



Българско научно дружество по клинична
и трансфузионна хематология

МЕТОДИЧНИ УКАЗАНИЯ

ЗА

диагностициране, лечение
и проследяване на пациенти със
заболявания на
кръвта и кръвотворните органи

Версия 2, май 2011 г.

www.bscth.med-bg.info

Работна група:

Доц. Валерия Калева, дм; доц. Георги Михайлов, дм; доц. Дончо Пейчев, дм; доц. Евгени Хаджиев, дм;
доц. Жанет Грудева-Попова, дм; доц. Иван Гигов, дм; доц. Лиана Герчева, дм, ст.н.с. II ст.;
Маргарита Генова, дм; доц. Мимоза Станева, дм; доц. Николай Цветков, дм; доц. Юлиан Райнов, дм;
проф. Стефан Горанов, дмн; проф. Тошко Лисичков, дмн; проф. Фани Мартинова, дмн.

ЗА МЕТОДИЧНОТО УКАЗАНИЕ

* Настоящото Методично указание се **утвърждава от Министъра** на здравеопазването за срок от 1 година, като **неотменна част от стандарта по Клинична хематология**, и подлежи на корекции през 12 месеца при необходимост от въвеждане на нови диагностични процедури, лечебни методи и/или лекарствени продукти.

** Методичното указание е изградено на базата на най-новите теоретични познания за биологията на патологичния процес при отделните нозологични единици, съвременните диагностични възможности и терапевтични подходи, методологията на реномираните европейски и световни guidelines по хематология и е съобразено с особеностите на нашата система на здравеопазване. В подобен аспект Методичното указание има теоретично-информационен и препоръчителен характер.

- За някои от препоръчаните диагностични образни методи или отделни биохимични, генетични, молекулярно-генетични показатели липсва техническа възможност и не могат да бъдат осъществявани на територията на страната.
- Някои от лекарствените продукти в посочените химиотерапевтични режими не са регистрирани и не се реимбурсират в страната.

*** Методичното указание се намира в сайта на БМСКХТ и **е отворено** не само за справки, но и за корекции, уточнения или въпроси от всички хематолози в страната. Съобразявайки се с тях, както и с всички останали новости в диагностиката и лечението на кръвните заболявания, работната група всяка година **ще предлага новата версия** на указанията.

С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е

Уводна част

1. Качество на диагностичния процес - 3 стр.
2. Качество на лечебния процес - 4 стр.
3. Клинични комисии по Хематология - 6 стр.
4. WHO класификация на малигнените заболявания на кръвта и кръвотворните органи - 8 стр.
5. Стадийни и прогностични системи, критерии за терапевтичен отговор при нодалните лимфоми - 12 стр.
6. Контрол на лечението и проследяване при нодалните лимфоми –14 стр.

Раздел I. Доброкачествени заболявания на кръвта и кръвотворните органи

7. Апластична анемия - 15 стр.
8. Автоимунни хемолитични анемии - 18 стр.
9. Имунна тромбоцитопения - 21 стр.
10. Вродени хемолитични анемии. Бета-таласемии - 25 стр.
11. Вродени коагулопатии - 32 стр.
12. Инхибиторни хемофилии - 44 стр.
13. Хемолитико-уремичен синдром и тромботична–тромбоцитопенична пурпура - 45 стр.

Раздел II. Злокачествени заболявания на кръвта и кръвотворните органи

14. Миелопролиферативни заболявания. Остри миелобластни левкемии – 47 стр.
15. Миелодиспластични синдроми - 61 стр.
16. Хронични миелопролиферативни заболявания. Хронична миелогенна левкемия (Ph+; Bcr/Abl +) - 68 стр.
17. Полицитемия вера - 74 стр.
18. Есенциална тромбоцитемия (ЕТ) - 78 стр.
19. Първична миелофиброза (ПМФ) - 81 стр.
20. Лимфопролиферативни заболявания. Болест на Ходжкин – 85 стр.
21. Остра лимфобластна левкемия – 90 стр.
22. Хронична лимфоцитна левкемия. Дребноклетъчен лимфоцитен лимфом – 106 стр.
23. Трихولةмия – 113 стр.
24. Лимфоплазмоцитен лимфом – 117 стр.
25. Мултиплен миелом – 122 стр.
26. AL-амилоидоза & болест на лековерижните депа – 131 стр.
27. Маргиналнозонови неходжкинови лимфоми (MZL) – 132 стр.
28. Фоликуларни неходжиконови лимфоми – 137 стр.
29. Мантелноклетъчни неходжиконови лимфоми (MCL) – 142 стр.
30. Дифузни В-едроклетъчни лимфоми – 144 стр.
31. Бъркитов лимфом - левкемия – 150 стр.
32. Първични кожни лимфоми. Mycosis fungoides/Sezary syndrome – 153 стр.
33. Първични кожни В-клетъчни лимфоми – 156 стр.
34. Периферни Т-лимфоми – 158 стр.
35. Болести на натрупването. Болест на Гоше – 163 стр.
36. Спешни състояния в клиничната хематология. – 170 стр.

КАЧЕСТВО НА ДИАГНОСТИЧНО-ЛЕЧЕБНИЯ ПРОЦЕС, ПРОФЕСИОНАЛНА КОМПЕТЕНТНОСТ И КВАЛИФИКАЦИЯ НА СПЕЦИАЛНОСТТА КЛИНИЧНА ХЕМАТОЛОГИЯ

1. КАЧЕСТВО НА ДИАГНОСТИЧНИЯ ПРОЦЕС

(съгласно Национален стандарт по Клинична хематология)

Качество в клиничната хематология. Под качество в клиничната хематология се разбира възможност за **осигуряване на продължителна, комплексна и координирана хематологична помощ при заболявания на кръвта и кръвотворните органи за всички лица**, съответстваща на доказателствено базирана медицина при най-съвременно биомедицинско, психологично и социално-природно разбиране за здравето.

Медицинските дейности по специалността „Клинична хематология” се регламентират с консенсусно прието „Методично указание за диагностициране, лечение и проследяване на пациенти със заболявания на кръвта и кръвотворните органи - версия 2 от октомври 2011г”. Методичното указание се утвърждава от Министъра на здравеопазването за срок от 1 година, има препоръчителен характер и подлежи на корекции през 12 месеца при необходимост от въвеждане на нови диагностични процедури, лечебни методи и/или лекарствени продукти.

Качество на диагностичния процес. Диагностицирането на заболяванията на кръвта и кръвотворните органи представлява комплекс от процедури (Standart Operating Procedures), осигуряващи съвременна и точна диагноза на отделните нозологични единици. В изграждането на диагнозата се прилагат конвенционални и съвременни хистологични, имунохистохимични, цитохимични, флоуцитометрични, цитогенетични, молекулярно-генетични, хирургични, биохимични и образни методи, включени в **специални диагностични панели** и залегнали в консенсусно приетите за страната «Методични указания за лечение на кръвта и кръвотворните органи».

Неотменна част на диагностичния процес е изследването и обсъждането на комплекс прогностични показатели и създадените на тяхна основа специфични прогностични и стадийни системи, които **разпределят пациентите в отделни рискови групи, предопределят терапевтичната стратегия, прогнозата и преживяемостта.**

Окончателната диагноза при злокачествените заболявания на кръвта и кръвотворните органи се приема от **клинична комисия**, съставена от хематолози, хисто- / имунопатолози, лъчетерапевти и специалисти по образна диагностика, имащи отношение към диагностичния процес, разпределението по клинични стадии и лечебна стратегия.

2. КАЧЕСТВО НА ЛЕЧЕБНИЯ ПРОЦЕС

(съгласно Национален стандарт по Клинична хематология)

Лечението на болните със заболявания на кръвта и кръвотворните органи се базира на най-съвременните достижения и възможности на медицинската наука. При лечението на злокачествените заболявания се прилагат комплекс от специфични методи: **химиотерапия, имунотерапия, радиотерапия, трансплантационни програми**. Отделните методи са с консенсусно уточнен алгоритъм (компоненти, дозировка, продължителност, интервал) и линия на приложение в зависимост от:

а) прогностичните фактори и стадийни системи (риск-адаптирана терапия);

б) етапите на лечение;

в) терапевтичният отговор;

г) еволюцията и фазите на болестта.

Чрез прилаганите методи се оформя **терапевтична стратегия**, уточнена от клиничната комисия и чиято **основна цел** е подобряване прогнозата и преживяемостта на болните чрез:

а) тотална ерадикация на патологичния клон и излекуване на болните;

б) подтискане на неоплазийната линия с продължителен контрол върху болестта;

в) отстраняване на мъчителните симптоми на болестта;

г) овладяване на страничните ефекти от прилаганото лечение;

д) подобряване качеството на живот;

е) социална реадaptация на болните.

Ефектът от проведеното лечение се оценява чрез специфични за всяка нозологична единица комплекс от показатели, формиращи отделни качествени степени на терапевтичния отговор:

а) пълна ремисия;

б) частична ремисия;

в) стабилно състояние (без ремисия, но и без прогрес);

г) прогрес на заболяването.

За всяка степен на терапевтичен отговор при непостигната пълна ремисия се прилага отделна терапевтична стратегия.

Нива на препоръчителност и степен на доказателственост на терапевтичните схеми и методи.

Предложените терапевтични схеми и методи са основани на клиничните доказателства за терапевтичните резултати от тях, съвременните научни достижения в хематологията и различни проучвания. В зависимост от това те имат различни нива на препоръчителност и степен на доказателственост.

Нива на препоръчителност

Ниво	Изисквания
A	Най-малко едно рандомизирано, контролирано проучване като част от достъпната литература, доказващо специфичното твърдение.
B	Наличност на добре проведени нерандомизирани клинични проучвания по специфичното твърдение.
C	Данни, получени при експертни срещи или от клиничен опит.

Степен на доказателственост

Степен	Тип на доказателственост
Ia	Доказателствата са на базата на мета-анализ от множество рандомизирани контролирани проучвания.
Ib	Доказателствата са на базата на поне едно рандомизирано и контролирано проучване.
IIa	Доказателствата са на базата на поне едно нерандомизирано проучване вкл. фаза II с добър дизайн и проучвания с контролирани случаи.
IIb	Доказателствата са на базата на поне едно от други подобни проучвания с добър дизайн, наподобяващо експерименталните.
III	Доказателствата са на базата на мета-анализ на неекспериментални сравнителни, корелационни и казус-контролирани проучвания с добър дизайн във фаза II и публикувани само като резюмета.
IV	Доказателствата са на базата на доклади от експертен комитет, мнение или клиничен опит от водещи специалисти или хематологични центрове.

Компетентност. Под компетентност в Клиничната хематология се разбира устойчиво, адекватно, умело и качествено решаване на проблемите на диагностицирането, лечението, профилактиката и/или изучаването на заболяванията на кръвта и кръвотворните органи, на хематологичните усложнения и изяви на заболявания на други органи и системи.

Лекарска компетентност. Лечебно - диагностична дейност по отношение на пациенти с хематологични заболявания се оказва от лекари със следната професионална квалификация:

- а) общопрактикуващ лекар;**
- б) лекар, специализиращ Клинична хематология;**
- в) лекар с придобита специалност Клинична хематология;**
- г) лекар с придобита специалност Клинична хематология с допълнителна квалификация за високоспециализирана дейност в областта на специалността;**
- д) консултант – лекар със специалност, различна от Клинична хематология.**

Нива на лекарската компетентност:

а) ниво 1 - осъществява се от лекар без придобита специалност и/или от лекар-специализант по клинична хематология, който разпознава болни с хематологични заболявания и усложнения и ги насочва за консултация със специалист. Лекарят-специализант осъществява лечебно-диагностична дейност под ръководството на специалист.

б) ниво 2 - осъществява се от лекар с придобита специалност по **клинична хематология** и включва самостоятелна дейност в диагностиката и лечението на хематологичните болести и хематологични усложнения при други заболявания.

в) ниво 3 - извършва се от **хабилитирани лица с придобита специалност по Клинична хематология** в съответните ключови области и подобласти на хематологията, които притежават необходимата квалификация за извършване на учебно-преподавателска, диагностично-лечебна и научно-консултативна дейности.

3. КЛИНИЧНИ КОМИСИИ ПО ХЕМАТОЛОГИЯ

Клиничните комисии по хематология осъществяват цялостна оценка на пациенти със злокачествени заболявания на кръвта и кръвотворните органи по отношение на окончателната диагноза, стадия на заболяването, прогностичния риск и лечебната стратегия в различните етапи от болестта.

В зависимост от обема на дейността на лечебното заведение и спецификата на дейностите в него могат да бъдат създавани клинични хематологични комисии по специфични проблеми - клинична комисия "Лимфоми", клинична комисия "Левкемии", клинична комисия "Трансплантация на ХСК" и др.

Клиничните комисии по хематология се създават към лечебни заведения, в които са разкрити хематологични отделения/клиники от III ниво на компетентност.

Лечебни заведения, които нямат права да осъществяват активно цитостатично лечение на злокачествени заболявания на кръвта и кръвотворните органи, са длъжни, при съмнение или данни за такива, незабавно да насочат пациента към действаща клинична комисия.

Клиничните комисии се назначават със заповед от ръководителя на лечебното заведение, в което се провеждат заседанията.

Клиничните комисии се състоят от специалисти по: клинична хематология, обща и клинична патология, образна диагностика и лъчелечение. В зависимост от натовареността на лечебното заведение и спецификата на дейностите в него, клиничната комисия може да включва в редовния си състав или на функционален принцип допълнително специалисти в зависимост от конкретните проблеми.

Клиничната комисия разкрита в структура за хематологична помощ в заведение от III ниво, се състои от:

а) специалисти по: клинична хематология, обща и клинична патология, клинична имунология, медицинска генетика, специалист по образна диагностика, нуклеарна медицина, лъчелечение, трансфузионна хематология и лекар с квалификация за трансплантация на хемопоеични стволови клетки;

б) ръководят се от хабилитирано лице с призната специалност "Клинична хематология";

в) може да включва (включват) в редовния си състав и други специалисти в зависимост от конкретната проблематика;

г) право да бъдат членове на клинична комисия имат и специалисти от други лечебни заведения, ако отговарят на изискванията;

д) достъп до заседанията на клиничните комисии имат и лекарите, ангажирани с лечебно-диагностичния процес.

Клиничните комисии заседават по предварително обявен график. Насочването към клинична комисия по хематология става с оригиналната медицинска документация (епикризи, рентгенови снимки, компютър-томографии, скintiграфии) и всички цитологични и хистологични материали (препарати и парафинови блокчета от биопсии). Решенията на клиничните комисии са писмени и се подписват от членовете на комисията. Копие от решението се предоставя на лекуващия лекар.

Решението на клиничната комисия за всеки един новодиагностициран случай задължително включва:

- **Окончателна диагноза, стадий на заболяването, прогностична група (в зависимост от конкретната неоплазия) или диагностичен план в случаите, в които наличната информация не позволява окончателното им определяне, като решението може да включва необходимост от повторение на проведени вече консултации или назначаване на нови.**
- **Лечебна тактика. Клиничната комисия не разглежда лечебната тактика при пациенти, при които извършените изследвания са некачествени, двусмислени или недостатъчни за точно определяне на клиничната диагноза и стадий. В този случай комисията препоръчва извършването на допълнителни изследвания и консултации и насрочва разглеждането на случая на следващо заседание.**

Решението на клиничната комисия при пациенти, обсъждани в хода на лечението, включва становище за:

- а) оценката на терапевтичния отговор;**
- б) промяна в лечебната тактика при показания;**
- в) спиране на лечението при показания;**
- г) насочване за палиативни грижи при показания.**

Решенията на клиничната комисия са препоръчителни за всички лечебни заведения, провеждащи лечението или отделни компоненти (методи) от лечебната тактика, освен в случаите на поява на тежки нежелани събития (налагащи временно преустановяване на лечението) или прогресия на заболяването със значително влошаване на общото състояние. Решенията на клиничните комисии са съобразени със стандартните оперативни процедури за диагностика и лечение на заболяванията на кръвта и кръвотворните органи. Специфичното лечение на пациент със злокачествено хематологично заболяване **не започва, ако той не е обсъден на клинична комисия** и не е определена цялостната комплексна лечебна тактика. По изключение лечението може да бъде започнато при спешни показания, но случаят следва да бъде разгледан от клиничната комисия при първото ѝ редовно заседание.

4. WHO КЛАСИФИКАЦИЯ НА МАЛИГНЕНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА КРЪВТА И КРЪВОТВОРНИТЕ ОРГАНИ

Малигнени миелопролиферативни заболявания

Остри миелобластни и други прекурсорни левкемии

ОМЛ с повтарящи се генетични отклонения:

ОМЛ с t(8;21)(q22;q22) RUNX1 – RUNX1T1

ОМЛ с inv (16)(p13.1q22) или

t(16;16)(p13.1q22) CBFB-MYH11

Остра промиелоцитна левкемия с t(15;17)(q22;q12) PML-RARA

ОМЛ с t(9;11)(p22;q23) MLLT3-MLL

ОМЛ с t(6;9)(p23;q34) DEK-NUP214

ОМЛ с inv (3)(q21;q26.2) или

t(3;3)(q21;q26.2) RPN1-EVI1

Остра мегакариобластна левкемия с t(1;22)(p13;q13) RBM15-MKL1

ОМЛ с мутирал NPM1

ОМЛ с мутирал CEBRA

ОМЛ с миелодисплазия - подобни нарушения.

ОМЛ медикаментозно свързани.

ОМЛ некатегоризирани другаде:

ОМЛ с минимална диференциация

ОМЛ без матурация

ОМЛ с матурация

Остра миеломоноцитна левкемия

Остра монобластна / моноцитна левкемия

Остра еритролевкемия

Остра мегакариобластна левкемия

Остра базофилна левкемия

Остра панмиелоza с миелофиброза

Миелоиден сарком.

Остри миелолевкемии свързани с Down синдром.

Бластна плазмоцитoidно - дендритноклетъчна неоплазия.

Остри левкемии с неуточнен или смесен произход

Остра недиференцирана левкемия

Остра левкемия с фенотип t(9;22)(q34;q11); BCL-ABL1

Остра левкемия с фенотип t(v;11q23); MLL реаранжмент

Остра левкемия с В/ миелоиден фенотип

Остра левкемия с Т/ миелоиден фенотип

Миелодисплазийни / миелопролиферативни синдроми

Хронична миеломоноцитна левкемия

Атипична хронична миелоидна левкемия BCR-ABL негативна

Ювенилна миеломоноцитна левкемия

Миелодисплазийни / миелопролиферативни синдроми, неклассифицирани
другаде

Рефрактерна анемия с ринг сидеробласти с тромбоцитоза

Миелодисплазийни синдроми

- Рефрактерна цитопения с еднолинейна дисплазия
- Рефрактерна анемия
- Рефрактерна неутропения
- Рефрактерна тромбоцитопения
- Рефрактерна анемия с ринг сидеробласти
- Рефрактерна цитопения с мултилинейна дисплазия
- Рефрактерна анемия с ексцес на бласти
- Миелодисплазиен синдром с изолирана del(5q)
- Миелодисплазиен синдром - неклассифицируем
- Миелодисплазиен синдром при деца
- Рефрактерна цитопения при деца

Хронични миелопролиферативни синдроми

- Хронична миелоидна левкемия BCR-ABL позитивни
- Хронична неутрофилна левкемия
- Полицитемия вера
- Тромбоцитемия есенциална
- Хронична еозинофилна левкемия
- Мастоцитоза
 - Кожна мастоцитоза
 - Системна мастоцитоза
 - Мастоклетъчна левкемия
 - Мастоклетъчен сарком
 - Некожна мастоцитоза
- Миелопролиферативни заболявания неклассифицирани другаде

Миелоидни и лимфоидни неоплазии с еозинофилия и отклонения в PDGFRA, PDGFRB, FGFR1

- Миелоидни и лимфоидни неоплазии с PDGFRA реаранжмент
- Миелоидни неоплазии с PDGFRB реаранжмент
- Миелоидни и лимфоидни неоплазии с FGFR1 отклонения

Малигнени лимфопролиферативни заболявания

Прекурсорни неоплазии

В лимфобластна левкемия/лимфом

- В лимфобластна левкемия/лимфом, NOS
- В лимфобластна левкемия/лимфом с рекурентни генетични аномалии
- В лимфобластна левкемия/лимфом с t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL 1
- В лимфобластна левкемия/лимфом с t(v;11q23); MLL пренареждане
- В лимфобластна левкемия/лимфом с t(12;21)(p13;q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
- В лимфобластна левкемия/лимфом с хипердиплоидност
- В лимфобластна левкемия/лимфом с хиподиплоидност
- В лимфобластна левкемия/лимфом ct(5;14)(q31;q32) IL3-IGH
- В лимфобластна левкемия/лимфом с t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1
- Т лимфобластна левкемия/лимфом

Зрели В-клетъчни неоплазии

Хронична лимфоцитна левкемия / дребноклетъчен лимфоцитен лимфом

В-клетъчна пролимфоцитна левкемия

Спленален маргинално-зонов лимфом

Космато-клетъчна левкемия

Спленален лимфом/левкемия, неклассифицируем другаде*

- Спленален дифузен “red pulp” дребно В-клетъчен лимфом*
- Космато-клетъчна левкемия вариант*

Лимфоплазмоцитен лимфом

- Макроглобулинемия на Валденщрьом

Болести на тежките вериги

- Болест на α (alpha) тежките вериги
- Болест на γ (gamma) тежките вериги
- Болест на μ (mu) тежките вериги

Плазмоклетъчен миелом

Солитарен плазмоцитом на костта

Екстраосален плазмоцитом

Екстанодален маргинално-зонов MALT тип

Нодален маргинално-зонов

- Нодален маргинално-зонов лимфом при децата

Фоликуларен лимфом

- Фоликуларен лимфом при децата*

Първичен кожен лимфом от фоликулния център

Мантелно-клетъчен лимфом

Дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL) NOS - не посочен другаде

- Чести морфологични варианти

Центробластен

Имунобластен

Анапластичен

- Редки морфологични варианти

Молекулярни подгрупи

Герминално центров В-клетъчно подобен (GCB)

Активирани В-клетъчно подобен (ABC)

Имунохистохимични подгрупи

CD5 - положителен DLBCL

Герминално центров В-клетъчно подобен (GCB)

Не-герминално центров В-клетъчно подобен (non-GCB)

Дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL), подтипове:

- Т –клетъчен / с богатство на хистиоцити едро В-клетъчен лимфом
- Първичен DLBCL на ЦНС
- Първичен кожен DLBCL на кожата, тип крак
- EBV положителен DLBCL при възрастни

Други В-едроклетъчни лимфони

- Първичен медиастинален (тимусен) В-едроклетъчен лимфом
- Интраваскуларен В-едроклетъчен лимфом
- DLBCL асоцииран с хронично възпаление
- Лимфоидна грануломатоза
- ALK позитивен LBCL
- Плазмобластен лимфом
- Първичен лимфом с изливи в телесните кухини (първичен ефузионен лимфом)

- В-едроклетъчен лимфом произлизащ при HHV8-асоциирана мултицентрична болест на Castleman

Гранични случаи

- В-клетъчен лимфом, неклассифицируем, с междинна характеристика на DLBCL и Burkitt лимфом
- В-клетъчен лимфом, неклассифицируем, с междинна характеристика на DLBCL и класически Hodgkin лимфом
- Burkitt лимфом

Зрели Т и НК-клетъчни неоплазии

Т-клетъчна пролимфоцитна левкемия

- Т-клетъчна левкемия от големи гранулирани лимфоцити (Т-LGLL)

Хронично лимфопролиферативно нарушение на НК-клетките*

Агресивна НК-клетъчна левкемия

Системно EBV (+) Т-кл. лимфопролиферативно нарушение при децата

Hydroa vacciniforme - подобен

Т-клетъчна левкемия/лимфом при възрастните

Екстранодален НК/Т-клетъчен лимфом, назален тип

Ентеропатия асоцииран Т-клетъчен лимфом

Хепатоспленален Т-клетъчен лимфом

Подобен паникулитоподобен Т-клетъчен лимфом

Mycosis fungoides

Sezary syndrome

Първични кожни CD30 (+) лимфопролиферативни нарушения

- Лимфоматоидна папулоза

Първичен кожен анапластичен едроклетъчен лимфом

Първичен кожен гама-делта Т-клетъчен лимфом

Първичен кожен CD8 (+) агресивен епидермотропен цитотоксичен Т-клетъчен лимфом

Първичен кожен CD4 (+) дребен/среден Т-клетъчен лимфом*

Периферен Т-клетъчен лимфом, NOS - не посочен другаде

Анапластичен едроклетъчен лимфом, ALK (+) пол.

Анапластичен едроклетъчен лимфом, ALK (-) отр.

Ходжкинов лимфом

Ходжкинов лимфом – нодуларен с лимфоцитно преобладаване

Класически Ходжкинов лимфом

- ХЛ - нодуларна склероза
- ХЛ - с богато на лимфоцити
- ХЛ - смесен целуларитет
- ХЛ - лимфоцитно изчерпване

Следтрансплантационни лимфопролиферативни нарушения (PTLD)

Разни

- Плазмоцитна хиперплазия
- Инфекциозна мононуклеозоподобна PTLD

- Полиморфна PTLD
- Мономорфна PTLD (В- и Т/НК-клетъчен тип) #
- Класически Ходжкинов лимфом – тип PTLD

5. СТАДИЙНИ И ПРОГНОСТИЧНИ СИСТЕМИ, КРИТЕРИИ ЗА ТЕРАПЕВТИЧЕН ОТГОВОР ПРИ НОДАЛНИТЕ ЛИМФОМИ

1. Системи за стадиране

Ann Arbor – стадийна система

I клиничен стадий - ангажиране на една лимфна област (група) или лимфна структура (далак, тимус, Валдайеров пръстен) или на един екстранодален орган или област (I _E).
II клиничен стадий - ангажиране на две или повече лимфни области от едната страна на диафрагмата, което може да се съпровожда от екстранодално засягане по съседство (II _E).
III клиничен стадий - ангажиране на лимфни области от двете страни на диафрагмата; стадият може да е придружен от засягане на далака (III _S) или екстранодално засягане по съседство (III _E).
IV клиничен стадий - дифузно или дисиминирано засягане на един или повече екстранодални органи или тъкани с или без засягане на лимфни области по съседство. Отбелязва се първата буква от всеки засегнат орган (Р - бял дроб; Н - черен дроб; М -костен мозък.)
Наличието на системни симптоми – необясним фебрилитет над 38 ° С, редуция на тегло над 10% през последните 6 месеца, профузно нощно изпотяване при липса на друго заболяване, безпричинен сърбеж по кожата – се отбелязва с “В”, а тяхната липса с “А”.

Модификация Cotswolds на Ann Arbor – стадийна система

I клиничен стадий – една група лимфни възли.
II клиничен стадий – множество групи лимфни възли, от едната страна на диафрагмата.
III клиничен стадий - множество групи лимфни възли, от двете страни на диафрагмата.
IV клиничен стадий – множество екстранодални области или лимфни възли, екстранодална болест.
X – Bulk – тумор с обем > 10 см.
Е – екстранодално разпространение по съседство или единична изолирана област на екстранодална област.
/В – В-симптоми – загуба на тегло > 10% в последните 6 месеци, необяснима температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, необясними профузни нощни изпотявания.

2. Прогностични системи

International Prognostic Index*

Показатели	Рисков индекс
1. Възраст над 60 г. 2. Серумно ниво на LDH увеличено $\geq$ 1 път. 3. Performance status 2-4. 4. Клиничен стадий – III/IV. 5. Екстранодално ангажиране на повече от 1 орган или зона.	Нисък : 0 или 1 Нисък интермедиерен: 2 Висок интермедиерен: 3 Висок: 4 или 5

*по 1 т за всеки от изброените

Age-Adjusted International Prognostic Index*

Показатели	Рисков индекс
1. Възраст $\leq$ 60 г. 2. Серумно ниво на LDH увеличено $>$ 1 път над нормалното. 3. Performance status 2-4. 4. Ann Arbor кл. стадий - III или IV.	Нисък 0 Нисък интермедиерен 1 Висок интермедиерен 2 Висок 3

*(по 1 т за всеки от изброените)

3. Критерии за терапевтичен отговор

Отговор	Статус	Лимфни възли	Пакети л.в.	Костен мозък
Пълен отговор	Нормален	Няма	Няма	Нормален
	Нормален	Няма	Няма	Нормален
	Нормален	Няма	Намаление над 75%	Нормален / нехарактерни промени
Частичен	Нормален	Няма	Няма	Позитивен
	Нормален	Намаление над 50%	Намаление над 50%	Позитивен
	Намаление на хепатосплено-мегалията	Намаление над 50%	Намаление над 50%	Позитивен
Прогресия / Рецидив	Нарастване на хепатосплено-мегалията	Поява на нови и нарастване на старите	Поява на нови и нарастване на старите	Увеличение на инфилтрацията

6. КОНТРОЛ НА ЛЕЧЕНИЕТО И ПРОСЛЕДЯВАНЕ ПРИ НОДАЛНИТЕ ЛИМФОМИ

Рестадиране.

1. Рестадирането се извършва за текуща или крайна оценка на терапевтичния отговор и особено при необходимост от включване на радиотерапия.

2. Ранното рестадиране във фаза индукция след 3-4 курс терапия позволява идентифициране на случаи за промяна на стратегията, когато липсва отговор към терапията. Прилагат се КАТ и PET/Ga заедно с показателите за параклинична активност

3. В зависимост от получените данни се обсъждат следните възможности:

- Завършване на планирания обем терапия.
- Включване на ИТ/РТ.
- Интензифицирани режими.
- Интензифицирани режими с автоложна стволовоклетъчна трансплантация.
- Включване в клинични проучвания, вкл. с алогенна стволовоклетъчна трансплантация.
- При болни, неподходящи за горните методи и без терапевтичен отговор или с прогрес на болестта, се предприема индивидуална терапевтична стратегия.

4. При завършване на планирания и/или коригирания обем терапия се извършва ново рестадиране за определяне на крайния терапевтичен отговор и бъдещо поведение.

Проследяване и наблюдение.

След приключване на активното лечение болните с НХЛ се проследяват в следната последователност:

- Анамнеза, вкл. за В-симптоми и физикален статус всеки 3 месеца през първата година и всеки 6 месеца през следващите 5 години с внимание за появата на втора неоплазия.
- ПКК/ДКК и показателите за активност на 3, 6, 12, 18 и 24 месеца, а след това по преценка.
- Проследяване на тиреоидната функция при болни с РТ на шията.
- Проследяване за мама-карцином чрез мамография на пременопаузални болни жени с наддиафрагмална РТ ежегодно, започвайки от 40 години или 5-8 години след лъчетерапията.
- Проследяване чрез КАТ на облъчените зони на 3, 6, 12 и 24 месеца, а след това по преценка.
- Рентгенография или СТ на гръден кош на всеки 6-12 месеца през първите 2 – 5 години. СТ на абдомен и пелвис може да бъде добавен всеки 6-12 месеца през първите 2-3 години, особено ако заболяването първоначално е с поддиафрагмална локализация.
- Спирална СТ провеждана ежегодно може да бъде подходяща при пациенти с повишен риск за белодробен рак, започвайки след 5 години от приключването на терапията.

- По преценка може да се проведе и PET/CT при фалшиво позитивни или съмнителни резултати от другите образни методи.

Късни компликации.

- **Кардиологични:** коронарна болест, хроничен перикардит, панкардит, клапна болест, ритъмни и проводни нарушения.
- **Пулмонални:** интерстициален пулмонит и фиброза.
- **Втора неоплазия:** МДС, ОМЛ, рак на гърдата, други солидни тумори.
- **Инфертилитет:** криоконсервация на сперма и яйчникова тъкан.
- **Инфекциозни усложнения:** бактериален сепсис, грип, херпес зостер.
- **Хипотиреоидизъм.**

Раздел I. ДОБРОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА КРЪВТА И КРЪВОТВОРНИТЕ ОРГАНИ

7. АПЛАСТИЧНА АНЕМИЯ /АА/

Честота - около 2 / 1 000 000 новодиагностицирани случаи годишно.

Диагноза.

Анамнеза.

Клиничен преглед:

- включително performance status.

Задължителни изследвания:

- Пълна кръвна картина, ретикулоцити, диференциално броене.
- Трепанобиопсия на костен мозък и миелограма, включително цитогенетика.

Допълнителни изследвания:

- Цитогенетично изследване от периферна кръв за изключване анемия на Fanconi, ако е на възраст < 35 г.
- Тест на Nam и/или флоуцитометрично изследване за PIG /phosphatidylinositol glycan/ - свързани протеини.
- Хемосидерин в урината, ако тестът на Nam е положителен или при наличие на дефицит на PIG-свързани протеини.
- Витамин B12 и фолиева киселина.
- Изследвания на чернодробна и бъбречни функции.
- Изследвания за вируси: хепатит А, В, С; EBV; CMV.
- Антинуклеарни и анти-ДНК антитела.
- Графия на бели дробове.
- Абдоминална ехография.

Степени на анемията

Тежка АА

Целуларитет на костния мозък <25%, или 25–50% с <30% резидуална хемопоеза.

Два или три от следните показатели:

- Неутрофили: $<0.5 \cdot 10^9/l$
- Тромбоцити: $<20 \cdot 10^9/l$
- Ретикулоцити: $<20 \cdot 10^9/l$

Много тежка АА

Както за тежка АА, но Неутрофили $<0.2 \cdot 10^9/l$.

Нетежка АА - пациенти, които не покриват горните две степени АА.

Критерии за терапевтичен отговор

Терапевтичен отговор	Критерии за отговор при ТАА	Критерии за отговор при не-ТАА
Без ефект	Персистиране на критерии за тежка АА.	Влошаване или липса на изброените по-долу.
Частичен	Независим от трансфузии. Липса на критерии за ТАА.	Независимост от трансфузии (ако преди това е бил зависим) или: удвояване или нормализиране най-малко на една клетъчна линия или: повишение на хемоглобина $>30 \text{ g/l}$ неутрофили $>0.5 \cdot 10^9/l$ (ако са били $<0.5 \cdot 10^9/l$) тромбоцити $>20 \cdot 10^9/l$ (ако са били $<20 \cdot 10^9/l$).
Пълен	Нормален за възрастта хемоглобин. Неутрофили $>1.5 \cdot 10^9/l$. Тромбоцити $>150 \cdot 10^9/l$.	Същите критерии както за ТАА.

ЛЕЧЕНИЕ - основни методи и подходи.

1. Имуносупресивна терапия с ATG и Ciclosporin при:

- пациенти с не-ТАА, зависими от преливането на кръв и/или тромбоцитни концентрати;
- пациенти с ТАА или много-ТАА, които са на възраст $>30-45$ години;
- пациенти с ТАА или много-ТАА, които не разполагат с HLA-съвместим родствен донор (В;II b).

2. Анаболни стероиди: Често използвани в миналото, днес се използват при пациенти без ефект от имуносупресивната терапия. Препарати: Oxymetholone, Danazol.

3. Алогенна трансплантация.

4. Поддържаща и симптоматична терапия.

4.1. Трансфузии на кръв и кръвни продукти:

- тромбоцитни концентрати при стойности $<10 \times 10^9/l$ (или $<20 \times 10^9/l$ и фебрилитет);
- преливане на олъчени кръвни продукти на пациенти, потенциални кандидати за трансплантация;
- преливане на CMV - негативни продукти на пациенти, потенциални кандидати за трансплантация, до изясняване на CMV статус;

4.2. Колонистимулиращи фактори (КСФ). Рутинното прилагане на rHuEpo при апластична анемия не се препоръчва.

4.3. Антибиотична, антимикотична и антивирална профилактика:

- Пациентите с висок риск от инфекции трябва да бъдат изолирани.

- Антибиотичната профилактика вкл. срещу Gram/-/ инфекции.
- Антимикотична профилактика с нерезорбиращи се препарати (Fluconazole), а при съмнение за аспергилоза с Itraconazole.
- Няма общоприета стратегия за профилактика срещу *Pneumocystis carinii*.
- Няма общоприета стратегия за антивирусна профилактика.

4.4. Лечение на инфекциите:

- Наличието на фебрилитет при всички пациенти с неутропения налага незабавна хоспитализация и започване на емпирична антибиотична и антимикотична терапия преди получаване на резултатите от микробиологичните изследвания.
- Подкожното прилагане на G-CSF в доза от 5 µg/kg/ влиза в съображение при пациенти с тежки системни инфекции, при които не се отчита подобрение от приложените венозно антибиотици и антимикотици. Ако до 7 дни не се отчете ефект, препоръчително е да се преустанови приложението му.

Лечение при болни на възраст > 40 години.

1. Лечение с ATG + CSA (Ciclosporin A) – очакван терапевтичен отговор след 3 месеца. При наличие на терапевтичен отговор – поддържащо лечение с CSA минимум 6 месеца (необходимото серумно ниво е около 300 ng/ml).
2. При липса на отговор – II-и курс с ATG + CSA с очакван терапевтичен отговор след 3 месеца. При наличие на отговор - поддържащо лечение с CSA минимум 6 месеца (необходимото серумно ниво е около 300 ng/ml).
3. При липса на отговор от повторния курс:
 - III-ти курс с ATG + CSA ± oxymetholone/G-CSF;
 - Участие в клинични проучвания;
 - Поддържаща и симптоматична индивидуална терапия.

Лечение при болни на възраст ≤ 40 години.

1. При възраст 30-40г. - ATG + CSA или алогенна трансплантация.
2. При възраст < 30г. - алогенна трансплантация.

Книгопис:

1. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. British Journal of Haematology, 2003, 123, 782–801.
2. Bacigalupo, A., Hows, J.M., Gluckman, E., et al. (1988) Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA Working Party. British Journal of Haematology, 70, 177–182.
3. Bacigalupo, A., Brand, R., Oneto, R., et al. (2000a) Treatment of acquired severe aplastic anaemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy – The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. Seminars in Hematology, 37, 69–80.
4. Frickhofen, N., Heimpel, H., Kaltwasser, J.P., Schrezenmeier, H. for the German Aplastic Anaemia Study Group (2003) Antithymocyte globulin with or without ciclosporin A: 11-year follow-up of a randomised trial comparing treatments of aplastic anaemia. Blood, 101, 1236–1242.
5. Gluckman, E., Rokicka-Milewska, R., Hann, I., et al. (2002) Results and follow-up of a phase III randomised study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. British Journal of Haematology, 119, 1075–1082.
6. Ljungman, P. (2000) Supportive treatment of patients with severe aplastic anaemia. In: Aplastic Anaemia, Pathophysiology and Treatment (ed. by H. Schrezenmeier & A. Bacigalupo), pp. 137–153. Cambridge University Press.
7. Maciejewski JP, Rivera C, Kook H, Dunn D, Young NS. Relationship between bone marrow failure syndromes and the presence of glycoposphatidyl inositol-anchored proteindeficient clones. Br J Haematol. 2001;115:1015-1022.
8. McCann, S.R., Passweg, J., Storb, R. & Deeg, H.J. (2000) HLA identical sibling bone marrow transplantation to treat severe aplastic anaemia. In: Aplastic Anaemia, Pathophysiology and Treatment, pp. 230– 257. Cambridge University Press.

9. Schrezenmeier, H., Bacigalupo, A., Aglietta, M., Camitta, B., et al. (2000) Consensus document for treating aplastic anaemia. In: Aplastic Anaemia, Pathophysiology and Treatment, pp. 308–315. Cambridge University Press,
10. Young NS. Acquired aplastic anemia. Ann Intern Med. 2002;136:534-546.

8. АВТОИМУННИ ХЕМОЛИТИЧНИ АНЕМИИ

ЧЕСТОТА – 1 / 100 000 население.

КЛАСИФИКАЦИЯ:

1. **АИХА със студови антиеритроцитни антитела (16-32%).**
 - Идиопатична
 - Вторични (симптоматични) при: ЛПП; автоимунни заболявания; инфекции (поликлонални Ат); карциноми (плоскоккл. СЛЕ и други колагенози).
 - Хронични лимфопролиферативни заболявания.
 - Неоплазии.
 - Вирусни инфекции.
 - Имунодефицитни състояния.
 - Медикаменти.
 - Бременност.
 - Други автоимунни заболявания: тиреоидити, пернициозна анемия, улцерозен колит и др.
 - органна трансплантация.
2. **АИХА с топлинни антиеритроцитни антитела (48-70%).**
 - Идиопатични.
 - Вторични (симптоматични) СЛЕ и други колагенози, хронични лимфопролиферативни заболявания, неоплазии, вирусни инфекции, имунодефицитни състояния, медикаменти, бременност, други автоимунни заболявания: тиреоидити, пернициозна анемия, улцерозен колит и др.
3. **АИХА със смесени (топлинни и студови) антитела (7-8%).**
4. **Медикаментозни (имуноалергични) – цефалоспорини II и III поколение (до 80% от случаите), пуринови аналози и др.**

ДИАГНОЗА.

Анамнеза – с насоченост за предшестващи вирусни инфекции, употреба на медикаменти, неоплазии.

Клиничен преглед:

Задължителни изследвания:

- ПКК вкл. еритроцитни индекси (левкоцитоза).
- Ретикулоцитен брой – относителен и абсолютен.
- ДКК (моноцитоза); вкл. морфология на еритроцитите.
- Биохимия: лабораторна констелация за хемолиза, вкл. свободен Нб и хаптоглобин в плазма и урина (интравазална хемолиза).
- Изследвания, доказващи автоимунния характер на хемолизата:
 - директен и индиректен тест на Coombs;
 - антиеритроцитни автоантитела - температурен диапазон, титър, имуноглобулинова принадлежност, специфичност.
- Абдоминална ехография.

ЛЕЧЕНИЕ.

А. Лечение на АИХА с топлинни антитела:

Идиопатичните форми - около 50%, останалите са симптоматични.

1. Първа линия лечение:

Кортикостероиди (КС) – инхибират фагоцитна активност, Ат-образуване и реакция Аг-Ат.

- Prednisolone - 40 mg/m²/дн (1-2 mg/m²/дн или др. еквивалентни препарати); ефект най-рано след 7 дни; неуспех = липса на отговор до 3-та седмица;
- при Hb 100 g/l бавна редукция на дозата до 20 mg/m²/дн (0,5 mg/m²/дн); при +/- ефект - дозова редукция с 5 mg/седм. до 10-20 mg/дн;
- при стабилна ремисия се алтернира с 5-10 mg през ден;
- лечението не се спира до негативиране теста на Coombs!

Спленектомия*: ремисия при 75% от болните. Показания:

- необходимост от висока поддържаща доза КС над 15 mg/ден;
- липса на ефект от КС или изява на сериозни странични явления;
- ранен рецидив след КС лечение.

***Преди спленектомия (особено при деца) се прави имунизация с ваксини срещу Хемофилус инфлуенце тип В (Act-HiB, Hiberix), пневмококи (Pneumo 23, Prevenar) и менингококи (Meningococcal polysaccharide vaccine A+C).**

2. Втора линия на лечение: противопоказания за КС, липса на отговор/рецидив след спленектомия; необходимост от високи дози КС за задържане нивото на хемоглобина.

Високи дози имуноглобулини (Immunovenin intact, Gammagard S/D, Kiovig) - 0,4 (до 1,0) g/kg i.v. за 5 дни.

Даназол 600-800 mg/ден + КС.

Имуносупресори – ако до 6 месеца липсва отговор терапията се спира:

- Azathioprine - 80 mg/m²/дн;
- Cyclophosphamide – 60 mg/m²/дн; при рефрактерност - 50 mg/m²/дн;
- Ciclosporin A – начална доза 3-5 mg/kg/дн в два приема с последваща дозова редукция + КС;
- Mucophenolate mofetil - 500 mg/дн в началото, постепенно увеличаване на дозата до 1000 mg/дн;
- Винка алкалоиди.

Имунотерапия

- Rituximab - 375 mg/m²/седм, 4 седмици. Терапевтичен отговор в около 60%. Механизъм на действие на Rituximab – проапоптотичен ефект, инхибиране В-клетъчна пролиферация, С-медирана и Ат-медирана цитотоксичност.
- Alemtuzumab – ограничен опит.

3. Трансфузионна терапия при АИХА с топлинни антитела.

Особености:

- свързана с висок риск от тежка хемолитична реакция - шок и ОБН;
- рискът е правопрпорционален на обема Ер концентрат - малки обеми, бавно.

Показания за трансфузионна терапия:

- тежка анемия (Hb 40 g/l) с тенденция за влошаване;
- клинични данни за миокардна и мозъчна исхемия, СН.

Подбор на еритроцитен концентрат:

- определя се фенотипа на еритроцитите на пациента не само по ABO/ Rh антигени, но и по други важни антигенни системи;
- препоръчително е вливане на Rh еднотипна кръв;
- при необходимост от трансфузии за по-дълъг период - обезлевоцитен еритроцитен концентрат.

Б. Лечение на АИХА със студови антитела:

Идиопатичните форми са много редки. Лечение на основното заболяване при симптоматичните АИХА:

1. Първа линия лечение:

Плазмообмен, екстракорпорална имуноадсорбция – временен ефект. Показана при начална терапия на тежка хемолiza, за предоперативна подготовка, изразени акроцианоза и полиневропатия.

Имуносупресори

- Cyclophosphamide 250 mg/дн + Prednisolone 100 mg/дн 4 дни, през 2-3 седмици; **или**
- Cyclophosphamide 1000 mg/дн и Methylprednisolone 500 mg/дн; **или**
- Chlorambucil 2,0-4,0 mg/дн, с постепенно повишаване на дозата отговор или токсичност.

2. Втора линия на лечение:

- **Кортикостероиди** – без добър отговор като монотерапия. Показани са при редки случаи на антитела от клас IgG, с широк температурен диапазон (вкл. 37°), сателитни топлинни антитела IgG, а също и в комбинирани режими.
- **Спленектомия** – рядко, главно при форми с антитела от клас IgG. В другите случаи е без ефект поради предимно чернодробна деструкция на еритроцитите.
- **Алфа интерферон.**
- **Моноклонални антитела:**
 - Rituximab - 375 mg/m²/седмично, 4 седмици;
 - Eculizumab (Soliris) - инхибитор на комплемент-медирана хемолiza.

3. Трансфузионна терапия на АИХА със студови антитела:

- Обезлевоцитени еритроцитни концентрати.
- Кръвните продукти и тялото на пациента да са достатъчно затоплени!
- Не се препоръчват промити еритроцитни концентрати.

4. Профилактика на АИХА със студови антитела:

- Изследване за студови аглутиници при предстояща оперативна интервенция в условия на хипотермия.
- Инфузии на добре затоплени инфузионни разтвори.
- Избягване на студени компреси като „антипиретик”.
- Намалено използване на плазмени (комплемент-съдържащи) биопродукти.

В. Лечение на особени случаи на АИХА:

Пароксизмална студова хемоглобинурия

- Остра форма – трансфузионна терапия както при студови антитела; КС в стандартна доза; плазмофреза.
- Хронична форма – основна роля има предпазването от охлаждане и лечение на основното заболяване.

Лекарствено имунни ХА

- Спиране приема на медикамента.

- Трансфузия на еритроцитни концентрати при тежка остра хемолиза.
- Подход както при АИХА с топлинни антитела.

АИХА, асоциирани с лимфопротиферативни заболявания

- Предпочитат се протоколи Rituximab/Cyclophosphamide/Dexamethasone.
- Fludarabine phosphate/Cyclophosphamide/Rituximab.
- Монотерапия с Fludarabine phosphate – дава по-висока честота на АИХА.

Усложнения на АИХА - тромбоемболизъм при 4-47% от болните, след:

- Спленектомия.
- Наличие на лупусен антикоагулант и антикардиолипинови антитела.
- Профилактика с антикоагуланти само при наличие на антифосфолипидни антитела.

Книгопис:

1. Клинична хематология. Ред. Т. Лисичков, Т. Мешков, С., 2004
2. Трансфузионна терапия. Ред. Т. Лисичков, С., 2001
3. Hoffman PC. Immune hemolytic anemia – selected topics. ASH Education Program, 2009: 80-6
4. D'Arena G, Laurenti L. Rituximab therapy for CLL-associated autoimmune hemolytic anemia. Am J Hematol 2006;81:598–602
5. King KE, Ness PM: Treatment of autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol 2005;42:131–136
6. Valent P, Lechner K. Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults: a clinical review. Wien Klin Wochenschr, 2008; 120: 136-51
7. Zent C, Shanafelt T. Management of autoimmune cytopenia complicated chronic lymphocytic leukemia. Leukemia Lymphoma 2009, 50: 892-9
8. Wintrobe's Clinical Hematology. Editors: Greer J, Foerster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber D, Means R. Autoimmune Hemolytic Anemia. Lippincott Williams & Wilkins 2009, Vol 1, Part IV, Section 3, Chapter 33, 12-th edition
9. Zarandona J, Yazer M. Teaching case report. The role of the Coombs test in evaluating hemolysis in adults. Can Med Assoc J 2006;174:305–307

9. ИМУННА ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Честота: 1 / 100 000 население.

Клинична класификация:

1. **Първична** - диагноза на изключване, без категорични доказателствени клинични или лабораторни параметри.
2. **Вторична** - включва всички форми на имунно-медираната ИТП, с изключение на първичната.
3. **Новодиагностицирана** - първите три месеца от диагнозата на ИТП.
4. **Персистираща** - 3 -12 месеца от диагнозата на ИТП; всички пациенти без спонтанна ремисия; всички, които не поддържат пълен отговор без терапия.
5. **Хронична** - продължава >12 месеца.
6. **Тежка** - с хеморагична диатеза при диагностициране; поява на нови симптоми, изискващи допълнителна намеса - нови медикаменти / доза.

Диагноза.

Анамнеза (вкл. подробна фамилна анамнеза).

Клиничен преглед:

Задължителни изследвания:

- ПКК, ретикулоцити, ДКК, кръвна група;

- Количествено измерване на Ig – задължително при деца с персистираща или хронична ИТП;
- Миелограма (при определени пациенти);
- Директен антиглобулинов тест - H. pylori, HIV, HCV.

Незадължителни изследвания:

- Антитромбоцитни и антифосфолипидни Ат (вкл. антикардиолипин и лупусен антикоагулант);
- Антитироидни антитела и тироидна функция;
- тест за бременност; АНА; вирусна PCR за парвовируси и CMV;
- Ниво на TP;
- Време на кръвене;
- Преживяемост на тромбоцити и секвестрационен индекс.

ЛЕЧЕНИЕ.

ПЪРВА ЛИНИЯ (при новодиагностицирани пациенти). Препоръчват се следните равностойни опции:

1. Кортикостероиди (КС)

- **Dexamethasone** = 40 mg/d - 4 дни, всеки 2-4 седмици, 1-4 цикъла.
- **Methylprednisolone** = 3,0 mg/kg/d - 7 дни.
- **Prednis(ol)one** = 0.5-2,0 mg/kg/d - 2-4 седмици.

2. Венозни неспецифични високодозирани имуноглобулини

0.4 g/kg/d за 5 дни или инфузия от 1,0 g/kg/d за 1-2 дни.

- 3. * **Анти-D имуноглобулин за венозно приложение** – при D позитивни лица преди спленектомия; доза 50 µg/kg. (Не се прилага в страните от EU !).

ВТОРА ЛИНИЯ. Препоръчват се следните равностойни опции:

1. **Azathioprine** = 1,0-2,0 mg/kg (max 150 mg/kg).
2. **Ciclosporin A** = 5,0 mg/kg/d - 6 дни, последвано от 2.2-3,0 mg/kg дневно.
3. **Cyclophosphamide** = 1,0-2,0 mg/d p.o, 16 седмици или 0.3-10 g/m² 1-3 дози, всеки 2-4 седмици.
4. **Спленектомия** - при необходимост същата се прави независимо от мястото на PLT секвестрация (слезка, черен дроб).
5. **Danazol** - 200 mg, 2-4x дневно.
6. **Mucophenolate mofetil** - 1000 mg, 2xd, min 3-4 седмично.
7. **Rituximab** - 375 mg/m² седмично, 4 седмици.
8. **Vinca алкалоиди:**
 - **Vincristine** курсова доза 6 mg (1-2 mg седмично).
 - **Vinblastine** курсова доза 30 mg (10 mg седмично).
9. **Агонисти на тромбопоетиновите рецептори** – ако не показани за III

линия лечение вкл спленектомия

- **Revolade (Eltrombopag)** 25-75 mg/d p.o.;
- **Romiplostim (Nplat)** 1-10 µg/kg sc седмично.

ТРЕТА ЛИНИЯ. При неповлияване, ранни рецидиви или прогрес на заболяването

1. Категория А = терапевтични опции с ефективност вкл. след неповлияване от спленектомия:

- **Romiplostim** 1-10 µg/kg sc седмично;
- **Revolade** 25-75 mg/d p.o.

2. Категория В = терапевтични опции с минимални данни за ефективност и потенциално висока токсичност:

- Alemtuzumab;
- комбинация на 1+2 линии Th;
- комбинирана химиотерапия;
- трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

Пред- и постоперативно поведение при спленектомия.

- Задължителна миелограма преди спленектомията.
- Имунизация 2-3 седмици предоперативно с поливалентна пневмококова ваксина (Pneumo 23, Prevenar) и с ваксина срещу Хемофилус инфлуенце тип В (Act-HIB, Hiberix) - особено при деца.
- Два дни пред / постперативно – удвояване дозата на КС. При пациент без КС се включват 40 mg дневно (възможен неадекватен надбъбречен отговор на оперативния стрес - резултат на продължителна КС терапия).
- Спленектомията може да се извърши и при PLT около 10 G/l при добра хирургична хемостаза. Прилага се тромбоцитен концентрат 1,0 U/10 kg - вливането започва след клампиране на лиеналните съдове.
- Задължителен интраоперативен оглед за акцесорна слезка - при 15-20% от болните се намира такава, предпоставка за бъдещи рецидиви).
- Преходна тромбоцитоза след спленектомия – обикновено не се налага антиагрегантна терапия.

Спешно лечение на животозастрашаващи кръвоизливи.

- Фактор VIIA (NovoSeven) 90 µg/kg с последващи апликации на същата доза през 2 часа до овладяване на кръвоизлива.
- Methylprednisolone 1,0 g/дн. венозно за 3 дни.
- Неспецифични имуноглобулини венозно 1,0 g/kg/дн. за два дни.
- Тромбоцитен концентрат 1U/5 kg телесна маса.
- Неспецифични кръвоспиращи средства.
- Плазмафереза – по преценка и при възможност.

Критерии за терапевтичен отговор.

А) Време до отговор = времето от началото на терапията до отговора.

1. Пълен отговор (ПО):

- $PLT \geq 100$ G/l и липса на кръвене.

2. Частичен отговор:

- $PLT \geq 30$ G/l;
- поне двукратно увеличение на изходния брой;
- липса на кръвене.

3. Липса на отговор:

- $PLT < 30$ G/l – след 3-месечна терапия;
- по-малко от 2х увеличение на изходния брой;
- кръвене.

4. Загуба на пълен и частичен отговор:

- $PLT \leq 100$ G/l или кръвене (от ПО);
- по-малко от два пъти увеличение на изходните PLT или кръвене .

В) Време на отговор в зависимост от лекарствения продукт

- **Prednisone** = начален отговор 4–14 дни, пик 7–28 дни.
- **Dexamethasone** = начален отговор 2–14 дни, пик 4–28 дни.
- **Високодозови IVIg** = начален отговор 1–3 дни, пик 3–7 дни.
- *** Анти-D** = начален отговор 1–3 дни, пик 3–7 дни.
- **Спленектомия** = начален отговор 1–56 дни, пик 7–56 дни.

- **Vincristine** = начален отговор 7–14 дни, пик 7–42 дни.
- **Vinblastine** = начален отговор 7–14 дни, пик 7–42 дни.
- **Danazol** = начален отговор 14–90 дни, пик 28–180 дни.
- **Azathioprine** = начален отговор 30–90 дни, пик 30–180 дни.
- **Revolade** = начален отговор 7–28 дни, пик 14–90 дни.
- **Romiplostin** = начален отговор 7–14 дни, пик 14–56 дни.

Имунна тромбоцитопения и бременност.

1. Диагноза на новопоявила се ИТП.

- Диагноза на изключването – честота 1/1000 до 1/10000 бременни.
- Специфични условия при бременни: гестационна тромбоцитопения, прееклампсия, HELLP синдром, ДИК, масивен акушерски кръвоизлив, антифосфолипиден синдром.

2. Контрол на заболяването.

- Колаборация акушер↔хематолог↔анестезиолог ↔ неонатолог, според риска от кръвоизлив при майката.
- Осигуряване достатъчен брой PLT на майката:
 - първи два триместъра – лечение само при хеморагична диатеза или
 - $PLT \leq 20-30 \text{ G/L}$.
- Минимални безопасни нива за анестезия/аналгезия и операция:
 - $\geq 80 \text{ G/L}$ за спинална/епидурална;
 - $\geq 50 \text{ G/L}$ за Цезарово сечение.

3. Забранени лекарствени средства по време на бременност.

- Vinca алкалоиди.
- Rituximab.
- Danazol.
- ТРО агонисти.
- Имуносупресори - различни от azathioprine.

4. Лечение първа линия.

Кортикостероиди

- Prednisone - 15-20 mg/d, бърза до min доза, осигуряваща хемостаза;
- къси курсове, ниска доза КС – безопасни за майка и плод;
- след раждане – бавно намаляване на дозата.

Високодозирани Ig

- неуспех и странични реакции с КС; нужда от бърз ръст на PLT;
- липсват сравнителни проучвания IVIg / КС;
- сходно ниво на отговор спрямо небременни;
- възможно повтаряне на инфузиите при нужда.

*** Анти-D инумоглобулин за венозно приложение.**

5. Комбинирано лечение при неуспех от първа линия.

- Полезно в седмиците преди раждане, за рефрактерни пациенти.
- HDMP 1000 mg + IVIg или azathioprine, за рефрактерни пациенти.
- Azathioprine – безопасен при бременни, но с ниски нива на отговор.
- Ciclosporin A – без значителна токсичност за майка и плод.
- Необходимост от спленектомия (II триместър; лапароскопска?).

6. Поведение при раждане.

Начин на раждане = определя се изцяло от акушерските индикации

- строга колаборация с анестезиолог;
- препоръки: брой на PLT 75-100G/L;

- важна е и тенденцията, не само абсолютния брой;
- няма промяна в рутинна анестезиологична практика (за $PLT \leq 50$ G/l) при липса на кожна хеморагична диатеза, анамнестични данни за кръвене и нормални INR, АРТТ и Fbr;
- ИТП при бременни, свързана с протромботично състояние (АФЛС и др.) – превенция на белодробния тромбемболизъм.

Книгопис:

1. Т. Лисичков. Тромбоцитопении. В: Клинична хематология (част II). София 2004, 807-33
2. Cines D, Bussel J. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Blood 2005; 106 (7):2244–51
3. Provan D, Stasi R, Newland A, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010, 115 (2):16-86
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura in adults and children: report from an international working group. Blood 2009, 113:2386-93
5. Schoonen W, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. Br.J. Haematol. 2009; 145(2):235–44
6. Stasi R. Effects of eradication of Helicobacter pylori infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. Blood 2009;113 (6):1231-40.
7. Stevens W, Koene H, Zwaginga J, Vreugdenhil G. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: present strategy, guidelines and new insights. The Netherlands Journal of Medicine 2006; 64 (10):356–63
8. Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, et al. Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity?. Arch. Dis. Child. 2006; 92 (8):704–7
9. Wintrobe's Clinical Hematology. **Editors:** Greer J, Foerster J, Rodgers G, Paraskevas F, Glader B, Arber D, Means R. Thrombocytopenia Caused by Immunologic Platelet Destruction. Lippincott Williams & Wilkins 2009, Vol 2, Part V, Section 2, Chapter 51, 12-th edition.

10. ВРОДЕНИ ХЕМОЛИТИЧНИ АНЕМИИ БЕТА - ТАЛАСЕМИИ

Честота: Носителство на гена на β -таласемия (βT) в България – 2.5%.

Класификация:

- Тежка форма (таласемия майор, анемия на Cooley).
- Средно тежка форма (таласемия интермедия).
- Лека форма (таласемия минор).
- Безсимптомна форма („silent”, „тиха”).

Диагноза :

Анамнеза (с фамилна насоченост).

Клиничен преглед.

Задължителни изследвания:

- Пълна кръвна картина, вкл. еритроцитни индекси.
- Диференциална кръвна картина, морфология на еритроцити.
- Ретикулоцити.
- Биохимия (билирубин, серумно желязо, серумен феритин).
- Електрофореза на хемоглобин.
- ДНК-диагноза.

Желязно свръхнатрупване (ЖСН) – оценка:

- Серумни нива на феритин.

- Магнитнорезонансна томография (T2*) на черен дроб и сърце (провежда се при пациенти над 8 годишна възраст):

Степен на свръхнатрупване	Черен дроб (милисекунди)	Сърце (милисекунди)
няма	> 6.3 ms	> 20 ms
лека	2.7 - 6.3 ms	14 - 20 ms
умерена	1.4 - 2.7 ms	10 - 14 ms
тежка	< 1.4 ms	< 10 ms

Желязно свръхнатрупване - мониториране:

- Точно документиране на теглото на пациента, количеството и хематокрита на трансфузираната кръв при всяко кръвопреливане с цел определяне на годишната нужда от кръв в милилитри на килограм телесна маса (ml/kg).
- Серумен феритин – изследва се веднъж на три месеца.
- Ядрено магнитен резонанс (T2*) на черен дроб – провежда се ежегодно и допълнително при значителни терапевтични промени.
- Ядрено магнитен резонанс (T2*) на сърце – провежда се на всеки 2 години при T2*>20 ms; ежегодно при T2* 10-20 ms; през 6 месеца при T2*< 10 ms и на 3 месеца при T2*< 10 ms и/или клинични доказателства за сърдечно увреждане.

ЛЕЧЕНИЕ

Основни терапевтични методи.

1. Хемотрансфузионно лечение.
2. Желязо-хелатиращо лечение.
3. Спленектомия.
4. Трансплантация на хематопоеични стволови клетки (ТХСК) – единствен лечебен метод, който дава възможност за пълен терапевтичен успех с преодоляване на вродения дефект на кръвотворене. Независимо от това дали има подходящ донор, в максимално най-ранен стадий на заболяването трябва да се предостави възможност на всички семейства да дискутират ТХСК като терапевтична възможност.

Хемотрансфузионно лечение.

1. Видът на еритроцитните концентрати, претрансфузионните тестове и имунохематологичното мониториране на пациентите се определят според изискванията на Стандарт по трансфузионна хематология.
2. Трансфузионният режим включва редовни хемотрансфузии, осъществявани през две до пет седмици, така че да се поддържа претрансфузионно хемоглобиново ниво 90-105 g/l и средно хемоглобиново ниво – 120 g/l. Посттрансфузионният хемоглобин не трябва да бъде по-висок от 150 g/l, без да е необходимо редовно измерване.
3. Количеството еритроцитен концентрат зависи от използвания антикоагулантен консервиращ разтвор. За CPD-A единици с хематокрит приблизително 0.75, количеството за трансфузия е 10-15 ml/kg, преливано в рамките на 3-4 часа.
4. Скоростта на кръвопреливане не трябва да надвишава 4 ml/kg за един час. При пациенти със сърдечни увреждания скоростта се намалява до 2 или 1 ml/kg за час и преди трансфузията се препоръчва прилагане на диуретик.

Желязо-хелатиращо лечение.

1. Видове и дозиране на желязни хелатори

- **Deferoxamine (DFO, Desferal®)**
 - възраст под 5 г. – 20-30 mg/kg;
 - деца – 20-40 mg/kg;
 - възрастни – 30-50 mg/kg;
 - начин на приложение: подкожно чрез инфузионна помпа за 10-12 часа на ден, 5-6 инфузии седмично.
- **Deferasirox (DFX, Exjade®)**
 - дозиране: 20-30 mg/kg;
 - начин на приложение: перорално, еднократно дневно.
- **Deferiprone (DFP, Ferriprox®)**
 - дозиране: 75-100 mg/kg (инициална доза 25 mg/kg с постепенно покачване в рамките на 4 седмици);
 - начин на приложение: перорално, трикратно дневно.

2. Начало на хелатиращо лечение. Лечението с желязни хелатори стартира при пациенти над 2 години след първите 10-12 хемотрансфузии или когато нивото на серумния феритин се покачи $> 1000 \mu\text{g/l}$:

- При деца < 6 години – DFO 20 mg/kg.
- При деца > 6 години – DFX 20 mg/kg или DFO 20 mg/kg.

3. Модификация на хелатиращото лечение:

3.1. Модификация при пациенти с допустими стойности на желязно свръхнатрупване (задържащо се ниво на серумен феритин $1000 \pm 500 \mu\text{g/l}$, T2* на сърце $> 20 \text{ ms}$ и T2* на черен дроб 2.7 – 6.3 ms).

- **Пациент на DFO:**
 - при деца – поддържащо лечение с DFO 20-30 mg/kg, 5-6 инфузии на седмица за 10-12 часа;
 - при възрастни – поддържащо лечение с DFO 30-50 mg/kg, 5-6 инфузии на седмица за 10-12 часа;
 - при липса на толеранс към DFO – поддържащо лечение с орални хелатори: DFX 20-30 mg/kg или DFP 75-100 mg/kg (над 6 г.).
- **Пациент на DFX:**
 - поддържащо лечение с DFX 10-30 mg/kg.
 - при липса на толеранс към DFX – поддържащо лечение с DFO или DFP:
 - DFO 20-30 mg/kg при деца или 30-50 mg/kg при възрастни, 5-6 инфузии на седмица за 10-12 часа;
 - DFP 75-100 mg/kg (при пациенти над 6 г.).

3.2. Модификация при пациенти с повишаващо се или увеличено желязно свръхнатрупване и нормален сърдечен T2* (задържащо се ниво на серумен феритин $> 1000 \mu\text{g/l}$, T2* на сърце $> 20 \text{ ms}$ и T2* на черен дроб $< 2.7 \text{ ms}$).

- **Пациент на DFO:**
 - оптимизиране на дозата и придържане към нея, колкото е възможно;
 - обсъждане превключване към DFX;
 - обсъждане превключване към комбинация DFP/DFO.
- **Пациент на DFP или комбинация DFP/DFO:**
 - увеличаване на дозата на DFP до 100 mg/kg и/или увеличаване на честотата и дозата на DFO;
 - обсъждане превключване към DFX.
- **Пациент на DFX:**

- оптимизиране на дозата и придържане към DFX;
- обсъждане превключване към DFO или комбинация DFO/DFP.

3.3. Модификация при пациенти с повишаващо се или увеличено желязно свръхнатрупване, нормална сърдечна функция и неизследван T2* (задържащо се ниво на серумен феритин >1500 µg/l и фракция на изтласкване >60%).

- **Пациент на DFO:**
 - оптимизиране на дозата и възможно дълго придържане към нея;
 - обсъждане превключване към DFX;
 - обсъждане превключване към комбинация DFO 40-50 mg/kg, 2-5 дни седмично + DFP 75-100 mg/kg, 7 дни седмично.
- **Пациент на DFP или комбинация DFP/DFO:**
 - увеличаване на дозата на DFP до 100 mg/kg и/или увеличаване на честотата и дозата на DFO;
 - обсъждане превключване към DFX.
- **Пациент на DFX:**
 - оптимизиране на дозата и придържане към DFX;
 - обсъждане превключване към комбинация DFO 40-50 mg/kg, 2-5 дни седмично + DFP 75-100 mg/kg, 7 дни седмично.

3.4. Модификация при пациенти с повишаващо се или увеличено желязно свръхнатрупване, абнормна сърдечна функция и неизследван T2* (задържащо се ниво на серумен феритин >1500 µg/l и фракция на изтласкване <60%).

- **Пациент на DFO:**
 - обсъждане превключване към комбинация DFO 40-50 mg/kg, 2-5 дни седмично + DFP 75-100 mg/kg, 7 дни седмично.
- **Пациент на DFP или комбинация DFP/DFO:**
 - увеличаване на дозата на DFP до 100 mg/kg и/или увеличаване на честотата и дозата на DFO.
- **Пациент на DFX:**
 - оптимизиране на дозата и придържане към DFX;
 - обсъждане превключване към комбинация DFO 40-50 mg/kg, 2-5 дни седмично + DFP 75-100 mg/kg, 7 дни седмично.

3.5. Модификация при пациенти с увеличено сърдечно желязно свръхнатрупване (сърдечен T2*14 - 20 ms):

- **Увеличено сърдечно и увеличено телесно желязно свръхнатрупване:** (задържащо се ниво на серумен феритин >1500 µg/l и/или T2* на черен дроб < 2.7 ms)
 - обсъждане превключване към DFX;
 - обсъждане превключване към комбинация DFO 40-50 mg/kg, 2-5 дни седм + DFP 75-100 mg/kg, 7 дни седм.
- **Увеличено сърдечно и допустимо телесно желязно свръхнатрупване:** (задържащо се ниво на серумен феритин 500 - 1500 µg/l и T2* на черен дроб > 2.7 ms)
 - обсъждане превключване към DFX;
 - обсъждане превключване към DFP.

3.6. Модификация при пациенти с увеличено сърдечно желязно свръхнатрупване (сърдечен T2*10-14 ms)

- **Увеличено сърдечно и увеличено телесно желязно свръхнатрупване:** (задържащо се ниво на серумен феритин $>1500 \mu\text{g/l}$ и/или $T2^*$ на черен дроб $< 2.7 \text{ ms}$)

- обсъждане превключване към DFP
- обсъждане превключване към комбинация DFO 40-50 mg/kg, 2-5 дни седмично + DFP 75-100 mg/kg, 7 дни седмично.

- **Увеличено сърдечно и допустимо телесно желязно свръхнатрупване:** (задържащо се ниво на серумен феритин 500 - 1500 $\mu\text{g/l}$ и $T2^*$ на черен дроб $> 2.7 \text{ ms}$)

- обсъждане превключване към DFP.

3.7. Модификация при пациенти с увеличено сърдечно желязно свръхнатрупване ($\text{сърдечен } T2^* < 10 \text{ ms}$)

- обсъждане превключване към комбинация DFO 40-50 mg/kg, 2-5 дни седмично + DFP 75-100 mg/kg, 7 дни седмично.

4. Хелатиращо лечение при пациенти с желязо-индуцирано сърдечно увреждане:

- Стандартно поведение – продължителна инфузия на DFO i.v.;

- Алтернативно поведение:

- удължаване на DFO i.v. през port-a-cath в доза 50-60 mg/kg;

- комбинация на DFO 40-50 mg/kg, s.c. или i.v., 12-24 часа дневно, 5-7 пъти седмично + DFP 75-100 mg/kg, 7 дни седмично.

Забележка: Модификация на лечението се провежда най-рано след 6 месечно редовно приложение на съответния хелатор в оптимални дози, с изключение на случаите с регистрирани тежки алергични и други странични реакции.

Спленектомия

Индикации:

1. Абсолютни:

- хиперспленизъм, придружен с рецидивиращи бактериални инфекции и/или хеморагична диатеза.

2. Относителни:

- нуждата от кръв за една година превишава 1.5 пъти тази при спленектомирани пациенти, при условие, че са на един и същ трансфузионен режим и няма други причини за повишаване на консумацията (нови алоантитела, инфекция или смяна на хематокрита на еритроцитния концентрат);
- годишната консумация на чист еритроцитен концентрат (годишно количество трансфузирана кръв x среден хематокрит) надвишава 200 mg/kg;
- пациентите са с повишаващо се натрупване на желязо, въпреки оптимално провеждана желязо-хелатираща терапия;
- болезнена спленомегалия и размери на слезката над 6-8 cm с риск от руптура.

Възраст:

- препоръчва се при пациенти над 5-годишна възраст.

Профилактика:

- **Имунопрофилактика:**

- ваксинация срещу Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenzae и Neisseria meningitides; провежда се 3 седмици преди спленектомия и след това през 3-5 години.

- **Антибактериална профилактика:**

- препоръчва се перорален penicillin в доза 125 мг/дневно за деца под 2 години и 250 мг/дневно за пациенти над 2 години (алтернативни антибиотици amoxicillin, trimethoprim-sulfomethoxazole и erythromycin);
- продължителност – 2-5 години.
- **Профилактика на тромботичен риск:**
- препоръчва се acetysal 75-100 мг/дневно при тромбоцитоза над $750 \times 10^9/l$ (внимателно при деца на възраст под 16 години); антикоагуланти – само при анамнеза за предшестващи тромбози или наличието на други рискови фактори.

Проследяване на пациенти, провеждащи желязо-хелатиращо лечение

При лечение с DFO

- проследяване на ръста в седнало и изправено положение при деца и подрастващи – веднъж на 3 месеца;
- рентгенография на гръбначен стълб и дълги кости – веднъж годишно:
 - (а) до 12-годишна възраст – рентгенография на китка за установяване на костна възраст и костни промени;
 - (б) след 12-годишна възраст – рентгенография на коляно за установяване на затваряне на епифизи;
- серумни трансаминази – веднъж на 3 месеца;
- аудиометричен и офталмологичен преглед – веднъж годишно при пациенти над 10 години.

При лечение с DFP

- кръвна картина и абсолютен неутрофилен брой (АНБ) – веднъж седмично;
- серумни трансаминази – веднъж на 3 месеца.

При лечение с DFX

- уринен анализ, серумен креатинин, серумни трансаминази, билирубин и LDH – двукратно преди лечение; двукратно през първия месец или след увеличаване на дозата и след това – еднократно на 3 месеца.

Допълнителни изследвания по време на еволюцията на болестта.

- функция на паращитовидни жлези (серумен калций и фосфати; PTH и витамин D при ниско ниво на калций) – веднъж на 3-6 месеца при пациенти над 12 години;
- функция на щитовидна жлеза (T4, TSH) – веднъж на 6-12 месеца при пациенти над 12 години;
- тестове за пубертетно развитие (след 12-годишна възраст) – веднъж на 6 месеца;
- хепатитни маркери и HIV – веднъж на 6-12 месеца;
- сърдечна функция (ЕКГ и ЕхоКГ) – веднъж годишно;
- кръвна глюкоза – веднъж на 3-6 месеца;
- орален глюкозотолерантен тест – веднъж годишно при пациенти над 10 години;
- костна денситометрия (DEXA scan) – веднъж на 18-24 месеца при пациенти над 10 години.

Задължителни консултации с медицински специалисти – в профилактичен план и по клинични индикации:

- кардиолог: веднъж на 6 месеца и по клинични индикации;
- ендокринолог: веднъж на 6-12 месеца и по клинични индикации;
- гастроентеролог/хепатолог: веднъж на 12 месеца и по индикации.

Таласемия интермедия (ТИ)

Възраст при диагностициране – 60% след втората година от живота.

ЛЕЧЕНИЕ:

1. Хемотрансфузии:

- не е рутинен терапевтичен подход;
- начало: при нива на хемоглобин < 70-80 g/l;
- индикации: симптоматична анемия, костни (лицеви) деформации, патологични фрактури, риск от тромбози, язвени промени по крайниците, белодробна хипертония, забавен пубертет, екстрамедуларна хемопоеза, нарастваща спленомегалия;
- честота: интервал от 6 седмици до 2-3 години.

2. Желязо-хелатиращо лечение: в зависимост от степента на ЖСН; по принцип режимите са умерени и по-малко интензивни; медикамент на избор е DFO

- Спленектомия – много внимателна преценка при изоставане в растежа, симптоматична спленомегалия и хиперспленизъм; при холелитиаза се комбинира с холецистектомия;
- Друго лечение – фолиева киселина, обсъждане лечение с Hydroxycarbamide.

3. Проследяване на нетрансфузирани пациенти на възраст над 3 г. с ТИ:

- клинично изследване, вкл. ръст, тегло, размери на слезка и черен дроб, лицев дисморфизъм и дентален статус – 4-кратно годишно при пациенти, навършили 3 години;
- пубертетно развитие – веднъж на 6 месеца при пациенти, навършили 10 години;
- оценка на сърдечна функция – 4-кратно годишно или по-често в зависимост от клиничния статус при пациенти, навършили 15 години;
- пълна кръвна картина, чернодробна и бъбречна биохимия и серумен феритин – 4-кратно годишно или по-рядко в зависимост от тежестта на клиничния синдром при пациенти, навършили 3 години;
- DEXA остеоденситометрия – 2-кратно годишно при пациенти, навършили 15 години;
- ЕхоКГ, включително оценка за белодробна хипертония – 4-кратно годишно или по-често в зависимост от клиничния статус при пациенти, навършили 15 години;
- T2* на черен дроб и сърце – 2-кратно годишно или по-често в зависимост от клиничния статус при пациенти, навършили 15 години .

Книгопис:

1. Наръчник за клинично поведение при бета-таласемия. Работна група при Българско медицинско дружество по клинична и трансфузионна хематология. София, 2007
2. Guidelines for the clinical management of thalassaemia. Thalassaemia international federation, 2nd Revised edition, 2008
3. Standards for the clinical care of children and adults with thalassaemia in the UK. United Kingdom Thalassaemia Society, 2008

11. ВРОДЕНИ КОАГУЛОПАТИИ

Класификация:

Хемофилия А	Дефицит на фактор V
Хемофилия В	Дефицит на фактор VII
Болест на Вилебранд	Дефицит на фактор X
Афибриногенемия и хипофибриногенемия	Дефицит на фактор XI
Дисфибриногенемия	Дефицит на фактор XII
Дефицит на фактор II	Дефицит на фактор XIII

ЛЕЧЕНИЕ.

I. Организация и индикации за лечение. Според локализация и тежестта на кръвоизливите лечението се извършва в **домашна, амбулаторна и болнична** обстановка.

1. Лечение в домашна обстановка при пациенти с хемофилия и инхибиторна хемофилия: приоритетно значение с доказани здравни, социални и икономически предимства.

- Всички леки кръвоизливи с незастрашаващи живота локализация.
- При пациенти, живеещи в отдалечени райони и с временни или постоянни транспортни проблеми.

1.1. Изисквания за провеждане на домашно лечение:

- Лекуващият лекар преценява възможностите на пациента да провежда домашно лечение.
- Теоретична подготовка за същността на леките кръвоизливи с неопасна за живота локализация.
- Обучение за i.v. приложение на препаратите и начин на съхранение.
- Предоставяне на пациента на препарат в количество, съобразно честотата на кръвоизливите му.
- Пациентът води дневник за домашно лечение и го представя всеки път при изписване на нови количества.
- В дневника се отразява датата на преливане, локализацията на кръвоизлива, количеството препарат, търговското наименование, серийния номер и евентуални настъпили усложнения.
- След завършването на дневника той се прикрепя към личната амбулаторна карта.

2. Лечение в амбулаторна обстановка при пациенти с хемофилия и инхибиторна хемофилия:

- Всички леки кръвоизливи и с неопасна за живота локализация.
- При пациенти необучени или с функционална невъзможност за самостоятелно приложение на лекарствения продукт.

3. Лечение в стационарна обстановка при пациенти с хемофилия и инхибиторна хемофилия:

- Неовладяни в домашна или амбулаторна обстановка кръвоизливи.

- Животозапашващи кръвоизливи или съмнение за такива в ЦНС, стомашно-чревния тракт, дихателната система, ретроперитонеалната мускулатура, телесните кухини, шията и тъканите около устната кухина и езика.
- Значителни по обем хематоми в големи мускулни групи (бедрена и глутеална), хематоми притискащи нерви и кръвоносни съдове на горните и долните крайници, тежки външни кръвоизливи.
- Планови оперативни интервенции, необходимост от хирургическа интервенция, ортопедична корекция, рехабилитационна програма, заболявания на други органи и системи изискващи болнично лечение.
- При преценка - всички инвазивни процедури с необходимост от премедикация с антихемофилни фактори и последващо наблюдение.
- Хоспитализацията в болнични заведения се извършва по общите правила и изисквания: талон направление, лечение в общопрофилни вътрешни, хематологични, хирургични, ортопедични, неврологични физиотерапевтични и други отделения в зависимост от водещата симптоматика на фона на хеморагичната диатеза.

II. Основни принципи на лечението.

1. Лечението е **комплексно**. Включва: плазмени препарати, допълнителна медикаментозна терапия, рехабилитация, двигателен режим, диетични мерки.
2. Лечението е **специфично**. Лекарственият продукт, респективно дозата и ритъма на приложение е съобразен с: дефицитния фактор, тежестта на дефицита, вида на кръвоизлива.
3. Лечението започва **максимално рано** – при първите продромни на кръвоизлива.

4. Количеството препарат, което трябва да се приложи, зависи от:

- Вида на кръвоизлива и необходимото хемостазно ниво на дефицитния фактор.
- Формата на хемофилията (тежка, средно тежка или лека).
- Времето на полуживот на дефицитния фактор.
- Възстановяването *in vivo* на прелятата активност в циркулацията на пациента:

- Преливането на 1 IU/kg телесна маса фактор VIII повишава с 2% нивото му в циркулацията.

- Преливането на 1 IU/kg телесна маса фактор IX и на останалите фактори на протромбинавия комплекс повишава с 1% нивото му в циркулацията.

- Преливането на 0.06 g/kg телесна маса фибриноген повишава нивото му в циркулацията с 1g/l.

5. Изчисляване на дозата:

- **За хемофилия А:** необходимото хемостазно ниво в проценти се умножава по теглото на пациента в kg. и по 0,5. Следващите дози се прилагат през 12 часа в количество половината от първоначалното.
- **За хемофилия В и дефицит на останалите фактори на протромбинавия комплекс:** необходимото хемостазно ниво в проценти се умножава по теглото на пациента в kg. Следващите дози при хемофилия В се прилагат през 24 часа в количество половината от първоначалното.
- **За останалите фактори на протромбиновия комплекс** интервалите на следващите апликации са според полуживота на фактора посочен в таблицата:

Дефицитен фактор	Терапевтично ниво		Време на полуживот в часове
	При спонтанни кръвоизливи	При травматични кръвоизливи	
Фибриноген	1 g/l	1,5 g/l	96-144
Протромбин	10-20%	30%	72
Фактор V	5-15%	30%	15-36
Фактор VII	10%	25%	2-6
Фактор VIII	30%	50%	12
Фактор IX	30%	50%	18-30
Фактор X	10%	30%	24-40
Фактор XI	20%	30%	40-84
Фактор XII	?	?	
Фактор XIII	5-10%	?	10 дни

III. Основни цели на лечението.

1. Овладяване на кръвоизливите.
2. Предотвратяване на кръвоизливите.
3. Подобряване качеството на живот.
4. Протекция на оздравителния процес.
5. Предотвратяване на далечните усложнения.
6. Медико-генетични консултации на пациентите с вродени коагулопатии и на техните родственици за доказване носителство.

IV. Лекарствени продукти за вродени коагулопатии.

Вирусно иницивирани плазмени и рекомбинатни фактори на коагулацията Съществуват разнообразни продукти с висока концентрация на коагулационни фактори и преди всичко blood coagulation factors VIII & IX.

Локални кръвоспиращи средства. Тромбинови и тромбопластинови препарати, геласпон и фибрин-желатинови гъби, съдосвиващи препарати (адреналин) при епистаксиси.

Антифибринолитици. Показани са за лечение на кръвоизливи в устната кухина, лигавиците и централната нервна система, при зъбни екстракции в следоперативния период. Противопоказани са при хематурии от бъбречен произход. При кървене от пикочния мехур приложението им е уместно.

Кортикостероиди. Прилагат се за лечение на: хематурии и хронични синовити заедно с COX2 - инхибитори, които имат най-малко влияние върху тромбоцитната агрегация.

ХЕМОФИЛИЯ А

Честота: 1 на 10 000 новородени от мъжки пол.

Диагноза.

- Диагнозата се установява с количествено определяне на фактор VIII.
- При диагностицирането се извършва регистрация на пациента със задължителен панел от изследвания:
 - скрининг на хемостазата;
 - титър на инхибитор срещу дефицитния фактор;
 - кръвна група по системите: ABO, Rh, Kell, анти-еритроцитни и антилевкоцитни антитела.
- серологични изследвания за предавани с кръв инфекциозни агенти: антитела срещу HCV, HIV и HbsAg.
- ПКК;
- биохимични изследвания: АсАТ, АлАТ, АФ, ГГТ, ЛДХ, билирубин, общ белтък, албумин.

Тежест на хемофилията.

- Тежка форма – ниво на фактор VIII под 1%.
- Средно тежка форма – ниво на фактор VIII между 1 и 5%.
- Лека форма – ниво на фактор VIII между 6 и 30%.

Дозировка.

- **Леки кръвоизливи:** ранни хемартрози, кръвоизливи от малки стави и малки мускули, гингиворея, епистаксис и други малки наранявания. 40 – 50 IU/kg При необходимост - повторение на дозата до пълно овладяване на кръвоизлива.
- **Големи кръвоизливи:** Хемартрози, кръвоизливи в големи мускули и мускулни групи, големи стави, големи хематоми 50-70 IU/kg. При необходимост повторение на дозата до пълно овладяване на кръвоизлива.
- **Животозастрашаващи кръвоизливи / локализации** до постъпване в болнично заведение по 70-100 IU/kg.

Лечение на ставни кръвоизливи.

1. Леките кръвоизливи се лекуват в домашна или амбулаторна обстановка. При тежки и рецидивиращи хемартрози, особено на големите стави (тазобедрена и колянна) се налага хоспитализация.

- прилага се фактор VIII по 15-20 IU/kg при леките и 20-25 IU/kg при големите кръвоизливи;
- при персистиране на симптомите се правят последващи преливания през 12 или 24 часа;
- имобилизация на ставата при най-благоприятно физиологично положение (шина);
- поставяне на лед;
- компресивна превръзка;
- обезболяващи средства (без аспирин!);
- ранно раздвижване след отзвучаване на болката.

2. Пункции на става. Индикации:

- напрегната и болезнена става и липса на отговор към лечението с коагулационни препарати в продължение на 24 часа;
- съмнение за септичен артрит: нетипично силно изразена болка и повишена телесна температура;

- пункцията се извършва в хирургични условия под заместващо лечение с достигнато ниво най-малко 50% на фактор VIII с игла най-малко 16 размер, след което се налага компресивна превръзка. След 12 – 24 часа се прави ново приложение на препарат, съдържащ фактор VIII.

3. При хроничен синовит:

- профилактично преливане на фактор VIII три пъти седмично в доза от 15 – 20 IU/kg, комбинирано с перорална кортикостероидна терапия 1 mg/kg за две седмици и физиотерапевтични процедури;
- синовиортеза с локално приложение на I^{90} като предварително се прилагат по 20–25 IU/kg фактор VIII непосредствено преди манипулацията.

Лечение на мускулни кръвоизливи

1. Лекарите мускулни кръвоизливи се лекуват амбулаторно или в домашни условия.
2. Тежките мускулни хематоми, особено тези в големи мускулни групи, намиращи се в затворени фасциални пространства се лекуват в стационар.
 - приложение на фактор VIII при леки кръвоизливи по 15 – 20 IU/kg, при тежки кръвоизливи – по 20–25 IU/kg в продължение на 3–4 дни;
 - имобилизация;
 - ранно раздвижване след отзвучаване на болката;
 - следят се функциите на преминаващите нерви и кръвоносни съдове (при значителното притискане - декомпресивна фасциотомия).

Ретроперитонеални кръвоизливи - особено опасна за живота локализация, изискваща незабавна хоспитализация.

- прилагане на фактор VIII съдържащ препарат в доза 40–50 IU/kg последвана през 8–12 часа от дози равни на половината от първоначалната. Лечението продължава до пълно клинично овладяване на кръвоизлива и отзвучаване на проявите му, най-често 10 – 15 дни;
- имобилизация;
- препоръчително е извършването на КАТ на коремни органи и ретроперитонеум за верифициране на диагнозата;
- активно лекарско наблюдение;
- рехабилитация;
- ако консервативната терапия не доведе до окончателното резорбиране на хематома, може да се наложи оперативното му отстраняване.

Зъбни екстракции - извършват се при тясното сътрудничество между стоматолога-хирург и специалиста хематолог. При екстракция на постоянни зъби:

- предоперативно се прилага фактор VIII съдържащ препарат по 20–25 IU/kg телесна маса;
- антифибринолитик венозно (РАМВА, транексамова киселина);
- зъбната екстракция се извършва максимално атравматично;
- тампониране с локални кръвоспиращи средства и антифибринолитици;
- след екстракцията антифибринолитици перорално в стандартни дозировки - ЕАС 4 x 4,0 g, РАМВА 4 x 0.25 g или транексамова киселина 4 x 1,0 g;
- антибиотична профилактика по преценка.

Лечение на хематурии. Лечението е амбулаторно или в домашна обстановка. Хоспитализация се налага рядко:

- обилно количество течности (3,0 l/m² за 24 часа два дни);

- ограничен двигателен режим;
- фактор VIII съдържащ препарат в доза от 20–25 IU/kg еднократно при интензивна хематурия и при болков синдром;
- допълнително по преценка: кортикостероиди в доза: I ден – по 1,0 mg/kg, с последващо намаление на дозата в следващите дни с по 10 mg дневно;
- Противопоказано е прилагането на антифибринолитични средства!

Съмнение за вътречерепен кръвоизлив.

При черепномозъчна травма, независимо от нейната тежест и при главоболие продължило повече от 4 – 5 часа без ясна причина:

- задължителна хоспитализация;
- преди започване на диагностичните процедури - фактор VIII съдържащ препарат в доза 40 – 50 IU/kg, последвана през 12 часови интервали от 25 IU/kg до изясняване на състоянието;
- режим с ограничена двигателна активност;
- активно лекарско наблюдение.

Лечение на вътречерепен кръвоизлив.

- задължителна хоспитализация;
- фактор VIII съдържащ препарат в доза 40–0 IU/kg, последвана през 8 – 12 часови интервали в дози равни на половината от първоначалната;
- лечението продължава до пълното клинично овладяване на кръвоизлива, най-малко 10–15 дни;
- може да се приложат антифибринолитици;
- строг режим на легло и пълен покой;
- препоръчително е извършването на КАТ или ЯМР;
- при необходимост и след преценка на специалист неврохирург може да се пристъпи и към оперативно лечение.

Лечение на стомашно-чревни кръвоизливи.

При клинични данни за стомашно-чревен кръвоизлив (хематемеза, мелена, внезапно настъпила обща слабост):

- задължителна хоспитализация;
- фактор VIII съдържащ препарат в доза 40–50 IU/kg, последвани през 8–12 часови интервали в доза равна на половината от първоначалната; заместителната терапия продължава до отзвучаване на симптомите и стабилизиране на показателите;
- строг режим на легло;
- антиулкусна терапия;
- локални кръвоспиращи средства при възможност;
- антифибринолитични средства;
- диета;
- при остра следкръвоизливна анемия се прилагат еритроцитни концентрати съобразно хематологичните и хемодинамичните показатели.
- Ако кръвоизливът не може да се овладее с консервативни средства своевременно се пристъпва към оперативна интервенция.

Кръвоизливите в тъканите около устната кухина и в езика.

Особено опасна локализация. Третира се като ретроперитонеалните кръвоизливи. Хоспитализират се в лечебни заведения с възможност за спешна интубация или трахеотомия при необходимост.

Оперативни интервенции.

- 1) Задължителна хоспитализация.
- 2) Задължително изследване за инхибитор срещу фактор VIII.
- 3) Задължителна колаборация между хирург, реаниматор и хематолог.
- 4) Наличие на специализирана хемостазна лаборатория.
- 5) При показания – използване на фибриново лепило.
- 6) Възможност за контрол на лечението чрез определяне на нивото на фактор VIII в плазмата на пациента при необходимост.
- 7) За определяне на обема заместваща терапия е необходимо да са определи:
 - типа и формата на хемофилията;
 - наличие на инхибитор срещу фактор VIII;
 - вида и обема на оперативната интервенция;
 - продължителността на оперативната интервенция;
 - средната кръвозагуба при лица с нормална хемостаза.
- 8) Примерна схема за периперативно приложение на фактор VIII:
 - предоперативно (около 15 min преди операцията) – по 40 - 50 IU/kg;
 - по време на операцията (при продължителни интервенции) – по 10–15 IU/kg;
 - четири часа след операцията - по 15 IU/kg;
 - дванадесет часа след операцията - по 30 IU/kg;
 - втори – пети ден (през 12 часа) - по 20 – 25 IU/kg;
 - шести ден до заздравяване на раната (през 24 часа) - по 15 – 20 IU/kg;
 - продължителност на лечението – до заздравяване на раната.
- 9) Заместителното лечение може да се прилага като постоянна инфузия след първоначален болус от 40-50 IU/kg. Препаратът се зарежда в спринцовката на перфузора и се изчислява скоростта на инфузия по следната формула:
Скорост (IU/kg /час) = клирънс (ml/kg/час) x желано ниво на фактор VIII %.

Клирънсът на плазмения фактор VIII е 4,5 ml/kg/час, а на рекомбинантния препарат е 3,0 ml/kg/час. Поради известен риск от тромбфлебит на инфузионното място към разтвора се прибавя ниска доза нефракциониран хепарин 2,0-5,0 U/ml.

Инвазивни и ендоскопски процедури

В зависимост от вида на процедурата тя може да се извършва амбулаторно или в стационар:

- прилагане на фактор VIII, съдържащ препарат около 15 минути преди процедурата в доза от 25 IU/kg еднократно.

Лечение на кръвоизливи при лека форма на хемофилия А.

1. Кръвоизливите при болни с лека форма на хемофилия А се лекуват по същите схеми, като се редуцира дозата на фактор VIII - съдържащия препарат съобразно нивото на фактор VIII на пациента.
2. Алтернативното лечение с DDAVP е за предпочитане при тези пациенти. Прилага се по 0.3 µg/kg венозно или подкожно или по 3–4 µg/kg интраназално. При деца се прилагат 150 µg (едно впръскване в едната ноздра), а при възрастни - 300 µg (по едно впръскване в двете ноздри).

3. Препаратът не е подходящ за продължително лечение, при деца под 2 г. възраст и при възрастни индивиди със сърдечно-съдови заболявания и с артериална хипертония.

Профилактика на кръвоизливи при тежка форма на хемофилия А.

В условията на ограничени количества препарати профилактично лечение се прави само при наличието на чести кръвоизливи (4 кръвоизлива месечно). Решението за профилактика се взема от комисия след цялостна преценка на хемостазния статус, провежданото лечение, оценка на други евентуални причини за кръвоизливите. Изготвя се индивидуална програма за схемата на профилактиката.

Продължително субституиращо лечение при деца с тежък и средно тежък дефицит на фактор VIII (продължителни регулярни инфузии на коагулационен фактор с цел превенция на кървене) се препоръчва като първи избор на лечение от СЗО и Световната федерация по хемофилия (2, 8,10).

1. Основна цел:

- да намали максимално броя на ставните кръвоизливи от ранна детска възраст;
- да трансформира заболяването от тежка в по-лека форма;
- да предпази или да редуцира мускулно-скелетното увреждане от хемофилна артропатия;
- да подобри качеството на живот;
- да подобри социалната реадaptация и социалното благополучие на пациентите.

2. Дозировка:

- 20 - 40 IU/kg от един до три пъти седмично с ескалиране на дозата или честотата при клинични показания.

3. Методология на първичното продължително субституиращо лечение

Пациенти: Деца над една годишна възраст с тежка форма на хемофилия (ниво на фактор VIII под 1%) след първа хемартроза.

Медикаменти – за предпочитане рекомбинантен фактор.

Доза:

- един път седмично x 40 IU/kg;
- ескалиране на дозата два пъти седмично x 30 IU/kg;
- ескалиране на дозата до три пъти седмично x 25 IU/kg (стандартен профилактичен режим).

Дозо-ескалиращи критерии:

- развитие на три кръвоизлива в която и да е става в тримесечен период или 4 клинично сигнификантни кръвоизлива в меки тъкани или стави по време на профилактика.

Продължителност – до завършване на растежа.

Противопоказания – наличие на инхибитори – $BU \geq 0.5$.

Изследване за инхибитори:

- през 3 месеца до 6-и месец от началото на профилактика;
- два пъти годишно след 6-и месец от началото на профилактика;
- по клинични показания.

4. Методология на вторичното продължително субституиращо лечение

Пациенти:

- Деца над една годишна възраст с тежка форма на хемофилия (ниво на фактор VIII под 1%) и отрицателен резултат за инхибитори ($BU \leq 0.5$), които са

провеждали on demand лечение по повод предхождащи два и повече кръвоизливи.

- Деца над една годишна възраст със средно-тежка форма на хемофилия (ниво на фактор VIII между 1 и 5%) и отрицателен резултат за инхибитори ($BU \leq 0.5$), които имат над 4 епизода на ставни кръвоизливи или мултиплени хематоми в рамките на един месец.
- Деца с отрицателен резултат за инхибитори ($BU \leq 0.5$) и анамнеза за животозастрашаващ кръвоизлив.

Медикаменти – за предпочитане рекомбинантен фактор.

Доза:

- два пъти седмично $\times 20$ IU/kg;
- ескалиране на дозата до два пъти седмично $\times 30$ IU/kg;
- ескалиране на дозата до три пъти седмично $\times 25$ IU/kg (стандартен профилактичен режим).

Дозо-ескалиращи критерии: развитие на три кръвоизлива в която и да е става в тримесечен период или 4 клинично сигнификантни кръвоизлива в меки тъкани или стави по време на профилактика.

Продължителност – до завършване на растежа.

Противопоказания – наличие на инхибитори – $BU \geq 0.5$.

Изследване на инхибитори:

- преди началото на профилактика;
- през 3 месеца до 6-и месец от началото на профилактика;
- два пъти годишно след 6-и месец от началото на профилактика;
- по клинични показания.

4. Лекарствени продукти

- Рекомбинантният фактор VIII се използва преимуществено за пациентите, нелекувани преди това с плазмени продукти (PUPS) .
- Първото приложение на препарата се извършва още при приемането на болния и преди започването на диагностичните изследвания.

Контролни изследвания.

- Титър на инхибитор срещу дефицитния фактор; задължително изследване при пациенти с чести кръвоизливи.
- Серологични изследвания за предавани с кръв инфекциозни агенти: HCV, HIV и HbsAg.
- ПКК, биохимични изследвания: АсАТ, АлАТ, АФ, ГГТ, ЛДХ, билирубин, общ белтък, албумин.
- Образни изследвания: ехография на стави, рентген и КАТ.

Показатели и изследвания	Изходни стойности при започване на лечение с коагулационни фактори	3 м.*	6 м.*	12 м.*	Клинични показания *
Телесна маса (кг)	x		x		
Ръст (см)					
Оценка на ставен статус	x		x		X

Изследване на фактор VIII/IX	x				
Изследване на инхибитори (Bethesda)	x	X**	X***		X
ПКК (хемоглобин, хематокрит, еритроцити, левкоцити, тромбоцити)	x		x		
ALAT, ASAT	x				X
Анти-HCV антитела, HBsAg, HIV	x			x	X
Образни изследвания (рентген, КТ, МРТ, ехография) на таргетни зони					X
Ксерокопие от дневника на пациента с хемофилия			x		X

+ 3 м.* - извършват се на всеки 3 месеца за пациенти на профилактика до достигане на 50 експозиционни дни;

+ 6 м.* - извършват се на всеки 6 месеца;

+ 12 м.* - извършват се на всеки 12 месеца;

клинични показания * - извършват се по клинични показания.

** само за пациенти на профилактика до достигане на 50 експозиционни дни.

*** само за пациенти на профилактика след достигнати 50 експозиционни дни; само за пациенти на лечение „при необходимост” до достигане на 50 експозиционни дни.

Консултации – по преценка

■ физиотерапевт, ортопед, хирург, гастроентеролог, психотерапевт, генетик.

Диспансеризация и комплексни грижи.

Съгласно стандарта по Клинична хематология от ДВ бр. 67/27.08.2010г.: комплексните грижи за пациентите с вродени коагулопатии и вродени хемолитични анемии се осъществяват в клиника/отделение от III ниво на компетентност по клинична хематология от интердисциплинарен екип. Екипът определя, назначава, провежда и планира необходимите лекарствени продукти, проследява цялостната терапевтична и профилактична стратегия при всеки пациент с вродени нарушения на кръвосъсирването и хемолитични анемии, коригира възникналите органни дисфункции в еволюцията на заболяването.

ХЕМОФИЛИЯ В

Честота: 1 / 30000 - 50000 новородени от мъжки пол.

Диагноза:

Диагнозата се установява с количествено определяне на фактор IX.

При установяване на диагнозата се извършва регистрация на пациента със задължителен панел от изследвания, както при хемофилия А.

Лечение на хемофилия В.

Лечението се подчинява на същите принципи, както при хемофилия А.

Дозите на килограм телесна маса са 1.5 до 2 пъти по-високи. Повторните вливания се извършват през 24 часови интервали.

Предпочита се приложението на препарати, които съдържат пречистен фактор IX, в сравнение с препаратите, съдържащи целия протромбинов комплекс, поради потенциалната тромбогенност на последните.

Книгопис:

1. Berntorp E et al. Consensus perspectives on prophylaxis therapy for hemophilia. Haemophilia 2003; 9 (Suppl. 1): 1-4.
2. Berntorp E et al. Modern treatment of haemophilia. Bull World Health Organ 1995; 73: 691-701.
3. Blanchette V et al. Optimizing factor prophylaxis for the haemophilia population: where do we stand? Haemophilia 2004; 10 (Suppl. 4): 97-104.
4. Donadel-Claeysens S Current co-ordinated activities of the PDNE. Haemophilia 2006; 12: 124-7.
5. Feldman BN et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. J Thromb Haemost 2006; 4: 1228-36.
6. Fischer K et al. Prophylaxis for severe haemophilia: clinical challenges in the absence as well as in the presence of inhibitors. Haemophilia 2008; 9 (Suppl. 3): 196-201.
7. Fischer K et al. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. Haemophilia 2002; 8: 753-60.
8. Franchini M et al. Forum on: the role of recombinant factor VIII in children with severe haemophilia A. Haemophilia 2009: 1-9.
9. Gringeri A et al. A 10-yr, randomized clinical trial on prophylaxis vs on demand treatment in children with hemophilia. Haemophilia 2008; 14 (Suppl. 2): 99.
10. National Hemophilia Foundation. MASAC Recommendation concerning prophylaxis. Document 179. Available at: <http://www.hemophilia.org> (last accessed on 20 October 2008)
11. Risebrough N et al. Cost-utility analysis of Canadian tailored prophylaxis, primary prophylaxis and on-demand therapy in young children with severe haemophilia. Haemophilia 2008; 14: 743-752.
12. Valentino LA. Secondary prophylaxis therapy: what are benefits, limitations and unknown? Haemophilia 2004; 10: 147-57.

БОЛЕСТ НА ВИЛЕБРАНД

Честота: 1/100. Клинично изявените форми, изискващи лечение са около 1 на 1000.

Класификация:

Количествен дефицит на VWF:

Тип 1 - Частичен количествен дефицит на VWF.

Тип 3 - Практически пълен дефицит на VWF.

Качествен дефект на VWF:

Тип 2А - Качествени дефекти с намалена тромбоцитно-зависима функция, свързана с липсата на големите мултимери на VWF.

Тип 2В - Качествени варианти с увеличен афинитет към тромбоцитния GPIb.

Тип 2М - Качествени дефекти с намалена тромбоцитно-зависима функция, непричинена от липса на големите мултимери на VWF.

Тип 2N - Качествени варианти с намален афинитет на VWF към фактор VIII.

Диагноза:

Диагнозата се установява с определяне активността на фактора на Вилебранд (VWF:RCo - ристоцетин кофакторна активност на VWF).

При потвърждаване на диагнозата се извършва типизиране на болестта и регистрация на пациента със задължителните изследвания, както при хемофилия А.

Лечение на болестта на Вилебранд.

Съществуват два основни подхода:

- 1) приложение на DDAVP по начина описан при хемофилия А;
- 2) заместително лечение с препарати, съдържащи комбинация от VWF и фактор VIII по схемите описани при хемофилия А.

Като допълнителни средства се използват антифибринолитици и естрогенни препарати.

Лечение на болестта на Вилебранд съобразно типа

тип на VWD	лечение на избор	алтернативно и допълващо лечение
1	DDAVP	антифибринолитици, естрогени, FVIII / VWF концентрат
2A	FVIII/ VWF концентрат	
2B	FVIII/ VWF концентрат	
2M	FVIII/ VWF концентрат	
2N	DDAVP	
3	FVIII/ VWF концентрат	DDAVP, <u>тромбоцитен концентрат</u>

Кръвоизливи, които може да се третира без приложение на плазмени препарати:

- кръвоизливи в устната кухина – антифибринолитици локално и системно и локални кръвоспиращи средства;
- леки епистаксиси – локални кръвоспиращи средства и антифибринолитици; при по-тежки случаи DDAVP;
- зъбни екстракции – DDAVP и антифибринолитици, както при хемофилия А;
- менорагии – антифибринолитици по време на цикъла; при недостатъчно повлияване – хормонално лечение след консултация;
- дозите, пресметнати спрямо съдържанието на фактор VIII и ритъмът на приложение на FVIII/VWF концентратите при различните локализации на кръвоизливи са както при хемофилия А;
- при деца дозата на препаратите трябва да се увеличи с 20 - 25% поради ниския процент на възстановяване in vivo.

Бременност и раждане.

1. При пациентките с VWD тип 1 е необходимо изследване на хемостазата в третия триместър и ако FVIII е над 50% профилактика най-често не е необходима.
2. При VWD тип 2 и 3 с началото на контракциите се започва приложение на FVIII/VWF концентрат, което продължава до 4-5 дни след раждането или при необходимост от цезарево сечение - до 7 дни след него. Доза: от 50 IU FVIII / kg профилактично за периода на раждането и 30 IU FVIII / kg т. м. веднъж дневно или през ден за период от 1-7 дни след раждането.

3. Приложението на DDAVP преди раждането е противопоказано. Може да се приложи след клампиране на пъпната връв в стандартната доза.
4. Антифибринолитици не се препоръчват в следродовия период поради риска от тромбози.

ДЕФИЦИТ НА ФАКТОРИТЕ II и X

Лечение. Прилагат се препарати съдържащи съответните фактори в терапевтични схеми, като при хемофилия B.

ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР VII

Лечение. Прилага се препарат съдържащ активиран или неактивиран фактор VII:

- NovoSeven е 15 – 30 µg/kg през 4 – 6 часа до постигане на ефект.
- Препарат съдържащ факторите на протромбиновия комплекс, вкл. фактор VII – по 30 IU /kg.

АФИБРИНОГЕНЕМИЯ, ХИПОФИБРИНОГЕНЕМИЯ И ДИСФИБРИНОГЕНЕМИЯ

Лечение. Прилага се препарат съдържащ фибриноген в доза 0,06 – 0,1 g/kg в зависимост от тежестта на кръвоизлива.

ДЕФИЦИТ НА ФАКТОРИТЕ V и XI

Лечение. Прилага се прясно замразена плазма в количество 5 – 10 ml/kg в зависимост от тежестта на кръвоизлива през интервали, съобразени с полуживота на съответния фактор.

12. ИНХИБИТОРНИ ХЕМОФИЛИИ

Диагноза. Инхибиторното състояние се доказва с изследване на титър на инхибитор срещу фактор VIII (или IX).

Лечение на кръвоизливите.

Лечение при нискотитърни инхибиторни хемофилии (титър < 5 UI/ml).

1. Лечението се извършва с препарати съдържащи фактор VIII.
2. Количеството фактор VIII, което трябва да се приложи е сума от:
 - фактор VIII за неутрализиране на инхибитора = титър на инхибитора x плазмения обем в ml. (плазменият обем в ml. = тегло в kg x 40);
 - фактор VIII за лечение на конкретния кръвоизлив (както при неусложнена с инхибитори хемофилия).
3. При възможност половината от изчисленото количество се прави като болус, а останалото се прилага с перфузор като постоянна инфузия. Инфузионно се прилагат и следващите дози, ако такива са необходими.
4. При клинично неповлияване се предприема лечение както при високотитърни инхибиторни хемофилии.

Лечение при високотитърни инхибиторни хемофилии – титър > 5 UI/ml.

- 1) Приложение на рекомбинантен активиран фактор VII (NovoSeven) x 90 µg/kg с последващи апликации на същата доза през 2 часа до овладяване на кръвоизлива (обикновено три апликации за хемартроза).

2) FEIBA (препарат съдържащ активирани фактори на протромбиновия комплекс) в доза 50 – 100 IU/kg. Максимална доза 200 IU/kg/24 часа.

3) При оперативни интервенции се изготвя конкретна терапевтична схема отговаряща на принципите, описани при неусложнена хемофилия А.

Лечение на инхибиторното състояние.

1) Решението за започване на имунотолерансна терапия (ИТТ) се взима от комисия.

2) Прилагат се терапевтични схеми с фактор VIII съдържащи препарати, целящи предизвикване на имунен толеранс.

3) В условията на ограничени ресурси са за предпочитане ниско-дозовите режими: 3 пъти седмично по 25 IU/kg.

4) Титърът на инхибитора се контролира през 3 месеца.

5) Кръвоизливите по време на ИТТ се лекуват с *pu pass* продукти.

6) При липса на отговор след 9-12 мес. се преминава към по-високи дози.

7) Хаотичната смяна на прилаганите антихемофилни фактори за лечение на хемофилията води до повишен риск за образуване на инхибитори. Препоръчително е продуктът да се сменя само при наличие на медицински основания за това.

13. ХЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕН СИНДРОМ (синдром на Gasser) И ТРОМБОТИЧНА–ТРОМБОЦИТОПЕНИЧНА ПУРПУРА (синдром на Moschcowitz)

Честота - около 4 / 1 000 000 новодиагностицирани случаи годишно.

Класификация:

1. Идиопатична и вродена ТТП-ХУС.

2. Вторична / симптоматична ТТП-ХУС:

2.1. Бременност /постпартално и при еклампсия/.

2.2. Инфекции - веротоксин при *E.coli* и шигелози с епидемичен характер, СПИН.

2.3. Неоплазии / парапротеинемии.

2.4. Цитостатици - mitomycin C, cisplatina.

2.5. Имуносупресори – cyclosporin.

2.6. Контрацептиви.

2.7. Костно-мозъчна трансплантация - след миелоаблативната терапия.

2.8. Ухапвания от змии.

2.9. При конгенитални малформации - кавернозни хемангиоми.

2.10. Рентгенконтрастни изследвания.

3. Интермитентна ТТП-ХУС.

Диагноза:

Анамнеза: уточняване на етиологичните фактори.

Клиничен преглед вкл. неврологичен статус.

Лабораторни изследвания: комплекс показатели за тромбоцитопения хемолитичен процес, чернодробна и бъбречна дисфункция, ДИК.

- Пълна кръвна картина и натривка, ретикулоцити.
- Тест на Coombs.

- Тест за дефицит на ADAMTS13.
- PT, APTT, TT, фибриноген, D-димери.
- AST, ALT, LDH, GGTP, AP, билирубин.
- Урея, креатинин, електролити, анализ на урина.

Критерии за диагноза: Синдромна диагноза, съчетана с метода на изключването.

1. Класическа пентада симптоми:

- **Фебрилитет;**
- **микроангиопатична хемолитична анемия;**
- **остра бъбречна недостатъчност** (олигурия, хематурия, прогресираща азотемия, хепато-ренален синдром);
- **тромбоцитопения с хеморагична диатеза:** петехии, екхимози, мелена, хематемеза;
- **разнообразна неврологична симптоматика** (главоболие, гърчове, вратна ригидност, парестезии, парези, сънливост, кома).

Внимание: При ХУС има по-голяма честота на фибринови отложения в бъбреците, по-често хипертония и прогресираща бъбречна недостатъчност, докато при ТТП - по-чести са микротромботичните процеси в ЦНС.

2. Изключващи критерии: данни за ДВС-синдром, положителен тест на Coombs, положителни антинуклеарни антитела, друго заболяване с вторична тромбоцитопения или хемолитична анемия.

Лечение.

Етиологично лечение. При вторичните форми, при които ХУС и ТТП се развиват на фона на известно първично заболяване, се полагат максимум усилия за овладяване на основния процес.

Патогенетично лечение.

1. Плазмафереза с инфузия на прясна замразена плазма. Това е средство на избор и трябва да се включи до 24 ч. от началото на оплакванията; прилага се ПЗП до 3,0 l (50 ml/kg) за 24 часа с внимание за обемно пренатоварване на сърцето (1-2 пъти дневно). В около 60% от случаите при ТТП е налице тенденция за повишаване на тромбоцитите и понижение на серумната LDH още в първите 2 - 3 дни! Продължителността на плазмаферезата е до 2 дни след постигане на пълна ремисия. Продължителността на плазмените инфузии не е точно определена, но лечението се прекратява при трайно нормализиране на тромбоцитния брой, липса на данни за хемолиза и отсъствие на неврологични симптоми. При рецидив - вливанията продължават. Страничните ефекти са редки и преодолими: уртикария, фебрилитет, гадене, колаптоидни прояви. Неоплазиите и КМТ, свързани с ТТП, често не се повлияват от плазмафереза.

2. Гликокортикостероиди. Противоречив ефект. В доза 1-2 mg/kg повлияват само леките форми без неврологична симптоматика и с превалиране на ендотелиалните увреди.

3. Антиагреганти. Прилагат се Acetysal и Antistenocardin в обичайната дозировка при болни без изявена хеморагична диатеза, а също така вливания на Dextran 1 g дневно. Подобно лечение е насочено срещу тромбоцитно-фибриновите отложения и подобряване на микроциркулацията.

4. Високи дози Immunovenin. Противоречив и неубедителен ефект! По аналогия с автоимунната тромбоцитопения за временен блокаж на моноцито-макрофагеалната система и ограничение на вероятната допълнителна спленална секвестрация на PLT и Eг, се прилагат имуноглобулинови препарати в доза 400-600 mg/kg/24h за 4 дни.

5. Спленектомия. До ерата на плазмените инфузии спленектомията е била, заедно с гликокортикостероидите, основен терапевтичен метод. Препоръчва се и сега при незадоволителен отговор след продължителни инфузии на плазма.

Симптоматично лечение. Тенденцията за генерализация на процеса и различните органни дисфункции налагат приложението на разнообразни спомагателни средства: антибиотици, съдоукрепващи, вазодилатори, церебропротективни и антиконвулсивни. **Внимание!** Задължителна профилактика и лечението на бъбречната недостатъчност: инфузионни вливания, диуретици, корекция на диселектролитемията и алкално-киселинното равновесие, хемодиализа.

Компонентни вливания. При изразена анемия се прелива еднотрупна еритроцитна маса. **Внимание!** До преливанията на тромбоцитни концентрати не се прибегва - могат да провокират или засилят тромботичния процес. Ниските тромбоцити без изявена хеморагична диатеза не са индикация за преливане на тромбоконцентрат! По изключение и след внимателна преценка, те се преливат само при тежкостепенна хеморагична диатеза с доминиращи данни за нарушения в първичната хемостаза.

Книгопис:

1.Allford, S.L.,et al.(2003). Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic anaemias. Brit J Heam 120, 556-73.

Раздел II. ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА КРЪВТА И КРЪВОТВОРНИТЕ ОРГАНИ.

14. МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ОСТРИ МИЕЛОБЛАСТНИ ЛЕВКЕМИИ

Честота: ОМЛ е най-честият тип остра левкемия при възрастните, с честота между 2.7- 3.4/100 000 годишно. Средната възраст при диагностицирането е 64г. Около 66% от пациентите са на възраст над 60 години.

Класификация. Базират се на морфологични, имунофенотипни, цитогенетични и молекулярни данни. Понастоящем най-използвани са класификациите на СЗО (2008) и рисковата статификация според MRC.

СЗО класификация на ОМЛ (2008)

1. ОМЛ с повтарящи се генетични нарушения. ➤ ОМЛ с t(8;21)(q22;q22), AML1/ETO. ➤ ОМЛ с абнормна костно-мозъчна еозинофилия и inv (16)(q13;q22) или t(16;16)(q13;q22), (CBFβ/MYH11) (=FAB M4Eo). ➤ ОПЛ с t(15;17)(q22;q12), (PML/RARα) и варианти (=FAB M3). ➤ ОМЛ с 11q23 (MLL) нарушения.
2. ОМЛ с мултилинейна дисплазия. ➤ При предшестващ миелодиспластичен синдром (МДС) или МДС / Миелопролиферативен синдром (МПС). ➤ Без предшестващ МДС или МДС/МПС, но с наличие на дисплазия в >50% от клетките в 2 и повече миелоидни клетъчни линии.
3. ОМЛ и миелодиспластичен синдром, свързани с предходна цитотоксична

терапия.

- Свързани с предходно приложение на алкилиращи агенти и/или радиация.
- Свързани с топоизомераза II инхибитори.
- Други.

4. ОМЛ, некатегоризирани в предходните 3 групи, като тук се включват и морфологичните варианти по FAB системата.

- 1) Остра миелоидна левкемия с минимална диференциация (=FAB M0).
- 2) Остра миелоидна левкемия без матурация (=FAB M1).
- 3) Остра миелоидна левкемия с матурация (=FAB M2).
- 4) Остра миеломоноцитна левкемия (=FAB M4).
- 5) Остра монобластна/моноцитна левкемия (=FAB M5a/M5).
- 6) Остра еритроидна левкемия: еритроидно-миелоидна ($\geq 50\%$ еритроидни прекурсори плюс $\geq 20\%$ бласти; = FAB M6) и чиста еритролевкемия ($\geq 80\%$ незрели еритроидни прекурсори).
- 7) Остра мегакариобластна левкемия (=FAB M7).
- 8) Остра базофилна левкемия.
- 9) Остра панмиелоza с миелофиброза (= остра миелофиброза).
- 10) Миелоиден сарком.

Диагноза.

Анамнеза и клиничен преглед: определяне на статуса (по ECOG 0-4): експозиция на мутагени, данни за предшестваща МДС, минали неоплазии и лечението им, коморбидност.

Задължителни изследвания:

1. Периферна кръвна картина с левкограма.
2. Костно-мозъчно изследване* **аспирация и/или трепанобиопсия с цел:**
 - o Морфологична категоризация с Романовски-Гимза и цитохимия - миелопероксидаза (MPO), Sudan Black B, естераза.
 - o Наличие на мултилинейна дисплазия.
 - o Наличие на фиброза.
 - o Цитогенетичен анализ.

*Може да се пропусне само в случаите, когато процентът на бласти в периферията е висок и пациентът е подходящ само за палиативна терапия.

3. Стандартна цитогенетика. Идентифициране на благоприятни и неблагоприятни генетични фактори, които са с независима прогностична стойност (Таблицы 1 и 2).

4. Цитохимия и имунофенотипизация на кръв или костен мозък. Изисква наличие на минимум двуцветна флуоцитометрия, препоръчително – четирицветна.

(А) Имунофенотипизация за отдиференциране на ОМЛ от остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ):

- o Миелоидна линия: CD13, CD33, CD45, CD117, CDw65, anti-MPO.
- o В – клетъчна линия: CD19, CD22, cyCD79a, CD10.
- o Т – клетъчна линия: CyCD3, CD2, CD7.

(Б) Имунофенотипна структура на ОМЛ подтиповете:

- o Остра миелобластна левкемия (M0-M2): CD33+, CD13+, CD45+, CD117+, HLA-DR+, CD34-/+ , anti-MPO+.
- o Остра промиелоцитна левкемия (ОПЛ, M3): CD13+, CD33+, CD117, CD34-, HLA-DR-.

○ **Остра миело-моноцитна левкемия (M4):** миелобласти - CD33+, CD13+, CD45+, CD117+, HLA-DR+, CD34+/-, CD11c+/-, anti-MPO+; моноцити – CD4+, CD11b+, CD11c+, CD14+, HLA-DR+, CD56-/-, CD7+/- .

○ **Остра монобластна левкемия (M5):** CD11b+, CD11c+, CD14-/-, CD33+, CD64+, HLA-DR+/-, CD117-/-, CD4+/-, CD56+/-.

○ **Остра еритроидна левкемия (M6):** GlycophorinA +++, HLA-DR+.

○ **Остра мегакариобластна левкемия (M7):** CD41+, CD61+.

5. RT-PCR и/или FISH анализ (с -KIT, ELT-ITD, NPM, CEBRA). Необходим при пациенти, които са подходящи за интензивна полихимиотерапия, с нормален кариотип, с несполучлива стандартна цитогенетика или кандидати за костно-мозъчна трансплантация. Целите на анализа са контрол на минимална резидуална болест, определяне вида на консолидацията, в това число и необходимостта от алогенна трансплантация, контрол на ремисията.

6. Допълнителни изследвания в момента на диагностициране на процеса и в хода на лечението:

- Биохимичен анализ: показатели на чернодробната и бъбречна функция, LDH, албумини.
- Вирусология – HbsAg, CMV, EBV, HCV.
- Коагулационен статус.
- Микробиология.
- Лумбална пункция.
- Инструментални изследвания: Рентгенография на гръдна клетка, УЗД на корем (за верификация на екстрамедуларно ангажиране, включително и биопсия).
- Оценка на сърдечната функция - ЕКГ и Ехо КГ.
- HLA типизиране (изключват се пациенти, контраиндицирани за алогенна трансплантация на стволови клетки): осъществява се при пациенти с лош риск и липса на родствен донор – ранно търсене на алтернативен донор.
- Мерки за съхранение на фертилитета: замразяване на сперма и яйцеклетки.

Критерии за диагноза: Диагнозата ОМЛ се поставя **само в специализирана хематологична клиника**. Диагнозата ОМЛ се приема при:

- наличие на $\geq 20\%$ бластни клетки в к. м. или периферната кръв;
- наличие на $<20\%$ бласти + повтарящи се цитогенетични аномалии: t(15;17), t(8;21), t(16;16), inv.16;
- положителна имунофенотипизация за ≥ 2 миелоидни маркера и за <2 лимфоидни маркера;

Стратификация на риска – клинични цели

В краткосрочна перспектива.

Определяне на групи с **повишен риск от ранна смъртност** и избор на терапевтична стратегия (прилагане на стандартна индукция или на палиативна химиотерапия).

Фактори с неблагоприятна прогностична стойност (ранна смъртност, вид терапия):

- Възраст над 60 години.
- ECOG >2 .
- Вторични ОМЛ (групи 2 и 3 по СЗО класификацията).
- Левкоцитен брой $> 100 \times 10^9 / l$.

- Цитогенетични аномалии с комплексен кариотип (Група 3 от MRC класификацията).
- Минимална резидуална болест (неблагоприятен прогностичен фактор).
- Липса на ремисия от първи индукционен курс (неблагоприятен прогностичен фактор).

В дългосрочна перспектива.

С предиктивна стойност по отношение на **постигане и продължителност на ремисия**, резистентност към химиотерапията, цялостна преживяемост. Определя се основно видът на постиндукционното лечение, вкл. навременното включване в трансплантационна програма.

Стратификация на риска по отношение на ремисия и преживяемост:

Класификация и схема за определяне на риска по MRC (Medical Research Council) - UK

Рискова група	Цитогенетична аномалия	Фузионен ген	Честота
Благоприятен цитогенетичен риск	t(8;21)(q22;q22)	AML1/ETO	5-8% < 55 г.
	inv(16)(p13;q22), t(16;16)(p13;q22)	CBFβ/MYH11	10% < 45г.
	t(15;17)(q21;q11)	PML/RARA	15% < 45г.
	Варианти		
	t(11;17)(q23;q11)	PLZF/ RARα	
	t(5;17)(q32;q11)	NPM/ RARα	
	t(11;17)(q13;q11)	NUMA/ RARα	
Умерен цитогенетичен риск	Нормален кариотип, всеки FAB тип	Мутирал NPM1 +FLT3-ITD	15-20%
	+8, всеки FAB тип	Немутирал NPM1 +FLT3-ITD	10%
	11q23	Немутирал NPM1 без FLT3-ITD	5-7%
	del(9q)*, del(7q)*, 3-5 комплексни нарушения**, +6, +21, +22, -Y	MLLT3-MLL	
Неблагоприятен цитогенетичен риск	-5/del(5q), всеки FAB тип		10% > 45г.
	-7/del(7q), всеки FAB тип		10% > 45г.
	Комплексен кариотип (> 5 нарушения)**		
	Други: t(6;9)(p23;q34), t(3;3)(q21;q...), 20q, 21q; t(9;22), 17p		

*Според US кооперативната група, тези нарушения са в група с неблагоприятен цитогенетичен риск, комплексен кариотип с ≥ 3 нарушения се приема за неблагоприятен цитогенетичен риск.

Критерии за терапевтичен отговор.

Пълна ремисия (CR)

Морфологична CR

- абсолютен неутрофилен брой $> 1,0 \times 10^9/l$;
- тромбоцитен брой $> 100 \times 10^9/l$;
- регенерирал к. м.;

- <5% бласти и липса на бласти с Ауерови пръчици;
- независимост от хемотрансфузии;
- липса на екстрамедуларна левкемия, ЦНС и мекотъканно ангажиране;
- състояние с продължителност поне 4 седмици.

Пълна ремисия с персистираща цитопения (най-често тромбоцитопения).

Пълна цитогенетична ремисия – нормална цитогенетика за болни, при които е установена абнормна цитогенетика при диагнозата.

Пълна молекулярна ремисия – молекулярното изследване е негативно, ако при диагнозата са установени молекулярни аномалии.

Частична ремисия – намаляване на бластите > 50% в левкограмата и от 5 до 25% бласти в к.м.

Резистентност – невъзможност за индуциране на пълна ремисия 7 дни след приключване на индукционната терапия.

Рецидив след пълна ремисия – бласти в костния мозък > 5%.

Минимална резидуална болест (MRD) – дефинира се като най-ниското ниво на болестта, откриваемо с наличните методи, при болни в ремисия.

Седем до десет дни след завършване на индукционната терапия се извършва контролно изследване на костния мозък – аспирация или трепанобиопсия за оценка ефективността на проведената химиотерапия.

Ако с изследването на костния мозък се установи аплазия или хипоцелуларитет с <5% бласти след химиотерапията, костномозъчната аспирация или трепанобиопсия се повтарят при данни за възстановяването на хемопоезата от натривка на периферна кръв, но не по-късно от 28-я ден.

ЛЕЧЕНИЕ.

ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ:

1. Лечението и наблюдението на пациентите се провеждат **само в специализирана хематологична клиника**.
2. **Фазите** при лечението на ОМЛ са следните: **индукционна и постремисионна**. Последната включва – **консолидация и поддържащо лечение**.
3. **Целта** на индукционната терапия е постигане на пълна ремисия. Определят се две възрастови групи **под и над 60 години**. Видът на лечението се определя според рисковата група.
4. **Вторична ОМЛ**, отключена след МДС, трансформация при хроничните миелопролиферативни заболявания или медикаментозно индуцирана, **е по-резистентна** към лечение.
5. Младите пациенти (**<30г.**) са **подходящи за педиатрични протоколи**, включващи по-интензивна индукция и последваща трансплантация.
6. Като най-добър терапевтичен метод се приема включването на пациента в **клинично изпитване**.

ИНДУКЦИОННА ТЕРАПИЯ НА ОМЛ.

Схеми за индукционно лечение.

7+3(1)	Cytarabine (Cytarabine) 100–200 mg/m ² в 24ч инфузия x 7 дни, Daunorubicin 45 mg/m ² в 15мин инфузия x 3 дни (IA)
7+3(2)	Cytarabine 100–200 mg/m ² мг/м ² в 24ч инфузия x 7 дни Idarubicin 12 mg/m ² x 3 дни
7+3(3)	Cytarabine 100–200 mg/m ² в 24ч инфузия x 7 дни

	Daunorubicin 60-90 mg/m² в 15мин инфузия х 3 дни
AML 10	Cytarabine 100–200 mg/m ² в 24ч инфузия х 7 дни, Daunorubicin 45 mg/m ² в 15мин инфузия х 3 дни, и Etoposide 75 mg/m ² х 7 дни
FLAG	Fludarabine phosphate 25-30 mg/m ² х 5 дни; Cytarabine 2000 mg/m ² х 5 дни± Idarubicin 12 mg/m ² 1 – 3 ден G-CSF 5 µg/kg 1 ден – до възстановяване на Neu > 500 - 1000
S-HAM	Cytarabine 3000 mg/m ² /12ч 1,2,8,9 ден; Mitoxantrone 10 mg/m ² 3,4,10,11 ден; G-CSF от 14-ти ден (IIA)
7+3 (M)	Cytarabine 100–200 mg/m ² в 24ч инфузия х 7 дни, Mitoxantrone 10 mg/m ² в 15мин инфузия х 3 дни

1. ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ < 60 г.

1.1. Болни <60 г. без предхождащо хематологично заболяване

- Клинично проучване; **или**
- Стандартна доза 7+3 и варианти (1-3); **или** 1A
- Високи дози Cytarabine 2-3 g/l на всеки 12 часа – 32 дни + Idarubicin 12 mg/m² 2B

1.2. Болни <60 г. с предхождащо хематологично заболяване.

- Включване в клинични проучвания **или**
- Алогенна стоволовоклетъчна трансплантация **или**
- Стандартна химиотерапия (7+3) или висока доза Cytarabine 1A;
- При пациенти без допълнителна коморбидност - FLAG.

1.3. След индукционна оценка и лечение на пациенти <60 години:

А) След стандартна доза Cytarabine:

Костномозъчно изследване 7-10 дни след привършване на индукцията.
Поведението се определя спрямо резултата от костномозъчното изследване:

- Значимо количество бласти – търсене на донор за ТСК; втора индукция с високи или стандартни дози Cytarabine плюс Idarubicin или Daunorubicin **или** клинично проучване;
- Значима циторедукция с малък процент остатъчни бласти – стандартни дози Cytarabine плюс Idarubicin или Daunorubicin;
- Хипоплазия (клетъчност <10-20%, остатъчни бласти <5-10%) – изчаква се възстановяване на костния мозък.

Костномозъчно изследване след хематологичното възстановяване, последващо горните процедури:

- Пълна ремисия - постремисионна оценка на риска.
- Липса на ремисия – клинично проучване **или** ТСК **или** високи дози Cytarabine (ако не са използвани при предната стъпка) ± антрациклини (Idarubicin или Daunorubicin) **или** поддържащо лечение.

В) След високи дози Cytarabine:

Костномозъчно изследване 7 – 14 дни след привършване на индукцията.
Поведение спрямо резултата от костномозъчното изследване:

- Значимо количество бласти - клинично проучване **или** ТСК **или** високи дози Cytarabine (ако не са използвани при предната стъпка) ± антрациклини (Idarubicin или Daunorubicin) **или** поддържащо лечение.
- Значима циторедукция с малък процент остатъчни бласти – изчаква се възстановяване; търсене на донор.

- Хипоплазия - изчаква се възстановяване.

Костномозъчно изследване след хематологичното възстановяване, последващо горните процедури:

- Пълна ремисия – постремисионна оценка на риска.
- Липса на ремисия – клинично проучване **или** ТСК **или** поддържащо речение.

1.4. След ремисионна оценка на риска при пациенти <60 години и определяне на консолидационното лечение:

- **Добър цитогенетичен и молекуларен риск:** високи дози Cytarabine 1,5 – 3 g/m² в инфузия за 3 часа на всеки 12 часа в дни 1, 3, 5 (общо 3 – 4 цикъла) (категория 1), последвани от поддържащо лечение (категория 2В) **или** 1–2 цикъла високодозова консолидация с Cytarabine, следвана от автоложна ТСК (категория 2В) **или** клинично проучване.
- **Интермедиерен цитогенетичен и молекуларен риск:** алогенна ТСК **или** 1-2 цикъла базирана на високи дози Cytarabine консолидация, последвана от автоложна ТСК **или** високи дози Cytarabine 1,5 – 3 g/m² за 3 часа на всеки 12 часа в дни 1, 3, 5 (3 – 4 цикъла) **или** клинично изпитване.
- **Лош цитогенетичен и молекуларен риск** **или** причинено от предшестващо лечение заболяване: клинично проучване **или** алогенна ТСК **или** 1-2 цикъла базирана на високи дози Cytarabine консолидация, последвана от автоложна ТСК (при липса на възможност за алогенна).

2. ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ > 60 г.

2.1. Болни ≥60 г. без наличие на неблагоприятен прогностичен фактор ECOG 0-2, без предшестваща МДС и благоприятен цитогенетичен и молекуларен риск:

- Участие в клинично проучване;
- Стандартни дози 7+3 режими (2А);
- Нискоинтензивно лечение със субкутанно Cytarabine или Azacitidine, Decitabine (2В);
- Интермедиерно интензивно лечение (Clofarabine) (2В).

2.2. Болни ≥60 г. с ECOG 0-2 с предшестваща МДС и неблагоприятен цитогенетичен и молекуларен риск или други неблагоприятни прогностични показатели:

- Участие в клинично проучване;
- Интермедиерно интензивно лечение (Clofarabine) (2В);
- Ниско-дозова терапия (s.c. приложение на Cytarabine 2x20 mg x 10 дни ежемечно);
- Стандартни режими 7 + 3;
- Hydroxycarbamide.

2.3. Болни ≥ 60г. ECOG >2 и без значима коморбидност:

- Клинично проучване;
- Ниско-дозова терапия (s.c. приложение на Cytarabine 2x20 mg x 10 дни ежемечно);
- Палиативна терапия;
- Най-добро поддържащо лечение.

2.4. Болни ≥60 г. ECOG >2 и със значима коморбидност:

- Най-добро поддържащо лечение.

А) След стандартна доза Cytarabine:

Костномозъчно изследване 7-10 дни след привършване на индукцията. Поведението се определя спрямо резултата от костномозъчното изследване:

- Значимо количество бласти – клинично проучване **или** поддържащо лечение (категория 2А).
- Значима циторедукция с малък процент остатъчни бласти – стандартни дози Cytarabine плюс Idarubicin/Daunorubicin или Mitoxantrone; **или** редуцирана по интензитет алогенна ТСК (ако пациентът покрива критериите за алогенна ТСК) (категория 2А) **или** изчакване до пълно възстановяване на целуларитета на костния мозък и нова оценка.
- Хипоплазия (клетъчност <10-20%, остатъчни бласти <5-10%) – изчаква се възстановяване.

Костномозъчно изследване след хематологичното възстановяване, последващо горните процедури (4-6 седмици):

Пълна ремисия – консолидационна терапия:

- клинично изпитване **или**
- редуцирана по интензивност алогенна ТСК **или**
- стандартни дози Cytarabine (100–200 mg/m² 2/дн. 5-7 дни x 1-2 цикъла) ± антрациклин (Idarubicin или Daunorubicin) (2А) **или**
- Cytarabine 1–1,5 mg/m² 2/дн. 4-6 дози x 1-2 цикъла при пациенти с добър статус и добър цитогенетичен/молекуларен риск **или**
- продължаване на ниско интензивното лечение - подкожно Cytarabine или Azacitidine, Decitabine (2А).

Липса на ремисия:

- клинично проучване **или**
- редуцирана по интензитет алогенна ТСК **или**
- най-добро поддържащо лечение.

Консолидационни режими

Консолидационни режими	
HD-Cytarabine (1)	Cytarabine 2x3,0 g/m ² , през 12 часа (в 3 часова инфузия) – 1, 3, 5 ден
HD-Cytarabine (2)	Cytarabine 1,0–1,5g/m ² дневно в 4-6 дози
5+1	Daunorubicin 45 mg/m ² x1ден + Cytarabine 60 mg/m ² /12 часа x 5 дни

3. Мониториране на пациентите с ОМЛ по време на индукционното лечение (всички препоръки са категория 2А):

- ПКК ежедневно по време на химиотерапевтичния режим и през ден при нарастване на левкоцитите до >0,5 x 10⁹/л.; тромбоцитен брой– ежедневно до постигане на независимост от тромбоцитни трансфузии;
- Биохимичен профил: електролити, урея, креатинин, пикочна киселина, фосфати – ежедневно при риск от тумор лизис синдром;
- Костномозъчно изследване 7-10 дни след преустановяване на индукционното лечение за документиране на хипоплазията. Ако хипоплазия липсва – повтаряне на изследването в рамките на следващите 7-14 дни с цел доказване персистирането на бласти. При документиране на хипоплазия – повтаряне на изследването след възстановяване на хематологичните показатели с цел документиране на ремисия.

- Цитогенетика – при наличие на абнормен кариотип – повтаряне на цитогенетиката като част от доказването на ремисия.

4. Мониториране на пациентите по време на консолидиращото лечение (всички препоръки са категория 2А):

- ПКК с ДКК 2 х седмично по време на лечението.
- Биохимичен профил и електролити – ежедневно по време на лечението.
- След дехоспитализация – 2 х седмично ПКК с ДКК, електролити до възстановяване на кръвната картина.
- Костномозъчно изследване се предприема само в случаи на отклонения в ПКК или липса на възстановяване на ПКК в рамките на 5 седмици.
- Пациенти с прогностично лоша цитогенетика, терапевтично-свързана ОМЛ, предшестваш МДС или такива, постигнали ремисия с 2 или повече индукционни курса, са с повишен риск от рецидив и са показани за търсене на неродствен донор.

5. Наблюдение на пациентите след привършване на консолидационното лечение:

- ПКК – на всеки 1-3 месеца за първите 2 години, след това през 3 – 6 месеца до общо 5 години.
- Костномозъчно изследване – само при поява на цитопения или на съмнителни клетки в ДКК.
- При първи рецидив – търсене на подходящ донор за ТСК.

ПОДДЪРЖАЩА ТЕРАПИЯ. Няма установени преимущества от провеждане на поддържаща терапия при пациенти, провели интензивна консолидация.

Примерни схеми:

- За целия три-годишен период – ежедневно приемане на 6-Mercaptopurine 100 mg/m² + Methotrexate 15 mg/m² 1 х седмично.

В комбинация с:

- 5+1 (Cytarabine 100 mg/m² sc 2 х дневно х 5 дни, Daunorubicin 45 mg/m² х 1 ден - 4 курса) или
- Cytarabine 2x50 mg/m² + 6-Tioguanine 2x50 mg/m² ежемесечно през първата година; на всеки втори месец през втората година и на всеки трети месец през третата година.

ЛЕЧЕНИЕ НА РЕЗИСТЕНТНА ОМЛ.

1. Пациенти < 60 години.

- S-HAM – Cytarabine 3000 mg/m² /12ч – 1, 2, 8, 9 ден; Mitoxantrone 10 mg/m² – 3, 4, 10, 11 ден; G-CSF от 14-ти ден (IIA).
- FLAG – Fludarabine phosphate 25-30 mg/m² x5 дни; Cytarabine 2000 mg/m² – 1,2,8,9 ден; G-CSF – от 10-ти ден.
- FLAG-IDA.
- Алогенна стоволовоклетъчна трансплантация.
- Клинично проучване.

2. Пациенти > 60 години.

- Клинично проучване.
- Симптоматична терапия.
- Алогенна стоволовоклетъчна трансплантация с редуцирана интензивност.

3. Консолидация на болни < 60 г. с резистентна ОМЛ, постигнали ремисия.

- HD-Cytarabine (1).
- Cytarabine + m-AMSA.
- Cytarabine + Mitoxantrone + Etoposide.
- Алогенна трансплантация – при възможност.
- Клинични проучвания – при възможност.
- Симптоматична терапия.

ЛЕЧЕНИЕ НА РЕЦИДИВ ПРИ ОМЛ.

Видове рецидиви:

- костно-мозъчен;
- екстрамедуларен;
- молекулярен.

Прогностични фактори:

- продължителност на CR1 (> или < 12 месеца);
- възраст (> или < 60г.);
- цитогенетика при диагнозата и при рецидива;
- консолидация на CR1 (CT, ASCT, allo-SCT).

За болни с рецидив се оценява ефективността на високите дози Cytarabine (2–3 г/м² на всеки 12 часа, 8 до 12 дози) в комбинация с други цитостатици като VP16, Idarubicin, Mitoxantrone, Amsacrine, Azacytidine*, Topotecan* (виж примерни схеми при лечение на резистентна АМЛ).

Пациенти <60 години.

Ранен рецидив <12 мес. след постигане на ремисия - спасяваща терапия (всички варианти са категория 2А):

- Клинично проучване (най-добър избор) **или**
- Спасяваща терапия, следвана от алогенна ТСК: Clofarabine + Cytarabine + G-CSF **или** Cladribine + Cytarabine + G-CSF ± Mitoxantrone/Idarubicin **или**
- високи дози Cytarabine + Антрациклин (ако не са прилагани преди това) **или**
- Fludarabine phosphate + Cytarabine + G-CSF ± Idarubicin **или**
- Mitoxantrone + Etoposide + Cytarabine (МЕС).

Късен рецидив >12 мес. – спасяваща терапия:

- Клинично проучване (най-добър избор) **или**
- Спасяваща терапия, следвана от алогенна ТСК: Cladribine + Cytarabine + G-CSF ± Mitoxantrone/Idarubicin **или**
- високи дози Cytarabine + Антрациклин (ако не са прилагани преди това) **или**
- Fludarabine phosphate + Cytarabine + G-CSF ± Idarubicin **или**
- Митоскантрон + Etoposide + Cytarabine (МЕС) **или**
- Clofarabine + интермедиерни дози Cytarabine **или**
- Повтаряне на началната успешна индукция

Пациенти ≥60 години.

Ранен рецидив <12 мес. - спасяваща терапия:

- Клинично проучване (най-добър избор) **или**

- Най-добро поддържащо лечение **или**
 - Спасяваща терапия, следвана от алогенна ТСК: Clofarabine + Cytarabine **или**
 - Високи дози Cytarabine + Антрациклин (ако не са прилагани преди това) **или**
 - Fludarabine phosphate + Cytarabine + G-CSF ± Idarubicin **или** Митоскантрон + Etoposide + Cytarabine (МЕС).
- Късен рецидив >12 мес. – спасяваща терапия:**
- Клинично проучване (най-добър избор) **или**
 - Повтаряне на началната успешна индукция **или**
 - Спасяваща терапия, следвана от алогенна ТСК: Clofarabine + Cytarabine **или**
 - високи дози Cytarabine + Антрациклин (ако не са прилагани преди това) **или**
 - Fludarabine phosphate + Cytarabine + G-CSF ± Idarubicin **или**
 - Митоскантрон + Etoposide + Cytarabine (МЕС) **или**
 - Най-добро поддържащо лечение.

Диагностика и лечение на ЦНС левкемия.

Диагностика:

При наличие на неврологична симптоматика:

КТ/ЯМР – кръвоизлив или левкемичен инфилтрат:

- При негативен образ – лумбална пункция: при чист ликвор – повтаряне на лумбалната пункция, ако симптомите персистират; при положителни патологични отклонения в ликвора – интратекално лечение 2 пъти седмично до изчистване на ликвора, след това седмично х 4-6 седмици.
- При данни за инфилтрат или повишено интракраниално налягане – лъчетерапия, следвана от интратекална терапия 2 пъти седмично до изчистване на ликвора, след това ежеседмично х 4-6 седмици.

При липса на неврологична симптоматика след постигане на пълна ремисия (M4, M5 или бифенотипна левкемия) или след диагностициране при левкоцитоза $>100 \times 10^9/l$:

Лумбална пункция:

- Негативен резултат – наблюдение и повтаряне при поява на симптоми.
- Положителен ликвор (левкемични клетки) - интратекално лечение 2 пъти седмично до изчистване на ликвора или ако пациентът ще получава високи дози Цитозар – контролна лумбална пункция след привършване на високодозовото лечение.

ЛЕЧЕНИЕ НА ЕКСТРАМЕДУЛАРНА ЛЕВКЕМИЯ И МИЕЛОДЕН САРКОМ.

Лечение със системна противолевкемична терапия, като при висок риск.

ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТРА ПРОМИЕЛОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ.

Внимание !

1. Патогенетичното лечение с ATRA се започва дори при морфологично съмнение за M3, преди изчакване на цитогенетиката. Ако резултатът е отрицателен, лечението се преустановява и продължава със схемите за останалите варианти ОМЛ.

2. По време на лечението постоянно и стриктно мониториране за синдром на М3 диференциация и ДВС.

Рискови групи:

- Нисък риск – левкоцити $< 10 \times 10^9/l$ и тромбоцити $> 40 \times 10^9/l$.
- Умерен риск – левкоцити $< 10 \times 10^9/l$ и тромбоцити $< 40 \times 10^9/l$.
- Висок риск – левкоцити $\geq 10 \times 10^9/l$ и тромбоцити $< 40 \times 10^9/l$.

Индукционна терапия при пациенти с висок и нисък риск:

- ATRA 45 mg/m^2 дневно (4 дни) + Daunorubicin 50 mg/m^2 (дни), + Cytarabine 200 mg/m^2 (7 дни) (2A);
- ATRA mg/m^2 дневно (3 дни) + Daunorubicin 60 mg/m^2 (3 дни), + Cytarabine 200 mg/m^2 (7 дни) (2A);
- ATRA $45 \text{ mg/m}^2/\text{дневно}$ + Idarubicin 12 mg/m^2 (дни 2,4,6,8)
- Клинично изпитване (2A).

Индукционна терапия при пациенти, противопоказани за приложение на антрациклин:

- ATRA 45 mg/m^2 дневно, в два приема, от 1-ви ден до индуциране на пълна ремисия, максимум 60–90 дни + арсенов триоксид $0,15 \text{ mg/kg/дн}$. венозно (до индуциране на пълна ремисия) (при възможност) (категория 2A);

Консолидация след постигане на пълна ремисия:

При болни с висок риск – възможни 3 варианта:

- Арсениев триоксид (при възможност) $0,15 \text{ mg/m}^2$ дневно x 5 дни през 5 седмици общо 2 курса, последвани от ATRA 45 mg/m^2 дневно x 7 дни + Daunorubicin 50 mg/m^2 x 3 дни - 2 курса (2A);
- Daunorubicin 60 mg/m^2 x 3 дни + Cytarabine 200 mg/m^2 x 7 дни – 1 курс, последван от Cytarabine $1,5\text{--}2 \text{ g/m}^2$ на 12 часа x 5 дни + Daunorubicin 45 mg/m^2 x 3 дни – 1 курс + 5 дози ИТ химиотерапия (1);
- ATRA 45 mg/m^2 x 15 дни + Idarubicin 5 mg/m^2 x 4 дни + Cytarabine g/m^2 x 4 дни – 1 курс, последван от ATRA 45 mg/m^2 5 дни + Mitoxantrone 10 mg/m^2 x 5 дни – 1 курс, последван от + ATRA 45 mg/m^2 x 15 дни + Idarubicin 12 mg/m^2 x 1 ден + Cytarabine 150 mg/m^2 8 часа x 4 дни – 1 курс (2A)

При болни с нисък/интермедиерен риск – възможни 2 варианта:

- ATRA 45 mg/m^2 x 15 дни + Idarubicin $5\text{--}7 \text{ mg/m}^2$ 4 дни (1 курс), последван от ATRA 45 mg/m^2 x 15 дни + Mitoxantrone 10 mg/m^2 x 3 дни (1 курс), последван от ATRA 45 mg/m^2 x 15 дни + Idarubicin 12 mg/m^2 x 1 ден (1 курс) (1);
- Daunorubicin 60 mg/m^2 x 3 дни + Cytarabine 200 mg/m^2 x 7 дни (1 курс), последван от Cytarabine 1 g/m^2 през 12 часа x 4 дни + Daunorubicin 45 mg/m^2 x 3 дни (1 курс) (1)
- Арсениев триоксид $0,15 \text{ mg/m}^2$ дн x 5 дни през 5 седмици (2 курса), последван от ATRA 45 mg/m^2 x 7 дни + Daunorubicin 50 mg/m^2 x 3 дни (2 курса) (2A);

Критерии за продължителна ремисия и поведение:

- След последната консолидация - PCR на костен мозък за потвърждаване на молекулярна ремисия, последващите изследвания – от периферна кръв.
- При съмнение за рецидив – задължително PCR изследване на костен мозък.

• При MR - поддържаща терапия в продължение на 2 години. Мониторинг на ремисията чрез PCR се извършва на 3 месеца за 2 години. След завършване на последната консолидация се провежда PCR за потвърждаване на молекулярна ремисия. Последната се дефинира с наличието на 10^4 клетки в костния мозък. При наличие на такава се провежда поддържащата терапия в продължение на 2 години. Мониторингът чрез PCR на ремисията се препоръчва да се извършва на 3 месеца за 2 години. За PCR (+) болни след консолидацията може да се обсъжда лечение с високи дози Cytarabine.

Поддържаща терапия.

ATRA 45 mg/m^2 дневно, 1-15 ден на всеки 3-ти месец + 6-MP 100 mg/m^2 дневно + MTX 15 mg/m^2 седмично.

Лечение на резистентна ОМЛ – М₃. Персистиране на > 5% бласти 60 дни след започване на лечението с ATRA. Възможности:

- Режими, използвани за лечение на не-М₃-ОМЛ.
- Арсениев триоксид (при възможност).
- Клинични проучвания.
- Алогенна стволовоклетъчна трансплантация.

Лечение на рецидив на ОМЛ – М₃.

При I-ви рецидив лечението се провежда с:

- Режими, използвани за лечение на не-М₃-ОМЛ.
- Арсениев триоксид $0,15 \text{ mg/m}^2$ венозно (при възможност) ± ATRA 45 mg/m^2 в две дневни дози.

Лечение при рефрактерен рецидив:

- Алогенна стволовоклетъчна трансплантация.
- Клинични проучвания.

Консолидация при втора пълна ремисия.

- Автоложна трансплантация на стволови клетки (TCK) - при PCR(-) за PML-RAR α фузионен протеин.
- Алогенна стволовоклетъчна трансплантация при PCR(+).
- Клинични проучвания.
- Арсениев триоксид (6 курса) – при липса на възможност за трансплантация.

Принципи на поддържащото лечение при ОМЛ.

1. Приложение на кръвни продукти (всички категория 2A):

- Показания: $\text{Hb} < 80 \text{ g/L}$, $\text{Tr} < 10 \times 10^9/\text{L}$ (или при необходимост).
- Изисквания към кръвните продукти: да бъдат очистени от левкоцити, да бъдат облъчени в случаи на използване на имunosupресивна терапия (Fludarabine phosphate, TCK).
- При потенциалните кандидати за TCK – скрининг на кръвните продукти за CMV.

2. Профилактика на тумор лизис синдром:

- o Хидратация и диуретици.
- o Алкализация на урината.

- Allopurinol (или Rasburicase – инжекции).
- 3. Профилактика на токсичността при високи дози Cytarabine:**
 - Неврологичен оглед – нистагъм, неясен говор, дизметрия (опасност от увреждане на церебелума) - преди всяка доза.
 - Проследяване на креатинина – при бързо нарастване – преустановяване на високите дози до нормализиране на нивото му.
 - При поява на церебеларна токсичност – окончателно спиране на Cytarabine.
 - Прилагане на стероидни капки за очи 4 x дневно до 24-ти час след преустановяване на лечението с високи дози Cytarabine.
- 4. Прилагане на растежни фактори:**
 - Лечението започва след преустановяване на химиотерапията.
 - Лечението с G-CSF може да опорочи точната интерпретация на костния мозък – да се спрат минимум 7 дни преди костномозъчната оценка.
- 5. Антибиотична, противовирусна и антимикотична терапия във фазата на миелосупресия:**
 - Антибиотици – според болничния стандарт.
 - При липса на клинична картина не е необходима антивирусна профилактика.
 - Антимикотици – подходящи са всички видове; азолите да не се прилагат успоредно с антрациклиновата терапия тъй като нарушават метаболизма и повишават токсичността на антрациклините.
- 6. Лечение на синдрома на дисеминирано вътресъдово съсирване (най-чест при М3, М4 и М5 варианти).**
- 7. Синдром на диференциацията при остра промиелоцитна левкемия:**
 - Стриктно следене за разтрисане, задух, хипоксемия, плеврални или перикардни изливи.
 - Стриктно следене за обемно натоварване и преценка на белодробния статус.
 - Следене на левкоцитния брой – при нарастване $>10 \times 10^9/\text{l}$ се повишава риска от инфилтрация на ЦНС – интратекална профилактика.
 - При първи симптоми – Dexamethasone 12 мг 2 x дневно за 3-5 дни, след което постепенно намаляване на дозата.
 - Временно преустановяване на лечението с ATRA до възстановяване състоянието на пациента.
- 8. Кожно–лигавични хеморагии:**
 - **Тромбоцитопении.** Профилактичното преливане на тромбоцитни маси е показано при $\text{Plt} < 10 \times 10^9/\text{l}$, ако не са налице допълнителни рискови фактори. Такива са: сепсис, едновременно употреба на антибиотици или други нарушения в хемостазата. Дозиране на тромбоцитни концентрати: 1E/5-10 kg т.т дневно. Целта на профилактиката е да се поддържа ниво на тромбоцитите над $20 \times 10^9/\text{l}$ при пациенти с хеморагични прояви или над $50 \times 10^9/\text{l}$ при пациенти с промиелоцитна левкемия и прояви на кървене. На пациенти, които са алоимунизирани от преливане на тромбоцитна маса, трябва да се прелива HLA подбран тромбоцитен концентрат.
 - **ДИК – синдром.** Лечение според общоприети критерии.
- 9. Хиперлевкоцитоза.** Препоръчва се извършване на левкоцитофереза. Тази процедура е контраиндицирана при пациенти с остра промиелоцитна левкемия и ДИК синдром, поради опасност от влошаване на коагулопатията. Друга

възможност е приложение на Hydroxycarbamide – 50 - 100 mg/kg/дневно, разделена на 3-4 приема в продължение на 2 дни и адекватна хидратация.

Книгопис:

1. Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, et al (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4-th edition), IARC, 2008
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al, French-American-British (FAB) Co-operative Group. Proposals for the classification of the acute leukaemias. Br J Haematol. 1976;33:451-458
3. Gregory TK, Wald D, Chen Y et al. Molecular prognostic markers for adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics. Journal of Hematology & Oncology 2009, 2:23
4. Cheson B, Bennett J et al. Revised Recommendation Of The International Working Group For Diagnosis Standardization Of Response Criteria, Treatment Outcomes And Reporting Standards For Therapeutic Trials In Acute Myeloid Leukemia. J.Clin.Oncol. 2003, 21, 4642
5. ADES L et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. Blood 2008, 111, 1078-1084
6. Bradstock K, Matthews J et al. A randomized trial of high-versus conventional-dose cytarabine in consolidation chemotherapy for adult de novo acute myeloid leukemia in first remission after induction therapy containing high-dose cytarabine. Blood, 2005, 105, 481
7. British Committee for Standards in Haematology – Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults, 2006
8. Lee JH, Choi SH et al. Continuous infusion intermediate-dose cytarabine, mitoxantrone plus etoposide for refractory or early relapsed acute myelogenous leukemia Leuk Res. 2006, 30, 204
9. Buchner T, Hiddemann W et al. Acute Myeloid Leukemia in Adults: Is postconsolidation maintenance therapy is necessary? Int. J. hematol. 2000, 72, 285
10. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of acute myeloid leukemia (AML) in adult patient. Annals of Oncology 16 (Supplement 1): 2005, 148
11. Pastore D, Speechia G et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia. Ann Hematol 2003, 82, 231
12. Sanz M, Guillermo M et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monotherapy: a multicenter study by PETHEMA group. Blood, 2004, 103, 1237
13. Hann I, Stevens R et al. Randomized Comparison of DAT versus ADE as a induction chemotherapy in children and younger adults with Acute Myeloid Leukemia. Results of the medical Research Council's 10th trial. Blood 1997, 89, 2311
14. Heinemann J, Wilmanns W. Intermediate dose Cytarabine/m-AMSA for remission induction and high dose Cytarabine/m-AMSA for intensive consolidation in relapsed and refractory adult acute myelogenous leukemia. Anticancer Res. 1989, 9, 119
15. Powles R. et al. Investigation and management of hyperleukocytosis in adults, The Effective prevention and management of Common Complications of Induction Chemotherapy in Haematological Malignancy, 2003, Ch3, pp 33-55.

15. МИЕЛОДИСПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ (МДС)

Честота: 5/100 000 при население под 60 г. и над 30/100 000 над 70 г.

Класификация на МДС: СЗО (WHO) 2008 г.

Класификация на de novo МДС

Подгрупа	Периферна кръв	Костен мозък
RCUD -Рефрактерна цитопения с унилинеарна дисплазия. Рефрактерна анемия (RA) или неутропения (RN), или тромбоцитопения (RT)	моно- или бицитопения	Дисплазия в >10% на една линия, <5% бласти
RARS -Рефрактерна анемия с ринг сидеробласти	Анемия, липса на бласти	<5% бласти ≥15% ring сидеробласти

RARS-t Подгрупа на RARS с висока честота на JAK2 мутация и тромбоцитоза $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$		Еритроидна дисплазия (единствена)
RCMD-Рефрактерна цитопения с мултилинеарна дисплазия RCMD-RS-Рефрактерна цитопения с мултилинеарна дисплазия с ринг сидеробласти	Цитопения(и), $<1 \times 10^9/\text{л}$ моноцити	Дисплазия $\geq 10\%$ от клетките в ≥ 2 миелоидни линии $<5\%$ бласти $\geq 15\%$ ring сидеробласти
RAEB-I-Рефрактерна анемия с ексцес на бласти - I	Цитопения(и), $\leq 2-4\%$ бласти, $<1 \times 10^9/\text{л}$ моноцити	5-9% бласти, унилинеарна или мултилинеарна дисплазия, без Ауерови пръчици
RAEB-II	Цитопения(и), 5-19% бласти, моноцити $<1 \times 10^9/\text{л}$	10 – 19% бласти, $>10\%$ Ауерови пръчици
MDS, асоцииран с изолирана делеция (5q)	Анемия, тромбоцити - нормални или повишени	Нормален или завишен брой на мегакариоцитите с хиполобулирани ядра, $<5\%$ бласти
MDS-U, неклассифициран	Цитопения	Унилинеарна дисплазия $\pm$, но с цитогенетични аномалии, $<5\%$ бласти

RA –refractory anemia; RAEB – refractory anemia with excess blasts; RARS – refractory anemia with ringed sideroblasts; RARS-t - refractory anemia with ringed sideroblasts with thrombocytosis; RCMD-RS – refractory cytopenia with multilineage dysplasia with ringed sideroblasts; RCUD – refractory citopenia with unilineage dysplasia; MDS-U –unclassified.

Класификация на миелодиспластични/миелопролиферативни неоплазии (МДС/МПН) по СЗО (WHO) 2008 г.

Подгрупа	Периферна кръв	Костен мозък
CMML-1 (Хронична миеломоноцитна левкемия-1)	моноцити $>1 \times 10^9/\text{л}$, $<5\%$ бласти	унилинеарна или мултилинеарна дисплазия, бласти $<10\%$
CMML-2 (Хронична миеломоноцитна левкемия-2)	моноцити $>1 \times 10^9/\text{л}$, 5 – 19% бласти, Ауерови пръчици	унилинеарна или мултилинеарна дисплазия, бласти 10-19%, Ауерови пръчици
Атипична хронична миелоидна левкемия (CML), bcr-abl	Левкоцити $>13 \times 10^9/\text{л}$, неутрофилни прекурсори $>10\%$, бласти $<20\%$	Хиперцелуларен, $<20\%$ бласти

отрицателна		
Ювенилна миеломоноцитна левкемия (JMML)	Моноцити $>1 \times 10^9/l$, бласти $<20\%$	моноцити $>1 \times 10^9/l$, бласти $<20\%$
МДС/МПН, некласифицируема	Дисплазия + белези за миелопролиферация, Липса на предишен МДС, МПН	Дисплазия + белези за миелопролиферация

CMML – chronic myelomonocytic leukemia, JMML - Juvenile myelomonocytic leukemia, CML - chronic myeloid leukemia.

Диагноза:

Анамнеза – с насоченост за предишна химио- или радиотерапия, фамилна история за МДС/ОМЛ, поврарящи се инфекции / кървене.

Клиничен преглед.

Задължителни изследвания :

- ПКК и ДКК, ретикулоцити;
- миелограма с оцветяване за желязо; анализират се най-малко 200 клетки в костния мозък и 20 мегакариоцита;
- трепанобиопсия - оценка на клетъчността, степента на фиброза, мегакариоцитната дисплазия, абнормна локализация на незрели прекурсор-ALIP;
- класическа цитогенетика;
- серумни нива на еритропоетин. феритин; витамин B12; фолиева киселина, желязо.

Допълнителни изследвания:

- флоуцитометрия;
- молекулярно-генетичен анализ;
- скрининг за PNH клон (пароксизмална нощна хемоглобулинурия) -CD 55 и CD 59;
- пълно HLA – типизиране при болни подходящи за костно-мозъчна трансплантация;
- скрининг за HLA-DR15 за определяне на болни, подходящи за лечение с имunosupресивна терапия;
- оценка на XMMЛ пациентите за 5q31-33 транслокация и PDGFR β пренареждания;
- изследване за JAK2 мутация при пациенти с тромбоцитоза;
- генетичен скрининг за пациенти с фамилна цитопения (анемия на Fanconi, конгенитална дискератоза).

Критерии за диагноза (International Consensus Working Group).

- 1) Задържаща се цитопения (за поне 6 месеца, с изключение на случаите със специфичен кариотип; билинеарна дисплазия за повече от 2 месеца).
- 2) Изключване на реактивни причини за дисплазия: мегалобластна анемия, HIV, алкохолизъм, скорошна цитотоксична терапия, тежко съпътстващо заболяване.
- 3) В допълнение трябва да е налице поне един от трите свързани с МДС критерии:
 - Наличие на диспластични промени в $>10\%$ от клетките на една или повече линии в костния мозък.

- Бласти 5-19%.
 - Специфичен МДС-свързан кариотип: del(5q), del(20q), +8, -7/del(7q).
- 4) Допълнителни критерии от флоуцитометрия, хистология на костен мозък, имунохистохимия, молекулярно-генетичен анализ.

Стратификация на риска. IPSS системата (1997) се използва за определяне на риска и вземане на терапевтично решение. Обединяват се процента бласти, цитогенетиката и периферната цитопения, като се формират четири групи с различна преживяемост и риск от левкемична трансформация.

Международен прогностичен индекс (IPSS)

Показател	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Бласти в костният мозък	< 5%	5% - 10%	--	11%-20%	21%-30%
*Кариотип	Нисък	Интерм.	Висок	--	--
Брой цитопении**	0-1	2-3	--	--	--

* Според цитогенетичните аномалии са налице три цитогенетични групи:

Нисък риск: нормален кариотип, -Y, del (5q) и – 20q като отделни аномалии.

Интермедиерен риск: други аномалии (не включени в първата и третата група). **Висок риск:** комплекс от аномалии (≥ 3 аномалии) или аномалии на хромозома 7.

** Hg<100 g/l; Неутрофили $<1,8 \times 10^9/l$, тромбоцити $<100 \times 10^9/l$.

Рискова категория	Нисък	Инт-1	Инт-2	Висок
Оценка	0	0.5-1.0	1.5-2.0	≥ 2.5

Според сумарната стойност от комбинацията на трите фактора болните с МДС се разпределят в 4 рискови групи: нисък риск, интермедиерен риск-1 (Инт-1), Интермедиерен риск-2 (Инт-2) и висок риск.

Дефиниция на WHO адаптирана прогностична скоринг система (WPSS)

	0	1	2	3
WHO				
*Кариотип	Нисък	Интермедиерен	Висок	-
**Трансфузии	не	Да	-	-

Рискова категория	Много нисък	Нисък	Интермедиерен	Висок	Много висок
Оценка	0	1	2	3-4	5-6

* Според цитогенетичните аномалии са налице три цитогенетични групи:

Нисък риск: нормален кариотип, -Y, del (5q) и – 20q като отделни аномалии.

Интермедиерен риск: други аномалии (не включени в първата и третата група). **Висок риск:** комплекс от аномалии (≥ 3 аномалии) или аномалии на хромозома 7.

**Трансфузионни нужди: поне 1 трансфузия на 8 седмици за период от 3 месеца.

ЛЕЧЕНИЕ.

Терапевтични възможности:

- Поддържаща терапия (трансфузии, растежни фактори).
- Нискоинтензивна химиотерапия.
- Високоинтензивна химиотерапия. Костно-мозъчна трансплантация.

1. Поддържаща терапия – принципи. Поддържащата терапия е основно лечение при пациентите с нисък риск или тези с неблагоприятна прогноза, чиято възраст или общо състояние не позволяват по-интензивно лечение.

1.1. Клинично проследяване - при пациенти с добра прогноза е възможно наблюдение, без включване на специфична терапия.

1.2. Трансфузии.

- Обезлеukoцитен еритроцитен концентрат - при симптоматична анемия (не е възможно определянето на критична хемоглобинова граница за хемотрансфузия, всеки индивидуален случай трябва да се преценява индивидуално).

- Тромбоцитни концентрати при тромбоцитопенично кървене. При кандидати за трансплантация - облъчени продукти. При необходимост от чести преливания трябва да се търси съвместим донор по HLA-A и B.

1.3. Антибиотици – при бактериална инфекция. Антибиотична и антимикотична профилактика не е наложителна.

1.4. Антифибринолитичи – при рефрактерно на трансфузия на тромбоцити кървене или тежка тромбоцитопения.

1.5. Хелираща терапия (Desferrioxamine, Deferasirox) - при серумен феритин >2500 mcg/L или вливане на >25 E еритроцитен концентрат (над 5 гр. желязо). Използва се предимно за пациенти с нисък или Инт-1 риск; с чернодробна и сърдечна дисфункция, или кандидати за трансплантация. Цел на хелиращото лечение: феритин <1000 mcg/L.

1.6. Колонистимулиращи (растежни) фактори:

- EPO.
- G-CSF

- При болни с тежка неутропения за достигане и поддържане на гранулоцитите $> 1.0 \times 10^9/L$.

- Не се препоръчва за рутинна профилактика на инфекциите с изключение на честите или резистентни пациенти.

- При индикации –комбинирано приложение на G-CSF и EPO.

2. Неинтензивна химиотерапия.

2.1. ДНК – метилтрансферазна инхибитори:

- **5-Azacitidine(AzaC)** - при прогресиращ МДС или висок риск. (75 mg/m² подкожно 7 дни месечно, 4-6 курса).

- **Decitabine (5-aza-2'-deoxycytidine)** (20 mg/m² в инфузия за 1 час в цикли от по 5 дни).

2.2. Имуносупресори: Антитимоцитен глобулин и/или Циклоспорин А.

2.3. Имуномодулатори – Lenalidomide, Thalidomide.

- Lenalidomide е показан при пациенти с 5q синдром или трансфузионно зависими 5q негативни пациенти с нисък или Инт-1 риск, чиято анемия не отговаря на първичната терапия. Lenalidomide се прилага перорално в доза 10 мг/дневно в ежемесечни цикли от 21 дни като при появи на токсичност дозата може да бъде редуцирана до 5 мг/дневно.

2.4. Ниски дози Cytarabine (2x20mg).

3. Интензивна химиотерапия.

3.1. Интензивна индукционна терапия:

- Idarubicin + Cytarabine.
- Fludarabine phosphate + Cytarabine.

(При постигане на пълна ремисия, същата не може да бъде поддържана без алогенна трансплантация.)

3.2. Костно-мозъчна трансплантация:

- млада възраст;
- малка давност на болестта;
- висока степен на HLA-съвместимост;
- първичен МДС;
- бласти в к.м. < 10%;
- нисък цитогенетичен риск.

Риск адаптирана терапия.

I. Лечение на болни с нисък и интермедиерен риск-1. Болните без клинично изявена цитопения остават под активно наблюдение.

При **симптоматична анемия**:

1) При 5q синдром със или без други цитогенетични аномалии - лечение с Lenalidomide.

2) При EPO >500 mU/ml - изследване за HLA-DR 15.

- При HLA-DR15 +/- позитивни: лечение с ATG ± Ciclosporin A или само Ciclosporin A. При липса на отговор да се обсъжда: лечение с Azacitidine, Decitabine, включване в клиничните проучвания или алогенна трансплантация за отделни пациенти.

- При HLA-DR15 -/- негативни: лечение с Azacitidine, Decitabine, включване в клиничните проучвания или алогенна трансплантация за отделни пациенти.

3) При EPO ≤ 500 mU/ml: лечение с рекомбинантен EPO ± ниски дози G-CSF. При липса на ефект - лечение с Azacitidine, Decitabine, включване в клиничните проучвания или алогенна трансплантация за отделни Инт-1 пациенти.

4) При болни с **други тежки цитопении**: тромбоцитопения, неутропения - лечение с Azacitidine, Decitabine. При липса на отговор се обсъжда лечение с имunosупресивна терапия, включване в клинични проучвания или алогенна трансплантация за избрани Инт риск - 1 пациенти.

II. Лечение на болни с интермедиерен риск-2 и висок риск.

Терапевтичен подход.

1. Алогенна трансплантация.

- При наличие на съвместим родствен или неродствен донор, бласти в костния мозък < 10% и възраст < 50 год. - алогенна трансплантация със стандартни кондициониращи режими.

- При пациенти > 50 год. без коморбидност - алогенна трансплантация с немиелоаблативни кондициониращи режими.

2. Индукционна химиотерапия (съобразно възраст, статус, наличие или липсата на тежки придружаващи заболявания).

- При болни, подходящи за интензивна терапия (алогенна трансплантация) ± индукционна химиотерапия (без подходящ донор или с необходимост редукция на бластите (до < 10%) в костния мозък преди трансплантация).

3. ДНК – метилтрансферазни инхибитори (5-Azacytidine или Decitabine).

- При рецидив - Azacitidine, Decitabine или включване в клинични проучвания.

- При болни, неподходящи за интензивна терапия, се обсъжда лечение с Azacitidine, Decitabine или включване в клинични проучвания.

4. Поддържаща терапия.

- Болни с клинично изяви цитопении независимо от рисковата група или терапевтичния отговор се лекуват и с поддържаща терапия.

III. Лечение на симптоматичната анемия при болни с МДС.

- При персистиране на изразен анемичен синдром - вливане на еритроцитни концентрати.

- На болни - потенциални кандидати за трансплантация - вливане на CMV отрицателни еритроцитни концентрати (обезлеукоцитени или облъчени).

- Болни с $< 15\%$ Ринг-сидеробласти и серумен $EPO \leq 500 \text{ mU/ml}$ – лечение с рекомбинантен $EPO 40\,000 - 60\,000 \text{ E}$ подкожно 2-3 пъти седмично или *darbepoetin alfa* 150-300 микрограма/седмично. При отговор лечението продължава с постепенно намаляване дозите до минимално ефективните. При липса на отговор включване на $G-CSF 1-2 \text{ mcg/kg}$ 2-3 пъти седмично. Отговор се очаква на 6-8-та седмица. При отговор терапията продължава с постепенно намаляване на дозата до минимално ефективната. При липса на отговор лечението се спира и се продължава с поддържаща терапия или включване в клинични проучвания.

- При болни с $\geq 15\%$ Ринг-сидеробласти и серумен $EPO \leq 500 \text{ mU/ml}$ – лечение с рекомбинантен $EPO 40\,000 - 60\,000 \text{ E}$ подкожно 2-3 пъти седмично в комбинация с $G-CSF 1-2 \text{ mcg/kg}$ 2-3 пъти седмично или *darbepoetin alfa* - 150-300 микрограма/седмично в комбинация с $G-CSF 1-2 \text{ mcg/kg}$ 2-3 пъти седмично. Отговор се очаква на 6-8-та седмица. При отговор терапията продължава с постепенно намаляване на дозата до минимално ефективната. При липса на отговор лечението се спира и се продължава с поддържаща терапия или включване в клинични проучвания.

Лечение на ХММЛ.

- Циторедуктивна терапия.
- Hydroxycarbamide.

Книгопис:

1. Orazi A, Bennet JM, Germing U, Brunning R, Bain BJ, Thiele J, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, ed. Chronic myelomonocytic leukaemia - WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Lyon 2008. p. 76–79.
2. Greenberg P, Cox C, Le Beau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89:2079-2088.
3. P. Valent, H. Horny, J. Bennett, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference, 2007 Jun;31(6):727-36.
4. Greenberg PL, Baer M, Bennett J et al. NCCN Practice Guidelines for Myelodysplastic Syndromes, Version 1, 2001, In "The Complete Library of NCCN Guidelines [CD-ROM]," Rockledge, PA.
5. G Metzgeroth, D Dinter, B Schultheis, et al. Deferasirox in MDS patients with transfusion-caused iron overload--a phase-II study. Ann Hematol, 2009 Apr;88(4):301-10.
6. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: A study of the CALGB. J Clin Oncol 2002;20:2429-2440.
7. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol. 2009;10:223-232. [Epub 2009 Feb 21].
8. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. Cancer. 2006;106(8):1794-803
9. List A, Kurtin S, Roe DJ et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2005;352(6):549-57.

10. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. Blood. 2008;111:86-93.

16. ХРОНИЧНИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ХРОНИЧНА МИЕЛОГЕННА ЛЕВКЕМИЯ (Ph+; Bcr/Abl +)

Честота: 1-2/100 000 население; съставлява около 15% от левкемиите при възрастни. Засяга всички възрасти, с пик между 50 – 60 г. при съотношение М : Ж /1,3 : 1,0.

Класификация: СЗО 2008.

Диагноза.

Анамнеза (коморбидност).

Клиничен преглед (определяне статуса по ECOG 0-4, размери на слезка и черен дроб).

Задължителни изследвания:

- ПКК, ДКК с количествена оценка на гранулоцитната линия (миелобласти, промиелоцити, миелоцити, метамиелоцити, щаб, сегментоядрени, базофили и еозинофили);
- Миелограма с класическа цитогенетика (Ph-хромозома и други допълнителни цитогенетични аномалии);
- Молекулярно – генетичен анализ за BCR/ABL транскрипти: **M-BCR** (обхваща екзони 12-16, кодира продукцията на фузионния протеин p210); **μ-BCR** (обхваща екзони 17-20, кодира продукцията на фузионния протеин p230) и **m-BCR** (обхваща екзони 1-2, кодира продукцията на фузионния протеин p190);
- Биохимичен минимум, включващ: пикочна киселина, креатинин, LDH, трансаминази, алкална фосфатаза;
- Определяне на риска според скалата на Sokal или Hasford: нисък <0,8 междинен 0,8-1,2 и висок >1,2 (калкулира се автоматично при въвеждане на данните);
- HLA – типизиране (при пациенти с липса на отговор към ТКИ и без контраиндикации за СКТ);
- Флоуцитометрия - при обостряне и трансформация;
- Цитохимия - при обостряне и трансформация.

Допълнителни изследвания (при необходимост и специални случаи):

- Плазмено ниво на тирозин киназния инхибитор.
- Контролно ниво на транскриптите.
- Мутационен анализ.

Критерии за диагноза:

- наличие на Филадельфийска хромозома в клетките от костния мозък и периферната кръв, резултат от реципрочна транслокация между хромозоми 9 и 22 t(9;22);
- диагнозата може да се приеме при липса на типична Филадельфийска хромозома при стандартно изпълнена цитогенетика, когато чрез полимеразно-верижна реакция (PCR) се установят bcr/abl транскрипти.

Критерии за диагноза на ХМЛ в хронична фаза (СР):

- Левкоцитоза в периферната кръв ($12 - 1000 \times 10^9/\text{л}$);
- Неутрофилия с две преобладаващи популации: миелоцити и сегментоядрени;

- Бласти <10% в ПКК; Базофилия – разностепенна, базофили <20% в ПКК; Еозинофилия – често;
- Моноцитоза - установява се само в случаите с p190 BCR-ABL1 изоформа (ДД с ХММЛ);
- Тромбоцити: нормални или повишени, рядко намалени;
- Костен мозък - богат на гранулоцити, с превалиране на миелоцити и еозинофилия, бласти <10%; редуцирани еритроидни острови; по-малки от нормалните мегакариоцити с хиполобулирани ядра; в 40 - 50% средностепенна мегакариоцитна пролиферация; в 30% - ретикулинова фиброза (свързва се с лоша прогноза); псевдо Гоше клетки и „сини” хистиоцити – вторична проява на усиления клетъчен оборот (произхождат от неопластичния клон);
- Спленомегалия от инфилтрация с гранулоцити.

Критерии за диагноза на ХМЛ в акцелерираща фаза (АР):

- Увеличен левкоцитен брой $>10 \times 10^9/\text{л}$, неотговарящ на лечението;
- 10% - 19% бласти в п.к./к.м.;
- $\geq 20\%$ базофили в п.к./к.м.;
- Тромбоцити $<100 \times 10^9/\text{л}$ (несвързано с лечението) или $>1\,000 \times 10^9/\text{л}$.

Прогресираща спленомегалия или левкоцит г, независимо от лечението.

- Клонална еволюция и поява на нови допълнителни аномалии.

Диагностичните критерии за ВР :

- Бласти $\geq 20\%$ в периферната кръв, в костния мозък или и в двете;
- Екстрамедуларна бластна пролиферация (кожа, лимфни възли, слезка, кости, ЦНС и др.);
- Големи сгрупвания или клъстери от бласти в костно-мозъчната биопсия.

NB! В 70% ВР е миелоидна и може да включва бласти от всички клонове на миелопоезата (най-често миелобластна). В 20-30% бластната трансформация е лимфобластоидна, обикновено с В-фенотип, по рядко с Т-фенотип, много често с ко-експресия на миелоидни маркери.

Стратификация на риска (2А):

Система за определяне на риска	Начин на калкулиране*	Определяне на риска
Sokal et al, 1984	$0,116 \times (\text{год.} - 43,4) + 0,0345 \times (\text{слезка} - 7,51) + 0,188 \times /(\text{Тр} \div 700)^2 - 0,563/ + 0,0887 \times (\text{миелобласти} - 2,1)$	Нисък <0.8 Среден $0.8 - 1.2$ Висок >1.2
Hasford et al, 1998	$0,666 \text{ при възраст} \geq 50 \text{ г.} + (0,042 \times \text{слезка под р. дъга}) + 1,0956 \text{ при Тр брой} \geq 1500 + (0,0584 \times \text{миелобластите}) + 0,20399 \text{ при базофили} > 3\% + (0,0413 \times \text{еозинофили})$	Нисък ≤ 780 Среден $781 - 1480$ Висок >1480

*Калкулирането се осъществява автоматично чрез сайта: www.icsg.unibo.it/rccalc.asp.

ЛЕЧЕНИЕ.

Подготовка на пациентите за лечение с тирозин-киназни инхибитори (ТКИ).

- Информация на пациента.

- Запазване на фертилността: мъже – замразяване на сперма.
- Жени – контрацепция.

Лечение на новооткрита ХМЛ в хронична фаза – осъществява се с тирозинкиназни инхибитори (стратегия след 2010 г. всички ТКИ I и II генерация имат статут на I линия лечение със степен на достоверност за всички - категория 1):

- Imatinib – 400 mg/дн. или
- Nilotinib – 2 x 300 mg/дн.или
- Dasatinib – 100 mg/дн.

Критерии за отговор.

1. Ремисията при ХМЛ се дефинира като **хематологична, цитогенетична и молекулярна.**

Дефиниция и мониториране на ремисията при ХМЛ

	Дефиниция	Мониториране
Хематологична ремисия (пълна хематологичен отговор)	Тромбоцити $<450 \times 10^9/l$, Левкоцити $<10 \times 10^9/l$, ДКК-липсват млади гранулоцити, базофили $<5\%$, Липсва палпируема слезка	Изследва се при диагностициране, след това на всеки 15 дни до постигане на пълна хематологична ремисия, след това на всеки 3 месеца
Цитогенетична ремисия (CyR): Пълна (CCyR) Частична (PCyR) Малка (MCyR) Минимална Липсва	Липсват Ph' + метафази 1 – 35% Ph' + метафази 36 -65% Ph' + метафази 66 – 95% Ph' + метафази >95% Ph' + метафази	Цитогенетика се осъществява при диагностицирането, на 3-тия и 6-тия месец, след това на всеки 6 месеца до постигане и потвърждаване на пълна цитогенетична ремисия, после на всеки 12 месеца при невъзможност за молекулярно мониториране.
Молекулярна ремисия Пълна молекуларен отговор Голям молекуларен отговор	Не се установяват Bcr/abl mRNA транскрипти чрез количествен PCR при две последователни кръвни проби при адекватно качество (чувствителност $>10^4$). Съотношението Bcr/abl към Abl е $\leq 0.1\%$ според международна скала	RT-Q-PCR: Изследва се след постигане на цитогенетичен отговор, на всеки 3 месеца до постигане на голям молекуларен отговор, след това през 6 месеца. Мутационен анализ: Провежда се при поява на субоптимален отговор или загуба на отговор, изисква се преди преминаване към втора линия ТКИ

2. При нарастване на Bcr/abl транскриптите с 1 log по време на проследяване на пациента се препоръчва следното:

- Ако пациентът е с голям молекуларен отговор – повторно изследване след 1–3 месеца; при продължаващо нарастване – мутационен анализ и костен мозък за цитогенетика.
- Ако пациентът не е с голям молекуларен отговор – костномозъчна аспирация с цитогенетика, проверка на комплайънса и мутационен анализ.

Оценка на отговора и терапевтично поведение (стратегия след 2010 г.).

1. Показания за подмяна на използвания ТКИ:

- При доказана неефективност (виж табл.3).
- При непоносимост към избора за първо лечение ТКИ.

2. Първа оценка на отговора към лечение с ТКИ на 3-тия месец от началото на лечението: изследване на ПКК, ДКК, биохимия, костен мозък за цитогенетика; цел на лечението – пълен хематологичен отговор и поне малък цитогенетичен отговор (2A):

- **Пълен хематологичен отговор** – продължаване на лечението със същия продукт в същата доза.
- **Липса на пълен хематологичен отговор** – проверка на комплайанса на пациента, търсене на лекарствени взаимодействия с други медикаменти, мутационен анализ:
 - При доказване на сензитивна мутация – избор на ТКИ според чувствителността ѝ.
 - При липса на чувствителност към първоначално лечение с **Imatinib**, стартиране на **Dasatinib** – 100 mg/дн. Или **Nilotinib** – 2 x 400 mg/дн или оценка за бъдеща трансплантация на стволови клетки (ТСК) при неуспех от II линия лечение или участие в клинично изпитване.

3. Оценка на отговора към лечение с ТКИ на 6-ти месец от началото на лечението: изследване на ПКК, ДКК, биохимия, костен мозък за цитогенетика, цел на лечението – поне частичен цитогенетичен отговор (2A):

- **Пълен или частичен цитогенетичен отговор:** продължаване на лечението със същите дози на Imatinib, Nilotinib или Dasatinib.
- **Малък цитогенетичен отговор – субоптимален отговор:** продължаване на лечението със същите дози на Imatinib, Nilotinib или Dasatinib или повишаване дозата на Imatinib до 800 mg/дн.
- **Липса на цитогенетичен отговор – неуспех от лечението:** проверка на комплайанса на пациента, търсене на лекарствени взаимодействия с други медикаменти, мутационен анализ; преминаване на Dasatinib – 100 mg/дн. или Nilotinib – 2 x 400 mg/дн или оценка за трансплантация на стволови клетки (ТСК) при неуспех от втора линия лечение или участие в клинично изпитване.

4. Оценка на отговора към лечение с ТКИ на 12-ти месец от началото на лечението: изследване на ПКК, ДКК, биохимия, костен мозък за цитогенетика, PCR за bcr/abl транскрипти; цел на лечението – пълен цитогенетичен отговор, поне голям молекуларен отговор (2A):

- **Пълен цитогенетичен отговор:** продължаване на лечението със същите дози на Imatinib, Nilotinib или Dasatinib.
- **Частичен цитогенетичен отговор - субоптимален отговор:** продължаване на лечението със същите дози на Imatinib, Nilotinib или Dasatinib или повишаване дозата на Imatinib до 800 mg/дн.
- **Малък или липсващ цитогенетичен отговор – неуспех от лечението:** проверка на комплайанса на пациента, търсене на лекарствени взаимодействия с други медикаменти, мутационен анализ; преминаване на Dasatinib – 100 mg/дн. или Nilotinib – 2 x 400 mg/дн или оценка за трансплантация на стволови клетки (ТСК) при неуспех от втора линия лечение или участие в клинично изпитване.
- **Загуба на цитогенетичен отговор – неуспех на лечението:** проверка на комплайанса на пациента, търсене на лекарствени взаимодействия с други медикаменти, мутационен анализ; Dasatinib – 100 mg/дн. или Nilotinib – 2 x 400 mg/дн или повишаване дозата на Imatinib до 800 mg/дн. или оценка за

трансплантация на стволови клетки (ТСК) при неуспех от втора линия лечение или участие в клинично изпитване.

5. Оценка на отговора към лечение с ТКИ на 18-ти месец от началото на лечението: изследване на ПКК, ДКК, биохимия, костен мозък (при недоказана преди това пълна цитогенетична ремисия), PCR за bcr/abl транскрипти; цел на лечението – пълн цитогенетичен и голям молекуларен отговор (2A):

- **Голям молекуларен отговор:** продължаване на лечението със същите дози на Imatinib, Nilotinib или Dasatinib.
- **Пълн цитогенетичен отговор без голям молекуларен отговор – субоптимален отговор:** продължаване на лечението със същите дози на Imatinib, Nilotinib или Dasatinib.
- **Частичен цитогенетичен отговор – неуспех от лечението:** проверка на комплайанса на пациента, търсене на лекарствени взаимодействия с други медикаменти, мутационен анализ; преминаване на Dasatinib – 100 mg/дн. или Nilotinib – 2 x 400 mg/дн или оценка ТСК при неуспех от втора линия лечение или участие в клинично изпитване.
- **Загуба на цитогенетичен или на молекуларен отговор:** проверка на комплайанса на пациента, търсене на лекарствени взаимодействия с други медикаменти, мутационен анализ; преминаване на Dasatinib – 100 mg/дн. или Nilotinib – 2 x 400 mg/дн или оценка ТСК при неуспех от втора линия лечение или участие в клинично изпитване.

Оценка на отговора към лечение с ТКИ

Време след диагнозата	Липса на отговор (неуспех от лечението)	Субоптимален отговор	Оптимален отговор
3-ти месец	Липсва хематологична ремисия (CHR)	Липсва всякакъв цитогенетичен отговор	CHR и отчитане най-малко на малък цитогенетичен отговор (CyR) (M CyR) (Ph+<65%)
6 месеца	Липсва CyR (Ph+>95%)	Липсва частичен цитогенетичен отговор (PCyR)	Постигане най-малко на частичен CyR (PCyR)(Ph+<35%)
12 месеца	По-малко от частичен CyR (Ph+>35%)	Постигнат е PCyR, не е постигнат пълн цитогенетичен отговор	Постигане на пълн цитогенетичен отговор (CCyR)
18 месеца	По-малко от (CCyR)	Постигнат е (CCyR), но не е постигнат голям молекуларен	Постигане на голям молекуларен отговор (MMR) (3-log редукция на транскриптите)

		отговор	
По всяко време	Загуба на CHR, на CCyR, мутации в киназите	Загуба на MMR, поява на мутации	Стабилен молекуларен отговор

Лечение на ХМЛ в хронична фаза при първоначално лечение с Imatinib (стратегия до 2010)

I линия	Всички пациенти	Imatinib 400 mg/d
II линия след Imatinib	Токсичност или нетолериране	Nilotinib или Dasatinib
	Субоптимален отговор	Продължаване на Imatinib в същата доза; или опит с висока доза Imatinib; Nilotinib или Dasatinib
	Влошаване	Nilotinib или Dasatinib Алогенна ПСК трансплантация при прогресия в AP или BP и при пациенти с мутация T315I
III линия	Субоптимален отговор към Nilotinib или Dasatinib	Продължаване на Nilotinib или Dasatinib с възможност за алогенна ПСК трансплантация при пациенти с лоши показатели (предшестваща резистентност към Imatinib, мутации) и EBMT рискова група ≤ 2
	Влошаване от Nilotinib или Dasatinib	Алогенна СК трансплантация

Лечение на ХМЛ във фаза на обостряне (2A).

- **Dasatinib** – 100 mg/дн. **или** **Nilotinib** – 2 x 300 mg/дн **или** оценка за трансплантация на стволови клетки (ТСК) **или** участие в клинично изпитване.

Лечение на ХМЛ във фаза на бластна трансформация (2A).

- **При миелоидна бластна криза.**
ОМЛ индукционен режим + ТКИ*, последван от алогенна ТСК (ако е възможна) **или** клинично изпитване.
- **При лимфобластна криза.**
ОЛЛ индукционен режим + ТКИ*, последван от алогенна ТСК (ако е възможна) **или** клинично изпитване.

*Изборът на ТКИ зависи от предшестващото лечение и резултата от мутационния анализ.

Хронична миелогенна левкемия и бременност.

- При диагностициране на ХМЛ по време на бременност, повишеният левкоцитен брой се редуцира чрез левкафереза.
- След първия триместър може да се започне лечение с интерферон.
- След раждането се започва I лечение с ТКИ в стандартни дози.

Книгопис:

1. M. Baccarani, J. Cortes, F. Pane, et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. Clin. Oncol., 2009; 27(35): 6041 - 6051.

2. Pavlovsky C, Kantarjian H, Cortes JE. First-line therapy for chronic myeloid leukemia: Past, present, and future. *American Journal of Hematology* 2009; 84, (5): Date: 287-293
3. Goldman JM. Initial treatment for patient with CML. *Hematology* 2009;453-460.
4. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F et al. Six year follow-up of patients receiving imatinib for the first line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009;213:1054-1061.
5. Bixby D, Talpaz M. Mechanisms of resistance to tyrosin kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia and recent therapeutic strategies to overcome resistance. *Hematology* 2009: 461-476.
6. Goldman J.M. Chronic Myeloid Leukemia: Reversing the Chronic Phase. *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28(3): 363 - 365.
7. R. J. Garg, H. Kantarjian, S. O'Brien, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up, *Blood*, 2009; 114(20): 4361 - 4368.
8. Paladri E, Castagnetti F, Alimena G, et al. The long term durability of cytogenetic response in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after 7-years follow up. *Haematologica* 2009 DOI: 10.3324/hematol.13529.
9. Hughes TP, Branford S. Monitoring disease response to tyrosin kinase inhibitor therapy in CML. *Hematology* 2009: 477487.
10. Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, et al. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood*. 2008 Dec 1;112(12):4437-44.
11. Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF et al. Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*, 2010, 95, (2): 224-231.
12. Branford S, Melo JV and Hughes TP. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter?. *Blood*. 2009;114:5426–5435.
13. Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, et al. Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2010;95:224–231.
14. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood*. 2010;115:1880–1885.
15. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, et al. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:398–404.
16. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, et al. Nilotinib as front-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. *J Clin Oncol*. 2010;28:392–397.
17. Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica*. 2010;95:232–240.

17. ПОЛИЦИТЕМИЯ ВЕРА (PV)

Честота: 0,7 - 2.6/100 000.

Класификация: СЗО 2008.

Диагноза.

Анамнеза (главоболие, световъртеж, нарушения в зрението, парестезии, сърбеж, еритромелалгия, подагра).

Клиничен преглед (плетора, спленомегалия, хепатомегалия, тромбоза).

Задължителни изследвания:

- Изследване на периферните кръвни показатели с кръвна натривка и морфология.
- Изследване на костен мозък (миелограма, трепанобиопсия) - диференциране фазите на заболяването:

При **пре-полицитемична фаза** и **фаза на разгърната полицитемия** хиперцелуларитет, повишен целуларитет в субкортикалното пространство, панмиелоza (в разгърнатия стадий); несигнификантни нарушения в мегакариоцитите; нормален ретикулин.

Пост-полицитемична миелофиброза – прогресивно потискане на еритропоезата; разрастване на ретикулин, колагенова фиброза; възможно е да се получи значимо хипоцелуларен трепанат. При нарастване на бластите над 10% се приема прогресия към МДС, а при повече от 20% - към ОМЛ.

- Ултразвуково изследване на коремни органи с прицел върху големината на слезката и черния дроб.
- Изследване на артериалната кислородна сатурация.
- Изследване на нивото на еритропоетин.
- Цитогенетика: +8, +9, del(20q), del(13q), del(9p) - в около 20%.
- Молекулярно-биологично изследване на периферна кръв за JAK2 мутации (JAK2 V617F в >95% от болните (не е специфичен само за PV)); JAK2 мутация в екзон 12.

Незадължителни изследвания. Изследване на ендогенното еритроидно колонии формиране (ин витро).

Диагностични критерии.

1. Диагнозата изисква наличие на двата големи критерия плюс един малък критерий или присъствие на първия голям критерий плюс два малки критерия.

Диагностични критерии за PV

Големи критерии:

1. Хемоглобин над 185 г/л (мъже) и 165 г/л (жени) или други критерии за увеличаване на еритроцитния обем*.
2. Наличие на JAK2 V617F или друга мутация като JAK2 екзон 12 мутация.

Малки критерии:

1. Костно мозъчна биопсия, показваща хиперцелуларитет за възрастта с трилинеарен растеж (панмиелоza) и с видима еритроидна, гранулоцитна и мегакариоцитна пролиферация.
2. Серумен еритропоетин под референтните граници за съответния пол.
3. Ин витро ендогенно еритроидно колонии образуване.

***Хемоглобин или хематокрит над 99-ти персентил от нормалните граници за възрастта и пола, изследвани чрез съответния специфичен метод или хемоглобин над 170 г/л (мъже) и 150 г/л (жени), ако е асоцииран с документирано нарастване с най-малко 20 г/л от индивидуалното ниво, което не е свързано с корекция на железен дефицит; или нарастване на еритроцитната маса > 25% от обичайното ниво.**

2. При поставяне на диагнозата трябва да се отхвърлят всички причини за развитие на вторична еритроцитоза (табл.).

Причини за вторична еритроцитоза

Релативна еритроцитоза при загуба на течности от съдовото пространство:

Повръщане, диария, диуретици, обилно потене, полиурия, хипоалбуминемия, хиподиспия, изгаряния, перитонит, синдром на повишена капилярна пропускливост

Релативна еритроцитоза при намаляване на плазмения обем:

Хипоксия, лечение с андрогени, лечение с рекомбинантен еритропоетин, хипертония, тютюнопушене, феохромоцитом, алкохолизъм, апнея по време на

съня.
Вторични еритроцитоза при: - Хипоксия: интоксикация с CO, патологични хемоглобини с висок афинитет, високо планинска болест, белодробно заболяване, десен сърдечен шънт, синдром на апнея по време на сън, неврологични заболявания. - Бъбречни заболявания: Стеноза на реналната артерия, мембранозен гломерулонефрит или огнищна склероза, бъбречна трансплантация. - Тумори: хипернефром, хепатом, малко мозъчен хемангиобластом, фибромиома на матката, тумори на надбъбреците, менингеома, феохромоцитом. - Медикаменти: андрогенни стероиди, рекомбинантен еритропоедин. - Фамилна еритроцитоза: 2,3 Дифосфоглицерат дефицит, мутации в EPO рецептора, с-м на Chuvash.

ЛЕЧЕНИЕ.

Цели на лечението:

1. Да се редуцира рискът от тромбози и хеморагии*.
2. Да се минимализира рискът от трансформация в остра левкемия, МДС или миелофиброза.
3. Да се овладеят получените вече усложнения, вкл. тромбози, хеморагии и сърбеж.
4. Лечение по време на бременност*. Основният фактор за усложнения и смърт при PV са тромбозите. Тяхната честота може да се редуцира ако тромбоцитният брой се поддържа под $400 \times 10^9/l$, а $Ht < 0,45$ при мъже и $< 0,42$ при жени.

Оценка на риска от тромбози (IVC).

- Пациентите се скринират за хипертония, хиперлипидемия, конгестивна сърдечна недостатъчност, захарен диабет и тютюнопушене.
- Всички фактори, довеждащи до развитие на ранна атеросклероза се третират медикаментозно, пациентът трябва да преустанови тютюнопушенето.

Категории риск при PV

Категория риск	Възраст >65 г. или намнеза за тромбоза	Наличие на сърдечно-съдов рисков фактор*
Нисък риск	Не	Не
Междинен риск	Не	Да
Висок риск	Да	Да

*хипертония, хиперхолестеролемия, захарен диабет, тютюнопушене, конгестивна сърдечна недостатъчност.

Методи на лечение.

1. **Венесекция** – първа линия лечение (А). Осъществява се в болнично заведение (може в условия на дневна терапия).
 - Цел: да се поддържа $Ht < 0,45$ (ПА).
 - Извършва се през ден за първата седмица, два пъти седмично за втората седмица и веднаж седмично след това, докато се постигне идеалното ниво на хематокрита ($< 0,45$ за мъже и $< 0,42$ за жени).
 - Предхожда се от интравенозно въвеждане на 5 хил. ед. хепарин.

- Кръвопускат се 400 ml кръв, следва заместване с 500 ml. физиологичен серум.

- В случаи, при които до третата седмица не се постигне идеалния хематокрит, се предприема циторедукция с Hydroxycarbamide или интерферон.

- При болни с исхемична болест или хронични белодробни заболявания флеботомията се извършва с внимание – 2 пъти седмично и/или по-малки количества кръв.

2. Аспирин 75 – 100 mg/дн - значимо редуцира процента на сърдечно-съдовите усложнения и тромботичните усложнения (IIA).

3. Циторедуктивна терапия (IIС)– прилага се при:

- лоша поносимост към венесекция (колапс, продължителна хипотония и др.);

- симптоматична или прогресираща спленомегалия;

- други данни за прогресия на заболяването: загуба на тегло, нощни изпотявания;

- значима, съпътстваща тромбоцитоза.

3.1.Избор на циторедуктивна терапия според възрастта:

Пациенти <40 г.:

- I-ва линия **Interferon- α (C)**.

- II-ра линия **Hydroxycarbamide (A)** или **Anagrelide**.

Пациенти 40 – 75 г.:

- I-ва линия **Hydroxycarbamide (A)**.

- II-ра линия **Interferon- α (C)** или **Anagrelide**.

Пациенти > 75 г.:

- I-ва линия **Hydroxycarbamide**.

- II-ра линия ^{32}P или интермитентно ниски дози **Busulfan (C)**.

Интерферон-алфа се прилага в ниски дози: $3,0 \times 10^6$ IU 3 пъти седмично.

Hydroxycarbamideta се дозира индивидуално според броя на еритроцитите и тромбоцитите (от 1000 до 2000 mg/дневно).

3.2. Избор на лечение според групата риск.

Нисък риск:

○ венесекция плюс ниски дози Аспирин (A).

Междинен и висок риск:

○ венесекция + ниски дози Аспирин (IA) + Hydroxycarbamide (IIA).

При пациенти под 40 г. и жени в детеродна възраст:

○ Interferon- α (IIС).

При много възрастни пациенти:

○ ^{32}P или интермитентно ниски дози Busulfan (IIIС).

4. Задължителни профилактични мероприятия.

Независимо от фазата на заболяването или наличието на лечение се започва и продължава със:

- Скрининг за хипертония, хиперлипидемия, конгестивна сърдечна недостатъчност, захарен диабет и тютюнопушене.

- Всички фактори, довеждащи до развитие на ранна атеросклероза трябва да се третира медикаментозно, пациентът да преустанови тютюнопушенето.

Книгопис

1. Johansson P. Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythaemia vera and essential thrombocythemia. Semin Thromb Hemost. 2006; 32:171-173

2. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2005; 23:2224-2232
3. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythemia/erythrocytosis. *Br J Haematol.* 2005;130:174-195
4. Tefferi A. The diagnosis of polycythemia vera: new tests and old dictums. *Best pract Res Clin Haematol.* 2006;19:455-469
5. Thiele J, Kvasnicka HM. Diagnostic impact of bone marrow histopathology in polycythemia vera (PV). *Histol, Histopathol.* 2005;20:317-328
6. Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, et al (eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4-th edition)*, IARC, 2008, 40-43
7. Landolfi R, Marchioli R. Efficacy and Safety of Low-dose Aspirin in Polycythaemia Vera : *N Eng J Med* 2004; 350:114-24.
8. Zhan H, Spivak JL. The diagnosis and management of Polycythemia vera, Essential Thrombocythemia and Primary Myelofibrosis in the JAK2 V517F Era. *Clin Adv in Hematol&Oncol.* 2009;7(5):334-342.

18. ЕСЕНЦИАЛНА ТРОМБОЦИТЕМИЯ (ЕТ)

Честота: 0,6 - 2.5/100 000 население годишно.

Класификация: СЗО 2008.

Диагноза.

Анамнез: Изключване на реактивна тромбоцитоза (табл. 2) или друго заболяване, протичащо с повишен тромбоцитен брой: МДС-5q синдром, рефрактерна анемия с ринг сидеробласти и тромбоцитоза (РАРС-т), префибротична фаза на първичната миелофиброза.

Задължителни изследвания:

- Пълна кръвна картина с диференциално броене - морфологични промени в периферната кръв: анизо-тромбоцитоза, гигантски тромбоцити, причудлива форма на тромбоцитите, липса на гранули.
- Ниво на серумен феритин (за изключване на тромбоцитоза при железен дефицит).
- Костно-мозъчна аспирация и биопсия - морфологични промени в костния мозък: нормоцелуларен до лежестепенен хиперцелуларитет. Изразена мегакариоцитна хиперплазия с наличие на гигантски мегакариоцити, притежаващи зряла цитоплазма и хиперлобулирани ядра. Ретикулиновите фибрили са нормални или минимално завишени.
- Цитогенетика.
- Ултразвуково изследване на коремни органи с прицел върху големината на слезката и черния дроб.
- Молекулярно-биологично изследване на периферна кръв за JAK2 мутации (регистрира се в 50% от случаите).

Препоръчителни изследвания:

- Ин витро спонтанно формиране на мегакариоцитни и/или еритроидни колонии.

Критерии за диагноза (СЗО).

1. Диагнозът изисква присъствие на всичките 4 критерия.

1. Тромбоцитен брой $> 450 \times 10^9/l$.
2. Данни от костно-мозъчната биопсия за пролиферация предимно на мегакариоцитите, с увеличен брой на големи, зрели мегакариоцити. Не се установява значимо нарастване на еритроцитопоезата и гранулоцитопоезата, както и олевяване.
3. Не се покриват критериите за приемане на следните диагнози: РV, ПМФ, ХМЛ, МДС и миелоидни неоплазии.
4. Наличие на JAK2 V617F мутация или друг маркер за клоналност (MPL- в 10% от случаите). При липсата им – да се отхвърли реактивна тромбоцитоза.

2. При поставяне на диагнозата трябва да се отхвърлят всички причини за развитие на вторична тромбоцитоза.

1. Възпаление на тъкани: Колаген-съдова болест, възпаления на дебелото черво, Неоплазии, Инфекции.
2. Миелопролиферативни заболявания МДС: 5q синдром, РАРС-т.
3. Постспленектомичен синдром, хипоспленизъм.
4. Хеморагии, Желязо недоимъчна анемия.
5. Хирургични интервенции, Хемолиза.
6. Възстановителна тромбоцитоза: след корекция на вит. В12 или фолиев дефицит, след алкохолна злоупотреба.
7. Фамилна тромбоцитоза: свръхпродукция на тромбопоетин.

Критерии на СЗО за рост ЕТ миелофиброза.

Основни критерии, които са необходими за приемане на диагнозата:

1. Документирана предшестваща ЕТ.
2. Костно-мозъчна фиброза степен 2 - 3 (по скала 0 – 3) или степен 3 - 4 (по скала 3 – 4).

Допълнителни критерии (изискват се 2):

1. Анемия или спадане на хемоглобина (Хб) с ≥ 20 г/л, сравнен с базисното ниво.
2. Левко-еритробластна периферна кръвна картина.
3. Нарастване на спленомегалията, дефинирано или като нарастване на палпируемата слезка на >5 см. под ребрената дъга или поява на новопалпируема слезка.
4. Нарастване на ЛДХ над горна референтна граница.
5. Поява на 1 от 3-те конституционални симптома: $>10\%$ загуба на тегло за последните 6 месеца, нощни изпотявания, необяснима температура ($>37,5^\circ\text{C}$).

Стратификация на риска (предимно за тромботични усложнения).

Нисък риск:

- Възраст < 60 г.
- Липса на анамнеза за тромбози.
- Тромбоцитен брой $< 1500 \times 10^9/l$.
- Липса на сърдечно-съдови рискови фактори (пушачи, затлъстяване, хипертония).

Интермедиерен риск: между нисък и висок.

Висок риск:

- Възраст ≥ 60 г.
- Тромбоцитен брой > 1500 .
- Наличие на кардио-васкуларен риск (съпътстващи заболявания).

- Минала анамнеза за тромбози.
- Антифосфолипиден синдром.
- Вроден хиперкоагулационен статус (мутация на фV, мутация на протромбин 20210, лупусен антикоагулант, антифосфолипидни антитела, протеин С и протеин S дефицит).

Допълнителни рискови фактори за по-кратка преживяемост са изразената левкоцитоза при поставяне на диагнозата и наличието на анемия.

ЛЕЧЕНИЕ. Главна цел - тромбоцитен брой в референтни граници (под $400 \times 10^9/l$).

Подобрение на режима на живот и контрол на съпътстващото лечение:

- спиране на тютюнопушенето;
- избягване на НСПВС;
- избягване на хормонално лечение.

Пациенти под 60 г. възраст

1. Наблюдение и активно проследяване:

- тромбоцитен брой $<1500 \times 10^9/l$;
- липса на анамнеза за тромбоеморагични инциденти;
- без данни за хиперкоагулационен статус;
- без данни за сърдечно –съдови заболявания;
- без данни за фамилна тромбофилия.

2. На лечение подлежат пациенти с:

- тромбоцитен брой $> 1500 \times 10^9/l$;
- тромбоцити $<1000 \times 10^9/l$ + тромботични и/или хеморагични инциденти;
- тромбоцити $<1000 \times 10^9/l$ + ИБС, МСБ, кардиохирургически интервенции и други заболявания с протромботичен риск.

Пациенти над 60 г. възраст.

Пациентите над 60 г. подлежат на лечение, независимо от тромбоцитния брой, наличие или не на съпътстващите заболявания с протромботичен риск или хиперкоагулационен статус.

Специфично лечение – намаляване на броя и потискане активността на тромбоцитите:

- Hydroxycarbamide.
- Anagrelide.
- Interferon- α .
- Аспирин.

Тромбоцитна афереза при животозастрашаващи случаи.

Риск адаптирана терапия :

Категория риск	Циторедуктивна терапия* (Hydroxycarbamide, Anagrelid)	Аспирин**	Interferon α ***
Нисък	Не	По избор	Не
Интермедиерен + кардио-васкуларен риск	Не	Да	Млади пациенти
Интермедиерен	Да	Не	Млади

+ значима тромбоцитоза			пациенти
Висок	Да	Да	Не
Жени в детеродна възраст	Не	По избор	Да (при интермедиерен и висок риск)

Дозировка: **Ниски дози аспирин: 75 – 150 mg/дн.

*Anagrelide: начална доза 0,5 mg 3-4 пъти дневно, разгърната доза 2–2,5 мг/дн.

*Hydroxycarbamide: доза 0,5 – 1,5 g/дн.

*** Interferon- α : 3 – 5 $\times 10^6$ /IU дн. 3 -5 пъти седмично.

Книгопис:

1. Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, et al (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4-th edition), IARC, 2008, 48-50
2. Zhan H, Spivak JL. The diagnosis and management of Polycythemia vera, Essential Thrombocythemia and Primary Myelofibrosis in the JAK2 V517F Era. Clin Adv in Hematol&Oncol. 2009;7(5):334-342
3. Harrison CN, Green AR. Essential thrombocythemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2003;17:1175-1190
4. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, et al. MPL mutation in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 cohort. Blood 2008;112:141-149
5. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A. Bone marrow histopathology in myeloproliferative disorders – current diagnostic approach. Semin Hematol. 2005;42:184-19
6. Alessandra Carobbio, Guido Finazzi, Vittoria Guerini, Orietta Spinelli, Federica Delaini, Roberto Marchioli, Giovanna Borrelli, Alessandro Rambaldi, and Tiziano Barbui Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia: interaction with treatment, standard risk factors, and Jak2 mutation status. Blood 2007, Vol. 109, No. 6, pp. 2310-2313.
7. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, et al. Thrombocytosis and leukocytosis interaction in vascular complications of essential thrombocythemia. Blood. 2008;112:3135–3137.
8. Gangat N; Wolanskyj AP; McClure RF; Li CY; Schwager S; Wu W; Tefferi A Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: a single institutional study of 605 patients. Leukemia. 2007 Feb;21(2):270-276
9. Barbui T, Barosi G, Grossi A, et al. Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. Haematologica. 2004;89:215-232.
10. Beer PA, Green AR. Pathogenesis and management of essential thrombocythemia. Hematology 2009;621-628.

19. ПЪРВИЧНА МИЕЛОФИБРОЗА (ПМФ)

Честота: 0,5 - 1.5/100 000 население годишно. Пик на заболяемост 60 – 70 г. Двата пола се засягат еднакво.

Класификация.

Диагноза.

Анамнеза. Умора, задух, консумативен синдром и др. конституционални симптоми, тежест в подребрията.

Клиничен преглед. Бледост, спленомегалия, хепатомегалия.

Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата:

- Периферна и диференциална кръвна картина, морфология на периферна кръв.
- Трепанобиопсия.
- Биопсия на суспектно екстрamedуларно огнище.
- Цитогенетични изследвания - в около 30% от пациентите: del(13)(q12-22), der(6), t(1;6)(q21-23), del(20q),+1, +9, +8, del(7q), del(5q).

- Молекулярно-биологично изследване на периферна кръв - в 50% от болните се установява JAK2 V617F, в 5% - мутация в MPL (MPL W515K/L).

Допълнителни изследвания:

- Биохимичен анализ: показатели на чернодробната и бъбречна функция, LDH, пикочна киселина, урея.
- Образни изследвания: КТ, ЯМР – при необходимост, ултразвуково изследване на коремни органи с прицел върху големината на слезката и черния дроб.

Стадии на ПМФ – критерии за диагноза (морфология на костния мозък).

о Префибротична фаза – Хиперцелуларен костен мозък, с увеличен брой на неутрофилите, атипични мегакариоцити, липсваща или минимална ретикулинова фиброза. Еритропоезата е редуцирана в малка степен. Мегакариоцитите формират клъстери с различна големина, които са в съседство с васкуларните синуси и костните трабекули. (Левкоцитоза с олевяване в периферната кръв). Честотата на JAK2 V617F в префибротичната не е уточнена.

о Фибротична фаза – значима ретикулинова или колагенова фиброза в костния мозък (2–3 степен), нормо- или хипоцелуларен костен мозък; атипични мегакариоцити, групирани в клъстери; дилатирани васкуларни синуси. В остеосклеротичната фаза – формиране на костни трабекули, които могат да обхванат над 50% от костно мозъчното пространство; левко-еритробластна периферна кръвна картина, анизо-пойкилоцитоза (сълзовидна форма) на еритроцитите; сплено- и хепатомегалия. В около 50% от пациентите във фибротичната фаза се установява JAK2 V617F.

о Фаза на обостряне: поява на 10 – 19% бласти в ПКК; нарастване на CD34+ клетки в ДКК и к.м., където образуват клъстери.

о Фаза на бластна трансформация: $\geq 20\%$ бласти в ПКК (в 5–30% от случаите).

Степени на костно-мозъчна фиброза

Степен	Описание на промените
0	Разпокъсан линейарен ретикулин, характерен за нормалния костен мозък.
1	Рехава ретикулиновата мрежа с натрупване в периваскуларните зони.
2	Дифузен и плътен ретикулин с интензивно натрупване, на места с колагегови и остеосклеротични натрупвания.
3	Дифузен и плътен ретикулин с грубо натрупване на колаген и остеосклероза.

Критерии за диагноза. Диагнозата се поставя след систематизиране на установените патологични отклонения.

1. Диагнозата изисква присъствие на всичките **3 големи критерия** плюс **2 малки критерия**.

Диагностични критерии за ПМФ

Големи критерии 1. Наличие на мегакариоцитна пролиферация и атипизъм, обикновено съчетана с ретикулинова и/или колагенова фиброза (в префибротичната фаза промените в мегакариоцитите се съчетават с повишен костно-мозъчен целуларитет – гранулоцитна хиперплазия и потисната еритропоеза). 2. Не покрива критериите за ПВ, ХМЛ, МДС или други миелоидни неоплазии. 3. Наличие на JAK2 V617F или друг клонален маркер (MPL W515K/L) или при липса на клонален маркер да не се касае за вторична фиброза, съпътстваща друго заболяване.

Малки критерии

1. Левко-еритробластоza.
2. Повишено серумно ниво на ЛДХ.
3. Анемия.
4. Спленомегалия.

2. При поставяне на диагнозa трябва да се отхвърлят всички причини за развитие на вторична тромбоцитоза:

Причини за вторична миелофиброза

Злокачествени заболявания	Доброкачествени заболявания
• Остри левкемии (лимфобластна, миелобластна, мегакариобластна). • Хронична миелоидна левкемия. • Косматоклетъчна левкемия. • Болест на Hodgkin. • Лимфоми. • Множествен миелом. • Миелодисплазия. • Метастатичен карцином. • Полицитемия вера. • Системна мастоцитоза.	• HIV инфекция. • Хиперпаратиреоидизъм. • Бъбречна остеодистрофия. • Системен лупус еритематодес. • Туберкулоза. • Дефицит на вит. D. • Синдром на „сивите” тромбоцити. • Експозиция на торий.

Прогностични фактори.**Неблагоприятни прогностични фактори:**

- Хемоглобин < 100g/l.
- Циркулиращи бласти > 1%.
- Наличие на конституционални симптоми.
- Възраст > 65 г.
- Левкоцити > 25 .10⁹/l.

Стратификация на риска**Рискови групи**

Брой прогностични фактори	Рискова група	Средна преживяемост (месеци)
0	Нисък риск	135
1	Междинен -1	95
2	Междинен -2	48
≥3	Висок	27

ЛЕЧЕНИЕ.**1. Пациенти с нисък риск.**

- Не се нуждаят от специфична терапия и се наблюдават, евентуално се включва Allopurinol при хиперурикемия.

2. Пациенти с междинен и с висок риск.

Стволово клетъчна трансплантация (СКТ) при пациенти под 55 години.

- Високо-рискови пациенти под 45 години: Миелоаблативна алогенна СКТ.

- Високо-рискови пациенти над 45 години: Немиелоаблативна алогенна СКТ.

Симптоматично лечение.

Лечение на анемията:

- андрогени (Danazol 600 до 800 mg/дн, Охумetholone 2 mg/kg/дн) с или без кортикостероиди (40 – 60 mg/дн);
- рекомбинантен Erythropoietin 40000 Е/седмична доза при ендогенно еритропоетиново ниво под 100 Е/л;
- Thalidomide с или без кортикостероиди;
- поддържащи хемотрансфузии и при необходимост - хелаторна терапия с desferrioxamine, deferiprone или deferasirox (обичайно при кумулативна доза над 25 ед. еритроцитна маса).

Циторедукция (при левкоцитоза, изразена спленомегалия, тромбоцитоза и конституционални симптоми):

- Hydroxycarbamide (Hydrea) 500 до 1000 mg/дневно.
- Interferon-alpha 3 x10⁶UI /дн ежедневно или през ден.
- Anagrelide – при резистентна на друго лечение тромбоцитоза.
- Кортикостероиди – при конституционални симптоми.

При наличие на симптоматична спленомегалия, резистентна на медикаментозно лечение:

- Спленектомия: показана масивна или симптоматична спленомегалия, ексцесивна необходимост от хемотрансфузии, рефрактерна тромбоцитопения, хиперкатаболен синдром, които не се повлияват от циторедуктивно лечение; ефективна при 25% от пациентите; смъртност в 10%.
- Облъчване на слезката.

Лечение на хиперурикемията - Allopurinol.

Екстрамедуларни хемопоестични инфилтрати.

- Радиотерапия.

Книгопис:

1. Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, et al (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4-th edition), IARC, 2008, 44-47.
2. Zhan H, Spivak JL. The diagnosis and management of Polycythemia vera, Essential Thrombocythemia and Primary Myelofibrosis in the JAK2 V517F Era. Clin Adv in Hematol&Oncol. 2009;7(5):334-342.
3. Cervantez F, Dupriez B, Pereira A, et al. A new prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2009;113(13):2895-901.
4. Tefferi A, Mesa RA, Schroeder G, et al. Cytogenetic findings and their clinical relevance in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br. J Haematol. 2001;113:763-771.
5. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendation from international expert panel. Blood 2007;110:1092-1097.
6. Passamonti F, Vanelli L, Malabarba L, et al. Clinical utility of the absolute number of circulating CD34-positive cells in patients with chronic myeloproliferative disorders. Haematologica 2003;88:1123-1129.
7. Mesa Ruben A; Verstovsek Srdan; Cervantes Francisco; et al. Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): Consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT). Leukemia research 2007;31(6):737-740.
8. Omar I Abdel-Wahab, Ross L Levine. Primary myelofibrosis: update on definition, pathogenesis, and treatment. Annual review of medicine. 2009;60: 233-45.

9. Zhan H, Spivak JL. The diagnosis and management of Polycythemia vera, Essential Thrombocythemia and Primary Myelofibrosis in the JAK2 V517F Era. Clin Adv in Hematol&Oncol. 2009;7(5):334-342.
10. Federico M, Pagnucco G, Russo A, et al. Palliative splenic irradiation in primary and post PV/ET myelofibrosis: outcomes and toxicity of three radiation schedules. Hematology Reviews 2009; 1:e7, pp 33 – 39.

20. ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

БОЛЕСТ НА ХОДЖКИН

Честота: около 1% от всички неоплазии. За Европа и САЩ заболеваемостта е 2,8/100 000, за Япония - 0,3/100 000, а за България - 2,4/100 000. Възрастовото разпределение е от бимодален тип и при двата пола с първи пик между 15 и 34 години и втори пик след 55-годишна възраст.

Класификация.

Диагноза.

Анамнеза: В - симптоми, адинамия.

Клиничен преглед:

- ECOG.
 - Наличие на лимфаденомегалия (регистрират се както ангажираните лимфни области, така и размера на ангажираните лимфни възли).
 - Валдаиеров пръстен.
 - Спленомегалия, хепатомегалия.
 - Ангажиране на други органи от болестта.
 - Болка в гръдния кош, кашлица и задух при голяма медиастинална маса.
- Рядко има хемоптиз, осалгии.
- Синдром на v.cava.sup. при масивна медиастинална лимфаденопатия.
 - Симптоматика от страна на ЦНС (паранеопластични синдроми, вкл. церебеларна дегенерация, невропатия, синдром на Гилеи-Баре или мултифокална левкоенцефалопатия).

Задължителни изследвания:

А) Хистопатологична и имунохистохимична диагноза:

- Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган с възможност за имунохистохимично изследване.
- Тънкоиглена аспирационна биопсия не се използва за диагноза!
- **Имунофенотипът** на Ходжкиновите и Риид-Щернбергови клетки на **класическата болест на Ходжкин** се характеризира с: CD15+, CD30+, CD3-, CD45-, Bcl-6+, CD20+, CD79.
- **Имунофенотипът** на Ходжкиновите и Риид-Щернбергови клетки **при болестта на Ходжкин с нодуларно с лимфоцитно преобладаване** се характеризира с: CD15-, CD30-, CD45+, Bcl-6+, CD20+, CD57+, EMA+, J верига+.

В) Образни и стадиращи методи:

- Рентгенография на белия дроб - фас и профил.
- КАТ на гръден кош и корем, малък таз.
- Изследване на костния мозък.
- Трепанобиопсия.

С) Хематологични и биохимични изследвания:

- ПКК, ДКК.

- СУЕ, LDH, фибриноген, CRP.
- Биохимичен анализ за чернодробната и бъбречна функция.
- HBV, HCV, тест за бременност.

Незадължителни изследвания или при определени случаи:

- Ехокардиография.
- КАТ, ЯМР в определени зони на интерес.
- PET – CT е препоръчителен не само за рестадиране, но и за първоначална оценка;
- костна сицинтиграфия;
- белодробна функция;
- експлоративна спленектомия, оофорексия;
- серумни нива на цитокини (IL-6 и IL-10) и разтворими CD25 (IL-2 рецептор);
- Торакоцентеза с изследване на плеврален пунктат;
- MRI и лумбална пункция с изследване на ликвор – при показания.

Стадиране: прилага се Ann Arbor – стадийната система.

Прогностични системи и стратификация на риска.

International Prognostic Factors Project (IPFP) при пациенти в III и IV стадий.

- Серумно ниво на албумин под 40 g/l.
- Хемоглобин под 105 g/l.
- Мъжки пол.
- IV клиничен стадий.
- Възраст > 45 години.
- Левкоцити над $15 \cdot 10^9$ /l.
- Лимфоцити под $0,6 \cdot 10^9$ /l или под 8% от левкоцитния брой.

Прогностични фактори при пациенти в I и II стадий.

- Bulky disease се дефинира като медиастинална маса по-голяма от 1/3 от интраторакалния диаметър (при рентгенография) или по-голям от 35% от торакалния диаметър, измерен на ниво Th5-6. Bulky disease се приема и при размер на туморната маса над 10 см в диаметър при CT.
- СУЕ ≥ 50 мм при липса на други причини за това.
- Ангажиране на повече от 3 анатомотопографски зони.
- Наличие на В-симптоми.
- Наличие на екстранодално ангажиране.

Критерии за терапевтичен отговор – вж. уводната част.

ЛЕЧЕНИЕ.

Основни принципи:

- За лечението на БХ съществува консенсус (NCCN, ESMO и International Harmonization Project).
- БХ се разглежда като излечимо злокачествено заболяване, чиято терапия може да има значима дългосрочна токсичност.
- Минимизиране на терапията в ранен стадий и с нисък прогностичен риск и безопасно максимизиране при пациенти с рефрактерност.
- Комбинираната терапия (combined-modality therapy) е предпочитания подход със синергичен ефект в ранните стадии (ограничава тоталната експозиция на всеки отделен терапевтичен агент). При пациентите в напреднал

стадий involved-field лъчетерапията може да бъде приложена при персистенция на заболяването след химиотерапия. Лъчетерапията на инициалните локализации на bulky disease е стандартен подход при протокола Stanford V.

- Високата чувствителност на PET й дава водеща роля в оценката на терапевтичния отговор. Позитивна PET след проведена терапия корелира с висок риск от рецидив. Ранното постигане на негативна PET по време на терапия е позитивен прогностичен предиктор. PET/СТ трябва да се проведе поне 3 седмици след приключване на последната терапия – за предпочитане 6-8 седмици. Биопсия на PET-позитивни лезии се провежда за преценка относно персистиране на заболяването.

- Целта на лечението е да се постигне пълна ремисия (CR), която се определя като липса на всякакви данни на заболяването от PET/СТ, физикалният преглед и костномозъчното изследване. Парциална ремисия (PR) се определя като измерима регресия на засегнатите от болестта зони без нови локализации.

- Въпреки високия процент на излекуване, при много случаи настъпва рецидив с необходимост от salvage химиотерапия, последвана от високодозова терапия с автоложна трансплантация на хемопоеични стволови клетки. Алогенната трансплантация в идеалния случай е в контекста на клинични проучвания.

- БХ с нодуларно лимфоцитно преобладаване в ранен стадий може да бъде лекувана с локални мерки (хирургия, лъчетерапия).

- Някои случаи могат да трансформират в агресивен неходжкинов лимфом.

Ранен стадий (КС IА или IА) без неблагоприятни прогностични фактори).

- Провеждат се 2-4 цикъла ABVD и лъчетерапия тип involved-field в доза 20-30 Gy след завършване на химиотерапията.

- Ако лъчетерапията е контраиндицирана или невъзможна, химиотерапията продължава с още 2 допълнителни курса след установяване на пълна ремисия.

- След завършване на терапията се провежда рестадиране, при което се повтарят всички образни изследвания, които са били позитивни при диагнозата. При липса на отговор или при прогресия на болестта се провежда нова биопсия при наличие на субстрат с последваща АСКТ + локорегионална лъчетерапия.

- Три месеца след завършване на лечението болните с пълна ремисия се рестадират отново!

- В изключителни случаи на болни, които не могат да толерират химиотерапията, може да се проведе само лъчетерапия и обратно - само химиотерапия на болни, които не биха могли да понесат лъчетерапията.

Ранен стадий с неблагоприятни прогностични фактори (КС I или II с bulky disease – с или без неблагоприятни прогностични фактори).

- Провеждат се 4-6 цикъла ABVD, BEACOPP или Stanford V и лъчетерапия тип involved-field в доза 20-30 Gy след завършване на химиотерапията.

- При планирани 4 цикъла ABVD рестадиране се извършва след завършване на терапията.

- При планирани 6 цикъла ABVD междинно рестадиране се извършва след 4-я курс.

- При рестадиране се повтарят всички образни изследвания, които са били позитивни при диагнозата.

- При липса на отговор или при прогресия на болестта се провежда нова биопсия при наличие на субстрат за потвърждаване на диагнозата с последваща автоложна стволовоклетъчна трансплантация (АСКТ) □ локорегионална лъчетерапия (ЛТ).

- Три месеца след завършване на лечението болните с пълна ремисия отново се рестадират !

Авансирала и/или високорискова болест (КС IB, IIB, III и IV).

- Провеждат се 8 цикъла ABVD или 8 цикъла стандартен BEACOPP с последваща лъчетерапия тип involved-field в доза 30-36 Грей само за инициалните туморните маси по-големи от 7,5см или на зоните с останали след химиотерапията резидуални маси.

- Индицирано е приложението на ескалиран BEACOPP при авансирала болест като начална терапия.

- При лечение с ABVD междинно рестадиране се извършва след 4. и 6. курс, а при лечение с BEACOPP междинно рестадиране се извършва след 4. курс и крайно - след 8-ми курс.

Болест на Ходжкин с нодуларно лимфоцитно преобладаване.

Ранните стадии могат да бъдат третирани с локална ексцизия, лъчетерапия тип involved-field или да бъдат оставени под активно наблюдение. Авансиралите стадии могат да се представят с хистологична трансформация в Т-клетъчен или rich В-клетъчен лимфом (TCR-BCL) и трябва да бъдат третирани с типични за неходжкинов лимфом режими, напр. R-CHOP.

- Терапевтичното поведение е като при класическата БХ.

- КС IA – ЛТ на ангажирани полета - 20-30Gy; или ексцизия на лимфен възел с наблюдение.

- КС IIA – ПХТ + ЛТ на ангажирани полета – 20-30Gy; или ексцизия на лимфен възел с наблюдение.

- КС I-IIB - ПХТ + ЛТ на ангажирани полета – 20-30Gy или само ПХТ.

- КС III-IV = класическата БХ.

Болест на Ходжкин при съпътстващ HIV. Лечението се провежда при едновременно високоактивна антивирусна терапия (HAART), която включва 3 препарата: 2 инхибитора на нуклеозидната ревертаза и един протеазен инхибитор или инхибитор на вирусната фузия.

- При постигната пълна ремисия след 8-я курс, документирана с рестадиране, лечението се спира.

- При липса на отговор от лечението или прогресивна болест се провежда нова биопсия при наличие на субстрат за потвърждаване на диагнозата с последваща АСКТ □ локорегионална лъчетерапия.

Три месеца след завършване на лечението болните с пълна ремисия отново се рестадират!

Лечение при рецидив или първична рефрактерност.

Първично прогресивна болест (рефрактерна, резистентна).

Дефинира се като прогресия в:

- хода на индукцията с невъзможност за индуциране на ремисия;

- през първите 3 месеца след края на лечението.

Поведение:

- След биопсия – високодозова salvage химиотерапия с цел редуциране на туморния обем или постигане на пълна ремисия, ако е възможно.
- Броят на циклите химиотерапия се определя според терапевтичния отговор.
- След някой от циклите химиотерапия се провежда колекцията на периферни стволови клетки.
- След приложение на миелоаблативна химиотерапия (напр. BEAM) се провежда АСКТ.
- При някои случаи на неуспех от АСКТ, алогенната трансплантация на стволови клетки е приложима опция.

Рецидив на болестта.

Поведение:

- Биопсия.
- Рестадиране като инициалното.
- Трепанобиопсия.

Лечение на рецидив.

1. Ранен рецидив след ПХТ. Ремисия < 12 месеца.

- Високодозова терапия + АСКТ ± локорегионална лъчетерапия.

2. Късен рецидив след ПХТ или ПХТ + ЛТ. Ремисия > 12 месеца.

- Локален рецидив I-IIA КС (рядко) - 3-4 ПХТ с последващо рестадиране и преценка.
- Разпространен рецидив - конвенционална 6-8 курса ПХТ, ПХТ ± ЛТ, при липса на ефект АСКТ (след биопсия при наличен субстрат) ± ЛТ – локорегионална.

3. Рецидиви след самостоятелна лъчетерапия.

- Лечението се провежда с ABVD до постигане на пълна ремисия + 2 допълнителни курса (общо 6-8 цикъла) ± ЛТ на ангажирани полета, ако рецидивът е извън олъчените вече области.
- При наличие на пълна ремисия – наблюдение.
- При липса на ремисия – високодозова терапия.

Най-често използвани полихимиотерапевтични схеми I линия: ABVD, BEACOPP, BEACOPP – ескалиран, Sanford V, COPP/ABV, COPP.

Salvage therapy: ICE, DHAP, EPOCH, ESHAP, Mini-BEAM, MINE, EVA, VIM-D.

Кондициониращи режими: BEAM, LACE, TBI.

Принципи на лъчетерапията:

1. Обичайно се провежда в рамките на combined-modality therapy.
2. При combined-modality therapy дозите варират 30-36 Грей при bulky disease и 20-30 Грей при липса на bulky disease.
3. При самостоятелно приложение на лъчетерапия дозите варират 30-44 Грей.
4. Видове радиотерапия:
 - **Минимантелна** - двустранно шийни, супраклавикуларни и аксиларни възли.
 - **Мантелна** - минимантелна + медиастиnum + двустранно хилуси.
 - **Субтотална ЛТ** - Мантелна + парааортални л.в./слезка.
 - **Обратен Y** - ингвинофеморално, двустранно малък таз, парааортално/слезка.
 - **Ангажирани полета** - само ангажираните лимфни региони.

- **Регионални полета - ангажирани полета + непосредствените близки лимфни региони.**

Рестадиране, проследяване и наблюдение –вж. уводната част.

Книгопис:

1. Brice P. Prognostic Factor in Advanced Hodgkin's Disease – Can They Guide Therapeutic Decision. New Engl. J. Med. 1998, 19, 1547 – 1549.
2. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an International workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 1999;17:1244.
3. Diehl V., Franklin J., Hasenclever D. et al. BEACOPP: A new regimen for advanced Hodgkin's disease. Annals of Oncology, 1998, 9,(Suppl.5) 67 – 71.
4. Eghbali H, Soubeyran P, Tchen N, et al. Current treatment of Hodgkin's disease. Crit Rev Oncol Hematol 2000, 35, 49-73.
5. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of Hodgkin's disease, Annals of Oncology 16 (Supplement 1): i54–i55, 2005.
6. Hagenbeek A., Carde P. Noordijk E. et al. Prognostic factors tailored treatment of early stages Hodgkin's disease. Results of a prospective randomized Stage III clinical trial in 762 patients. Blood 1997, 90:565a.
7. Hasenclever D., Diehl V., A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. New Engl. J. Med. 1998, 19, 1506 – 1514.
8. NCCN – Practice Guidelines in Oncology – v.1.2010; HODGKIN'S DISEASE / LYMPHOMA (www.nccn.org).
9. Sieber M., Engert A., Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: Results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Ann Oncol. 2000, 11 Suppl 1:81-5.
10. Volker Diehl, Harald Stein, Michael Hummel, Raphael Zollinger, and Joseph M. Connors Hodgkin's Lymphoma: Biology and Treatment Strategies for Primary, Refractory, and Relapsed Disease Hematology, ASH book, 2003:225-247.
11. Portlock CS (July 2008). "Hodgkin Lymphoma". Merck Manual Professional. <http://www.merck.com/mmpe/sec11/ch143/ch143b.html>. Retrieved June 18, 2009.
12. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. (November 2007). "Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease". The New England Journal of Medicine **357** (19): 1916–27.
13. Klimm B, Diehl V, Engert A (2007). "Hodgkin's Lymphoma in the Elderly: A Different Disease in Patients Over 60". Oncology **21** (8).

21. ОСТРА ЛИМФОБЛАСТНА ЛЕВКЕМИЯ

Честота: 07-1,8 / 100, 000.

Класификацията (WHO) на прекурсорни В- и Т-клетъчни неоплазии е представена в уводната част.

Диагноза:

Анамнеза.

Клиничен преглед.

Задължителни изследвания:

1. Кръвна картина с натривка от периферна кръв.
2. Костномозъчна аспирация – задължително или трепанобиопсия при липса на материал от аспирацията или хипоцелуларитет.
3. Цитохимия. Тя може да се пропусне при наличие на четирицветна флоуцитометрия.
4. Имунофенотипизация :
 - В-клетъчни маркери - CD10, CD19, CD20, CD22, CD79a, sIg, cIg.
 - Т-клетъчни маркери - CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8.
 - Миелоидни маркери - CD13, CD14, CD15, CD33, CD65, CD117, миелопероксидаза.

- Маркери за прекурсорни клетки - terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT+), CD34, HLA- DR).

В клетъчна - ОЛЛ – прекурсорна и матурирала В – ОЛЛ.

<u>Подтипове В-ОЛЛ</u>	<u>Имунофенотипна характеристика</u>
pro-B-ALL (или pre-pre-B-ALL)	HLA DR+, TdT+, CD10-, CD19+, CD79α+, CyIg –
Common-ALL (CALL)	HLA DR+, TdT+, CD10+, CD19+, CD79α+, CyIg –
pre-B-ALL	HLA DR+, TdT+, CD10+, CD19+, CD20+/-, CD79α+, CyIg +
Mature B – ALL (или Burkitt-like)	HLA DR+, TdT-, CD19+, CD20+, CD79α+, SIg+, (κ или λ)

Т клетъчна - АЛЛ – прекурсорна и матурирала Т – ОЛЛ

<u>Подтипове Т-ОЛЛ</u>	<u>Имунофенотипна характеристика</u>
Pro-T	TdT+, CD7+, CD2±, smCD3-, CD1-, cyCD3+
Early thymocyte	
Pre-T	TdT+, CD7+, CD2+, smCD3-, CD1+, CD4+ и/или CD8+, cyCD3+
Intermed. thymocyte	
Cortical-T	TdT+, CD7+, CD2+, CD1+, CD4+, повърхностен TCR α/β
late thymocyte	T3 комплекс
Mature peripheral T cell	HLA-DR+, CD7+, smCD3+, CD4+ или CD8+

*Левкемични клетки, не експресиращи нито един маркер, се обсъждат като недиференцирани.

ОЛЛ с ко-експресия на миелоидни маркери – дефинира се при ко-експресия на поне 2 миелоидни маркера от лимфобластите.

5. Цитогенетика с RT-PCR: Чрез цитогенетични и молекулярно-генетични тестове бройни и структурни хромозомни аберации в бластната популация се установяват в > 70% от пациентите, най често със засягане на гените на имуноглобулиновите молекули (Ig) и Т-клетъчния рецептор (TCR).

Хромозомни аберации	Молекулярни аберации	Честота(%)	
		деца	възрастни
В-клетъчен фенотип			
(8;14)(q24;q32)	c-myc	2	4
t(8;22)(q24;q11)	c-myc		
t(2;8)(p11;q24)	c-myc		
Pre-B фенотип			
t(1;19)(q23;p13)	E2A-PBX1 фузионен протеин	5	3
t(7;19)(q22;p13)		1	1
t(9;22)(q34;q11)	bcr-abl фузионен протеин	4	25
t(12;21)	TEL-AML1 фузионен протеин	22	2
t(1;11)(q32;q23)	MLL (AF1) фузионен протеин	1	1
t(11;19)(q23;p13)	MLL-ENL фузионен протеин	1	1
Хипердиплоидност	(> 50 chromosomes)	25	6
Хиподиплоидност	(< 45 chromosomes)	1	4

Pro-B фенотип			
t(4;11)(q21;q23)	MLL-AF4 фузионен протеин	4	5
T-клетъчен фенотип			
t(11;14)(p13p15;q11)	TCR α / δ -TtG1, zinc finger protein	4	6
t(11;14)(q24;q11)	TCR α / δ -TCL3, протоонкоген	1	1
t(7;19)(q35;p13)	TCR β ly11, helix-loop-helix	3	2
Случайни транслокации		28	41

Други изследвания необходими в хода на лечението:

- Биохимичен анализ: показатели на чернодробната и бъбречна функция, LDH, албумини.
- Коагулационен статус.
- Рентгенография.
- Оценка на сърдечна функция – ЕКГ, ехокардиография.

Прогностични фактори. Най-важните прогностични фактори използвани за стратифициране и идентифициране на пациентите, които се нуждаят от трансплантация в първа CR.

1. Възраст:

- благоприятен: <50 години (CR >80%, LFS >30%);
- неблагоприятен: ≥ 50 години (CR <60%, LFS <20%).

2. Лейкоцитен брой:

- благоприятен: $<30 \times 10^9$ /L при В - ОЛЛ; $<100 \times 10^9$ /L при Т-ОЛЛ.
- неблагоприятен: $>30 \times 10^9$ /L при В - прекурсорна ОЛЛ; $>100 \times 10^9$ /L при Т-ОЛЛ.

3. Имунофенотип:

- благоприятен: пре Т-ОЛЛ;
- неблагоприятен: пре- и про-В-ОЛЛ и про-Т-ОЛЛ; имунофенотип съответстващ на зряла В- и Т- ОЛЛ има относително по-добра прогноза при съвременната терапия с по-интензивни терапевтични режими.

4. Цитогенетични нарушения:

- неблагоприятен: t(9;22) / BCR-ABL или t(4;11) позитивна В-прекурсорна ОЛЛ.

5. Период за достигане на ремисия (CR):

- благоприятен: < 4–5 седмица;
- неблагоприятен: >4–5 седмица.

6. Ниво на МРД след индукция:

- благоприятен: персистиране/увеличаване на МРД по време на консолидация;
- неблагоприятен: наличие на МРД след индукция.

ДД на лимфобластен лимфом и левкемия.

1. ≥ 25 % лимфобласти бласти в костния мозък;
2. някои случаи, при които лимфобластите в костния мозък са ≤ 20 % без екстрамедуларно ангажиране, но са идентифицирани цитогенетични аномалии асоцииране с ОЛЛ (табл. 1), следва да се приеме диагнозата лимфобластна левкемия;
3. в случаи с по-малко от 20 % лимфобласти в костния мозък и без други клинични и лабораторни данни за ОЛЛ, поставянето на диагноза ОЛЛ трябва да се отложи до набиране на критериите за акуратното ѝ поставяне;
4. при наличие на туморна маса съставена от В или Т-лимфобласти без лимфобласти в периферната кръв или костния мозък, се поставя диагнозата В-/Т- лимфобластен лимфом.

ЛЕЧЕНИЕ.

Основни принципи:

1. По настоящем липсва консенсус в химиотерапевтичната концепция за лечението на възрастни болни с ОЛЛ. В литературата съществуват голям брой терапевтични протоколи със значително разнообразие в цитостазните комбинации, интензивността им и продължителността на терапията.
2. Лечението на ОЛЛ е продължителен процес – 2-3 години.
3. Традиционно лечението на ОЛЛ включва 4 компонента: **индукция**, чиято цел е постигане на ремисия, **консолидация**, **поддържаща терапия** и **ЦНС профилактика**. Консолидацията следва веднага постигането на ремисията. Поддържащата терапия използва лекарствени комбинации, които сравнени с индукцията и консолидацията са редуцирани по продължителност и/или доза и се прилагат интермитентно с години.

Индукционна терапия.

1. Химиотерапията на индукцията се базира обикновено на комбинацията кортикостероиди (КС) + Vincristine (V) + антрациклини.
2. Повечето съвременни протоколи съдържат и допълнителни цитостатици като Methotrexate, аспарагиназа, Cytarabine, Cyclophosphamide, Etoposide phosphate както за индукцията, така и за консолидацията.
3. Няма доказателства, че високодозовите режими, различни от V+КС+антрациклини ± Cyclophosphamide и/или L-аспарагиназа, са по-ефективни. Увеличавайки терапевтичната интензивност на индукционната терапия, се повишава лекарствено свързаната токсичност.

Консолидация.

1. Общо е съгласието, че консолидацията приложена преди стандартната поддържаща терапия подобрява изхода от болестта. Обаче не се знае оптималния вид, интензивността и продължителността ѝ.

2. **Консолидацията** се представя в два варианта:

2.1. Краткопродължителна, относително интензивна химиотерапия - алтернативното приложение в различни дози и време за няколко месеца на високи дози цитозар (4-12 дози $1-3\text{g/m}^2$), висока доза МТХ (обикновено $6-8\text{g/m}^2$) или високи дози Etoposide phosphate, Cytarabine, антрациклини.

2.2. Стволовоклетъчна трансплантация (СКТ) - единствена терапевтична възможност за консолидираща терапия с лечебен ефект при пациенти с ОЛЛ от групите с висок и много висок риск. Авто-СКТ е еднакво ефективна с химиотерапията и нейната роля е неопределена.

- **Ало-СКТ от HLA-идентичен родствен** (“фамилен”) или неродствен донор е **първа линия** на избор на пост-ремисионно терапевтично поведение с лечебен ефект при пациенти с ОЛЛ с много висок риск (по-специално с Ph+t(9;22)/BCR-ABL и t(4;11), pro-T-ОЛЛ) или когато CR не е постигната навреме.

- Пациенти > 55 годишна възраст или пациенти, при които конвекционалните консолидиращи режими са противопоказани, се третират с консолидиращи режими с **редуцирана интензивност (RIC, “немиелоаблативни”)**.

2.3. Пациентите със **стандартен риск** първо подлежат първоначално на 1 година лечение с химиотерапия. В зависимост от МРД стратифицирания риск, риск-фактор определения профил и възможността за намиране на подходящ алогенен донор, може да бъдат включени в алогенна-СК трансплантационна програма.

2.4. Пациенти с регистриран **рецидив** на ОЛЛ подлежат на **алогенна-СКТ** след "спасителна" терапия.

2.5. Всички пациенти **без GVHD** трябва да получат **донорни лимфоцити (DLI)** на ден +60, +88 и +116 след ало-СКТ.

2.6. **Авто-СКТ** е алтернативна възможност за „спасителна“ терапия при пациенти от групата с **висок риск или рецидив при невъзможност за намиране на подходящ** фамилен/нефамилен донор на стволови клетки, когато има **предварително събран пул авто-СК** в достатъчно количество в период на МРД <0,05%.

Поддържаща терапия.

1. Тя включва ежедневно приемане на 6-mercaptopurine, седмично MTX и месечно пулсове от V + КС в продължение на 2-3 г.
2. Продължението на поддържаща терапия след 3-та година не показва допълнителна полза.
3. Пропускането на поддържащата терапия асоциира с къса преживяемост свободна от болест.
4. Не се демонстрира предимство на интензивната над конвенционалната поддържаща терапия.

ЦНС профилактика и лечение.

1. Рискът за ЦНС - левкемия без профилактика е над 30%. Той е по-висок при болните с Т-ОЛЛ, зряла В-ОЛЛ, висок левкоцитен брой, повишена ЛДХ и висок пролиферативен индекс на бластите (>14% от клетките в S+G2 и М фаза на клетъчния цикъл).

2. **За болните, които не се представят с ЦНС ангажиране при диагнозата,** профилактиката на ЦНС е стандартна терапия.

- Тя се базира на интратекална апликация на MTX 15 mg/m² или на MTX 15 mg/m² + Cytarabine 30 mg/m² + Dexametazone 4mg или Methylprednisolone 40mg плюс краниална лъченотерапия (в повечето схеми ООД 24Gy за 15-20 дни, но 18Gy също са ефективни), съобразно терапевтичния протокол.

- Интратекалната химиотерапия трябва да се започне много рано по време на индукцията и да продължи до завършване на консолидацията или по-дълго (над 2 год.) за болни без лъчетерапия, особено при наличие на рискови фактори за развитие на рецидив.

- Броят на интратекалните апликации обикновено са строго отбелязани в съответния терапевтичен протокол, като най- често за болните с нисък риск са 4, а за тези с високия риск около 16.

- В комбинация с профилактично интратекално инжектиране на хемотерапевтични медикаменти, профилактичното ЦНС облъчване (обща доза: 24 Gy, 2 Gy/ден пет дни от седмицата) сигнификантно намалява случаите на ЦНС рецидив от > 30% до < 10%.

3. ЦНС прояви и позитивна находка в ликвора при диагнозата.

- При липса на лезии в мозъчния паренхим – интратекална апликация на цитостатици (Methotrexate 15mg/m² + Cytarabine 30 mg/m² + Dexamethazone 4mg/m² или Methylprednisolone 40 mg/m²) 2-3 x седмично до негативиране на ликворната находка, след което 1 x седмично 4 – 6 седмици.

- При наличие на лезии в мозъчния паренхим – провежда се краниална лъчетерапия и интратекална апликация на цитостатици 2 x седмично до негативиране на находката, след което 1 x седмично 4 – 6 седмици.

Лечение на възрастни болни.

Конвенционалнодозова индукция, консолидация и поддържане.

Критерии за терапевтичен отговор.

Отговорът към терапията е важен прогностичен фактор. От една страна той отразява индивидуалната реализация на терапията, а от друга - наличие на лекарствена резистентност. Отговорът към терапията може да се дефинира като време до индуциране на ремисия – в повечето случаи анализирана след 2-4 седмици. Късното индуциране на ремисия се приема за неблагоприятен фактор (с висок риск).

Пълна ремисия – дефинира се като състояние, при което костния мозък е нормоцелуларен с $< 5\%$ бласти; абсолютен неутрофилен брой $> 1.0 \times 10^9/l$ и тромбоцитен брой $> 100 \times 10^9/l$, болните са независими от хемотрансфузии. Ако при диагнозата на болестта са установени необикновен имунофенотип или цитогенетични и молекулярни аномалии, те трябва да липсват. Персистирането им предполага резидуална левкемия. Екстрамедуларна левкемия, като ЦНС и мекотъканно ангажиране не трябва да се установява. Това състояние трябва да се задържи поне 4 седмици.

Пълна ремисия - цитогенетична. Нормална цитогенетика за болни, при които е установена при диагнозата абнормна цитогенетика.

Пълна ремисия – молекулярна. Молекулярното изследване е негативно, ако при диагнозата са установени молекулярни аномалии.

Парциална ремисия: 5-25% бласти в аспирата.

Резистентност: не може да се индуцира ремисия след 2 цикъла.

Рецидив след пълна ремисия: Бласти в костния мозък $> 5\%$.

Минимална резидуална болест (MRD).

1. Много точен подход за оценка на индивидуалния отговор към лечението е изследването на MRD. Дефинира се като **най-ниското ниво на болестта откриваемо с наличните методи при болни в ремисия.**

2. Методът предвижда само костномозъчен рецидив. Различните методи на изследване трябва да гарантират ниво на чувствителност $\geq$ от $1:10^4$. Болните трябва регулярно да се мониторират – на 3 – 6 месеца.

3. Възрастните болни не отговарят на лечението така бързо както децата и често остават MRD(+) 2 месеца след започване на терапията. При възрастните нивото на MRD прогресивно повишава прогностичната си стойност с течение на времето. Наличието на MRD асоциира с повишен риск за рецидив по всяко време, но асоциацията е значително изразена през 3-5 месец след индукцията.

4. MRD(-) болни имат добър шанс за продължителна пълна ремисия независимо от лечението, докато MRD(+) болни са с лоша прогноза, освен ако не се направи ало-СКТ.

5. Продължението на химиотерапията е подходяща стратегия за болни с устойчива MRD или при негативиране на MRD рано след индукцията. Авто-СКТ има малка ефективност при MRD(+) болни. Дори ниското ниво на MRD ($1/10^4$) асоциира с лош изход.

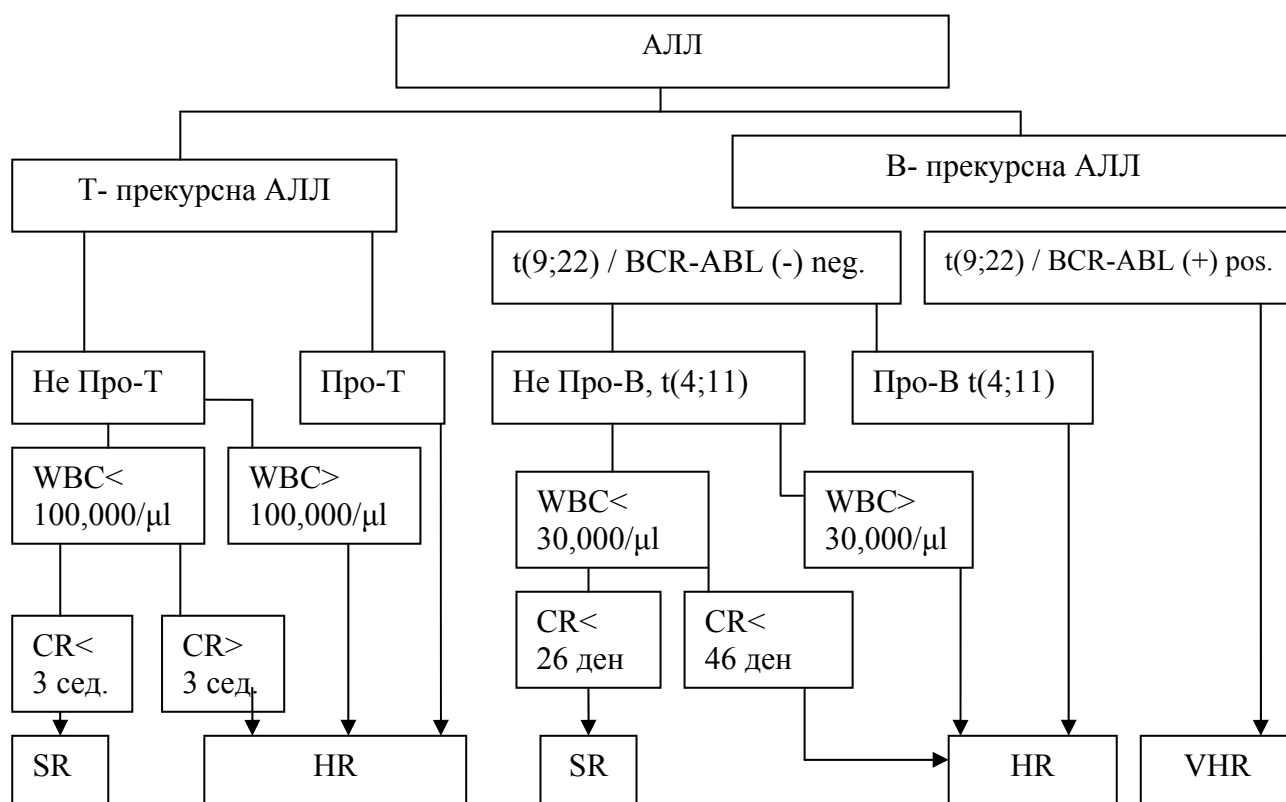
6. Ало-СКТ може да се резервира за MRD(+) болни след 4-6 месеца. За болни без донори, които са вече MRD(+) се препоръчват алтернативни терапевтични стратегии.

Прогностични фактори.

Съвременните терапевтични стратегии са ориентирани към рискориентираните подходи в постремисионната терапия на ОЛЛ (съобразно протокол GMALL 07/2003, фиг.1).

- Стандартен риск: левкоцитен брой $< 100 \times 10^9/l$ с Т precursor (non Pro-T) - ОЛЛ, CR < 3 сед. или левкоцитен брой $< 30 \times 10^9/l$ В precursor (non Pro-B, t(4;11), t(9;22) neg), CR < 26 ден.
- **Висок риск:** левкоцитен брой $< 100 \times 10^9/l$ с Т precursor (non Pro-T) имунофенотип, CR > 3 сед. или левкоцитен брой $> 100 \times 10^9/l$ с Т precursor (non Pro-T) или Т precursor (Pro-T) или левкоцитен брой $< 30 \times 10^9/l$ с В precursor (non Pro-B, t(4;11), t(9;22) neg) имунофенотип, CR > 46 ден или левкоцитен брой $> 30 \times 10^9/l$ с В precursor (non Pro-B, t(4;11), t(9;22) neg) имунофенотип или В precursor (Pro-B, t(4;11), t(9;22) neg).
- Много-висок риск: В precursor t(9;22) /BCR-ABL (+) pos.

Стратифициране на риска.



Терапевтична стратегия за болни със стандартен риск.

- Консолидационна полихимиотерапия с конвенционални дози.
- Последвана от продължителна поддържаща терапия с ниска доза цитостатици.

Терапевтична стратегия за болни с висок риск.

- Интензифицирани консолидационни режими с високи дози: Cytarabine - 4-12 дози от 1-3 g/m², MTX - 3-6-8 g/m², Etoposide - 165-500 mg/m².
- Продължителна поддържаща терапия с ниска доза цитостатици.

Терапевтична стратегия за болни с много висок риск.

- Интензифицирани консолидационни режими с високи дози: Cytarabine - 4-12 дози от 1-3 g/m², MTX - 3-6-8 g/m², Etoposide - 165-500 mg/m².
- Алогенна СКТ при възможност.

Лечение на Ph(+) ОЛЛ.

1. По настоящем лечението на Ph(+) ОЛЛ се провежда с химиотерапевтични режими, в комбинация с ТКИ.
2. Алогенна стоволово-клетъчна трансплантация се препоръчва рано в I-ва ремисия.

Лечение на резистентна ОЛЛ.

За болни с резистентна ОЛЛ съществуват следните терапевтични възможности:

- Спасителни режими* с високи дози Ara – C ± daunorubicin, idarubicin, mitoxantrone, fludarabine phosphate, clofarabine и др. напр: Hyper CVAD, FLAG-IDA.
- Клинични проучвания при възможност.
- Алогенна трансплантация при възможност.
- Симптоматична терапия.

***Спасителна терапия**

- Продължителността на постигната първа ремисия определя по-нататъшната терапевтична стратегия и вероятността за постигане на втора ремисия. В случаи на ремисия за по-кратък период от 6 месеца, може да се допусне наличие на лекарствена резистентност. Най-надежден терапевтичен подход в тези случаи е миелоаблативна терапия и алогенна трансплантация на стоволови клетки (дълготрайна ремисия е регистрирана в 10–20%).

- Пациенти с рефрактерна лимфобластна левкемия и добър перформанс статус може да се третират с високо-дозови режими, например: Cytarabine 3,000 mg/m²/ден, ден 1–5 i.v. и amsacrine 200 mg/m²/ден, ден 3–5 i.v. или Cytarabine 2 x 3,000 mg/m²/ден, ден 1–4 i.v. и mitoxantrone 10 mg/m²/ден, ден 2–6 i.v. (НАМ протокол).

- 2-chlorodeoxyadenosine (Cladribine) е медикамент на избор в случаите на рефрактерна ОЛЛ или след два или повече рецидива.

- Пациенти в увредено общо състояние и тежка съпътстваща патология може да се третират с methotrexate и 6-mercaptopurine.

- При Т-ОЛЛ/лимфом и липса на отговор се препоръчва приложението на Nelarabine (Atriance) – 1500mg/m² в инфузия за 2 часа на 1, 3 и 5 ден през 3 седмици

Лечение на рецидив – ограничени.

А) Болни < 60 години.

Свръх ранен рецидив - ремисия < 6 месеца.

- Спасителни режими с високи дози Cytarabine (2 – 3 g/m² на всеки 12 часа, 8 до 12 дози) в комбинация с други цитостатици като VP16, idarubicin, diaziquone, mitoxantrone, amsacrine, topotecan, nelarabine (за Т-ОЛЛ) (виж примерни схеми при лечение на резистентна ОЛЛ).

- Алогенна трансплантация от фамилен/нефамилен донор на СК при възможност.

- Клинични проучвания при възможност.

Ранен рецидив – ремисия > 6 месеца.

- Терапията използвана за индуциране на ремисията.

- Алогенна трансплантация от фамилен/нефамилен донор на СК при възможност.

- Спасителни режими с високи и интермедиерни дози Cytarabine ($1.5 - 3 \text{ g/m}^2$ на всеки 12 часа, 8 до 12 дози) в комбинация с други цитостатици като VP16, idarubicin, diaziquone, mitoxantrone, amsacrine, topotecan, nelarabine (за Т-ОЛЛ) (виж примерни схеми при лечение на резистентна ОЛЛ).

- Клинични проучвания при възможност.

Късен рецидив – ремисия > 24 месеца.

- Терапията използвана за индуциране на ремисията.

- Алогенна трансплантация от фамилен/нефамилен донор на СК при възможност.

- Спасителни режими с високи и интермедиерни дози Cytarabine ($1.5 - 3 \text{ g/m}^2$ на всеки 12 часа, 8 до 12 дози) в комбинация с други цитостатици като VP16, idarubicin, diaziquone, mitoxantrone, amsacrine, topotecan, nelarabine (за Т-ОЛЛ) (виж примерни схеми при лечение на резистентна ОЛЛ).

- Клинични проучвания при възможност.

Б) Болни ≥ 60 години.

Свръх ранен рецидив - ремисия < 6 месеца.

- Спасителни режими с високи дози Cytarabine ($2-3 \text{ g/m}^2$ на всеки 12 часа, 8 до 12 дози) в комбинация с други цитостатици като VP16, idarubicin, diaziquone, mitoxantrone, amsacrine, topotecan, nelarabine (за Т-ОЛЛ) (виж примерни схеми при лечение на резистентна ОЛЛ).

- Клинични проучвания при възможност.

Ранен рецидив – ремисия > 6 месеца.

- Терапия, съдържаща цитостатици не използвани за индуциране на ремисията.

- Клинични проучвания при възможност.

- Добра поддържаща терапия.

Късен рецидив – ремисия > 24 месеца.

- Терапия, използвана за индуциране на ремисията.

- Клинични проучвания при възможност.

- Добра поддържаща терапия.

Лечение на екстрамедуларна ОЛЛ.

Болни представящи се с екстрамедуларна ОЛЛ се лекуват със системна противолевкемична терапия.

Съпътстваща терапия.

- Профилактика с антибиотици и антимикотици не се препоръчва. Антибиотичната профилактика на болни с неутропения, но афебрилни, е спорна. На фебрилно болните се провежда терапия с антибиотици и антимикотици.

- Приложението на G-CSF води до значително скъсяване на неутропенията, както и намаляване използването на антибиотици. Използването на растежния фактор трябва да бъде спряно минимум 7 дни преди извършване на контролно изследване на костния мозък, тъй като той може да доведе до грешна интерпретацията на находката в костния мозък.

- Кръвни продукти:

Използване на свободни от левкоцити продукти за трансфузии.

При възможност олъчени кръвни продукти.

Прагове за трансфузия – хемотрансфузии при $Hb \leq 80 \text{ g/l}$; тромбоцитни концентрати за болни с тромбоцити $< 10 \times 10^9/\text{l}$. При прояви на кървене от гастроинтестиналния тракт или бял дроб е препоръчително тромбоцитният брой да е $>50 \times 10^9/\text{l}$ и около $100 \times 10^9/\text{l}$ при ЦНС хеморагии.

- Хиперлевкоцитоза, левкостаза – наблюдава се при левкоцитоза $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. Това е неблагоприятен прогностичен фактор и са с висок риск за ранна смърт. Реализира се терапевтична левкафереза.

- Профилактика на туморлизис синдром – наблюдава се обикновено при болни с хиперлевкоцитоза $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ и представлява колекция на метаболитни нарушения като хиперурикемия, хиперфосфатемия, хиперкалиемия и хипокалциемия и може да се стигне до бъбречна недостатъчност. Терапия - хихидратация, алкализирание на урината и *allopurinol*.

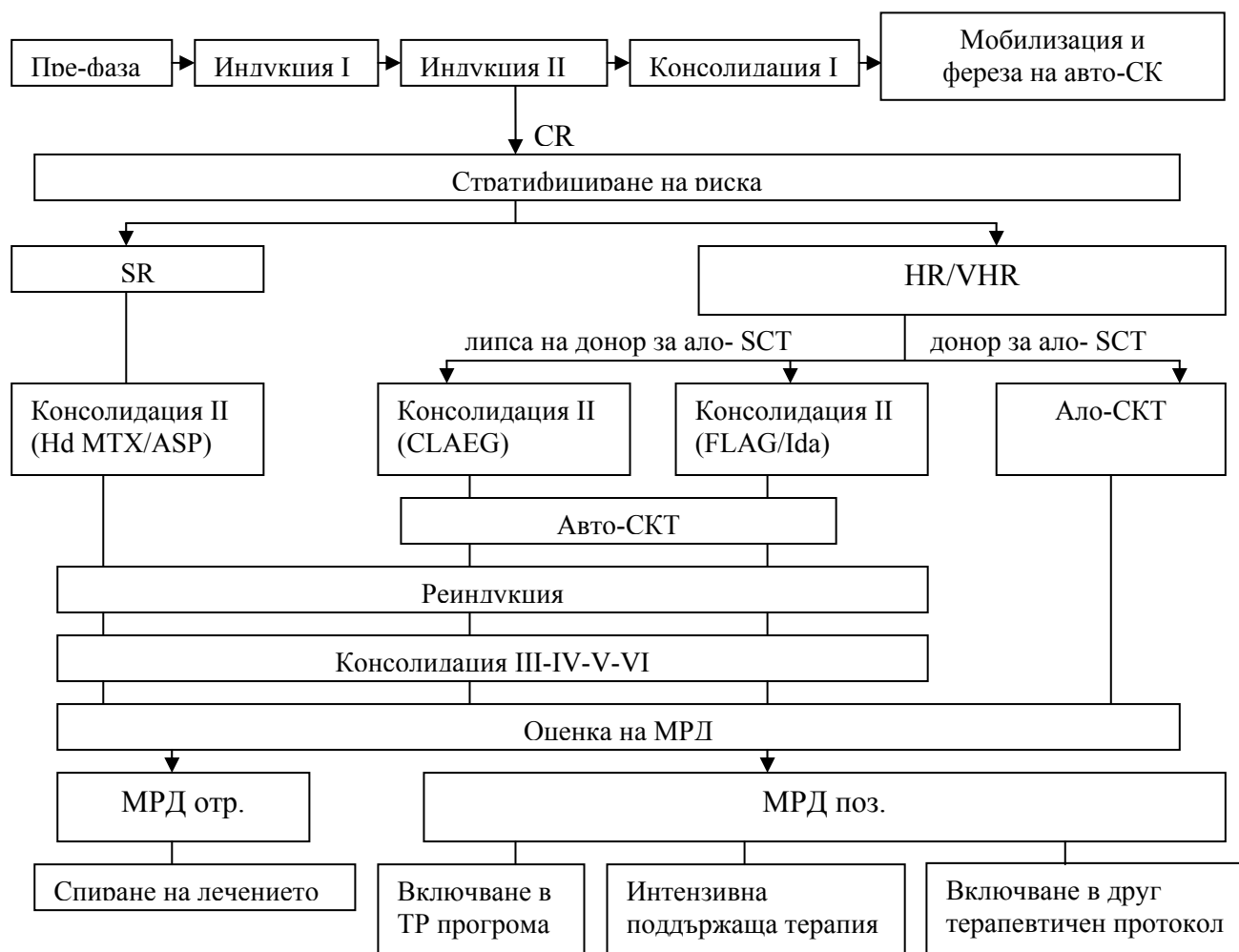
- Солеви или кортикостероидни капки за очи при болни лекуващи се с висока доза Cytarabine до 24-я час след завършване на терапията.

- Болните на висока доза Cytarabine (особено тези с компрометирана бъбречна функция или болни над 60 години) са с риск за церебрална токсичност. Неврологично изследване за нистагъм, неясна реч и дисметрия трябва да предхождат всяка висока доза. При болни с бързо покачване на креатинина, резултат на туморната лиза или които развиват церебрална токсичност, високата доза трябва да се преустанови и да не се прилага в последствие. Белодробен токситет на медикамента се асоциира с риск от развитие на дифузен интерстициален пневмонит и внезапен респираторен дистрес синдром, бързо прогресиращ до белодробен оток с рентгенографски данни за кардиомегалия.

Препоръчителни схеми за лечение на ОЛЛ. След обстоен преглед на литературата и съобразявайки се с настоящите възможности на хематологичните заведения в страната, в която се извършва лечението на ОЛЛ, при възрастни се предлагат следните терапевтични протоколи.

1.GMALL 07/2003 протокол; www.kompetenznetz-leukemia.de. Протоколът е подходящ за новооткрити болни между 15 – 65-годишна възраст с В и Т-ОЛЛ. Продължителност на лечението – 52 /104 седмици.

Схема на терапевтично поведение



Префаза на индукционна терапия. Цели: редуциране на началния туморен товар от ливкемични клетки чрез прилагане на КС+ Endoxan.

Индукционна терапия.

Хемотерапевтичната програма се базира на комбинираното прилагане на Dexamethazone, Vincristine, антрациклин, аспергиназа, Cyclophosphamide и 6-mercaptopurine в два терапевтични блока (Индукция I и II- протокол 2,3). За всички групи тя продължава 46 дни. Миелограма за установяване на пълна ремисия (CR) или липса на такава се извършва на 11, 26 и 46 ден от започване на ндукционната терапията.

ПРЕИНДУКЦИОННА ФАЗА

медикамент	доза	режим
Dexamethasone	10 mg/m ² /ден	дни 1–5
Cyclophosphamide	200 mg/m ² /ден	дни 3–5
ЦНС профилактика: methotrexate 15 mg i.t. ден 1. G-CSF от ден ден 1 при Neu< 500/ul		

ИНДУКЦИЯ I

медикамент	доза	режим
Daunorubicin	45 mg/m ² /ден	Дни 6, 7, 13, 14

Vincristine	2 mg absolute	дни 6, 13, 20
Pegasparaginase	2000 U/m ² /ден	дни 20
Dexamethasone	10 mg/m ² /ден	дни 6–7, 13–16
ЦНС профилактика: methotrexate 15 mg i.t. day 1. G-CSF 5 µg/kg/ден при Neu<500/ul до възстановяване на Neu>1000/ul. При пациенти на възраст 55-65 години: дозата на daunorubicin се редуцира на 30 mg/m ² и на pegasparaginase 1000 U/m ² .		

ИНДУКЦИЯ II

медикамент	доза	режим
Cyclophosphamide	1,000 mg/m ² /ден	дни 26, 46
Cytarabine	75 mg/m ² /ден	дни 28–31, 35–38, 42–45
6-mercaptopurine	160 mg/m ² /ден	дни 33-53
G-CSF	5 µg/kg/ден	дни 26–46
ЦНС профилактика: интратекално - methotrexate 15 mg i.t. дни 28, 35, 42 + ЦНС облъчване в 24 Gy, 2 Gy/ден, дни 26–46. G-CSF 5 µg/kg/ден от 26 ден до Neu > 1000/ul.		

След Индукция II в зависимост от морфологията, имунофенотипа, молекулярно-генетичния анализ и клиничните параметри, пациентите се разделят на три рискови групи: SR, HR и VHR. Терапевтичният алгоритъм нататък се определя в зависимост от рисковата група и възможността за намиране на фамилен/неродствен донор на стволови клетки.

Стратифициране на риска

Рискова група	T-клетъчен фенотип	B-клетъчен фенотип
Стандартен риск (SR)	Thymic T-ALL T-ALL (CD1a негативна)	B-прекурсорна ALL • CR на 26 ден (след Индукция I) и WBC < 30,000/µl • без Про- B или t(4;11) позитивна ALL • без t(9;22) / BCR-ABL-позитивна ALL
Висок риск (HR)	Ранна - T или зряла T-ALL (CD1a негативна)	B-прекурсорна ALL • CR след 45 ден или • WBC > 30,000/µl • Про- B или t(4;11)-позитивна ALL
Много висок риск (VHR)		B-прекурсорна ALL t(9;22) / BCR-ABL-позитивна ALL

Постремисионна терапия – консолидация и поддържаща терапия.

Консолидиращата терапия на всички пациенти включени в терапевтичния протокол започва с един цикъл ПХТ (консолидация I), последван от мобилизация и фереза на автоложни стволови клетки, след което се разклонява в три терапевтични рамена в зависимост от стратифицираната рискова група.

КОНСОЛИДАЦИЯ I (сед. 11, ден 71).

медикамент	доза	режим
Dexamethasone	10 mg/m ² /ден	дни 1–5
Vindesine	3 mg/m ² /ден	дни 1
Methotrexate	1,500 mg/m ² /ден	дни 1 за 24 часа
Etoposide phosphate	250 mg/m ² /ден	дни 4, 5

Cytarabine	2 x 2,000 mg/m ² / ден	дни 5
G-CSF	5 µg/kg/ден	дни 7–16 (до мобилизация на авто-СК)
ЦНС профилактика: Cytarabine 40mg, methotrexate 15mg, dexamethasone 4mg, i.t., ден 12. Максимална абсолютна доза Vindesine 5mg. При пациенти на възраст 55-65 години: дозата на Methotrexate се редуцира на 1 g/m ² и на Cytarabine 2 x 1 g/m ² .		

I. Пациенти със стандартен риск: терапевтичната схема включва: консолидация II (hd MTX/ASP), ре-индукция I и II, консолидация III–VI.

КОНСОЛИДАЦИЯ II, III, VI (hd MTX/ASP, сед. 16-18, 30-32, 46-48).

медикамент	доза	режим
6-Mercaptopurine	60 mg/m ² / ден	дни 1–7, 15–21
Methotrexate	1,500 mg/m ² / ден	дни 1, 15 за 24 часа
Pegasparaginase	2000 IU/m ² / ден	дни 2, 16
ЦНС профилактика: интратекално-Cytarabine 40mg, methotrexate 15mg, dexamethasone 4 mg, i.t., ден 1. При пациенти на възраст 55-65 години: дозата на Methotrexate се редуцира на 1 g/m ² и на pegasparaginase 1000 U/m ² .		

РЕ-ИНДУКЦИЯ I (сед. 22-23).

медикамент	доза	режим
Doxorubicin	50 mg/m ² / ден	дни 1, 7
Vindesine	3 mg/m ² / ден	дни 1, 7
Prednisolone	3 x 20 mg/m ² / ден	дни 1-14
ЦНС профилактика: Cytarabine 40mg, methotrexate 15mg, dexamethasone 4mg i.t. ден 1. максимална доза Vindesine 5mg.		

РЕ-ИНДУКЦИЯ II (сед. 24-25).

медикамент	доза	режим
Cyclophosphamide	1,000 mg/m ² /day	дни 15
Cytarabine	75 mg/m ² /ден	дни 17–20, 24–27
6-Tioguanin	60 mg/m ² / ден	дни 15–28
ЦНС профилактика: Cytarabine 40 mg, methotrexate 15 mg, dexamethasone 4 mg i.t. , ден 15.		

КОНСОЛИДАЦИЯ IV (VM26 AraC, сед. 36).

медикамент	доза	режим
Cytarabine	1000 mg/m ² /ден	дни 1, 3, 5
ЦНС профилактика: Cytarabine 40 mg, methotrexate 15 mg, dexamethasone 4 mg, i.t., ден 6		

КОНСОЛИДАЦИЯ V (Cyclo AraC, сед. 41).

медикамент	доза	режим
Cyclophosphamide	1,000 mg/m ² / ден	дни 1
Cytarabine	500 mg/m ² / ден	дни 1
ЦНС профилактика: Cytarabine 40 mg, methotrexate 15 mg, dexamethasone 4 mg, i.t., ден 1		

II. Пациенти с висок или много висок риск се разделят допълнително на две подгрупи в зависимост от възможността за намиране на донор за алогенна – СКТ/налични контраиндикации за ало-СКТ:

1. Без възможност за извършване на ало-СКТ: консолидация II в зависимост от линейната принадлежност на левкемичния клон: при Т-клетъчен фенотип – CLAEG; при В-клетъчен фенотип- FLAG-Ida, последвана от авто-СКТ или продължаване на терапията в схема идентична на тази при пациенти с нисък риск (ре-индукция I и II, консолидация III–VI).

КОНСОЛИДАЦИЯ II HR – Т-клетъчна АЛЛ (CLAEG - сед. 16).

медикамент	доза	режим
Cladribine	0.2 mg/ m ² / ден	дни 1–5
Etoposide, VP-16	60 mg/m ² / ден	дни 1–5
Cytarabine	1.5 g/ m ² /ден	дни 1–5
ЦНС профилактика: Cytarabine 40 mg, methotrexate 15 mg, dexamethasone 4 mg, i.t., ден 1. G-CSF 5 µg/kg/ден от ден 6 до възстановяване на Neu > 1000/ul. При пациенти на възраст 55 - 65 години дозата на Cytarabine се редуцира на 1 g/m ² .		

КОНСОЛИДАЦИЯ II HR/VHR – В-прекурсорна АЛЛ (FLAG-Ida - сед. 16).

медикамент	доза	режим
Idarubicin	10 mg/m ² /ден	дни 1, 3
Fludarabine phosphate	30 mg/m ² / ден	дни 1–5
Cytarabine	2,000 mg/m ² /ден	дни 1–5
ЦНС профилактика: Cytarabine 40 mg, methotrexate 15 mg, dexamethasone 4 mg, i.t., ден 1. G-CSF 5 µg/kg/ден от ден 7 до възстановяване на Neu > 1000/ul. При пациенти на възраст 55 - 65 години дозата на idarubicin се редуцира на 7 mg/m ² и на Cytarabine 1 g/m ² .		

2. С наличен фамилен/нефамилен донор на ало-СКТ се включват в алогенна трансплантационна програма.

3. Пациентите от всички групи след завършване на консолидираща терапия подлежат на поддържаща терапия след стратифициране в три групи базирано на МРД (в случаите на BCR-ABL, Philadelphia chromosome-положителна АЛЛ, клонално пренареждане на Ig или TCR гени) :

- I. Нисък риск МРД: последователно < 10⁻⁴ от 71 ден до 52 седмица и негативна МРД след 52 седмица.
- II. Висок риск МРД: от 16–52 най-малко двукратно > 10⁻⁴; без да достигне ниво под 10⁻⁴ за два последователни периода от време до края на първата година от лечението.
- III. Среден риск МРД: пациенти, които не могат да бъдат ясно причислени към едната от двете групи или такива, при които МРД не може да бъде определена.

I. МРД негативни:

1. Нисък риск МРД - спиране на лечението след 52 седмица.
2. Висок риск МРД - алогенна СКТ /автоложна СКТ/ интензифицирана поддържаща терапия.
3. Среден риск МРД - интензифицирана поддържаща терапия.

II. МРД позитивни: продължаване на лечението.

1. Включване в трансплантационна програма (авто- или ало-СКТ).
2. Интензифицирана поддържаща терапия.
3. Включване в друг терапевтичен протокол.

ИНТЕНЗИФИЦИРАНА ПОДДЪРЖАЩА ТЕРАПИЯ.

Режим	период
Cyclo AraC (консолидация V)	58 седмица
VM26 AraC (консолидация IV)	66 седмица
hd MTX/ASP(консолидация II)	74 седмица
Cyclo AraC (консолидация V)	82 седмица
VM26 AraC (консолидация IV)	90 седмица
hd MTX/ASP(консолидация II)	104 седмица

След реиндукция, между консолидации III–VI, и до определяне на MRD-базираната рискова група, е подходящо пациентите да получават поддържаща терапия в ниски дози.

ПОДДЪРЖАЩА ТЕРАПИЯ.

медикамент	доза	режим
6-Mercaptopurin	60 mg/m ² /ден	дни 1-21 (-28)
Methotrexate	20 mg/m ² /ден	седмично

2. **GMALL07/2003+Rituximab** протокол; www.kompetenznetz-leukemia.de. Протоколът е подходящ за новооткрити болни между 15 – 65-годишна възраст с ОЛЛ (CD20+). Протоколът е идентичен с терапевтичната схема прилагана в GMALL 07/2003 като допълнително се прилага Rituximab – 375 mg/m² преди началото на всеки блок от терапевтичния протокол с изключение на префаза. Продължителност на лечението – 52/104 седмици.

3. **Hyper-CVAD / HD MTX–ara-C** [6, 17]. Протоколът е подходящ за новооткрити болни с В- и Т-ОЛЛ, Mature B-cell ОЛЛ и болни с ранен рецидив на ОЛЛ. Продължителност на лечение - 2 години.

4. **CALGB Blood 1995;85: 2025-2037** [15]. Протоколът е подходящ за новооткрити болни с В- и Т-ОЛЛ, Mature B-cell ОЛЛ и болни с ранен рецидив на ОЛЛ. Продължителността на лечение е 2 години и включва следните терапевтични модули:

- **Индукционна терапия** - 4 седмици, включваща Cyclophosphamide, Daunorubicin, Vincristine, prednisolone и Л-аспергиназа (при пациенти над 60 годишна възраст, дозите на Cyclophosphamide, Daunorubicin и prednisolone са модифицирани).
- **Ранна интензификация** - 4 седмици, включваща Cyclophosphamide, 6-mercaptopurine, Cytarabine, Vincristine и Л-аспергиназа, както и интратекално приложение на Methotrexate.
- **ЦНС профилактика** – краниално облъчване в определени случаи, интратекално приложение на Methotrexate, 6-mercaptopurine и Methotrexate (per os).
- **Късна интензификация** - 8 седмици, включваща Doxorubicin, Vincristine, Dexamethazone, Cyclophosphamide, 6-Tioguanine и Cytarabine.
- **Поддържаща терапия** - до края на 24 месец от поставяне на диагнозата, включваща Vincristine, prednisolone, Methotrexate (per os) и 6-mercaptopurine.

5. LMB-86 Blood 1995;85: 664-674 [13].

Протоколът е подходящ за новооткрити болни с В- и Т-ОЛЛ и включва следните терапевтични модули:

- **Циторедуктивна терапия:** COP (Cyclophosphamide, Vincristine и prednisolone).
- **Индукционна терапия:** 2 последователни курса ПХТ по схема COPADM (Cyclophosphamide, Vincristine, prednisolone, Doxorubicin и високи-доза Methotrexate).
- **Консолидираща терапия:** 2 последователни курса ПХТ по схема CYVE (Cytarabine и Etoposide phosphate, режими включващи високи дози Cytarabine).
- **ЦНС профилактика** – системно приложение на високи дози Methotrexate и интратекално приложение на тройна лекарствена комбинация (MTX, Cytarabine и стероиди).
- **Поддържаща терапия** - 4 последователни курса ПХТ, включващи комбинация от Vincristine, Cyclophosphamide, Doxorubicin, MTX, prednisolone и Etoposide phosphate.

Книгопис:

1. Bassan R, Gatta G. et al. Adult acute lymphoblastic leukemia Critical reviews in Oncology/Hematology 2004, 50,223.
1. Bassan R, Lerede T, Barbui T Strategies for the treatment of recurrent acute lymphoblastic leukemia in adults. Haematologica 1996, 81, 20-36.
2. Chianese R, Brando B, Gratama JW Diagnostoc and prognostic value of flow cytometric immunophenotyping in malignant haematological diseases J Biol Regul Homeost Agents 2002, 16, 259.
3. Faderl S, Jeha S, Kantarjian H. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia Cancer, 2003, 98, 1337.
4. Hoelzer D, Gokbuget N. New approaches to acute lymphoblastic leukemia in adults: where do we go? Semin.Oncol. 2000, 27, 540.
5. Kantarjian H, Walter RS et al. Identification of risk groups for development of central nervous system leukemia in adults acute lymphoblastic leukemia. Blood, 1988, 72, 1784-9.
6. Kantarjian H., O'Brien S., Smith T. L. et al. Results of Treatment With Hyper-CVAD, a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. Journal of Clinical Oncology, 2000, vol 18, 547-561.
7. Larson R.A., Dodge R.K. et al. A Five-Drug Remission Induction Regimen With Intensive Consolidation for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Cancer and Leukemia B Study 8811. Blood, vol 85, 1995, 2025-2037.
8. NL Harris, ES Jaffe, J Diebold et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. Ann Oncol 1999;10:1419-1432.
9. O.Ottmann, B.Wassmann Treatment of philadelphia chromosome-positove acute lymphoblastic leukemia. ASH, Hematology 2005, 118.
10. O' Donnell M. R. Cancer Menagement: A Multidisciplinary Approach; Acute leukemias, 7th edition, 2003.
11. Pui CH, Relling M et al. Mechanisms of disease: Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2004, 350, 1535.
12. Reman O., Buzyn A. et al. Rescue therapy combining intermediate-dose cytarabine with amsacrine and etoposide in relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. Hematol J 2004, 5, 123.
13. Soussain C., Patte C., Ostronoff M, et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols Blood 1995;85: 664-674
14. Speechia G., Pastore D. et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/ relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. Ann. Hematol. 2005, 84, 792
15. Stock W., La M., Sanford B, et al. A five-drug remission induction regiment with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia : cancer and leukemia group B study 8811. Blood 1995; 85:2025-2037.
16. Thomas X., Boiron J-M et al. Outcome of Treatment in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Analysis of the LALA-94 Trial. Journal of Clinical Oncology, 2004, vol 22, 4075- 4086.

17. Thomas DA, O'Brien S., Cortes J, et al. Outcome with hyper-CVAD regimens in lymphoblastic leukemia. Blood 2004; 104: 1624-1630.
18. Vardiman J., Thiele J., Arber D., et al.. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009; 114: 937-951.

22. ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ. ДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОЦИТЕН ЛИМФОМ

Честота: Годишната заболеваемост е 4/100000, като нараства след 70 г. до 50/100000. (Дребноклетъчният лимфоцитен лимфом - ДЛЛ/SLL е нодален еквивалент на ХЛЛ/CLL).

Класификация: WHO.

Диагноза:

Анамнез с насоченост за В- симптоми.

Клиничен преглед:

- performance status;
- насочено изследване на периферните лимфни области, вкл. Валдайровия пръстен, черен дроб и далак.

Задължителни изследвания:

А) Флоуцитометрична, хистопатологична и имунохистохимична диагноза:

- При SLL диагнозата се базира на **ексцизионна биопсия** на лимфен възел или орган с възможност за имунохистохимично изследване. Тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) не се използва за диагноза.
- Пълен панел за имунохистохимия: CD20+, CD23+, CD5+, CD10-, CD45+.
- **Имунофенотипизация:** задължителна за болни: с лимфоцитоза между 3 и $5 \times 10^9/l$ и морфология на зрели лимфоцити за изключване на реактивна лимфоцитоза; с атипична лимфоцитна морфология за изключване на В- или Т-лимфопротрофративни заболявания.
- **флуцитометрия** при CLL: CD5+, CD19+, CD20+, CD 10+, CD23+, κ/λ , (ZAP 70; CD38).

В) Хематологични, биохимични и инструментални изследвания:

- пълна кръвна картина с ДКК;
- показатели за бъбречна и чернодробна функция;
- серологични маркери за вирусен хепатит тип «В», ако се предвижда лечение с Rituximab;
- ехокардиография, ако в терапията са включени антрациклини или антрацендиони;
- тест за бременност при жени в детородна възраст, ако се предвижда химиотерапия.

С) Препоръчителни изследвания:

- LDH, $\beta 2$ -микроглобулин.
- Количество имуноглобулини.
- Ретикулоцитен брой и директен тест на Coombs.
- КАТ при SLL.
- Рентгенография на бял дроб.
- Тест за бременност.
- Костномозъчна биопсия +/- аспирационна биопсия/ при започване на лечението.

Д) При определени обстоятелства (III, C):

- **Биопсия на лимфен възел с имунохистохимия.** Биопсията не се изисква за диагнозата на типичната ХЛЛ, но е показана при болни с bulky лимфаденомегалия и за изключване на трансформация или др. причини за лимфаденомегалията.
- **Цитогенетичен анализ или FISH анализ** за установяване на: t(11;14); t(11q;v); +12; del11q; del13q; del17p.
- **Молекулярно – генетичен анализ:** мутационен статус IGHV.
- **КАТ на гръден кош, корем и малък таз/ехография.**

Стадиращи системи. Клиничният стадий по Rai и Binet са най-приложимите в клиничната практика. При SLL се прилага Ann Arbor - стадираща система.

Стадираща система по Binet

Стадий	Показатели	Риск
Стадий А	Хемоглобин ≥ 100 g/l, тромбоцити $\geq 100 \times 10^9$ /l Ангажиране < 3 лимфни области	Нисък
Стадий В	Хемоглобин ≥ 100 g/l, тромбоцити $\geq 100 \times 10^9$ /l Ангажиране ≥ 3 лимфни области или органомегалия	Интермедиерен
Стадий С	Всички болни независимо от лимфаденомегалията или органомегалията, при които Нв е <100g/l, а тромбоцитите са < 100×10^9 /l	Висок

Всяка цервикална, аксиларна, ингвинална област (унилатерално или билатерално), далак и черен дроб се броят за една област.

Стадираща система по Rai

Стадий	Показатели	Риск
0	Лимфоцитоза > 5×10^9 /l в кръвта и >30% лимфоцити в костния мозък	Нисък
I	Лимфоцитоза и лимфаденомегалия	Интермедиерен
II	Лимфоцитоза и спленомегалия и/или хепатомегалия $\pm$ лимфаденомегалия	
III	Лимфоцитоза и анемия (Нв<110g/l, Hct<0.33) $\pm$ лимфаденомегалия или органомегалия	Висок
IV	Лимфоцитоза и тромбоцитопения (тромбоцити > 100×10^9 /l) $\pm$ лимфаденомегалия или органомегалия или анемия	

Прогностични фактори и стратификация на риска при ХЛЛ.

Фактор	Нисък риск (благоприятна прогноза)	Висок риск (неблагоприятна прогноза)
Пол	жени	мъже
Клиничен стадий	Rai 0, I и Binet A	Rai II, III, IV и Binet B, C
Лимфоцитна морфология	Типична	Атипична
Костномозъчна инфилтрация	Недифузна	Дифузна

Doubling time на лимфоцитите	> 12 месеца	< 12 месеца
Серумни маркери - ЛДХ, β 2-микроглобулин, серумна тимидин киназа, разтворим CD23	нормални	повишени
CD38 експресия	< 20-30%	> 20-30%
ZAP 70 (>20% левкемични клетки)	негативен	позитивен
IGHV мутационен статус	> 2% мутация	< 2% мутация
Генетични аномалии	Липсват Del 13q (самостоятелна)	Del 11q23, del17p, t(11q;v) загуба/мутация на p53

Критерии за терапевтичен отговор. Включва физикален преглед и лабораторни изследвания на периферна кръв. Костномозъчна биопсия е нужна само при пациенти с постигната пълна хематологична ремисия. Ro gr на гръден кош и ехография на коремни органи или КАТ са необходими само ако е имало отклонения преди началото на терапията. Препоръчително е да се изследва MRD при пациентите получили имунохимиотерапия (V, D).

Оценка на терапевтичния отговор

Показател	Пълна ремисия*	Частична ремисия	Прогресивна болест
В - симптоми	Липсват		
Лимфни възли	Не се палпират	> 50% намаление	> 50% увеличение или поява на нови възли
Черен дроб/далак	Нормални размери	> 50% намаление	> 50% увеличение
Хемоглобин (без трансфузии)	> 110 g/l	> 110 g/l или > 50% покачване от изходните	
Неутрофили	> 1.5×10^9 /l	> 1.5×10^9 /l или > 50% покачване от изходните	
Лимфоцити	< 4.0×10^9 /l	> 50% намаление	> 50% увеличение
Тромбоцити	> 100×10^9 /l	> 100×10^9 /l или > 50% покачване от изходните	
Костномозъчен Аспират	< 30% лимфоцити		
Костен мозък – характеристика	Липсва интерстициална или нодуларна инфилтрация**	Може да има резидуални лимфоидни нодули	
Други			Richter's syndrome

* Времени критерий за пълна ремисия - най-малко 2 месеца.

** Болни отговарящи на критериите за пълна ремисия, но с наличие на лимфни нодули в костния мозък се приемат за болни с нодуларна парциална ремисия.

Болни, при които не се постига пълна или частична ремисия или нямат прогресия на болестта се приемат за болни със стабилна болест.

ЛЕЧЕНИЕ.

I. Индикации за лечение.

I. Пациенти с нисък Rai 0 или интермидиерен риск Rai I-II (I, A):

- Наличие на системни симптоми – необясним фебрилитет над 38°C (при липса на друго заболяване), редуция на тегло над 10% през последните 6 месеца, нощни изпотявания, изразена астенодинамия.
- Данни за прогресивна костномозъчна недостатъчност, манифестираща се чрез развитието или влошаването на анемия и/или тромбоцитопения.
- АИХА и/или ИТП неповлияващи се от лечението с кортикостероиди.
- Масивна (>6 cm под ребрена дъга) или прогресивна спленомегалия.
- Bulky (>10cm за най-дългия диаметър) или прогрессираща лимфаденомегалия.
- Прогресивна лимфоцитоза с повишаване > 50% за 2 месеца и лимфоцитен doubling time (време за удвояване) < 6 месеца.

II. Пациенти с висок риск Rai III-IV.

III. Хистологична трансформация в дифузен едроклетъчен лимфом или Болест на Ходжкин.

II. Принципи на лечение.

I. При новодиагностицирани болни и липса на индикации за лечение - наблюдение и локорегионална лъчетерапия I A.

ХЛЛ - нисък риск - Rai 0 или Binet A.

ХЛЛ- интермидиерен риск - Rai I и II или Binet B.

ДЛЛ – КС I – II по Ann Arbor.

II. При новодиагностицирани болни с индикации за лечение:

ХЛЛ - нисък риск - Rai 0 или Binet A.

ХЛЛ - интермидиерен риск - Rai I и II или Binet B.

ХЛЛ - висок риск - Rai III и IV или Binet C.

ДЛЛ – КС I – II по Ann Arbor.

ДЛЛ – КС III – IV по Ann Arbor.

1. Пациенти > 70 години без del (17p).

- Clorambucil +/- prednisone II, B.
- Fludarabine phosphate +/- Cyclophosphamide II, B.
- CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) +/- rituximab.
- Bendamustine.
- Rituximab (за разлика от НХЛ тук само първоначалната дозировка е 375 mg/m², останалите инфузии са по 500 mg/m² - общо 8 цикъла).
- Fludarabine phosphate +/- rituximab.

2. Пациенти < 70 без del17p години или по-възрастни без сериозни съпътстващи заболявания.

2.1. Имунохимиотерапия: (IA)

- FCR (Fludarabine phosphate, cyclophosphamide, rituximab).
- FR (fludarabine phosphate, rituximab).

2.2. Монотерапия: (IA)

- Fludarabine phosphate.
- Bendamustine.
- Clorambucil +/- prednisone.
- Alemtuzumab*.

2.3. Полихимиотерапия.

- Fludarabine phosphate + Cyclophosphamide.
- FMD, CAP.

3. При пациенти с изразена ко-морбидност - няма установен стандарт: Chlorambucil, монотерапия с редуцирани дози **Fludarabine phosphate** или **Fludarabine phosphate + Cyclophosphamide (FC)** или **Bendamustin** могат да бъдат прилагани като първа линия терапия (**II B**).

4. Пациенти със съпътстващи заболявания, нетолериращи пуринови аналози.

- Clorambucil +/- prednisone.
- Пулс кортикостероиди.

*Специално за Alemtuzumab-съдържащите режими да се има предвид риска от опортюнистични инфекции (Pneumocystis carini, херпетиформени, микотични инфекции, CMV-реактивация) и да се провежда съответната профилактика.

III. При пациенти с рецидив или рефрактерни на първа линия терапия (без генетичен анализ).

1. При продължителен терапевтичен отговор (> 12 месеца или над 3 години при имунохимиотерапия).

1.1. Възобновяване на първа линия терапия (**III B**).

2. При кратък терапевтичен отговор (< 12 месеца и под 2 години при имунохимиотерапия).

2.1. При възраст на пациента > 70 години) (III B)

Имунохимиотерапия:

- Редуцирана доза FC ± R.
- Clorambucil ± prednisone.
- Bendamustine ± Rituximab.
- HDMP (higt – dose methylprednisolonee) ± Rituximab.
- Alemtuzomab.
- Ofatumumab (Arzerra) при резистентност на Fludarabin и alemtuzumab (300 mg за първа инфузия и 2000 mg веднъж седмично в продължение на 8 последователни седмици, последвани след интервал от 4-5 седмици от 4 последователни ежемесечни (т.е. на всеки 4 седмици) инфузии).
- Dose-dense rituximab.
- Клинични проучвания.

При възраст на пациента < 70 години или по-възрастни, но без сериозни съпътстващи заболявания и кратък отговор < 2 г.

Имунохимиотерапия:

- FCR.
- FCM (Fludarabine phosphate, cyclophosphamide, mitoxantrone) ±rituximab.
- Bendamustine ±rituximab ±mitoxantrone.
- Fludarabine phosphate + alemtuzumab.
- CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) + rituximab.
- Hyper CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin и dexamethasone, алтерниращо с висока доза methotrexate и cytarabine) + rituximab.
- Дозово-адаптиран EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) + rituximab.
- OFAR (oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, rituximab).
- Alemtuzumab + rituximab.

- Ofatumumab (Arzerra) при резистентност на Fludarabin и alemtuzumab (300 mg за първа инфузия и 2000 mg веднъж седмично в продължение на 8 последователни седмици, последвани след интервал от 4-5 седмици от 4 последователни ежемесечни (т.е. на всеки 4 седмици) инфузии).
- HDMP (висока доза methylprednisolone) + rituximab.
- Високо дозова химиотерапия с автоложна или алогенна костномозъчна трансплантация в клинични проучвания. Алогенна костномозъчна трансплантация при високо рискови пациенти (del17p; del11q; при резистентни или рецидивирали пациенти) (ПВ).

IV. Пациенти с Del17p.

1. Първа линия терапия:

- Alemtuzumab.
- FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab).
- FR (fludarabine, rituximab).
- HDMP (високи дози methylprednisolone) + rituximab.
- CFAR (cyclophosphamide, fludarabine, alemtuzumab, rituximab).
- Bendamustine.

2. При рецидив/рефрактерност:

- CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) + rituximab.
- CFAR (cyclophosphamide, fludarabine, cytarabine, rituximab).
- Hyper CVAD + rituximab.
- Alemtuzumab + rituximab.
- Високи дози Dexamethasone.
- OFAR (oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, rituximab).
- Bendamustine.
- Ofatumumab (Arzerra) - при резистентност на Fludarabin и Alemtuzumab.
- Високо дозова химиотерапия с автоложна или алогенна костномозъчна трансплантация в клинични проучвания.

V. Пациенти с Del11q.

1. Първа линия терапия - възраст над 70 г. с коморбидност:

- Clorambucil ± prednisone.
- Bendamustine ± Rituximab.
- Cyclophosphamide + ГКС.
- Редуцирани дози R –FC lite.
- Alemtuzomab.
- Rituximab.

2. Първа линия при възраст под 70 г. и без коморбидност:

- FCR.
- BR.
- PentostatinCR.

3. Резистентност/релапс с продължителен отговор над 3 г.: повтаряне на индукционното лечение.

4. Резистентност/релапс с кратък отговор под 2 г. и възраст над 70 г.:

- Редуцирани дози FCR.
- Редуцирани дози PentostatinCR.
- Bendamustin + Rituximab.
- Ofatumumab (при резистентност на Fludarabin и Alemtuzumab).

- Alemtuzumab + rituximab.
 - HDMP (висока доза methylprednisolone) + rituximab.
- 5. Резистентност/релапс с кратък отговор под 2 г. и възраст под 70 г.:**
- FCR.
 - FCM (Fludarabine phosphate, cyclophosphamide, mitoxantrone) ±rituximab.
 - Bendamustine ±rituximab ±mitoxantrone.
 - Fludarabine phosphate + alemtuzumab.
 - CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) + rituximab.
 - Hyper CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin и dexamethasone, алтерниращо с висока доза methotrexate и cytarabine) + rituximab.
 - Дозово-адаптиран EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) + rituximab.
 - OFAR (oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, rituximab).
 - Alemtuzumab+ Rituximab.
 - Ofatumumab (при резистентност на Fludarabin и Alemtuzumab).
 - HDMP (висока доза methylprednisolone) + rituximab.
 - Високо дозова химиотерапия с автоложна или алогенна костномозъчна трансплантация в клинични проучвания. Алогенна костномозъчна трансплантация при високо рискови пациенти (del17p; del11q; при резистентни или рецидивирали пациенти. **(ПВ)**

V. Подходи в зависимост от терапевтичния отговор.

1. **Пълна ремисия** - наблюдение.
2. **Частична ремисия** – наблюдение или включване в клинични проучвания.
3. **При прогресия на болестта или рецидив:**
 - Втора линия терапия.
 - Клинични проучвания.
 - Трансплантация при определени болни – в контекст на клинични проучвания.
 - Локорегионална лъчетерапия:
 - Палиативна лъчетерапия при симптоматична спленомегалия, неотговаряща на терапията и спленектомията е противопоказана (доза 0.5-1Gy 3x седмично).
 - Лъчетерапия на bulky лимфаденомегалия (20-30-40Gy). Спленектомията е подходяща при:
 - Симптоматична, масивна спленомегалия.
 - Рефрактерни цитопении резултат на хиперспленизъм или автоимунни цитопении.

VI. Проследяване:

Проследяването на асимптомните пациенти се извършва на всеки 3-6 месеца с физикален статус и изследване на периферна кръв. Да се следи целенасочено за възможна поява на автоимунна цитопения (автоимунна хемолитична анемия или автоимунна тромбоцитопения) или трансформация в синдром на Richter. **(V, D)**

VII. Поддържащи грижи при пациентите с ХЛЛ.

Възпалителни усложнения	Антибиотично лечение; определяне на IgG и при ниво < 5.0g/l, да се прилага IVIG до достигане на IgG > 5.0-7.0 g/dl
Антибиотична профилактика	При прилагане на пуринови аналози и/или

	alemtuzumab • Acyclovir • PCP (sulfamethoxazole/trimethoprim) • CMV-мониториране- valganciclovir
Автоимунни цитопении	Терапия-Кортикостероиди, спленектомия, rituximab, ciclosporin A, IVIG, eltrombopag или romiplostim
Ваксини	• Годишна Influenza vaccine • На всеки 5 години - пневмококcal vaccine
Хемотрансфузии	Според приетите стандарти

Книгопис:

1. Bowen DA. et al. Methylpredisone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leukemia and Lymphoma* 2007;48(12): 2412-22417.
2. Coiffier B. et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood* 2008;111:1094-1100.
3. Eichhorst BF. et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114: 3382-3391.
4. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br.J Haemat.* 2004;125, 294-317.
5. Hallek M. et al. Immunochemotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus fludarabine and cyclophosphamide (FC) improves response rates and progression-free survival (PFS) of previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008;112(11): Abstract 325.
6. Hallek M., Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111, 5446-56.
7. Keating MJ. Et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23: 4079-4088.
8. NCCN – Clinical Practice Guidelines in Oncology, CLL/SLL – V.1.2010 (www.NCCN.org).
9. Rai KR. et al. Fludarabine phosphate compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1750-1757.
10. Tam CS. et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;112:975-980.
11. Tsimberidou N. et al. Phase 1-2 study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's Syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin oncol* 2008;26(2):196-203.
12. Wierda W. et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23: 4070-4078.

23. ТРИХОЛЕВКЕМИЯ

Честота и разпространение: около 2% от левкемиите.

Класификация: WHO.

Диагноза:

Анамнез - с насоченост за В симптоми.

Клиничен преглед.

Задължителни изследвания:

- ПКК и ДКК.

- Миелограма (“суха”).
- Хистологичното и имунохистохимичното изследване на к.м. трепанобиопсия:
 - хипоцелуларен к.м. с дифузна лимфоидна инфилтрация от клетки с нежен хроматин, с оформени нишковидни вили. Повишени са ретикулиновите влакна (с отсъствие на колаген).
 - парафинов панел: CD45, CD20, DBA44, TRAP (tartarate-resistant acid phosphatase).
- Флоуцитометрия на периферна кръв и/или костен мозък.
- В-клетъчен панел: CD19, CD20, CD22, Sig.
- HCL панел: CD11c, CD25, CD103, FMC7.

NB! Понякога диагнозата се поставя след спленектомия - типична хистология с трихолимфоцитна инфилтрация на червената пулпа и атрофия на бялата.

Биохимични изследвания:

- Биохимичен анализ: показатели на чернодробната и бъбречна функция, LDH, β 2-микроглобулин.

Незадължителни изследвания:

- КАТ на абдомен.
- Цитогенетика – неспецифична.
- Молекулярно-генетичен анализ PCR пренареждания на IgG гени.
- TRAP.
- Фазовоконтрастна и/или електронна микроскопия.

Благоприятни прогностични фактори.

- нисък трихолевкоцитен индекс = костномозъчен целуларитет/ процент трихолимфоцити.
- умерена тромбоцитопения.
- умерена спленомегалия.

Критерии за терапевтичен отговор.

Complete response:

- Hb > 120 g/l и без необходимост от кръвопреливания.
- WBC > $3,0 \cdot 10^9$ /l и гранулоцити > $1,5 \cdot 10^9$ /l.
- PLT > $100 \cdot 10^9$ /l.
- Отсъствие на ТЛ при нормоцелуларен к.м. с повече от 35% миелоидни прекурсори в две стернални пункции за не по-малко от 1 месец.

Partial response.

- нормализиране на ПКК;
- понижение над 50% на ТЛ в к.м. с не по-малко от 35% миелоидни прекурсори.

Minor response.

- повишение на поне един от периферните кръвни показатели;
- пинижение над 50% на ТЛ в к.м. с около 25% миелоидни прекурсори.

Stable disease.

- без промяна на ПКК за поне 3 месеца;
- без промяна на ТЛ и миелоидните прекурсори в к.м.

ЛЕЧЕНИЕ.

1. Индикации за започване на лечение:

- Значителна спленомегалия.
- Анемичен синдром с Hb <100g/l и необходимост от хемотрансфузии.
- Неутропения с гранулоцити < 1,0.10⁹/l.
- Тромбоцитопения <50.10⁹/l.
- Левкоцитоза с трихолимфоцити > 20.10⁹/l.
- Рецидивиращи опортюнистични инфекции.
- Лимфаденомегалия.
- Тъканна инфилтрация с ТЛ.

2. Основни терапевтични методи:

А) Медикаментозни методи - I линия.

Пуринови аналози (ПА) - основата на съвременната терапевтична стратегия.

■ **2-Chlorodeoxyadenosine (CDA, Cladribine, Leustatin)** средство на избор. Дозировка: 0,1mg/kg дневно в 24-часова i.v. инфузия в продължение на 7 дни или като 2-часова инфузия от 0.15mg/kg дневно в продължение на 5 дни. В случаите с частична ремисия се провежда 2-ри курс.

■ **2'-Deoxycofomycin (DCF, Pentostatin).** Дозировка: 4mg/m² i.v. седмично в продължение на 3-6 месеци или 5mg/m² i.v. през 15 дни, максимум 12 месеца. При креатининов клирънс < 40 ml/min не се прилага.

Интерферони. Прилагат се при тежка панцитопения **rIFN-alpha-2a** или **rIFN-alpha-2b** в доза - 3 MUI s.c. три пъти седмично за 3 - 4 месеца. Подобрява хематологичните показатели или позволява прилагането на пуринови аналози.

Колонистимулиращи фактори. Прилагат се преди, по време или след терапия с пуринови аналози при неутрофили < 0.5 x 10⁹/l и инфекциозни усложнения.

Рекомбинантен имунотоксин BL22. В начална фаза на клинични проучвания - рекомбинантен имунотоксин, състоящ се от вариабилната част на антитяло срещу CD22, свързано с Pseudomonas ендотоксин (BL22).

В) Хирургически методи – II линия.

Спленектомия -индикации:

- При липса на ефект от останалата терапия.
- Значителна спленомегалия с абдоминален дискомфорт и изразена компресия.
- Масивна спленална инфилтрация с ТЛ, чести инфаркти и заплашваща руптура.
- Тежка тромбоцитопения с прояви на хеморагична диатеза.
- Липса на ефект от останалите методи .

Рефрактерни случаи и рецидиви.

1. Поведение при резистентност. Около 10% от болните с HCL показват резистентност към пуриновите аналози. Препоръчват се Mabthera и спленектомия. През последните години се съобщава за ефект от едновременното приложение на комбинация от Mabthera с пуринов аналог.

2. Поведение при рецидив. След рецидив нова ремисия може да бъде индуцирана с втори (трети курс) на пуринови аналози. Ако продължителността на първата ремисия е < 3 години, се използва алтернативния препарат, ако е > 5 години може да се използва препаратът, с който е постигната ремисията. При липса на ефект се пристъпва към спленектомия или комбинация от Mabthera с пуринов аналог.

HCL-variant

Диагностични критерии:

- отсъствие на неутропения и моноцитопения;
- изразената левкоцитоза $40-60 \times 10^9/l$;
- лимфоцитите при **HCL-v** са с кръгло ядро, кондензиран хроматин с релефна нуклеола наподобяващи B-PLL;
- костният мозък е хиперцелуларен със слабо изразена фиброза;
- фенотипен профил: CD25 и HC2 са обичайно отрицателни, CD103 рядко се експресира, а CD11c е почти винаги позитивен.

Терапевтична стратегия.

- Не съществува общоприета изградена стратегия.
- Рядко може да бъде постигната пълна ремисия след 3 или 4 курса Cladribine.
- Има единични съобщения за ефект от приложението на Fludarabine phosphate или полихимиотерапия по тип CHOP.

Обобщен терапевтичен алгоритъм при HCL

1. ДИАГНОЗА: Биопсия на костен мозък или далак	
2. ТЕРАПИЯ ▪ Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine; 2-CDA) мг/кг/дн като продължителна i.v. инфузия 7 дни или 0.15 mg/kg дн за 5 дни като 2-часова инфузия. ▪ 2'-Deoxycofomycin (DCF, Pentostatin). mg/m² i.v. седмично за 3 - 6 месеци или mg/m² i.v. през 15 дни, максимум 12 месеца. ▪ Interferon-alpha (IFN-a) - при изразена панцитопения 3 MUI s.c. три пъти седмично за 3 мес. за подобряване хематологичните показатели преди прилагането на пуринов аналог. ▪ Спленектомия - при ексцесивна спленомегалия и умерена или незначителна инфилтрация на к.м.	IIa, grade B IIa, grade B IIa, grade B IV, grade C
3. Оценка на терапевтичния отговор биопсия на к.м. с имунохистохимично изследване и СТ на абдомен (ако е бил ангажиран).	
4. Профилактика по време на лимфопенията: cotrimoxazole 480 мг/дн.	

Контрол на лечението и проследяване на пациентите.

1. Оценката на терапевтичния отговор се извършва по общоприетите критерии.
2. Проследяването на пациентите се извършва през 3 месеца след постигане на ремисия чрез ПКК, ДКК процент на ТЛ , вкл. при необходимост чрез флоуцитометрия.

Книгопис:

1. Catovsky D, Else M. The treatment of hairy cell leukemia. Hematology education 2009; 3:308-313.
2. Dearden CE, Matutes E, Hilditch BL, Swansbury GJ, Catovsky D. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukaemia after treatment with Pentostatin or Cladribine. Br J Haematol 1999; 106: 515–19.
3. Golomb HM, Vardiman JW. Response to splenectomy in 65 patients with hairy cell leukemia: an evaluation of spleen weight and bone marrow involvement. Blood 1982; 61: 349–52.
4. Golomb HM. Hairy cell leukemia - treatment successes in the past 25 years. Journal of Clinical Oncology, 2008; 26: 2607-09.
5. Grever M. How I treat hairy cell leukemia. Blood; 2010; 115: 21- 28.
6. Kreitman RJ, Pastan I. Immunotoxins in the treatment of refractory hairy cell leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2006;20: 1137- 51.
7. Mercieca J, Matutes E, Emmett E, Coles H, Catovsky D. 2-chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukaemia: differences in response in patients with and without abdominal lymphadenopathy. Br J Haematol 1996; 93: 409–11.
8. Quesada JR, Reuben J, Manning JT et al. Alpha interferon for induction of remission in hairy-cell leukemia. N Engl J Med 1984;310:15–18.
9. Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. Blood 1998; 92: 1918–26.
10. Горанов Ст. Трихолевкемия. Клинична Хематология под редакцията на проф.Т.Лисичков, проф.Т.Мешков- София 2004, 1175- 85.

24. ЛИМФОПЛАЗМОЦИТЕН ЛИМФОМ

Честота: 1/100 000 население и около 8% от НХЛ.

Класификация: WHO.

Диагноза:

1. Анамнез:

- “В симптоми”.
- Субективни оплаквания за хипервискозен синдром.
- Субективни оплаквания за студовоаглутинационен синдром или криоглобулинемия (II тип).
- Субективни оплаквания за полиневропатия.

2. Клиничен преглед:

- Performance status.
- Насочено изследване на периферните лимфни области, вкл. Валдайревия пръстен, черен дроб и далак.
- Хеморагична диатеза.
- Полиневропатия.
- Fundus paraproteinemicus (очни промени могат да се наблюдават и при ниски нива на М-парапротеин!).

3. Задължителни изследвания за диагноза и стадиране:

А) Хистопатологична и имунохистохимична диагноза.

- Диагнозата се базира на биопсия на лимфен възел, мекотъканна формация или ангажиран орган с хистологично и имунохистохимично изследване.
 - Парафинов панел: CD45(+), CD10(-), CD(5-), CD 23(-), CD19(+) CD20(+), sIgM(+), CD3, κ/λ ratio.
 - **Внимание!** CD5, CD10, CD23- може да са положителни в 10-20% в случаите, но това не изключва диагнозата.
- Изследване на костния мозък (миелограма, трепанобиопсия).

В) Стадиращи и образни методи.

- Количествено имуноглобулини (IgM – няма лимитирано ниво за диагнозата, но количеството му има прогностично значение!).
- $\beta 2$ - микроглобулин.
- Рентген на плоски кости.
- Рентгенография на белия дроб - фас и профил.
- КАТ на гръден кош и корем, малък таз.

С) Хематологични, биохимични и вирусологични изследвания.

- ПКК, ДКК.
- Биохимичен анализ: показатели на чернодробната и бъбречна функции.
- LDH, $\beta 2$ - микроглобулин.
- HIV, HCV, HBV (възможност за реактивация след химио / имунотерапия).
- Тест за бременност.

4. Незадължителни изследвания и консултации при необходимост.

- КАТ за тъканни лезии.
- Тест за криоглобулинемия.
- Тест за плазмен вискозитет.
- Тест на Coombs за студови аглутинини.
- Флоуцитометрия CD19+, CD20+, CD 22+, CD79a +, s/cIgM+++ (рядко IgA, IgG) CD5-, CD11c -, CD10-, CD22-, CD23-, HLA DR +, CD 38+.
- Цитогенетика: 6q-; t (9;14)(p13;q32) / PAX5-IgH в 30- 50%.
- FISH: PAX5-IgH .
- Молекулярно генетичен анализ: PCR за пренареждане на Ig гени; соматични мутации във V областите на Ig гени.
- Консултация с невролог (полиневропатия).
- Консултация с офталмолог (fundus paraproteinemicus при IgM>30g/l ?).

Критерии за диагноза:

WHO критерии за LPL/MW.

Лимфоплазмоцитен лимфом.

- Неоплазия от дребни В-лимфоцити, лимфоплазмоцити, плазматични клетки, еозинофили.
- Обикновено има ангажиране на костния мозък и понякога увеличени л. възли и слезка.
- Не покрива критериите за друга В- дребно-клетъчна неоплазия, при която може да се наблюдава плазматична диференциация.

Макроглобулинемия на Waldenström:

- Лимфоплазмоцитен лимфом с костно-мозъчно ангажиране и IgM моноклонална гамопатия.

Waldenström International Workshop критерии:

- IgM моноклонална гамопатия.
- Костно-мозъчна инфилтрация от дребни лимфоцити, лимфоплазмоцити, плазматични клетки, еозинофили.
- Дифузен, интерстициален или нодуларен тип костно-мозъчна инфилтрация.
- CD19+, CD20+, sIgM+, CD38+ (CD5, CD10, CD23 може да се експресират при някои случаи на Макроглобулинемия на Waldenström, това не изключва диагнозата).

Стадийна и прогностична система.

За стадиране и оценка на прогностичния риск се прилага система на базата на 3 основни показатели за активността на LPL:

Система за стадиране и прогностична оценка при лимфоплазмоцитонидния лимфом

Стадий	Риск	Критерии
A	Нисък	$\beta 2\text{MG} < 3 \text{ mg/l}$; $\text{Hb} > 120 \text{ g/l}$
B	Интермедиерен	$\beta 2\text{MG} < 3 \text{ mg/l}$ $\text{Hb} < 120 \text{ g/l}$
C	Интермедиерен	$\beta 2\text{MG} > 3 \text{ mg/l}$ $\text{IgM} < 40 \text{ g/l}$
D	Висок	$\beta 2\text{MG} > 3 \text{ mg/l}$ $\text{IgM} > 40 \text{ g/l}$

Допълнителни неблагоприятни прогностични фактори:

- възраст над 65 г.;
- албумин $< 30 \text{ g/L}$;
- неутрофили $< 1.5 \times 10^9/\text{L}$, или
- тромбоцити $< 150 \times 10^9/\text{L}$.

Критерии за терапевтичен отговор.

В критериите за терапевтичен отговор са включени количествената промяна на М-градиента и лимфоаденомегалията, т.е комбинация от критериите за терапевтичен отговор при нодалните НХЛ и ММ.

Терапевтичен отговор	ПОКАЗАТЕЛИ
CR	Без болестни симптоми, с пълно обратно развитие на лимфоаденомегалията (КАТ), без данни за костномозъчно ангажиране и отсъствие на М градиент (имунофиксация).
PR	Без симптоми на заболяването с редукция над 50% на лимфоаденомегалията и понижение над 50% на М-градиента.
MR	Понижение с повече от 25% и по-малко от 50% на М-градиента, при отсъствие на нови симптоми на заболяването.
SD	Понижение под 25% на М-градиента без прогресия на лимфоаденомегалията и без засилване на субектвните симптоми.
PD	Повишение над 25% от М-градиента с нарастване на лимфоаденомегалия, засилване на В-симптомите и другите изяви на болестта.

ЛЕЧЕНИЕ.

Общи принципи на поведение.

1. Първа линия на лечение при LPL са алкилиращите агенти, пуриновите аналози, протеазомни инхибитори, МКА и комбинацията между тях.
2. При пациентите с цитопения, напреднала възраст или кандидати за автоложна трансплантация лечението с алкилиращи агенти трябва да бъде внимателно и непродължително.
3. При продължително лечение с **пуринови аналози** е регистрирана по-висока честота на миелодисплазии, трансформации в остри миелогенни левкемии.
4. При пациенти с хипервискозен синдром, криоглобулинемия, автоимунна хемолитична анемия и/или тромбоцитопения средство на избор е

плазмаферезата: след 2-3 сеанса М-парапротеинът се понижава с 40 - 60%. При коригирано ниво на парапротеина базисното лечение трябва да започне не по-късно от 4-5 седмици!

5. При LPL с хипервискозитет **Нв и Нt са артефициално по-ниски** поради увеличения плазмен обем – опасност от белодробен оток! Кръвопреливането или друга инфузионна терапия се извършва бавно и строго прецизирано.

6. При лечение **МКА** се наблюдава транзиторно повишение на М-градиента, след първите 1-2 курса, което налага задължителен контрол.

7. При постигнати CR/PR е възможно поддържащо лечение с МКА.

I. Начален и безсимптомен стадий на болестта.

1. При хемоглобин над 100 g/l, тромбоцити над $100 \cdot 10^9$ /l, М-градиент под 3 g/l, $\beta 2$ - μ g/l под 3 mg/l, незначима лимфоаденомегалия и без изразени симптоми на заболяването - не се налага лечение! Умерено високото ниво на М-градиента per se не е индикация за започване на лечение.

2. **Лечение се започва при:**

- анемия или тенденция за панцитопения;
- голяма туморна формация;
- симптоми на хипервискозитет;
- прогресираща лимфоадено- или спленохепатомегалия;
- изразени В-симптоми;
- криоглобулинемия и студово-аглутинационна болест;
- полиневропатия;
- органна дисфункция.

II. Болни с клинично изявиени симптоми.

Препоръчват се следните равностойни опции:

1. **Алкилиращи агенти** (самостоятелно или в комбинация) + ГКС в 5 дневни курсове през 28 дни.

- Chlorambucil + Prednisolone.
- Cyclophosphamide + Prednisolone.
- Bendamustine + Prednisolone.

2. **Пуринови аналози** в комбинация с ГКС.

- Fludarabine phosphate + ГКС.
- Cladribine + ГКС.

3. **Протеазомни инхибитори.**

- Bortezomib + ГКС.

4. **Имунотерапия:** Rituximab. При болни с М-градиент > 50 g/l не се прилага самостоятелно, а в комбинация с химиотерапия.

5. **Плазмафереза** (ако е възможно - селективна имуноадсорбция на парапротеина) при симптоми на плазмен хипервискозитет.

6. При пациенти постигнали CR/PR е възможно поддържащо лечение с МКА.

7. Участие в клинични проучвания.

8. През всеки 2 цикъла лечение се контролира количествено парапротеинната продукция.

9. През 3-6 месеца - контрол с образни методи.

III. Резистентност, рецидиви или прогресия на болестта (При късен рецидив се прилагат същите лекарствени продукти, довели до CR/PR).

1. **При пациенти, лекувани с алкилиращи агенти, се преминава на:**

- Пуринови аналози (Fludarabine phosphate, Cladribine).

- Пуринови аналози + Rituximab (F +R).
 - Bortezomib + ГКС.
 - Алкилиращи агенти + пуринови аналози (CF± P).
- 2. При пациенти, лекувани с пуринови аналози, се прилага на:**
- Алкилиращи агенти + ГКС.
 - Алкилиращи агенти + R.
 - Алкилиращи агенти + пуринови аналози (CF± P).
 - Bortezomib + ГКС.
- 3. При пациенти лекувани с имунотерапия:**
- Алкилиращи агенти + ГКС.
 - Пуринови аналози (Fludarabine phosphate, Cladribin).
 - Пуринови аналози + Rituximab (F +R).
 - Алкилиращи агенти + пуринови аналози (CF± P).
 - Bortezomib + ГКС.
- 4. При пациенти с прогрес на заболяването след горните режими:**
- Комбинирани химиотерапевтични CVP, CHOP/CHOP-like режими.
 - Спасяващи режими R-EPOCH.
 - Високодозови режими, последвани от стоволовоклетъчна трансплантация.
- Нови терапевтични стратегии:**
- Thalidomide + Dexamethazone.
 - Rituximab + Thalidomide.
 - Bendamustin + Rituximab.
 - Alemtuzumab.
 - Радиоимунотерапия.
 - Участие в клинични проучвания.
 - Индивидуална терапия + добра поддържаща терапия.
- 5. При трансформация на заболяването:**
- Лечение със схемите за F-NHL/DLCBC.
 - Индивидуална терапия + добра поддържаща терапия.

6. Препоръчителни режими

I линия терапия при подходящи за стоволовоклетъчна терапия (немиелотоксични режими)	I линия salvage терапия при подходящи за стоволовоклетъчна терапия (немиелотоксични режими)
Bortezomib ± rituximab Bortezomib/dexamethazone/rituximab Rituximab Rituximab/cyclophosphamide/prednisone Rituximab/cyclophosphamide/dexamethazone Thalidomide ± rituximab	Alemtuzumab Bortezomib ± rituximab Bortezomib/dexamethazone/rituximab Everolimus Rituximab Rituximab/cyclophosphamide/prednisone Rituximab/cyclophosphamide/dexamethazone Thalidomide ± rituximab
I линия терапия с възможна миелотоксичност	I линия salvage терапия с възможна миелотоксичност
Bendamustine + rituximab	Bendamustine + rituximab

Cladribine ± rituxiamb Chlorambucil ± rituximab Fludarabine phosphate ± rituximab	Cladribine ± rituxiamb Chlorambucil Fludarabine phosphate ± rituximab
---	--

Книгопис:

1. NCCN Practice Guidelines in Oncology v.1.2011; Waldenstrom's macroglobulinemia.
2. Treo SP How I treat Waldenstrom's macroglobulinemia Blood 2009, 114;2375-85.
3. Dhodapkar MV, Jacobson JL, Gerz MA et al Prognostic factors and response to fludarabine therapy in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: resultss of United States intergroup trial (SWOG S9003) Blood 98, 2001, 41-48.
4. Gertz MA, Anagnostopoulos A, Anderson K et al. Treatment Recommendations in Waldenström's Macroglobulinemia: Connensus Panel III Recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. Hematol J 2003, 4, Suppl 1, s13.
5. Leblond V, Levy V, Maloisel F et al. Multicenter randomized comparative trial of fludarabine and the combination of cyclophosphamide-doxorubicin – prednison in 92 patients with Waldenstrom macroglobulinemia in first relapse or with primary refractory disease. Blood 98; 2001; 2640-2644.
6. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A et al. Treatment of Waldenström's Macroglobulinemia with rituximab J Clin Oncol 20, 2002, 2327-2333.
7. Emmanouilides C, Silverman D, Leigh B et al. Successful Treatment of Waldenström's Macroglobulinemia with Zevalin- Based therapy. 43 rd Annual Meeting of ASH Blood, 2001, 98, 11 Abstr 4691.

25. МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

Честота: 3-4/100 000 население.

Клинични варианти:

1. Множествен миелом:
 - Дифузно-огнищен.
 - Дифузен.
 - Множествено-огнищен.
2. Солитарен.
3. Екстрамедуларен.
4. Склерозиращ миелом.
5. РОEMS синдром.
6. Плазмоклетъчна левкемия.
7. По начин на протичане:
 - Индолентен.
 - Глеещ smoldering миелом.
 - Активен, разгърнат миелом.
8. Хистологични варианти:
 - Тип Marshalko.
 - Дребноклетъчен.
 - Синтициален.
 - Полиморфен.
 - Бластен.
9. Имунологичен вариант:
 - IgA (20%), IgG (60%), IgD (2%),IgE (<1%).
 - Лековерижен (Bence Jones) миелом (20%).
 - Биклонален (6-9%).
 - Несекретиращ (1%).

Диагноза:

Анамнеза.

Клиничен преглед:

- Физикален статус Performance status.

Задължителни изследвания за диагнозата:

А) Хистопатологична, имунохимична и имунохистохимична диагноза:

- Миелограма, трепанобиопсия.
- Тъканна или костна биопсия (при солитарните форми).
- Имунохистохимия: CD138+, CD79a+, CD56+, CD38+, CD45+, MUM1+, Ig+, χ / λ .
- Имуноелектрофореза/имунофиксация в серум/урина.
- Количествено определяне на моноклонални и нормални имуноглобулини.
- Количествено определяне на моноклонални леки вериги.

В) Образни методи:

- Рентгенография на аксиален скелет, плоски кости, вкл. гръдна клетка.
- КАТ – при съмнение за компресия на medulla spinalis.

С) Хематалогични и биохимични изследвания:

- ПКК, ДКК.
- Биохимичен анализ: бъбречна функция (урея, креатини, пик к-а).
- Общ белтък, албумин.
- LDH, β 2-микроглобулин, CRP.
- Електролити, Ca/Ca⁺⁺.
- Протеинурия – количествено.

Незадължителни изследвания (при необходимост):

- Костномозъчна/периферна флоуцитометрия: CD45-, sIg+, CD19 $\pm$, CD20 $\pm$, CD138+, CD79a/b +, CD38+, CD56+, CD10 $\pm$.

- Цитогенетика:

t(11;14) (q13: q32) CCND –IgH (15-20%)

t(4;14) (p16.3:q32) FGFR3-IgH (15%)

t(14;16)(q32.3: q23) MAF-IgH (5-10%)

t(6;14) (p21:q32) CCND3-IgH (4-6%)

t(6;14) (p25:q32) IgH-MUM1/IRF-4.

- Молекулярно-генетичен анализ: PCR: IgH пренареждания
RT-PCR: PAX-5, FGFR3-IgH.
- HLA – типизиране.
- Костна- или костномозъчна сцинтиграфия.
- Денситометрия.
- Серумен вискозитет.
- ЯМР, PET.
- Маркери за остеорезорбция: DPD, RANKL, NTX.

Критерии за диагноза.

1. Мултиплен миелом.

Големи критерии:

- Плазмоцитна инфилтрация на костния мозък > 10%.

- Патологична плазмоцитна инфилтрация от екстрамедуларна тъканна или солитарна формация.
- Моноклонален протеин: IgA > 20,0 g/l, IgG > 35,0 g/l, BJ уропротеини > 1,0 g/24^h (при отсъствие на на AL-амилоидоза).

Малки критерии:

- Плазмоцитна инфилтрация на костния мозък ≤ 10 %.
- Моноклонален протеин под цитираните по-горе нива.
- Литични костни лезии.
- Супресия на поликлоналните IgM < 0,05 g/l, IgA < 0,1 g/l, IgG < 0,6 g/l.
- Серумен Ca > 3,00 mmol/l, creatinin > 2 mg/dl, Hb < 100 g/l.

* Диагнозата се приема при 1 голям + 1 малък критерии или при ≥ от 3 малки.

** При липса на М-градиент за диагнозата се изисква над 30% плазмоцитна инфилтрация в к.м.

2. Несекретиращ миелом :

- липса на М – градиент.

3. Индолентен миелом:

- М-компонент – IgG < 25 g/l IgA < 5 g/l.
- Литични огнища < 3.
- Hb, Ca, Cr – нормални.
- Липса на инфекции.

4. Smoldering myeloma:

- М-компонент, както при разгърнат (активен) миелом .
- Плазмоцитна инфилтрация на к.м. – < 20%.

5. Плазмоклетъчна левкемия (60% първична и 40% вторична):

- циркулиращи плазмócити > 2.10⁹/L или над 20% от ДКК.

6. Солитарен миелом:

- единична туморна маса от моноклонална плазмоцитна линия;
- без костномозъчно ангажиране;
- без М –градиент;
- без костни промени;
- без бъбречни дисфункции;
- без други параклинични отклонения.

7. Екстрамедуларен миелом:

- единични или множествени мекотъканни формации от моноклонална клетъчна линия;
- без костномозъчно ангажиране;
- без М – градиент;
- без костни промени;
- без бъбречни дисфункции;
- без други параклинични отклонения.

8. POEMS синдром:

Главни критерии:

- Полиневропатия (демиелинизация, предимно моторна).
- М – градиент в серум и/или урина най-често от IgA и/или BJλ.

Малки критерии:

- Склеротични костни лезии, Болест на Кастелман.
- Органомегалия (лимфо-, спленомегалия, хепатомегалия).
- Отоци, изливи, оток на папилата.

- Ендокринопатия.
- Кожни промени (хипертрихоза, хиперпигментация).
- Допълнителни:**
- Тромбоцитоза, полиглобулия, хиперхидратация.
- Пулмонална хипертензия, рестриктивна белодробна болест.
- Артралгии, кардиомиопатия, ниско ниво на вит В₁₂.

Стадиране:

Durie&Salmon стадийна система

I клиничен стадий (туморна маса < 0,6X 10 ¹² /m ²)	II клиничен стадий (туморна маса 0,6-1,2.10 ¹² /m ²)	III клиничен стадий (туморна маса >1,2.10 ¹² /m ²)
Наличие на всички от изброените критерии: • Хемоглобин > 100 g/l • Нисък М-градиент: IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l • BJ протеинурия < 4 g/24^h • Серумен калций в норма • 0 - 1 остеолитични огнища	Междинни критерии между I и II стадии.	Наличие на един или повече от изброените критерии • Хемоглобин < 85 g/l • М-градиент: IgG>70g/l, IgA> 50 g/l • BJ протеинурия >12 /24^h • Серумен калций > 3 mmol/l • Множествени остеолизи.
Подстадий А - креатинин < 2mg/dl		Подстадий В - креатинин > 2 mg/dl

SWOG стадийна система

I Клиничен стадий: β2-мг < 2,5 mg/dl	Клиничен стадий: β2-мг 2,5 – 5,5 mg/dl
II III Клиничен стадий: β2-мг > 5,5 mg/dl s. alb > 3,0 g/dl	IV Клиничен стадий: β2-мг > 5,5 mg/dl s. alb > 3,0 g/dl

Стратификация на риска.

Неблагоприятни прогностични фактори :

- Възраст над 70 г. и Performans status.
- B2 – микроглобулин >5,0 mg/dl, албумини < 3,0 mg/dl, LDH>600 UI, CRP> 15, креатинин > 400 μmol/l Hb < 80 g/l PLT < 50.10⁹/l.
- III КС (Durie&Salmon), изразени костни поражения.
- Множествена екстрамедуларна (мекотъканна) локализация.
- Лековерижни и IgD миеломи, плазмобластни варианти.
- Цитогенитични аномалии /FISH – t (4;14), t (14;16), t (14;20), del 17p, del13q, 1q, 1p, 8p,12p, 16q, 22q, хипоплоидия.
- Висок Plasma cell labeling index.

Критерии за терапевтичен отговор по EBMT/IBMTR/ABMT*

Терапевтичен отговор	К Р И Т Е Р И И
Пълен	Не се открива М-градиент в серум и/или урина чрез имунофiksация за период минимум от 6 седмици и <3% плазматични клетки в к. м.
Частичен	>50% понижение на серумния парапротеин и /или 90% редукция на лековерижната екскреция в урината или редукция до < 200mg/24ч за 6 седмици*.

Минимален	25-49% понижение на серумния М-градиент и/или 50-89% понижение на лековерижната екскреция в урината, която е >200mg/24ч за 6 седмици**
Без промяна	Не покрива критериите за минимален отговор, без данни за прогресия
Плато	Липсват данни за органно увреждане; промяна на серумното и уринно парапротеиново ниво < 25% за период от 3мес.
Прогресия	Свързани с ММ органни увреждания, въпреки лечението или възобновяване на симптомите след фаза плато; >25% нарастване на серумния парапротеин (>5g/l) и/или >25% нарастване на парапротеина в урината (най-малко 10% в абсолютни стойности).
Релапс	Възобновяване на болестта при пациенти постигнали „пълнен отговор“, включително доказване на парапротеин.
*При пациенти с несекретиращ миелом понижение на плазматичните клетки в к. м. с > 50% от изходните (частичен отговор) и с 25-49% от изходните (минимален отговор).	
** При несекретиращ миелом нарастване на плазматичните клетки в костния мозък с >25% и най-малко с 10% в абсолютни стойности (ЯМР - при селектирани пациенти).	

ЛЕЧЕНИЕ.

Лечение на солитарен миелом (плазмоцитом).

1. Средство на избор: **RT ≥ 45 Gy (involved field)**.
2. При CR → **наблюдение** през 3-6 месеца и контролни изследвания с диагностичния панел за мултиплен миелом, вкл. образни метод.
3. При резистентност или прогресия след първоначален отговор – диагностични изследвания за мултиплен миелом, стадиране и започване на лечение.

Лечение на екстрамедуларен (мекотъканен) миелом.

1. Средство на избор - **RT ≥ 45 Gy (involved field)**.
2. При възможност **радикално хирургическо лечение**, последвано от RT.
3. При CR → **наблюдение** през 3-6 месеца, след което веднъж годишно и контролни изследвания с диагностичния панел за мултиплен миелом.
4. Задължително **КАТ и/или ЯМР** през 6 месеца за първата година и след това при индикации.
5. При резистентност или прогресия след първоначален отговор - диагностични изследвания за мултиплен миелом, стадиране и започване на лечение.

Лечение на smoldering и I A клиничен стадий мултиплен миелом.

1. При безсимптомна начална фаза не се прилага лечение.
2. Хематологичен контрол през 3 месеца.
3. Лечение се започва при поява на еволютивните симптоми и прогресия към II КС: (нарастване на парапротеина и/или лековерижната протеинурия, анемия, рецидивиращи инфекции, хиперкалциемия, осалгия, бъбречни дисфункции).

Индукционно лечение на болни в IB, II A/B, III A/B клинични стадии.

Основни принципи:

- съвременните режими I линия са три основни групи, изградени на базата на Bortezomib, Thalidomud и Lenalidomide в комбинация с Дексаметазон или

инкорпориран в по-старите схеми с алкилиращи агенти, антрациклини и винка-препарати;

- те се отличават с висока ефективност;
- не ограничават стволовоклетъчната колекция;
- дават бърз и качествен (CR, nCR, VGPR) терапевтичен отговор;
- по-дълги DFS, PFS, OS;
- минимална хематологична токсичност;
- възможност за перорално приложение;
- ниска честота на неутропения и тромбоцитопения;
- ефективни при бъбречна недостатъчност;
- еднакво ефективни при нормален и високорисков цитогенетичен профил;
- липса на кръстосана резистентност;
- тяхното приложение поражда нови проблеми: полиневропатия и тромбоемболични усложнения, както и необходимост от **консолидацията на бързо постигнатата качествена ремисия**;
- съществува консенсус по отношение на т.нар. triple treatment с най-често прилагани режими: CyBorD, VTD, RVD, BIRD, D PACE, V DOXD.
- по отношение продължителността на курсовете не съществува общоприето мнение, прилагат се от 4 до 8 курса, като при ранно постигане на ремисия (след 4 курса) се „издърпва напред” и СКТ. Този подход все още не е доказал предимства по отношение на OS.

А) Други схеми при подходящи за трансплантация пациенти:

- Bortezomib + Dexamethazone **1a**
- Bortezomib+Doxorubicin(Lipozomal)+Dexamethazone **1a**
- Bortezomib + Thalidomide +Dexamethazone **1a**
- Lenalidomide + Dexamethazone **1a**
- VAD – режими: VAD, VID, VAMP, C-VAD, DVD, MOD **2a**
- Thalidomide +Dexamethazone **2b**
- Bortezomib + Lenalidomide+ Dexamethazon **2b**
- Dexamethazone (по 40 mg) **2b**
- Lipozomal Doxorucin + Vincristine + Dexamethazone (DVD) **2b**

В) При неподходящи за трансплантация пациенти:

- Melphalan + Bortezomib + Dexamethazone **1a**
- Cyclophosphamid+Bortezomib+Dexamethazone **1a**
- Melphalan+Thalidomid+Dexamethazone **1a**
- Cyclophosphamid+Thalidomid+Dexamethazone **1a**
- Lenalidomide + ниски дози Dexamethazon **1a**
- Алкилиращи агенти + ГКС (възможност за ранна миелосупресия)
- MP (Melphalan + Prednisolone) **2a**
- CP (Cyclophosphamide + Prednisolone) **2a**
- VBMCP (M2-протокол), VMCP, VCAP, ABCM **2a**
- VAD–режими: VAD, VID, VAMP, C-VAD, DVD, MOD **2b**
- Dexamethazone (по 40mg). Препоръчва се при новодиагностицирани пациенти, бъбречна недостатъчност, цитопенични състояния. Терапевтичният отговор е подобен на VAD-режимите **2b**
- Lipozomal Doxorucin + Vincristine + Dexamethazone (DVD) **2b**
- Thalidomide+Dexametazone **2b**

Терапевтично поведение след I линия терапия.

При постигане на ремисия съществуват следните опции:

1. Автоложна- костномозъчна трансплантация **1b**
2. Ало- костномозъчна трансплантация (в клинични проучвания) **3**
3. Продължаване с поддържащо лечение (и във фаза плато?)
 - Interferon- α **2b**
 - ГКС **2b**
 - Thalidomide $\pm$ Prednisone **2b**
 - Lenalidomide + $\pm$ Prednisone **2b**
 - Интермитентно алкилиращи агенти при пациенти неподходящи за трансплантация **2b**.
4. Наблюдение с контроли на М-градиента, ПКК, азотните тела, серумния Са, костната система и миелограма през 3 месеца до поява на рецидив (при неподходящи за трансплантационни програми пациенти).

При първична резистентност и незадоволителен терапевтичен отговор:

1. Продължаване на конвенционалната терапия при рецидив < 6 месеца.
2. При постигане на ремисия–АСКТ при подходящи болни **1b**
3. При рецидив > 6 месеца при болни неподходящи или с невъзможност за трансплантация се преминава на:
 - Bortezomib (Velcade) + Dexamethazone (ако не са правени);
 - Bortezomib + Liposomal Doxorubicin;
 - Lenalidomide + Dexamethazone (ако не са правени);
 - Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethazone;
 - Bendamustin $\pm$ ГКС;
 - Високодозиран Cyclophosphamide;
 - C-VAD, Hyper - CVAD, DCEP, DT –PACE, BLT-D;
 - Участие в клинични проучвания.
4. При постигане на PR/CR - отново обсъждане за трансплантация.
5. При неповлияване от II линия и спасяващи режими:
 - Индивидуална програма.
 - Симптоматично и палиативно поведение.

Поведение при пациенти в посттрансплантационния период.

1. При автоложна стволовоклетъчна трансплантация:

- **При постигане на терапевтичен отговор:**
 - а) наблюдение и биохимичен контрол през 3 месеца или
 - б) повторна (тандем) трансплантация или
 - в) продължителна поддържаща терапия (Lenalidomide Thalidomide, INF – α).
- **При прогрес на заболяването:**
 - а) спасяващи режими или
 - б) клинични проучвания или
 - в) обсъждане възможностите за алогенна к.м. трансплантация.

2. При алогенна стволовоклетъчна трансплантация:

- **При постигане на терапевтичен отговор:**
 - а) наблюдение и биохимичен контрол през 3 месеца или
 - б) продължително поддържащо лечение (Lenalidomide Thalidomide, INF – α).
- **При данни за прогрес:**
 - а) спасяващи режими или
 - б) клинични проучвания или
 - в) инфузия на донорски лимфоцити.

Лечение на POEMS синдром – основни методи:

- Лъчетерапията при пациенти с изолирани костни поражения.
- Радиоактивен стронций – при генерализирани костни лезии.
- Химиотерапията с алкилиращи агенти + ГКС.
- Thalidomide/Lenalidomide ± Prednisone **2b**
- Анти - VEGF-1 (Bevacizumab).
- ASCT.

Лечение на плазмоклетъчната левкемия.

1. Индукционно лечение при първичните форми (както при MM):

- **C-VAD.**
- Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethazone.
- Bortezomib + Liposomal Doxorubicin + Cyclophosphamide + Dexamethazone.
- Lenalidomide + Dexamethazone.
- ASCT.

2. Вторични форми – лоша прогноза (спасяващи режими).

- Високодозиран Cyclophosphamide + ГКС.
- C-VAD, Hyper - CVAD, DCEP, DT –PACE, BLT-D.
- Комбинирано лечение с протеазомни инхибитори + имуномодулатори.
- ASCT.

Лечение на усложненията.

1. Лечение и профилактика на костните поражения.

1. При пациенти с доказани остеолитични огнища:

- Прилагат се i.v. всеки месец: Pamidronic acid, Zoledronic acid, Clodronic acid.
- При ограничения за парентерално лечение се прилагат пероралните Clodronic acid.

2. При пациенти с остеопороза/остеопения без остеолитични огнища:

- Приложението на бифосфонати е препоръчително, но не е общоприета стратегия.

3. Продължителност на лечението с бифосфонати:

- Месечната терапия се прилага в продължение на около 18 месеца – с продължителното лечение нараства честота на остеонекротизацията на челюстите.
- При пациенти с пълна или частична ремисия (стабилна фаза плато) лечението се прекъсва.
- При продължаване на активната химиотерапия, бифосфонатите се прилагат през 3 месеца.

4. Преди лечението с бифосфонати е необходим:

- подробен дентален статус;
- довършване на евентуални инвазивни краниофациални процедури.

5. По време на лечението с бифосфонати се препоръчва:

- периодичен, вкл. рентгенологичен контрол на максило-фациалната зона;
- да се избягват при възможност хирургическите манипулации;
- консервативното поведение е с предимство.

6. Палиативна RT, хирургическа декомпресия, ортопедично лечение:

- при тежка изявена осалгия и ограничени движения;
- патологични вертебрални и невертебрални фрактури;
- компресия на medula spinalis;
- кифопластика.

7. Ограничение на физическото натоварване, предпазни колани и корсети.

8. Задължителен рентгенологичен / КАТ контрол на засегнатите и предилекционни зони.
9. Периодичен денситометричен контрол.
10. Периодичен контрол на показателите за остеокластна функция и костна деструкция.

II. Лечение и профилактика на бъбречните усложнения.

1. При бъбречна недостатъчност патогенетичното лечение се провежда с високодозиран Dexamethazone или комбинацията Bortezomib (Velcade) + Dexamethazone.
2. Избягват се и се коригира дозата на всички нефротоксични, дехидратиращи и рентгенконтрастни медикаменти, особено в условията на лековерижна протеинурия и начална бъбречна недостатъчност:
 - нестероидни провотивовъзпалителни средства;
 - аминоглюкозидни антибиотици, антивиралните (acyclovir) и антимикотични медикаменти (Ampho –B);
 - ACE – инхибитори, салиуретици, високодозирани цитостатици (Platinium), бифосфонати.
3. Адекватно парентерално или перорално оводняване, включително и през нощта ± алкализиране на урината.
4. Лечение на суперпонираната уроинфекция.
5. Избягване на манипулации в долните етажи на отделителната система.
6. Коригиране на т.н. реверзибелни елементи на бъбречната недостатъчност: хиперурикемия (диета + Allopurinol), хипер-калциемията, алкално-киселинното равновесие, диселектролитемията.
7. Плазмафереза.
8. Хрониодиализа.
9. Бъбречна трансплантация.

III. Лечение на хиперкалцемична криза.

- Рехидратация – 4-6 l вливания за 24^h.
- Furanthril – 40–80 mg i.v.
- Methylprednisolone – 20-30 mg /6^h i.v.
- Calcitonin –4E/kg/12^h i.v. или
- Zolenronic acid - 8 mg i.v. + 500 ml инфузия или
- Ibandronic acid - 4 mg i.v. или
- Pamidronic acid - 60 –90 mg/500 ml/24^h i.v. или
- Clodronic acid – 600-900 mg/500 ml/24^h i.v.

IV. Профилактика на анемията - приложение на Erythropoetin при:

- Hb под 100g/L в доза 40 000 IU седмично / или 3 пъти седмично по 10 000 IU.
- Hb между 100 - 110 g/L с прогресиращи анемични симптоми.

V. Лечение на инфекциозните усложнения.

1. Интравенозни имуноглобулинови продукти при тежък хуморален дефицит и рецидивиращи инфекции.
2. Антипневмококови и антивирални ваксини.
3. Антихерпесна и антимикотична профилактика при високодозиран Dexamethazon.
4. Антихерпесна профилактика при режими с Bortezomib.

26. AL-АМИЛОИДОЗА & БОЛЕСТ НА ЛЕКОВЕРИЖНИТЕ ДЕПА

Честота: 10-15% от плазмоцитните заболявания.

Диагноза:

Анамнеза.

Физикален статус:

- Performance status

Задължителни изследвания за диагнозата:

А) Хистопатологична, имунохимична и имунохистохимична диагноза.

- Биопсия от Linea alba abdominalis, гингивална лигавица, ректална лигавица, canalis carpi.
- Тинктуриален тест с конго-рот.
- Електронна микроскопия (β -плисирана структура при AL-амилоидоза и електронно плътни гранулерни депа при Болест на лековерижните отложения).
- Имунохистохимия с лековерижен панел.

В) Хематалогични и биохимични изследвания.

- ПКК, ДКК.
- Миелограма.
- Имуноелектрофореза / имунофиксация на серум и урина.
- Количествено определяне на моноклонални и нормални имуноглобулини.
- **Количествено** определяне на моноклонални леки вериги и съотношението $\kappa : \lambda$.

Бъбречна функция.

- урея, креатинин, пик κ -а;
- протеинурия качествено и количествено;
- общ белтък, албумин;
- LDH, β 2-микроглобулин, CRP.

Сърдечна функция.

- ЕКГ.
- ЕхоКГ.
- Тропонин, натриуретичен пептид тип В (NPВ).

Чрен дроб и стомашно-чревен тракт.

- Алкална фосфатаза, ГГТП, ALAT, ASAT.
- Билирубин, общ белтък, албумини, ПВ, АППТ, ф.Х.
- ФГС.
- Ехография на черен дроб/далак.

Периферна нервна система.

- ЕМГ.

Ендокринни тестове.

- TSH, Cortisol – ниво и ритъм на секреция.

Белодробни тестове.

- Газов анализ и АКР.

Незадължителни изследвания (при необходимост).

- Костномозъчна / периферна флоуцитометрия: CD45-, sIg+, CD19±, CD20±, CD138+, CD79a/b +, CD38+, CD56+, CD10±.

ЛЕЧЕНИЕ.

Съществуват следните равностойни опции:

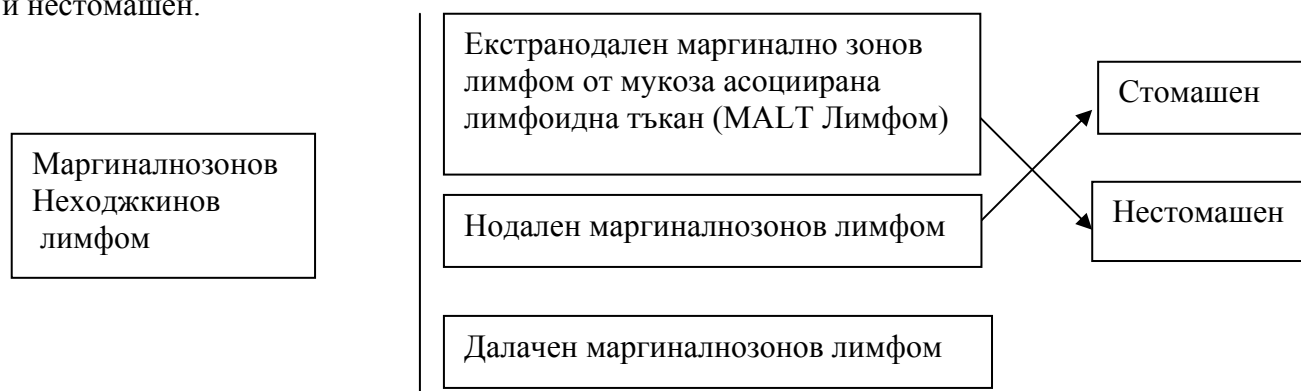
- Bortezomib ± dexamethazone.
- Dexamethazone + alpha Interferon.
- Cyclophosphamide + Thalidomide + Dexamethazone.
- Melphalan – интермедиерни или високи дози.
- Melphalan високи дози + автоложна стоволовоклетъчна трансплантация.
- Lenalidomide + Dexamethazone.
- Thalidomide + Dexamethazone.
- Best supportive care: симптоматично бъбречно, сърдечно, чернодробно и друго лечение в зависимост от органната дисфункция.
- Бъбречна трансплантация.
- Хронииодиализа.

27. МАРГИНАЛНОЗОНОВИ НЕХОДЖКИНОВИ ЛИМФОМИ (MZL)

Честота: около 7-8% от NHL.

Класификация: WHO класификации от 3 добре обособени типа В-клетъчни лимфоми:

- Спленален маргиналнозонов В-клетъчен лимфом ± вилозни лимфоцити.
- Нодален маргиналнозонов В-клетъчен лимфом.
- Екстранодален маргиналнозонов В-клетъчен лимфом МАЛТ тип – стомашен и нестомашен.



Диагноза.**Анамнез:**

- В симптоми.

Клиничен преглед:

- Performance status.
- Насочено изследване на периферните лимфни области, вкл. Waldeyer's пръстен, черен дроб и далак.
- Физикално изследване, включително и екстранодлни локализации (очи; кожа).

Задължителни изследвания за диагноза и стадиране:

- Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган с хистологично и имунохистохимично изследване.
- Адекватна типизация:
 - препоръчителен панел имунохистохимия за парафинови срези: CD20, CD3, CD5, CD10, bcl 2, κ/λ, CD21 или CD23, cyclin D1, Ki- 67, bcl 6;
 - флоуцитометрия: κ/λ, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10.
- Диагнозата на стомашният MALT лимфом изисква ендоскопска биопсия с множествени (8-10) биопсии от съседни и далечни зони.
- Тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) не се използва за диагноза!
- Изследване за *Helicobacter Pylori* - при негативен хистологичен резултат се извършват неинвазивни тестове (антиген в изпражнения; Уреазен тест; антитела в серум).
- Рентгенография на белия дроб - фас и профил.
- КАТ на гръден кош и корем, малък таз.
- Изследване на костния мозък.
- Серология за HBV при прилагане на Rituximab.
- Серология за HCV при далачен MZL.

При определени случаи се извършва:

- PET - при съмнителна КАТ.
- КАТ на шия.
- Определяне степента и дълбочината на инфилтрацията, както и нейното разпространение в съседните л.в. и органи чрез: ендоскопска ултрасонография и КАТ - спирален с хипотония (при необходимост).
- Ехокардиография при използване на антрациклин съдържащи режими.
- Тест за бременност за жени в детеродна възраст при планирана химиотерапия.

Хематологични и биохимични изследвания :

- ПКК, диференциално броене, тромбоцити.
- LDH.
- Обширен метаболитен панел.
- Урея, креатинин, пикочна киселина.

Незадължителни изследвания:

- Флоуцитометрия CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, Sig+, CD11c +, CD5- , CD10-, CD23-.
- Имунофиксация на серум.
- Криоглобулини.

- Цитогенетичен анализ или FISH: t(1;14); t(14;18); t(3;14).
- При нодален MZL- t(11;18); t(11;14); t(3;14); t(14;18); del(13q). del(17q).
- Молекулярна генетика за откриване на пренареждане на антигенни рецептори; PCR за t(11;18).

Стадиране.

За МАЛТ–лимфомите на СЧТ се прилага система на Международна лимфомна група от 1994 г. (липсва III КС). За останалите MZL – Ann Arbor стадийната система.

Клинични стадии при MALT – тип лимфоми на СЧТ

I стадий	Ограничен тумор Единична първична лезия или множествено несвързани. I - 1 Инфилтрацията е ограничена в мукозата и/или субмукозата. I - 2 Инфилтрацията преминава мускуларис проприя и/или субсерозата и/или серозата.
II стадий	Тумор с нодално абдоминално ангажиране Ангажирани локални лимфни възли. II – 1 Ангажирани далечни (дистантни) лимфни възли (параортални, паракавални, тазови, ингвинални). II – 2 Пенетрация към съседни органи и тъкани. II - E
IV стадий	Дисеминирано нодално или екстранодално ангажиране (костен мозък, далак, черен дроб, наддиафрагмални лимфни възли и т.н.).

Модификация по Ann Arbor

I_E стадий	Ограничено засягане на mucosa/submucosa/muscularis propria/serosa
II_E стадий	Засягане на перигастрални и далечни лимфни възли, съседни тъкани.
III_E-IV стадий	Засягане на лимфни възли от двете страни на диафрагмата или засягане на далечни органи и тъкани (костен мозък).

Неблагоприятни прогностични фактори:

- увредено общо състояние;
- възраст над 65 г.;
- голям обем туморна маса;
- мултифокално засягане;
- напреднал КС;
- трансформация;
- повишена LDH;
- локализация на процеса с органспецифични дисфункции.

ЛЕЧЕНИЕ.

СТОМАШНИ МАЛТ – ЛИМФОМИ.

I. Лечение на болни с локализирано заболяване (I и II -1).

A. Хистологичен вариант с преобладаване на дребноклетъчен компонент.

1. При болни с H.pylori (+) специфична комбинация за 7–14 дни (1b)

- Amoxicillin 2 x 1,0 g (или Claritromycin 2x 250 mg).
- Metroinidazol 2 x 500 mg.

- Omeprazole 2x 20 mg (или други от същата група).
- 2. При H.pylori инфекция (-) и добре документирана биопсично/хистологична CR се преминава на **диспансерно наблюдение** първоначално през 3 месеца и с ендоскопски/биопсично рестадиране през 6 месеца в продължение на 2 г.
- 3. При H.pylori инфекция (-), но с хистологично положителни данни след ендоскопия се преминава на наблюдение. При клинични оплаквания се предприема **локорегionalна RT 30 –33 Gy (2b)**.
- 4. При H.pylori инфекция (+), но с отрицателна биопсично/хистологична находка се повтаря антибиотичната и антиацидна комбинация.
- 5. H.pylori инфекция (+) и с положителна биопсично/хистологична находка се повтаря антибиотичната и антиацидна комбинация, последвана от **локорегionalна RT 30 –33 Gy (2a)**.
- 6. При контраиндикация за локорегionalна RT се препоръчва лечение с Rituximab **(2b)**.
- 7. Към тотална или частична **хирургическа резекция** се прибегва при млади пациенти с дълбоки улцерозни промени, перфорации, рецидивиращи кръвотечения. При всички останали случаи консервативното орган-съхраняващо поведение е за предпочитане (следоперативна смъртност, рязко влошен комфорт, проблеми с храненето, не се възпрепятства разпространението на процеса).

В. При хистологичен вариант с преобладаване на едроклетъчен компонент.

1. Ревизия на хистологичния препарат с презумпция за неразпознат първичен екстранодален едроклетъчен В-лимфом.
2. Терапевтичната стратегия не е уточнена с консенсус.
3. По принцип поведението е същото и зависи от наличието и резултата от лечението на H.pylori инфекция.
 - Локорегionalна RT 30 -33 Gy.
 - Монохимиотерапия с: Chlorambucil 16 mg/m² за 5 дни, 8 –10 курса или Chlorambucil 6 mg/m² дневно до постигане на ремисия.
 - Пуринови аналози (Fludarabine phosphate, Cladribine) 2b.
 - При противопоказания за RT се прилага Rituximab 2b.
 - При индикации – хирургическа резекция, последвана от RT или химиотерапия.

II. Лечение на болни с генерализирано заболяване (II-2, II Е, IV КС).

1. Ерадикация на H.pylori инфекцията.
2. Индукционно химиотерапевтично лечение:
 - Монохимиотерапия с алкилиращи агенти (Chlorbutin), пуринови аналози (Fludarabine phosphate, Cladribine) или
 - Полихимиотерапия – CHOP, CHOP-Like режими.
3. Локорегionalна RT 30-36 Gy.
4. Рестадиране след 3 месеца (ендоскопия с множествени биопсии).
5. В зависимост от 4^{те} възможности за ефект върху H.pylori инфекцията и хистологичните данни за лимфомния процес се продължава по описания по-горе алгоритъм.

III. Лечение на болни с резистентност, рецидиви, трансформация и прогрес на заболяването.

1. При подобни болни се предприема лечебна тактика описана при F-NHL и DLBCL.
2. Решение за хирургическа интервенция при показания.

МАЛТ-ЛИМФОМИ С НЕСТОМАШНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ

1. При стадий I/ II:

- Лъчетерапия (20-30Gy);
- Хирургично лечение в определени случаи (бял дроб; черва; гърда; щитовидна жлеза);
- Наблюдение в определени случаи (при които биопсията е ексцизионна или със съпътстващ коморбидитет не позволяващ лъче- или химиотерапия);
- Клинично проследяване на 3-6 месеца;
- При локален рецидив е възможна лъчетерапия. При системен рецидив се преминава към схеми за лечение на фоликуларни лимфоми.

2. Множествено екстранодално засягане.

- Локална лъчетерапия.
- Наблюдение при определени случаи.
- Стадий III/IV при екстранодално засягане или засягане на множество лимфни възли: прилагат се схеми за лечение на напреднали фоликуларни лимфоми.
- При стадий I-IV MALT - лимфоми и места с едроклетъчен лимфом. Прилагат се схеми за лечение на дифузен едроклетъчен лимфом.

СПЛЕНАЛЕН МАРГИНАЛНОЗОНОВ ЛИМФОМ

1. Асимптомни пациенти без цитопении и спленомегалия се наблюдават.
2. При спленомегалия:
 - При HCV(+) пациенти се препоръчва консултация с гастроентеролог и адекватно лечение на хепатита. При липса на индикации за лечение пациентите се наблюдават.
 - При HCV(-) пациенти
 - При липса на симптоми и цитопении се наблюдават.
 - При прогресиращи цитопении и компресивни явления се извършва спленектомия или терапия с Rituximab.
3. Алкилиращите агенти (Chlorambucil) повлияват в около 30% SMZL.
4. При липса на ефект се прилагат пуринови аналози (Fludarabine phosphate, Cladribin) самостоятелно или в комбинация с Rituximab.
5. Клинично проследяване на 3-6 месеца или при индикации.
6. При прогресия се преминава към схеми за лечение на фоликуларни лимфоми.

НОДАЛЕН МАРГИНАЛНОЗОНОВ ЛИМФОМ

1. Липсва общоприета специфична терапевтична тактика.
2. Прилага се терапевтичната тактика на болни с F-NHL.

Критерии за терапевтичен отговор – виж уводната част.

Книгопис:

1. V Besien K, Cabanillas F. Clinical Manifestation, Staging and Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma In: Hematology. Basic principles and practice, III ed, Hoffman R, Benz E et al (eds) Churchill Livingstone, 2000, p 1293-1339.
2. Isaacson PG, Spenser J. Gastric lymphoma and Helicobacter pylori. Important Adv Oncol 1996, 111-121.
3. Piris MA, Mollejo M, Chacon I et al. Splenic B-cell Lymphomas. In Educational Book of the 8th Annual Congress of the European Haematology Association. Hematol J 2003, 4, 53-57.

4. Arcani L, Pauli M, Boveri E et al Marginal zone related neoplasm of splenic and nodal origin Hematologica: 2003; 88, 80-93.
5. Liu H, Ruscon-Fourmestreaux A, Lavergne-Slove A et al Resistance of t(11;18) positive gastric pylori eradication therapy Lancet 2001; 357, 39-40.
6. Mogner A, Baerdorffer E, Neubauer A et al. Helicobacter pylori associated gastric B cell MALT lymphoma: predictive factors for regression Gut 2001, 48, 290 –292.
7. Ahmad A, Govil Y, Frank BB. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma Am J Gastroenterol 2003, 98, 975-986.
8. Arima N, Tsudo M. Extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma showing the regression by Helicobacter pylori eradication therapy Br J Haematol. 2003 120 790 –792.
9. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of stomach with radiation alone J Clin Oncol 1998, 16, 1916 –1921.
10. Franco V, Florena AM, Iannitto E Splenic marginal zone lymphoma Blood; 2003, 101, 2464 - 2472 .
11. Weng WK, Levy S Hepatitis C virus and lymphomagenesis Leu Lymphoma 2003; 44 : 1113 – 1120.
12. Berton F, Zucca E. State of the art therapeutics: marginal-zone lymphoma. J. Clin Oncol 2005; 23:64 15-6420.
13. Martinelli G, Laszio D, Ferreli AJM, et al. Clinical Activity of Rituximab in Gastric Marginal Zone Non-Hodgkin Lymphoma Resistant to or Not Eligible for Anti- Helicobacter Pylori Therapy. J Clin Oncol. 2005; 23(9): 1979-1983.
14. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. Outcomes in patients with Splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with Rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. Cancer 2006; 107(1): 125-135.

28. ФОЛИКУЛАРНИ НЕХОДЖКИНОВИ ЛИМФОМИ

Честота: 5-7/100 000 население; второ място по честота - около 20 % от нодалните НХЛ; отчетливо нарастваща заболеваемост с напредване на възрастта.

Класификация: WHO.

Морфологични степени:

- I степен – 0-5 центробласти на hpf (high power field = 0,159mm³ среден брой центробласти от 10 изброени полета).
- II степен - 6-15 центробласти на hpf.
- III степен >15 центробласти на hpf (този вариант е с агресивна еволюция и лечение, както при дифузните В-едроклетъчни лимфоми).

Диагноза:

Анамнез - с насоченост за В симптоми.

Клиничен преглед:

- Насочено изследване на периферните лимфни области, вкл. Валдайеровия пръстен, черен дроб и далак.
- Възможна е екстранодална локализация в меки тъкани, храносмилателен тракт, кожа.
- Performance status.

Задължителни изследвания за диагноза и стадиране:

А) Хистопатологична и имунохистохимична диагноза.

- Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган с възможност за имунохистохимично изследване.
- Тънкоиглена аспирационна биопсия не се използва за диагноза!

- Пълен панел за имунохистохимия: CD20, CD3, CD5, CD10, CD45, CD79 (фоликуларните зони) sIg и Bcl-2 (интрафоликуларно) χ/λ .

В) Образи и стадиращи методи.

- Рентгенография на белия дроб - фас и профил.
- КАТ на гръден кош и корем, малък таз.
- Изследване на костния мозък.
- Трепанобиопсия (за потвърждение на I и II КС).

С) Хематалогични и биохимични изследвания.

- ПКК, ДКК.
- СУЕ, LDH, β 2- микроглобулин.
- Биохимичен анализ за чернодробната и бъбречна функция.
- HBV, HCV, тест за бременност.

Незадължителни изследвания или при определени случаи:

- Серумна електрофореза и количествено имуноглобулини.
- Ехокардиография.
- КАТ в определени зони на интерес.
- ЯМР, PET – СТ.
- Имунохистохимия (парафинов панел) Ki67.
- Флоуцитометрия CD19, CD20, CD5, CD23, CD10, κ/λ .
- Цитогенетика – t (14;18)(q32;q31) в 80% ; +7 в 20%; +18 в 20%.
- Молекулярно-генетичен анализ: bcl-2 пренареждане в 80%; bcl-6 5'в 40% (без практическо значение).

Стадиране – прилага се Ann Arbor – стадийната система.

Прогностични системи и стратификация на риска – прилагат се GELF* критерии (Group d'Etude des Lymphomes Folliculaire, 1998) и FLIPI* критерии (Follicular lymphoma International Prognostic Index, 2002).

Критерии за терапевтичен отговор – виж уводната част.

Л Е Ч Е Н И Е.

Основни принципи на лечение:

1. Терапевтичната стратегия се основава на присъствието / отсъствието на рискови фактори (РФ), съответния рисков индекс и съпътстващата коморбидност.
2. Прилагат се 3 утвърдени **равностойни индукционни режими на базата на Rituximab**: R+ Bendamustine (1a), R+CVP/CHOP(1a) и R+пуринови аналози (2), довели до най-значимото повишение на CR, DFS, PFS и OS.
3. При избора на индукционна терапия се има предвид възможността за бъдеща високодозова терапия със стволовоклетъчна трансплантация - избягват се цитостатици с изразена миелотоксичност (алкилиращите агенти).
4. Възможността за висока честота на CR при F-NHL изисква **консолидация на пълната ремисия** – новата терапевтична цел.
5. Възможностите за **консолидация** след I и II линии терапия са: продължително поддържащо лечение с МКА, радиоимунотерапия и стволовоклетъчна трансплантация.
6. Нова **опция за удължаване на CR, DFS, PFS и OS** е продължителното поддържащо лечение с Rituximab.

I. Първа линия лечение.

Индукционно лечение на пациенти в локализирани стадии (I и IIА)

1. Стратегията “**watchful waiting**” е неприемлива и се препоръчва само при малка група възрастни пациенти с F-NHL с КС I A, с чисто фоликуларно разрастване, без РФ или с противопоказания за активно лечение.

2. **Имунотерапия** (Rituximab 6-8 курса x 375 mg/m²) ± химиотерапия - при **неподходящи** за лъчелечение болни:

- **R + bendamustine x 6** (1a)
- **R + CVP/CHOP x6** (1b)
- **R +пуринови аналози x6** (2a)

3. **Лъчетерапията в доза 24-30 Gy е основен метод** на лечение при локализирани F-NHL с нисък риск. Прилага се както самостоятелно, така и след химио– и/или имуноа терапия. IF (involved fields) и EF (extended fields) са без предимство помежду си. (2a).

4. Химиотерапия: стандартни режими с алкилиращи агенти, пуринови аналози (CVP, CP, BP). (2b)

5. **Консолидация на пълната ремисия след I линия лечение:**

- **радиоимунотерапия** (Tositumomab (Bexar), Ibritomab tiutexan (Zevalin) (2b)

- **поддържаща имунотерапия** Rituximab (Mabthera) (2b)

6. При пълна ремисия и възприета **стратегия за спиране на лечението** болните преминават на активно наблюдение (вж. по-долу) до прогрес на заболяването.

7. Рецидивите и прогресията на заболяването трябва да бъдат хистологично документиран с оглед възможностите за трансформация.

8. Задържането на позитивни образни данни при първоначално рестадиране не налагат биопсия.

9. При съмнение за активност на процеса: остатъчни лимфни възли и/или абнормни биохимични показатели и/или В-симптоми - PET CT.

10. При болните без терапевтичен отговор от радио/имунотерапията се преминава на активна антрациклин-базирана химиотерапия (вж. по-долу).

Индукционно лечение на болни с генерализирано заболяване - IIВ с абдоминални туморни формации, III и IV КС.

1. При т.нар. “**олиго- асимптоматични**” пациенти с **нисък рисков индекс** се препоръчва:

- Стандартни режими (CVP) в комбинация с Rituximab x 8 (1b)
- Пуринови аналози в комбинация с ГКС и Rituximab :
Fludarabine, Cladribine + Prednisolone ± Rituximab (1b)
- Bendamustin в комбинация с ГКС± Rituximab (1b)
- ПХТ със стандартните режими CVP/CVP-B и BVP (2a)

2. При **болните с изявени симптоми на болестта и с интермедиерен или висок рисков индекс** се прилагат:

- Пуринови аналози ± алкилиращи агенти в комбинация с моноклонални антитела: Fludarabine± R; FC + R; FMD ± R (2a)
- Стандартни или интензифицирани химиотерапевтични режими (CVP, CHOP, CHOP-like) в комбинация с Rituximab (2a)
- След всички режими се препоръчва **локална радиотерапия** на засегнатите зони при необходимост.

Участие в клинични проучвания.

3. При **млади пациенти с висок рисков индекс** се препоръчва:

- интензифицирани терапевтични режими;
- консолидация с високодозирана химиотерапия, последвана от авто/алогенна костномозъчна трансплантация;
- клинични проучвания.

4. При възрастни пациенти се препоръчва:

- имунотерапия с Rituximab;
- радиомунотерапия;
- алкилиращи агенти ± ГКС (CP, ChlP);
- палиативно и симптоматично лечение.

5. При постигане на ремисия след II линия лечение съществуват опции за консолидация на терапевтичния отговор чрез:

- **радиоимунотерапия** Tositumomab (Bexar), Ibritomab tiutexan (Zevalin) (2b)
- поддържаща имунотерапия Rituximab (Mabthera) (2b)
- авто-/алогенна костномозъчна трансплантация (2b)

6. При постигане на пълна ремисия и решение за спиране на лечението болните преминават на активно наблюдение (вж. по-долу) до прогрес на заболяването.

II. Втора линия лечение.

Пациенти с резистентни и рецидивирани F-NHL.

1. Съществуват следните възможности:

- Включване в клинични проучвания.
- Радиоимунотерапия: Tositumomab (Bexar), Ibritomab tiutexan (Zevalin).
- Интензифицирани режими ± Rituximab: Hyper-CHOP, DHAP, MIME, MINE-ESHAP, Hyper-CVAD, EPOCH, BEAM, BEAC, CODOX, IVAC, DICE.
- Пуринови аналози в комбинация (ако не са прилагани) FCMD, FMD.

III. Лечение на болни с F-NHL в трансформация.

1. При трансформация (най-често в DLBCL и BL/L) след продължително и включващо различни режими лечение се препоръчва:

- Включване в клинични проучвания.
- CHOP-like и интензифицирани режими ± Rituximab.
- Радиоимунотерапия, ако не е прилагана.
- Involved –field RT.
- Поддържащо симптоматично и палиативно лечение.

2. При трансформация след минимално предишно лечение:

- Антрациклин-съдържащи интензифицирани режими, самостоятелни или в комбинация с RT.
- Химиотерапевтични режими ± Rituximab.

3. При терапевтичен отговор се обсъждат:

- консолидация с високодозова химиотерапия с автоложна или алогенна трансплантация;
- включване в клинични проучвания.

4. При липса на терапевтичен отговор – палиативно и симптоматично лечение.

Препоръчителни схеми за лечение на F-NHL

<u>Първа линия терапия</u>	<u>Първа линия консолидиращи режими</u>	<u>Втора линия и последваща терапия</u>
1. CVP + rituximab 1b		1. Интензифицирани режими + имунотерапия
2. Bendamustin + rituximab 1b	1. Радиоимунотерапия	2b

3. CHOP ± rituximab 2b 4. Rituximab 2a 5. Chlorambucil 2a 6. Cyclophosphamide 2a 7. Fludarabine phosphate ± Rituximab 2a 8. FND ± Rituximab 2a 9. Радиомунотерапия 2b	2. Поддържаща продължителна имунотерапия с Rituximab 3. Стволоклетъчна трансплантация	2. Радиоимунотерапия 2b 3. Авто трансплантация 2a 4. Алотрансплантация 2a
---	--	--

Книгопис:

1. Follicular lymphoma. National Comprehensive Cancer Center Practice Guidelines in Oncology v 1 **2010**.
2. Dreyling M Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow –up An Ocol. 20 , **2009** (Suppl 4).
3. Rummel MJ von Gruenhagen U Niederie N et al. Benadamustin plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first –line treatment of patients with follicular, indolent and mantle cell lymphomas Blood **2008**; 112; 2596.
4. Solal-Celigny P, Pascal R, Colombat P et al. Follicular lymphoma International prognostic index Blood, **2004**,20,2453 – 63.
5. MacManus MP, Seymour JF. Management of localized low–grade follicular lymphomas. Austr Radiol. **2001**, 45, 326-334.
6. Linch D. Current treatment of follicular and low–grade non-Hodgkin’s lymphoma. Anti-Cancer Drugs **2001**, 12 (suppl 2) S5-S9.
7. Czuczmans MS, Failon A, Mohr A et al. Rituximab in combination with CHOP or fludarabine in low grade lymphoma Semin Oncol. **2002**, 29, 36-40.
8. Marcus R, Imrie K, Belch A et al. An International Multi-Centre Randomised, Open Label, Phase III Trial Comparing Rituximab Added to CVP Chemotherapy to CVP Alone In Untreated Stage III/IV Follicular Non-Hodgkin Lymphoma Blood **2003**, 102, 28a.
9. Vigliotti ML, D’Arena G, Dell’Olio M. Fludarabine phosphate-Based Regimen in Follicular NHL (FL): Better Survival Compared with Historical Control Group. 44 th Annual Meeting of ASH, USA 2002 Blood 100, **2002**, Absrt 1395.
10. Kaminski MS, Tuck M, Regan D et al. High Response Rates and Durable Remissions in Patients with Previously Untreated, Advanced-Stage, Follicular Lymphoma Treated with Tositumomab and Iodine I-131 Tositumomab (Bexxar®).44 th Annual Meeting of ASH, USA 2002 Blood 100, **2002**, Absrt 1381.
11. Witzig TE, White CA, Gordon LI et al Reduced dose Zevalin TM is safe and effective in patients with relapsed or refractory, low–grade, follicular or CD20+ transformed B-cell non-Hodgkin’s lymphoma (L/F/T NHL) and mild thrombocytopenia Blood **2000** 96 (11): 728a. Abstract 3149.
12. Conde E Insunza A, Lahuerta JJ et al. Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in 419 Patients with Follicular Lymphoma (FL). 44 th Annual Meeting of ASH, USA 2002 Blood 100, 2002, Absrt 2528.

29. МАНТЕЛНОКЛЕТЪЧНИ НЕХОДЖКИНОВИ ЛИМФОМИ (MCL)

Честота: около 6-8% от НХЛ. Средна възраст на MCL е 62 години, като съотношението в половете е 4:1 в полза на мъжете.

Класификация: WHO.

Диагноза:

Анамнеза - с насочност за В-симптоми.

Клиничен преглед:

- Стандартен преглед както при други лимфоми с оценка на коморбидност на пациента.
- Насочено изследване на периферните лимфни области, вкл. Waldeyer's пръстен, черен дроб и далак, гасто-интестинален тракт.

Задължителни изследвания за диагноза и стадиране:

- Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган с последваща морфологична преценка и имунохистохимия.
- Миелограма.
- Флоуцитометрия на костен мозък или периферна кръв: имунофенотипът на MCL наподобява този на зрелите В лимфоцити: CD 10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD43+, CD79a+ с коекспресия на Т клетъчния антиген CD5+, Cyclin D1. За разлика от хроничната лимфолевкемия, клетките при MCL са CD23 и CD20 отрицателни.
- Цитогенетика/FISH: t(11;14).
- Рентгенография на белия дроб - фас и профил по преценка.
- КАТ на гръден кош и корем, малък таз.
- ПКК, ДКК, коагулационен статус.
- Биохимични изследвания (чернодробна и бъбречни функции).
- LDH, В-2 микроглобулин.

Изследвания при определени случаи:

- КАТ на шия, изследване на епифаринкс.
- КАТ, ФГС на гастроинтестинален тракт.
- КАТ, ЯМР-ЦНС, лумбална пункция.

Стадиране: Използва се Ann-Arbor стадийна система.

Стратификация на риска и прогностични системи. За оценка на прогностичния риск се прилага IPI системата - вж. уводната част.

Критерии за терапевтичен отговор – вж. уводната част.

ЛЕЧЕНИЕ.

Основни принципи.

1. Изчаквателното поведение е неприемливо и погрешно.
2. В началото и за кратко MCL е податлив на лечение, но по-късно на фона на резистентност рецидивира, като агресивният ход на болестта трудно се контролира.
3. В повечето рандомизирани проучвания за лечението на мантелноклетъчният лимфом основен критерий за подбора на терапията е възрастта – под 65 години и наличната коморбидност.
4. Конвенционалната моно- или полихимиотерапия не водят до продължителен и ефикасен контрол на болеста.

5. Монотерапията с Fludarabine phosphate или Bendamustine имат известен ефект върху MCL в комбинация с антрациклини, алкилиращи агенти или с МКА.

6. Известен проблем представлява стволово-клетъчната токсичност при пациенти, потенциални кандидати за автоложна стволовоклетъчна терапия.

I линия лечение. Интензивна терапевтична стратегия.

При пациенти до 65 години с липса на сериозен коморбидитет.

- Химиотерапевтични режими в комбинация с Rituximab: R/HyperCVAD в алтернатия с високи дози Methotrexate, Cytarabine, последвана от високо-дозова химиотерапия и автоложна стволово-клетъчна трансплантация води до 87% CR.

- Махi CHOP x 3 в алтернатия с висока доза цитозар – три курса. Дозата на Cytarabine е 3 g/m² в 3 часова инфузия на всеки 12 часа – 4 дози. Стволово – клетъчна колекция след 6 апликации на Cytarabine.

- Кондициониращ режим обикновено BEAM или алкилиращ агент в съчетание с целетелесно олъчване – 10 G с последващо Rituximab 375 mg/m² седмично 4 апликации.

- CHOP x 2, последвано от R-CHOP x 1, последвано от R-DHAP x 3 и колекция на стволови клетки. Кондициониращ режим и последваща стволово клетъчна трансплантация.

Терапевтична стратегия при пациенти над 65 години.

- Биологичната и таргетната терапия е атрактивна терапевтична стратегия при около 50% от пациентите, които поради възраст или сериозен коморбидитет не са кандидати за високо-дозова терапия с последваща стволово-клетъчна трансплантация.

- Bortezomib 1.3 mg/m² 1 и 4 ден в съчетание с 21 дневен цикъл R-CHOP.

- VcR – CVAD / инкорпориране на Bortezomib към hyper CVAD или към Bendamustine + Rituximab.

- Участие в клинични проучвания.

КОНСОЛИДИРАЩА И ПОДДЪРЖАЩА ТЕРАПИЯ

- Единична доза Tiuxetan (90 Y-RIT) 4-8 седмици след приключване на терапията и постигане на ремисия.

- Поддържаща терапия с Rituximab в продължение на две години след приключване на лечението.

Лечение на болни с рецидиви и прогрес на MCL.

1. Участие в клинични проучвания.

2. Нови терапевтични стратегии:

- Bortezomib: 1, 4, 8, 11 ден по 1.3mg/m² в 21 дневни цикли.

- Lenalidomide /25 mg. дневно 1- 21 ден в 28 дневен цикъл/.

- Lenalidomide + Rituximab 375 mg/m² седмично x 4.

Рестадиране - вж. F-NHL, MZL.

Проследяване и наблюдение - вж. F-NHL, MZL.

Препоръчителни схеми

<u>Първа линия режими :</u>	<u>Втора линия режими :</u>
R-Hyper CVAD	Bortezomib
R-CHOP	Cladribine
R-EPOCH	R-FCM
	R-FC
	R-PC (pentostatin, cyclophosphamide)

Книгопис:

1. Coiffier B. Which treatment for mantle-cell lymphoma patients in 1998 J.Clin Oncol. 1998, 5:3-5
- Leitch H A, Gascoyne RD, Chhanabhai M et al. Limited Stage Mantle Cell Lymphoma: Clinical Outcome in Patients from british Columbia. Blood, 98, 2001, part 1 abstr1443.
2. Cohen BJ, Moskowitz C, Straus D et al. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2001;42:1015-1022.
3. Rummel MJ, Chow KU, Karakas T et al. Reduced-dose cladribine (2-CdA) plus mitoxantrone is effective in the treatment of mantle-cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Cancer 2002;38:1739-1746.
4. Lenz G, Dreyling M, Hoster E et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group(GLSG). J Clin Oncol 2005;23(9):1984-92.
5. Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. J Clin Oncol 2002;20:1288-1294.
6. Kaufmann H, Raderer M, Wohrer S et al. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Blood 2004;104(8):2269-71.
7. Assouline S, Belch A, Sehn L et al. A Phase II Study of Bortezomib in Patients with Mantle Cell Lymphoma. Blood 2003;102:902a-903a.
8. Romaguera JE, Khouri IF, Kantarjian HM et al. Untreated aggressive mantle cell lymphoma: results with intensive chemotherapy without stem cell transplant in elderly patients. Leuk Lymphoma 2000;39:77-85.
9. Ramaguera J, Cabanillas F, Dang NH et al Mantle Cell Lymphoma – High Rates of Complete Remission and Prolonged Failure Free- Survival with Rituxan-HyperCVAD without Stem Cell Transplant Blood,98, 2001 part 1, abstr 3030.
10. Zelenetz AD, Donnelly G, Halaas J et al. Initial treatment of mantle cell lymphoma with sequential radioimmunotherapy with tositumoab/Iodine I131 I-tositumoab followed by CHOP chemotherapy results in a high complete remission rate. Blood 2003;102:406a.
11. Younes A, Pro B, Delpassand E et al. A Phase II Study of 90Yttrium-ibritumomab (Zevalin) for the Treatment of Patients with Relapsed and Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). Session Type. Blood 2003;102:406a.
12. Conde E, Marco F., Caballero D et al, . Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) for Mantle Cell Lymphoma (MCL). Blood 100, 2002, 11, abstr 2529.
13. Khouri I F, Ming-Sheng L, Saliba M R. et al. Nonablative Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed Mantle Cell Lymphoma (MCL): A Promising Strategy for an Aggressive Disease. Blood 100, 2002, 11 abstr1652.
14. Rizzieri DA, Gockerman JP, Moore JO et al. Dose Dense High Intensity Therapy for Mantle Cell Lymphoma Blood,98, 2001part 1, abstr 2851.

30. ДИФУЗНИ В-ЕДРОКЛЕТЪЧНИ ЛИМФОМИ

Честота: 5-6/100 000 население, с отчетливо нарастваща заболеваемост до 15–25/100 000 с напредване на възрастта; 30-40% от НХЛ.

Класификация: **WHO.**

Морфологични варианти:

- Центробластен.
- Имунобластен.
- С богатство на Т-клетки/хистиоцити.
- Анапластичен.

- Плазмобластен (рядко, обикновено при HIV инфекция със засягане на устната кухина и специфичен фенотип).
- С експресия на ALK.

Диагноза.

Анамнеза - с насоченост за “B симптоми”.

Клиничен преглед:

- Performance status.
- Насочено изследване на периферните лимфни области, вкл. Валдайеровия пръстен, черен дроб и далак.
- Възможна е екстранодална локализация (40%) в меки тъкани, храносмилателен тракт, мускули, кости, кожа.
- Performance status.

Задължителни изследвания за диагноза и стадиране:

А) Хистопатологична и имунохистохимична диагноза.

- Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган с имунохистохимия. Ребиопсия, ако биопсичния материал е недостатъчен.
- Парафинов панел: CD45+, CD20+, CD79+, CD10±, BCL-2+ (25-50%), Ki-67+ (> 40%), BCL-6±, CD5±, CD30±.
- Плазмобластен вариант EBER+, LMP±, CD20±, CD45±, CD138+, Ki-67+.
- С ALK експресия: ALK+, IgAc+, CD20±, CD79±, CD30-, CD4±, CD57±.
- За анализ на повърхностни клетъчни маркери чрез ФЦМ: CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20 kappa : lambda.
- Тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) не се използва за диагноза!

В) Образни и стадиращи методи:

- Рентгенография на белия дроб - фас и профил.
- КАТ на гръден кош и корем, малък таз.
- Изследване на костния мозък (рядко е първично хематогенен).
- КАТ на шия (при определени случаи).
- КАТ, MRI – ЦНС (при определени случаи).
- PET или Gallium-67 скен (при определени случаи).

С) Хематологични, биохимични и вирусологични изследвания:

- ПКК, ДКК.
- Миелограма/трепанобиопсия.
- Биохимичен анализ: показатели на чернодробната и бъбречна функции.
- LDH и β 2-микроглобулин.
- HIV, HVC, HVB (възможност за реактивация след химио/имуноterapia).
- Тест за бременност.

Незадължителни изследвания:

- КАТ на шия.
- Лумбална пункция при ангажиране на параназални синуси, тестиси, епидурална локализация, костно-мозъчна инфилтрация, HIV- лимфоми или при >2 екстранодални органи, мама-карцином.
- Флоуцитометрия: неспецифичен B-фенотип (CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, Sig ±, CD45 ±, CD5 ±, CD10±, CD103±).
- Молекулярно генетичен анализ за антиген-рецепторни пренареждания: bcl-2 (20-30%), bcl-6 (30-35%), c-myc, EBV.

- Цитогенетика или FISH за t(14;18) -30%, 3q27 аберации, t (8;14).

Стадиране – прилага се Ann Arbor – стадийната система.

Прогностични системи и стратификация на риска – прилагат се International prognostic index и Age-Adjusted International Prognostic Index*.

Критерии за терапевтичен отговор – виж уводната част.

ЛЕЧЕНИЕ.

В терапевтичен аспект към DLBCL се разглеждат:

- анапластичния едроклетъчен лимфом (ALCL);
- периферните Т-лимфоми (без кожните);
- фоликуларния лимфом 3 степен (F-NHL gr 3);
- едроклетъчните MALT – лимфоми.

Основни принципи:

1. Терапевтичната стратегия се базира на IPI - рисковите групи, наличието или не на Bulk disease, първично екстранодално ангажиране и съпътстващата коморбидност.
2. Въпреки възможностите за добра стратификация на риска, при повечето пациенти и независимо от клиничния стадий, базисната индукционна схема за лечение е R-CHOP в обем 6-8 курса.
3. При планиран обем от 6 курса допълнителното лечение с още 2 курса Rituximab се основава на оценката на терапевтичния отговор вкл. с PET-СТ.
4. Липсват убедителни данни за терапевтична полза от продължителна поддържаща терапия с Rituximab, като опит за консолидация на постигнатата ремисия.
5. Основните различия в продължението на терапевтичната тактика се основават на оценката на терапевтичния отговор чрез образни методи вкл. чрез PET-СТ. Последният разделя условно пациентите на две групи: PET СТ(+) и PET СТ(-), изискващи различно терапевтично поведение – от продължаване със CHOP-like - до разнообразни интензифицирани и salvage режими (вж. по-долу).
6. Стволовоклетъчната трансплантация се препоръчва при пациенти с постигната частична или пълна ремисия след втора линия лечение.
7. Допълнителна лъчетерапия в засегнатите зони се препоръчва при пациенти кандидати за стволовоклетъчна трансплантация преди високодозовата химиотерапия.

Локализирано заболяване.

1. При пациенти в **I и II КС, с нисък IPI, без Bulk disease** и с медиастинален обем лимфна маса < 1/3 от максималния напречен диаметър на торакса се прилагат:

- 3 цикъла R-CHOP + локална RT 30-36 Gy (IF) (2b)
- или

- 6 цикъла R-CHOP ± локална RT 30-36 Gy (IF)

2. При болни в **I и II КС с нисък / интермедиерен нисък IPI + Bulk disease:**

- 6 цикъла R-CHOP ± локална RT 30-36 Gy (IF) (2b)

3. При болни в **I и II КС с висок / висок интермедиерен IPI + Bulk disease:**

- 6 цикъла R-CHOP-14 (1b) ± локална RT 30-40Gy (IF) (2b)

4. Поведение при болни в **локализирано заболяване (I и II КС)** преди започване на планираната радиотерапия, преценени след **KAT, Gallium-67 / PET-СТ:**

- При всички пациенти с положителна находка от образните методи – **ребиопсия** преди решение за промяна на терапевтичния режим.
- При позитивна находка и частична ремисия се препоръчват:
 - завършване на планирания обем ХТ заедно с РТ, но с **увеличена доза 40 -45 Gy**;
 - високодозова химиотерапия, последвана от автоложна стволовоклетъчна трансплантация;
 - клинични проучвания.
- При позитивна находка, без ремисия се преминава към терапевтичната тактика за резистентност.

Генерализирано заболяване.

1. При болни в **III и IV КС с нисък/нисък интермедиерен IPI 0-1** (възрастово адаптиран):

- 6 цикъла R-CHOP (1b)
- Участие в клинични проучвания.

2. При болни в **III и IV КС с висок интермедиерен/висок - IPI > 2** (възрастово адаптиран):

- 6-8 цикъла CHOP + Rituximab (1b)
- EPOCH + Rituximab (2b)
- Интензифицирани CHOP-like режими + Rituximab (2b)
- Участие в клинични проучвания.

3. Поведение при пациенти в III и IV КС след междинно рестадирание:

При негативни находка от образните методи:

- продължаване на планирания обем терапия.

При позитивна находка и частична ремисия - ребиопсия с:

- продължаване на планирания обем терапия;
- участие в клинични проучвания.

При позитивна находка и без терапевтичен отговор или с прогрес на болестта се преминава към терапевтичната тактика за резистентност.

РТ се прилага само при отделни случаи, неподходящи за ХТ.

4. Поведение при пациенти **без терапевтичен отговор, с резистентност или прогрес на заболяването:**

Рамо А*

1. **При болни, подходящи за високодозови режими, се прилагат:**

- EPOCH, CHOP-like режими + Rituximab, ако последният не е прилаган.
- Режими с некръстосана резистентност: ICE, DHAP, MINE, ESHAP, GEM+ P, mini BEAM + Rituximab (ако R не е прилаган).

2. **При подходящи болни, постигнали CR или PR след горните режими:**

- Високодозова терапия с автоложна стволовоклетъчна трансплантация ± RT (involved field).
- Клинични проучвания (вкл. с алогенна стволовоклетъчна трансплантация).

Рамо В*

1. **При болни, неподходящи за високодозови режими:**

- включване в клинични проучвания;
- неинтензивни режими за „контрол” на болестта (BCEL -C);
- палиативна радиотерапия;
- индивидуално лечение.

2. **При болни, постигнали CR или PR от горната терапия:**

- автоложна стволовоклетъчна трансплантация ± RT;
- включване в клинични проучвания (вкл. с алогенна стволовоклетъчна трансплантация).

***При всички болни от рамо “А” и “В”, не постигнали ремисия и с прогрес на заболяването:**

- включване в клинични проучвания;
- индивидуална химиотерапия;
- поддържащо симптоматично лечение и палиативни грижи.

ЦНС профилактика (4-6 интратекални дози от methotrexate ± Cytarabine ± dexamethazone + decosyte). До ерата на Rituximab е прилагана почти при всички високорискови пациенти с DLBC лимфоми. В съвременето се препоръчва при:

- Ангажиране на параназалните синуси.
- Ангажирани на тестиси.
- Епидурално засягане.
- Екстранодално ангажиране на млечната жлеза.
- Анагажирани повече от 2 екстранодални огнища.
- HIV лимфоми.

Други препоръки:

- решение за запазване на фертилитета;
- задължителна профилактика на tumor lysis sindrom;
- при тестикуларен ангажимент: 30-36 Gy RT на контралатералния тестис;
- при болни с медиастинал DLBCL и CR/PR след индукционна терапия може да се приложи RT(2b);
- при висок IPI и особено при млади пациенти може да се започне и с интензифицирани CHOP-like режими или „спасяващи схеми”.

Препоръчителни режими:

I линия лечение	I линия при пациенти със сърдечна недостатъчност	I линия консолидация
• R+CHOP 1b • R+CHOP14 2b • R+EPOCH 2b	• CEPP (cyclophosphamide, etoposide, prednisone, procarbazine) + Rituximab. • CDOP (cyclophosphamide, liposomal doxorubicin, vincristine, prednisone) + Rituximab, ако не е прилаган. • CNOP (cyclophosphamide, novantron, vincristin, prednison) + Rituximab, ако не е прилаган. • EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) + Rituximab, ако не е прилаган.	• Високодозна XT + ASCT (2b)
II линия терапия при пациенти, подходящи за високодозови режими ± ASCT	II линия терапия при пациенти, неподходящи за високодозирани режими ± ASCT	
• DHAP (dexamethazone, cisplatin,	• Клинични проучвания	

cytarabine) ±Rituximab. • ESCHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin)± Rituximab. • GDP (gemcitabine, dexamethazon, cysplatin) ±Rituximab. • GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ±Rituximab. • ICE (ifosphamide, carboplatin, etoposide) ±Rituximab. • MINE (mesna, ifosphamide, mitoxantrone, etoposide) ±Rituximab.	• CEPP (cyclophosphamide, etoposide, prednisone, procarbazine) + Rituximab. • EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) + Rituximab. • Lenalidomide. • Rituximab.
--	--

Книгопис:

1. NCCN Practice Guidelines in Oncology v.1. **2010** ; Diffuse Large B-cell Lymphoma.
2. Tilly H, Dreyling M Diffuse Large B-cell Lymphoma ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of Nonhodgkins lymphoma. Annals of Oncology **2009** 20 (Supplement 4):iv110-iv112;
3. Coiffier B. Treatment of diffuse large B-cell lymphoma. Curr Hematol Rep **2005**;4(1):7-14.
4. Wu HJ, Zhang QY et al. Comparison of rituximab plus CHOP regimen and CHOP regimen alone for treatment of newly diagnosed patients with diffuse large B-cell lymphoma. Ai Zheng **2005**;24(12):1498-502.
5. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol **2007** 25:1–6.
6. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med **2002**;346:235-242.
7. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. J Clin Oncol **2005**;23(22):5027-33.
8. Kewalramani T, Zelenetz Pfreundschuh MG, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large B-cell lymphoma—a randomized controlled trial by the Mab Thera International Trial (MinT) Group. Early stopping after the first interim analysis. Lancet Oncol (**2006**) 7:379–391AD.
9. Nimer SD et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood **2004**;103(10):3684-8.
10. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol **2003**;14[suppl 1]:i5-10.
11. Haion C, Lepage E, Gisselbrecht C et al. Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma updated results of the prospective study LNH87-2 Group d'Etude des Lymphomes de l' Adulte J.Clin Oncol 15; **1997**:1131-1137.

31. БЪРКИТОВ ЛИМФОМ ЛЕВКЕМИЯ

Честота: около 4% от НХЛ.

Класификация: WHO.

BL/L -три основни клинични форми:

- **Африкански вариант (ендемична форма):** най-честата; тясно свързана с EBV инфекцията, предимно екстранодално ангажиране: лицево-челюстната и орбитални зони с тежка деформация на лицевия череп, яйчници, бъбреци.
- **Американски вариант (спорадична форма):** ранна костно-мозъчна инфилтрация (30-38%), ЦНС инфилтрация (13-17%), абдоминално ангажиране на илео-цекалната област и мезентериалните лимфни възли, черния дроб, слезката, яйчниците, тестисите.
- **Имунодефицитно-свързан вариант:** наблюдава се при HIV (+) пациенти или при посттрансплантирани болни.

Диагноза.

Анамнеза - с насоченост за В симптоми.

Клиничен преглед:

- Performance status.
- Насочено изследване на периферните лимфни области, вкл. Валдайеровия пръстен, черен дроб и далак.

Задължителни изследвания за диагноза и стадиране:

- Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган с хистология и имунохистохимия.
- Парафинов панел: CD 45, CD20, CD3, CD10, MIB1, TdT.
- Тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) не се използва за диагноза.
- Рентгенография на белия дроб - фас и профил.
- КАТ на гръден кош и корем, малък таз.
- Изследване на костния мозък.
- Флоуцитометрия: sIg+, CD10+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, Ki67+, CD5 -, bcl6+, bcl2-.
- Цитогенетика/FISH – t(8;14) наблюдава се при 80% от случаите; t(2;8) – наблюдава се при 15%, t(8;22) – наблюдава се при 5% от болните.
- Молекулярно генетичен анализ.
- Лумбална пункция.
- HIV.

В определени случаи се извършва:

- КАТ на шия.
- КАТ, ЯМР – ЦНС.
- PET – КТ, ФГС, ФКС.

Хематологични и биохимични изследвания:

- ПКК, ДКК.
- Биохимичен анализ: показатели за чернодробна и бъбречна функция, LDH, пикочна киселина β 2-microglobulin.

Стадиране. Прилага се Ann Arbor стадийната система.

Стратифициране според риска:

1. Нисък риск – пациенти, при които са налице **всички** от следните фактори:

- Нормално ЛДХ.
- Перформанс статус по СЗО 0–1.
- Стадий по Ann Arbor I-II.
- Туморна маса < 10 cm в диаметър.

2. Висок риск: пациенти, при които се установява **един или повече** от следните фактори:

- Повишено ЛДХ.
- Перформанс статус по СЗО 2–4.
- Стадий по Ann Arbor III –IV.
- Туморна маса > 10 cm в диаметър.

ЛЕЧЕНИЕ.

I. Предфаза.

1. Задължителна профилактика на tumor lysis syndrom (в III и IV КС около 25-30%) 3-7 дни преди индукционната терапия:

- инфузии – Ser. physiologicum –2-2,5 l/ дневно;
- алкализизиране на урината;
- Allopurinol 600 mg/дневно;
- корекция на хиперкалиемията, хиперфосфатемията, хипокалциемията, АКР.

2. Ниски циторедуктивни дози (Cyclophosphamide, ГКС).

II. Лечение на болни с нисък рисков индекс.

1. Интензивната химиотерапия – средство на избор. Прилагат се голямата част от индукционните режими при ALL-L3.

- високи дози алкилиращи агенти, антрациклини, Methotrexate, Cytarabine, винка препарати: BL –05/93, HyperCVAD, без CHOP режими);
- интратекална профилактика.

2. Комбинирана химиотерапия ± Rituximab.

3. Клинични проучвания.

4. При постигане на CR – наблюдение през 2 месеца за първата година и през 3 за втората и през 6 месеца в следващите.

5. При постигане на PR :

- включване в клинични проучвания;
- индивидуални химиотерапевтични режими.

III. Лечение на болни с висок рисков индекс.

1. Включване в клинични проучвания.

2. Интензивна химиотерапия:

- високи дози алкилиращи агенти, антрациклини, Methotrexate, Cytarabine, винка препарати: HyperCVAD (CR-81%), CODOX-M/IVAC (CR - 78%).
- интратекална профилактика.

3. Комбинирана химиотерапия ± Rituximab.

4. При необходимост –палиативна декомпресивна резекция.

5. При непостигане на CR или рецидив:

- включване в клинични проучвания вкл. със стволовоклетъчна трансплантация;
- индивидуална химиотерапевтична програма;
- симптоматично и поддържащо лечение.

6. Не се препоръчва поддържащо лечение.
7. Консолидацията не е общоприета фаза на лечение. Препоръчва се само при болни с висок рисков индекс и пълна ремисия.

Препоръчителни схеми: индукционно лечение

Пациенти с нисък риск	Пациенти с висок риск
CALGB 9251 CODOX-M ± Rituximab (3 цикъла) R-Hyper CVAD Dose-adjusted EPOCH + Rituximab (3 цикъла + още един след документирана CR)	CALGB 9251 CODOX-M/IVAC ± Rituximab (4 цикъла) R-Hyper CVAD Dose – adjusted EPOCH + Rituximab

Втора линия на терапия се прилага при пациенти с продължителна пълна ремисия:

Dose-adjusted EPOCH; RIVAC; RGDP; високи дози Цитозар.

Критерии за терапевтичен отговор - виж уводната част.

Рестадиране: вж. уводната част.

Проследяване и наблюдение: вж. уводната част.

Книгопис:

1. Mead GM, Sydes MR, Walewski J et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol* 2002;13:1264-1274.
2. Lee EJ, Petroni GR, Schiffer CA et al. Brief-duration highintensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of cancer and leukemia group B study 9251. *J Clin Oncol* 2001;19:4014-4022.
3. Lacasce A, Howard O, Lib S et al. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma* 2004;45(4):761-7.
4. Hoelzer D, Baur K, Giagounidis A et al. Short intensive chemotherapy with rituximab seems successful in Burkitt NHL, Mature B-ALL and other high-grade B-NHL. *Blood* 2003;102(11)[abstract 236].
5. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003;98:1196-1205.
6. Kujawski L, Longo WL, Williams E C. et al HIGH-Dose CHOP and Midcycle Methotrexate for Adult Burkitt and Burkitt-Like Lymphomas. 44 th Annual Meeting of ASH, USA 2002 *Blood* 100, 2002, Absrt3083.
7. Nicola M D, Carlo-Stella C, Mariotti J et al. Adult Burkitt's Lymphoma: High Response Rate with an Intensive, Short-Term Chemotherapy Program. 44 th Annual Meeting of ASH, USA 2002 *Blood* 100, 2002, Absrt4741.
8. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Faderl S, Albitar M, Hagemester FB, Cabanillas FF, Murphy S, Keating MJ, Kantarjian H. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2461-70.
9. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, Giles FJ, Verstovsek S, Wierda WG, Pierce SA, Shan J, Brandt M, Hagemester FB, Keating MJ, Cabanillas F, Kantarjian H. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006 Apr 1;106(7):1569-80.

32. ПЪРВИЧНИ КОЖНИ ЛИМФОМИ

Честота: 1/100 000 на година.

Класификация: WHO-EORTC (2005).

WHO-EORTC Класификация на кожните лимфоми с първично кожно ангажиране.

- 1. Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas**
 - a. Mycosis fungoides
 - MF variants and subtypes
 - Folliculotropic MF
 - Pagetoid reticulosis
 - Granulomatous slack skin
 - b. Sezary syndrome
 - c. Adult T-cell leukemia/lymphoma
 - d. Primary cutaneous CD30⁺ lymphoproliferative disorders
 - Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
 - Lymphomatoid papulosis
 - e. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
 - f. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
 - g. Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified
 - Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8⁺ T-cell lymphoma (provisional)
 - Cutaneous γ/δ T-cell lymphoma (provisional)
 - Primary cutaneous CD4⁺ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma (provisional)
- 2. Cutaneous B-cell lymphomas**
 - a. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma
 - b. Primary cutaneous follicle center lymphoma
 - c. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type
 - d. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, other intravascular large B-cell lymphoma
- 3. Precursor hematologic neoplasm**
 - a. CD4⁺/CD56⁺ hematodermic neoplasm (blastic NK-cell lymphoma)[†]

MYCOSIS FUNGOIDES/SEZARY SYNDROME

Диагноза.

Анамнеза.

Клиничен преглед, включващ кожа: оценка на ангажиране на %BSA (длан+пръсти $\approx$ 1%BSA) и вид на кожните лезии (петно/плака, тумор, еритодерма); преглед за увеличени ЛВ и органомегалия.

Задължителни изследвания за диагноза и стадиране:

- Кожна биопсия;
- Имунохистохимично изследване (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, CD26, CD56, TIA1, granzyme B, β F1).

При определени случаи се извършва:

- ИФТ (по избор при T1): CD3, CD4, CD7, CD8, CD26 за оценка на разпространението на CD4+ клетки с увеличено отношение CD4/CD8 или абнормен фенотип, вкл. загуба на CD7, CD26.
- Образни методи: Рьо графия торакс (при T1 и ограничен T2); КТ с контраст или PET ($\geq T2$).
- Костномозъчна биопсия (не се изисква за стадиране, само при документиране на висцерална болест при подозрение на ангажиране на костен мозък, вкл. $\beta 2$ -микроглобулин и при необяснима хематологична находка).
- Биопсия на лимфен възел (при липса на окончателна диагноза от кожна биопсия).

Хематологични и биохимични изследвания:

- Лабораторни изследвания: ПКК с ДКК за клетки на Sezary;
- Биохимични изследвания, LDH

Незадължителни изследвания:

- Молекулярно изследване за пренареждане на гените за T-клетъчен рецептор (оценка за клоналност) на кожна биопсия; PCR метод.
- Морфология на Ly от периферна кръв за клетки на Sezary (когато кожната биопсия не е диагностична, особено при T4), вкл. ИФТ и PCR за TCR генно пренареждане;
- Пренареждане на гените за TCR на лимфоцити от периферната кръв;

Стадиране.

Стадиране

TNMB	TNMB класификация и стадираща система на mycosis fungoides/sezary syndrome
Кожа T1 T2 T3 T4	Ограничени петна, папули, плаки с площ < 10% от кожата Ограничени петна, папули, плаки с площ $\geq$ 10% от кожата Един или повече тумори (над 1см в дм) Конфлуираща еритема $\geq$ 80% от BSA
Нодули N0 N1 N2 N3 NX	Липса на клинично значими периферни ЛВ (не е нужна биопсия) Увеличени периферни ЛВ; хистопатология Dutch Gr1/NCI LN 0-2 Увеличени периферни ЛВ; хистопатология Dutch Gr2/NCI LN 3 Увеличени периферни ЛВ; хистопатология Dutch Gr3-4/NCI LN 4 Увеличени периферни ЛВ; без хистологична верификация
Висцерална M0 M1	Липсва ангажиране на вътр. органи Ангажиране на вътр. органи (хистологично верифицирано)
Кръв B0 B1 B2	Липсва ангажиране: $\leq 5\%$ от Ly в ПК са атипични Нисък туморен обем: $\geq 5\%$ от Ly в ПК са атипични, изпълняващи критерии за B2 Висок туморен обем: $\geq 1000\text{mcl}$ Sezary клетки с позитивен клон

Клинично стадиране.

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1

II	1-2	1,2	0	0,1
IIb	3	0-2	0	0,1
III	4	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIb	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVb	1-4	0-3	1	0-2

Неблагоприятни прогностични фактори:

- Възраст над 60г.
- Обширно кожно засягане.
- Засягане на ЛВ и висцерално ангажиране.
- Наличие на Т-клетъчен клон в периферната кръв.
- Намаление на CD8+лимфоцити в туморния инфилтрат.
- Фоликуларна муциноза.
- $\gamma\delta$ TCR фенотип.
- Трансформация в едроклетъчен лимфом.

ЛЕЧЕНИЕ - MF

I. Стадии IA, IB, IIA.

1. I линия на терапия:

- Наблюдение [C4]
- PUVA [C4]
- UVB локална [C4]
- Локални кортикостероиди [C4]
- Локална лъчетерапия [C4]
- Целотелесна кожна електронемисионна (TSEB) терапия (максимум 3 курса) [C4]
- Локално HN2 (nitrogen mustard) [C4];
- Локално BCNU (carmustine) [C4]

2. II линия на терапия:

- α -INF монотерапия [B 2b]
- α -INF+ретиноиди [B 1b]
- ниски дози MTX [C4]
- α -INF+PUVA [B 1b]
- ретиноиди+PUVA [C4]
- нови медикаменти и кл. проучвания.

II. Стадии IIb.

1. I линия на терапия:

- PUVA+ α -INF [B 1b]
- TSEB+повърхностна лъчетерапия [C4]
- Ретиноиди+ α -INF [B 1b]
- Puva+ретиноиди [D5]

2. II линия на терапия:

- Химиотерапия [C4]
- нови медикаменти и кл. проучвания.

II. Стадии III.

1. I линия на терапия:

- PUVA+ α -INF [B 1b]

- α -INF монотерапия [B 2b]
- ниски дози MTX [C4]
- TSEB+повърхностна лъчетерапия [C4]
- Локално HN2; BCNU [C4]
- Екстракорпорална фотофереза ECP [C4]
- ретиноиди+PUVA [D5]

2. II линия на терапия:

- химиотерапия [C4]
- нови медикаменти и кл.поучвания.

IV. Стадии IVA-IVB.

- химиотерапия [C4]
- TSEB и/или повърхностна лъчетерапия [C4]
- α -INF монотерапия [C 2b]
- ниски дози MTX [C4]
- нови медикаменти и кл. проучвания.

ЛЕЧЕНИЕ – SS

1. I линия терапия:

- ECP [C 2b]
- α -INF [C 2b]
- chlorambucil+кортикостероид [C4]
- нови медикаменти.

2. II линия на терапия:

- химиотерапия [C4], (etoposide, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, кортикостероиди)
- MTX [C4]
- Нови медикаменти и кл. проучвания.

33. ПЪРВИЧНИ КОЖНИ В-КЛЕТЪЧНИ ЛИМФОМИ

Честота: 20-25% от първичните кожни лимфоми.

Диагноза.

Анамнеза.

Клиничен преглед, включващ кожа, преглед за увеличени ЛВ и органомегалия.

Задължителни изследвания за диагноза и стадиране:

- Биопсия;
- Имунохистохимично изследване (CD20, CD79a, CD3, CD5, CD10, bcl2, bcl6, Ki-67, kappa/lambda);
- КТ;
- Костномозъчна биопсия при PC-DLBCL, Leg тип;
- Хепатитни маркери.

При определени случаи се извършва:

- костномозъчна биопсия при PCFCL, PCMZL;
- допълнителни хистохимични изследвания (cyclin D1);
- Флоуцитометрия на периферна кръв;
- PET-СТ.

Незадължителни изследвания:

- молекулярно-генетичен анализ PCR за пренареждане на гена за IgH;
- цитогенетика или FISH за t(14;18).

Лабораторни изследвания:

- ПКК с ДКК, биохимични изследвания, LDH;
- Количество имуноглобулини;
- Серологично изследване за B.burghdorferii при PCMZL.

Стадиране.**TNM стадираща система**

T1	Ограничено кожно засягане: T1a-единична лезия с дм под 5см T1b-единична лезия над 5см
T2	Регионално кожно засягане: множество лезии в 1 или 2 съседни области T2a-лезии ограничени в област с дм под 15см T2b-лезии ограничени в област с дм от 15 до 30см
T3	T2c-лезии ограничени в област с дм над 30см Генерализирано кожно засягане T3a-множество лезии в 2 несъседни области T3b-множество лезии в над 3 области
N0	Липса на клинично значими ЛВ
N1	1 област периферни ЛВ, дренираща областта на кожно засягане
N2	2 или повече области периферни ЛВ или области ЛВ, които не дренират областта на кожно засягане
N3	Ангажиране на централни ЛВ
M0	Липсва лезии освен кожните
M1	Наличие на извънкожно ангажиране

ЛЕЧЕНИЕ: PCMZL.**1. I линия терапия.**

- При солитарни лезии/лок. болест - локална лъчетерапия; ексцизия;
- При мултифокално засягане – наблюдение, локална лъчетерапия, chloramphenicol (монотерапия или комбинирана терапия, подходяща за вкл. НХЛ с ниска степен на малигненост), нови медикаменти.
- Антибиотик – само в случай на доказване на B. burgdorferii инфекция.

2. II линия – нови медикаменти и кл. проучвания.**3. Извънкожно засягане - виж лечение на съответния лимфом.****PCFCL****1. I линия терапия.**

- При солитарни лезии/лок. болест - локална лъчетерапия; ексцизия;
- При мултифокално засягане – наблюдение, локална лъчетерапия, нови медикаменти;

2. II линия терапия - нови медикаменти, химиотерапия (по изключение и при екстрадермално засягане).**3. Извънкожно засягане - виж лечение на съответния лимфом.**

PCLBCL, LT

1. I линия терапия.

- При солитарни лезии/лок.болест - R-CHOP +/- лъчетерапия IF;
- При мултифокално засягане – R-CHOP.

2. II линия терапия – лъчетерапия, нови медикаменти, кл. проучвания; виж лечение на рефректерен дифузен едроклетъчен В-клетъчен лимфом.

3. Извънкожно засягане - виж лечение на съответния лимфом.

Книгопис:

1. Senff NJ et al., European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas; Blood, 2008; 112, (5): 1600-1609.
2. Trautinger F. et al., EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome, European journal of cancer, 42 (2006) 1014 –1030.
3. Olsen E. et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC); Blood, 2007;110, (6): 1713-1722.
4. Kim Y. et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC); Blood. 2007;110 (2):479-484.
5. Willemze R et al., WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas; Blood. 2005;105 (10):3768-3785.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas v.I.2010
7. Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of evidence and grades of recommendation. <http://www.cebm.net/?o=1025>, 11.02.2010.

34. ПЕРИФЕРНИ Т-КЛЕТЪЧНИ ЛИМФОМИ (некожни)

Честота: 10% от НХЛ.

Класификация: WHO.

Диагноза.

Анамнез - В симптоми.

Клиничен преглед:

- Performance status.
- Изследване на периферните лимфни, черен дроб и слезка, кожен обрив или назофаринкс.

Задължителни изследвания за диагноза и стадиране:

- Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган с имунохистохимия.
- Тънкоигленната аспирационна бипсия не е достатъчна за диагнозата на периферния Т-кл. лимфом.

- Препоръчителен панел за имунохистохимия: CD45, CD3, CD10, BCL6, Ki-67, CD5, CD30, CD2, CD4, CD8, CD7, CD56, CD21, CD23, EBER, ALK.
- Повърхностни клетъчни маркери, анализирани чрез Флоуцитометрия карпа / lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20, CD30, CD4, CD8, CD7, CD2.
- Рентгенография на белия дроб - фас и профил.
- КАТ на гръден кош и корем, малък таз.
- Изследване на костния мозък.

При определени случаи се извършва:

- КАТ на шия.
- КАТ, ЯМР - ЦНС, лумбална пункция.
- Биопсия на кожата.
- PET scan.
- HIV.
- Цитогенетика или FISH.
- Молекулярно генетичен анализ.

Хематологични и биохимични изследвания:

- ПКК, ДКК, тромбоцити.
- Биохимичен анализ: показатели на чернодробната и бъбречна функция.
- LDH.
- Ехокардиограма – лечението включва режими с антрациклини и антрацендиони.
- Тест за бременност при жени в детеродна възраст /ако е планирана химиотерапия/.
- HIV, HTLV-1.
- β -2-microglobulin (category 2B).

Класификация по СЗО.

1. Периферен Т клетъчен лимфом (PTCL), NOS.
2. Ангиоимунобластен Т-клетъчен лимфом (AITL).
3. Анапластичен едроклетъчен лимфом (ALCL) ALK - позитивен и ALK - негативен
4. Ентеропатично асоциирани Т-клетъчни лимфоми (EATL).

Хистологични видове, които не се включват :

1. Кожни ALCL..
2. Всички останали Т-клетъчни лимфоми.
3. NK-Т клетъчни лимфоми.

Стадиране. Прилага се Ann Arbor стадиращата система.

Прогностични системи - прилагат се International prognostic index и Age-Adjusted International Prognostic Index* и модификацията **Prognostic Index for PTCL-U(PIT)**.

Prognostic Index for PTCL-U (PIT)

Показатели	Рисков индекс
1. Възраст ≤ 60 г.	група 1 0
2. Серумно ниво на LDH увеличено > 1 път над нормалното	група 2 1
3. Performans status 2-4	група 3 2
4. Костно мозъчна инфилтрация	група 4 3 или 4

ЛЕЧЕНИЕ.

I. Лечение на болни с локализирано заболяване – I и II КС.

1. Терапевтичната стратегия се базира на IPI - рисковите групи, наличието или не на Bulk disease и/или първичен екстранодален ангажимент.
2. При болни в I и II КС, с нисък IPI, без Bulk disease:
 - Предпочитани са клинични проучвания или полихимиотерапия – 4 -6 цикъла и локорегионална лъчетерапия - 30-40 Gy.
3. При болни в I и II КС с висок / висок интермедиерен IPI.
 - Предпочитани са клинични проучвания или ПХТ - 6-8 цикъла + / - лъчетерапия.
4. При ранно (междинно) рестадиране и очакван терапевтичен отговор се продължава с планирания обем терапия до постигане на пълна ремисия.
5. При незадоволителен терапевтичен отговор се преминава към терапевтичната тактика за резистентност.

II. Лечение на болни с генерализирано заболяване (III /IV КС).

1. Както при I и II КС с висок риск aaIPI.
2. След завършване на лечението – рестадиране. Ако PET–CT е позитивен – необходима е нова биопсия преди смяна на лечението.
3. При пълно повлияване /CR/.
 - Ако ALCL и ALK са позитивни – остават под наблюдение до поява на рецидив.
 - Ако ALCL и ALK са негативни, е удачно включване в клинични проучвания или преразглеждане опцията за високо дозова терапия със стволово клетъчна трансплантация или наблюдение.
4. При пълно или частично повлияване да се направи консолидация. При частичен, липса на отговор или прогресия – задължителна терапия както при рецидив.

III. Лечение на болни с резистентност, рецидиви и прогрес на заболяването.

1. При болни, подходящи за високодозови режими, се прилагат:
 - Клинични проучвания.
 - Втора линия терапия.
2. При подходящи болни, постигнали CR или PR:
 - автоложна стволовоклетъчна трансплантация $\pm$ RT;
 - клинични проучвания (вкл. с алогенна стволовоклетъчна трансплантация);
 - Кл. проучване.
3. При болни, неподходящи за високодозови режими:
 - включване в клинични проучвания;
 - индивидуално лечение;
 - палиативна лъчетерапия.

4. Без повлияване:

- включване в клинични проучвания;
- индивидуално химиотерапевтично и поддържащо симптоматично лечение;
- палиативна лъчетерапия;
- клинични проучвания.

РЕЖИМИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ.

Първа линия терапия:

- Клиничните проучвания са предпочитани.
- CHOP /cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, prednisone /.
- HyperCVAD /cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine dexamethasone/ алтерниращо с високи дози methotrexate и cytarabine.

Първа линия – консолидация.

- Всички пациенти, с изключение на тези с нисък риск /aaIPI/ подлежат на високо дозова терапия и ПСКТ/ALCL, ALK-positive е субтип с добра прогноза и не би трябвало да се нуждае от консолидативен трансплантат, ако е в ремисия.

Втора линия на терапия /кандидати за високодозова терапия с костномозъчна трансплантация /.

- Клиничните проучвания са предпочитани.
- DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine).
- ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide).
- MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide).
- ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin).
- Pralatrexate (категория 2 B).

Втора линия терапия /непоказани за високо дозова терапия с ПСКТ/.

- Клиничните проучвания са предпочитани.
- Alemtuzumab.
- Bortezomib.
- Ciclosporin AILT /да се употребява предпазливо/.
- Denileukin diftitox.
- Gemcitabine.
- Pralatrexate.
- Radiation therapy.

NK / T – cell lymphoma.

- Клинико-патологичната корелация е изискване за установяване на диагнозата.
- Спорна е оптималната първа линия на терапия.
- За локализираното представяне на назофаринкса :
 - 3 курса CHOP с последваща involved field радиотерапия.
 - SMILE (steroid [dexamethasone/ prednisolone], methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase and etoposide) с последваща involved-field радиотерапия.
 - Дозо-адаптирана терапия EPOCH – 3 курса с последваща involved-field радиотерапия.
- Оптималното лечение за авансирани NK/T клетъчни лимфоми не е установено. CHOP химиотерапията се асоциира с лош отговор.
- Други подобни агресивни режими са:

- L-asparaginase
 - SMILE (steroid [dexamethasone/prednisolone], methotrexate, iphosphamide, L-asparaginase and etoposide) с последваща involved- field радиотерапия.

Книгопис:

1. Advani R, Horvitz S, Zelenetz A, Horning SJ. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: treatment experience with cyclosporine. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 521-525.
2. Dang NH, Pro B, Hagemeister FB, et al. Phase II trial of denileukin diftitox for relapsed/refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2007; 136: 439-447.
3. Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2004; 103: 2920-2924.
4. Escalon MP, Liu NS, Yang Y, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2005; 103: 2091-2098.
5. O'Connor O, Pro B, Pinter-Brown L, et al. PROPEL: results of the pivotal, multicenter, phase II study of pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL). *ASCO Meeting Abstracts* 2009; 8561.
6. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol* 2004; 15: 1467-1475.
7. Talpur R, Apisarnthanarax N, Ward S, Duvic M. Treatment of refractory peripheral T-cell lymphoma with denileukin diftitox (ONTAK). *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 121-126.
8. Velasques WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with Cisplatin in combination with high-dose Cytarabine and dexamethasone (DHAP). *Blood* 1988; 71: 117-122.
9. Velasques WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP – an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4 follow-up study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1169-1176.
10. Yaemaguchi M, Suzuki R, Kwong YL, et al. Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. *Cancer Sci* 2008; 99: 1016-1020.
11. Yong W, Zheng W, Zhu J, et al. L-asparaginase in the treatment of refractory and relapsed extranodal NK/T cell lymphoma of nasal type. *Ann Hematol* 2009; 88: 647-652.
12. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE) – based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003; 14 [suppl 1]: i5-10.
13. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M. Gemcitabine Treatment in Pretreated Cutaneous T-Cell Lymphoma: Experience in 44 Patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2603 – 2606.
14. Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M, et al. Therapy with gemcitabine in pretreated peripheral T-cell lymphoma patients. *Ann Oncol* 1998; 9: 1351-1363.

35. БОЛЕСТИ НА НАТРУПВАНЕТО БОЛЕСТ НА ГОШЕ

Честота: панетнично рядко заболяване с популационна честота около 1 : 40000.

Класификация: WHO.

Диагноза.

Анамнеза с насоченост за: конституционално развитие, (трудно наддаване на тегло, забавен пубертет), неясна анемия, изолирана сплено(хепато)мегалия, хеморагична диатеза, костни поражения (спонтанни фрактури), лимфоаденомегалия, хронични белодробни оплаквания (немотивиран задух), неуточнени ЦНС-симптоматика и белези на рестриктивен тип сърдечна недостатъчност, промени в цвета на кожата, чести и протрахирано протичащи инфекции.

Клиничен преглед – изключително хетерогенна клинична симптоматика от много органи и системи, представени в три клинични форми:

- **тип 1** или неневропатична форма (най-честата форма);
- **тип 2** или остра неневропатична форма (много рядка и бързо прогресираща форма с ранна смъртност до 2 год. възраст);
- **тип 3** или хронична неневропатична форма (с честота 1:100 000 и с бавно прогресиращо неврологично засягане).
- Performans status.
- Насочено изследване за: конституция и хабитус, размери на черепа, белези за анемия, пигментация по кожата, спленохепатомегалия, лимфоаденомегалия, кожни хеморагии, ЦНС, белодробна и сърдечна симптоматика, абдоминални и костни болки.

Изследвания за диагностициране на заболяването и клиничната форма.

Специфични за заболяването:

- Ензимен анализ – **DBS (Dried blood spot)** тест в левкоцити, фибробласти, амниоцити, хорионни въси. Патогномонично за заболяването е ниската или неефективна активност на **киселата β -glucosidasa (glucocerebrosidase,GBA)** NB! - не се преработва glucocerebroside, който впоследствие се натрупва в макрофагите. При възрастни ензимната активност е 10-30% от нормата. Съществуват тежки форми (при деца) с ензимна активност под 10%.
- Биопсичен тъканен материал - **високо ниво на glucocerebroside**.
- Костномозъчна и чернодробна биопсия – **клетки на Гоше**.
- Високи нива на **chitotriosidase** (натоварените с липиди макрофаги продуцират хитотриозидаза в големи количества, като плазмените нива на ензима са значително повишени при симптоматични пациенти).
- Високи нива на **TRAP, общата кисела фосфатаза, angiotensin** - конвертиращия ензим.
- **Молекулярен анализ**, особено за тестване на носителство – известни са повече от 300 мутации. **Внимание:** генотипно/фенотипните корелации са слаби с някои изключения: напр. наличието на поне един N370S алел се свързва с болест на Гоше тип 1 и изключва неневропатично засягане, а хомозиготност за L444P обикновено е характерно за болест на Гоше тип 3.

Изследвания за органна дисфункция.

- ПКК, ДКК, серумно желязо, феритин, коагулограма.

- Серумен калций, електролити, азотни тела.
- Трансаминази, алкална фосфатаза, серумна холинестераза, билирубин, GGTP.
- Маркери за остеорезорбция - DPD, RANKL, NTX, денситометрия.

Образни изследвания.

- Рентген, КАТ, ЯМР, абдоминална ехография.
- Ехокардиография.
- Доплер ехография на порталната вена за наличие на варици.
- ЕЕГ.
- Невропсихометрия, очен статус.

Стратификация на риска/тежест на заболяването – клинични критерии:

- Симптоматично скелетно заболяване.
- Умерена до тежка остопения.
- Хронична костна/ставна болка.
- Костни кризи.
- Аvascularна некроза.
- Патологична фрактура.
- Ставно протезиране.
- Ясно нарушено качество на живот (QOL).
- Кардиопулмонално заболяване, вкл. пулмонална хипертония.
- Брой на тромбоцити $\leq 60,000 \text{ mm}^3$.
- Абнормални епизоди на кървене (напр. епистаксис).
- Симптоматична анемия или хемоглобин $\leq 8,0 \text{ g/dL}$.
- Трансфузионна зависимост.
- Значимо чернодробно ангажиране:
 - хепатомегалия $\geq 2,5$ пъти над нормата;
 - инфаркти;
 - портална хипертония;
 - хепатит.
- Значимо ангажиране на слезката:
 - спленомегалия, която е ≥ 15 пъти над нормата;
 - инфаркти.
- Значимо бъбречно заболяване с ХБН $\geq \text{I}$ ст.
- Всяко съпътстващо заболяване, което предизвиква влошаване на болестта.
- Моноклонални протеини в кръвта или урината.

Лечение: основна цел и принципи.

1. Златен стандарт в съвременното лечение на Гоше тип 1 и тип 3 е **ензимо-заместителната терапия (ЕЗТ)**, която превърна болестта на Гоше в хронично контролируемо заболяване без органични дисфункции и инвалидизиране на пациентите, при високо качество на живот, с пълна социална реадaptация и репродуктивна способност.
2. Лекарственият продукт Imiglucerase е аналог на човешкия ензим β -глюкоцереброзидаза, получен с рекомбинантна ДНК технология.
3. Лечението с Imiglucerase осигурява функционална глюкoцереброзидаза в дефицитните клетки и намалява безопасно и ефективно натрупването на глюкoцереброзид.

4. По своята същност лечението е патогенетично - продължително заместително при деца и възрастни с потвърдена форма на Гоше тип 1 и тип 3.
5. Вторият терапевтичен метод е **субстратно-редукционната терапия с Miglustat**. Показано е за перорално лечение на възрастни пациенти с лек до умерен тип 1 на болестта на Gaucher. Miglustat може да се използва **единствено и само за лечението на пациенти, при които ензим-заместващата терапия е неподходяща**.
6. Лечението чрез ЕЗТ е строго индивидуализирано, като дозите и честотата на приложение се адаптират с цел нормализиране на всички органни дисфункции, биохимични и образни отклонения.

Дозировка и ритъм на приложение на Imiglucerase: при Гоше тип 1:

- препоръчителната начална дозировка ЕЗТ при възрастни с повишен риск от усложнения на заболяването е **60 U/kg телесно тегло Imiglucerase веднъж на всеки 2 седмици**;
- възрастни с **нисък риск** могат да започнат лечение с **30-45 U/kg телесно тегло imiglucerase веднъж на всеки 2 седмици**;
- при **високо рисковите** възрастни пациенти с тежка форма на болестта минималната препоръчителна доза за **продължителна поддържаща терапия е 30 U/kg т.т. Imiglucerase на всеки 2 седмици**;
- дозата не трябва да се намалява през първите 6 месеца от лечението. Всяка промяна в дозировката трябва да бъде съобразена с клиничния, хематологичния и биохимичния отговор, както и с промените в образната диагностика.

Възрастни с болест на Гоше тип I: критерии за клинично класифициране *			
Тежест	Лека	Средна (поне един от следните, но не и тежки критерии)	Тежка (един или повече от следните критерии)
Терапия	Внимателно изчакване	30-45 U/kg т.т./2 седмици i.v.	60 U/kg т.т./2 седмици i.v.
Хемоглобин (g/l)	> 100	80 < 100	< 80
Тромбоцити (/mm ³)	> 100.000	50.000 - 100.000	< 50.000
Размер на черния дроб (ПН**) волуметричен МРТ или КТ	< 1.25	1.25 - 2.5	> 2.5
Размер на слезката (ПН**) волуметричен МРТ или КТ	< 5	5 - 15	> 15
Ангажиране на ЦНС	липсва	липсва	налично
Костно засягане • МРТ (за предпочитане)	• Нормален/леко намален сигнален интензитет на T1/T2 МРТ	• Тежко намален сигнален интензитет на T1/T2 МРТ	• Костни кризи**
	Деформитет на	Асимптоматични	• Аваскуларна

- Рентгенография - DEXA	Ерленмайер	зони на аваскуларна некроза	некроза - Патологични фрактури - Хронична костна/ставна болка* - Ставни протези
	Лека остеопения (BMD : Z-score не по-малко от -1,5 SD)	Умерена остеопения (BMD : Z-score - 1,5 до -2,5 SD)	Тежка остеопения (BMD : Z-score по-малко от -2,5 SD)
Белодробно засягане - ЕКГ - Doppler ехокардиограма (right ventricular systolic pressure) - Рентгенография на гръден кош	Липса	липса	Данни за клинично значимо и/или прогресивно белодробно засягане вкл. хепатопулмонален синдром белодробна хипертония
Хитотриозидаза	<15.000	>15.000	
	или <7.500 при хитомутация)	или >7.500 при хитомутация)	

- **ПН, в пъти над нормата

Възрастни с болест на Гоше тип I - препоръки за лечение с ЕЗТ с imiglucerase (U/kg т.т.)	
Тежка форма /според по-горната таблица/	
<u>Възможни промени в дозата</u>	<u>Състояния</u>
Инкрементно повишаване на дозата с 30 U/kg т.т. на всеки 2 седмици	- Липсва подобрене след ЕЗТ за 6 месеца за не-костното засягане - Не достатъчно подобрене на костно-мозъчните мастни фракции след ЕЗТ за 12 месеца. - Липсва намаление на хитотриозидазата или то е по-малко от 15% след ЕЗТ за 12 месеца.
Инкрементно намаляване на дозата с 30 U/kg т.т. на всеки 2 седмици	- Преценка след 6 и 12 месеца при пациенти без тежки костни проблеми и със значително подобрене на хематологичните параметри и хепатоспленомегалията /КТ и МРТ/ - При тежки костни усложнения, след 5 год. или по-късно, ако диагностичното изобразяване е изключило по-нататъшни костни

	усложнения или наличие на значително костно засягане
<u>Бисфосфонати</u> и.в. при тежки костни усложнения	• Прибавянето на бисфосфонати се препоръчва след ЕЗТ за 1 год.
Умерена форма	
Индукция: 30-45 U/kg т.т. на всеки 2 седмици	
<u>Възможни промени в дозата</u>	<u>Състояния</u>
Инкрементно повишаване на дозата с 30 U/kg т.т. на всеки 2 седмици	- Липсва подобрене след ЕЗТ за 6 месеца за не-костното засягане - Не достатъчно подобрене на костно-мозъчните мастни фракции след ЕЗТ за 12 месеца
Инкрементно намаляване на дозата с 15 U/kg т.т. на всеки 2 седмици	- След 12 месеца при пациенти без тежки костни проблеми и със значително подобрене на хематологичните параметри и хепатоспленомегалията - След 5 год. при пациенти с умерено костно засягане
Лека форма	
<u>Без ЕЗТ, но внимателно мониториране</u>	

Дозировка и ритъм на приложение при Гоше тип III

- Препоръчителната начална доза е 120 U/kg т.т. imiglucerase на всеки 2 седмици, като интравенозна инфузия.
- Ако има съмнение във влошаване на неврологичните прояви, може да бъде обсъдена костно-мозъчна трансплантация.

Симптоматично спомагателно лечение – разнообразно и в зависимост от органната дисфункция: гастро-, хепато-, невро-, кардиопротективни, бисфосфонати, кръв и кръвни биопродукти.

Проследяване.

	Пациенти без ЕЗТ*		Пациенти на ЕЗТ*			
			Терапевтични цели недостигнати		Терапевтични цели – достигнати	При промяна на дозата или значително клинично влошаване
	на всеки 12 мес.	на всеки 12 -24 мес.	на всеки 3 мес.	на всеки 12 мес.	на всеки 12 -24 мес.	
Кръвни тестове						
хемоглобин	X		X		X	X
тромбоцити	X		X		X	X
хитотриозидаза	X		X		X	X
Висцерални						
размер на слезка		X		X	X	X
размер на ч. дроб		X		X	X	X
Скелетни						

ЯМР		X			X	X
DEXA		X			X	X
Рентген				X	X	X
Изследване на бял дроб	На всеки 12-24 мес. само при пациенти с предходно засягане на белодробна функция					

Фертилитет, бременност и кърмене

1. При бременни с болест на Гоше и при тези, които планират да забременеят, се изисква оценка на ползата и риска от лечението при всяка бременност.
2. При пациентките с болест на Гоше, които забременеят, може да се наблюдава период на повишена активност на заболяването по време на бременността и послеродовия период. Това включва повишен риск от скелетни прояви, влошаване на цитопенията, хеморагии и повишена необходимост от трансфузии.
3. Нелекувани жени трябва да имат предвид започване на лечение с imiglucerase, преди да заченат, за да се постигне оптимално здравословно състояние.
4. При жени, които приемат Imiglucerase, трябва да се обмисли продължаване на лечението по време на бременността, както и да се оцени необходимостта от оптимизиране на дозовия режим съобразно индивидуалните нужди.
5. Внимателното проследяване на бременността и клиничните прояви на болестта на Гоше е необходимо за индивидуално определяне на дозата според терапевтичното повлияване и нуждите на пациента.

Ефект от лечението във времето

Хематологичен отговор

Време

- Увеличаване на Hb ≥ 12.0 g/dL (7.4 mmol/l) при мъже и ≥ 11.0 g/dL (6.8 mmol/l) при жени и деца 1–2 г.
- **Пациенти с интактна слезка:**
- При тежка тромбоцитопения увеличаване броя на тромбоцитите до ниво, достатъчно за предотвратяване на кървене, обикновено $\geq 30 \times 10^9/L$ 1 г.
- При умерена изходна тромбоцитопения увеличаване броя 1.5 - 2 пъти 1 г.
- **Спленектомирани пациенти:**
- Нормализиране броя на тромбоцитите 1 г.

Органомегалия

- Намаляване обема на черния дроб
- между 20% - 30% 1-2 г.
- между 30% - 40% 2-5 г.
- Намаляване обема на слезката

-	между 30% - 50%	1
г.		
-	между 50% - 60%	2–5
г.		

Скелетни увреди

•	Намаляване или изчезване на костна/ставна болка.	1–2
г.		
•	Предотвратяване на костни кризи.	1–2
г.		
•	Предотвратяване остеонекроза и колапс на субхондриална става.	1–2
г.		
•	Постигане на нормална или идеална пикова костна маса (при деца).	2
г.		
•	Увеличаване на кортикалната и трабекуларна костна минерална плътност (при възрастни според възрастта).	3–5
г.		

Други

- Предотвратяване на кардио-пулмонално засягане, чрез навременно започване на лечение с ЕЗТ и избягване на спленектомия. 1 год.
- Предотвратяване рязкото влошаване на кардио-пулмонарно засягане и внезапна смърт.
- Обратимост на хепато-пулмонарен синдром и зависимост от кислород.
- Превенция на белодробна хипертония.
- Подобряване на функционалните здравни параметри и качество на живот.
- Намаляване активността на плазмената хитотриозидаза с $> 15\%$.

Книгопис:

1. Gaucher's Disease Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring, The Belgian Working Group on Gaucher disease, June 2004.
2. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study, Clin Genet 2008; 73: 430–440.
3. Beutler and Grabowski (2001) Gaucher disease. In : The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York : Mc Graw-Hill, 3635-3668.
4. Enzyme replasement therapy and m.onitoring for children with type I Gaucher disease Consensus recomendations Charow et al., The Journal of Pediatrics January 2004.
5. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease, Genetics in Medicine, Feb 2005, Andersson et al, Vol. 7 No. 2.
9. Weinreb et al (2002) Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type I Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment : a report from the Gaucher Registry. Am J Med 113:112-119.

10. Maas et al. Quantification of skeletal involvement in adults with type I Gaucher disease: fat fraction measured by Dixon quantitative chemical shift imaging (Dixon QCSI) is a valid parameter. Am J Radiol 2002; 179:961-965.
11. Summary of Product Characteristics Cerezyme (2010).
12. The Advisory Council to the European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD) (2003). The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (Miglustat) in the management of the type I (non-neuronopathic) Gaucher disease : A position statement. J. Inher. Metab. Dis. 26 (2003) 513-526.
13. Baldellou et al (2004). Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease : recommendations for treatment and monitoring. Eur. J. Pediatr. 2004 Feb; 163 (2):67-75.
14. Vellodi et al (2001). Management of neuronopathic Gaucher disease : A Europea consensus. J. Inherit. Metab. Dis. 24 (2001) 319-327.
15. Guidelines on the use of miglustat for treating patients with type I Gaucher disease, Weinreb N et al. (2005) AmJurn of Hematology 80.

36. СПЕШНИ СЪСТОЯНИЯ В КЛИНИЧНАТА ХЕМАТОЛОГИЯ

Хемолита, поради несъвместимо кръвопреливане

Честота: Приблизително 1 на 25 000 трансфузии.

Диагноза:

1. **Клинична картина:** Начало - минути след започване на кръвопреливането. Симптоми – втрисане, повишаване на температурата, главоболие, повишена възбудимост, диспнея, стягане в гърдите (коронароспазм), болки в гръдния кош и/или корема, гадене, повръщане, диария, хипотония, шок, ДИК-синдром.

2. **Изследвания:**

А. Хематологични тестове:

- Визуална оценка на серума (пурпурен цвят - бактериално замърсяване; червен или розов цвят - хемолита; жълт цвят - билирубин).
- Намазка от венозна кръв: шизоцити, сфероцити.
- Хемоглобин - не се наблюдава повишение след трансфузията.
- Свободен хемоглобин - най-висока концентрация между 3 и 6 час, изчистване след 18 час.
- Тромбоцити.

Б. Биохимични показатели серум /урина:

- Хаптоглобин - бързо понижение.
- Тотален билирубин, индиректен и директен билирубин.
- Креатинин.
- Серумен калий.
- Хемоглобин (когато серумният хемоглобин е над 0.25 g/l).
- Хемосидерин (когато серумният хемоглобин е над 0.50 g/l).

В. Хемостазата: ПВ, ККВ, фибриноген, ФДП.

Г. Изследване в трансфузионния център:

- Типизиране и скриниране на кръвта.
- Директен и индиректен антиглобулинов тест.

Лечение:

1. Прекратяване на трансфузията.
2. Вливане на водно-солеви и глюкозни разтвори (в съотношение 1:1) в количества около 3000 ml за поддържане на часова диуреза от 100 ml/h. Ако след вливането на 1000 ml. солеви разтвори диурезата е недостатъчна, вливането на течности трябва да се ограничи.
3. Алкализация -100-300 ml Na Bicarbonici 5.0%.
4. Furanthril - 80-120 mg (евентуално Mannitol 20%, 100 ml/m² за 30-60 мин., след което 30 ml/m²/h за 12 часа).
5. При шоково състояние: Dopamin - 1-5 µg/kg/min, подаване на кислород 4-6 l/min с лицева маска.
6. При голяма несъвместимост и тежки клинични прояви - ексангино трансфузия и заместване със съвместима кръв.
7. При ДИК-синдром: Heparin – 5000 IU натоварваща доза и 1500 IU/h в продължение на 6-24 часа. При наличие на рискови фактори се аплицира половината на дозата. Заместителна терапия с кръвни компоненти.
8. Документална проверка и сверяване на данните на пациента и данните на кръвният продукт. Съобщаване за инцидента в РЦТХ, вземане на две проби от пациента (с и без антикоагулант) и изпращане на пробите, заедно със сака от прелетия кръвен продукт в имунохематологична лаборатория.

Анафилактични посттрансфузионни реакции

Честота: 0.002% до 0.005% от проведените трансфузии.

Диагноза:

1. **Клинична картина:** Симптоми - гадене, повръщане, коремни спазми, диария, втрисане без повишаване на температурата, генерализирано зачервяване на кожата, уртикария, диспнея, стридор, транзиторна хипертензия, последвана от хипотония до шоково състояние. Характерно за този тип реакция са тежко изявените стомашно-чревни прояви и шоково състояние при липса на повишаване на температурата.
2. **Изследвания:** Имунологични тестове:
 - Серумна концентрация на IgA.
 - Доказване на клас-специфични анти-IgA-антитела.

ЛЕЧЕНИЕ:

1. Прекратяване на трансфузията.
2. Поставяне в положение Тренделенбург.
3. Подаване на кислород 4-6 l/min с лицева маска.
4. Прилагане на Adrenaline в доза 0.3-0.5 mg (0.3-0.5 ml от разтвор с концентрация 1:1000) субкутанно. Дозата може да се повтаря през 20-30 мин. до три пъти. Алтернативно може да се направи интравенозно 0.5 mg (5 ml разтвор с концентрация 1:10000), като тази доза се повтаря през 5-10 мин. при резистентна хипотензия.
5. Ако след приложението на Adrenaline хипотонията не се повлиява, се прилага Dopamin -2.5-10 µg/kg/min, с постепенно увеличаване до 15-20 µg/kg/min. При болни приемащи бета-блокери - Glucagon, 1-5 mg. за една минута, след което се продължава с инфузия 1-5 mg/h.
6. Вливания на водно-солеви и глюкозни разтвори, 1.5-2l, на максимално бърза капка.

7. Приложение на антихистамини: H₁-блокери (Allergosan – на 6 часа по 1 amp. i.m. или бавно венозно; Fenistil – по 1 amp. на 8 часа, бавно i.v.); H₂-блокери (Ranitidine-3x1 amp. i.v.; Quamatel-2x1 amp. i.v.).
8. Кортикостероиди - i.v.- 1-2 mg/kg., на всеки 4-6 часа.
9. При болни с неповлиян бронхоспазм - инхалаторни бета 2 агонисти (Ventolin) - по две инхалации през 20 мин. до общо 8 инхалации в границите на първия час и по 2 инхалации на всеки следващ час.

НЕКАРДИОГЕНЕН ОСТЪР БЕЛОДРОБЕН ОТОК (Transfusion-Related Acute Lung Injury - TRALI)

Честота: Среща се при 0.014% до 0.08% от трансфузираните алогенни кръвни продукти.

Диагноза:

1. **Клинична картина:** Проявява се като остър респираторен дисстрес синдром, започващ в период от 6 часа след проведената трансфузия (тахидиспнея, цианоза, болки в гърдите, непродуктивна кашлица, двустранен белодробен оток, понякога придружени от фебрилитет, втрисане и хипотония). Да се изключи хиперволемия.

2. **Изследвания:**

- Рентгенография (КАТ) на бял дроб.
- Кръвно-газов анализ – тежка хипоксемия.
- ЕКГ, при необходимост мониториране на сърдечната дейност и артериалното налягане.
- Доказване на анти-левкоцитни антитела в плазмата на прелетия кръвен продукт.

ЛЕЧЕНИЕ:

- При поява по време на трансфузия тя се прекратява.
- Адекватна кислородна терапия – от подаване на кислород с лицева маска до интубация и апаратна вентилация.
- При хипотония - вазопресорни агенти (Dopamin), в указаните по-горе дози и под контрол на артериалното налягане и следене на диурезата.
- Кортикостероиди - с недоказан ефект.
- Дискутира се прилагането на сърфактант, Простагландин E₁, Анти-TNF анти-тела.

Въздушна емболия

Диагноза: клинична остро настъпила болка в гръдния кош, цианоза, кашлица, диспнея, аритмия, хипотония до шок.

ЛЕЧЕНИЕ:

- Поставяне на пациента в положение Тренделенбург и в ляво странично положение.
- Пункция на дясната камера и аспирация на въздуха с трансторакална игла, на нивото на II-III междуребрите, парастернално.

Масивна хемотрансфузия

Показания: кръвопреливане, възстановяващо над 50% от кръвния обем на пациента в рамките на 12 до 24 часа.

Клиничен преглед: витални показатели, температура

Задължителни изследвания:

1. Хематологични тестове: пълна кръвна картина с диференциално броене.
2. Биохимични показатели: АСАТ, АЛАТ, ГГТП, АФ, тотален протеин, албумин, урея, креатинин, пикочна киселина.
3. Изследване на Хемостазата: мониториране на ККВ, ПВ, фибриноген, тромбоцити.
4. Йонограма: мониториране на натрий, калий, йонизиран калций, фосфор.
5. Кръвно-газов анализ.
6. Други изследвания: ЕКГ.

ЛЕЧЕНИЕ:

1. Еритроцитна маса за възстановяване тъканната оксигенация, до възстановяване на $Hct=0.20$ при пациенти без сърдечно-съдови заболявания и $Hct=0.25$ при пациенти с ИБС. Всяка еритроцитна единица от 300 ml съдържа 200 ml RBC и би трябвало да доведе до покачване на Ht с 0,03.
2. При ПВ и ККВ 1,5 пъти над горна граница на нормата е необходима заместваща терапия 5-15 ml/kg или с 2 единици прясно замразена плазма/дневно.
3. При тромбоцитен брой <50 G/l е необходима заместваща терапия с тромбоцитен концентрат, еквивалентен на 6 единици тромбоцитна маса.
4. Необходимо е затопяне на кръвта при преливане на повече от 3 еритроцитни единици до телесна температура по време на инфузията.
5. Лечение на хипокалциемията с 10% Calcium gluconate 10 до 20 ml i.v. на всеки 500 ml инфузирана кръв.
6. За минимизиране на риска от хиперкалиемия е необходимо да се трансфузира при възможност кръв до петия ден след кръвовземането или да се използват промити еритроцити.

Книгопис:

1. Hillyer C., Silberstein E., Roback D., Anderson K. Blood banking and transfusion medicine, Churchill Livingstone, Second Edition 2007; 668-727.
2. Лисичков Т. и кол. Трансфузинна терапия, Софи-Р 2001; 297-344.
3. Mazza, Joseph J. Manual of Clinical Hematology, Lippincott Williams & Wilkins, 3rd Edition 2002, Chapter 17.
4. Silliman CC. Transfusion-related acute lung injury. Transfus Med Rev 1999; 13: 177-186.
5. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. Crit Care Med 2005.
6. Robillard P, Itaj NK, Corriveau P. ABO incompatible transfusions, acute and delayed hemolytic transfusion reactions in the Quebec hemovigilance system-year 2000. Transfusion 2002;42:(Suppl): 25S.
7. Carson JL, Hill S, Carless P, et al. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. Transfus Med Rev 2002; 16:187.
8. Mollison PL. Blood Transfusion in Clinical Medicine, 11 th ed. Oxford, Blackwell Scientific, 2005, 455-488.
9. Michael F. Murphy, Derwood H. Pamphilon, Practical Transfusion Medicine, Wiley-Blackwell 2009, 63-167.
10. Marcela Contreras, "ABC of Transfusion", Wiley-Blackwell 2009, 61-68.
11. Hillyer C., Shaz B., Zimring J., Abshire T., Transfusion Medicine and Hemostasis: Clinical and Laboratory Aspects, Academic Press 2009, 303-345.

ХИПЕРЛЕВКОЦИТОЗА И ЛЕВКОСТАЗА

Честота: 5-13% при AML и 10-30% при ALL с бласти над $100 \times 10^9/l$, но следва да се има предвид и при стойности между $50-100 \times 10^9/l$. При CML симптомите на левкостазата се проявяват между $300-500 \times 10^9/l$ левкоцити, докато при CLL дори и повисоките нива се толерират без прояви на левкостазата.

Диагноза:

1. Левкоцитоза над $100 \times 10^9/l$.

2. Клинична картина:

- Пулмологични симптоми (от диспнея при усилие до тежък респираторен дистрес синдром).
- Неврологични симптоми (от леко главоболие и дезориентация до сомнолентност, сопор и кома).
- Бъбречни и урологични симптоми (хиперурикемия, бъбречна недостатъчност, приапизъм).
- Кардиоваскуларни симптоми (миокарден инфаркт, тромбоза на бъбречните вени, ретинални хеморагии).

3. Необходими изследвания

- Пълна кръвна картина с диференциална кръвна картина.
- Биохимични тестове: АСАТ, АЛАТ, ГГТП, АФ, ЛДХ, общ белтък, албумин, креатинин, урея, пикочна киселина, кръвна захар, общ билирубин.
- Рентгенография (КАТ) на гръден кош и бял дроб.
- Кръвно-газов анализ.
- ЕКГ, при необходимост мониториране на сърдечната дейност.

ЛЕЧЕНИЕ:

1. Превантивни мерки:

- Хидратация - 4 литра водно-солеви и глюкозни разтвори дневно.
- Алкализация на урината.
- Превенция на тумор-лизис синдрома с Allopurinol, орално в доза 600 mg/d.
- При хиперлевкоцитоза да се избягва кръвопреливане, освен ако хемоглобинът на пациента не е под 70-80 g/l.
- Корекция на тромбоцитопенията

2. Редукция на повишения левкоцитен брой

- Нидрохускарбамид - в доза $50-100 \mu g/kg/d$ може да редуцира левкоцитния брой с около 50% за 24-48 h.
- Химиотерапия.
- Левкофереза.

3. Краниална лъчетерапия - за контрол на неврологичната симптоматика, особено при пациенти с ALL.

Книгопис:

1. Stucki A, Rivier AS, Gikic M, Monai N, Schapira M, Spertini O. Endothelial cell activation by myeloblasts: molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination. Blood 2001; 97:2121-2129.
2. Thiebaut A, Thomas X, Belhabri A, Anglaret B, Archimbaud E. Impact of pre-induction therapy leukapheresis on treatment outcome in adult acute myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis. Ann Hematol 2000; 79:501-506.
3. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation, and management. Leuk Lymphoma 2000; 39:1-18.

4. van Buchem MA, te Velde J, Willemze R, Spaander PJ. Leucostasis, an underestimated cause of death in leukaemia. Blood 1988; 56:39–44.
5. Hillyer C., Silberstein E., Roback D., Anderson K. Blood banking and transfusion medicine, Churchill Livingstone, Second Edition 2007; 766-768.

СЕПТИЧЕН ШОК

Диагноза:

Анамнеза, Клиничен преглед

Задължителни изследвания:

1. Хематологични тестове: пълна кръвна картина с диференциално броене.
2. Биохимични показатели: АСАТ, АЛАТ, ГГТП, АФ, общ билирубин, тотален протеин, албумин, урея, креатинин, ЛДХ, глюкоза.
3. Изследване на Хемостазата: ПВ, ККВ, фибриноген, ФДП.
4. Йонограма.
5. Кръвно-газов анализ.
6. Микробиологично изследване за Gr (+), Gr (-) бактерии и фунги – урина, фецес, хранка, кръв (три сета хемокултури, при липса на отговор да се повторят на 48-72 час), цереброспинална течност (при съмнение за ангажиране на ЦНС). Оцветяване по Грам.
7. Образна диагностика - рентгенография на гръден кош, при негативен резултат - КАТ. При съмнение за интраабдоминален сепсис - ехография на коремни органи или КАТ.
8. Мониториране на циркулация, дишане и диуреза.

ЛЕЧЕНИЕ:

1. **Емпирична антибиотична терапия** до получаване на резултатите от микробиологичното изследване: цефалоспорины III или IV генерация или карбапенем, плюс гликопептиди (Vancomycin или Teicoplanin в случай на бъбречно увреждане), плюс Amphotericin B liposomal.
2. Допълнително покритие за пациенти със специфичен риск:
 - Пациенти съсектнн за пневмония причинена от *Pneumocystis carinii*-Trimethoprim sulfmethoxazol.
 - Срещу анаеробни микроорганизми (при пациенти с абдоминален абсцес): Metronidazole, Clindamicyn.
 - Аминогликозиди (Tobramycin или Amikacin) при пациенти с неутропения, или за съсектнн с *Pseudomonas aeruginosa* или сепсис причинен от Gram (-) микроорганизми.
 - При трансплантирани пациенти с интерстициална пневмония, или лекувани продължително време с кортикостероиди, се добавя Ganciclovir.
3. **При получаване на резултатите** от микробиологичното изследване, антибиотичното лечение продължава според антибиограмата. Продължителност на антибиотичното лечение минимум 7-10 дни.
4. **Хемодинамика:** Оптимизиране на условията за сърдечната функция, кръвно налягане и кислородна доставка: централно венозно налягане (ЦВН)- 8 до 12 cm H₂O, средно артериално ≥ 65 mmHg, кислородна сатурация 90%.
 - колоидни разтвори (5% Human Albumin) и водно-солеви до коригиране на хипотонията;
 - кръвопреливане при стойности на Нв 70-90 g/l, с цел подобряване на кислородната доставка;

- вазопресори и инотропни агенти;
 - При невъзможност за коригиране на артериалното налягане и осигуряване на адекватна органна перфузия: Noradrenalin: 1 - 30 $\mu\text{g/kg/min}$; Dopdmin 2 - 28 $\mu\text{g/kg/min}$.
5. **О₂ - терапия** – за поддържане на кислородна сатурация 90% с назална канюла или лицева маска. При пациенти с ARDS да се избягва използването на неинвазивна позитивна вентилация. При показания пациента се настанява в реанимационно отделение и се преценява необходимостта от ендотрахеална интубация и механична вентилация.
 6. **Имунологична терапия:** Кортикостероиди са показани при рефрактерен септичен шок в ниски дози (200-300 mg Hydrocortisone i.v. на всеки 6 часа) плюс 50 μg Fludrocortisone p.o. за 7 дни.
 7. **Гранулоцитен колони-стимулиращ фактор** x 5 mg/kg s.c. при пациенти с неутропения, до възстановяване на неутрофилния брой.
 8. **Профилактика на дълбоките венозни тромбози** - при пациенти, при които не съществуват контраиндикации за прилагане на хепарин (тромбоцитопения, остра коагулопатия, активно кървене, интрацеребрална хеморагия, използване на други антикоагуланти), се прилага нискомолекулярен хепарин.
 9. **Парентерално хранене.**
 10. **Профилактика на стрес улкус** с инхибитори на протонната помпа.
 11. **Тромбоцитен концентрат:** при тромбоцитен брой от 5 до 30 x 10⁹/l. Тромбоцитният брой трябва да бъде над 50 x 10⁹/l, ако са необходими оперативна намеса или инвазивни процедури.

Книгопис:

1. Paris A., Kosmidis et al. European Society for medical oncology (2005). Handbook of oncological emergencies. Septic shock., 29-36.
2. Charles R.J.Singer, et al. Oxford handbook of clinical hematology (2004). Septic shock/ neutropenic fever., 500-501.

ХИПЕРКАЛЦИЕМИЯ

Диагноза:

Задължителни изследвания:

1. Биохимични показатели: урея, креатинин, общ белтък, албумин, йонограма - Na, K, йонизиран Ca, фосфати;
2. Образни изследвания: ЕКГ- 12 отвеждания, рентгенография на бял дроб.

Терапевтичен алгоритъм:

Започване на терапията **по спешност** при нива на серумния калций **над 3.0 mmol/l**.

- Преустановява се приема на медикаменти, влошаващи бъбречната филтрация - НПВС, тиазидни диуретици.
- Адекватна хидратация с водно-солеви разтвори: 200-500 ml/h до общо 4-6 l/24h, съобразно с бъбречната и сърдечносъдовата функция.
- 20-40 mg Furanthril след проведена рехидратация.
- При наличие на ХБН III, IVст - обсъждане на диализа.

Първа линия на терапия:

Бифосфонати:

- **Pamidronic acide (Pamidronic acid)** – при умерена хиперкалциемия х 60 mg i.v. в продължение на 4 часа, при тежка хиперкалциемия х 90 mg i.v. в продължение на 24 часа.

<u>Ниво на Ca^{2+} (mmol/l)</u>	<u>Pamidronic acide (mg)</u>
2.65- 3.0	15-30
3.0–3.5	30-60
3.5–4.0	60-90
>4.0	90

- **Zoledronic acid (Zolenronic acid)** - 4 mg i.v. за 15min еднократно след предварителна хидратация преди инфузията; може да бъде повторена инфузията след 7 дни при липса на отговор.

Втора линия на терапия:

- **Глюкокортикоиди:** Prednisone х 60mg/d, p.o., 7- 10 дни.
- **Mithramycin** х 25µg/kg i.v.
- **Calcitonin** х 4-8 IU/kg s.c.

Книгопис:

1. Andrew F. Stewart .Hypercalcemia Associated with Cancer. New England journal of medicine, 2007, 352, 373-379.
2. Charles R.J.Singer, et al. Oxford handbook of clinical hematology (2004). Hypercalcemia., 508-509.
3. European Society for medical oncology (2005). Handbook of oncological emergencies. Hypercalcemia.

ХИПЕРВИСКОЗЕН СИНДРОМ

Честота: в ~15% от болните с Макроглобулинемия на Waldenström, по-рядко при Миелома мултиплекс (IgG₃, IgA), Левкемии, Полицитемия вера, Есенциална тромбоцитемия, МДС.

Диагноза:

Анамнеза: нарушения в зрението, диплопия, главоболие, световъртеж, нарушено съзнание, намаление на слуха, слабост, умора, и анорексия.

Клиничен преглед:

1. Хеморагии - гингиворагия, епистаксис, кървене от гастро-интестинален тракт, кръвоизливи в ретина.
2. Неврологични усложнения - синкопи, атаксия, сомнолентност, деменция ступор, кома, парези, демиелинизираща периферна полиневропатия (Bing-Neel syndrome), Jackson-ови или генерализирани припадъци, интрацеребрални хеморагии, хорей.
3. Декомпенсирана сърдечна недостатъчност при възрастни пациенти.
4. Дерматологични усложнения: синдром на Raynaud, livedo reticularis, пурпура, spider nevus-like лезии, инфаркти на дисталните фаланги до развитието на периферна гангрена.

Задължителни изследвания:

1. Хематологични тестове: пълна кръвна картина с диференциално броене, СУЕ, преценка за монетни стълбове.

2. Биохимични показатели: тотален протеин, албумин, протеинограма, преценка на глобиновата разлика ($TP - albumin \geq 40$), урея, креатинин, пикочна киселина.
3. Хемостаза: ККВ, ПВ, фибриноген, тромбоцити.
4. Йонограма: натрий, калий, йонизиран калций, фосфор.
5. Кръвно-газов анализ.

Незадължителни изследвания:

- определяне на плазмения вискозитет (норма 1.4-1.8 centipoises);
- насочени микробиологични изследвания при съмнение за инфекция;
- рентгенография на бял дроб;
- компютърна томография на главен мозък;

ЛЕЧЕНИЕ:

А. Хипервискозен синдром в следствие от повишен левкоцитен брой.

1. Левкофереза - основен лечебен метод. До началото на апаратна левкофереза с клетъчен сепаратор в условията на спешност: ексангвинотрасфузия на 500 мл. кръв и заместване с Ер. концентрат при стойности на хемоглобина под 70 g/l, а при над 70 g/l – с водно-солеви разтвори.
2. Стартиране на протокол за профилактика на тумор-лизис синдром.
3. Започване на химиотерапия след постигане на добра диуреза, $pH > 8.0$ и след започване на терапия с Allopurinol.
4. Продължаване на левкоферезите ежедневно до преодоляване на симптомите на хипервискозитет или до левкоцитен брой под $50 \times 10^9/l$.
5. Лечение на усложненията (хеморагии, декомпенсирала сърдечна недостатъчност и метаболитните нарушения) по съответните терапевтични стандарти.

Б. Хипервискозен синдром в следствие от повишен плазмен обем при диспротеинемии.

1. **Плазмафереза** - основен лечебен метод. До началото и в условията на спешност: ексангвинотрасфузия на 500 мл. кръв и заместване с Ер. концентрат при стойности на хемоглобина под 70 g/l, а при над 70 g/l – с водно-солеви разтвори. Общо е необходима афереза на 2-4l плазма на 1-2 седмици.
2. **Химиотерапия** – етиологично лечение на основното заболяване.
3. **Хидратация** – в адекватна индивидуална доза.
4. **Лечение на усложненията** (хеморагии, декомпенсирала сърдечна недостатъчност и метаболитните нарушения) по съответните терапевтични стандарти.

Книгопис:

1. Bladé J, Rosiñol L. Complications of multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am. Dec 2007;21(6):1231-46, xi.
2. Bloch KJ, Maki DG. Hyperviscosity syndromes associated with immunoglobulin abnormalities. Semin Hematol. Apr 1973;10(2):113-24.
3. Blum W, Porcu P. Therapeutic apheresis in hyperleukocytosis and hyperviscosity syndrome. Semin Thromb Hemost. Jun 2007;33(4):350-4.
4. D'Alessio T, Kupas DF. Altered mental status in a 57-year-old woman with multiple myeloma. Top Emerg Med. 1996;18(2):72-8.
5. Fahey JL, Barth WF, Solomon A. Serum hyperviscosity syndrome. JAMA. May 10 1965;192:464-7.
6. Higdon ML, Higdon JA. Treatment of oncologic emergencies. Am Fam Physician. Dec 1 2006;74(11):1873-80.
7. Hoffman R, et al. Therapy. In: Meloni D, Cox KJ, eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, Churchill, Livingstone; 2005.

8. Hussein M. Multiple myeloma: an overview of diagnosis and management. Cleve Clin J Med. Jul-Aug 1994;61(4):285-98.
9. Kwaan HC, Bongu A. The hyperviscosity syndromes. Semin Thromb Hemost. 1999;25(2):199-208.
10. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. Mayo Clin Proc. Jan 1975;50(1):29-40.
11. Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. Semin Thromb Hemost. Oct 2003;29(5):467-71.
12. Ovadia S, Lysy L, Floru S. Emergency plasmapheresis for unstable angina in a patient with hyperviscosity syndrome. Am J Emerg Med. Oct 2005;23(6):811-2.
13. Rogers R. Emergencies in Hematology and Oncology - Subtle and Atypical presentations, pearls and pitfalls. EMedHome.com [web site].
14. Rosen P, et al. Marx: Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 5th ed. Mosby Inc; 2002.
15. Zarkovic M, Kwaan HC. Correction of hyperviscosity by apheresis. Semin Thromb Hemost. Oct 2003;29(5):535-42.

ТУМОР ЛИЗИС СИНДРОМ (ТЛС)

Честота: неизвестна.

Диагноза:

Анамнез: умора, слабост, неразположение, гадене, повръщане, анорексия, метален вкус, хълцане, нервно-мускулни раздразнителност, трудно съсредоточаване, сърбеж, парестезии, схващане на езика, мускулни потрепвания.

Клиничен преглед.

Задължителни изследвания:

1. Хематологични тестове: пълна кръвна картина с диференциално броене.
2. Биохимични показатели: пикочна киселина, креатинин, урея, ЛДХ.
3. Йонограма: калий, калций, фосфати.
4. Алкално-киселинно състояние.

Допълнителни изследвания:

- ЕКГ;
- определяне рН на урината;
- отчитане на теглото на пациента, баланс на течности.

Saigo-Bishop критерии за диагноза на ТЛС:

Лабораторен ТЛС: Два или повече от следните критерии в рамките на 3 дни преди или 7 дни след старта на полихимиотерапия при добре хидратирани болни, които приемат хипоурикемични средства:

1. Пикочна киселина $\geq 476 \mu\text{mol/l}$ или 25% нарастване от изходните стойности.
2. Фосфати $\geq 1.45 \text{ mmol/l}$ или 25% нарастване от изходните стойности.
3. Калий $\geq 6 \text{ mmol/l}$ или 25% нарастване от изходните стойности.
4. Калций $\leq 1.75 \text{ mmol/l}$ или 25% намаление от изходните стойности.

Клиничен ТЛС: включва лабораторната диагноза на ТЛС + 1 или повече от следното:

1. Повишен серумен креатинин (1.5 пъти над горна граница на нормата).
2. Сърдечни аритмия или внезапна сърдечна смърт.
3. Нововъзникнали припадъци.

Рискови фактори:

- **Туморен процес:** хемопатии с висок пролиферативен индекс; bulky disease, ЛДХ увеличена 2 пъти над горна граница на нормата, левкоцити над $50 \times 10^9/l$, изразено костно-мозъчно ангажиране, Малигнени лимфоми в III/IV клиничен стадий, туморна инфилтрация на бъбреците, висока химио- и лъчетерапевтична чувствителност.
- **Органни дисфункции:** нарушена бъбречна функция; дехидратация; състояния водещи до метаболитна ацидоза; възраст > 60 год.; обструктивна уропатия; пикочна киселина > $480 \mu\text{mol/l}$.
- **Провежданото лечение:** системната полихимиотерапия, интратекално приложение на химиотерапия и химио-емболизация.
- **Предхождаща терапия** с потенциално нефротоксични медикаменти: НПВС, аминокиселини.

Лечение: (принципи):

1. Идентифициране на високо-рисковите пациенти и започване на превантивна терапия.
2. Ранно разпознаване на метаболитни и бъбречни усложнения.
3. Бързо започване на основното и поддържащо лечение, включително и хемодиализа.

Терапевтични методи.

1. **Контрол на хиперурикемията** - Allopurinol орално в доза 600 mg/d за профилактика и 600-900 mg/d (до максимум $500 \text{ mg/m}^2/\text{d}$). Редукция на дозата е необходима при бъбречна недостатъчност, а също и при едновременно приложение с Mercapto-purine, 6-thioguanine, или Azathioprine поради общ метаболизма на тези агенти.
2. **Хидратация** - начало 24-48 часа преди започване на химиотерапията до 48-72 часа след приключването. Доза ~ $3 \text{ l/m}^2/\text{d}$ и постигане на минимум 3l диуреза или по-малко при придружаващо сърдечно-съдово заболяване.
3. **Уринна алкализация** - алкализиране на урината с i.v. приложение на изотоничен Na Bicarbonate до pH 7.0 на урината. Избягване на прекомерно алкализиране поради риск от преципитация на калциевия фосфат с проследяване pH на урината, серумния бикарбонат и нивата на пикочна киселина.
4. **Диуретици** - прилагат се при пациенти с недостатъчна диуреза, хиперкалиемия или със задръжка на течности.
5. **Контрол на електролитните нарушения чрез:**
 - **Ограничаване на калий-съдържащите храни** и премахване на калий от инфузиите.
 - Интравенозно приложение на **amp. Ca Gluconate 10 %, 10 ml**.
 - **Хиперфосфатемия** се коригира с орални фосфатосвързващи медикаменти и i.v. приложение на Glucosae+Insulin.
6. **Диализно лечение** - при липса на ефект от провежданата терапия.

Книгопис:

1. Bishop MR, Cairo MS, Coccia PF. Tumor lysis syndrome. In: Abeloff MD, ed. Clinical Oncology. 3rd ed. Orlando, FL: Churchill Livingstone; 2004:50.
2. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. Semin Oncol. Jun 2000;27(3):322-34.
3. King JE. What is tumor lysis syndrome?. Nursing. May 2008;38(5):18.

4. Jagasia MH, Arrowsmith ER. Complications of hematopoietic neoplasms. In: Wintrobe MM, Greer JP, Foerster J, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. Vol II. 11th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:1919-44.
5. Chen SW, Hwang WS, Tsao CJ, et al. Hydroxycarbamide and splenic irradiation-induced tumour lysis syndrome: a case report and review of the literature. J Clin Pharm Ther. Dec 2005;30(6):623-5.
6. Jaskiewicz AD, Herrington JD, Wong L. Tumor lysis syndrome after bortezomib therapy for plasma cell leukemia. Pharmacotherapy. Dec 2005;25(12):1820-5.
7. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol. Jun 1 2008;26(16):2767-78.
8. Del Toro G, Morris E, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: pathophysiology, definition, and alternative treatment approaches. Clin Adv Hematol Oncol. Jan 2005;3(1):54-61.
9. Yim BT, Sims-McCallum RP, Chong PH. Rasburicase for the treatment and prevention of hyperuricemia. Ann Pharmacother. Jul-Aug 2003;37(7-8):1047-54.
10. Browning LA, Kruse JA. Hemolysis and methemoglobinemia secondary to rasburicase administration. Ann Pharmacother. Nov 2005;39(11):1932-5.

ДИСЕМИНИРАНА ИНТРАВАЗАЛНА КОАГУЛАЦИЯ (ДИК)

Честота: при 10-20% от пациенти с Gram (-) бактериемия, при повече от 50% от пациентките с акушерски усложнения.

Класификация на клиничните състояния, свързани с ДИК:

Клинично състояние	Причини
Сепсис/тежки инфекции	Gram (+), Gram (-) бактерии, спирохети, рикетции, протозои, fungi, вируси
Травми	Политравма, невротравма, термична травма, мастна емболия, масивна трансфузия, голяма хирургична интервенция
Шок	
Остър респираторен дистрес синдром (ARDS)	
Оперативни интервенции	Чернодробна трансплантация, кардиохирургия, съдова хирургия
Злокачествени заболявания	Солидни тумори, миелопролиферативни/лимфопрлиферативни злокачествени хемопатии
Акушерски усложнения	Амниотична емболия, отлепване на плацентата, placenta previa, задържан мъртъв плод, преекламписия, еклампсия, септичен аборт
Съдови заболявания	Голяма съдова аневризма, синдром на Kasabach-Merritt, хемангиоми, васкулити
Тъканни увреждания	Тежък панкреатит, тежко чернодробно увреждане, тъканна некроза, рабдомиолиза, Crush синдром и тъканна некроза, топлинен удар и хипертермия, изгаряне
Токсични реакции	Ухапване от змия, стимуланти
Имунологични реакции	АВО трансфузионна несъвместимост с хемолитична трансфузионна реакция, имунна хемолитична анемия, анафилактична реакция, отхвърляне на трансплантата
Чернодробни заболявания	Обструктивна жълтеница, остро чернодробно

	увреждане, цирроза
Други	Полицитемия Вроден дефицит на коагулационни инхибитори Медикаменти – антифибринолитичи, концентрати на факторите на протромбиновия комплекс, IL-2

Фази на протичане:

- **Фаза на хиперкоагулация** и вътресъдова агрегация на кръвните клетки с блокиране на оранната микроциркулация.
- **Фаза на консумативна коагулопатия** с изчерпване на коагулационните фактори I, II, V, VIII, XIII, на тромбоцитите и на физиологичните инхибитори и натрупване на патологични инхибитори – фибрин-деградационни продукти (ФДП).

Форми:

- Остра.
- Подостра.
- Хронична.

Диагноза:

Анамнеза.

Клиничен преглед.

- Диагноза на основното заболяване.
- Клинично състояние на пациента – конкретно обсъждане.

Лабораторни изследвания:

- Няма един единствен бърз и специфичен лабораторен тест, който да постави или изключи диагнозата ДИК.
- ДИК е динамичен процес и е необходимо проследяване в динамика на клиничното състояние на пациента и на лабораторните изследвания.

Задължителни рутинни изследвания:

- Брой на тромбоцити.
- D-димери.
- Фибриноген деградационни продукти (ФДП).
- Протромбиново време (РТ).
- Активирано парциално тромбопластиново време (aPTT).
- Фибриноген.
- Кръвна намазка.

Допълнителни (незадължителни) изследвания:

- Антитромбин III.
- Протеин С.
- Тромбеластограма.
- Тромбиново време.
- Фактор V.
- Фактор VIII.
- Тромбин-антитромбин III комплекс (ТАТ).
- Тромбинов протеин прекурсор.
- Протеин S.
- Плазмин.

- Плазмин-антиплазмин (ПАП).
- Фибринопептид А.
- Фибринопептид В.
- Тромбоцитен фактор IV.
- Фрагмент 1+2 на протромбина.

Диагностичен алгоритъм за диагностика.

I. Количествена оценка на показателите за наличие на ДИК (1).

1. Оценка на риска: Пациентът има ли основно заболяване, което да предразполага към развитие на ДИК?

- Ако отговорът е да, оценяването продължава.
- Ако отговорът е не, не се използва този алгоритъм.

2. Основни коагулационни тестове (РТ, тромбоцитен брой, фибриноген, свързаните с фибрин маркери).

3. Оценяване на резултатите от тестовете.

- Брой тромбоцити
 - $> 100 \times 10^9/l = 0$
 - $< 100 \times 10^9/l = 1$
 - $< 50 \times 10^9/l = 2$
- Повишени фибринови маркери (D-димери, фибриноген деградационни продукти)
 - Без повишение = 0
 - Умерено повишение = 2
 - Силно повишение = 3
- Удължено РТ
 - $> 3 \text{ s} = 0$
 - $> 3 - 6 \text{ s} = 1$
 - $> 6 \text{ s} = 2$
- Ниво на фибриноген
 - $> 1 \text{ g/l} = 0$
 - $< 1 \text{ g/l} = 1$

4. Изчисляване на сбора от точки.

5. Оценяване на сбора от точки.

- Ако общият сбор е над 5 – резултатите показват данни за ДИК синдром и изследванията и оценяването трябва да се повтарят ежедневно.
- Ако общият сбор е под 5 - резултатите не показват сигурни данни за ДИК синдром и изследванията да се повторят след 1-2 дни.

**International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Sub-Committee of the Scientific and Standardization Committee (SSC) on DIC, 2007*

II. Количествена оценка на показателите за наличие на ДИК (2)

Критерии	Точки
Критерии за SIRS	
≥ 3	1
0 - 2	0
Брой на тромбоцити (cells/ μ L)	
< 80 000 или понижение с >50% за 24 ч.	3
$\geq 80 000$ и < 120 000 или понижение с > 30% за 24 ч.	1
$\geq 120 000$	0
Протромбиново време (съотношение: стойност на пациента/нормална стойност)	
≥ 1.2	1
< 1.2	0
Фибрин/фибриноген деградационни продукти (mg/L)	
≥ 25	3
≥ 10 и < 25	1
< 10	0
Сбор от ≥ 4 сочи диагноза ДИК	

Japanese Association for Acute Medicine Scoring System for DIC, 2006

Лабораторни промени при ДИК

- Фаза на хиперкоагулация

Лабораторен тест	Фаза на хиперкоагулация
Тромбоцитен брой	намален/нормален
PT	скъсено/нормално
aPTT	скъсено/нормално
Време на кръвене	удължено
Време на съсирване	скъсено/нормално
Фибриноген	намален/нормален
D-димери	намалени/нормални
Фибриноген деградационни продукти	намалени/нормални
АТ III	намален/нормален
Тотален протеин С	намален/нормален
Шизоцитоза	няма

- **Фаза на консумативна коагулопатия**

Лабораторен тест	Фаза на консумативна коагулопатия
Тромбоцитен брой	намален
РТ	удължено
аРТТ	удължено
Време на кървене	удължено/нормално
Време на съсирване	удължено
Фибриноген	намален
D-димери	повишени
Фибриноген деградационни продукти	повишени
АТ III	намален
Тотален протеин С	намален
Шизоцитоза	повишен брой
Фактор V	намален
Фактор VII	намален
Тромбоцитен фактор IV	повишен
Фибринопептид А	повишен
Фибринопептид В	повишен
β тромбоглобулин	повишен
Плазмин	повишен
Комплекс тромбин-антитромбин III	повишен
Фрагмент 1+2 на протромбина	повишен

Диференциална диагноза:

- Идиопатична тромбоцитопенична пурпура (ИТР).
- Хемолитично-уремичен синдром.
- Тромботична тромбоцитопенична пурпура.
- Нарушения на хемостазата, несвързани с тромбоцитите.

Лечение на ДИК.

Основни положения.

- Специфично и активно лечение на основното заболяване, отключило ДИК.
- Спиране на интравазалната коагулация и хеморагията.
- Поддържане на добра органна перфузия.
- Предотвратяване на вторични усложнения.

Поведение при остра форма на ДИК.

I. Остра ДИК без кървене и без исхемия – не изисква лечение.

II. Остра ДИК с кървене – изисква заместване на дефицита на коагулационните фактори.

III. Остра ДИК с исхемия – изисква контрол на коагулационните нарушения (тромбоза и кървене) и корекция на основния болестен процес.

1. Лечение на основното заболяване.

o Противошокова терапия по отношение на:

- Хиповолемията – обемно заместване с кристалоидни и колоидни разтвори.

- Ацидозата.
- Хипоксията.
- Хипотермията – затопляне на пациента и вливане на топли разтвори и биопрепарати.

○ Своевременна оперативна интервенция / своевременно бързо родоразрешение.

○ Венозно приложение на адекватна антибактериална терапия.

2. Заместваща терапия с кръв, кръвни компоненти и биопрепарати.

Основен принцип: Да се провежда само при овладян механизъм, отключващ ДИК и наличие на хеморагична диатеза, като се коригират само дефицитните хемостазни компоненти.

○ **Прясно замразена плазма** – съдържа факторите на съсирване и естествените антикоагуланти протеин С и АТ III.

- Препоръчителна доза за възрастни 30-50 мл/кг/дневно: начална доза 10–15 мл/кг/час с последваща доза – 2 мл/кг/час, т.е. 4-5 Е ПЗП.

- Препоръчителна доза при деца: 10-20 мл/кг, инфузия 10-15 мл/кг/час.

○ **Тромбоцитен концентрат.**

- при кървящи пациенти с тромбоцитен брой $< 50 \times 10^9/L$;

- при некървящи пациенти с тромбоцитен брой $< 10-20 \times 10^9/L$ (в ранния следоперативен период или при планирани инвазивни процедури).

Препоръчителни дози:

- при възрастни по 1-2 Е/10 кг т.т.;

- при деца < 15 кг по 10-20 мл/кг т.т., инфузия 10-20 мл/кг/час;

- при деца > 15 кг по 1 Е/10 кг т.т.

○ **Кръв/еритроцитен концентрат** – при масивни външни хеморагии с хиповолемия и с нарушена оксигенация и Hb $< 70-100$ g/L. Да се прелива само прясна кръв – 3-5 дни от кръво вземането.

○ **Фибриноген** – при изразена хипофибриногенемия - по 0.05g/kg т.т. в съчетание с 2-3 Е ПЗП.

○ **Витамин К** – при наличие на коагулопатия поради дефицит на витамин К – в доза по 10 mg в 2 последователни дни.

○ **Рекомбинантен фактор VIIa (NovoSeven®)** – при резистентни на стандартната терапия случаи на ДИК, без ефективно заместване с тромбоцити и с коагулационни фактори;

Доза 90-200 – mcg/kg, при необходимост – повторно приложение в доза 100 mcg/kg на 1-ия и 3-ия час.

Внимание! Противопоказано е самостоятелното приложение на плазмени препарати, съдържащи фактори на протромбиновия комплекс или фактор VIII!

3. Антикоагулантна терапия

○ **Хепарин** – прилага се във фазата на хиперкоагулация при неовладян механизъм, отключващ ДИК; противопоказан при мозъчни травми, множествени травми, мастни емболии;

- Стандартна доза при възрастни: 2500 U начална доза с последващи 15-20 U/kg в постоянна венозна инфузия или 70-140 U/kg на 4 ч i.v.

- При свръхостра ДИК: 5000-10000 U болус + кръвни продукти или 100 U/kg на 6 часа s.c.

○ **Антитромбин III концентрат** – при ДИК, свързан с травма, шок, сепсис, изгаряне, бременност, SIRS.

- Доза АТIII (IU) = желаното ниво на АТIII в % $\times$ кг/т.т/2.

(Нормално ниво на активност 80-120%, минимално ниво – 70%).

- Приложението на 1 UI/кг/т.т. повишава активността на АТIII с 1%.
- Интервал на приложение на дозата на 4- 6 часа.

Поведение при хронична форма на ДИК

- Лечение на основното заболяване.
- Активно наблюдение.
- Динамика на лабораторните тестове – брой на тромбоцити, ниво на фибриноген.
- Терапия с малки дози хепарин – при сравнително бърза консумация на хемостазния потенциал. При остра промиелоцитна левкемия тази терапия трябва да започне преди терапията на основното заболяване.
- Заместваща терапия с плазмени препарати и кръвни компоненти – при необходимост.

Лечение с антипротеазни и антифибринолитични средства

(ЕАС, РАМВА и транексамова киселина).

Прилага се само:

- в случаите на вторичен ДИК с активирана фибринолиза – остра промиелоцитна левкемия и други форми на рак;
- при неефективна терапия на ДИК с повишени нива на плазмин.

Книгопис:

1. Лисичков, Т. Синдром на дисеминирана интравасална коагулация (ДИК). Клинична хематология, II част, София, 2004, 938 – 956.
2. Baglin, T., T. W. Barrowcliffe, A. Cohen, M. Greaves. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. Br. J. Haematol., 133, 2006, 1, 19 – 34.
3. Bick, R. L. Disseminated intravascular coagulation. Current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Hematol. Oncol. Clin. N. Am., 2003, 17, 149– 176.
4. Bruchim, Y., I. Aroch, J. Saragusty, T. Waner. Disseminated intravascular coagulation. Compendium, 30, 2008, 10, E1 – E16.
5. Disseminated intravascular coagulation – DIC. The physician's guide to laboratory tests Selection and interpretation, ARUP Laboratories, 2006 - 2009.
6. Franchini, M., G. Lipi, F. Manzato. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. Thrombosis Journal, 4, 2006, 4, 1 – 9.
7. Handbook of Transfusion Medicine. United Kingdom Blood Services, 4th Edition, 2007.
8. Hess, J. R., J. H. Lawson. The coagulopathy of trauma versus disseminated intravascular coagulation. The J. of Trauma, 60, 2006, 6, 12 – 18.
9. Green, D., Ch. A. Ludlam. Disseminated intravascular coagulation. Bleeding disorders, Health Press Oxford, 2004, 102 – 108.
10. Guidelines for the diagnosis and disseminated intravascular coagulation. British J. of Haematology, 145, 2009, 24 – 33.
11. Kruger, D. Acute systemic disseminated intravascular coagulation. Managing a complex medical condition. JAAPA, 19, 2006, 5, 28 – 32.
12. Kusuma, B., T. K. Schulz. Acute disseminated intravascular coagulation. Hospital Physician, March/April, 2009, 35 – 40.
13. Saba, H. I., G. A. Morelli. The pathogenesis and management of disseminated intravascular coagulation. Clinical Advances in Hematology & Oncology, 4, 2006, 12, 919 - 926.
14. Tang, B. H., The critical analysis on diagnosis of disseminated Intravascular coagulation with screening tests–A. Scoring system and related literature review. J. Ayub. Med. Coll Abbottabad, 19, 2007, 4, 112 – 120.

