



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت درمان

راهنمای بالینی

تشخیص و درمان

Diffuse Large B-cell Lymphoma

در ایران

ویرایش نخست

مهرماه ۹۹

تنظیم و تدوین:

- دکتر قاسم جان بابایی
- دکتر مهدی شادنوش
- دکتر جمشید کرمانچی
- دکتر نسرين بیات
- دکتر فرهاد شاهی
- دکتر فرزانه اشرفی
- دکتر فرشید فرداد
- دکتر لیلا مودب شعار
- دکتر زینب آبیاری
- دکتر صالح صندوقداران
- زهرا سعیدی
- مهندس مصطفی خوش آبی

سایر همکاران (به ترتیب حروف الفبا):

- | | |
|-------------------------|------------------------|
| دکتر نژیسه انصاری نژاد | دکتر شراره سیفی |
| دکتر علی آرش انوشیروانی | دکتر علی شهریاری احمدی |
| دکتر علیرضا باری | دکتر پدرام فدوی |
| دکتر نسترن خداکریم | دکتر حسین فودازی |
| دکتر سروش راد | دکتر مجتبی قدیانی |
| دکتر احمد رضازاده مافی | دکتر حسین کامران زاده |
| دکتر کامران رودینی | دکتر فرید کوثری |
| دکتر علی زارع مهرجردی | دکتر ولی الله مهرزاد |
| دکتر سینا سالاری | |

تحت نظارت فنی:

گروه تدوین استاندارد و راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

دکتر عبدالخالق کشاورزی و دکتر مریم خیری

کلیات

- **گروه هدف راهنمای بالینی:** گروه هدف این راهنما، پزشک عمومی، فوق تخصص خون و سرطان بالغین، متخصص رادیوتراپی (رادیوانکولوژی)، متخصص پاتولوژی، متخصص رادیولوژی، متخصص ENT، متخصص جراحی عمومی و متخصص پزشکی هسته ای در بخش های دولتی و غیردولتی (عمومی، خصوصی، خیریه و ...) می باشد.
- **پیشینه:** Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) شایعترین نوع لنفوم غیرهوچکین است. سالانه حدود ۳۰۰۰ مورد جدید لنفوم سلول بزرگ در ایران تشخیص داده می شود که حدود یک چهارم موارد آن DLBCL است. این بیماری یازدهمین علت مرگ ناشی از سرطان در ایران است.
- **حقوق بیمار و خانواده:** در هر مرحله از خدمات تشخیصی و درمانی، لازم است ارائه دهندگان خدمت در خصوص سودمندی و زیان مندی خدمات، توضیحات لازم را به بیمار و خانواده وی ارائه دهند.

راهنمای بالینی تشخیص و درمان DLBCL در قسمت های زیر ارائه می شود:

- تعاریف
- تشخیص
- مرحله بندی
- درمان
- ارزیابی پاسخ به درمان
- پیگیری پس از خاتمه درمان
- تشخیص و درمان موارد عود بیماری

تعاریف

- **توصیه می شود:** مواردی که بر اساس شواهد علمی و اجماع نظرات خبرگان، انجام یا عدم انجام مداخله یا اقدامی الزام آور است.
- **بنا به صلاحدید پزشک (تیم چند تخصصی) توصیه می شود:** مواردی که بر اساس شواهد علمی و اجماع نظرات خبرگان، انجام یا عدم انجام مداخله یا اقدامی الزام آور است اما به دلیل شرایط خاص هر بیمار یا تومور یا در دسترس بودن امکانات، قابل تعمیم به همه شرایط نیست. بنابراین با وجود توصیه راهنمای بالینی، نظر پزشک یا تیم چند تخصصی بر اساس شرایط می تواند در انجام یا عدم انجام آن لحاظ شود.
- **پیشنهاد می شود:** مواردی که بر اساس شواهد علمی و اجماع نظرات خبرگان انجام یا عدم انجام مداخله یا اقدامی الزام آور نیست، اما پیشنهاد می شود.
- **بنا به صلاحدید پزشک (تیم چند تخصصی) پیشنهاد می شود:** مواردی که بر اساس شواهد علمی و اجماع نظرات خبرگان، انجام یا عدم انجام مداخله یا اقدامی پیشنهاد می شود اما به دلیل شرایط خاص هر بیمار یا تومور یا در دسترس بودن امکانات، قابل تعمیم به همه شرایط نیست. بنابراین با وجود پیشنهاد راهنمای بالینی، نظر پزشک یا تیم چند تخصصی بر اساس شرایط می تواند در انجام یا عدم انجام آن لحاظ شود.
- **توصیه نمی شود:** مواردی که بر اساس شواهد علمی و اجماع نظرات خبرگان، انجام یا عدم انجام مداخله یا اقدامی ممنوع است.

تشخیص و ارزیابی لنفوم DLBCL

- روش ارجح برای تشخیص لنفوم غدد لنفاوی انجام Excisional biopsy غده لنفاوی درگیر می باشد.
 - روش Core Needle Biopsy (CNB) فقط در مواردی که انجام Excisional biopsy امکان پذیر نباشد یا بسیار پرخطر باشد توصیه می شود.
 - انجام FNA (Fine Needle Biopsy) در هیچ شرایطی به عنوان روش تشخیص بیماری پذیرفته شده نیست.
 - انجام IHC (Immunohistochemistry) برای تشخیص الزامی است. توصیه می شود نوع پانل IHC براساس نوع نمونه و معیارهای بالینی و مورفولوژی، با صلاحدید پاتولوژیست انتخاب شود.
 - پیشنهاد می شود مارکهای IHC جهت تشخیص و طبقه بندی بیماری براساس فهرست زیر (حداکثر تا پانزده مارکر) صورت پذیرد:
- CK, S100, CD45, PLAP, SALL4, CD3, CD5, CD10, CD19, CD79a, PAX5, CD20, BCL2, BCL6, C-MYC, Ki-67, MUM1, Cyclin D1, kappa/lambda, CD30, CD138, ALK1, HHV8, CD30, CD23, CD15
- در صورت عدم تطابق شواهد بالینی و گزارش پاتولوژی با صلاحدید پزشک درمانگر، توصیه به مشاوره پاتولوژی و ارزیابی مجدد نمونه می گردد.
 - در صورت دسترسی به ارزیابی های سیتوژنتیک براساس آخرین توصیه WHO پیشنهاد می شود ارزیابی مولکولی بیماران مبتلا به DLBCL مطابق گایدلاین شناسنامه خدمات ژنتیک انجام پذیرد.
 - در صورت دسترسی به انجام ارزیابی های سیتوژنتیک و بنا به صلاحدید پزشک درمانگر، بخصوص مواردی که بررسی ایمونوفنوتایپ نشان دهنده لنفوم نوع ژرمینال سنتر باشد و MYC همراه با حداقل یکی از موارد BCL2 یا BCL6 مثبت باشد، بررسی MYC, BCL2 و BCL6 به روش FISH توصیه می شود.
 - بعد از اثبات تشخیص لنفوم DLBCL انجام آزمایشات و اقدامات تشخیصی یا حمایتی زیر در همه بیماران توصیه می شود:
- ✓ CBC، تست های بیوشیمی شامل پنل کامل متابولیک، HIVAb، HBsAg، HBcAb، HCVAb، اکوکاردیوگرافی، تست حاملگی در زنانی که در سن باروری قرار دارند و مشاوره حفظ باروری (Fertility)

مرحله بندی

- جهت همه بیماران انجام بیوپسی و آسپیراسیون مغز استخوان توصیه می شود.
- در همه بیماران، تصویربرداری به روش سی تی اسکن با ماده حاجب از نواحی قفسه سینه، شکم و لگن توصیه می شود.
- ارزیابی های پاراکلینیک و یا تصویربرداری های تکمیلی بر اساس علائم و نشانه های بالینی و نظر پزشک معالج توصیه می شوند (مثل روش های تصویر برداری مغزی یا آندوسکوپی فوقانی یا سی تی اسکن گردن یا اسکن استخوان).
- انجام PET/CT-scan جهت مرحله بندی در موارد زیر با نظر پزشک معالج توصیه می شود:
 - ✓ در بیماران مبتلا به مراحل یک و دو غیرحجیم که کاندیدای شیمی درمانی کوتاه مدت به همراه رادیوتراپی موضعی هستند.
 - ✓ در موارد منع استفاده از MRI و CT-Scan با ماده حاجب
- ارزیابی مایع نخاعی با نظر پزشک معالج در موارد زیر توصیه می شود:
 - ✓ در بیمارانی که علائم و یا نشانه های درگیری CNS دارند.
 - ✓ درگیری بیضه
 - ✓ درگیری پستان
 - ✓ درگیری کلیه
 - ✓ درگیری غده فوق کلیوی
 - ✓ درگیری سینوس های پارانازال / اربیت
 - ✓ درگیری اپی دورال
 - ✓ نمره CNS IPI چهار یا بیشتر
 - ✓ بیماران از نوع لنفوم Double Hit

جدول مدل پروگنوستیک برای ارزیابی خطر بیماری CNS

Prognostic Model To Assess The Risk Of CNS Disease		
Age > 60 years	Low risk	0-1
Serum LDH> normal	Intermediate-risk	2-3
Performance status > 1	High risk	4-6 or Kidney or adrenal gland involvement
Stage III or IV		
Extranodal involvement > 1 site		
Kidney or adrenal gland involvement		

راهنمای بالینی تشخیص و درمان DLBCL در ایران

- ارزیابی مایع نخاعی و پروفیلاکسی جهت درگیری سیستم عصبی مرکزی (CNS) با نظر پزشک فوق تخصص خون و سرطان بالغین در موارد زیر پیشنهاد می شود:
 - ✓ بیماران از نوع لنفوم با درجه بالای Double Expressor
 - ✓ درگیری استخوان
 - ✓ درگیری مغزاستخوان
 - ✓ بیماران آلوده به ویروس HIV
- در موارد فوق در صورت منفی بودن ارزیابی CNS، درمان پروفیلاکسی توصیه می شود.
- جهت بررسی CSF بعد از LP انجام سیتولوژی توصیه می شود.
- بررسی CSF به روش فلوسیتومتری در صورت صلاحدید پزشک و در دسترس بودن پیشنهاد می شود.
- در صورت مثبت بودن مایع نخاعی یا وجود علائمی دال بر درگیری CNS توصیه به انجام MRI ستون فقرات و مغز می شود.

○ جدول مرحله بندی (Staging) بیماری

Lugano Modification of Ann Arbor Staging System (For Primary Nodal Lymphoma)		
Stage	Involvement	Extranodal (E) status
Limited		
Stage I	One node or a group of adjacent nodes	Single extranodal lesions without nodal involvement
Stage II	Two or more nodal groups on the same side of the diaphragm	Stage I or II by nodal extent with limited contiguous extranodal involvement
Stage II bulky	II as above with bulky disease	Not applicable
Advanced		
Stage III	Nodes on both sides of the diaphragm Nodes above the diaphragm with spleen involvement	Not applicable
Stage IV	Additional non-contiguous extralymphatic involvement	Not applicable

راهنمای بالینی تشخیص و درمان DLBCL در ایران

○ تعیین International Prognostic Index (IPI)

در همه بیماران توصیه می شود تا قبل از درمان IPI تعیین گردد.

جدول تعیین IPI

INTERNATIONAL PROGOSTIC INDEX		
ALL PATIENTS	INTERNATIONAL INDEX, ALL PATIENTS	
Age > 60 years	Low	0 or 1
Serum LDH> normal	Low-intermediate	2
Performance status 2-4	High-intermediate	3
Stage III or IV	High	4 or 5
Extranodal involvement > 1 site		

راهنمای بالینی تشخیص و درمان DLBCL در ایران

درمان

- طراحی برنامه درمان و اجرای درمان سیستمیک بیماران مبتلا به لنفوم بر عهده پزشک فوق تخصص خون و سرطان بالغین است.
- در موارد اورژانس با نظر پزشک معالج شروع درمان نیاز به تایید پاتولوژی به روش IHC ندارد.

درمان Stage I,II بیماری

- رژیم شیمی درمانی استاندارد، R-CHOP با فواصل ۲۱ روزه است.
- تعریف توده حجیم (Bulky) بر اساس محل توده متفاوت است و بنا بر نظر پزشک معالج بین ۶ تا ۱۰ سانتیمتر تعیین می شود.
- در stage I,II با توده غیر حجیم بر اساس تصمیم پزشک معالج یکی از دو روش زیر توصیه می شود:
 - ✓ سه دوره شیمی درمانی و سپس رادیوتراپی ISRT/IFRT
 - ✓ شش دوره شیمی درمانی با یا بدون انجام رادیوتراپی ISRT/IFRT
- در stage I,II با توده حجیم بعد از اتمام ۶ دوره شیمی درمانی، در صورت پاسخ کامل یا نسبی، رادیوتراپی ISRT/IFRT توصیه می شود.

درمان Stage III,IV بیماری

- رژیم شیمی درمانی استاندارد، ۶ دوره CHOP-21 همراه با ۶ تا ۸ دوره درمان با ریتوکسیماب می باشد.
- رژیم Dose-dense R-CHOP (R-CHOP 14) در این بیماران توصیه نمی شود.
- در stage III,IV در صورت پاسخ کامل در انتهای درمان، در مواردی که توده حجیم یا درگیری استخوان بطور موضعی وجود داشته باشد انجام رادیوتراپی ISRT در آن مکان پیشنهاد می شود.

پروپیلایکسی CNS

- پروپیلایکسی CNS با روش تزریق High dose MTX توصیه می شود. منظور از High dose MTX تزریق سه دوره داروی کورس MTX با دوز ۳,۵ میلی گرم به ازای هر مترمربع از سطح بدن در روز پانزده از سیکل های دوم، چهارم و ششم درمان با رژیم R-CHOP می باشد.
- انجام شیمی درمانی داخل نخاعی (IT) توصیه نمی شود مگر در مواردی که بیمار قادر به تحمل دوز بالای MTX نباشد. منظور از IT انجام ۴ الی ۸ تزریق اینتراتکال سه داروی MTX، سیتارابین و هیدروکورتیزون در سیر درمان می باشد.
- با نظر پزشک معالج و بسته به شرایط بیمار درمان با متوتروکسات تزریقی با دوز بالا برای ۳ نوبت پس از اتمام درمان هر دو هفته یکبار قابل پیشنهاد است.

درمان در موارد خاص

- در بیماران مناسب (Fit) قبل از سن ۸۰ سالگی استفاده از رژیم R-CHOP توصیه می شود.
- در بیماران FIT بعد از ۸۰ سالگی توصیه به استفاده از رژیم Mini CHOP به همراه ریتوکسیماب می شود.
- در صورت محدودیت تجویز آدریامایسین به دلایل قلبی، جایگزینی این دارو با جمسیتابین یا اتوپوزاید توصیه می شود.
- در بیماران ناتوان (Frail) با سطح عملکردی مختل، با صلاحدید پزشک معالج پیشنهاد می شود درمان با یک دوره یک هفته ای پردنیزولون (۶۰ میلی گرم به ازای هر مترمربع از سطح بدن) توام با تزریق یک میلی گرم وین کریستین آغاز گردد. بعد از درمان یک هفته ای بر اساس سطح عملکردی بیمار ادامه درمان با نظر و صلاحدید پزشک معالج ادامه خواهد یافت.
- در بیماران مبتلا به لنفوم double hit یا triple hit رژیم های DA-EPOCH-R یا R-Hyper CVAD در خط اول به جای رژیم شیمی درمانی R-CHOP پیشنهاد می شود.
- در بیماران فوق مشاوره جهت انجام پیوند اتولوگ در اولین رمیشن بیماری پیشنهاد می شود.
- درمان سیستمیک در بیماران مبتلا به لنفوم اولیه بیضه مشابه بیماران Stage III, IV توصیه می شود.
- در بیمارانی که درگیری بیضه دارند انجام رادیوتراپی به کل فضای اسکروتوم پس از تکمیل شیمی درمانی توصیه می شود.
- در بیماران مبتلا به لنفوم اولیه مدیاستن primary mediastinal large cell lymphoma در صورت مناسب بودن سطح عملکردی بیمار و داشتن امکانات کافی، در خط اول درمان، شیمی درمانی با رژیم DA-EPOCH-R توصیه می شود. تصمیم گیری درمان رادیوتراپی بر اساس پاسخ به درمان و PET انتهای درمان تعیین خواهد شد.
- در بیماران فوق در صورتی که در خط اول درمان رژیم R-CHOP به کار رفته باشد در صورت پاسخ به درمان (پاسخ نسبی یا کامل) در انتهای درمان، انجام رادیوتراپی به قفسه سینه توصیه می شود.
- درمان لنفوم معده (DLBCL) مشابه درمان لنفوم نودال با مرحله مشابه توصیه می شود.
- در موارد درگیری ثانویه سیستم اعصاب مغزی از نوع درگیری پارانشیم مغز، درمان سیستمیک با داروی متوترکسات با دوز بالا (سه گرم بر متر مربع سطح بدن یا بیشتر) در روز پانزدهم درمان R-CHOP-21 توصیه می شود.
- در موارد درگیری ثانویه سیستم اعصاب مغزی از نوع درگیری لپتومننژ، تزریق داخل نخاعی متوترکسات و سیتارابین توصیه می شود. استفاده از درمان سیستمیک متوترکسات با دوز بالا همزمان با درمان R-CHOP یا پس از اتمام آن نیز پیشنهاد می شود.
- در مواردی که درگیری حجیم پارانشیم مغز یا نخاع وجود داشته باشد رادیوتراپی برای این نواحی پیشنهاد می شود.
- در مواردی از درگیری ثانویه سیستم اعصاب مرکزی که درمان با دوز بالای متوترکسات یا درمان داخل نخاعی به شکست بیانجامد، رادیوتراپی پیشنهاد می شود.

ارزیابی پاسخ به درمان

- ارزیابی پاسخ به درمان (میان دوره)
- ارزیابی پاسخ به درمان بر اساس معیارهای LUGANO می باشد.

LUGANO RESPONSE CRITERIA FOR NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

PET should be done with contrast-enhanced diagnostic CT and can be done simultaneously or at separate procedures.

Response	Site	PET-CT (Metabolic response)	CT (Radiologic response) ^d
Complete response	Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 1, 2, 3 ^a with or without a residual mass on 5 point scale (5-PS) ^{b,c}	All of the following: Target nodes/nodal masses must regress to ≤ 1.5 cm in longest transverse diameter of a lesion (LDi) No extralymphatic sites of disease
	Non-measured lesion	Not applicable	Absent
	Organ enlargement	Not applicable	Regress to normal
	New Lesions	None	None
	Bone marrow	No evidence of FDG-avid disease in marrow	Normal by morphology; if indeterminatem and flow cytometry IHC negative
Partial response	Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 4 or 5 ^b with reduced uptake compared with baseline. No new progressive lesions. At interim these findings suggest responding disease. At end of treatment these findings may indicate residual disease.	All of the following: $\geq 50\%$ decrease in SPD of up to 6 target measureable nodes and extranodal sites When a lesion is too small to measure on CT, assign 5 mm x 5 mm as the default value. When no longer visible, 0x0 mm For a node >5 mm x 5 mm, but smaller than normal, use actual measurement for calculation
	Non-measured lesion	Not applicable	Absent/normal, regressed, but no increase
	Organ enlargement	Not applicable	Spleen must have regressed by $>50\%$ in length beyond normal
	New Lesions	None	None
	Bone Marrow	Residual uptake higher than update in normal marrow but reduced compared with baseline (diffuse uptake compatible with reactive changes from chemotherapy allowed). If there are persistent focal changes in the marrow in the content of a nodal response, consider further evaluation with biopsy, or an interval scan.	Not applicable

- پس از ۳ تا ۴ دوره شیمی درمانی ارزیابی میان دوره ای پاسخ به درمان به کمک سی تی اسکن توصیه می شود.
- در صورت شک بالینی به پیشرفت بیماری، ارزیابی پاسخ به کمک تصویربرداری در هر زمان در طول درمان توصیه می شود.
- انجام Interim PET CT (میان دوره) در سیر درمان توصیه نمی شود.
- در صورت پاسخ به درمان (پاسخ نسبی یا کامل)، ادامه شیمی درمانی تا پایان دوره طراحی شده توصیه می شود.
- در صورت عدم پاسخ یا پیشرفت بعد از ارزیابی میان دوره ای، توصیه به درمان خط دوم می گردد.
- ارزیابی پاسخ به درمان (پایان درمان)
- در کلیه بیماران در انتهای درمان برای ارزیابی پاسخ به درمان، انجام سی تی اسکن با کنتراست توصیه می شود.
- انجام PET/CT در انتهای درمان برای ارزیابی پاسخ به درمان، در صورت دسترسی و صلاحدید پزشک معالج پیشنهاد می شود.
- در صورت عدم دستیابی به پاسخ کامل در انتهای درمان، درمان خط دوم توصیه می شود.

پیگیری بعد از خاتمه درمان

- در Stage I, II شرح حال، معاینه فیزیکی و بررسی آزمایشگاهی هر سه تا شش ماه به مدت پنج سال و سپس بطور سالیانه توصیه می شود.
- در Stage I, II انجام سی تی اسکن قفسه سینه و شکم و لگن با کنتراست تنها در صورت اندیکاسیون بالینی توصیه می شود.
- در Stage III, IV شرح حال، معاینه فیزیکی و بررسی آزمایشگاهی هر سه تا شش ماه به مدت پنج سال و سپس بطور سالیانه توصیه می شود.
- در Stage III, IV انجام سی تی اسکن قفسه سینه و شکم و لگن با کنتراست هر شش ماه تا دو سال و یا در صورت وجود اندیکاسیون بالینی پیشنهاد می شود.

عود بیماری

- نمونه برداری و بررسی پاتولوژی مجدد برای تایید عود بیماری براساس صلاحدید پزشک درمانگر توصیه می شود.
- انجام Staging مجدد در زمان عود توصیه می شود.
- رژیم های شیمی درمانی خط دوم توصیه شده عبارتند از:
 $(ICE - DHAP - ESHAP - GemOx - DHAX - GDP - MINE) \pm R$
- ✓ برای تمامی بیمارانی که بعد از درمان خط دوم به حداقل پاسخ دست پیدا کرده اند و از نظر طبی مناسب (eligible) هستند، معرفی جهت پیوند اتولوگ توصیه می شود.
- پیوند آلوژن در مواردی که بیمار بعد از پیوند اتولوگ دچار عود شده و با شیمی درمانی مجدداً به پاسخ حداقل نسبی دست پیدا کرده باشد، پیشنهاد می شود.
- در موارد عود موضعی در بیمارانی که کاندیدای پیوند هستند، انجام رادیوتراپی ISRT پیشنهاد می شود.
- در موارد عود موضعی در بیمارانی که کاندیدای پیوند یا شیمی درمانی خط دوم نیستند نیز، انجام رادیوتراپی پیشنهاد می شود.