

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ
ПРИ ЛИМФОМИ

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинското згрижување при лимфоми, преку практикување на медицина заснована на докази.

Член 2

Начинот на медицинско згрижување е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинско згрижување при лимфоми, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на постапката, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2944/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Годоров

ЛИМФОМИ

- Основи
- Дефиниција
- Епидемиологија
- Знаци и симптоми
- Дијагноза и одредување на стадиумот
- Третман и прогноза
- Следење
- Поврзани докази
- Референци

ОСНОВИ

- Возрасните индивидуи со зголемени лимфни јазли (> 2 см), кои не се намалуваат во текот на едномесечно следење, треба да се упатат на специјалист за да се направи биопсија.
- Лимфомите претставуваат хетерогена група на заболувања, како во поглед на агресивноста на лимфомот, потребата за третман и прогнозата. Кај некои видови на овие заболувања треба веднаш да се започне со третман, додека другите може да немаат потреба за третман воопшто.
- Ако пациентот бил лекуван од лимфом и има повторна појава на симптоми, треба да биде детално испитан за да се открие евентуалниот релапс.
- Секогаш треба да се земат во предвид и доцните несакани ефекти од претходниот хемотераписки третман (рана менопауза, хипотироидизам, срцево заболување, инфекции или секундарни малигнитети).

ДЕФИНИЦИЈА

- Хочкиновите и Не-Хочкиновите лимфоми се хетерогена група на заболувања на лимфоретикуларниот систем, во поглед на клиничката слика и прогнозата на лимфомот. Не-Хочкиновите лимфоми се делат понатаму на индолентни (споро растечки) лимфоми (како: фоликуларен, лимфоцитен, лимфом од маргиналната или од мантл зоната) и на агресивни (брзо растечки) лимфом (како: крупно клеточен Б лимфом, Буркитов и лимфобластен лимфом, како и повеќето Т лимфоми).

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Годишната инциденца на Хочкиновиот лимфом е околу 2/100.000 во Нордиските земји. Заболувањето се јавува во сите возрасни групи, но најголем дел од пациентите се помладите возрасни индивидуи.
- Годишната инциденца на не-Хочкиновите лимфоми е околу 20/100.000 во Нордиските земји. Средна возраст при појавувањето на лимфомот е околу 60 години.
- Инциденцата на не-Хочкиновите лимфоми е во пораст во сите западни земји, особено во Нордиските земји. Причината за тоа не е позната. Инциденцата на Хочкиновиот лимфом е во благо опаѓање во последните декади.

ЗНАЦИ И СИМПТОМИ

Хочкинов лимфом

- Голем број на пациенти воопшто немаат симптоми или симптомите кои ги имаат се поврзани со притисокот што го врши туморската маса, како што е кашлица кај хиларни тумори и чувството на тежина/притисок зад градната коска или синдром на горна вена кава кај медијастиналните тумори.

- Голем број од пациентите сами ги откриваат зголемените и безболни лимфни јазли на вратот, во клавикуларната јама или под пазувите.
- Помал процент на пациенти имаат системски симптоми како: покачена температура, ноќно потење, губиток на телесната тежина (познати како Б симптоми), интензивно и јако чешање или болка во зафатените жлезди по консумирање на алкохол.
- Заболувањето обично најпрво се јавува во супраклавикуларните лимфни јазли и се шири преку лимфатичниот систем во аксилите или медијастинумот и понатаму во ретроперитонеалните лимфни јазли.
- Заболувањето може да инфилтрира од лимфните јазли во други органи (на пример од медијастиналните лимфни јазли во перикардот, од хиларните лимфни јазли во белодробното ткиво или од парааорталните лимфни јазли во рбетниот мозок).
- Медијастинален тумор кај млада индивидуа често е Хочкиновиот лимфом.
- Хематолошката дисеминација во коскената срцевина или во црниот дроб е доцна манифестација на заболувањето, која следи по ширењето на заболувањето во слезенката од долните медијастинални или парааортални лимфни јазли.

Не-Хочкинови лимфоми

- Симптомите се неспецифични и зависат од тоа кој орган е инфилтриран од туморската маса. Голем број на пациенти се потполно асимптоматски во моментот на дијагностицирањето на лимфомот.
- Околу 25% од пациентите со Не-Хочкинови лимфоми имаат барем еден од погоре споменатите Б симптоми. Појавата на симптомите зависи од хистолошките карактеристики, раширеноста и од брзината на растотот на заболувањето.
- Кај околу 50% од пациентите, при поставувањето на дијагнозата лимфомски лезии се среќаваат само во лимфните јазли. Од друга страна, скоро 20% пациенти имаат лимфомско ткиво само во екстранодалните органи. Најчесто зафатени органи се желудник, кожа, коски, мозок, тироидеа или црева.
- Иако дијагнозата не може да се постави само врз основа на клиничката слика, сомневање за Не-Хочкинов лимфом мора да се постави во следниве случаи:
 - Лимфаденопатија која зафаќа неколку регии на лимфни јазли кај повозрасен пациент е често индикативна за индолентен Не-Хочкинов лимфом, најчесто фоликуларен тип.
 - Лимфоцитоза кај повозрасен пациент е често индикативна за индолентен Не-Хочкинов лимфом или хронична лимфатична леукемија.
 - Пролонгиран тонзилитис кој не реагира на антибиотици може да упатува на лимфом.
 - Брзо растечка локална лимфаденопатија често е предизвикана од агресивен Не-Хочкинов лимфом.

ДИЈАГНОЗА И ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМОТ НА ЛИМФОМОТ

- Дијагнозата на Хочкиновиот лимфом и Не-Хочкиновите лимфоми секогаш се базира на темелна хистопатолошка анализа. Хируршката биопсија е неопходна.
- Пациентот треба да се упати на специјалист, со цел да се направи биопсија, ако има палпабилна жлезда поголема од 2 см во дијаметар и таа не се намалува по следењето од еден месец или ако слична лимфаденопатија се детектира и со испитувањата кои овозможуваат визуелизација на органите.
- Ако лимфаденопатијата е асоцирана со општа симптоматологија, многу брза прогресија или со хематолошки промени, треба веднаш да се започне со испитувања.
- Класификацијата на Светската здравствена организација на хематолошките малигнитети треба да се користи како водич за патолошката дијагноза.
- Лабораториските иследувања не се особено корисни при дијагностицирање, со исклучок кај индолентните лимфоми каде може да се најде значајна лимфоцитоза. Лабораториските испитувања се значајни за проценка на состојбата на различните органи и можноста за спроведување на одреден третман.

- Одредувањето на стадиумот на лимфомот помага во проценката на прогнозата и во изборот на третман.
 - Раширеноста се одредува со клинички преглед, компјутеризирана томографија на вратот и телото и биопсија на коскена срцевина.
 - Стадиумот на лимфомот се одредува со користење на Ann Arbor системот за одредување на стадиумот (I-IV A-B).
 - Прогнозата на Хочкиновиот лимфом е подобра колку повеќе е локализиран лимфомот. Присуството на Б симптоми укажува на полоша прогноза.
 - Прогнозата на Не-Хочкиновите лимфоми може да се процени и според Интернационалниот прогностички индекс за НХЛ (ИПИ). Бодови кои укажуваат на полоша прогноза, во овој систем се доделуваат за следниве фактори:
 1. Возраст > 60 години.
 2. Ann Arbor стадиум >II (зафатени обете страни на дијафрагмата).
 3. СЗО перформанс статус (општа состојба) > 1 (неспособност за работа поради присутните симптоми).
 4. Патолошки покачена серумска лактат дехидрогеназа (ЛДХ).
 5. Раширеност на лимфомот на повеќе од еден екстранодален орган.
 - Колку е повисок збирот, прогнозата е полоша.

ТРЕТМАН И ПРОГНОЗА

Хочкинов лимфом

- Локализираниот и асимптоматски Хочкинов лимфом (Ann Arbor стадиум I-IIA) се лекува со комбинирана хемотерапија по ABVD протокол (doxorubicin, bleomycin, vincristine и dascarbazine). Траењето на третманот варира од 2-6 месеци, што зависи од одговорот. По завршената хемотерапијата се спроведува радиотерапија на инволвираната регија.
- Раширената болест или болест со Б симптоми се лекуваат со комбинирана хемотерапија (ABVD или BEACOPP, bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine и prednisolone) во траење од 6-8 месеци, во зависност од одговорот. Радиотерапија може да се спроведе врз резидуалната туморска маса во одредена регија, доколку се смета за потребно. (ннд=A)
- Ако е потребно, позитронска емисиона томографија (ПЕТ)¹ може да се користи за проценка на активноста на резидуалниот тумор (лимфом или сврзно ткиво/лузна).
- Десетгодишниот морталитет од Хочкиновиот лимфом, кај пациенти под 60 години е околу 20%, а кај постари од 60 години е 40-50%.
- Конзервативниот третман се применува кај локализираните Хочкинови лимфоми, со цел да се намали токсичноста на третманот и морталитетот од неговите несакани ефекти.

Не-Хочкинови лимфоми

Фоликуларни лимфоми

- Фоликуларните лимфоми се локализирани кај околу 10-20% од пациентите (Ann Arbor стадиум I и II). Дел од овие пациенти може да биде излекуван само со радиотерапија на зафатеното место.
- Асимптоматските пациенти со раширена болест честопати може само да се следат, без да се примени терапија во текот на подолги временски периоди.
- Кај пациентите кои можат да поднесат активен третман, најчесто се користи R-CHOP протоколот (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine и prednisolone плус моноклоналното антитело rituximab (ннд=A), 6 циклуси во тринеделни интервали. Други терапевски опции претставуваат, на пример, комбинацијата од rituximab, fludarabine и cyclophosphamide или rituximab, fludarabine, mitoxantrone² и dexamethasone. Пациентите кои можат да поднесат само блага терапија може да се третираат со орален chlorambucil*.
- Фоликуларните лимфоми имаат висок ризик за повторно јавување. Терапијата на одржување со rituximab го пролонгира времетраењето на одговорот постигнат со хемотерапија кај релапсната болест. (ннд=B) Автологната трансплантација на матични

хематопоетски клетки треба да се земе во предвид кај некои пациенти со релапсни лимфоми и кај пациентите со лимфом кој е трансформиран во поагресивна форма, а кај кој претходно е постигнат добар одговор со цитотоксична хемотерапија. Ibritumomab tiuxetan, антителио³ обележано со радиоактивен изотоп,⁴ треба да се земе во предвид во третманот на релапсните лимфоми.

- Очекуваното преживување на овие болни е многу варијабилно и просечно изнесува околу 10 години.

Mantle клеточен лимфом

- Пациентите со mantle клеточен лимфом се лекуваат со високо дозниот протокол СНОР (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) плус cytarabine во комбинација со rituximab. (ннд=А) Во зависност од возраста и од општата состојба на пациентот, во третманот може да се вклучи и автологната трансплантација на матични хематопоетски клетки.
- Средното преживување просечно изнесува од 3 до 6 години, во зависност од можноста за третирање на пациентот.

Дифузен Б-крупно клеточен лимфом

- По правило, целта на примарниот третман претставува излекувањето. Терапија на избор претставува комбинираната хемотерапија која содржи и антрациклини и се дава во комбинација со антителото rituximab. Интезитетот и времетраењето на хемотерапијата се планира врз основа на стадиумот и ИПИ скорот на лимфомот.
- Локализираните лимфоми во I стадиум се лекуваат со 6 циклуси R-СНОР или со 3 циклуси R-СНОР плус радиотерапија над зафатената регија.
- Проширената болест со ИПИ скор 0-1 се лекува со R-СНОР комбинираната хемотерапија во 3-неделни интервали. Дискреционо е правото за примена на радиотерапија по хемотерапијата на областите со големи тумори, врз екстранодалните фокуси и врз резидуалните тумори по хемотерапијата.
- Проширената болест со ИПИ скор 2-5 се лекува со R-СНОР или со R-СНОЕР хемотерапија (E=etoposide), администрирана со зголемена фреквенција, т.е. на секои две недели. Потоа, радиотерапијата како дискреционо право на лекарот може да се примени врз региите со големи тумори и со можни резидуални тумори. Дополнително, како профилакса за лимфоми на централниот нервен систем, може да се дадат високи дози на methotrexate или cytarabine.
- Со модерните третмани околу 60-70% од пациентите кои се погодни за активен третман може дефинитивно да се излекуваат.

Најагресивни лимфоми

- Лимфобластниот лимфом и Буркит лимфомот се најбрзо прогрестирачките лимфоми. Во третманот на лимфобластниот лимфом се применуваат слични протоколи, како при третманот на акутната лимфобластна леукемија. Третманот на Буркит-овиот лимфом е интензивен, но доколку се постигне ремисија и таа трае повеќе од една година, болеста најверојатно е комплетно излекувана.

Релапсни лимфоми

- Во третманот на релапсните лимфоми, кај некои пациенти може да се изведе автологна трансплантација на матични хематопоетски клетки како надополнување на третманот со цитотоксични агенци.

СЛЕДЕЊЕ

- Ризикот од враќање на Хочкиновиот лимфом е најголем во текот на првите 5 години од појавата на лимфомот.

- Релапс кај агресивните лимфоми ретко се јавува по изминувањето на три години од иницијалниот третман.
- Индолентните лимфоми може да се јават повторно кога било во текот на преостанатиот животен век на болниот.
- Во почетокот следењето има за цел рано откривање на повторното јавување на лимфомот. Бидејќи во тој период ризикот за релапс е висок, контролите треба да се прават на 3 месеци. При прегледите неопходно е земање на детална анамнеза и палпација на лимфните јазли. Секој симптом кој трае повеќе недели и/или се влошува притоа, бара темелно иследување за да се исклучи можноста за релапс. Во тоа најзначајни иследувањата кои се фокусирани да го визуелизираат симптомот се компјутеризираната томографија или магнетната резонанца.
- Покачената седиментација може да укажува на релапс на Хочкиновиот лимфом, а покачените вредности на ЛДХ укажуваат на релапс на Не-Хочкиновите лимфоми. Другите лабораториски тестови не се од корист за откривање на релапсот.
- Откако најголемиот ризик за повторна појава на болеста ќе се намали, следењето има цел да ги детектира доцните секвели од третманот и доцните секвели на болеста.

Радиотерапија

- Следењето зависи од регијата која е зрачена.
 - Тироидеа - ризик од хипотиреоза.
 - Овариуми - ризик од рана менопауза.
 - Срце - ризик од перикардит, срцева слабост, валвуларни мани, рана коронарна болест.
 - Сите регии - зголемен ризик од секундарни малигнитети по повеќе од 10 години од првичниот третман.
 - Прекин на пушењето.
 - Отстранување на невуси во регијата која е зрачена.
 - Скрининг за карцином на дојка доколку дојката била зрачена, а пациентот е помлад од 30 години.

Хемотерапија

- Следењето зависи од дадената комбинирана хемотерапија (протокол).
 - Алкилирачки агенси - ризик од секундарна леукемија по 3-6 години.
 - Алкилирачки агенси - ризик од рана менопауза, стерилитет.
 - Антрациклини- ризик од срцева слабост.

Спленектомија

- Ризик од септични инфекции; вакцинациите го намалуваат овој ризик, но не го елиминираат потполно.
 - Пневмококна вакцина, ревакцинација најмалку една по 5 години.
 - Вакцина против хемофилус, нема потреба од ревакцинација.
 - Менингококна вакцина, ревакцинација на секои 3 до 5 години.
- Исто така, секоја есен се препорачува вакцинација за инфлуенца.

ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- **Кохренови прегледи**
- **Други збирни докази**
- **Интернет извори**
- **Литература**

Кохренови прегледи

- Додавање на радиотерапија на хемотерапијата го подобрува вкупното 5-годишно преживување и контрола на туморот кај новодијагностицирани болни со Хочкинов лимфом

во споредба со само хемотерапија. Не постојат докази дека стапката на комплетен одговор се разликува помеѓу двете групи. (ннд=А)

- Додавање на интерферон-алфа како терапија на одржување кај фоликуларен лимфом, по или едновременно со хемотерапија, може да го подобри преживувањето без прогресија на болеста, но бенефитот врз вкупното преживување е помалку видлив а интерферонот е пратен со значајни токсични ефекти. (ннд=С)
- Високодозна хемотерапија, следена со автологна трансплантација на матични хематопоетски клетки (ХДТ), не е поефикасна во подобрувањето на вкупното преживување кај пациенти со низок ризик во споредба со контролни третмани како почетна терапија кај агресивни нон-Хочкинови лимфоми. Се чини дека пациентите со висок ризик имаат корист од ХДТ, но доказите се недоволни. (ннд=А)
- Профилактичко давање на фактори кои ја стимулираат гранулопоезата го намалува ризикот од неутропенија, фебрилна неутропенија и инфекции кај пациенти на конвенционална хемотерапија за малигни лимфоми, но не го подобрува вкупното преживување или периодот без релапс. (ннд=А)

Други збирни докази

- Системска терапија е ефикасна и палијативна кај микозис фунгоидес и синдромот на Сезари. (ннд=В)

Интернет извори

- Hodgkin lymphoma. Orphanet ORPHA391
- Non-Hodgkin lymphoma. Orphanet ORPHA547
- Diffuse large B-cell lymphoma. Orphanet ORPHA544
- Follicular lymphoma. Orphanet ORPHA545
- Mantle cell lymphoma. Orphanet ORPHA52416

Литература

1. Horning SJ. Risk, cure and complications in advanced Hodgkin disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007; 2007(): 197-203.
2. Radford J. Limited-stage disease: optimal use of chemotherapy and radiation treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008; 2008() :321-5.
3. Salles GA. Clinical features, prognosis and treatment of follicular lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007; 2007(): 216-25.
4. Savage KJ. Prognosis and primary therapy in peripheral T-cell lymphomas. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008; 2008(): 280-8.
5. Sweetenham JW. Diffuse large B-cell lymphoma: risk stratification and management of relapsed disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005; (): 252-9.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2008.
7. Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients. J Clin Oncol 2007 May 10; 25(14) :1916-23.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Salles G, Seymour J. F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2011; 377(9759) :42-51.
2. Erkki Elonen Article ID: ebm00329 (015.044) © 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

1. ЕВМ-Guidelines, 18.6.2010

2. Упатството треба да се ажурира на 3 години.

3. Предвидено е следно ажурирање до јуни 2015 година.