

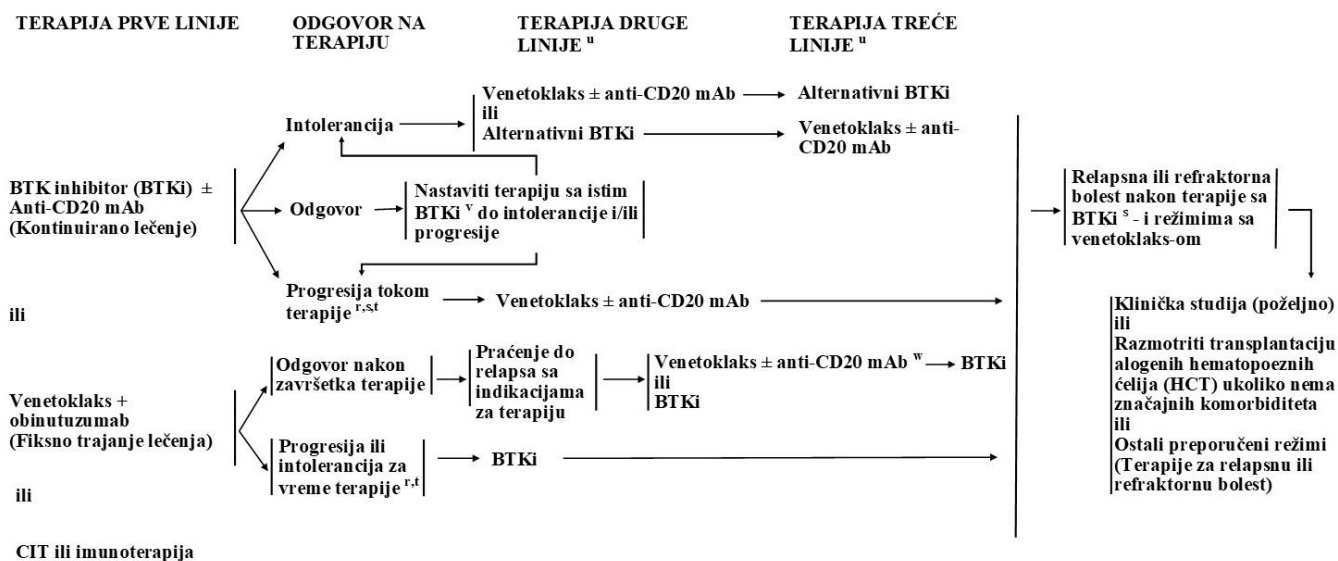
Hronična limfocitna leukemija/ Sitnoćelijski limfocitni limfom

Verzija 3.2024 — 26. mart 2024

NCCN vodič - verzija 3.2024

Hronična limfocitna leukemija / Sitnoćelijski limfocitni limfom (HLL/SLL)

HLL/SLL BEZ DEL(17p)/TP53 MUTACIJE



^r Ako bolest napreduje sa indikacijom za narednu terapiju: Ponovo proceniti sa FISH za mutacioni status del(17p)/TP53 i CpG-stimulisan kariotip, pre započinjanja sledeće terapije.

^s Testiranje na BTK i PLCG2 mutacije može biti korisno kod pacijenata sa progresijom bolesti ili bez odgovora dok su na BTKi terapiji, uključujući i to ako se loše terapijska adherenca smatra mogućim uzrokom. BTK i PLCG2 mutacioni status sam po sebi nije indikacija za promenu terapije u odsustvu progresije bolesti. Alternativni kovalentni BTKi (akalabrutinib, ibrutinib ili zanubrutinib) može se razmotriti za intoleranciju u odsustvu progresije bolesti.

^t Razmotriti mogućnost histološke transformacije kod pacijenata sa progresivnom bolešću. Preporučuje se biopsija da bi se potvrdila histološka transformacija.

^u Kod pacijenata sa bolešću koja reaguje na terapiju: Nastaviti sa istim BTKi do progresije i/ili intolerancije. Ako se leči tretmanom sa fiksnim trajanjem na bazi venetoklaksa, pratiti do relapsa sa indikacijama za

ponovno lečenje. U vreme progresije bolesti, preći na sledeću terapiju što je pre moguće. Interval bez terapije treba da bude što kraći. Bezbedno je preklapati se sa venetoklaksom dok traje BTKi terapija.

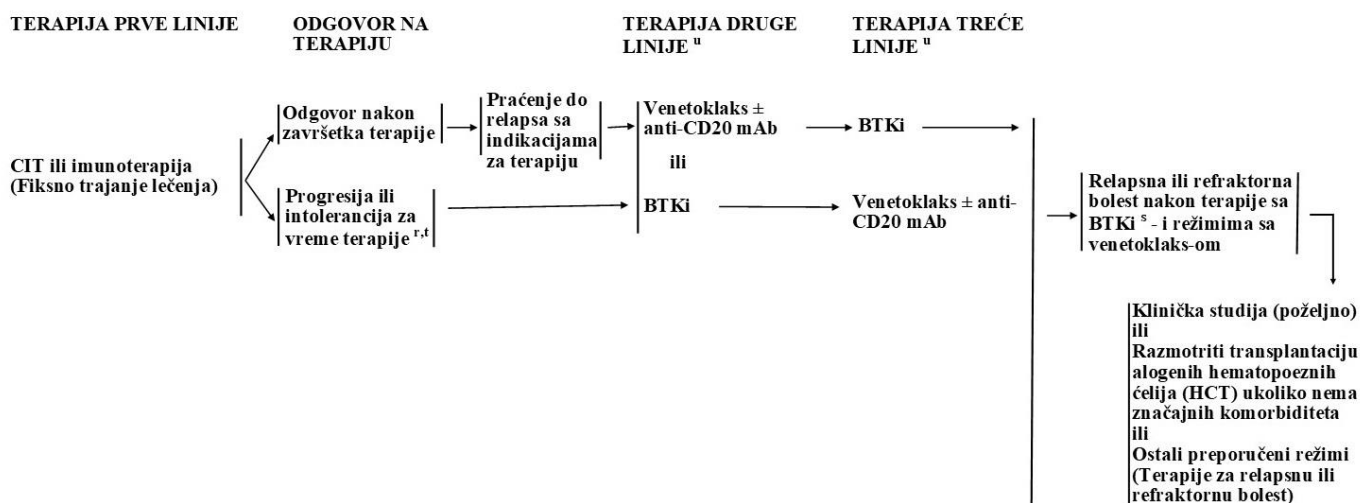
^v Kod pacijenata bez intolerancije, ibrutinib se može nastaviti do progresije bolesti uz poštovanje preporučenih smernica za modifikaciju doze po potrebi.

^w Preferira se venetoklaks + obinutuzumab

NCCN vodič - verzija 3.2024

Hronična limfocitna leukemija / Sitnoćelijski limfocitni limfom (HLL/SLL)

HLL/SLL BEZ DEL(17p)/TP53 MUTACIJE



^r Ako bolest napreduje sa indikacijom za narednu terapiju: Ponovo proceniti sa FISH za mutacioni status del(17p)/TP53 i CpG-stimulisan kariotip, pre započinjanja sledeće terapije.

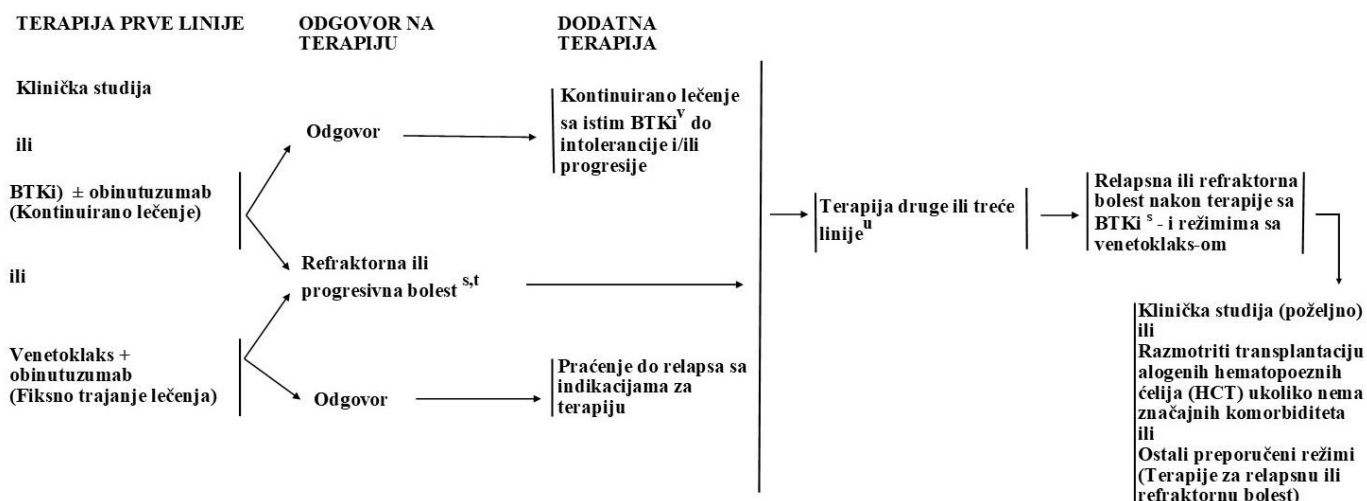
^s Testiranje na BTK i PLCG2 mutacije može biti korisno kod pacijenata sa progresijom bolesti ili bez odgovora dok su na BTKi terapiji, uključujući i to ako se loše terapijska adherenca smatra mogućim uzrokom. BTK i PLCG2 mutacioni status sam po sebi nije indikacija za promenu terapije u odsustvu progresije bolesti. Alternativni kovalentni BTKi (akalabrutinib, ibrutinib ili zanubrutinib) može se razmotriti za intoleranciju u odsustvu progresije bolesti.

^t Razmotriti mogućnost histološke transformacije kod pacijenata sa progresivnom bolešću. Preporučuje se biopsija da bi se potvrdila histološka transformacija.

^u Kod pacijenata sa bolešću koja reaguje na terapiju: Nastaviti sa istim BTKi do progresije i/ili intolerancije. Ako se leči tretmanom sa fiksnim trajanjem na bazi venetoklaksa, pratiti do relapsa sa indikacijama za ponovno lečenje. U vreme progresije bolesti, preći na sledeću terapiju što je pre moguće. Interval bez terapije treba da bude što kraći. Bezbedno je preklapati se sa venetoklaksom dok traje BTKi terapija.

NCCN vodič - verzija 3.2024
Hronična limfocitna leukemija / Sitnoćelijski limfocitni limfom (HLL/SLL)

HLL/SLL SA DEL(17p)/TP53 MUTACIJOM



^s Testiranje na BTK i PLCG2 mutacije može biti korisno kod pacijenata sa progresijom bolesti ili bez odgovora dok su na BTKi terapiji, uključujući i to ako se loše terapijska aderenza smatra mogućim uzrokom. BTK i PLCG2 mutacioni status sam po sebi nije indikacija za promenu terapije u odsustvu progresije bolesti. Alternativni kovalentni BTKi (akalabrutinib, ibrutinib ili zanubrutinib) može se razmotriti za intoleranciju u odsustvu progresije bolesti.

^t Razmotriti mogućnost histološke transformacije kod pacijenata sa progresivnom bolešću. Preporučuje se biopsija da bi se potvrdila histološka transformacija.

^u Kod pacijenata sa bolešću koja reaguje na terapiju: Nastaviti sa istim BTKi do progresije i/ili intolerancije. Ako se leči tretmanom sa fiksnim trajanjem na bazi venetoklaksa, pratiti do relapsa sa indikacijama za ponovno lečenje. U vreme progresije bolesti, preći na sledeću terapiju što je pre moguće. Interval bez terapije treba da bude što kraći. Bezbedno je preklapati se sa venetoklaksom dok traje BTKi terapija.

^v Kod pacijenata bez intolerancije, ibrutinib se može nastaviti do progresije bolesti uz poštovanje preporučenih smernica za modifikaciju doze po potrebi

PROGNOSTIČKE INFORMACIJE ZA HLL/SL^a

Metod detekcije	Prognostička varijabla	Kategorija rizika
Interfazna citogenetika (FISH) ^b	del(17p)	Nepovoljan
	del(11q)	Nepovoljan
	+12	Srednji
	Normal	Srednji
	del(13q) (kao jedina abnormalnost)	Povoljan
DNK sekvencioniranje ^c	TP53	Wild-type: Povoljan Mutiran: Nepovoljan
	IGHV	>2% mutacija: Povoljan ≤2% mutacija: Nepovoljan
CpG-stimulisani metafazni kariotip	CK ^d	Nepovoljan
	(≥3 nepovezane klonalne hromozomske abnormalnosti u više od jedne ćelije na kariotipu)	

^a Ova tabela pruža korisne prognostičke informacije za preživljavanje i vreme do progresije kod pacijenata koji su primali tretman zasnovan na CIT-u. Značaj ovih prognostičkih varijabli kod pacijenata lečenih ciljanom terapijom nije dobro definisan.

^b Formalna istraživanja koja identifikuju procenat abnormalnih ćelija koje je identifikovao FISH su u toku, iako izgleda da na populaciji manjoj od 10% nije nađen klinički uticaj kao što je navedeno u tabeli. Prisustvo del(11q) i/ili del(17p) povezano je sa kratkim preživljavanjem bez progresije (PFS) sa hemoterapijom i CIT pristupima.

^c IGHV rearanžmani koji uključuju VH3-21 imaju lošu prognozu čak i ako su mutirani. Mutacioni status TP53 takođe pruža dodatne prognostičke informacije za FISH.

^d CK je zasnovan na rezultatima metafazne kariotipizacije CpG-stimuliranih HLL ćelija.

HLL SISTEM KLASIFIKACIJE STADIJUMA

Rai sistem^a

Stadijum	Opis	Modifikovan status rizika
0	Limfocitoza, limfociti u krvi >5 x 10 ⁹ /L klonalnih B ćelija i/ili >40% limfocita u koštanoj srži	Nizak
I	Stadijum 0 sa uvećanim lim.čvor.	Srednji
II	Stadijum 0–I sa splenomegalijom, hepatomegalijom, ili oboje	Srednji
III ^c	Stadijum 0–II sa hemoglobinom <11.0 g/dL ili hematokrit <33%	Visok
IV ^c	Stadijum 0–III sa tromb. <100,000/mm ³	Visok

Binet sistem^b

Stadijum	Opis
A	Hemoglobin ≥ 10 g/dL i trombociti $\geq 100,000/\text{mm}^3$ i < 3 uvećane oblasti
B	Hemoglobin ≥ 10 g/dL i trombociti $\geq 100,000/\text{mm}^3$ i ≥ 3 uvećane oblasti
C ^c	Hemoglobin < 10 g/dL i/ili trombociti $< 100,000/\text{mm}^3$ i bilo koji broj uvećanih oblasti

^a Ovo istraživanje je prvobitno objavljeno u *Blood*. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-234. © The American Society of Hematology.

^b Od: Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-206.

^c Imunski posredovane citopenije nisu osnova za ove definicije stadijuma.

HLL SISTEM KLASIFIKACIJE STADIJUMA

Lugano modifikacija Ann Arbor klasifikacije stadijuma^d (za primarne nodalne limfome)

<u>Stadijum^e</u>	<u>Zahvaćenost^g</u>	<u>Ekstranodalni (E) status</u>
Ograničeno		
Stadijum I	Jedan čvor ili grupa susednih čvorova	Jedna ekstranodalna lezija bez zahvatanja čvorova
Stadijum II	Dve ili više grupe čvorova na istoj strani dijafragme	Stadijum I ili II sa širenjem na čvorove i sa limitiranim ekstranodalnim zahvatanjem
Stad. II bulky ^f	II kao prethodno sa “bulky” bolesti	Nije primenjivo
Uznapredovalo		
Stadijum III	Čvorovi sa obe strane dijafragme	Nije primenjivo
	Čvorovi iznad dijafragme sa zahvatanjem slezine	
Stadijum IV	Dodatno nesusedno ekstralimfatično zahvatanje	Nije primenjivo

^d Raširenost bolesti se određuje pomoću FDG-PET/CT za avidne limfome, te pomoću CT za one neavidne histologije.

^e Kategorizacija A naspram B je uklonjena iz Lugano modifikacije Ann Arbor sistema za određivanje stadijuma bolesti.

^f Histološkim pregledom i brojnim prognostičkim faktorima moguće je odrediti treba li se stadijum II "bulky" lečiti kao ograničena ili uznapredovala bolest.

^g Napomena: Krajnici, Valdejerov prsten i slezina se smatraju limfnim nodalnim tkivom.

SUPPORTIVNA TERAPIJA ZA PACIJENTE SA HLL/SLL

Anti-infektivna profilaksa

- Preporučuje se tokom lečenja i nakon toga (ako se toleriše) za pacijente koji primaju PI3K inhibitore, CIT na bazi purina ili bendamustina i/ili alemtuzumab
 - ▶ Profilaksa herpes virusa sa aciklovirom ili ekvivalentom
 - ▶ Profilaksa Pneumocistis jiroveci (PJP) pneumonije sa sulfametoksazolom/trimetoprimom ili ekvivalentom
- Razmotriti profilaksu PJP i varičela zoster virusa (VZV) kod pacijenata sa povećanim rizikom od oportunističke infekcije i koji primaju BTKi terapiju. Pratiti gljivične infekcije.
- Pratiti krvnu sliku i razmotriti fluorokinolonsku i/ili gljivičnu profilaksu za neutropeniju izazvanu venetoklaksom.
- Pacijentima sa visokim rizikom preporučuje se profilaksa i praćenje virusa hepatitisa B (HBV) i citomegalovirusa (CMV). Pogledajte: Lečenje i virusna reaktivacija u nastavku.

Lečenje i virusna reaktivacija

HBV:

- Testiranje na hepatitis B površinski antigen (HBsAg) i antitelo na jezgro virusa hepatitisa B (HBcAb) za sve pacijente koji primaju terapiju
 - ▶ Kvantitativno opterećenje virusom hepatitisa B pomoću kvantitativne RT-PCR (kPCR) i površinskih antitela samo ako je jedan od skrining testova pozitivan
- Pacijenti koji primaju intravenski imunoglobulin (IVIG) mogu biti HBcAb-pozitivni kao posledica IVIG terapije.
- Profilaktička antivirusna terapija entekavirom se preporučuje za sve pacijente koji su HBsAg-pozitivni i koji se leče. Ako postoji aktivna bolest (qPCR+), smatra se lečenjem/lečenjem, a ne profilaktičkom terapijom. U slučajevima pozitivnosti na HBcAb, poželjna je profilaktička antivirusna terapija; međutim, ako istovremeno postoji visok nivo površinskog antitela na hepatitis B, ovi pacijenti mogu biti praćeni serijskim hepatitis B virusnim opterećenjem.
 - ▶ Entekavir je najpoželjniji. Izbegavajte lamivudin zbog rizika od razvoja rezistencije.
 - ▶ Drugi antivirusni lekovi, uključujući adefovir, telbivudin i tenofovir, su dokazano aktivni i prihvatljive su alternative.
 - ▶ Pratiti virusno opterećenje hepatitisa B pomoću kPCR mesečno tokom lečenja, a nakon toga svaka 3 meseca.
 - ◊ Ako se virusno opterećenje uporno ne može detektovati, lečenje se smatra profilaktičkim.

- ◊ Ako se virusno opterećenje ne smanji ili kPCR koji se prethodno nije mogao detektovati postane pozitivan, konsultujte se sa hepatologom.

- ▶ Održavajte profilaksu do 12 meseci nakon završetka onkološkog lečenja.

- ◊ Konsultujte se sa hepatologom o trajanju terapije kod pacijenata sa aktivnim HBV.

Virus hepatitisa C (HCV):

- Dokazi iz velikih epidemioloških studija, istraživanja molekularne biologije i kliničkih opservacija podržavaju povezanost HCV-a i B-ćelijskog ne-Hodgkinovog limfoma (NHL). Antivirusni agensi direktnog delovanja (DAA) za hronične nosioce HCV sa genotipom 1 pokazali su visoku stopu dugotrajnih odgovora.
 - ▶ Low-grade B-ćelijski NHL
 - ◊ Prema Američkom udruženju za proučavanje bolesti jetre, kombinovanu terapiju sa DAA treba razmotriti kod asimptomatskih pacijenata sa HCV genotip 1 jer ova terapija može dovesti do regresije limfoma.

Reaktivacija CMV kod pacijenata sa prethodnom CMV infekcijom (seropozitivna):

- Kliničari moraju biti svesni visokog rizika od reaktivacije CMV kod pacijenata koji primaju inhibitore fosfoinozimid 3-kinaze (PI3K) ili alemtuzumab. Trenutne preporuke za odgovarajući skrining su kontroverzne. CMV viremiju treba meriti PCR-om najmanje svake 4 nedelje. Neki kliničari koriste ganciklovir (oralni ili IV) preventivno ako je prisutna viremija; drugi koriste ganciklovir samo ako raste virusno opterećenje. Možda će biti potrebna konsultacija sa stručnjakom za zarazne bolesti.

John Cunningham (JC) virus:

- Moguće je javljanje Progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane sa JC virusom kod pacijenata koji se leče.

Sindrom tumorske lize (TLS)

- Laboratorijski znaci TLS-a:
 - ▶ Visok kalijum
 - ▶ Visoka mokraćna kiselina
 - ▶ Visok fosfor
 - ▶ Nizak kalcijum
 - ▶ Visok LDH
- Simptomi TLS-a:
 - ▶ Mučnina i povraćanje, kratak dah, nepravilan rad srca, zamućenje urina, letargija i/ili nelagodnost u zglobovima
- TLS karakteristike
 - ▶ Razmotriti TLS profilaksu za pacijente sa sledećim faktorima rizika:
 - ◊ Pacijenti koji primaju venetoklaks, CIT, lenalidomid i obinutuzumab
 - ◊ Progresivna bolest nakon terapije inhibitorima malim molekulima
 - ◊ Krupni limfni čvorovi
 - ◊ Spontani TLS
 - ◊ Povišen broj belih krvnih zrnaca
 - ◊ Prethodno postojeći povišeni nivo mokraćne kiseline
 - ◊ Bolest bubrega ili zahvaćenost bubrega tumorom
- Lečenje TLS-a:
 - ▶ TLS-om se najbolje leči ako se očekuje i ako se lečenje započne pre hemoterapije.
 - ▶ Centralni deo lečenja uključuje:

- ◊ Rigorozna hidratacija
- ◊ Lečenje hiperurikemije
- ◊ Često praćenje elektrolita i agresivna korekcija (esencijalno)
 - ▶ Prva linija i ponovno lečenje hiperurikemije
 - ◊ Ispitivanje glukozo-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD) je neophodno pre upotrebe rasburikaze. Rasburikaza je kontraindikovana kod pacijenata koji u anamnezi imaju G6PD poremećaj. Kod ovih pacijenata, rasburikazu treba zameniti alopurinolom.
 - ◊ Bolest niskog rizika:
Alopurinol ili febuksostat počevši od 2-3 dana pre CIT i nastaviti 10-14 dana
 - ◊ Bolest srednjeg rizika (Stadijum I/II i LDH <2X ULN):
Alopurinol ili febuksostat
ILI
Rasburikaza kod bubrežna disfunkcija i ako su mokraćna kiselina, kalijum, i/ili fosfat povišeni
 - ◊ Bolest visokog rizika (Stadijum III/IV i/ili LDH $\geq 2 \times$ ULN):
Rasburikaza
 - ▶ Rasburikaza (Obično su efikasne doze od 3–6 mg. Jedna doza rasburikaze je često adekvatna. Ponovno doziranje treba da bude individualizovano) je indikovana za pacijente sa bilo kojim od sledećih faktora rizika:
 - ◊ Hitna potreba za iniciranjem terapije kod pacijenta sa “bulky” bolešću
 - ◊ Situacije u kojima adekvatna hidratacija može biti teška ili nemoguća
 - ◊ Akutna bubrežna insuficijencija
 - ▶ Ako se TLS ne leči, njeno napredovanje može izazvati akutno otkazivanje bubrega, srčane aritmije, konvulzije, gubitak kontrole mišića i smrt.

Autoimune citopenije

- Autoimuna hemolitička anemija (AIHA): Dijagnoza sa brojem retikulocita, haptoglobinom i direktnim antiglobulinskim testom (Coombs).
 - ▶ AIHA koja se razvija u uslovima lečenja fludarabinom: Zaustavite, lečite i izbegavajte naknadni fludarabin.
- Imunološka trombocitopenična purpura (ITP): Procena koštane srži zbog niskog broja trombocita.
- Čista aplazija crvenih krvnih zrnaca (PRCA): Razmotrite analizu koštane srži i testiranje na parvovirus B19, virus herpesa i efekte lekova.
- Lečenje: kortikosteroidi, rituksimab, IVIG, ciklosporin A, splenektomija, eltrombopag ili romiplostim (ITP), ili terapija zasnovana na BTKi za steroid-refraktornu ili rekurentnu AIHA.

Podrška pomoću derivata krvi

- Transfuziju u skladu sa institucionalnim ili objavljenim standardima.
- Ozračiti sve krvne proizvode da bi izbegli graft-versus-host disease (GVHD).

Skrining kancera

- Pacijenti sa HLL/SLL imaju veći rizik od razvoja sekundarnih karcinoma, uključujući melanom i nemelanomski karcinom kože
- Faktori rizika za karcinom kože uključuju nemogućnost tamnjenja kože, svetlu kožu koja lako izgori na suncu i istoriju intenzivnog izlaganja suncu u mladosti. Preporučuje se godišnji dermatološki skrining kože.

- Standardne smernice za skrining treba pažljivo pratiti za karcinom dojke, grlića materice, debelog creva i prostate.

Retke komplikacije mAb terapije

- Mogu se javiti retke komplikacije kao što su mukokutane reakcije uključujući paraneoplastični pemfigus, Stevens-Johnsonov sindrom, lihenoidni dermatitis, vezikulobulozni dermatitis i toksična epidermalna nekroliza. Za lečenje ovih komplikacija preporučuje se konsultacija sa dermatologom. Ne preporučuje se ponovna terapija sa istim mAb u takvim okolnostima. Nije jasno da li ponovna terapija sa alternativnim anti-CD20 mAb predstavlja isti rizik od recidiva. Alternativni anti-CD20 mAb može se koristiti za pacijente sa netolerancijom (uključujući one koji imaju teške reakcije preosetljivosti koje zahtevaju prekid izabranog anti-CD20 mAb).

Rituksimab - brza infuzija i potkožna primena

- Ako tokom prethodnog ciklusa rituksimaba nije bilo ozbiljnih reakcija na infuziju, može se koristiti brza infuzija u trajanju od 90 minuta.
- Injekcija za subkutanu primenu rituksimaba i hijaluronidaze može se koristiti kod pacijenata koji su primili najmanje jednu punu dozu rituksimaba intravenskim putem.

Ponavljajuće sinopulmonalne infekcije (zahtevaju IV antibiotike ili hospitalizaciju)

- Antimikrobni lekovi prema potrebi
- Proceniti serumski IgG, ako je <500 mg/dL
 - ▶ Započnite mesečno IVIG 0,3–0,5 g/kg ili supkutani imunoglobulin (SCIG) koji se daje nedeljno u odgovarajuće prilagođenim ekvivalentnim dozama
 - ▶ Podesite dozu/interval da biste održali najniži nivo od približno 500 mg/dL

Tromboprofilaksa

- Preporučuje se za prevenciju tromboembolijskih događaja kod pacijenata koji primaju lenalidomid:
 - ▶ Aspirin 81 mg PO dnevno ako su trombociti iznad $50 \times 10^{12} /L$
 - ▶ Pacijentima koji već uzimaju antikoagulanse, kao što je varfarin, nije potreban aspirin
- Imajte na umu da se gore navedeno može razlikovati od NCCN smernica za vensku tromboembolijsku bolest povezanu sa rakom u kojoj se preporuke za lenalidomid odnose samo na pacijente sa multiplim mijelomom

Tumorske upalne reakcije

- Pacijentima koji primaju lenalidomid preporučuje se lečenje tumorskih upalnih reakcija
- Bolno povećanje limfnih čvorova ili povećanje limfnih čvorova sa dokazima lokalne upale, koje se javlja na početku lečenja; takođe može biti povezano sa povećanjem slezine, blago povišenom temperaturom i/ili osipom
- Lečenje:
 - ▶ Steroidi (npr. prednizon 25-50 mg PO dnevno tokom 5-10 dana)
 - ▶ Antihistaminici za osip i svrab
- Profilaksa:
 - ▶ Razmotriti kod pacijenata sa velikim limfnim čvorovima (>5 cm)

- ▶ Steroidi (npr. prednizon 20 mg PO dnevno tokom 5-7 dana, nakon čega sledi brzo smanjenje tokom 5-7 dana)

Rizik od krvarenja i hemoragije sa BTKi

- Povećan rizik od krvarenja i modrica sa kovalentnim i nekovalentnim BTKi. Ne davati 3 dana pre i posle manjeg hirurškog zahvata i 7 dana pre i posle većeg hirurškog zahvata.
- Razmotriti korist i rizik kod pacijenata kojima je potrebna antitrombocitna ili antikoagulantna terapija; ne preporučuje se istovremena upotreba ≥ 3 agensa protiv trombocita (npr. BTKi, aspirin ili drugi anti-trombocitni lekovi, direktni oralni antikoagulansi).
- Trombocitopeniju (trombociti $<100.000/\mu\text{L}$) i povećan rizik od krvarenja takođe treba uzeti u obzir.

Vakcinacija

- Izbegavajti sve žive vakcine
- Godišnja vakcina protiv gripa^c (živu atenuiranu vakcinu protiv gripa treba izbegavati)
- Pneumokokna vakcina: videti CDC smernice za vakcinaciju protiv pneumokoka
- Zoster vakcina rekombinantna, adjuvantna za sve pacijente lečene sa BTKi
- Vakcinacija protiv COVID-19 se preporučuje za sve pacijente sa HLL/SLL. Pogledajte kliničke i profesionalne resurse CDC vakcinacije protiv COVID-19
 - ▶ Rani podaci sugerišu da stopa zaštitnog odgovora na vakcinaciju protiv COVID-19 može biti niža kod pacijenata sa HLL/SLL, bez obzira na status lečenja HLL/SLL. Stoga, pacijenti sa HLL/SLL koji su vakcinisani treba da se pridržavaju preporučenih mera predostrožnosti za nevakcinisane pojedince, kao što su nošenje maski, socijalno distanciranje i temeljna higijena ruku, dok ne budu dostupni dodatni podaci za dodatno razjašnjenje njihovog rizika.
 - ▶ Korelacija, ako postoji, između titra antitela protiv spike proteina i zaštitnog imuniteta u ovoj populaciji nije utvrđena, a trajanje bilo kakve zaštite je nepoznato. Stoga se ne mogu dati preporuke u vezi sa testiranjem na antitela ili akcijama na osnovu rezultata testa na antitela. Štaviše, nisu dostupni testovi za procenu ćelijskog imuniteta nakon vakcinacije protiv COVID-19.
 - ▶ Određeni antivirusni tretmani za COVID-19 (npr. nirmatrelvir/ritonavir) imaju značajne interakcije sa CIP3A supstratima kao što su BTKi i venetoklaks. Stoga ove terapije usmerene na HLL treba suspendovati dok pacijent prima takav antivirusni tretman.

^c Kod pacijenata koji su primali rituksimab, oporavak B-ćelija se javlja za otprilike 9 meseci. Pre oporavka B-ćelija, pacijenti generalno ne reaguju na vakcinu protiv gripa i ako se daju ne treba ih smatrati vakcinisanim.

PREDLOŽENI REŽIMI LEČENJA^{a,b,c,d}
HLL/SLL bez del(17p)/TP53 mutacije
(abecedno po kategorijama)

TERAPIJA PRVE LINIJE ^e		
<u>Preferirani režimi</u>	<u>Ostali preporučeni režimi</u>	<u>Korisno u određenim okolnostima</u>
• Acalabrutinib^{f,g,*} ± obinutuzumab (kategorija 1) • Venetoklaks^{f,h} + obinutuzumab (kategorija 1) • Zanubrutinib^{f,g,*} (kategorija 1)	• Ibrutinib^{f,g,i,*} (kategorija 1) • Ibrutinib^{f,g,*} + obinutuzumab (kategorija 2B) • Ibrutinib^{f,g,*} + rituksimab^j (kateg. 2B) • Ibrutinib^{f,g,*} + venetoklaks^{f,h} (kateg. 2B)	• Razmotriti za IGHV-mutirane HLL pacijenti starosti <65 god. bez značajnih komorbiditeta ▶ FCR (fludarabine, ciklofosamid, rituksimab)^{k,l} - Razmotriti kada BTKi i venetoklaks nisu dostupni ili su kontraindikov. ili je potrebno hitno umanjenje bolesti ▶ Bendamustin^m + anti-CD20 mAb^{n,o} ▶ Obinutuzumab ± hlorambucil^p ▶ Visoka doza metilprednizolona (HDMP) + anti-CD20 mAbⁿ (kategorija 2B; kategorija 3 za pacijente <65 god bez značajnih komorbiditeta)

* Kovalentni (ireverzibilni) BTKi

PREDLOŽENI REŽIMI LEČENJA^{a,b,c,d}
HLL/SLL bez del(17p)/TP53 mutacije

TERAPIJA DRUGE ILI TREĆE LINIJE ^e		
<u>Preferirani režimi</u>	<u>Ostali preporučeni režimi</u>	<u>Korisno u određenim okolnostima</u>
• Acalabrutinib^{f,g,q,*} (kategorija 1) • Venetoklaks^{f,h} + rituksimab (k. 1) • Zanubrutinib^{f,g,q,*} (kategorija 1)	• Ibrutinib^{f,g,i,*} (kategorija 1) • Venetoklaks^{f,h} • Ibrutinib^{f,g,*} + venetoklaks^{f,h} (kategorija 2B)	• Kod relapsa nakon perioda remisije (ako je prethodno korišćen) ▶ Venetoklaks^{f,h} ± anti-CD20 mAb (venetoklaks + obinutuzumab preferirano) • Resistencija ili intolerancija na prethodnu kovalentnu BTKi terapiju ▶ Pirtobrutinib^{f,**}

**TERAPIJA ZA RELAPSNU ILI REFRAKTORNU BOLEST NAKON
PRETHODNIH REŽIMA BAZIRANIH NA BTKi I VENETOKLAKS-u^e**

Ostali preporučeni režimi (abecedno po kategoriji)

- Himerni antigenski receptor (CAR) T-ćelijska terapija
 - ⇒ Lizokaptagen maraleucel (CD19-usmeren)^f
- Inhibitori malih molekula^f
 - ⇒ Duvelisib
 - ⇒ Idelalisib^s ± rituksimab
 - ⇒ Pirtobrutinib^{**} (ako nije prethodno administriran)
 - ⇒ Ibrutinib^{g,*} + venetoklaks^h (kategorija 2B)
- FCR^{j,l}
- Lenalidomide^t ± rituksimab
- Obinutuzumab
- Bendamustin^m + rituksimab^o (kategorija 2B za pacijente ≥65 god. ili pacijente <65 god. sa značajnim komorbiditetima)
- HDMP + anti-CD20 mAbn (kategorija 2B)

* Kovalentni (ireverzibilni) BTKi

** Nekovalentni (reverzibilni) BTKi

**PREDLOŽENI REŽIMI LEČENJA
HLL/SLL sa del(17p)/TP53 mutacijom
(abecedno po kategorijama)**

CIT se ne preporučuje jer je del(17p)/TP53 mutacija povezana sa lošim terapijskim odgovorima.

TERAPIJA PRVE LINIJE ^e		
<u>Preferirani režimi</u>	<u>Ostali preporučeni režimi</u>	<u>Korisno u određenim okolnostima</u>
Acalabrutinib ^{f,g,*} ± obinutuzumab • Venetoklaks ^{f,h} + obinutuzumab • Zanubrutinib ^{f,g,*}	• Ibrutinib ^{f,g,i,*} • Ibrutinib ^{f,g,*} + venetoklaks ^{f,h} (kateg. 2)	• Razmotriti kada BTKi i venetoklaks nisu dostupni ili su kontraindikov. ili je potrebno hitno umanjeње bolesti ▶ HDMP + anti-CD20 mAb ⁿ ▶ Obinutuzumab

TERAPIJA DRUGE ILI TREĆE LINIJE ^e		
<u>Preferirani režimi</u>	<u>Ostali preporučeni režimi</u>	<u>Korisno u određenim okolnostima</u>
• Acalabrutinib ^{f,g,q,*} (kateg. 1) Venetoklaks ^{f,h} + rituksimab (k. 1) • Venetoklaks ^{f,h} • Zanubrutinib ^{f,g,q,*} (kat. 1)	• Ibrutinib ^{f,g,i,*} (kategorija 1) • Ibrutinib ^{f,g,*} + venetoklaks ^{f,h} (kat. 2B)	• Kod relapsa nakon perioda remisije (ako je prethodno korišćen) ▶ Venetoklaks ^{f,h} ± anti-CD20 mAb (venetoklaks + obinutuzumab preferirano) • Resistencija ili intolerancija na prethodnu kovalentnu BTKi terapiju ▶ Pirtobrutinib ^{t,**}

TERAPIJA ZA RELAPSNU ILI REFRAKTORNU BOLEST NAKON PRETHODNIH REŽIMA BAZIRANIH NA BTKI I VENETOKLAKS-u ^e	
Ostali preporučeni režimi	
• CAR T-ćelijska terapija	⇒ Lizokaptagen maraleucel (CD19-usmeren) ^f
• Inhibitori malih molekula ^f (abecedno po kategoriji)	⇒ Duvelisib
	⇒ Idelalisib ^g ± rituksimab
	⇒ Pirtobrutinib ^{**} (ako nije prethodno administriran)
	⇒ Ibrutinib ^{g**} + venetoklaks ^h (kategorija 2B)
• Alemtuzumab ^u ± rituksimab	
• HDMP + anti-CD20 mAbn	
• Lenalidomid ^t ± rituksimab	

PREDLOŽENI REŽIMI LEČENJA FUSNOTE

^a Pogledajte reference za režime na CSLL-D 5 od 6 i CSLL-D 6 od 6.

^b Podrška za pacijente sa HLL/SLL (CSLL-C).

^c Injekcija rituksimaba i hijaluronidaze za subkutanu upotrebu mogu se koristiti kod pacijenata koji su primili najmanje jednu punu dozu rituksimaba intravenskim putem.

^d Ponovno davanje istog mAb se ne preporučuje kod pacijenata koji imaju retke komplikacije (npr. mukokutane reakcije uključujući paraneoplastični pemfigus, Stevens-Johnsonov sindrom, lihenoidni dermatitis, vezikulobulozni dermatitis i toksičnu epidermalnu nekrolizu). Nije jasno da li ponovno davanje alternativnog anti-CD20 mAbs predstavlja isti rizik od recidiva.

^e Biosimilar koji je odobrila FDA je odgovarajuća zamena za rituksimab.

^f Molimo pogledajte uputstvo za upotrebu za potpune informacije o propisivanju, modifikaciji doze i praćenje neželjenih reakcija: : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.

^g Pre početka davanja kovalentnog BTKi treba razmotriti početnu procenu kardiovaskularnog rizika.

^h [Venetoclax: Recommended TLS Prophylaxis and Monitoring Based on Tumor Burden \(CSLL-F\)](#).

ⁱ Konsenzus panela da se ibrutinib navede pod „drugim preporučenim režimima“ zasniva se na profilu toksičnosti.

^j Preporučuje se samo za pacijente mlađe od 65 godina bez značajnih komorbiditeta.

^k Podaci iz studije HLL10 potvrdili su superiornost FCR u odnosu na bendamustin + rituksimab (BR) kod mlađih pacijenata. Za pacijente >65 godina, ishod je bio sličan za oba režima sa manje mijelosupresije i infekcije za BR. FCR je bio povezan sa poboljšanim PFS (sa PFS platoon nakon 10-godišnjeg praćenja) kod pacijenata sa mutiranim IGHV bez del (17p)/TP53 mutacije (Thompson P, et al. Blood 2016; 127:303-309).

^l AIHA ne bi trebalo da isključi upotrebu kombinovane terapije koja sadrži fludarabin; međutim, pacijente treba pažljivo posmatrati i izbegavati fludarabin kada se sumnja na AIHA povezanu sa fludarabinom.

^m Za pacijente stare ≥65 godina ili pacijente starosti <65 godina sa značajnim komorbiditetima (CrCl <70 mL/min) doza je 70 mg/m² u ciklusu 1 sa eskalacijom do 90 mg/m² ako se toleriše.

ⁿ Anti-CD20 mAbs uključuju: rituksimab ili obinutuzumab.

° Ne preporučuje se za pacijente oslabljenog zdravstvenog stanja.

° Preporučuje se samo za pacijente stare ≥ 65 godina ili pacijente mlađe od 65 godina sa značajnim komorbiditetima (klirens kreatinina [CrCl] < 70 mL/min).

° Akalabrutinib ili zanubrutinib se nisu pokazali efikasnim za HLL otpornu na ibrutinib sa mutacijama BTK C481S. Pacijenti sa intolerancijom na ibrutinib su bili uspešno lečen akalabrutinibom ili zanubrutinibom bez ponavljanja simptoma.

° Pogledajte uputstvo za pakovanje za potpune informacije o propisivanju, modifikaciji doze i praćenju neželjenih reakcija: <https://www.fda.gov/media/145711/download>. Takođe pogledajte Toksičnosti povezane sa CAR T-ćelijama u [NCCN smernicama za upravljanje toksičnostima povezanih sa imunoterapijom](#) za upravljanje sindromom oslobađanja citokina (CRS) i upravljanje neurološkom toksičnošću.

° Indikovano za pacijente za koje bi se monoterapija rituksimabom smatrala prikladnom zbog prisustva drugih komorbiditeta (smanjena bubrežna funkcija merena CrCl < 60 mL/min, ili NCI CTCAE stepen ≥ 3 neutropenije ili stepen ≥ 3 trombocitopenija kao rezultat mijelotoksičnih efekata prethodne terapije citotoksičnim agensima).

° Lenalidomid se može davati kroz kontinuirano ili povremeno doziranje za pacijente sa HLL. Faktori rasta i/ili prilagođavanje doze mogu biti potrebni za rešavanje citopenije, bez potrebe za zaustavljanjem lečenja. Videti Andritsos L, et al. J Clin Oncol 2008;26:2519-2525; Vendtner C, et al. Leuk Lymphoma 2016.

° Iako alemtuzumab više nije komercijalno dostupan za HLL, može se nabaviti za kliničku upotrebu. Alemtuzumab je manje efikasan za "bulky" (> 5 cm) limfadenopatiju; pratiti reaktivaciju CMV. Videti Tretman i virusna reaktivacija (CSLL-C 1 od 4).