepotrebnog trošenja sredstava za neadekvatno (pogrešno) liječenje.

Kvalitetu IHC-a potrebno je kontinuirano kontrolirati, a svako novo protutijelo adekvatno testirati i u laboratoriju primjenjivati uz obavezno provođenje pozitivnih i negativnih kontrola. Svaki centar hematopatološke dijagnostike stoga treba provoditi internu i vanjsku kontrolu kvalitete IHC-a. Prva se provodi na redovitim sastancima svih šest centara radom Hematopatološke sekcije pri Hrvatskom društvu za patologiju i sudsku medicinu HLZ-a, a potonja slanjem preparata u neki od certificiranih svjetskih centara, npr. NordiQC, www.nordiqc.org. Trenutačno su u vanjsku kontrolu kvalitete uključena tri hematopatološka centra: KB Merkur, KBC Rijeka i KBC Zagreb. Dogovoreno je da će se ostali centri uključiti u proces vanjske kontrole kvalitete od 2013. godine kako bi održali status »hematopatološkog centra«.

Dodatne metode u morfološkoj dijagnostici limfoma

Osim IHC-a te prema potrebi FC-a u dijagnostici pojedinih entiteta potrebno je učiniti i FISH radi dokazivanja citogenetskih promjena koje su od dijagnostičkog i/ili prognostičkog značenja (tablica 2). Prema važećoj klasifikaciji limfoma SZO-a za definitivnu i točnu dijagnozu nekih entiteta potrebno je dokazati i prisutnost infekcije EBV metodom *in situ* hibridizacije (ISH-EBV, EBER) (tablica 3). U rijetkim je slučajevima u dijagnostici limfoma sive zone potrebna i klasična citogenetička analiza radi dokazivanja kompleksnog kariotipa ako se ostalim metodama ne može postaviti definitivna dijagnoza. Određivanje klonalnosti potrebno je ako na temelju ostalih raspoloživih analiza i metoda nije sigurno radi li se o limfomu ili reaktivnoj leziji. Određivanje preuredbe gena za teški i laki lanac imunoglobulina, dokazivanje B-klonalnosti (IgH i IgK), određivanje preuredbe gena za lance β i γ T-staničnog receptora (TCR β

Tablica 2. Citogenetske promjene koje treba istražiti pri postavljanju dijagnoze određenih vrsta limfoma.

Table 2. Cytogenetic abnormalities that need to be investigated during the diagnostic procedure of certain lymphoma subtypes

<ul style="list-style-type: none"> Limfom malih limfocita / kronična limfocitna leukemija / Small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia del 11q (ATM) del 17p (p53) del 13q14 +12 MALT-limfom (ekstranodalni limfom marginalne zone) / MALT lymphoma (extranodal marginal zone lymphoma) t (11;18) (q21;q21) – <i>API2-MALT1</i> Folikularni limfom / Follicular lymphoma t (14;18) – <i>IGH/BCL2</i> promjene gena <i>BCL6</i> na regiji 3q27/changes of <i>BCL6</i> on 3q27 region Limfom plaštenih stanica / Mantle cell lymphoma t(11;14)(q13;q32) – <i>IGH-CCND1</i> (samo kod ciklinD1-negativnih slučajeva) Neklasificirani agresivni B-stanični limfom sa značajkama između velikostaničnog i Burkittova limfoma / Unclassified B-cell lymphoma with characteristics between large cell and Burkitt's lymphoma <i>BCL2, BCL6, MYC</i>
--

Tablica 3. Limfoproliferativne bolesti kod kojih je nužno dokazati infekciju EBV-om.

Table 3. Lymphoproliferative disorders in which EBV infection should be proven

EBV + difuzni B-velikostanični limfom (DLBCL) starijih / EBV + large B-cell lymphoma (DLBCL) in the elderly
DLBCL povezan s kroničnom upalom / DLBCL associated with chronic inflammation
Limfomatoidna granulomatoza / Lymphomatoid granulomatosis
Plazmablastični limfom / Plasmablastic lymphoma
Posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaj / Posttransplantation lymphoproliferative disorder
Drugi limfoproliferativni poremećaji povezani s iatrogenom imunodeficijencijom (npr. terapijom metotreksatom) / Other lymphoproliferative disorders associated with iatrogenic immunodeficiency (e.g. methotrexate therapy)

Tablica 4. Dijagnostičke metode koje se u pojedinim hrvatskim hematopatološkim centrima rade rutinski.

Table 4. Routinely available diagnostic procedures in Croatian hematopathological centers

	IHC	FC	ISH	Klonalnost Clonality	FISH	Citogenetika Cytogenetics
KB Dubrava	+	+				
KB Merkur	+	+	+	+	+	
KBC Osijek	+	+				
KBC Rijeka	+		+	+	+	
KBC Split	+					+
KBC Zagreb	+	+	+		+	+

IHC: imunohistokemija, FC: protočna citometrija, ISH: *in situ* hibridizacija, FISH: fluorescencijska *in situ* hibridizacija /IHC: immunohistochemistry; FC: flow cytometry, ISH: *in situ* hybridization, FISH: fluorescent *in situ* hybridization

i TCR γ) te dokazivanje T-klonalnosti treba raditi prema protokolu BIOMED2-grupe. U tablici 4. navedeno je koje se dodatne dijagnostičke metode rade u kojem hrvatskome hematopatološkom centru.

Radiološke i nuklearnomedicinske metode u dijagnostici i liječenju limfoma

Indikacije za radiološke i nuklearnomedicinske preglede

Smjernice iznesene u ovom konsenzusu odnose se na kliničku praksu u zdravstvenom sustavu Republike Hrvatske za bolesnike s dokazanim limfomom. Ove se smjernice ne primjenjuju u kliničkim istraživanjima.

Radiološki i nuklearnomedicinski pregledi u dijagnostici i liječenju limfoma imaju nekoliko ciljeva, odnosno indikacija. Prva skupina indikacija u kojoj se rabe radiološke i nuklearnomedicinske metode pregleda izravno je povezana s dijagnostikom i liječenjem limfoma:

- inicijalna procjena proširenosti bolesti (*staging* pregledi),
- procjena učinkovitosti u tijeku liječenja (evaluacijski ili *interim* pregledi),
- procjena učinkovitosti liječenja nakon završenog liječenja (*reevaluacijski* pregledi),
- praćenje (*follow-up, surveillance* pregledi) s ciljem ranog otkrivanja recidiva ili progresije bolesti.

U drugoj skupini indikacija rabe se radiološke i nuklearnomedicinske metode pregleda za niz komorbiditetnih stanja i komplikacija liječenja. U trećoj skupini indikacija ove se metode pregleda rabe za navođenje pri punkciji ili biop-

siji s ciljem dobivanja biološkog materijala za citološku ili histološku analizu i/ili za planiranje polja terapijskog zračenja.

Radiološke metode pregleda

Od radioloških metoda u dijagnostici i liječenju limfoma rabe se suvremene tomografske slikovne metode – ultrazvuk (UZ), kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR). Ostale radiološke metode (digitalna sup-trakcijska angiografija, konvencionalna snimanja, tomosinteza, dijaskopski pregledi probavne cijevi s peroralnom aplikacijom kontrasta i ciljanim snimanjem, ekskrecijska urografija i sl.) rabe se samo iznimno, u specifičnim situacijama, i to uglavnom kod druge skupine indikacija.

UZ se pregled zbog izvrsne prostorne rezolucije i dostatne osjetljivosti te mogućnosti prikaza prokrvljenosti s pomoću obojenog ili *power* doplera, rabi za analizu površinskih limfnih čvorova vrata, pazuha i prepona. UZ je najčešća radiološka metoda za slikovno navođenje pri punkciji i biopsiji, a može se iskoristiti i za analizu parenhimskih organa trbuha te organa zdjelice, obično u okviru druge skupine indikacija te kod prve skupine indikacija kada je pri CT-pregledu kontraindicirana primjena jednog intravenskog kontrastnog sredstva.

CT-pregled zbog dostupnosti uređaja, odlične prostorne rezolucije, brzine i jednostavnosti izvođenja pregleda te velike osjetljivosti ostaje metoda izbora za morfološku (anatomsku) analizu limfnih čvorova sredoprsja, trbuha i zdjelice, uključujući retroperitoneum, kao i za morfološku analizu organa prsnog koša, parenhimskih organa trbuha i organa zdjelice. CT se zbog istih razloga često rabi za preglede iz druge skupine indikacija, a i metoda je izbora za planiranje polja zračenja; može poslužiti i za slikovno navođenje pri punkciji i biopsiji. Unatoč velikoj osjetljivosti specifičnost CT-pregleda vrlo je niska. Iako postoje metode kojima se mogu procijeniti neke funkcionalne osobitosti limfnog čvora ili parenhimskih organa zahvaćenih malignom bolešću (primjerice kvantifikacija perfuzije ili difuzije), one još nisu dokazano učinkovite i njihova je uporaba u rutinskoj kliničkoj praksi neopravdana. Ako je CT-pregled područja toraksa i abdomena učinjen uz intravensku primjenu kontrastnog sredstva, nepotrebni su sumacijski rendgenogram torakalnih organa i UZ abdomena jer ne donose dodatne dijagnostičke informacije. Kako u Republici Hrvatskoj više nema konvencionalnih CT-uređaja, u ovom konsenzusu opisane smjernice za izvođenje pregleda odnose se na sve zdravstvene ustanove.

Unatoč nešto slabijoj prostornoj rezoluciji i posljedično manjoj osjetljivosti, MR-pregled je prema kvaliteti morfoloških informacija u bolesnika s limfomom komparabilan s CT-pregledom i zato mu je alternativa. Izuzetak je procjena zahvaćenosti koštane srži i središnjeg živčanog sustava gdje je metoda izbora jer je za te indikacije osjetljiviji i specifičniji od CT-a. U Republici je Hrvatskoj čekanje na MR-pregled predugo, što je velikim dijelom uzrokovano loše dizajniranim listama čekanja i pogrešnim indiciranjem različitih MR-pregleda. Osim toga je nedovoljan broj uređaja koji mogu snimati cijelo tijelo. Zbog toga, kao i zbog činjenice da traje znatno dulje od CT-pregleda, MR-pregledi se i dalje ne rabe za rutinsku obradu bolesnika s limfomom, već samo u specifičnim kliničkim slučajevima kada CT-om nije moguće potpuno razjasniti proširenost bolesti (obično kod zahvaćanja parenhimskih organa). U tim slučajevima MR-pregled treba učiniti ciljanim snimanjem određenih anatomskih regija. Kada god je moguće, MR treba odabrati kao

prvu metodu pregleda u osoba kod kojih je potrebno izbjeći ionizirajuće zračenje (trudnice, djeca i osobe s nekim nasljednim imunodeficijencijama). Preosjetljivost na jedna kontrastna sredstva nije apsolutna kontraindikacija za CT-pregled jer i CT-pregled bez intravenskoga kontrastnog sredstva obično pruža dostatne dijagnostičke informacije, osobito u bolesnika bez ekстранodalne bolesti. U tim se slučajevima na dijagnostički neodgovorena pitanja nakon CT-pregleda može učiniti ciljani MR-pregled. MR, bez potrebe prethodnog CT-pregleda, metoda je izbora za procjenu primarnog i sekundarnog limfoma središnjega živčanog sustava, oka i orbita, inicijalno i u praćenju. Funkcijski MR-pregledi, pri kojima se rabe posebne tehnike snimanja (primjerice, oslikavanje difuzije molekula vode ili perfuzije tumorskog tkiva) ili aplikacija specifičnih kontrastnih sredstava (primjerice, USPIO, prema engl. *ultrasmall superparamagnetic iron oxyde*, koji je specifičan za oslikavanje retikuloendotelnog sustava, no u Republici Hrvatskoj još nije registriran) nisu još dokazano korisni u rutinskoj kliničkoj praksi i stoga se ne rabe u dijagnostici limfoma.

Smjernice za analizu CT i MR-pregleda

Normalno velikim limfnim čvorom smatra se onaj čiji je najmanji promjer manji od 1 cm, no čvorovi najveće dimenzije 1–1,5 cm ne smatraju se zahvaćenima limfomom ako to nije dokazano na neki drugi način (npr. punkcijom ili PET-pregledom). Značajke limfnog čvora zahvaćenog limfomom uključuju: najmanji promjer veći od 1,5 cm, poprimanje sferoidnog oblika, homogena struktura (prije terapije limfomom zahvaćeni limfni čvorovi rijetko imaju kalcifikacije i područja nekroze), neoštra ograničenost i sklonost oblikovanju nakupina međusobno neodvojivih limfnih čvorova (konglomerati), hipovaskularnost u odnosu na normalan ili limfni čvor zahvaćen metastatskim karcinomom i sklonost okruživanju krvnih žila. U radiološkom nalazu potrebno je navesti dvije najveće, međusobno ortogonalne dimenzije najvećega limfnog čvora svake skupine u aksijalnim (transverzalnim) presjecima, i to pri inicijalnom i ponavljanim pregledima. Kada to programska potpora uređaja za dijagnostički pregled slika radioloških pregleda omogućuje, može se navesti i kraniokaudalni promjer, no to zbog nedostupnosti u svim zdravstvenim ustanovama za sada još ne treba biti rutinska klinička praksa. Mjerenje u ravninama različitim od standardnih (kose i različite zakrivljene ravnine) ne preporučuje se jer su takva mjerenja nereproducibilna i stoga nekorisna. Konglomerati limfnih čvorova mjere se na isti način kao jedinstvena tumorska masa. Za velike, obično infiltrativne tumorske mase, koje se ne mogu dovoljno precizno izmjeriti, potrebno je navesti granice širenja u odnosu na okolne anatomske strukture kao što su parenhimski organi, kosti ili velike krvne žile. Ako postoji, uvijek je potrebno u radiološkom nalazu navesti i odnos limfomske tumorske mase prema okolnim anatomskim strukturama (djelomično ili potpuno okruživanje, infiltracija, kompresija i pomak).

Iako je mjerenje volumena limfnog čvora točnije za procjenu tumorskog opterećenja i odgovora na liječenje, ono je vremenski zahtjevno, nemoguće ga je provesti na većini CT i MR-uređaja s postojećom programskom potporom za analizu radiološkoga slikovnog materijala i stoga se ne preporučuje u analizi pregleda u rutinskoj kliničkoj praksi.

U radiološkom nalazu potrebno je navesti i ekстранodalne pojavnosti limfoma, koje su najčešće u jetri i slezeni, plućnim parenhimu, gastrointestinalnom sustavu, kostima, bubrezima i nadbubrežnim žlijezdama, no može biti zahvaćen

bilo koji organski sustav. Za ekstranodalno širenje limfoma treba navesti radi li se o difuznoj ili fokalnoj zahvaćenosti te u slučaju fokalne zahvaćenosti opisati broj lezija i dimenzije najveće prema istim principima kako je opisano za limfne čvorove, odnosno debljinu stijenke i ekstenziju zahvaćenosti probavne cijevi. Kako je u nekim oblicima limfoma slezena često difuzno zahvaćena bolešću, potrebno je izmjeriti dvije najveće ortogonalne dimenzije slezene u aksijalnom sloju unatoč činjenici da zbog velikih individualnih varijacija ne postoji jasno definirana normalna veličina slezene. Kod pregleda uz intravensku primjenu kontrastnog sredstva u nalazu je potrebno opisati i relativnu prokrvljenost limfnih čvorova i žarišnih parenhimskih lezija.

Nuklearnomedicinske metode pregleda

Od nuklearnomedicinskih metoda pregleda u dijagnostici i liječenju limfoma rabi se pozitronna emisijska tomografija (PET) s intravenskom aplikacijom radiofarmaka 2-deoksi-2-(¹⁸F)fluoro-D-glukoze (¹⁸F-FDG), i to najčešće na uređajima koji su prostorno i funkcijski udruženi s CT-uređajima (PET-CT-uređaji). PET omogućuje funkcijski slikovni prikaz jer tumorsko tkivo jače nakuplja ¹⁸F-FDG od okolnoga netumorskog tkiva. S obzirom na dostupnost PET-CT-uređaja, izolirani PET-pregledi više se ne rabe u obradi bolesnika s limfomom. Uz svaki PET-pregled radi se i niskodozni CT snimanog područja na temelju kojeg se izrađuju atenuacijske mape snimanog objekta koje se rabe za korekciju apsorpcije fotona emitiranih pri radioaktivnom raspadu ¹⁸F-FDG-a, a CT ujedno omogućava točniju anatomsku lokalizaciju pojačanog nakupljanja FDG-a, što je važno zbog razmjerno slabe prostorne razlučivosti samog PET-a. Niskodozni CT je prihvatljiv s obzirom na relativno niske doze zračenja. U ovom se konsenzusu pod nazivom PET razumijeva snimanje uz niskodozni CT područja glave, vrata, prsnog koša, trbuha, zdjelice i proksimalnih trećina natkoljenica. PET-CT-uređajem moguće je napraviti i tzv. dijagnostički CT-pregled (pregled koji rabi znatno više doze rendgenskog zračenja od niskodoznog pregleda, a podrazumijeva snimanje uz peroralnu i/ili intravensku aplikaciju kontrastnog sredstva). Ako je pri PET-pregledu učinjen i dijagnostički CT prema smjernicama iznesenim u ovom konsenzusu, nije potrebno posebno raditi CT-pregled. Također, ako je prije ¹⁸F-FDG PET-CT pregleda zasebno učinjen dijagnostički CT, pri PET-pregledu ga ne treba ponavljati.

Smjernice za analizu PET-pregleda

Kriteriji za pozitivan nalaz PET-a mogu biti vizualni ili kvantitativni. Vizualna interpretacija metabolizma u tumoru u odnosu na metabolizam okolnih struktura glavni je čimbenik za procjenu pozitivnosti ili negativnosti nalaza. Pozitivnim nalazom smatra se fokalna ili difuzna aktivnost koja je intenzivnija od aktivnosti okolne regije. Metabolizam u određenoj regiji ili tumoru možemo kvantificirati uzimajući u obzir težinu, visinu i površinu tijela bolesnika te injiciranu aktivnost FDG-a. Tako dobivamo tzv. SUV indekse (*Standardised Uptake Values*) za pojedine regije koji upućuju na intenzitet metabolizma, odnosno indirektno na agresivnost tumorske lezije. Medijani vrijednosti SUV-indeksa kod limfoma značajno se razlikuju ovisno o histološkom tipu limfoma i kreću se od 2,0 do više od 20,0. Indolentni tumori rijetko imaju SUV veći od 10. S obzirom na to da FDG-radiofarmak nije specifičan za tumore, njegova akumulacija u nekoj regiji može biti posljedica i drugih, benignih promjena. Vrijednost SUV-indeksa korisna je, ali nije ključna za interpretaciju nalaza pa je granična vrijednost SUV-indeksa

od 2,5 relativna. Kriteriji za interpretaciju PET-nalaza nakon provedene sistemske kemoterapije razlikuju se ovisno o tome radi li se o završenome planiranom liječenju ili *interim* PET-snimanju. Pozitivnim nalazom nakon završenog liječenja smatra se aktivnost u ostatnim čvorovima koja je izraženija od fiziološkog metabolizma u vaskularnim strukturama mediastinuma, a pri *interim* PET-pregledu metabolizma 4. i 5. stupnja po tzv. Deauvilleskim kriterijima (tablica 5).

Tablica 5. Deauvilleski kriteriji za interpretaciju PET-a
Table 5. Deauville criteria for PET interpretation

1. nema nakupljanja / no uptake
2. nakupljanje slabijeg ili jednakog intenziteta kao u vaskulaturi mediastinuma / uptake equal or lower than in mediastinal blood pool
3. nakupljanje jačeg intenziteta nego u vaskulaturi mediastinuma, ali manjeg ili jednakog nego u jetri / uptake higher than in mediastinal blood pool, but equal or lower than in liver
4. nakupljanje jače od maksimalnog nakupljanja u jetri / uptake higher than maximal uptake in liver
5. intenzivno nakupljanje značajno jače nego u jetri / uptake markedly higher than in liver

Pojava novonastalih plućnih infiltrata nakon završenog liječenja u bolesnika koji su prije imali uredan morfološki i metabolički nalaz pluća, a sada nemaju drugih znakova ostatne bolesti smatra se negativnim nalazom, bez obzira na veličinu ili metabolizam infiltrata u plućima. Rezidualne lezije u jetri i slezeni veće od 1,5 cm smatraju se pozitivnima za aktivnu bolest ako im je metabolizam veći ili jednak onom okolnog parenhima. Lezije manje od 1,5 cm pozitivne su samo ako su intenzivnije od okolnog parenhima. Difuzno pojačan metabolizam u cijeloj slezeni, izraženiji od metabolizma u jetri, smatra se znakom aktivne bolesti osim u bolesnika koji su unatrag 7 dana primali hematopoetske čimbenike rasta (G-CSF). Difuzno pojačan metabolizam koštane srži može se također često vidjeti nakon kemoterapije kao posljedica aktivacije hematopoeze i hiperplazije srži. Patološki metabolizam koji upućuje na zahvaćenost koštane srži najčešće je vidljiv kao fokalno pojačan metabolizam. Negativan nalaz PET-a ne isključuje postojanje blage ili umjerene zahvaćenosti koštane srži, stoga je biopsija i nadalje preporučeni dijagnostički postupak za procjenu zahvaćenosti ovog organa.

Scintigrafija ⁶⁷Ga više se ne rabi u dijagnostici limfoma. Ostale nuklearnomedicinske metode rabe se u specifičnim situacijama, i to samo u drugoj skupini indikacija, kako je navedeno i za radiološke metode.

Protokoli za izvođenje radioloških i nuklearnomedicinskih pregleda

Inicijalna procjena proširenosti bolesti (*staging*)

Kod Hodgkinova limfoma i difuznoga B-velikostaničnog limfoma potrebno je učiniti ¹⁸F-FDG PET-CT s dijagnostičkim CT-pregledom područja vrata, prsnog koša, trbuha, zdjelice i prepona u monofaznom protokolu. Monofazni protokol CT-pregleda u ovom konsenzusu znači snimanje 70 do 90 sekundi nakon intravenske aplikacije jednoga kontrastnog sredstva (obično u koncentraciji od 300 i više mg joda po mililitru) u dozi ne višoj od 1,5 mL/kg. Kad god je moguće, zbog potrebe uniformnosti pregleda i optimalnih geometrijskih (vremenskih i koncentracijskih) karakteristika kontrasta u intravaskularnom i ekstravaskularnom prostoru, kontrastno sredstvo treba aplicirati

automatskim injektorom, brzinom od 3 do 5 mL/s, uz neposredni naknadni bolus fiziološke otopine u dozi od 20 do 40 mL. Ako ne postoji mogućnost uporabe automatskog injektora, kontrast se aplicira manualno, u bolusu, bez naknadnog bolusa fiziološke otopine.

¹⁸F-FDG se aplicira bolesniku 1 sat prije akvizicije. Bolesnik treba biti natašte barem 6 sati prije izvođenja pretrage. Od aplikacije ¹⁸F-FDG-a do snimanja bolesnik mora mirovati, a prije snimanja se pomokriti da se eliminiira višak aktivnosti iz urotrakta. Ako je učinjen samo ¹⁸F-FDG PET, dijagnostički CT-pregled treba učiniti zasebno.

Kod ostalih vrsta limfoma dovoljno je učiniti samo dijagnostički CT-pregled područja vrata, prsnog koša, trbuha i zdjelice u monofaznom protokolu. U slučaju nejasnog ili dvojnog nalaza potrebno je učiniti i ¹⁸F-FDG PET. PET treba učiniti i u bolesnika s indolentnim nodalnim B-limfomom koji je prema nalazu CT-a u I. stadiju, a planira se da se liječe samo zračenjem.

CT-pregled u monofaznom protokolu može se učiniti i uz ispunjavanje probavne cijevi razrijeđenim peroralnim jodnim kontrastnim sredstvom. To međutim često izaziva artefakte (*beam-hardening*), što može ometati detaljnu analizu CT-pregleda, posebno kod istodobne primjene intravenskoga kontrastnog sredstva, zbog čega se umjesto jodnog može upotrijebiti i negativno peroralno kontrastno sredstvo (voda) za ispunjavanje želuca i oralnih vijuga tankog crijeva.

Prema istom protokolu procjenjuje se proširenost i kod recidiva bolesti.

Procjena učinkovitosti u tijeku liječenja (evaluacijski ili *interim* pregledi)

Procjena učinkovitosti u tijeku liječenja obavlja se dijagnostičkim CT-pregledom područja prsnog koša, trbuha i zdjelice. Za analizu limfnih čvorova nije nužna intravenska aplikacija jodnoga kontrastnog sredstva, već samo primjena razrijeđenoga peroralnog jodnog kontrasta. Intravensko kontrastno sredstvo aplicira se ako je potrebno analizirati odnos tumorske mase i krvnih žila te kod analize lezija parenhimskih organa. ¹⁸F-FDG PET se ne rabi za *interim* pregled. Izuzetak su istraživačke studije i Hodgkinov limfom u III. i IV. stadiju (vidi odgovarajući odjeljak o liječenju).

Reevaluacija nakon provedenog liječenja

Kod Hodgkinova limfoma, difuznoga B-velikostaničnog limfoma, kao i kod svih ostalih vrsta limfoma koji imaju pozitivan prijeterapijski ¹⁸F-FDG PET-pregled, reevaluacija nakon provedenog liječenja obavlja se ¹⁸F-FDG PET-CT-pregledom. S obzirom na to da se nakon provedenog zračenja u pojedinim bolesnika može registrirati pozitivan nalaz kao posljedica same radioterapije, za procjenu odgovora na zračenje preporučuje se učiniti kontrolni PET nakon najmanje 3 mjeseca. Ako morfološki nalaz učinjenoga niskodoznog CT-pregleda u okviru ¹⁸F-FDG PET-pregleda nije jasan, potrebno je učiniti dijagnostički CT-pregled uz peroralnu primjenu razrijeđenoga jodnog kontrasta. U tom se slučaju snimaju samo regije zahvaćene bolešću, odnosno regije u kojima je nalaz ostao nejasan nakon obavljenog ¹⁸F-FDG PET-pregleda. Intravensko kontrastno sredstvo ne primjenjuje se rutinski.

Za ostale oblike limfoma reevaluacija se obavlja dijagnostičkim CT-pregledom uz peroralnu primjenu razrijeđenoga jodnog kontrasta. Snimaju se samo regije tijela zahvaćene bolešću. Intravensko kontrastno sredstvo ne primjenjuje se rutinski.

Za ekstranodalnu bolest reevaluacija se obavlja dijagnostičkim CT-pregledom uz intravensku aplikaciju kontrastnog sredstva, snimanjem u monofaznom protokolu kako je ranije navedeno. Također se snimaju samo regije tijela zahvaćene bolešću.

Praćenje (*follow-up, surveillance*)

Praćenje asimptomatskih bolesnika s limfomom u remisiji CT ili PET-pregledima nije opravdano.

Razmjena slikovnog materijala

Kako se u Republici Hrvatskoj rabe različiti, obično u izvedbenom smislu nekompatibilni radiološki i drugi informatički sustavi, zbog čega je izravna razmjena slikovnog materijala putem informatičkih mreža nemoguća, jedini svrhovit način razmjene slikovnog materijala jest putem optičkih medija (*Compact disk – CD* i *Digital versatile disk – DVD*). Na optičkim medijima za potrebe usporedbe radioloških i nuklearnomedicinskih pregleda trebaju biti uzastopni slojevi najveće debljine 5 mm, zapisani u standardu DICOM, inačici najmanje 3,0, kao i odgovarajući preglednik zapisanih slika. S obzirom na činjenicu da neki radiološki zavodi i odjeli još nemaju odgovarajući informatički sustav niti uređaje za produkciju optičkih medija s radiološkim pregledima, dopušteno je i tiskanje pregleda na papir ili radiološki film, u dostatnoj rezoluciji koja omogućuje usporedbu.

Sve izmjerene vrijednosti (dimenzije limfnih čvorova, lezije parenhimskih organa...), kao i sve ostale promjene potrebno je dokumentirati kao slikovni materijal na istom optičkom mediju ili tiskan na papiru, odnosno filmu.

Pri ponavljanju pregledima za procjenu progresije ili regresije bolesti nužno je priložiti slikovni materijal i pisane nalaze svih prethodnih radioloških i nuklearnomedicinskih pregleda jer je samo temeljem usporedbe slikovnog materijala nemoguće donijeti jasne zaključke o eventualnim morfološkim promjenama.

Doze ionizirajućeg zračenja i štetnost radioloških kontrastnih sredstava

Kliničari koji upućuju bolesnike na radiološke i nuklearnomedicinske preglede te radiolozi i specijalisti nuklearne medicine koji te preglede izvode dužni su voditi računa o dozi ionizirajućeg zračenja koju primaju bolesnici s limfomom pažljivim razmatranjem indikacija za izvođenje pregleda, odabirom optimalnog modaliteta snimanja te prilagođavanjem parametara snimanja. Kod CT-uređaja koji to podupiru, treba rabiti algoritme snimanja s modulacijom doze za vrijeme snimanja. Potrebno je snimati odgovarajuće, što je moguće manje, volumene tijela. Za kvalitativno dostatnu procjenu upalnih promjena plućnog parenhima u većini je slučajeva dovoljno učiniti niskodozni CT područja toraksa. Primijenjena aktivnost ¹⁸F-FDG mora biti prilagođena tjelesnim proporcijama bolesnika (uobičajena je aktivnost između 185 i 370 MBq).

U bolesnika s renalnom insuficijencijom intravenska jodna kontrastna sredstva zbog njihove nefrotoksičnosti ne treba primjenjivati, osim u iznimnim slučajevima, kada se drugom metodom ne može odgovoriti na klinički upit. Isto vrijedi i za primjenu paramagnetskih kontrastnih sredstava sa spojevima gadolinija zbog moguće indukcije sustavne nefrogene skleroze. Za intravensku primjenu kontrastnih sredstava primjenjuju se smjernice Europskog društva za urogenitalnu radiologiju (*European Society of Urogenital Radiology – ESUR*).

Naručivanje bolesnika na radiološke i nuklearnomedicinske preglede

S obzirom na relativnu neodgodivost radioloških i nuklearnomedicinskih pregleda bolesnika s limfomom u tijeku inicijalne obrade, za vrijeme i nakon provedenog liječenja, poželjno je što veći broj pregleda obaviti u okviru liječenja u dnevnim hematološkim bolnicama. Za ambulantne preglede bolesnici s limfomom nalaze se na istoj listi čekanja sa svim ostalim bolesnicima. Kako trenutačno osmišljena i izvedbeno vrijedeća lista čekanja ne poznaje stupnjeve hitnosti, nego funkcionira prema načelu reda prijave, radna skupina za radiologiju i nuklearnu medicinu smatra da se liste čekanja trebaju redizajnirati i osmisliti tako da bolesnici s limfomima, kao i mnoge druge skupine bolesnika, imaju olakšan i pravodoban pristup radiološkoj i nuklearnomedicinskoj obradi. Redizajnirane liste čekanja trebale bi imati i mogućnost prijave za termine pregleda koji se vremenski nalaze u budućnosti koja je izvan trenutačnog vremena čekanja na listi (primjerice, kontrolni CT-pregled za 6 mjeseci, unatoč tomu što je trenutačno vrijeme čekanja na listi samo 2 mjeseca). Tako prijavljeni pregledi ne bi trebali ulaziti u izračun vremena čekanja na listi.

Radiološki pregledi u nedokazanom limfomu

Smjernice iz ovog konsenzusa ne primjenjuju se kod obrade bolesnika s kliničkom sumnjom na limfom koji nije dokazan histološki ili barem citološki, odnosno kada je postojanje limfoma samo jedna od mogućnosti u bolesnika sa širokom diferencijalnom dijagnozom ili se od radiologa traži da isključi postojanje povećanih limfnih čvorova.

Procjena odgovora na liječenje

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

- zabilježiti u kojim su regijama palpabilni povećani limfni čvorovi i izmjeriti dvije međusobne okomite dimenzije najvećeg čvora u svakoj regiji;
- odrediti proširenost kako je navedeno u odgovarajućem odjeljku;
- ponoviti biopsije kosti i eventualnih drugih nelimfatičkih organa ako su na prethodnoj evaluaciji bile pozitivne;
- učiniti rutinsku hematološku i biokemijsku obradu uključujući LDH.

Tumorska masa izračunava se tako da se zbroje umnošci dvaju okomitih promjera najvećih čvorova. Na primjer, ako se na vratu desno nalazi čvor 3×4 cm, a u medijastinumu 4×5 cm, tumorska je masa $3 \times 4 + 4 \times 5 = 12 + 20 = 32$. U bolesnika s velikim brojem čvorova u velikom broju regija dovoljno je odabrati šest najvećih iz različitih regija. Procjenu odgovora treba provoditi prema preporukama međunarodne radne skupine kako slijedi:

Kompletna remisija (KR) – trebaju biti ispunjena sva tri kriterija.

1. Nema kliničkih ni laboratorijskih znakova bolesti. Jetra i slezena se ne pipaju.
2. CT: Limfni čvorovi koji su prije liječenja u najvećem promjeru bili $> 1,5$ cm sada su $\leq 1,5$ cm. Manja dimenzija čvorova zahvaćenih bolešću koji su prije liječenja bili $1,1 \times 1,1 - 1,5 \times 1,5$ cm sada je $\leq 1,0$ cm. Fokalne promjene u jetri i slezeni, ako ih je bilo, nestale su.

ili

PET: B-velikostanični limfom, Hodgkinov limfom, folikularni limfom ili su prije početka liječenja sva sijela bolesti vidljiva na CT-u bila PET+; nema patološkog nakupljanja (bez obzira na veličinu rezidualne mase).

U suprotnome:

nema patološkog nakupljanja i ispunjeni su CT-kriteriji za KR.

3. Koštana je srž bez histoloških i citoloških znakova infiltracije tumorom.

Nepotvrđena kompletna remisija (nKR)

Kao KR osim što se CT-om nalaze čvorovi $> 1,5$ cm, ali za $\geq 75\%$ manji od inicijalnih. Ova kategorija odgovora ne postoji ako se za procjenu odgovora rabi PET.

Parcijalna remisija (PR)

– trebaju biti ispunjena sva četiri kriterija.

1. Regresija veličine čvorova za $> 50\%$.
2. Regresija veličine fokalnih promjena u jetri, slezeni i drugim organima za $> 50\%$.
3. Nema novih sijela limfoma.
4. Nisu ispunjeni kriteriji za KR ni nKR.

Stabilna bolest (SB)

Nisu ispunjeni kriteriji ni za KR, nKR ili PR, ni za PB.

Progresivna bolest (PB)

Dovoljan je jedan kriterij.

1. Novo sijelo limfoma.
2. Povećanje bilo kojeg čvora ili fokalne promjene za $> 50\%$ u odnosu na najmanju izmjerenu vrijednost s tim da obje dimenzije čvora moraju biti $> 1,5$ cm. Čvorovi, odnosno fokalne promjene moraju biti PET+ ako se radi o B-velikostaničnom limfomu, Hodgkinovu limfomu, folikularnom limfomu ili su prije početka liječenja bile PET+.

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

Sustavno liječenje

Ako nije drugačije naznačeno, načini liječenja opisani u ovom poglavlju odnose se na inače zdrave odrasle osobe sposobne podnijeti terapiju. Teže kronične bolesti ili smanjena sistolička funkcija srca mogu biti kontraindikacija za neke terapijske pristupe. Kemoterapiju, ako nema kontraindikacija, treba davati u punoj dozi i na vrijeme. Sniženje doze i odgađanje terapije može nepovoljno utjecati na ishod liječenja. CHOP je dovoljno davati svaka 3 tjedna. Novi i rjeđe rabljeni terapijski protokoli navedeni su u tablici 6.

Indolentni nodalni B-limfomi

I. stadij

U bolesnika bez nepovoljnih prognostičkih čimbenika (velika tumorska masa, visok LDH) terapija izbora je zračenje zahvaćenog polja bez sustavnog liječenja. U toj je situaciji lokaliziranost bolesti dobro potvrditi PET-om. Bolesnicima s nepovoljnim prognostičkim čimbenicima treba prije zračenja dati sustavnu terapiju kao za proširenu bolest. Bolesnici stariji od 65 godina s potpuno ekstirpiranim tumorom mogu se opservirati bez liječenja.

1. linija, mlađi od 65 godina, II. do IV. stadij

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

Tablica – Table 6. *Novi i rijetko upotrebljavani terapijski protokoli / New and rarely used therapeutic regimens*

AspaMetDex		ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna / cycle is repeated every 3 weeks
Metotreksat / methotrexate	3 g/m ² /3 h	1. dan/day 1
Asparaginaza / asparaginase	6000 j/g/m ² iv. ili/or im./IM	2, 4, 6. i 8. dan/days 2, 4, 6 and 8
Deksametazon / dexamethasone	40 mg	1. do 4. dana/days 1–4
eBEACOPP		ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna uz G-CSF od 4. dana / cycle is repeated every 3 weeks with G-CFS from 4th day
ciklofosamid / cyclophosphamide	1250 mg/m ² (uz MESNA)/(with MESNA)	1. dan/day 1
doksorubicin / doxorubicin	35 mg/m ²	1. dan/day 1
etopozid / etoposide	200 mg/m ² iv.	1. do 3. dana/ days 1–3
prokarbazin / procarbazine	100 mg/m ² po.	1. do 7. dana/days 1–7
prednizon / prednisone	40 mg/m ² po.	1. do 14. dana/days 1–14
bleomicin / bleomycin	10 mg/m ² iv. ili/or im/IM	8. dan/day 8
vinkristin / vincristine	1,4 mg/m ² iv. (maks. 2 mg)	8. dan/day 8
CCEP		ciklus se ponavlja svaka 4 tjedna / cycle is repeated every 4 weeks
lomustin / lomustine	80 mg/m ² po.	1. dan/day 1
etopozid / etoposide	100 mg/m ² po.	1. do 7. dan/days 1–7
klorambucil / chlorambucil	4 mg po.	1. do 7. dan/days 1–7
prednizon / prednisone	50 mg/m ² po.	1. do 7. ili 14. dan/days 1–7 or 14
CEOP		
Kao CHOP, samo se umjesto doksorubicina daje etopozid 50 mg/m ² /dan iv. ili 100 mg/m ² /dan po. od 1. do 3. dana / As CHOP, only instead of doxorubicin etoposide is given 50 mg/m ² /day IV or 100 mg/m ² /day PO, days 1–3		
CHOEP		
CHOP + etopozid 100 mg/m ² /dan iv. od 1. do 3. dana / CHOP + etoposide 100 mg/m ² /day IV, days 1–3		
EPOCH		ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna uz G-CSF od 6. dana / cycle is repeated every 3 weeks with G-CSF from day 6
etopozid 50 mg/m ² u kontinuiranoj infuziji / etoposide 50 mg/m ² in continuous infusion		1. do 4. dana/days 1–4
vinkristin 0,4 mg/m ² u kontinuiranoj infuziji / vincristine 0.4 mg/m ² in continuous infusion		1. do 4. dana/days 1–4
doksorubicin 10 mg/m ² u kontinuiranoj infuziji / doxorubicin 10 mg/m ² in continuous infusion		1. do 4. dana/days 1–4
ciklofosamid 750 mg/m ² iv./cyclophosphamide 750 mg/m ² IV		5. dan/day 5
prednizon 60 mg/m ² / prednisone 60 mg/m ²		1. do 5. dana/days 1–5
U DA (dose adjusted) inačici doza se etopozida, doksorubicina i ciklofosfamida podiže dok se ne postigne značajna citopenija između ciklusa / In DA (dose adjusted) variant the doses of etoposide, doxorubicin and cyclophosphamide are increased until marked cytopenia is achieved between cycles		
VIDAL		ciklus se ponavlja svakih 5 tjedana / cycle is repeated every 5 weeks
etopozid / etoposide	100 mg/m ² iv.	1. do 3. dana/days 1–3
ifosfamid / ifosfamide	1200 mg/m ² iv.	1. do 3. dana/days 1–3
deksametazon / dexamethasone	40 mg	1. do 3. dana/days 1–3
asparaginaza / asparaginase	4000 j/m ² iv. ili im.	8, 10, 12, 14, 16, 18. i 20. dan/days 8, 10, 12, 14, 16, 18 and 20
Visoke doze metotreksata i citarabina / High doses of methotrexate and cytarabine		ciklus se ponavlja svaka 3 tjedna/cycle is repeated every 3 weeks
metotreksat 3,5 g/m ² u infuziji tijekom 4 h / methotrexate 3.5 g/m ² in infusion for 4 hr		1. dan/day 1
citarabin 2x2 g/m ² u infuziji tijekom 2 h/cytarabine 2x2 g/m ² in infusion for 2 hr		2. i 3. dan/days 2–3
folinska kiselina/folinic acid		

masa > 5 cm, simptomi uzrokovani bolešću, vrijeme podvostručenja tumorske mase kraće od 1 godine (za način kvantificiranja tumorske mase vidi odjeljak »Praćenje i procjena odgovora na liječenje«), B-simptomi i citopenija te eventualno III. i IV. stadij.

Uvodno liječenje treba provesti sa 6 ciklusa terapije po shemi R-CHOP i 2 dodatna ciklusa rituksimaba. Bolesnici-ma kod kojih je važno smanjiti toksičnost terapije može se umjesto R-CHOP-a dati R-COP. R-bendamustin će postati terapija izbora kada lijek bude dostupan u Hrvatskoj.

Inicijalnu evaluaciju treba provesti nakon 3–4 ciklusa, a završnu na kraju uvodne terapije. Povoljnim odgovorom smatra se postizanje najmanje PR-a. Nakon završetka uvod-

ne terapije bolesnike treba nastaviti liječiti terapijom održavanja rituksimabom svaka 3 mjeseca tijekom 2 godine.

1. linija, stariji od 65 godina, II. do IV. stadij

Indikacije za početak liječenja su kao u mlađih osim što stadij nije važan. Bolesnike treba liječiti s 8 ciklusa rituksimaba i 6 ciklusa kemoterapije klorambucilom i glukokortikoidima ili po shemi COP. Kao i kod mlađih, R-bendamustin će postati terapija izbora kada lijek bude dostupan u Hrvatskoj. Procjena učinka liječenja ista je kao u mlađih bolesnika. Nakon postizanja zadovoljavajućeg odgovora treba nastaviti terapijom održavanja rituksimabom svaka 3 mjeseca tijekom 2 godine.

2. linija, mlađi od 65 godina, II. do IV. stadij

Kao i u 1. liniji, s liječenjem treba početi kad se za to pojave indikacije. Preporučena terapija je R-FND. Alternativne terapijske sheme su R-EPOCH i R-bendamustin. Prvu reevaluaciju treba učiniti nakon 3 ciklusa. Ako je postignut najmanje PR bez infiltracije koštane srži, bolesnicima treba prikupiti autologe matične krvotvorne stanice i autotransplantirati ih. Tijekom tih postupaka treba im dati još 3 ciklusa rituksimaba (ukupno 6). Ako je bolesnik odgovorio na terapiju, ali nedovoljno za prikupljanje matičnih krvotvornih stanica, treba terapiju nastaviti još 3 ciklusa, ponoviti reevaluaciju i, ako su ispunjeni kriteriji, pokušati prikupiti matične krvotvorne stanice i autotransplantirati ih.

Bolesnike koji su u PR-u, nKR-u ili KR-u, a nije im se uspio prikupiti transplantat ili imaju infiltriranu koštanu srž, treba nakon završetka uvodne terapije nastaviti liječiti terapijom održavanja rituksimabom svaka 3 mjeseca tijekom 2 godine.

Bolesnici kod kojih se relaps javio manje od 6 mjeseci od završetka prethodne uvodne imunokemoterapije (ne terapije održavanja rituksimabom) liječe se kemoterapijom bez rituksimaba.

Kasnije linije, stariji od 65 godina, II. do IV. stadij

Bolesnicima čija je remisija trajala dugo može se ponoviti R-COP ili R-klorambucil. Onima koji su primali R-CHOP ili je odgovor trajao kratko treba dati 6 ciklusa neke druge, obično intenzivnije, kemoterapije u kombinaciji s rituksimabom (npr. COP nakon klorambucila, CHOP ili FND nakon COP-a, FND nakon CHOP-a). Bendamustin će i u ovoj indikaciji postati lijek izbora kada postane dostupan u Hrvatskoj. Procjena učinka liječenja ista je kao u 1. liniji. Nakon postizanja zadovoljavajućeg učinka treba nastaviti terapijom održavanja rituksimabom svaka 3 mjeseca tijekom 2 godine.

Rituksimab nema smisla davati bolesnicima kod kojih se relaps javio manje od 6 mjeseci od završetka prethodne uvodne imunokemoterapije (ne terapije održavanja rituksimabom).

Ekstranodalni i splenički limfomi marginalne zone

Kod bolesnika s infekcijom HCV-om i ekstranodalnim limfomom treba prije početka sustavnog liječenja prvo pokušati eradicirati HCV uobičajenom antivirusnom terapijom. Uspješna eradicacija virusa može dovesti do regresije limfoma.

Procjenu odgovora na liječenje treba provesti nakon 3–4 ciklusa i na kraju liječenja, a povoljan je odgovor postizanje najmanje PR-a.

Maltom želuca

Prva linija liječenja je terapija za eradicaciju *H. pylori*, bez obzira na to je li bakterija dokazana u biopsiji ili nije. Procjena odgovora provodi se gastroskopijom i višestrukim biopsijama sluznice želuca otprilike 3 mjeseca od početka liječenja. Ako je tumor malen ili u regresiji, može se nastaviti s opservacijom još 3 mjeseca. Ako je tumor velik ili nije regresirao, treba provesti imunokemoterapiju po shemi R-COP ili/i zračenje želuca.

Maltom pluća

Indikacije za početak liječenja su brza progresija tumora i simptomi uzrokovani limfomom. Bolesnike koji nemaju

indikacije za početak liječenja treba opservirati, a one koji ih imaju liječiti R-COP-om.

Maltom orbite

Prva linija liječenja je eradicacija ev. klamidijske infekcije doksiciklinom u dozi od 2x100 mg tijekom dva tjedna. Kao i kod maltoma želuca, antibiotik treba dati bez obzira na to je li u obrisku spojnice dokazan uzročnik ili nije. Ako uz ovakvo liječenje bolest progredira ili nakon 3 mjeseca nije došlo do regresije limfoma, bolesnike treba liječiti kombinacijom rituksimaba i klorambucila ili zračenjem ako je radioterapiju moguće provesti bez opasnosti od oštećenja vida.

Splenički limfom marginalne zone

Bolesnike treba liječiti kad za to postoji indikacija. Iako je bolest pri dijagnozi proširena u koštanu srž i krv, prva je linija terapije splenektomija. Najmanje 2, a optimalno 3 tjedna prije splenektomije treba ih cijepiti protiv pneumokoka. Cijepljenje treba ponavljati svakih 5 godina. Bolesnike u relapsu nakon splenektomije i one s kontraindikacijom za kirurški zahvat treba liječiti R-COP-om ili R-klorambucilom.

B-velikostanični limfom (B-LCL)

Inicijalno određivanje proširenosti i završna evaluacija na kraju sveukupnoga planiranog liječenja provode se PET-CT-om, a procjene odgovora tijekom liječenja samo CT-om.

1. linija, I. stadij

Bolesnike s tumorom najvećeg promjera većeg od 5 cm ili s povišenim LDH-om treba liječiti sa 6 ciklusa terapije po shemi R-CHOP i zračenjem zahvaćenog polja tijekom čega im treba dati još 2 ciklusa rituksimaba. Ako se nakon 3–4 ciklusa ne postigne PR, imunokemoterapiju treba prekinuti i odmah započeti sa zračenjem. Bolesnike bez čimbenika rizika treba liječiti s 3 ciklusa kemoterapije po shemi CHOP i zračenjem zahvaćenog polja.

1. linija, II. do IV. stadij

Bolesnike s aaIPI=0 treba liječiti sa 6 ciklusa imunokemoterapije po shemi R-CHOP i 2 ciklusa rituksimaba. Bolesnike starije od 60 godina s aaIPI>0 i mlađe od 60 godina s aaIPI=1 treba liječiti s 8 ciklusa R-CHOP-a. Bolesnici mlađi od 60 godina s aaIPI>1 mogu se liječiti s 8 ciklusa R-CHOP-a ili intenzivnije, s 8 ciklusa R-CHOEP14 ili DA-R-EPOCH-om. Regije s tumorom koji je inicijalno bio veći od 7,5 cm te neke ekstranodalne lokalizacije (ponajprije kost i kontralateralni testis) treba nakon završetka imunokemoterapije ozračiti. Ozračiti treba i bolesnike koji su nakon završetka imunokemoterapije u PR-u s lokaliziranom aktivnom bolesti. Povoljan je odgovor najmanje PR u prvom i KR u završnoj evaluaciji.

Kasnije linije liječenja, transplantabilni bolesnik, II. do IV. stadij

Liječenje treba provesti s 2–4 ciklusa neke od uobičajenih kemoterapijskih shema. U Hrvatskoj se za to trenutačno rabe ICE, DHAP, miniBEAM, HDIM i DA-EPOCH, nema dokaza da je ijedna bolja od druge. Ako je od posljednje primjene rituksimaba do relapsa prošlo više od 6 mjeseci, kemoterapiji treba dodati rituksimab bez obzira na to što je riječ o neregistriranoj indikaciji. Nakon postizanja PR-a bo-

lesniku treba pokušati prikupiti autologne krvotvorne matične stanice i autotransplantirati ih. Područja koja nisu bila u KR-u prije transplantacije treba nakon oporavka ozračiti. Mladi bolesnici u dobrom stanju s kemosenzitivnom bolesti u relapsu nakon autotransplantacije mogu se pokušati alogransplantirati.

Kasnije linije, netransplantabilni bolesnik, II. do IV. stadij

Cilj je liječenja ponajprije palijativan. Kemoterapija izbora je CCEP. Ako je od posljednje primjene rituksimaba do relapsa prošlo više od 6 mjeseci, kemoterapiji treba dodati rituksimab. Ako se postigne remisija, polja zahvaćena limfomom mogu se pokušati ozračiti.

Profilaksa širenja limfoma u središnji živčani sustav (SŽS)

Profilaksa širenja B-LCL-a u SŽS indicirana je u bolesnika koji su HIV+, imaju limfom testisa, srca ili intravaskularni limfom. Profilaksu treba razmotriti u bolesnika s tumorskom masom koja je blizu SŽS-a, sa zahvaćanjem dojke, Waldeyerova prstena, paranazalnih sinusa, retroperitoneuma i koštane srži. Profilaksa se provodi intratekalnom primjenom 15 mg metotreksata tijekom svakoga kemoterapijskog ciklusa.

Limfom plaštenih stanica (MCL)

1. linija

Bolesnike s indolentnim MCL-om dovoljno je samo opservirati dok se ne pojave indikacije za liječenje. Najčešće su to žene s leukemijskom prezentacijom.

Liječenje bolesnika mlađih od 65 godina treba provesti imunokemoterapijom koja sadržava visoke doze citarabina. Preporučena terapija je 6 ciklusa alternirajućeg R-CHOP/R-DHAP-protokola. Prvu procjenu odgovora treba provesti nakon 3, a drugu nakon 6 ciklusa. Povoljan je odgovor PR, nakon 6. ciklusa bez infiltracije koštane srži. Alternativna kemoterapijska shema je R-hiper-CVAD. Bolesnicima koji su povoljno odgovorili na liječenje treba prikupiti matične krvotvorne stanice i autotransplantirati ih. Tijekom tih postupaka treba im dati još 2 ciklusa rituksimaba. Bolesnicima koji su odgovorili na liječenje, ali im nije bilo moguće prikupiti transplantat, treba nakon što dobiju još 2 ciklusa imunokemoterapije (ukupno 8) nastaviti terapijom održavanja rituksimabom svaka 2 mjeseca tijekom 2 godine.

Liječenje bolesnika starijih od 65 godina treba provesti s 8 ciklusa terapije po shemi R-CHOP s procjenom odgovora na liječenje nakon 3–4 ciklusa i na kraju terapije. Bolesnike koji su na liječenje odgovorili treba nastaviti liječiti terapijom održavanja rituksimabom svaka 2 mjeseca tijekom 2 godine.

Umjesto R-CHOP-a mogu se dati slični protokoli, npr. R-EPOCH. Regije s inicijalno velikom tumorskom masom i one koje prije autotransplantacije nisu bile u kompletnoj remisiji mogu se nakon oporavka ozračiti.

Kasnije linije liječenja, proširena bolest

Ako je od posljednjeg ciklusa rituksimaba prošlo više od 6 mjeseci, u terapiju treba uključiti rituksimab. Mlade bolesnike koji nisu prije liječeni visokim dozama citarabina treba liječiti DHAP-om ili hiper-CVAD-om. Starijima, ako prije nisu primali visoke doze citarabina, a mogu podnijeti taj oblik liječenja, može se dati HAD. Druge terapijske opcije su FC, bendamustin, talidomid, bortezomib, temsirolimus i lenalidomid. Nema komparativnih studija, a izbor ovisi o prijašnjoj terapiji i dostupnosti lijekova. Kod bole-

snika mlađih od 65 godina s kemosenzitivnom bolesti u relapsu nakon autotransplantacije treba razmotriti mogućnost alogransplantacije.

Burkittov limfom

S obzirom na to da se radi o vrlo brzo rastućem limfomu, važno je da dijagnostička obrada bude što brža. Preporučene terapijske opcije su DA-R-EPOCH uz intratekalnu profilaksu, a u centrima koji s tim imaju iskustva protokoli temeljeni na visokim dozama metotreksata uz dodatak rituksimaba. U potonjem slučaju bolesnicima se s lokaliziranom bolesti može dati manji broj ciklusa (obično 4). Povoljan odgovor na liječenje jest najmanje PR pri prvoj evaluaciji i KR na kraju terapije. Područja s inicijalno velikom tumorskom masom i ona koja nakon završetka imunokemoterapije nisu u kompletnoj remisiji mogu se ozračiti.

Neklasificirani agresivni B-limfom sa značajkama između B-LCL-a i Burkittova limfoma

Radi se o novom i rijetkom entitetu pa su klinička iskustva oskudna. Bolesnici s ovom vrstom limfoma imaju lošiju prognozu od onih s B-LCL-om ili Burkittovim limfomom. Hrvatski hematolozi preporučuju da se liječe kao Burkittov limfom, a kod mlađih od 65 godina treba razmotriti autotransplantaciju u 1. remisiji.

Neklasificirani agresivni B-limfom sa značajkama između B-LCL-a i Hodgkinova limfoma

Kao i kod prethodnoga, radi se o novom i rijetkom entitetu pa su klinička iskustva oskudna. Inicijalno određivanje proširenosti i završnu evaluaciju na kraju cjelokupnog planiranog liječenja treba provesti PET-CT-om, a procjene odgovora tijekom liječenja samo CT-om. Preporuka je hrvatskih hematologa da se bolesnici mlađi od 65 godina liječe kombinacijom 6 ciklusa eBEACOPP-a i rituksimaba. Područja s inicijalno velikom tumorskom masom ili u PR-u nakon imunokemoterapije treba poslije završetka sustavnog liječenja ozračiti. Povoljan odgovor najmanje je PR pri prvoj evaluaciji i KR na kraju liječenja.

Primarni B-velikostanični limfom središnjega živčanog sustava (SŽS)

U ovu kategoriju spadaju i B-LCL bulbusa oka, ali ne i limfomi očnih adneksa. Procjenu proširenosti bolesti i odgovora na liječenje treba provoditi MR-om. Lumbalna punkcija nije nužna za postavljanje dijagnoze ili određivanje proširenosti bolesti, a kod bolesnika s povišenim intrakranijalnim tlakom može biti opasna.

U bolesnika mlađih od 65 godina, dobra općeg stanja i uredne bubrežne i jetrene funkcije, terapija izbora su 4 ciklusa kombinacije visokih doza metotreksata i visokih doza citarabina. Procjenu odgovora treba provesti nakon 2 i 4 ciklusa, povoljan je ishod najmanje PR. Bolesnike s urednom bubrežnom i jetrenom funkcijom lošijeg općeg stanja i one u dobi od 65 do 75 godina treba liječiti samo visokim dozama metotreksata. Ako se stanje bolesnika tijekom liječenja popravi, treba razmotriti mogućnost intenziviranja liječenja. Nakon završetka sustavnog liječenja bolesnicima treba ozračiti mozak, a, ako su bili zahvaćeni, i druge dijelove SŽS-a. Vrlo stare bolesnike, one s oštećenom bubrežnom ili jetrenom funkcijom ili u vrlo lošem stanju treba liječiti palijativno samo zračenjem. Nema dokaza da dodatak rituksimaba ili intratekalna kemoterapija poboljšavaju ishod.

Periferni T-stanični limfomi

Periferni T-stanični limfom bez dodatnih obilježja (NOS), angioimunoblastični limfom, ALK-negativni anaplastični velikostanični limfom

Radi se o razmjerno rijetkim bolestima loše prognoze za koje ne postoje randomizirane studije. Rezultati liječenja CHOP-om 21 nisu dobri pa hrvatski hematolozi preporučuju da se, barem kod mlađih bolesnika bez komorbiditeta i s nepovoljnim prognostičkim čimbenicima, uvodna terapija intenzivira. Preporučene opcije za mlađe od 60 godina su CHOEP i DA-EPOCH. U transplantabilnih bolesnika procjene odgovora na liječenje treba provesti nakon 3 i 6 ciklusa. Povoljan je ishod PR, nakon 6. ciklusa bez infiltracije koštane srži. Bolesnicima koji su odgovorili na liječenje treba pokušati prikupiti matične krvotvorne stanice i auto-transplantirati ih. Nakon oporavka treba ozračiti regije s inicijalno velikom tumorskom masom i one koje prije auto-transplantacije nisu bile u kompletnoj remisiji.

Profilaksa širenja limfoma u SŽS provodi se kao za B-LCL. T-NHL su agresivniji pa je i rizik od ove komplikacije veći.

ALK+ anaplastični velikostanični limfom

Bolesnike s ovim limfomom treba liječiti kao one s B-LCL-om samo bez rituksimaba, u prvoj liniji CHOP-om, CHOEP-om ili DA-EPOCH-om, a autotransplantirati ih treba u 2. remisiji.

NK-stanični limfomi

Klinička istraživanja provedena najviše u istočnoj Aziji, gdje su ove bolesti češće, pokazala su da su NK-stanični tumori osjetljivi na asparaginazu, što je dovelo do promjene u pristupu liječenju ovih bolesti.

Lokalizirani ektranodalni NK-stanični limfom nosnog tipa

Bolesnike s ovom dijagnozom treba prvo liječiti zračenjem s konkomitantnom primjenom cisplatine 30 mg/m² jedanput na tjedan, a potom sustavnom terapijom temeljenom na asparaginazi. Preporučeni terapijski protokol je VIDAL. Povoljan je odgovor KR na kraju liječenja.

Prošireni NK-stanični limfomi

Najbolji rezultati postižu se kemoterapijom temeljenom na asparaginazi. Preporučena terapijska opcija je 6–8 ciklusa AspaMetDexa. Povoljan odgovor na liječenje je najmanje PR nakon 3 ciklusa i KR na kraju liječenja. Bolesnici mlađi od 65 godina mogu se nakon 6 ciklusa terapije autotransplantirati.

Kožni limfomi

Indolentni B-stanični kožni limfomi

Prva linija liječenja lokalizirane bolesti jest zračenje zahvaćenog polja. U slučaju relapsa može se dati monoterapija rituksimabom, a tek potom ne odveć agresivna imunoterapija, npr. R-COP. Proširenu bolest treba prvo liječiti monoterapijom rituksimabom, a tek ako se ne postigne zadovoljavajući odgovor ili dođe do relapsa, R-COP-om, ev. uz dodatak radioterapije. Cilj je liječenja postići barem PR.

Agresivni B-stanični kožni limfomi

Agresivne B-stanične kožne limfome bez nepovoljnih prognostičkih čimbenika treba liječiti s 3 ciklusa R-CHOP-a i

zračenjem zahvaćenog polja, a one s nepovoljnom prognozom sa 6 ciklusa R-CHOP-a i zračenjem zahvaćenog polja. Cilj je liječenja postići KR.

Mycosis fungoides (MF) i Sézaryjev sindrom (SS)

MF je neizlječiva bolest najčešće indolentna tijekom koje liječe uglavnom dermatolozi, a tek nakon progresije i hematolozi. Preporuke za primjenu različitih terapijskih opcija prikazane su u tablici 7.

Tablica 7. Preporučene terapijske opcije za liječenje kožnih limfoma
Table 7. Recommended treatment options for cutaneous lymphomas

Stadij / Stage	1. linija / 1st line	2. linija / 2nd line
IA	Steroidi / Steroids BCNU PUVA	UVB
IA (1 lezija) / IA (1 lesion)	RT	
IB-IIA	BCNU PUVA	PUVA+IFN Dermopan
IIB	PUVA+IFN BCNU	Niske doze MTX-a, prednizon, klorambucil / Low doses of MTX, prednisone, chlorambucil Dermopan
III	PUVA+IFN	Niske doze MTX-a, prednizon, klorambucil Dermopan, RT / Low doses of MTX, prednisone, chlorambucil
IVA/B		Klorambucil/prednizon, CHOP, CNOP, FC, FND, gemcitabin, 2-CDA, pentostatin / Chlorambucil/prednisone, CHOP, CNOP, FC, FND, gemcitabine, 2-CDA, pentostatin
Sézary	PUVA+IFN Fotofereza / Photo-phoresis	Klorambucil/prednizon, CHOP, CNOP, FC, FND, gemcitabin, 2-CDA, pentostatin / Chlorambucil/prednisone, CHOP, CNOP, FC, FND, gemcitabine, 2-CDA, pentostatin

Hodgkinov limfom (HL)

Prognostički faktori za HL navedeni su u tablici 8. Kao i kod sustavnog B-LCL-a inicijalno određivanje proširenosti i završnu evaluaciju na kraju cjelokupnog liječenja treba provesti PET-CT-om, a procjene odgovora tijekom liječenja samo CT-om uz iznimku navedenu u odjeljku o 1. liniji liječenja bolesnika s III. do IV. stadijem.

Tablica 8. Prognostički čimbenici za Hodgkinov limfom
Table 8. Prognostic factors in Hodgkin's lymphoma

I. i II. stadij/Stages I and II
Zahvaćeno ≥ 3 regije limfnih čvorova / Involved ≥ 3 lymph node regions
Velika tumorska masa u mediastinumu (promjera većeg od 1/3 toraksa) / Large mediastinal tumor mass (diameter over 1/3 of thorax)
SE≥50 bez B-simptoma/ESR ≥50 without B symptoms
SE≥30 i B-simptomi/ESR ≥30 and B symptoms
Ekstranodalna bolest/Extranodal disease
Za nepovoljnu prognozu dovoljan je jedan kriterij / One criterion is sufficient for unfavourable prognosis.
III. i IV. stadij – Hasencleverov indeks/Stages III and IV – Hasenclever Index
Dob ≥ 45 godina/Age ≥ 45 years
Muški spol/Male sex
Leukociti/White cell count ≥ 15,0 x 10 ⁹ /L
Limfociti/Lymphocyte count < 0,6 x 10 ⁹ /L ili < 8% u DKS-u
Hemoglobin < 105 g/L
Albumin < 40 g/L
IV. stadij/Stage IV
Bolesnici s 3 ili više kriterija imaju lošu prognozu. / Patients with 3 or more criteria have poor prognosis.

1. linija, I. i II. stadij

Bolesnike bez nepovoljnih prognostičkih čimbenika treba liječiti s 2 ciklusa ABVD-a i zračenjem, dok onima s nepovoljnim prognostičkim čimbenicima treba prije zračenja dati 4 ciklusa ABVD-a. Početnu procjenu odgovora na liječenje treba napraviti nakon završetka kemoterapije, a završnu nakon zračenja. Povoljan je odgovor najmanje PR nakon kemoterapije i KR nakon zračenja.

1. linija, III. i IV. stadij

Bolesnike mlađe od 60 godina s 0–2 nepovoljna prognostička čimbenika treba liječiti sa 6–8 ciklusa ABVD-a uz procjenu odgovora na liječenje nakon 4 ciklusa i na kraju terapije. Povoljan je ishod najmanje PR na inicijalnoj i KR na završnoj evaluaciji.

Najučinkovitiji način liječenja bolesnika mlađih od 60 godina s 3 i više nepovoljnih prognostičkih čimbenika jest 6 ciklusa eBEACOPP-a. Ova terapija ima više nuspojava i češće dovodi do neplodnosti. Alternativa eBEACOPP-u, pogotovo u mladih bolesnika bez djece, jest započeti liječenje ABVD-om, a početnu procjenu odgovora na liječenje napraviti samo PET-om nakon 1–2 ciklusa. Ako nalaz govori za KR, može se nastaviti liječenje ABVD-om. U suprotno terapiju treba intenzivirati i dati 6 ciklusa eBEACOPP-a. Kod liječenja BEACOPP-om procjene odgovora na liječenje provode se nakon 3–4 ciklusa i na kraju liječenja. Povoljan je ishod najmanje PR na prvoj i KR na završnoj evaluaciji. Bolesnike koji su nakon kemoterapije u PR-u s lokaliziranim aktivnosti bolesti treba ozračiti. Nakon kemoterapije mogu se ozračiti i neke ektranodalne lokalizacije limfoma, pogotovo kost.

Bolesnici stariji od 60 godina slabo podnose agresivne kemoterapijske protokole pa je terapija izbora 6 ciklusa ABVD-a. Procjena odgovora, povoljan ishod i indikacije za zračenje isti su kao kod mlađih.

Kasnije linije, mlađi od 65 godina

Terapija izbora su intenzivna kemoterapija i autotransplantacija. Nakon oporavka mogu se područja koja prije transplantacije nisu bila u remisiji ozračiti. U uvodnoj se terapiji u Hrvatskoj rabe različiti protokoli: DHAP, HDIM, ICE i miniBEAM. Nema dokaza da je ijedan bolji od drugih. Izgleda da među njima nema unakrižne rezistencije. Transplantat, osim u slučajevima kad je infiltrirana koštana srž, treba pokušati prikupiti nakon 1. ciklusa terapije, procjenu učinka liječenja napraviti nakon 2, osim kod miniBEAM-a, kod kojeg se daje samo jedan ciklus. Ako je postignut najmanje PR, liječenje treba nastaviti autotransplantacijom i ev. zračenjem.

Kod mladih bolesnika, dobra općeg stanja, s kemosenzitivnom bolesti, u relapsu nakon autotransplantacije, treba razmotriti mogućnost liječenja alogeničnom transplantacijom sa smanjenim intenzitetom kondicioniranja.

Limfomi u imunokompromitiranih osoba i posttransplantacijski limfoproliferativni poremećaji (PTLD)

Broj ovih limfoma raste zbog sve dužeg preživljavanja bolesnika inficiranih HIV-om i sve većeg broja osoba s transplantiranim organima.

Kod bolesnika inficiranih HIV-om treba tijekom liječenja nastaviti visokoučinkovitim antiretrovirusnim liječenjem (HAART), a limfom liječiti kako je uobičajeno, osim što je, zbog nešto veće hematološke toksičnosti, poželjno izbjeći najintenzivnije protokole (npr. eBEACOPP).

Prvi korak u liječenju PTLD-a je smanjenje imunosupresije koliko je to moguće, a da se ne ugrozi život bolesnika. Azatioprin i mofetil-mikofenolat najbolje je prekinuti, a dozu takrolimusa i ciklosporina sniziti. Ako je limfom lokaliziran, treba ga liječiti zračenjem ili operacijom. U proširenim bolestima niskog rizika može se nakon toga bolesnik opservirati, a protulimfomsko liječenje započeti tek ako ne dođe do regresije. Prva linija liječenja je monoterapija rituksimabom, a druga terapija uobičajena za tu vrstu limfoma. Bolesnike s bolestima visokog rizika treba liječiti uobičajenim imunokemoterapijskim shemama i ev. zračenjem, osim što, kao i u bolesnika s HIV-om, treba izbjegavati najagresivnije protokole. Kod bolesnika s transplantiranim srcem poželjno je pokušati izbjeći terapiju antraciklinima (vidi odjeljak o liječenju bolesnika s bolestima srca).

Liječenje limfoma i bolesti srca

Antraciklini i zračenje medijastinuma mogu dovesti do popuštanja srca, pogotovo kod bolesnika koji otprije imaju oštećeno srce. Optimalno bi bilo svim bolesnicima prije početka liječenja napraviti UZ srca i pretragu ponavljati svaka dva ciklusa. S obzirom na to da se na pretragu dugo čeka, realno nije moguće na ovaj način pratiti sve bolesnike s limfomom koji se liječe potencijalno kardiotskičnom terapijom. Zbog toga je preporuka hrvatskih hematologa da se prije početka liječenja protokolima koji sadržavaju antracikline (CHOP, CHOEP, ABVD i sl.) UZ srca napravi svim bolesnicima s povećanim rizikom od srčane bolesti: starijima od 60 godina, onima sa slabo kontroliranom arterijskom hipertenzijom, dijabetesom melitusom i anamnezom bolesti srca. Ako je eejekcijska frakcija (EF) uređna, mogu se liječiti antraciklinima, no UZ srca je potrebno ponoviti nakon 3. i 6. ciklusa i terapiju promijeniti ako je došlo do smanjenja EF-a za više od 10%. Kontinuirana infuzija doksorubicina nije kardiotskična pa ovakav nadzor nije potreban u bolesnika koje planiramo liječiti (DA-R)-EPOCH-om.

Bolesnike s indolentnim NHL-om i smanjenim EF-om treba liječiti u 1. liniji R-CVP-om, a u kasnijim linijama nekim od preporučenih protokola koji ne sadržavaju antracikline. Kemoterapija izbora za 1. liniju liječenja bolesnika s agresivnim NHL-om i smanjenim EF-om po preporuci hrvatskih hematologa jesu CEOP i EPOCH. Bolesnike s HL-om i smanjenim EF-om treba liječiti COPP-om.

Liječenje limfoma radioterapijom

Uvođenjem vrlo učinkovitih kemoterapijskih protokola u liječenje više nema potrebe za primjenom velikih polja zračenja. Sofisticirane tehnike, uključujući PET/CT-dijagnostiku i visoko konformalno zračenje, danas omogućuju zračenje manjih regija sve do samih limfnih čvorova koji su aktualno zahvaćeni limfomom, što omogućuje da se ovom visoko učinkovitom metodom liječenja postignu maksimalni rezultati uz istodobno smanjenje toksičnosti.

Osnovni principi suvremene radioterapije u združenom liječenju limfoma

Danas se radioterapija bolesnika s limfomima provodi na megavoltažnim uređajima za zračenje – linearnim akceleratorima s energijama fotona većim od 6 MeV. Uobičajene tehnike zračenja su 3D-konformalna radioterapija ili IMRT (Intensity modulated radiotherapy – zračenje snopovima promjenjiva intenziteta). Kada se zračenje provodi nakon kemoterapije, što je danas najčešće, prije početka radioterapije treba se oporaviti krvna slika. Zračenjem bi trebalo

započeti unutar 5 – 6 tjedana, a nikako ne više od 3 mjeseca od posljednje kemoterapije. Svi bolesnici moraju imati slikovnu evaluaciju bolesti prije i nakon kemoterapije. Stanje remisije utvrđuje se za svaku nodalnu regiju.

Radioterapijski tretman započinje CT – simulacijom koja se najčešće provodi u položaju bolesnika na leđima. Kako bi se osigurala maksimalna točnost i reproducibilnost položaja bolesnika tijekom zračenja, rabe se imobilizacijske termoplastične maske. CT-snimanje uključuje područje s rezidualnom masom uz široke granice kranijalno i kaudalno, a organi rizika moraju biti skenirani u cijelosti. Debljina slojeva iznosi 3–5 mm. Ako je moguće, evaluacijski PET/CT treba učiniti u položaju u kojem će se bolesnik zračiti zbog česte potrebe za fuzioniranjem snimaka dijagnostičkog PET/CT-a s predradioterapijskim CT-om.

Nakon što se učini CT-snimanje kroz željenu regiju (npr. vrat i medijastinum) u specifičnome programskom sučelju obavlja se delineacija ciljnog volumena zračenja i organa rizika u regiji od interesa. Delineacija se obavlja na svakom CT-sloju dok se u cijelosti ne označe sve željene anatomske strukture. Prilikom određivanja (delineacije) ciljnog volumena uzimaju se u obzir tri koncepta definicije zračenog volumena. Prvo se provodi delineacija tzv. GTV-a (engl. Gross tumor volume), koji je primarni proces (svi limfni čvorovi inicijalno zahvaćeni limfomom) ili nakon kemoterapije CT ili PET-pozitivne (rezidualne) mase. Potom se označava tzv. CTV (engl. Clinical target volume), volumen koji treba biti zračen propisanom dozom zbog moguće mikroskopske proširenosti bolesti oko GTV-a. Na kraju se definira PTV (engl. Planning target volume), volumen koji mora biti zračen da bi CTV bio ozračen željenom dozom. PTV se dodaje kao rub od 5 do 15 mm oko CTV-a zbog mogućih sustavnih i slučajnih dnevnih grešaka namještanja bolesnika, pokreta organa (pluća) i dijelova tijela za vrijeme zračenja. Potom računalo obavlja trodimenzionalnu rekonstrukciju, a medicinski fizičari izrađuju optimalni aranžman fotonih snopova kojima će tumor (ciljni volumen) biti ozračen propisanom dozom zračenja uz istodobno minimalno ozračivanje okolnih organa. Da bi plan zračenja bio prihvatljiv, 95% PTV-a mora biti pokriveno 95%-tnom izodoznom krivuljom. Preporučena je homogenost unutar PTV-a od –5% do +7%.

Postoje tri glavna pristupa prilikom odabira veličine polja zračenja, a primjenjuju se ovisno o patomorfološkoj slici i opsegu bolesti.

- Klasična polja:
 - »Mantle«: uključuje sve supradijafragmalne limfne čvorove
 - »Obrnuti Y«: uključuje retroperitonealne i zdjelne limfne čvorove
- Zahvaćeno polje (Involved field RT (IFRT)) – zrače se samo dijelovi klasičnih polja, zahvaćena nodalna regija i prvi »ešalon« nezahvaćenih limfnih čvorova (regionalno polje).
- Zahvaćeni čvor (Involved node RT (INRT)) – zrače se samo zahvaćeni limfni čvorovi prema nalazu prije kemoterapijskog PET-a.

Danas se klasična polja rabe samo kod bolesnika koji ne reagiraju na standardno liječenje. U svih ostalih bolesnika s nodalnim limfomom treba rabiti IFRT sa što manjim poljima, vodeći računa o tehničkim mogućnostima i ispunjavanju kriterija za dobro planiranje. Zbog tehničke zahtjevnosti, i slikovnih prikaza i planiranja zračenja, INRT još ni u svijetu ni kod nas nije standardni oblik liječenja.

Prekidi zračenja i modifikacije plana katkad su potrebni radi oporavka koštane srži, radijacijskog oštećenja sluznice

jednjaka itd. Prekidi moraju trajati što je kraće moguće, a ne preporučuje se snižavati dnevnu dozu zračenja. Ako je ciljni volumen prevelik (npr. ekstenzivne rezidualne mase u medijastinumu i abdomenu), potrebno je sekvencijski zračiti zahvaćene regije. U slučaju velikog medijastinalnog ili plućnoga ciljnog volumena potrebna je nova CT-simulacija nakon 10 frakcija u svrhu izrade novog plana kako dolazi od smanjivanja tumorske mase.

Hodgkinov limfom

Bolesnike u I. ili II. stadiju s povoljnim prognostičkim značajkama (tablica 8) treba nakon prve linije kemoterapije ozračiti s 20 Gy, a one s nepovoljnim prognostičkim značajkama s 30 Gy. Ako odgovor na kemoterapiju nije zadovoljio, može se na rezidualnu tumorsku masu dodati »boost« od 6 Gy. Bolesnicima u III. i IV. stadiju, zrače se nakon prve linije kemoterapije samo PET+ regije s 30 Gy, ev. uz 6 Gy »boosta«. Ozračiti samo PET+ dio čvora nije dostatno!

U kasnijim linijama liječenja treba zračiti i regije bez vidljive rezidualne bolesti ako postoji visok rizik od lokalnog relapsa, dozama od 30 do 36 Gy. Iznimno, u vrlo rezistentnim bolestima, može se na lokalizacije na koje je to moguće (npr. vrat) dati i 40 Gy.

Hodgkinov limfom tipa nodularne limfocitne predominacije treba liječiti samo zračenjem u dozi od 30 do 36 Gy ili u kombinaciji s kemoterapijom u dozi od 20 Gy.

Ne-Hodgkinovi limfomi

Indolentni nodalni i kožni B-stanični limfomi

U lokaliziranoj bolesti IFRT-om se postiže odlična lokalna kontrola u više od 95% bolesnika. Dizajn polja zračenja ovisi o regiji, a primjenjuju se doze od 20 Gy koje se kod velike tumorske mase mogu povisiti na 30 Gy. U slučaju recidiva bolesti ili kod palijativnog pristupa moguće je provoditi radioterapiju s ukupno 4 Gy u dvije pojedinačne frakcije – 2x2 Gy, ili standardnim fracioniranjem aplicirati 30–40 Gy.

Ekstranodalni limfomi marginalne zone

U liječenju MALT-limfoma želuca zračenje se može rabiti kao primarna terapija nakon neuspjeha eradikacijske terapije ili nakon neuspjeha imunokemoterapije. Ciljni volumen obuhvaća cijeli želudac i perigastrične limfne čvorove (+/- celijačne limfne čvorove) uz dodanu marginu od 2 cm u svim smjerovima zbog respiratornog pomicanja organa. Aplicira se doza zračenja od 20 do 30 Gy u 10–20 frakcija (1,5 Gy na dan) uz eventualno »boost« zračenje do 6 Gy na rezidualnu bolest.

MALT-limfomi orbitalne regije zrače se dozom od 20 do 30 Gy u 10–15 frakcija uz lokalnu kontrolu od 95%. MALT-limfom parotida liječi se zračenjem cijele parotidne žlijezde (površinski i duboki režanj).

Agresivni limfomi

U prvoj liniji liječenja indikacije za zračenje jesu lokalizirana bolest, inicijalno velika tumorska masa (»bulky«) i PR s lokaliziranom aktivnosti bolesti. Uobičajena doza zračenja za B-stanične limfome je 30 Gy, ev. uz »boost« od 6 Gy na rezidualnu tumorsku masu. Kod bolesnika s testikularnim limfomom potrebno je nakon završetka sustavnog liječenja provesti skrotalnu radioterapiju dozom od 25 do 30 Gy. Kost zahvaćenu limfomom treba također ozračiti nakon završenoga sustavnog liječenja, dozom od 30 do 40 Gy.

Kod NK-staničnog ekstranodalnog limfoma nosnog tipa liječenje počinje lokalnom radioterapijom dozom od naj-

manje 40 Gy. Uz to se može konkomitantno primjenjivati cisplatinu (vidi odjeljak o sustavnom liječenju). Optimalne doze zračenja NK/T-stanični NHL-a nisu dobro definirane. Mogu se rabiti doze od 30 do 40 Gy pa i više.

Podaci o ulozi zračenja u liječenju bolesnika s limfomom plaštenih stanica jesu oskudni pa pristup treba biti individualiziran.

S obzirom na lošu prognozu bolesnika s recidivom agresivnog limfoma, indikacije za zračenje su šire, a doze više. Nakon provedenoga sustavnog liječenja mogu se ozračiti i područja koja su u KR-u ako je rizik od recidiva u tom području visok. Doze zračenja su od 30 Gy za područja u KR-u do maksimalno podnošljivih za lokaliziranu refrakturnu bolest.

Organizacijski aspekti radioterapije limfoma

Bolesnici s limfomom upućuju se na zračenje drugim liječnicima, a nerijetko i u drugu bolnicu. Za zračenje postoje liste čekanja. Da bi se radioterapija mogla primijeniti kvalitetno i na vrijeme, nužna je dobra, potpuna i pravodobna komunikacija između hematologa i radijacijskih onkologa. Stoga hematolog koji vodi bolesnika treba:

1. Bolesnika kod kojeg planira zračenje prikazati radijacijskom onkologu čim se postavi indikacija ne čekajući završetak sustavnog liječenja.
2. Jasno naznačiti koja područja treba zračiti, koja je indikacija za zračenje, kada se očekuje završetak sustavnog liječenja i kada bi sa zračenjem trebalo započeti. Doze zračenja treba odrediti dogovorno u skladu s navedenim preporukama.

3. Bolesnika uputiti radijacijskom onkologu s potpunom medicinskom dokumentacijom koja mora uključivati snimke i nalaze svih učinjenih slikovnih pretraga.

4. Dati upute bolesniku o potrebnoj kontrolnoj obradi i ev. drugim postupcima nakon završetka zračenja.

Najbolji način da se ovo postigne jest formiranje stalnih timova u koje se osim hematologa i radijacijskih onkologa mogu uključiti i radiolozi, odnosno specijalisti nuklearne medicine te redovita komunikacija članova tima, ponajprije radijacijskih onkologa, s hematolozima iz drugih gradova koji upućuju bolesnike na zračenje u određeni centar.

Popis nazočnih

Voditelji: S. Gašparov, M. Kralik, I. Aurer, F. Šantek

Izvjestitelji: I. Ilić, S. Dotlić, N. Jonjić, D. Batinić, B. Grahovac, MM. Kardum-Paro, S. Davidović, R. Lasan-Trčić, I. Kardum Skelin, D. Huić, A. Balenović, M. Hrabak-Paar, D. Ozretić, M. Vukelić-Marković, M. Šimunić-Maras, A. Duletić-Naćinović, T. Valković, R. Ajduković, V. Pejša, A. Peraica-Planinc, I. Radman, S. Ostojić-Kolonić, S. Bašić-Kinda, J. J. Grah, L. Beketić-Orešković, M. Petković, L. Bošković, M. Peitl, D. Gugić, L. Galunić-Bilić,

Nazočili i raspravljali: G. Aralica, M. Dominis, I. Franić-Šimić, K. Gjadrov-Kuveždić, B. Jelić-Puškarčić, G. Kaić, I. Karaman, P. Korać, B. Krušlin, N. Kunac, K. Lučin, B. Mohar, J. Rajc, S. Ries, I. Seili-Bekafigo, H. Šiftar, A. Škrčić, T. Štoos-Veić, Č. Tomasović, R. Zadro, P. Anić, N. Babić, D. Blašković, S. Grbac, M. Grbac-Mazur, B. Klasić, G. Lovrenčić-Prpić, Ž. Maltarić, T. Mišević, J. Popić-Ramać, S. A. Rogan, M. Rubić, Đ. Šošić, B. Coha, D. Čaržavec, E. Čorović-Arneri, V. Čuljak, D. Dujmović, M. Lucijanić, V. Milunović, Z. Mitrović, Z. Perić, Ž. Prka, G. Rinčić, I. Romić-Marčinko, J. Sinčić-Petričević, Ž. Škunca, M. Vodanović, H. Kaučić, Z. Kotromanović



Vijesti News



HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ATEROSKLEROZU
organizira



DEVETI HRVATSKI KONGRES O ATEROSKLEROZI s međunarodnim sudjelovanjem

u Rovinju, hotel Lone od 9. do 11. svibnja 2013. godine

Glavne teme Kongresa: Epidemiologija koronarne i cerebrovaskularne bolesti; dislipidemije u odraslih i djece i njihovo liječenje; šećerna bolest, pretilost i metabolički sindrom; arterijska hipertenzija; upala i ateroskleroza; prehrana i rizik ateroskleroze; način života i kardiovaskularne bolesti; estrogeni, menopauza i hormonsko nadomjesno liječenje; zatajenje srca; angiografija, ultrazvuk, CT, MR u procjeni ateroskleroze; nuklearna kardiologija; perkutana angioplastika, stentovi itd.; antiagregacijsko i trombolitičko liječenje; kirurško liječenje ateroskleroze koronarnih arterija; kirurško liječenje ateroskleroze perifernih žila; ateroskleroza i cerebrovaskularna bolest.

Krajnji rok za primitak sažetaka je 15. ožujak 2013. godine.

Sažeci se šalju na adresu: www.atherosclerosis-congress-croatia.org

Prijava i rezervacija hotela: MedEvent d.o.o., Laginjina 9, 10000 Zagreb

Telefon: 01-889-3435

e-mail: marketing@medevent.hr

Sudjelovanje na Kongresu biti će vrednovano najvećim brojem bodova Hrvatske liječničke komore.