ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНО РЪКОВОДСТВО ПО ХЕМАТОЛОГИЯ

Прието на заседание на НСЦРЛП, проведено на 30.05.2018 г.,
Протокол № 280/30.05.2018 г.

Съдържание

Част 1. Бенигнени хематологични заболявания
Болести и синдроми на костномозъчна недостатъчност
Анемия на FANCONI
Анемия на DIAMOND–BLACKFAN
Конгенитална дисеритропоетична анемия
Синдром на KOSTMAN
Придобита чиста еритроцитна аплазия
Придобита апластична анемия
Автоимунни хемолитични анемии
Бета-таласемия
Пароксизмална нощна хемоглобинурия
Болест на ГОШЕ
Имунна тромбоцитопения
Тромботична тромбоцитопенична пурпура
Хемофилия А и В
Хемофилия с инхибитори
Болест на von Willebrand
Придобита хемофилия
Дисеминирано вътресъдово съсирване
Част 2. Миелоидни неоплазии
Класификация
Хронична миелогенна левкемия
Полицитемия вера
Есенциална тромбоцитемия
Миелофиброза
Миелодиспластични синдроми
Миелодиспластични/миелопролиферативни неоплазии
Мастоцитоза
Остра миелоидна левкемия
Част 3. Лимфоидни неоплазии
Класификация
Прекурсорни лимфобластни неоплазии - остра лимфобластна левкимия/лримфобластен лимфом
Хронична лимфоцитна левкемия/дребноклетъчен лимфоцитен лимфом
Дифузен В-едроклетъчен лимфом
Бъркитов лимфом
Редки агресивни В-клетъчни лимфоми (плазмобластен, цнс,

интраваскуларен и др.)
Мантелноклетъчен лимфом
Фоликуларен лимфом
Маргинално-зонови лимфоми
Трихолевкемия
Лимфоплазмоцитен лимфом
Чести Т-клетъчни лимфоми (периферен Т-клетъчен лимфом)
Редки T/NK клетъчни лимфоми
Кожни лимфоми
Ходжкинов лимфом
Нодуларен Ходжкинов лимфом с лимфоцитно преобладаване
Класически Ходжкинов лимфом
Плазмоклетъчни неоплазии
Мултиплен миелом
Солитарен плазмоцитом
Амилоидоза
Болест на Castlemann
Част 4. Трансплантация на хемопоетични стволови клетки
Мобилизационни режими
Кондициониращи режими
Остра и хронична GvHD
Част 5. Приложения
Приложение №1. Терапевтични режими
Приложение №2. Стадираща система при лимфоми
Приложение №3. Прогностични индекси при лимфоми
Приложение №4. Критерии за терапевтичен отговор при лимфоми

Въведение

В ръководството са използвани следните определения за ниво на доказателственост и степени на препоръчителност:

Нива на доказателственост

Ниво	Тип на доказателство
1	Доказателство, получено от системен обзор или рандомизирани проучвания.
2	Доказателство, получено от отделно рандомизирано проучване или наблюдателно проучване с драматичен ефект.
3	Доказателство, получено от нерандомизираниконтролирани кохортни проучвания.
4	Доказателство, получено от серии на случаи, контроли на случаи или исторически контролирани проучвания.
5	Аргументи, основани на рутинна практика.

Степени на препоръчителност

Степен	Съвместимост с ниво на доказателственост
A	Съвместима с проучвания с ниво на доказателственост 1.
B	Съвместима с проучвания с ниво на доказателственост 2 или 3*или* екстраполации* от проучвания с ниво на доказателственост 1.
C	Проучвания с ниво на доказателственост 4 *или* екстраполации от проучвания с ниво на доказателственост 2 или 3.
D	Ниво на доказателственост 5 *или* непоследователни или неубедителни проучвания на всяко ниво.

Цел на ръководството е да представи осъвременени алгоритми за клинично поведение при хематологични заболявания, адаптирани за медицинската практика в България.

Забележка:

Медикаменти, които не се реимбурсират от НЗОК към 01.03.2018 година за конкретните нозологични единици са отбелязани с “*” в текста.

Забележка:
Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013г.) на министъра на здравеопазването.

Част 1. Бенигнени хематологични заболявания

Болести и синдроми на костномозъчна недостатъчност

Група от вродени състояния на костния мозък, причинени от автозомно-доминантни или автозомно-рецесивни генетични аномалии. Представят се предимно като панцитопении, но могат да бъдат моно- и бицитопении. Общият им брой е над 30. Принадлежат към групата на редките болести.

Анемия на FANCONI

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Автозомно-рецесивно заболяване, представящо се с панцитопения и вродени малформации. Засяга двата пола. Няма точни данни за честота.

2. Критерии за поставяне на диагноза

2.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

- анамнеза
- обективно изследване
- ПКК с ДКК
- ретикулоцити
- костно-мозъчно изследване
- електрофореза на хемоглобин

2.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

- биохимични: серумно желязо (СЖ), лактат дехидрогеназа (ЛДХ), серумни трансаминази, индиректен билирубин, хаптоглобин, креатинин
- вирусна серология: хепатитни вируси, EBV, CMV
- образни изследвания (за оценка на скелетни и други аномалии)
- генетично изследване

2.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

- вродени аномалии
- нормо/макроцитна анемия, левкопения, тромбоцитопения
- ниски ретикулоцити
- хипоцелуларен костен мозък
- повишен фетален хемоглобин
- генетичен тест – повишена хромозомна чупливост; доказване на гени, отговорни за анемия на Fanconi

3. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Други апластични анемии, причини за панцитопения.

4. Алгоритъм на лечение. Принципи на лечение

- костномозъчна трансплантация
- приложение на андрогени:
  Oxymetholone* 2-5 mg/kg ± Prednisone 5-10 mg всеки втори ден

- хематопоетични растежни фактори (при определени ситуации)
- трансфузии на еритроцитни/тромбоцитни концентрати
- желязохелатираща терапия (при хемосидероза):
  Deferoxamine:
    деца – 20-40 mg/kg (възраст под 5 години – 20-30 mg/kg)
    възрастни – 20-50 mg/kg
  Deferasirox:
    диспергиращи се таблетки: 20-40 mg/kg
    филмирани таблетки/гранули: 14-28 mg/kg

7. Проследяване

(както при пациенти с бета-таласемия)

Анемия на DIAMOND–BLACKFAN

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Автозомно-доминантно и по-рядко автозомно-рецесивно заболяване, представящо се с изолирана еритробластопения. Засяга двата пола с приблизителна честота 1/150000.

2. Критерии за поставяне на диагноза

2.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

- анамнеза
- обективно изследване
- ПКК с ДКК
- ретикулоцити
- костно-мозъчно изследване
- електрофореза на хемоглобин

2.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- биохимични: СЖ, ЛДХ, серумни трансаминази, индиректен билирубин, хаптоглобин, креатинин
- вирусна серология: хепатитни вируси, EBV, CMV
- еритропоетин (при възможност)
- “I” еритроцитен антиген (при възможност)
- еритроцитна аденозин деаминаза (при възможност)
- генетично изследване (при възможност)

2.3. Диагностични критерии. Диагнозата се поставя на базата на:

- начало през първата година след раждане
- вродени аномалии
- нормохромна-макроцитна анемия
- ретикулоцити: намалени
- левкоцити: нормален брой или леко намалени
- тромбоцити: нормален брой
- нормоцелуларен костен мозък с изолирано намаление на еритроидни прекурсори
- повишен еритропоетин
- повишен фетален хемоглобин

- повишени нива на еритроцитна аденозин дезаминаза
- положителен генетичен тест (мутации в ген RPS19 в около 25 % от случаите)

3. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Други анемични състояния.

4. Алгоритъм на лечение. Принципи на лечение

- кортикостероиди:
  Prednisone: 2 mg/kg 3-4 пъти дневно
  Methylprednisolon: пулс 30-100 mg/kg дневно (рядко, след неуспех от лечението с Prednisone)
- хемотрансфузии на еритроцитен концентрат
- желязохелатираща терапия (при хемосидероза): (вж Анемия на Fanconi)
- костномозъчна трансплантация

7. Проследяване

(както при пациенти с бета-таласемия)

Конгенитална дисеритропоетична анемия

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Генетично детерминирана анемия, дължаща се на неефективна еритропоеза поради ранно разрушаване на еритроцитите в костния мозък. Заболяването е с фамилен характер и може да започне в детска възраст или при възрастни. При част от болните, **конгениталната дисеритропоетична анемия** (КДА) се унаследява по *автозомно-рецесивен начин и се определят като тип I и II, а болните с автозомно-доминантно унаследяване се определят като тип III.*

2. Клацификация

- *КДА тип I*: CDAN1 ген разположен в хромозома 15 (15q15.1-q15.3)
- *КДА тип II*: CDAN2 ген локализиран в хромозома 20 (20q11.2)
- *КДА пит III*: CDAN3 ген локализиран в хромозома 15 (15q21-q25)

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

- анамнеза
- обективно изследване
- ПКК с ДКК
- ретикулоцити
- СЖ, феритин
- костно-мозъчно изследване

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

- биохимични: ЛДХ, серумни трансаминази, индиректен билирубин, хаптоглобин
- вирусна серология: хепатитни вируси, ЕБВ, ЦМВ
- генетично изследване (при възможност)

- “I” еритроцитен антиген (при възможност)

3.3. Диагностични критерии

	КДА I	**КДА II**	**КДА III**
Асоциирани аномалии	синдактилия, липса на дистални фаланги, наврологични	необичайни	моноклонални гамапатии, ретинални абнормности
Анемия	лека до средна	лека до средна	лека
ЖСН	висок риск	висок риск	необичайно
MCV	увеличен	леко увеличен	нормален или леко увеличен
Билирубин	увеличен	увеличен	нормален или леко увеличен
Костномозъчна морфология	мегалобластна промяна на ранни и късни еритробласти; междуядрени мостчета	многоядрени интермедиерни и късни еритробласти	гигантобласти
Анти-i реакция	отрицателна	++	вариабилна

3. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Други хемолитични анемии като вродена сфероцитна анемия, пароксизмална нощна хемоглобинурия, хронична несфероцитна хемолитична анемия поради дефицит на G-6PD, автоимунна хемолитична анемия, анемия с неефективна еритропоеза.

4. Алгоритъм на лечение. Принципи на лечение

КДА I	**КДА II**	**КДА III**
α-Interferon, профилактика и лечение на ЖСН (Deferoxamine, Deferasirox)	Спленектомия, профилактика и лечение на ЖСН (Deferoxamine, Deferasirox)	Скриниране за моноклонална гамапатия, офталмологични прегледи

- Дози и начин на приложение на желязохелатираща терапия – виж анемия на Fanconi.

7. Проследяване

(както при пациенти с бета-таласемия)

Синдром на KOSTMAN

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Вродена тежка неутропения с начало в ранна детска възраст с повтарящи се животозастрашаващи инфекции. Предимно автозомно-доминантно заболяване с матурационен арест на миелоидни прекурсори на ниво промиелоцит-миелоцитен стадий на диференциация.

2. Критерии за поставяне на диагноза

2.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

- анамнеза
- обективно изследване
- ПКК с ДКК
- костно-мозъчно изследване
- имуноглобулини

2.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- биохимични: СЖ, ЛДХ, серумни трансаминази, индиректен билирубин, хаптоглобин, креатинин
- вирусна серология: хепатитни вируси, EBV, CMV
- генетично изследване на ген ELA2 (GFI1,WASP)

2.3. Диагностични критерии. Диагнозата се поставя на базата на:

- рецидивиращи тежки инфекции
- неутропения
- матурационен арест на ниво промиелоцит-миелоцит
- положителен генетичен тест

3. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Агамаглобулинемия, синдром на Chediak-Higashi, циклична неутропения, педиатрична автоимунна и хронична доброкачествена неутропения, тежък комбиниран имунен дефицит и др.

4. Алгоритъм на лечение. Принципи на лечение

- гранулоцитен колонио-стимулиращ фактор
  G-CSF: 5 μg/kg s.c. с възможност за увеличаване до 5–10 μg/kg/ден на всеки 14 дни до постигане на желания абсолютен брой неутрофили (АНБ); АНБ>0.5x10^9/L обикновено предпазва от инфекции, но таргетния АНБ от 1-2.5x10^9/L е по-безопасен
- костномозъчна трансплантация

7. Проследяване

В център/специализирана клиника по хематология.

Придобита чиста еритроцитна аплазия

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Чистата еритроцитна аплазия (чиста аплазия на червените кръвни клетки, ЧЕА) е синдром, дефиниран от нормоцитна нормохромна анемия с тежка ретикулоцитопения и изразено намаляване или отсъствие на еритроидни прекурсори в костния мозък. Нарушенията при ЧЕА са ограничени само в еритроцитната линия. ЧЕА може да се прояви като вродено заболяване (Анемия на Diamond-Blackfan) или като придобит синдром.

Придобитата форма на ЧЕА се проявява или като остро протичаща самоограничаваща се болест (по-често при деца), или като хронично заболяване с рядко настъпващи спонтанни ремисии (по-често при възрастни). Тя може да се представи като първично хематологично разстройство или вторично - във връзка с друго заболяване или състояние. Първична или вторична ЧЕА, която не отговаря на лечение на основното заболяване, се лекува като имунологично медиирана болест. Терапевтичният план обикновено се фокусира върху последователното използване на различни имуносупресивни средства докато не се получи ремисия.

Честотата на ЧЕА варира в зависимост от специфичния подтип.

2. Класификация

Първична

- първична автоимунна ЧЕА (вкл. транзиторна еритробластопения при деца)
- първична миелодиспластична ЧЕА

Вторична, асоциирана с:

- автоимунни съдови нарушения: системен лупус еритематодес, ревматоиден артрит, възпалителни заболявания на червата
- други имунологични механизми: АВО-несъвместима трансплантация на хемопоетични стволови клетки, пиодерма гангренозум
- лимфопролиферативни нарушения: хронична лимфоцитна левкемия, LGL левкемия, болест на Ходжкин, неходжкинов лимфом, ангиоимунобластна лимфаденопатия, мултиплен миелом, макроглобулинемия на Waldenstrom, болест на Castleman
- други хематологични неоплазии: хронична миелоидна левкемия, хронична миело-моноцитна левкемия, първична миелофиброза, есенциална тромбоцитемия, остра лимфобластна левкемия
- солидни тумори: тимом, карцином на стомаха, карцином на гърда, карцином на жлъчен мехур, карцином на бял дроб, карцином на щитовидна жлеза, карцином на бъбрека, карцином с неясна първична локализация
- инфекции: B19 парвовирус, HIV, човешки имунодефицитен вирус, HTLV-1, EBV инфекциозна мононуклеоза, вирусен хепатит (A, B, C и E), CMV
- бактериални инфекции: стрептококи група C, туберкулоза, бактериален сепсис
- лекарства и токсини: rhEpo-индуцирана Epo антитяло-асоциирана ЧЕА, други медикаменти
- други състояния: бременност, дефицит на рибофлавин

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

- анамнеза
- обективно изследване
- ПКК с ДКК
- ретикулоцити
- костно-мозъчно изследване
- изследване за парвовирус B19
- компютърна томография (CT) на гръден кош (тимом)

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

Други изследвания с цел диференциране от вторична ЧЕА и ДБА:

- имунофенотипизация
- цитогенетика
- биохимични: СЖ (хемосидероза), витамин B12 и фолиева киселина (при макроцитоза), ЛДХ, индиректен билирубин и хаптоглобин
- електрофореза на хемоглобин
- вирусна серология: хепатитни вируси, EBV, CMV
- имунологични
- "I" еритроцитен антиген (при възможност)
- еритроцитна аденозин деаминаза (при възможност)

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

периферна кръвна картина

- нормален левкоцитен и тромбоцитен брой, нормална ДКК
- еритроцити: нормохромни, нормоцитни
- абсолютен ретикулоцитен брой (АРБ): < 10 000/μL (<1%)
- костно-мозъчно изследване
- обикновено нормоцелуларен костен мозък
- липса на еритробласти с наличие на по-голямо количество еритробластни прогенитори (матурационен арест)

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Други анемии.

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Първично придобита ЧЕА

Първично миелодиспластична ЧЕА:

- виж лечение на МДС

Първично придобита автоимунна ЧЕА, ЧЕА с LGL левкемия, ЧЕА, асоциирана със солидни тумори или вторична ЧЕА, рефрактерна към друго лечение – имуносупресивно лечение:

- Кортикостероиди (КС):
  - Prednisone 1 mg/kg; дозировката се намалява след като се получи отговор или се намалява и се комбинира с друг агент, ако не се постигне ремисия
- Azathioprine* и Cyclophosphamide*: обикновено се използват в комбинация с КС при пациенти, които не са отговорили на лечение с

КС или на циклоспорин

- Anti-thymocyte globulin*: в дози, прилагани за лечение на апластична анемия, има 50% отговор при пациенти с първична автоимунна ЧЕА
- други терапевтични възможности, използвани при рефрактерна първична ЧЕА с относително ниска честота на отговор, включват интравенозен имуноглобулин*, плазмен обмен*, спленектомия и костномозъчна трансплантация.

5.2. Вторично придобита ЧЕА

Вторична ЧЕА, асоциирана с прием на медикементи

- прекъсване приема на медикаменти

Вторична ЧЕА, асоциирана със вирусна или бактериална инфекция

- специфично антиинфекциозно лечение

Вторична ЧЕА, асоциирана с лимфопролиферативни и други хематологични заболявания

- лечение на хематологичното заболяване

Вторична ЧЕА, асоциирана с автоимунни/колаген съдови нарушения

- лечение на придружаващото заболяване

Вторично придобита ЧЕА, асоциирана с тимом

- тимектомия + имуносупресивна терапия

Вторично придобита ЧЕА, асоциирана с парвовирус B19

- Human normal immunoglobulin* 2g/kg i.v., обикновено разделена за 5 дни (400 mg/kg/ден)

Вторично придобита ЧЕА, асоциирана с АВО-несъвместима трансплантация

- адаптиране на имуносупресивния режим,
- инфузия на донорски левкоцити,
- плазмен обмен
- Rituximab*

Вторично придобита ЧЕА, асоциирана с антитяло-медиирана инхибиция, индуцирана от rhEpo

- имуносупресивно лечение с Cyclosporin A (със или без КС) като възможен първи избор
- трансплантацията на бъбреци също трябва да се има предвид, ако това е възможно

Вторично придобита ЧЕА, асоциирана с бременност

- няма изготвени препоръки за поведение; при по-вечето пациенти ЧЕА изчезва в края на бременността и бременните могат да бъдат подкрепени само с необходимите трансфузии; преднизонът също е използван за имуносупресия. Повечето от съобщените бременности завършват с раждане на жив плод в определения термин, ако анемията се контролира.

5.3. Хемотрансфузии и хелатиращо лечение

5.3.1. Хемотрансфузии на еритроцитен концентрат

5.3.2. Желязохелатираща терапия

- Deferoxamine
  - първа линия терапия
  - дозиране: деца – 20-40 mg/kg (възраст под 5 години – 20-30 mg/kg)
    възрастни – 20-50 mg/kg
  - начин на приложение: подкожно или венозно чрез инфузионна помпа за 10-12-24 часа на ден, 5-7 инфузии седмично

- Deferasirox
  - първа линия терапия след 6-годишна възраст
  - втора линия терапия след 2-годишна възраст, когато лечението с Deferoxamine е противопоказано или неефективно
  - дозиране: диспергиращи се таблетки: 20-40 mg/kg
    филмирани таблетки/гранули: 14-28 mg/kg
  - начин на приложение: перорално, ежедневно, еднократно дневно

Придобита апластична анемия

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Състояние на придобита костномозъчна недостатъчност с периферна цитопения. Последната може да засяга една, две или трите хемопоетични редици. Повечето от случаите са идиопатични, но трябва да се оцени възможна връзка с приемани медикаменти, вирусни заболявания, други физични, химични или инфекциозни фактори или вероятност за някои вродени синдроми на костномозъчна недостатъчност (КМН). Честота на придобитата апластична анемия (АА) е около 2 новодиагностицирани случаи на 1 000 000 годишно.

2. Класификация

- Идиопатична апластична анемия
- Медикаментозно предизвикана апластична анемия
- Апластична анемия, предизвикана от други външни агенти

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

- ПКК, ретикулоцити, ДКК
- костномозъчно изследване – аспирация и/или биопсия
- изследвания на чернодробна и бъбречни функции
- изследвания за вируси: хепатит A, B, C; EBV; CMV; парвовирус B19

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- цитогенетично изследване
- имунофенотипизация (PNH клон)
- хемосидерин в урината
- имунологични изследвания за изключване на автоимунни заболявания

3.3. Оценка на риск / тежест

Оценява се по критериите на Camitta:

- не тежка АА (НТАА): АА, непокриваща критериите за тежест на тежка АА и много тежка АА
- тежка АА (ТАА): костно-мозъчен целуларитет < 25% (или 25 –50% с < 30% резидуална хематопоеза) плюс най-малко 2 от следните критерии:
  - неутрофили < $0.5x10/^{9}/l$
  - тромбоцити < $20x10/^{9}/l$
  - ретикулоцити < $20x10/^{9}/l$
- много тежка АА (МТАА): като ТАА, но с неутрофилен брой < $0.1x10^{9}/l$

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Наследствени синдроми на костно-мозъчна недостатъчност, пароксизмална нощна хемоглобинурия и миелодиспластичен синдром, други причини за панцитопения с хипоцелуларен костен мозък, сепсис и инфекциозна етиология, като HIV, микобактерии, CMV, EBV.

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Лечение на идиопатична апластична анемия

5.1.1. Имуносупресивна терапия

Първа линия имуносупресивна терапия по протокол, основан на комбинацията от Anti-thymocyte globuline* (ATG) и Cyclosporin A (CSA). Предпочитан е конският ATG, който показва ситнификантно по-добър отговор на 3-я и 6- я месец от приложението в сравнение със заешкия, но в Европа се прилага заешки.

Показания за лечение с ATG + CSA протокол:

- НТАА – когато пациентите са трансфузионно-зависими или с чести инфекции, влошаващи качеството на живот и ежедневната активност;
- ТАА/МТАА при възраст под 40 години при липса на HLA-съвместим сиблинг
- ТАА/МТАА при пациенти над 40 години
- втори курс с ATG може да бъде приложен при липса на отговор или релапс при пациенти, неподходящи за алогенна КМТ или липса на донор; за приложението на втория курс се препоръчва смяна на типа ATG.

Протокол "ATG + CSA"

- заешки Antithymocyte globuline * 3.5 mg/kg/ден за 5 дни; всяка доза от ATG трябва да се предшества от интравенозно приложение на Methylprednisolone 1 mg/kg, Chlorphenamine и тромбоцитни трансфузии за поддържане на тромбоцитния брой > 20-30x10^9/l
- Prednisolone се започва в деня след приключване на ATG, в доза 1 mg/kg/ден за 2 седмици с постепенно намаляване на дозата и спиране в период от допълнителни 2 седмици
- Cyclosporin A в доза 5 mg/kg/ден, разделен на две дози от ден първи на приложението на заешки ATG*, с контрол на серумни нива и цел 100–200 lg/l; намаляване на дозата (25 mg всеки 2–3 месеца) може да започне след минимум 12-месечно лечение, за да се намали риска от релапс

Осъществява се в болнични условия, в центрове с опит в приложението му. За пациенти > 60 год. е необходима внимателна оценка, заради риска от повишена смъртност от инфекции и кървене в тази възрастова група.

"CSA – монотерапия"

- Cyclosporin A, стартова доза на приложение 5 mg/kg/ден до постигане на серумни нива 100–200 lg/l, впоследствие адаптиране на дозата според серумните нива на медикамента, измерени веднъж на 14-30 дни.

5.1.2. Алогенна стволовоклетъчна трансплантация (АСКТ)

Съгласно препоръките на Работната група по тежка апластична анемия на Европейската асоциация за костномозъчна трансплантация (EBMT SAAWP)

Индикации за АСКТ :

- АСКТ от съвместим сиблинг – избор на лечение при пациенти с ТАА под 40 години
- АСКТ от сингенен донор – в редки ситуации когато е наличен сингенен донор, АСКТ трябва да се обсъжда при всички пациенти, независимо от възрастта
- АСКТ от съвместим неродствен донор – индицирана е при пациенти с неуспех от първи курс имуносупресивна терапия

Алтернативни методи на АСКТ

- АСКТ от пъпна връв или хаплоидентичен фамилен донор.

5.1.3. Заместителна терапия с биопродукти

- еритроцитни концентрати
- тромбоцитни концентрати при стойности на тромбоцити <$10x10^9$/l (или <$20x10^9$/l и придружаващ фебрилитет) .
- преливането на облъчени кръвни продукти е препоръчително при пациенти, които са лекувани с ATG и/или са кандидати за АСКТ

5.1.4. Поддържаща и симптоматична терапия

- G-CSF 150 µg/m^2/ дневно s.c.
  при пациенти с АА влиза в съображение само при пациенти с тежки системни инфекции, при които не се отчита подобрение от приложените венозни антибиотици и антимикотици; ако до 7 дни не се отчете ефект, препоръчително е да се преустанови приложението му
- Eltrombopag* 50 mg/дневно p.o. в комбинация с ATG + CSA като се адаптира съобразно тромбоцитния брой без да надвишава 150 mg/дневно
- лечение на инфекциите: спазват се принципите за лечение на фебрилна неутропения
- андрогени: медикаменти на избор при мъже, неотговорили на лечение с CSA
  Oxymetholone*, обичайна доза 1-2 mg/kg/ дневно
  Danazol*; обичайна доза 50-200 mg/ дневно
- хелатираща терапия – предтрансплантационно при необходимост
- пациенти с успешна АСКТ и желязно свръхнатоварване трябва да бъдат лекувани с периодични кръвопускания до нормализиране на феритиновите нива

5.2. Лечение на други апластични анемии (Медикаментозно предизвикана апластична анемия; Апластична анемия, предизвикана от други външни агенти)

5.2.1. Заместителна терапия с биопродукти

- еритроцитни концентрати
- тромбоцитни концентрати при стойности на тромбоцити <$10x10^9$/l (или <$20x10^9$/l и придружаващ фебрилитет) .
- преливането на облъчени кръвни продукти е препоръчително при пациенти, които са кандидати за АСКТ

5.2.2. Растежни фактори

- Filgrastim, 5 µg/kg/дневно, i.v./s.c. до достигане на брой неутрофили над 0,5 x 10^9/L

5.2.3. Симптоматично лечение на хеморагична диатеза

5.2.4. Профилактика и лечение на инфекциозни усложнения

- антибиотична,
- антивирусна
- антимикотична терапия

5.3. АА и бременност

- най-доброто лечение на АА при бременни е заместващото
- Cyclosporin се обсъжда като безопасен при бременни и се препоръчва при пациентки, нуждаещи се от чести трансфузии
- Antithymocyte globuline, АСКТ и андрогени по време на бременността не се препоръчват

6. Оценка на терапевтичен отговор

6.1. Прогностични фактори за отговор към лечението Приложими към пациенти с идиопатична апластична анемия

- млада възраст
- нетежка АА
- абсолютен ретикулоцитен брой > $25x10^9$/l и абсолютен лимфоцитен брой > $1.0x10^9$/l ,
- тризомия 8 или del(13q) в контекста на АА е добър прогностичен белег за ефект от лечението с ATG

6.2. Дефиниции за терапевтичен отговор

	Критерии за отговор при ТАА	**Критерии за отговор при НТАА**
Без ефект	• персистиране на критерии за ТАА	• 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 g/l • неутрофили >$0.5x10^9$/l (ако са били <$0.5x10^9$/l) • тромбоцити >20 x 10^9/l (ако са били <$20x10^9$/l)
Пълен	• нормален за възрастта хемоглобин • неутрофили >$1.5x10^9$/l • тромбоцити >$150x10^9$/l	• същите критерии както за ТАА

Автоимунни хемолитични анемии

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Хемолитична анемия в резултат на имуномедиирана еритроцитна деструкция. Представлява рядко заболяване с честота 1/100 000 население.

2. Класификация

АИХА с топлинни антитела (75- 80 % от случаите)
(а) идиопатична
(б) вторична (лимфопролиферативни заболявания, колагенози)
АИХА от студови антитела
(а) студовоаглутинационен синдром (идиопатичен или вторичен)
(б) остра транзиторна студова АИХА (свързана с инфекции)
(в) хронична (свързана с лимфопролиферативни заболявания)
(г) пароксизмална студова хемоглобинурия (идиопатична и симптоматична)
Медикаментозно- свързани АИХА
(а) автоимунен тип
(б) с образуване на неоантиген
(в) адсорбционен тип

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

Анамнеза
Физикални данни
Хематологични и биохимични изследвания:

- ПКК/ДКК
- ретикулоцити (ретикулопенията е лош прогностичен белег – апластични кризи!)
- директен и индиректен тест на Coombs (DAT, direct antiglobuline test, IAT, indirect antiglobulin test) при възможност с титър на антителата, температурен диапазон, специфичност, клас и тип

Биохимични изследвания:

- хемолитична констелация (индиректен билирубин, ЛДХ, серумно желязо, хаптоглобин, свободен хемоглобин)
- уробилиногенурия

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

- Абдоминална ехография,
- Компютърна томография (СТ)
- Туморни и билогични маркери
- Фенотипизиране при съмнение за неоплазия

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Други причини за анемия.

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Принципи на лечение

- С лечението се цели овладяване на хемолитичния процес чрез потискане продукцията на автоантитела, отстраняване на циркулиращите

имунни комплекси, инхибиция на моноцито-макрофагната система, намаляване секвестрацията и разрушаване на еритроцитите чрез спленектомия.

- Профилактика и лечение на съдовата недостатъчност, бъбречните нарушения и овладяване страничните ефекти от прилаганите продължително време основни медикаментозни средства.
- Трансфузията на еритроцитна маса е със специфични изисквания и се извършва под контрола на хематолог /трансфузионен хематолог:
  - До хемотрансфузия се прибягва при т.нар. жизнени индикации: животозастрашаващи хипоксемични прояви с тежка съдова слабост, стенокардни кризи, сънливост, обърканост, кома.
  - Когато се налага трансфузия се избира **най-малко несъвместимата кръв,** прелива се с много бавна скорост и внимателно мониториране за клиника за хемолиза.
  - Нерядко се преливат двойно промити 0 Rh(-) еритроцити.
  - При АИХА със студови автоантитела преливаната кръв и всички инфузионни разтвори се затоплят, като оптималната температура се поддържа по време на цялата инфузия.

5.2. Лечение на АИХА с топлинни антитела

5.2.1. Първа линия на лечение

Кортикостероиди 1-3mg/kg - средство на избор

- При покачване на хемоглобина > 100 g/l дозата се намалява стъпаловидно.
- Към 3-4 седмица се достига до алтерниращ прием на 20 mg през ден.
- При стабилно състояние се достига алтернираща доза от 10 mg дн.
- С тази доза лечението продължава, до негативиране на IAT.
- При неповлияване се прилага пулс терапия кортикостероиди (ГКС)

5.2.2. Втора линия на лечение

Спленектомия

- При рецидив, кортикозависимост, кортикорезистентност или непоносимост към кортикостероидното лечение

5.2.3. Трета линия на лечение

Имуносупресори

- Времето до настъпването на ефекта им е около 1 месец. Ако такъв не настъпи в рамките на четири месеца, по-нататъшното им приложение е неоправдано.
- Azathioprine* - начална доза от 100 -150 mg/ дневно
- Cyclophosphamide* - начална доза от 100 mg/ дневно p.o или 500–700 mg i.v. на всеки 3 – 4 седмици

5.2.4. Други подходи

Високодозиран интравенозен Human normal immunoglobulin*

- 1-2 g /kg , разпределен в 2-5 дни
- Показан е в редки случаи като: резистентност към кортгикостериоди, нужда от спешно овладяване на тежка хемолиза, необходимост от спешна спленектомия или друга оперативна интервенция.
- Ефектът на имуноглобулините е краткотраен.

5.3. АИХА със студови антитела

5.3.1. Профилактични мерки:

- пациенти, на които предстои оперативна хирургична интервенция в условия на хипотермия, трябва да се изследват за наличие на студови аглутинини;
- избягване на излагането на студ;
- инфузия на затоплени инфузионни разтвори и биологични продукти;
- използването на студени компреси за понижаване на температурата може да доведе до влошаване на анемията и до периферни гангрени;
- трансфузията на плазма-съдържащи (т.е. на комплемент-съдържащи) биопродукти може да доведе до засилване на хемолизата

5.3.2. Имуносупресори

- Cyclophosphamide* 50-150 mg/дневно p.o.
- Chlorambucil* 4-20 mg/дневно p.o.

5.3.3. Плазмафереза

- при необходимост от бързо повлияване на тежка хемолиза;
- за предоперативна подготовка
- при тежко изразени симптоми на акроцианоза за бързо повлияване
- на симптоматиката

5.3.4. Кортикостероиди

Показани са в редки случаи**:**

- при наличие на антитела, активни в широк температурен диапазон (вкл. на 37^0C)
- при наличие на студови антитела от клас IgG. В тези случаи може да бъде показана и спленектомия
- при наличие на съпътстващи топлинни антитела от клас IgG (напр. индуцирани от ампицилин при пациент с микоплазмена инфекция)

6. Критерии за терапевтичен отговор

- нормализиране на хемоглобина
- липса на данни за хемолиза и негативизиране **IAT**

7. Проследяване

- Ритъмът на проследяване се определя индивидуално
- След стабилизиране на състоянието обичайно е веднъж на 2 месеца.

Бета-таласемия

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Бета-таласемията (β-таласемия, БТ) се дължи на намален или напълно липсващ синтез на β-глобин. Диспропорцията в синтезата на α и β глобиновите вериги води до натрупване на нормално синтезиращи се α вериги, които поради недостиг на комплементарните β преципитират и предизвикват преждевременно загиване на еритроцити в периферната кръв (хемолиза) и на еритробласти в костния мозък (неефективна еритропоеза). Тези промени обуславят болестни признаци, които се дължат на хемолиза, неефективна еритропоеза и различна по тежест анемия.
Около 1.5% от глобалната популация са носители на ген за β-таласемия. Общата годишна честота на симптоматични индивиди е 1/100 000 в света и 1/10 000 в Европейски съюз.

2. Класификация

- таласемия майор (анемия на Cooley, ТМ) – тежка форма
- таласемия интермедия (ТИ) – средно тежка форма
- таласемия минор (носителство на гена за таласемия) – най-често безсимптомна форма
- „тиха" – безсимптомна форма с хематологични показатели, нормални или близки до нормалните

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

- анамнеза
- обективно изследване
- ПКК с еритроцитни индекси, ДКК
- еритроцитна морфология
- ретикулоцити
- серумна биохимия: билирубин, ЛДХ, серумно желязо (СЖ), серумен феритин (СФ)
- електрофореза на хемоглобин (Hb)

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

- ДНК-анализ

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се поставя на базата на:

- фамилна обремененост, клинична картина
- анемия, микроцитоза с тежка анизопойкилоцитоза и хипохромия на еритроцитите в периферната кръв, ретикулоцитоза, биохимични данни за хемолиза, висок феритин
- повишени количества на HbF, нормален или леко повишен HbA_2
- нивото на HbA_2 е вариабилно при хомозиготи и е увеличено при ТМ
- генетичен анализ

3.4. Критерии за оценка на желязно свръхнатрупване (ЖСН)

Параметрите, използвани за оценка на ЖСН включват:

- серумен феритин – най-бърз и лесен начин за оценка на ЖСН
- чернодробна биопсия за измерване на натрупано желязо в черния дроб (концентрация на желязо в черен дроб, LIC) (при възможност)
- магнитнорезонансни (МРТ)-техники за оценка на ЖСН в черен дроб и сърце

Референтни стойности на параметрите, използвани за оценка на ЖСН

Параметър	Нормална стойност	Леко	Средно	Тежко
LIC (mg Fe/g dw)	< 1.2	3 - 7	> 7	> 15
Чернодробен МРТ T2* (ms)	> 6.3	6.3 – 2.7	2.7 – 1.4	< 1.4
СФ (ng/mL)	мъже < 300 жени < 200	> 1000 до < 2000		> 2500
Сърдечен MRI T2* (ms)	> 20	14 - 20	8 - 14	< 8

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

- Алфа таласемия
- Анемия на хроничната болест и бъбречната недостатъчност
- Железен дефицит
- Оловна нефропатия
- Сидеробластни анемии

5. Алгоритъм на лечение на бета-таласемия майор

5.1. Хемотрансфузии

- трансфузионното лечение обикновено стартира в кърмаческа възраст и продължава през целия живот в режим от 2 до 5 седмици
- цел: поддържане на предтрансфузионно ниво на Hb между 90 и 105 g/L и посттрансфузионно между 130 и 140 g/L
- осъществява се с обезлевкоцитен еритроцитен концентрат по разширена антигенна формула (Rh (D, C, c, E, e) и Kell)
- препоръчително количество 15 – 20 ml/kg/ден
- препоръчителна скорост на трансфузия 4 ml/kg/час

5.2. Желязо-хелатираща терапия (ЖХТ)

- втори задължителен компонент от терапевтичното поведение
- стартиране при следните критерии:
  - 10-20 трансфузии
  - серумен феритин >1000 ng/mL
  - възраст > 2 години
- три хелатиращи медикамента в зависимост от възраст, степен на ЖСН и доминираща органна локализация могат да се използват самостоятелно или в комбинация:
  Deferoxamine (DFO)
  Deferiprone (DFP)
  Deferasirox (DFX)

5.2.1. Deferoxamine монотерапия

- първа линия терапия
- дозиране:
  деца – 20-40 mg/kg (възраст под 5 години – 20-30 mg/kg)
  възрастни – 20-50 mg/kg
- начин на приложение: подкожно или венозно чрез инфузионна помпа за > 8-12 часа на ден, 5-7 инфузии седмично
- показания за лечение с Deferoxamine:

	Показания за започване на лечение с Deferoxamine
1	При пациенти на възраст над 2 години след първите 10 -12 хемотрансфузии и ниво на серумен феритин над 1000 ng/mL
2	Тежки алергични и други странични реакции към Deferasirox и/или Deferiprone (само за пациенти, които са провеждали и/или провеждат хелатиращо лечение с Deferasirox или Deferiprone и имат регистрирани реакции)
3	Незадоволителен или лош терапевтичен ефект от настоящото хелатиращо лечение (определен на базата на стойности на серумен феритин, сърдечен и чернодробен МРТ и фракция на изтласкване на лява камера за период от 6 до 12 месеца (при "интензивно лечение" и "спасителна терапия" периода за проследяване може да е по-малък)) (само за пациенти, които провеждат хелатиращо лечение с Deferasirox или Deferiprone и имат незадоволителен или лош терапевтичен контрол върху железния свръхтовар)
	Показания за продължаване на лечението с Deferoxamine
1	Добър или много добър терапевтичен ефект от настоящото хелатиращо лечение с Deferoxamine (определен на базата на стойности на серумен феритин, сърдечен и чернодробен МРТ и фракция на изтласкване на лява камера за период от 6 до 12 месеца (при "интензивно лечение" и "спасителна терапия" периода за проследяване може да е по-малък)) (за пациенти, провеждащи лечение с Deferoxamine)

5.2.2. Deferasirox монотерапия

- лекарствени форми – диспергиращи се таблетки, филмирани таблетки и гранули (саше):
- Deferasirox филмирани таблетки и гранули демонстрират по-висока бионаличност спрямо Deferasirox диспергиращи се таблетки
- при преминаване от диспергиращи се таблетки към филмирани таблетки или гранули, дозата на филмираните таблетки или гранули трябва да бъде с 30% по-ниска от дозата на диспергиращите се таблетки, като се закръгли към най-близката цяла таблетка или саше
- първа линия терапия след 6-годишна възраст
- втора линия терапия след 2-годишна възраст, когато лечението с Deferoxamine е противопоказано или с недостатъчен ефект
- начин на приложение: перорално, ежедневно, еднократно дневно
- дозиране:
  диспергиращи се таблетки: 20-40 mg/kg

филмирани таблетки/гранули: 14-28 mg/kg

- съответстващи дози между различните форми:

Диспергиращи се таблетки	**Филмирани таблетки/гранули**
10 mg/kg	7 mg/kg
20 mg/kg	14 mg/kg
30 mg/kg	21 mg/kg

Забележка: Дозиранията на Deferasirox при различните показания и модифициране на дози по-долу се отнасят за диспергиращи се таблетки и се намаляват с 30% при употреба на филмирани таблетки или гранули.

- показания: за лечение с Deferasirox:

	Показания за започване и продължаване на лечение с Deferasirox
1.	Възраст ≥ 6 години Възраст ≥ 2 години, когато лечението с Deferoxamine е противопоказано или с недостатъчен ефект
2.	Тежки алергични и други странични реакции към Deferoxamine и/или Deferiprone (само за пациенти с МКБ D56.1, които са провеждали и/или провеждат хелатиращо лечение с Deferoxamine или Deferiprone и имат регистрирани реакции)
3.	Тежки алергични и други странични реакции към Deferoxamine (само за пациенти, които са провеждали и/или провеждат хелатиращо лечение с Deferoxamine и имат регистрирани реакции)
4.	Ниво на серумен феритин над 1000 ng/mL при пациенти с бета-таласемия майор; над 500 ng/mL при трансфузионно-независима таласемия (при стартиране на хелатиращо лечение)
5.	Незадоволителен или лош терапевтичен ефект от настоящото друго хелатиращо лечение (определен на базата на стойности на серумен феритин, сърдечен и чернодробен МРТ и фракция на изтласкване на лява камера за период от 6 до 12 месеца (при "интензивно лечение" периода за проследяване може да е по-малък)) (само за пациенти, провеждащи лечение с Deferoxamine и/или Deferiprone с незадоволителен или лош терапевтичен контрол върху железния свръхтовар)
6.	Добър или много добър терапевтичен ефект от настоящото хелатиращо лечение с Deferasirox (определен на базата на стойности на серумен феритин, сърдечен и чернодробен МРТ и фракция на изтласкване на лява камера за период от 6 до 12 месеца (при "интензивно лечение" периода за проследяване може да е по-малък)) (за пациенти, провеждащи лечение с Deferasirox)
7.	Лабораторни критерии Серумен креатинин нормални стойности (за пациенти, започващи лечение) нормални или завишени до 33% от стойността при започване на лечението, повлияващи се от редуциране на дозата (за пациенти,

	продължаващи лечение) ALAT и ASAT < 5 пъти от нормална горна референтна стойност
8.	Функционални и МРТ критерии (за пациенти над 10-год. възраст) Сърдечен T2* > 6 до 14 ms и чернодробен МРТ < 7 mg/g Сърдечен T2* > 6 ms и без данни за сърдечна дисфункция

5.2.3. Deferiprone монотерапия

- втора линия терапия след 6-годишна възраст, когато лечението с Deferoxamine е противопоказано или неподходящо при пациенти с ТМ
- дозиране: 75-100 mg/kg
- начин на приложение: перорално, ежедневно, трикратно дневно
- показания за лечение с Deferiprone:

	Показания за започване и продължаване на лечение с Deferiprone
1	Възраст ≥ 6 години
2	Тежки алергични и други странични реакции към Deferoxamine и/или Deferasirox (само за пациенти, които са провеждали и/или провеждат хелатиращо лечение с Deferoxamine или Deferasirox и имат регистрирани реакции)
3	Незадоволителен или лош терапевтичен ефект от настоящото друго хелатиращо лечение (определен на базата на стойности на серумен феритин, сърдечен и чернодробен МРТ и фракция на изтласкване на лява камера за период от 6 до 12 месеца) (за пациенти, провеждащи лечение с Deferoxamine или Deferasirox и имат незадоволителен или лош терапевтичен контрол върху железния свръхтовар)
4	Добър или много добър терапевтичен ефект от настоящото хелатиращо лечение с Deferiprone (определен на базата на стойности на серумен феритин, сърдечен и чернодробен МРТ и фракция на изтласкване на лява камера за период от 6 до 12 месеца) (за пациенти, провеждащи лечение с Deferiprone)
5	Лабораторни критерии: Абсолютен неутрофилен брой (АНБ) ≥1.5x10^9/l Тромбоцити ≥100 x 10^9/l Серумна урея и креатинин в референтни стойности ALAT и ASAT < 4 пъти от горна референтна стойност
6	Функционални и МРТ критерии (за пациенти над 10-год. възраст) Сърдечен T2* >10 ms и чернодробен МРТ < 7 mg/g Сърдечен T2* >10 ms и без данни за сърдечна дисфункция

5.2.4. "Deferoxamine + Deferiprone" комбинирана терапия

- дозиране: Deferoxamine 30-50 mg/kg + Deferiprone 75-100 mg/kg
- начин на приложение:
  Deferoxamine – подкожно или венозно чрез инфузионна помпа за 10-12-

24 часа на ден, 2-7 инфузии седмично
Deferiprone – перорално, 3-7 дена от седмицата, трикратно дневно

- показания за лечение с Deferoxamine + Deferiprone:

	Показания за започване и продължаване на лечение с Deferoxamine + Deferiprone
1	Възраст ≥ 6 години
2	Незадоволителен или лош терапевтичен ефект от настоящото друго хелатиращо лечение (определен на базата на стойности на серумен феритин, сърдечен и чернодробен МРТ и фракция на изтласкване на лява камера за период от 6 до 12 месеца (при "интензивно лечение" и "спасителна терапия" периода за проследяване може да е по-малък)) (за пациенти, провеждащи монотерапия с Deferoxamine, Deferiprone или Deferasirox с незадоволителен или лош терапевтичен контрол върху железния свръхтовар)
3	Добър или много добър терапевтичен ефект от настоящото комбинирано хелатиращо лечение с Deferoxamine и Deferiprone (определен на базата на стойности на серумен феритин, сърдечен и чернодробен МРТ и фракция на изтласкване на лява камера за период от 6 до 12 месеца (при "интензивно лечение" и "спасителна терапия" периода за проследяване може да е по-малък)) (за пациенти, провеждащи комбинирано лечение с Deferoxamine и Deferiprone)
4	Лабораторни критерии: АНБ ≥1.5x10^9/l Тромбоцити ≥100 x 10^9/l Серумна урея и креатинин в референтни стойности ALAT и ASAT < 4 пъти от горна референтна стойност
5	Функционални и МРТ критерии Сърдечен T2* < 20 ms с данни за сърдечна дисфункция Сърдечен T2* < 10 ms
6	Тежки ендокринни усложнения, налагащи заместително лечение (препоръчително)

5.2.5. "Deferoxamine + Deferasirox" комбинирана терапия

- алтернатива на Deferoxamine + Deferiprone
- дозиране: Deferoxamine 35-50 mg/kg + Deferasirox 20-40 mg/kg
- начин на приложение:
  Deferoxamine – подкожно или венозно чрез инфузионна помпа за 10-12-24 часа на ден, 2-7 инфузии седмично
  Deferasirox **–** перорално, 7 дена от седмицата, еднократно дневно
- показания за лечение с Deferoxamine + Deferiprone

	Показания за комбинирано лечение при пациенти на интензивно и "спасително" лечение с Deferoxamine + Deferiprone
1	Алтернативно поведение при пациенти на интензивно или "спасително" лечение, когато приложението на Deferoxamine + Deferiprone е

	противопоказано или има незадоволителен ефект
2	Лабораторни критерии: Нормални или завишени до 33% стойности на серумен креатинин ALAT и ASAT < 5 пъти от горна референтна стойност
3	Функционални и МРТ критерии Не са известни
4	Тежки ендокринни усложнения, налагащи заместително лечение (препоръчително)
5	Становище от Работна група по таласемия при БМСХ

5.2.6. "Deferiprone + Deferasirox" комбинирана терапия

- алтернатива на Deferoxamine + Deferiprone
- дозиране: Deferiprone 75 mg/kg + Deferasirox 20 mg/kg
- начин на приложение:
  Deferiprone – 7 дена от седмицата, двукратно дневно
  Deferasirox **–** 7 дена от седмицата, еднократно дневно
- показания за лечение с Deferiprone + Deferasirox:

	Показания за комбинирано лечение при пациенти на интензивно и "спасително" лечение с Deferiprone + Deferasirox
1	Алтернативно поведение при пациенти на интензивно или "спасително" лечение, когато приложението на Deferoxamine + Deferiprone и Deferoxamine + Deferasirox е противопоказано или има незадоволителен ефект
2	Лабораторни критерии: Нормални или завишени до 33% стойности на серумен креатинин ALAT и ASAT < 5 пъти от горна референтна стойност
3	Функционални и МРТ критерии Не са известни
4	Тежки ендокринни усложнения, налагащи заместително лечение (препоръчително)
5	Становище от Работна група по таласемия при БМСХ

5.2.7. Модифициране на желязо-хелатиращата терапия с цел оптимален контрол на желязното свръхнатрупване

Корекции на хелатиращия режим при пациенти с приемливо ниво на железен свръхтовар (СФ 500 - 1500 µg/l, LIC 3 - 7 mg/g dw, миокарден T2* >20 ms)

- няма индикации за промяна на режима на хелатиране
- при пациенти на монотерапия сможе да се обмисли преминаване към DFX, ако придържането към инфузиите с DFO е затруднено

Корекции на хелатиращия режим при пациенти с увеличаващо се или високо ниво на железен свръхтовар и липса на натрупано желязо в сърцето (СФ > 1500 µg/l, LIC > 7 mg/g dw, миокарден T2* >20 ms)
Пациенти на DFO:

- оптимизиране на придържането
- оптимизиране на доата на DFO и инфузионния режим чрез:
  увеличаване на честотата на инфузиите до 6 или 7 пъти седмично
  увеличаване на продължителността на инфузията до най-малко 12 часа
  увеличаване на дозата на DFO до 50 mg/kg на инфузия, ако пациента е възрастен
- обмисляне превключване към комбинация DFX или DFP/DFO.

Пациент на DFP или комбинация DFP/DFO:

- обмисляне превключване към DFX
- увеличаване на дозата DFP до 100 mg/kg и/или увеличаване честотата и дозата на DFO

Пациент на DFX:

- да се има предвид, че при пациенти с голям железен свръхтовар може да са необходими няколко години за достигане на целеви нива на СФ и LIC; трябва да се обмислят по-високи дози DFX над 30 mg/kg и трябва да продължат при условие, че има тенденция за намаляване на СФ и LIC
- обмисляне превключване към комбинация DFO или DFO/DFP; при изключителни обстоятелства, при които не са възможни други опции, може да се обмисли и комбинация DFX/DFO
- DFX трябва да продължи, при условие че има тенденция към намаляване на СФ и LIC; дозата трябва да се увеличава на всеки 3 месеца в рамките на лицензирания обхват (20-40 mg/kg) с увеличение от 5 mg/kg

Корекции на хелатиращия режим при пациенти с умерено повишено сърдечно желязо и задоволително ниво на тотален железен свръхтовар (СФ постоянно 500 - 1500 µg/l, LIC < 7 mg/g dw, миокарден T2* 10-20 ms)

- обмисляне преминаване към DFP 75-100 mg/kg седем дни седмично; дозата на DFP трябва да се повиши в зависимост от отговора, определен от миокардния T2*

Корекции на хелатиращия режим при пациенти с умерено повишено сърдечно желязо и високо ниво на железен свръхтовар (СФ постоянно > 1500 µg/l и/или LIC > 7 mg/g dw, миокарден T2* 10 - 20 ms)

Три варианта:

- DFO 40-50 mg/kg (първоначално най-малко 4-5 инфузии седмично) плюс DFP 75-100 mg/kg седем дни седмично; дозата на DFP трябва да бъде определена от стойността на сърдечния T2*
- DFX при максимална доза (35-40 mg/kg)
- интензивна хелация с DFO при 50-60 mg/kg 6-7 дни седмично при оптимално придържане; непрекъснатият подкожен или i.v. DFO би била подходяща опция.

Корекции на хелатиращия режим при пациенти с тежък железен сърдечен товар (сърдечен T2* <10 ms) без клинично изразено сърдечно увреждане

- ако железният товар е нисък (СФ <1000 µg/l, LIC < 7 mg/g dw), монотерапията с DFP трябва да се счита за първа линия на лечение; дозата трябва да се повиши до 100 mg/kg
- ако железният товар е голям (СФ > 1000 µg/l, LIC > 7 mg/g dw), се препоръчва комбинация DFO/DFP; DFP трябва да се прилага 85-100 мг/кг и да се комбинира с инфузии с DFO (40 - 60 mg/kg), прилагани непрекъснато i.v., продължително s.c. или интермитентно s.c. над 12 часа, 5 - 7 пъти седмично в зависимост от железните нива
- ако терапията с DFP не се толерира, алтернативните опции са непрекъснати i.v. DFO (40-60 mg/kg, 7 дни седмично) или висока доза DFX (30-40 mg/kg) с внимателно проследяване на нежеланите ефекти; дозите на хелатора трябва да се коригират въз основа на СФ и LIC, за да се избегне хелаторна токсичност.

Корекции на хелатиращия режим при пациенти с тежък железен сърдечен товар (сърдечен T2* <10 ms) с клинично сърдечно увреждане

- да се започне незабавно приложение на DFO 50-60 mg/kg през периферен венозен път и да се прилага като непрекъсната 24-часова i.v. инфузия
- да се осигури траен интравенозен път за улесняване на дългосрочната терапия
- възможно най-бързо инфузиите трябва да се комбинират с DFP (75-100 mg/kg).

Корекции на хелатиращия режим чрез намаляване на дозата при пациенти с нисък железен товар

- рискът от хелаторна токсичност се увеличава когато желязното натрупване в организма е ниско (СФ устойчиво <1000 µg/l и/или отношението DFO mg/kg към СФ е > 0.025 или когато LIC е < 3 mg/g dw) или когато СФ намалява бързо
- връзката между хелаторната токсичност и ниските запаси от желязо е по-малко ясна в случая на DFP и DFX, но трябва да се вземат същите предпазни мерки, особено при СФ <500 µg/L); DFP е може би най-малко токсичния хелатор в този аспект
- при тези пациенти дозата на хелатора трябва да се намали и може да се наложи да се поддържа в много нисък обхват (напр. DFO 10-20 mg/kg на инфузия 5 дни за седмица, DFX 5-10 mg/kg, DFP 50-75 mg/kg)
- при пациенти на DFX може да се обмисли прекъсване на хелацията при СФ < 500 µg/L; алтернативен подход е хелацията да продълж при много ниска доза (напр. DFX 5-10 mg/kg) с ежемесечно проследяване на нежеланите симптоми, повишаването на СФ, креатинин, ALT и анализ на урината
- дозата на хелаторите трябва да се намали, ако има бързо понижение на СФ (> 500 µg/L за тримесечен период), постоянно ниво на СФ <1000 µg/L, LIC е < 3 mg/g dw и сърдечния T2* > 20 ms
- при пациенти на DFO трябва да се намали дозата на инфузия, а не честотата на инфузиите
- при пациенти на DFO трябва да се обмисли превключване на перорално хелатиране, ако СФ е постоянно в диапазона 500 - 750 µg/L или LIC < 3 mg/g d.w.

5.2.8. Хелатиране на желязо при специални обстоятелства

5.2.8.1. Бременност

- жените, които планират бременност, трябва да преминат през период на интензивно хелатиране, за да редуцират СФ, LIC и сърдечното желязо до оптимални нива преди да забременеят
- при спонтанна бременност всички хелатиращи медикаменти трябва да бъдат преустановени веднага след диагностициране на бременността
- DFO: стандартната препоръка за преустановяване на DFO по време на бременност може да бъде преразгледана в случаите на високо натоварване с желязо, където рискът от сърдечни усложнения е преценен като висок; приложение на DFO може да се обсъжда след 20-та седмица на бременността; някои центрове препоръчват продължителен i.v. DFO, 20 mg/kg/24 часа по време на раждането, за да се намали възможният риск от дискримия (неравномерен сърдечен ритъм) или сърдечна недостатъчност по време и след раждането
- DFX: има няколко съобщения за случаи на успешна бременност без данни за фетална токсичност при жени, приемащи DFX по време на ранните етапи на бременността; потенциалният риск за хората не е известен и като предпазна мярка се препоръчва да не се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо
- DFP: DFP е противопоказан при бременност според кратката характеристика на продукта
- общ практически подход за планирана или подпомагана бременност е да се спрат оралните хелатори три месеца преди вероятното зачеване, като се продължи с DFO до времето на овулацията.

5.2.8.2. Бъбречно увреждане

Има потенциални проблеми и с трите лицензирани хелатори:

- DFO: няма данни за нефротоксичност, но трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с бъбречно увреждане и дозата на DFO при пациенти с бъбречна недостатъчност трябва да бъде намалена
- DFP: няма данни за употреба на DFP при пациенти с бъбречно увреждане; няма данни за нефротоксичност, но трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност
- DFX: DFX е потенциално нефротоксичен и е противопоказан при пациенти с изчислен креатининов клирънс < 60 ml/min
- хелатиращия режим при тези пациенти трябва да бъде формулиран на индивидуална основа, като се отчита степента на натоварване с желязо и вероятният риск от заболеваемост и смъртност от претоварване с желязо в краткосрочен до средносрочен план; решенията за лечение трябва да се вземат след консултация с нефролог
- при пациенти с намален креатининов клирънс под 60 ml/min, които все още не са подложени на бъбречна заместителна терапия, удължените инфузии с ниска доза DFO (напр. 10 mg/kg в продължение на 12 часа 6-7 седмично) може да са от полза за намаляване на риска от токсичност на желязо и може да се комбинира с ниска доза DFP (50 - 75 мг/кг в три или четири разделени дози)
- при пациенти с бъбречна недостатъчност в крайна фаза на бъбречна

заместителна терапия е разумно да се използва DFX при ниска терапевтична доза (20-25 mg/kg); при пациенти на хемодиализа може да се използва DFO 5 mg/kg веднъж седмично, приложен през последния час на диализа като бавна интравенозна инфузия.

5.3. Спленектомия

- обсъжда се при пациенти с хиперспленизъм и с увеличаващо се желязно натрупване, въпреки оптимално хелатиращо лечение, при които годишното количество трансфузирана кръв надхвърля 200 mL/kg.

5.4. Трансплантация на костен мозък

- единственият лечебен метод, който дава възможност за пълен терапевтичен успех с преодоляване на вродения дефект на кръвотворене
- изходът от трансплантация е свързан с претрансфузионното клинично състояние на пациента, специално с наличие на хепатомегалия, чернодробна фиброза, анамнеза на редовно хелатиране и степен на ЖСН
- при пациенти без изброените рискови фактори трансплантацията на хематопоетични стволови клетки от идентичен HLA-донор демонстрира преживяемост без болест над 90%.

6. Алгоритъм на лечение на бета-таласемия интермедия

Пациентите с β-таласемия интермедия имат повишена склонност към инфекции и скелетни промени и се нуждаят от индивидуални терапевтични стратегии, тъй като тежестта на клиничната картина е между β-таласемия майор и β-таласемия минор.

6.1. Хемотрансфузии

- вземането на решение за започване на хемотрансфузионно лечение е трудно и е голямо предизвикателство за клинициста
- показания: Hb < 50 g/L, изоставане в растежа, скелетни деформации, спадане на Hb следствие на нарастваща спленомегалия, инфекция, бременност и др. специфични за болестта усложнения (тромбоза, мозъчни инфаркти и др.)
- за предотвратяване на усложнения се препоръчва поддържане на постоянно ниво на хемоглобин ≥ 90 g/L.

6.2. Желязо-хелатираща терапия

- серумният феритин не е реален показател за натрупано желязо в организма и се препоръчва директна оценка на натрупване на желязо в черен дроб чрез биопсия или чрез МРТ през една-двегодишен период
- хелатиращото лечение обикновено започва след провеждане на 10 трансфузии; показано е при LIC ≥ 5 mg/g d.w. или ниво на СФ ≥ 800 ng/mL (когато технологията за МРТ не е възможна) при пациенти на възраст над 10 години
- Deferasirox е единственият хелатор, който е получил одобрението на FDA и EMA; началната доза е 10 mg/kg и се коригира в диапазона между 5 и 20 mg/kg на базата на месечните изследвания на СФ и периодичното изследване на LIC; лечението трябва да се прекрати,

когато LIC < 3 mg/g d.w. или СФ < 300 ng/mL
- Deferoxamine или deferiprone могат да бъдат обсъждани при пациенти, които не понасят или имат странични ефекти, свързани с Deferasirox.

6.3. Hydroxycarbamide

- прилага се като индуктор на HbF
- ефективността се повишава при комбинация с хемотрансфузии и желязо-хелатираща терапия
- краткотрайното прилагане се толерира добре от пациентите, но ефективността намалява при продължителна употреба
- стартиращата доза е 10 mg/kg с ескалиране от 3-5 mg/kg на всеки 8 седмици до максимална толерираща доза не надвишаваща 20 mg/kg

6.4. Спленектомия и трансплантация на костен мозък

Индикациите не се различават съществено от тези при пациентите с ТМ.

7. Проследяване

- проследяването на ТМ и ТИ се провежда от интердисциплинарен екип с опит при диагностиката и лечението на заболяванията и на съпътстващите ги усложнения
- в екипите са включени хематолог, кардиолог, ендокринолог, гастроентеролог (хепатолог), психолог; специалистите са ангажирани изцяло с диагностиката, лечението и проследяването на усложненията, свързани с основното заболяване или провеждано лечение, и осъществяват допълнителни консултации при необходимост.
- алгоритмите на проследяване са разработени от Работна група по таласемия към БМСХ и са включени към Изисквания на НЗОК за провеждане на хелатирща терапия в извънболничната помощ при пациенти с трансфузионно-зависими анемии
- алгоритми за проследяване при пациенти с бета-таласемия майор и бета-таласемия интермедия:

Алгоритъм за проследяване при пациенти с бета-таласемия майор

Показатели	Изходни стойности при започване на първото хелатиращо лечение	+3 мес	+6 мес	+12 мес	+24 мес
Кръвна картина + АНБ	x	x	x	x	X
Феритин	x	x	x	x	X
Креатинин (само за пациенти на Deferasirox)	x	x	x	x	X
ALAT, ASAT, GGTP	x	x	x	x	X
Билирубин, LDH	x	x	x	x	x
Протеинурия	x	x	x	x	x
Протеин/креатинин в урина	x	x	x	x	x
Абд. ехография	x			x	X
Аудиометрия (> 10 г. само за	x			x	X

пациенти на **Deferoxamine**)					
Зрение (> 10 г само за пациенти на **Deferoxamine**)	x			x	X
Ca, P, PTH (> 12 г.)	x			x	X
FT4, TSH (> 12 г.)	x			x	X
Пуберт. р-е (> 12 г., до завършване на пубертета)	x			x	X
HCV, HBsAg, HIV	x			x	X
ЕКГ, ЕхоКГ + ФИ (> 10г.)	x			x	X
МРТ на сърце	x				X
МРТ на черен дроб	x				X
Кр. глюкоза	x		x	x	X
Гл. тол. тест (> 10 г.)	x			x	X
Костна възр.: китка (< 12 г.);	x			x	X
DEXA scan (> 18 г.)	x			x	X
Тегло (деца, подраств.)	x		x	x	X
Ръст (деца, подраств.)	x		x	x	X
Консулти (кардиолог, ендокринолог, гастроентеролог)	x		x	x	X

+ 3 м. - извършват се на всеки 3 месеца; + 6 м.* - извършват се на всеки 6 месеца; + 12 м.* - извършват се на всеки 12 месеца; + 24 м.* - извършват се на всеки 24 месеца.*

По клинични показания интервалите между изследванията могат да бъдат скъсени.

Алгоритъм за проследяване при пациенти с бета-таласемия интермедия

Показатели	Честота	Възраст и стартиране
Клиничен преглед: • ръст • тегло • размери на слезка • размери на черен дроб • оценка за лицево-скелетна деформация и дентален статус	През 3 месеца, но в зависимост от тежестта на клиничните симптоми може да е по-рядко, ако са по-леко изразени	От раждането или от времето на поставяне на диагнозата
Пубертетно развитие	През 6 месеца	10 години
Сърдечна оценка включително и ехокардиограма	Умерен / тежък фенотип: 1-2 пъти годишно Лек фенотип: през 5 години	15 години
Кръвна картина	През 3 месеца, но в зависимост от тежестта на клиничните симптоми може да е по-рядко, ако са по-леко изразени	От раждането или от времето на поставяне на диагнозата
Пълна кръвна картина		
Чернодробна и бъбречна функция		
Феритин		
Оценка на желязно	През 2-5 години или	10 години

натрупване в черния дроб чрез MRI	по-често при наличие на абнормни стойности	
Оценка на желязно натрупване в сърцето чрез MR T2*	През 2-5 години в зависимост от предходния резултат	20 години или по-рано ако пациента се нуждае от > 3 трансфузии годишно
DXA костна плътност	През 5 години	15 години

Пароксизмална нощна хемоглобинурия
(СИНДРОМ НА MARCHIAFAVA-MICHELI)

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Пароксизмалната нощна хемоглобинурия (ПНХ) е рядко клонално заболяване на една или повече хемопоетични стволови клетки. Дължи се на придобита соматична мутация на PIG-A гена (Xp22.1), кодиращ синтезата на гликозил фосфатидил инозитол (GPI)-свързаните мембранни протеини в кръвните клетки, участващи в регулацията на комплемент-асоциираната хемолиза. Мутацията води до частична или пълна липса на GPI-свързаните протеини с клинична проява на хемолиза, тромбофилия и цитопения.
Среща се рядко с приблизителна честота от 5 до 10 случая на 1 млн. население

2. Класификация

Клинични форми:

- **Класическа ПНХ (класически тип ПНХ):** ПНХ с клинични и лабораторни данни за интраваскуларна хемолиза без наличие на други състояния, свързани с дефектна продукция на костния мозък като апластична анемия (АА) или миелодиспластичен синдром (МДС).
- **ПНХ на основата на АА, МДС (ПНХ/АА, ПНХ/МДС):** ПНХ с клинични и лабораторни данни за интраваскуларна хемолиза при наличие на друго заболяване на костния мозък като АА, МДС или друга миелопатия.
- **Субклинична ПНХ (нехемолитична ПНХ):** Пациентите с ПНХ нямат клинично или лабораторно доказателство за хемолиза. Чрез много чувствителен флоуцитометричен анализ при тях се откриват малки популации от хематопоетични клетки (периферни еритроцити и/или гранулоцити) с дефицит на GPI-AP.

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

- ПКК с ДКК
- еритроцитна морфология
- ретикулоцити
- серумна биохимия
- костно-мозъчно изследване
- флоуцитометрия
- имунохематологични изследвания

3.2. Критерии за диагноза. Диагнозата се поставя на базата на:

- критерии за хемолиза: анемия ± левкопения ± тромбоцитопения, ретикулоцитоза, увеличен индиректен билирубин, увеличена ЛДХ, намален хаптоглобин, негативен директен Coombs
- флоуцитометрия – златен стандарт в диагностиката на ПНХ: дефицит на GPI-свързани протеини (CD55, CD59)

3.3. Оценка на риска за прогресия/усложнение на ПНХ

Оценката на риска е важна за определяне дали заболяването има или няма висока активност, за да се преценят терапевтичните опции и честота на проследяване. По време на диагностицирането и проследяването се

оценяват следните клинични и лабораторни параметри:

- критерии за хемолиза:
  - LDH ≥ 1.5 горна граница на нормата
  - ретикулоцитен брой
  - стойности на хемоглобин
  - стойности на хаптоглобин
  - директен и индиректен билирубин
  - хемоглобинурия
- симптоми на бъбречна дисфункция
- критерии за тромбоза
- критерии за пулмонална хипертония
- симптоми, свързани с качеството на живот
  - умора/слабост
  - болка
  - дисфагия
  - абдоминална болка
  - еректилна дисфункция

За висока активност на болестта при ПНХ се приема когато стойностите на ЛДХ са равни или по-големи от един път и половина над горната граница в присъствие на един или по-вече от следните симптоми: слабост, умора, хемоглобинурия, коремна болка, диспнея, анемия (Hb <10 g/dL), сериозно съдово събитие (тромбоза), дисфагия или еректилна дисфункция.

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

- Хемолитична анемия
- Пароксизмална студова хемоглобинурия

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Принципи на лечение

Три основни групи: подкрепяща терапия, терапия, променяща хода на заболяването и терапия, потенциална за излекуване.

5.2. Подкрепяща/ поддържаща и имуносупресивна терапия

- хемотрансфузия при наличие на симптоматична анемия
- фолиева киселина (1-5 mg дневно p.o.) и ако е необходимо витамин B12 (при дефицит)
- желязо p.o. в случай на дефицит (феритин, сатурация на трансферин, ретикулоцити) (при ефект от лечението с Eculizumab приложението на железни препарати трябва да бъде много добре контролирано); в случай на желязно натоварване – хелатиране с Deferoxamine или Deferasirox
- навременно приложение на антибиотици при бактериални инфекции
- достатъчна хидратация по време на хемолитични кризи
- кортикостероиди (кратко време при хемолитични епизоди), напр. пулс терапия Prednisone 1-2 mg/kg за няколко дни
- антикоагуланти (при специфични ситуации):
  - доживотна профилактика с антикоагуланти след тромбоемболично събитие – въпреки нейната ефективност все още съществува риск от рецидив, поради което определени обстоятелства могат да бъдат индикация за лечение с Eculizumab

- терапията на тромбози в атипични места изисква локална или системна лизисна терапия и започване на лечение с Eculizumab
- при пациенти, които не провеждат лечение с Eculizumab, трябва да се обмисли първична антикоагулантна профилактика като се вземе предвид размера на гранулоцитния клон (> 50%) и други тромбофилни фактори
- за профилактика и лечение могат да се използват кумаринови производни и хепарин

• имуносупресори (при ПНХ/АА)

5.3. Терапия, променяща хода на заболяването:

Eculizumab*

600 mg i.v. инфузия /седмично за първите 4 седмици, последвано от

900 mg (5-та доза) след 7 дни, след което

900 mg през 14 дена

5.4. Алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки

Болест на ГОШЕ

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Болестта на Гоше (БГ) е най-честата лизозомна болест на натрупване и се дължи на дефицит на ензима глюкоцереброзидаза, резултат от мутация на определен ген. Това води до натрупване на глюкоцереброзид в тъканните макрофаги, т.н. клетки на Гоше (Gaucher), които могат да бъдат намерени предимно в черния дроб, слезката и костния мозък.
Унаследява се по автозомно рецесивен път с популационна честота около 1:40 000 до 1:100 000.

2. Класификация

Три клинични форми:

- Тип 1 или неневронопатична форма (най-честа)
- Тип 2 или остра невронопатична форма (много рядка и бързо прогресираща форма с ранна смъртност до 2 год. възраст)
- Тип 3 или хронична невронопатична форма (с честота 1:100 000 и бавно прогресиращо неврологично засягане).

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания при поставяне на диагноза

Анамнеза
Физикално изследване
Лабораторни изследвания

- ПКК с ДКК
- Биохимия – чернодробна функция
- Суха капка кръв или кръв за изследване на ензимна активност

Образни изслевания

- Ехография на коремни органи – спленомегалия

3.2. Допълнителни изследвания при показания

- ДНК анализ (суха капка кръв)
- MRI
- Костномозъчно изследване (клетки на Гоше)

3.3. Критерии за поставяне на диагноза. Диагнозата се поставя на базата на:

Клинико-лабораторни критерии

- намалена активност (обикновено под 30% от нормата) на ензима кисела бета-глюкозидаза (глюкоцереброзидаза) (в левкоцити или суха капка кръв)

Генетични критерии

- ДНК анализ (суха капка кръв)

Биохимични маркери

- хитотриозидаза (в плазма) или Lyso GL-1 (в суха капка кръв)

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

- Niemann Pick
- Дефицит на сфингомиелиназа

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Критерии за клинично класифициране и лечение според тежестта

Възрастни с болест на Гоше тип 1: критерии за клинично класифициране			
Тежест	Лека	Средна (поне един от следните, но не тежки критерии)	Тежка (един или повече от следните критерии)
Терапия	Внимателно изчакване	*Imiglucerase* 30-45 U/kg / 2 седмици i.v.	*Imiglucerase* 60 U/kg / 2 седмици i.v.
Хемоглобин (g/L)	> 100	80 - 100	< 80
Тромбоцити ($x10^9$L)	> 100	60 - 100	< 60
Обем на слезката (ПН*) ехография, волуметричен МРТ или КТ	< 5	5 – 15	> 15
Обем на черен дроб (ПН*) ехография, волуметричен МРТ или КТ	< 1.25	1.25 - 2.5	> 2.5
Костно засягане • МРТ (за предпочитане)	нормален/леко променен сигнален интензитет на Т1 и Т2 МРТ	тежко променен сигнален интензитет на Т1 и Т2 МРТ	костни кризи***
• Рентгенография	деформитет тип Ерленмайерова колба	асимптоматични зони на аваскуларна некроза	• аваскуларна некроза • патологични фрактури • ставни протези • хронична костна болка**
• DEXA	Костна плътност BMD: Z-score T score не по-малко от -1,5 SD	Костна плътност BMD: Z-score T score -1,5 до -2,5 SD	Костна плътност BMD: Z-score, T 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. Хепато-пулмонален синдром, белодробна хипертония
Хитотриозидаза	<15.000	>15.000	
	или <7.500 при	или >7.500 при	

	носители на хито мутация	носители на хито мутация	

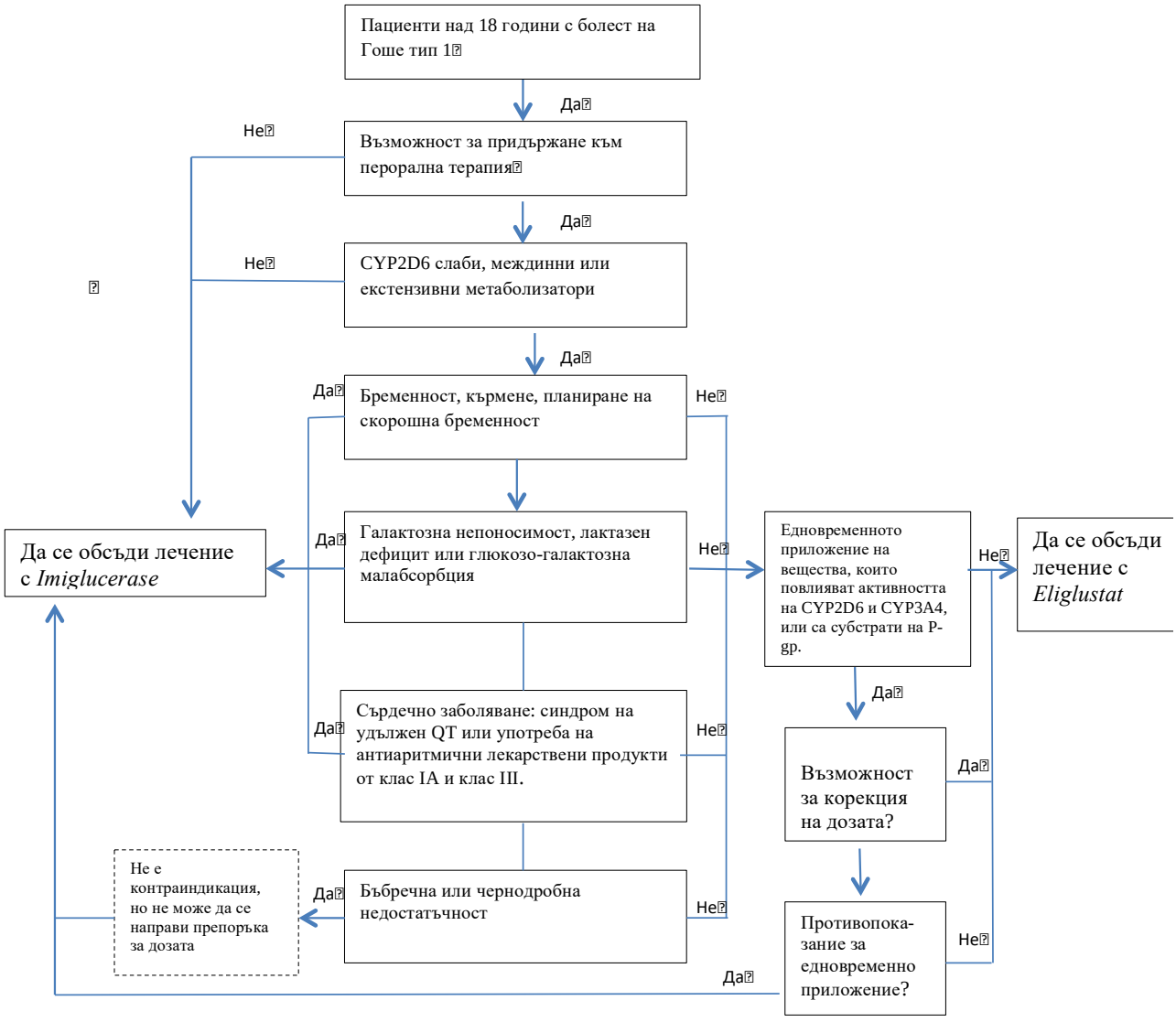
** ПН, в пъти над нормата; ** Хронична костна болка – варира от тъпа, дълбока и неспецифична до интензивна или локализирана, продължаваща поне 3 месеца; *** Костна криза – остър епизод на много силна болка, неповлияваща се от НСПВС, съпроводена с фебрилитет и левкоцитоза; обикновено се налага имобилизация на засегнатата област и приложение на наркотични аналгетици; костните кризи често се последват от некроза, фрактури и необратима костна увреда.*

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

- пациенти с тип 3 БГ и пациенти под 18 години с тип 1 БГ:
  - ензим-заместваща терапия (ЕЗТ) с Eliglustat
- пациенти с тип 1 БГ над 18 години:
  - ензим-заместваща или субстрат редуцираща терапия (СРТ) според приетия Европейски алгоритъм за лечение:

Алгоритъм за избор на ензим-заместваща или субстрат редуцираща терапия



5.2.1.1. Imiglucerase - Ензим-заместваща терапия

- златен стандарт в лечението на БГ
- показан за продължителна ЕЗТ при пациенти с потвърдена диагноза БГ Тип 1 или Тип 3, които демонстрират клинично значими неневрологични прояви на болестта
- дозиране:
  - според тежестта на заболяването, посочена в Табл. 1.
  - промяна на дозата се препоръчва при пациенти, които не са постигнали оптимален терапевтичен ефект, оценен според приетите критерии за проследяване на пациентите на лечение с ЕЗТ, посочени в Табл. 2.
- честота на инфузии: веднъж на всеки 2 седмици.

5.2.1.2. Субстрат-редуцираща терапия с Eliglustat*

- показан за дългосрочно лечение на възрастни пациенти над 18 години с БГ тип 1, които са CYP2D6 слаби метаболизатори (poor metabolisers, PMs), междинни метаболизатори (intermediate metabolisers, IMs) или екстензивни метаболизатори (extensive metabolisers EMs)
- преди започване на лечение със Eliglustat пациентите задължително трябва да бъдат генотипирани за CYP2D6, за да се определи статусът на метаболизиране по отношение на CYP2D6
- препоръки за започване на лечение с Eliglustat при нелекувани пациенти с тип 1:
  - пациенти над 18 години
  - готовност и възможност за придържане към перорална терапия
  - CYP2D6 слаби метаболизатори, междинни метаболизатори или екстензивни метаболизатори
  - изключване на бременност и кърмене, както и на планирана скорошна бременност
  - изключване на сърдечно заболяване (ЕКГ и консултация с кардиолог)
  - преценка на съществуващо съпътстващо лечение
  - изключване на тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност
  - стартиране на терапия при пациенти над 65 годишна възраст трябва да става след внимателна преценка
- дозиране:
  - определя се според предварително установен чрез генотипиране метаболитен статус по отношение на CYP2D6
  - при CYP2D6 междинни метаболизатори (IMs) и екстензивни метаболизатори (EMs): 84 mg Eliglustat два пъти дневно
  - при CYP2D6 слаби метаболизатори (PMs): 84 mg Eliglustat веднъж дневно

5.2.2. Втора линия на лечение

  - изключване на бременност и кърмене, както и на планирана скорошна бременност
  - изключване на застойна сърдечна недостатъчност, наскоро прекаран остър миокарден инфаркт, брадикардия, сърдечен блок, камерна аритмия,синдром на удължен QT, прием на антиаритмични лекарствени продукти от клас IA и клас III
  - преценка на съществуващо съпътстващо лечение
  - изключване на тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност
  - препоръчва се приема на Eliglustat да започне 2 седмици след последната инфузия на ЕЗТ
- при пациенти, лекувани със СРТ, трябва да преминат на ЕЗТ ако не са постигнали

оптимален терапевтичен ефект, оценен според приетите критерии за проследяване (Табл. 2)

- при бременност и кърмене, както и при планиране на бременност

6. Оценка на терапевтичен отговор.

Критерии за постигане на терапевтичен ефект.

Хематологични	• повишаване на хемоглобина ≥ 120 g/L при мъже и ≥ 110 g/L при жени и деца *Пациенти с интактна слезка:* • при всички пациенти броят на тромбоцитите трябва да увеличи през 1-та година до ниво, достатъчно за предотвратяване на кървене • при тежка тромбоцитопения: увеличаване броя на тромбоцитите 1.5 пъти за 1 година и 2 пъти след 2 години терапия • при умерена изходна тромбоцитопения: увеличаване броя 1.5 -2 пъти за 1 година и достигане на долна граница на нормата за 2 години *Спленектомирани пациенти:* • нормализиране броя на тромбоцитите
Висцерални	• намаляване обема на черния дроб между 20% и 40% • намаляване обема на слезката между 30% и 60%
Скелетни	• намаляване или изчезване на костна/ставна болка • предотвратяване на костни кризи • предотвратяване остеонекроза и колапс на субхондрална става • поддържане на нормална или увеличаване до нормалната костна минерална плътност при възрастни • постигане и поддържане на нормална пикова костна маса при деца
Пулмонални	• предотвратяване на пулмонално засягане • предотвратяване на рязко влошаване при пулмонално засягане и на риска от внезапна смърт • обратимост на хепато-пулмонален синдром и зависимостта от кислород • подобряване на пулмоналната хипертония
Други	• избягване на спленектомия • намаляване активността на плазмената хитотриозидаза или Lyso-GL1 с > 15% • подобряване качеството на живот

Имунна тромбоцитопения

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Имунна тромбоцитопения (ИТП) е придобито имунно-медиирано заболяване, което се характеризира с изолирана тромбоцитопения (Thr < $100x10^9$/L). Липсват други инициращи причини за състоянието.

Засяга всички възрасти и етнически групи като съотношението мъже: жени е в диапазона 1.2 – 1.96. В групата 30-60 г. се среща по-често при жените. В САЩ броят новодиагностизираните пациенти е около 200 000 годишно. В Европа заболяваемостта е 1-4 /100 000 население.

2. Класификация

- Първична
- Вторична – включва всички форми на имунно-медиирана тромбоцитопения, с изключение на първичната

Фази на заболяването

- Новодиагностицирана ИТП – до 3 мес.
- Персистираща ИТП (3 – 12 мес.)
- Хронична ИТП (> 12 мес.)

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

- ПКК с ДКК
- костномозъчна пункция (при определени пациенти с цел изключване на друго заболяване)

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

- хепатитни маркери, Helicobacter pylori
- антитромбоцитни антитела (гликопротеин-специфични), антифосфолипидни антитела (вкл. антикардиолипин и лупусен антикоагулант), антитиреоидни антитела и тиреоидна функция, антинуклеарни антитела
- тест за бременност при жени в детеродна възраст
- PCR за парвовирус и CMV
- изключване на автоимунни/имунодефицитни състояния, вкл. ваксинации, солидни тумори и лимфопролиферативни процеси, чернодробни заболявания, медикаментозен прием, алкохолна зависимост и др.
- диагнозата на първичната ИТП продължава да бъде диагноза на изключването.

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Миелодиспластичен синдром, костномозъчна недостатъчност

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

- наличие на хеморагични прояви независимо от тромбоцитния брой
- възрастни пациенти > 60 г. с Thr < $30x10^9$/L, дори без клинични прояви
- пациенти с висок хеморагичен риск – хипертония, мозъчно-съдова болест, травма на главата, язвена болест и Thr < $50x10^9$/L
- при Thr > $50x10^9$/L и липса на хеморагични прояви – наблюдение и контрол на тромбоцити

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

Кортикостероиди (КС)

- обичайна дозировка: Prednisolon 1.0-1.5 mg/kg за 2-6 седмици i.v. или p.o. заедно с гастропротектори или Dexamethasone 40 mg дневно – 4 дни, всеки 2-4 седмици, в 1-4 цикъла
- при липса на терапевтичен ефект от КС до един месец или поява на странични действия се преминава към втора линия на лечение
- липсата на терапевтичен ефект от КС се дефинира като: Thr < $10x10^9$/L след 6 седмици лечение или Thr < $30x10^9$/L след 3 месеца лечение с КС
- към втора линия на лечение се преминава и при необходима доза > 0.15–0.20 mg/kg КС за поддържане на протективен тромбоцитен брой; при противопоказания за приложение на КС или поява на изразени нежелани реакции от приложението му

Високи дози венозни неспецифични имуноглобулини (Human normal immunoglobulin)

- показания: при необходимост от бързо повишаване на тромбоцитния брой, напр. спешно оперативно лечение, раждане, инвазивна диагностика, кръвоизливи с животозастрашаващи локализации
- доза: 0.4 g/kg дневно за 5 дни или инфузия от 1 g/kg дневно 1-2 дни
- ефектът започва около 3-ия ден, достига максимум след една седмица и отзвучава за около 4-6 седмици

5.2.2. Втора линия на лечение

Спленектомия

- показания:
  - липса на ефект от КС
  - рецидив след лечение с КС
  - кортизонова зависимост от висока доза
  - тежки нежелани реакции свързани с КС лечение
  - контраиндикации за приложение на КС
  - наличие на хеморагични прояви или голям риск за такива

Решението за спленекомия може да се обсъжда независимо от мястото на секвестрация (лиенална или чернодробна)

- пред- и постоперативно поведение:
  - при липсва на трепанобиопсия – прави се задължително преди спленектомията
  - две седмици преди спленектомията – имунизация с поливалентна пневмококова ваксина
  - два дни преоперативно - удвояване дозата на КС; ако към момента пациентът не получава КС се прилагат 40 mg Dexamethasone* дневно
  - при добра хирургична хемостаза операцията може да се направи и при много ниски стойности на тромбоцитите; в тези случаи се прилага тромбоцитен концентрат – 1.0 U/10 kg
  - интраоперативно – задължителен оглед за акцесорна слезка (при 15-20% от болните се намира такава и може да бъде причина за бъдещи рецидиви)
  - при продължителна постоперативна имобилизация – стандартна антитромботична профилактика
  - при преходна постоперативна тромбоцитоза – може без допълнителна антиагрегантна терапия, но с по-бърза редукция на дозата на КС

Агонисти на тромбопоетиновия рецептор (TPO-RAs)

- показания: пациенти, неповлияни от първа линия терапия
- медикаменти:
  Romiplostim* – подкожно в ескалираща дозировка 1-10 μg/kg т.т. веднъж седмично
  Eltromboрag* – перорално в начална доза 50 mg дневно; зависимост от клиничния ефект дозата варира от 25-75 mg; показан и при деца над едногодишна възраст; препоръчителна доза 25 mg дневно за деца от 1-5 годишна възраст и 50 mg дневно за деца от 6-17 годишна възраст

Други

- Azathioprine*– 1-2 mg/kg, max 150 mg
- Cyclophosphamide* – 1-2 mg/дневно перорално, 16 седмици или 0.3-1.0 g/m2 в 1-3 дози на всеки 2-4 седмици
- Vincristine* – курсова доза 6 mg (1-2 mg/седмично)

Плазмафереза

- при животозастрашаващи хеморагии на фона на основната терапевтична схема

Преливане на тромбоцитни концентрати - показания:

- животозастрашаващи кръвоизливи – 1 U/5 kg
- при оперативна интервенция – 1 U/10 kg

5.3. ИТП при бременност

Бременните жени с Thr < 100x10^9/L трябва да се изследват за преeклампсия, коагулопатия и автоимунно заболяване. Препоръчват се следните тестове за тромбоцитопения при бременни: ПКК, ДКК, ретикулоцити, вирусологичен скрининг (HIV, HCV, HBV).
При клинични диференциално-диагностични индикации са показани и следните тестове: антифофсолипидни антитела, антинуклеарни антитела, функционални тестове на цитовидна жлеза, изследване за *H. pylori*, коагулограма с насоченост ДИК-РТ, аРТТ, ФДП, фибриноген, имуноглобулини (количествено), Coombs, von Willebrand IIB.
НЕ СЕ ПРЕПОРЪЧВАТ: антитромбоцитни антитела, трепанобиопсия, серумно ниво на тромбопоетин.

5.3.1. Терапевтична стратегия при бременност

Лечението се провежда екипно от хематолог, акушер-гинеколог и неонатолог.

- бременни без хеморагични прояви и Thr ≥ 30x10^9/L не изискват лечение до 36-та гестационна седмица (или по-рано, ако раждането не е застрашено)

Първа линия терапия:

- при тромбоцити < 30x109/L или клинично значимо кървене – орални КС или венозни имуноглобулини (IVIg)
- препоръчителна начална доза IVIg е 1 g/kg
- Prednisone и prednisolone са предпочитат пред Dexamethasone; обичайната начална доза Prednisone варира 0.25- 0.5 mg/kg дневно; липсват доказателства за по-добра ефективност на високите дози
- важна е преценката за съпътстващи медикаменти с цел поддържане на „безопасен“ тромбоцитен брой
- Очакван терапевтичен отговор: орални КС – начален отговор след 2-14 дни,

пик – 4-28 дни; IVIg – начален отговор след 1-3 дни, пик – 2-7 дни

Втора линия терапия:

- при рефрактерни ИТП се включва комбиниране на КС и IVIg или спленектомия във втори триместър

Трета линия терапия:

- Azathioprin* са относително контраиндицирани
- медикаменти, които НЕ се препоръчват, но които са били прилагани: Cyclosporine, Dapsone, Тромбопоетин-рецептор агонисти, Rituximab
- Контраиндицирани: Mycophenolate mofetil, Cyclophosphamide, Vinca алкалоиди, Danazol

5.3.2. Поведение при раждане

- препоръчителен брой Thr ≥ $50x10^9$/L при индикации за Цезарово сечение
- бременни с Thr < $80x10^9$/L, които не са получавали лечение по време на бременността могат да започнат с перорален Prednisone (или Prednisolone) 10-20 mg дневно, 10 дни преди раждането и титриране на дозата при необходимост
- начина на родоразрешение зависи от акушерските индикации
- въпреки че, минималният препоръчителен тромбоцитен брой за спинална анестезия е незивестен и локалната анестезиологична практика е различна, преобладава мнението за тромбоцити ≥ $80x10^9$/L
- инфузията на тромбоцити принципно е неефективна при ИТП, но приложението ѝ заедно с IVIg се има предвид при неадекватен тромбоцитен брой и необходимост от спешно родоразрешение
- перкутанните умбиликални кръвни тестове или фетални кръвни тестове от скалпа не се препоръчват, защото не са предиктивни за неонатална тромбоцитопения и са опасни
- най-нисък тромбоцитен брой се наблюдава при новороденото през 2-5 ден след раждане, след което броят на тромбоцитите се повишава спонтанно до $7^{-я}$ ден
- тромбопрофилактика след раждането се обсъжда ако жената с ИТП има повишен риск от венозен тромбоемболизъм

6. Оценка на терапевтичен отговор

6. 1. Дефиниции на терапевтичен отговор

- таргетен брой: тромбоцити > $50x10^9$/L или Thr > $30x10^9$/L при липса на хеморагична диатеза

6. 2. Задължителни изследвания за оценка на терапевтичен отговор

- контрол на ПКК - честотата на изследване зависи от актуалните стойности на тромбоцитите

Тромботична тромбоцитопенична пурпура

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Тромботичната тромбоцитопенична пурпура (ТТП) представлява рядко нарушение на коагулационната система предизвикано от образуване на микротромби в малките кръвоносни съдове, предимно в бъбреците, сърцето и ЦНС, които нарушават микроциркулацията. Дължи се на вроден или придобит дефицит на металпротеазата ADAMTS13, отговорен за разкъсването на високомолекулните мултимери на VWF и с последващо активиране на комплементарната система. Характеризира се с тромбоцитопения, микроангиопатична хемолитична анемия, флуктуиращи неврологични симптоми, нарушена бъбречна функция и фебрилитет. Вариант на болестта е хемолитико – уремичен синдром, който се среща предимно при деца и протична с хемолитична анемия, остра бъбречна недостатъчност и тромбоцитопения. Честотата на ТТП е 4-6/1000000 новодиагностицирани случаи годишно. По-често се засяга млада възраст, женският пол и черната раса.

2. Класификация

(1) Вродена – унаследява се автозомно-рецесивно с честота 5% от случаите
(2) Придобита
- Първична: инхибиторни антитела, насочени срещу ADAMTS13
- Вторична:
  - ХИВ-асоциирана: може да е инициална презентация на ХИВ
  - асоциирана с бременност: 5-25%; трудно отдиференциране от по-честите тромбоцитни микроангиопатии, асоциирани с бременността (преeклампсия, HELLP, ДИК)
  - лекарствено-асоциирана: под 15% (хинин, тиклопидин, естроген-съдържащи медикаменти, химиотерапевтици, клопидогрел, имуносупресори)
  - СЛЕ-асоциирана
  - панкреатит-асоциирана: активността на ADAMTS13 е умерено понижена и не корелира с тежестта на ТТП или панкреатита
  - карциноми
  - костно-мозъчна трансплантация

По начин на протичане
- Остра
- Хронична
- Хронично-рецидивираща

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

- ПКК, ДКК, морфология на еритроцити
- тест Coombs (direct antiglobulin test, DAT)
- лабораторен панел за хемолиза
- биохимични изследвания на серум и урина
- коагулограма

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

- активност на ADAMTS13 – не се чака резултат за започване на лечение при подозрение за ТТР!!!

- вирусология за хепатит и СПИН
- тест за бременност
- ЕКГ, ЕхоКГ – за документиране/мониториране на сърдечна увреда
- CT, MRI
- хормонални изследвания на щитовидна жлеза
- скрининг за системен автоимунен процес
- фекална проба за патогенна Escherihia coli при диариен синдром
- туморни маркери

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

Клинична пентада:

1. тромбоцитопения,
2. микроангиопатична хемолитична анемия,
3. флуктуиращи неврологични симптоми,
4. нарушена бъбречна функция
5. фебрилитет

За диагноза е достатъчно наличието на тромбоцитопения и Coombs-негативна хемолитична анемия.

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

- Хемолитично-уремичен синдром (HUS)
- Дисеминирана интравазална коагулация
- Имунна тромбоцитопенична пурпура (ITP)

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Принципи на лечение

- ТТП трябва да се лекува в условията на спешност!!! (1A)
- лечението (плазмен обмен) трябва да започне колкото е възможно по-скоро, препоръчително в рамките на 4-8 ч., ако пациентът се представя с тромбоцитопения и микроангиопатична хемолитична анемия (МАХА) при липса на други клинични причини (1A)
- при невъзможност за плазмен обмен да се започне вливане на ПЗП до транспортиране в лечебно заведение с условия за плазмен обмен

5.2. Лечение

- Плазмен обмен (златен стандарт):
  - започва се възможно най-рано - (дори само подозрение при микроангиопатична хемолитична анемия и тромбоцитопения)
  - Плазмен обмен - да се осъществи в условията на спешност (категория 1A)
  - оптимален режим – ежедневни процедури до клинично овладяване на състоянието, тромбоцитен брой >150x10^9/L и нормализиране на ЛДХ
  - при нужда може двукратно дневно
- Инфузия на ПЗП до 25 мл/кг - при невъзможност от осъществяване на плазмен обмен
- Хемотрансфузии
- Глюкокортикостероиди: Prednisolone, Methylprednisolone в стандартна доза или „ пулс-терапия“
- Vincristine* 1.4 mg/m^2 до максимум 2 mg дневно като болусна инжекция в ритъм 1, 4, 7, 10-и ден

- Cyclophosphamide* 1.5 mg/kg p.o.
- Natural Human Immunoglobulin
- Спленектомия

6. Оценка на терапевтичен отговор

6. 1. Дефиниции на терапевтичен отговор

- клиничен отговор към провежданата терапия: възстановяване на тромбоцитния брой (>150g/L) и снижение в стойноститена ЛДХ (<1.5 ULN) след преустановяване на плазмение обмен
- клинична ремисия: клиничен отговор след преустановяване на плазмения обмен, поддържан > 30 дни
- екзецербация: намаляване на тромбоцитния брой (<150 G/l), увеличаване на ЛДХ и необходимост от възстановяване на лечението в рамките на 30 дни след последния плазмен обмен (при отчетен клиничен отговор)
- релапс: намаляване на тромбоцитния брой (<150 G/l), със или без клинични симптоми, >30 ден след преустановяване на плазмения обмен (за остър ТТП епизод) и нужда от възстановяване на терапията; обикновено е налице и увеличаване на ЛДХ
- рефрактерна ТТП: персистиращи тромбоцитопения и увеличени нива на ЛДХ, въпреки осъществени поне 5 плазмени обмена и стероидна терапия; “ Остра” – ако тромбоцитният брой се задържа <30 G/l.

Хемофилия А и В

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Хемофилия А (ХА) и хемофилия В (В) възникват в резултат на вроден дефицит съответно на коагулационен фактор VIII (FVIII) или фактор IX (FIX). И двете форми са рецесивни нарушения, свързани с Х-хромозома, които засягат само мъже, докато майките и дъщерите са носителки на хемофилна наследственост.
Срещат се с различна честота, съответно 1 на 5000 раждания за ХА и 1 на 30000 за ХВ. Приблизително 30% от случаите възникват спонтанно, без предхождаща фамилна анамнеза за хемофилия.

2. Класификация

- тежка форма – ниво на FVIII/FIX под 1% (< 1 IU/dl)
- средно тежка форма – ниво на FVIII/FIX между 1 и 5% (1 – 5 IU/dl)
- лека форма – ниво на FVIII/FIX между 5 и 40% (5 – 40 IU/dl)

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

- Анамнеза
- Обективно изследване
- ПКК с ДКК, вкл. тромбоцитна морфология, среден обем на тромбоцити (MPV) и склонност за групиране на тромбоцити
- Скриниращ хемостазиологичен панел: протромбиново време (PT), активирано парциално тромбопластиново време (aPTT), фибриноген
- Количествено определяне на FVIII и FIX

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

- тромбоцитни функции (в определени ситуации и при възможност за изследване)
- генетично изследване (при възможност за изследване)
- кръвна група: ABO, Rh, Kell, анти-еритроцитни антитела
- серологични изследвания за трансмисивно предавани инфекции: антитела срещу HCV, HIV и HbsAg
- биохимични изследвания: АСАТ, АЛАТ, АФ, ГГТ, ЛДХ, билирубин, общ белтък, абумин
- инхибиторни антитела срещу дефицитния фактор (при съмнение за инхибиторна хемофилия)

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

- абнормно кървене при мъже
- удължено aPTT
- ниска активност на FVIII или FIX

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Дефицити на витамин К или други фактори. Други вродени нарушения на кръвосъсирването, в т.ч. болест на Вилбленд (автозомно доминантно предаване); нарушения на тромбоцитите (напр. Glanzmann's thrombasthenia); дефицит на други коагулационни фактори (в т.ч. фактор II, V, VII, X или XI или фибриноген)

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Основни понятия и принципи на лечение

- в основата на терапевтичното поведение е заместителното приложение на FVIII или FIX за достигане на хемостатично адекватни плазмени нива
- терапевтични режими:
- профилактика – предотвратяване на кръвоизливи
- “лечение при нужда” – лечение на кръвоизливи
- лекарствените коагулационни FVIII и FIX биват плазмени и рекомбинантни (rFVIII и rFIX)
- в зависимост от технологията на производство, рекомбинантните фактори се отнасят към първа, втора, трета и четвърта генерация (с удължен полуживот)
- при хемофилия В се предпочитат препарати, съдържащи пречистен FIX, вместо съдържащите целия протромбинов комплекс, поради потенциалната тромбогенност
- при пациентите с лека и средно-тежка форма на хемофилия може да се прилагат и лекарствените продукти Desmopressin* (DDAVP), транексамова киселина* и епсилон амино-капронова киселина* (ЕАКК)
- алтернативен подход за увеличаване на хемостатичната ефикасност чрез използване на терапевтични молекули, насочени срещу инхибиторите на фибринолиза
- в зависимост от локализацията и тежестта на кръвоизлива лечението може да се проведе в стационарна, амбулаторна и домашна обстановка, като извънболничното лечение се осъществява под пряк контрол на специалист-хематолог или лекар от Специализиран център по хемофилия/Специализирана болнична структура по хематология
- в случай на кръвоизлив се инжектира по спешност коагулационен фактор на място и след консулт със специалист се определя вида, продължителността и мястото на провеждане на последващото заместително и друго лечение
- в болничен стационар се провежда лечение на всички неовладяни в домашни условия кръвоизливи и на тези с животозастрашаваща локализация и продължителност

5.2. Коагулационни фактори

- дозирането на коагулационните фактори е въз основа на плазмения обем на пациента, интраваскуларното и екстраваскуларно разпределение на кръвосъсирващия протеин, циркулиращия му плазмен полуживот и плазменото ниво, необходимо за постигане на адекватна профилактика или хемостаза
- при отсъствие на инхибитор, преливането на 1 IU/kg FVIII ще повиши плазмената му активност с приблизително 2 IU/dl (2%), а преливането на 1 IU/kg FIX ще повиши плазмените му нива с 1 IU/dl (1%)
- циркулиращият полуживот на FVIII е приблизително 8-12 часа, а на FIX – около 18-24 часа; плазменият полуживот на факторите с удължено действие е около 1.5 пъти по-дълъг за FVIII и от 3 до 6 пъти за FIX.
- дозиране на FVIII: умножаване на килограмите на пациента по желаното за достигане ниво на фактора в IU/dL (Табл.1. Препоръчителни пикови нива на плазмения фактор и продължителност на терапията) умножено по 0.5; например: 50 кг x 40 (желано ниво на IU/dl) x 0.5 = 1000 IU FVIII
- дозиране на плазмен FIX: умножаване на килограмите на пациента по желаното ниво на фактора в IU/dL (Табл.1. Препоръчителни пикови нива на плазмения фактор и продължителност на терапията); например: 50 кг x 40 (желано ниво на IU/dl) = 2000 IU FVIII
- дозиране на rFIX: rFIX има по-бавно възстановяване отколкото плазмените

продукти, така че всяка влята единица FIX за кг т.м. ще повиши активността на FIX с приблизително 0.8 IU/dl при възрастни и 0.7 IU/dl при деца под 15 годишна възраст; например при възрастни с тегло 50 кг и желано ниво на FIX 40 IU/dl дозата ще бъде 2500 IU (2000 ÷ 0.8 или 2000 x 1.25); например при деца под 15 години с тегло 50 кг и желано ниво на FIX 40 IU/dl дозата ще бъде 2860 IU (2000 ÷ 0.7 или 2000 x 1.43)

- лекарствените коагулационни FVIII и FIX се вливат бавно венозно със скорост не повече от 3 ml/min при възрастни и 100 IU/min при малки деца, или както е посочено в кратката характеристика на продукта
- последващите дози в идеалния вариант трябва да се базират на полуразпада на FVIII и FIX и възстановяването при индивидуалния пациент за конкретен продукт
- лекарствените фактори могат да се прилагат и чрез продължителни инфузии
- достъпни лекарствени коагулационни фактори:

INN	ДОЗА
COAGULATION FACTOR VIII	Необходимата доза се определя чрез използване на следната формула: изискваният брой единици = телесна маса (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (%) x 0.5. Три пъти седмично по 20 - 40 IU/кг.т.м. за пациенти, провеждащи профилактика.
COAGULATION FACTOR IX	Необходимата доза се определя чрез използване на следната формула: необходими единици = телесна маса (kg) x желаното повишаване на активността (%) x 1. Два пъти седмично по 20-40 IU/кг.т.м. за пациенти, провеждащи профилактика.
VON WILLEBRAND FACTOR AND COAGULATION FACTOR VIII IN COMBINATION	Необходимата доза се определя чрез използване на следната формула: изискваният брой единици = телесна маса (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (%) x 0.5. Три пъти седмично по 20-40 IU/кг.т.м. за пациенти, провеждащи профилактика.
OCTOCOG ALFA	Необходимата доза се определя чрез използване на следната формула: Изискваният брой единици = телесна маса (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (%) x 0.5. Три пъти седмично по 20-40 IU/кг.т.м. за пациенти,
NONACOG ALFA	Необходимата доза се определя чрез използване на следната формула: необходими единици = телесна маса (kg) x желаното повишаване на активността (%) x 1. Два пъти седмично по 20-60 IU/кг.т.м. за пациенти, провеждащи профилактика.
EFMOROCTOCOG ALFA	Необходимата доза се определя чрез използване на следната формула: Изискваният брой единици = телесна маса (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (%) x 0.5. 25-65 IU/кг.т.м. в интервал от 3 до 5 дни за пациенти, провеждащи профилактика.

EFTRENONACOG ALFA*	Необходимата доза се определя чрез използване на следната формула: необходими единици = телесна маса (kg) x желаното повишаване на активността (%) x 1. 50 IU/кг.т.м. веднъж седмично или 100 IU/кг.т.м. на всеки 10-14 дни или по-рядко за профилактика.

5.3. Други фармакологични опции за лечение

5.3.1. Desmopressin* (DDAVP)

- синтетичен аналог на вазопресин, който повишава плазмените нива на FVIII и фактора на фон Вилебранд
- може да е лечение на избор при пациенти с лека или умерена форма на хемофилия А, когато FVIII може да бъде покачен до необходимите терапевтични нива
- няма ефект при пациенти с хемофилия В
- особено е полезен при лечение или превенция на кръвоизливи при носители на гена на хемофилия
- може да се използва безопасно по време на раждане и в следродовия период при иначе нормално протекла бременност
- поставя се подкожно, интравенозно и под формата на спрей
- подходящите препарати за лечение включват: 4 µg/ml за интравенозно приложение; 15 µg/ml за интравенозно и подкожно приложение; 150 µg за измерена доза като спрей за нос
- при еднократно приложена доза от 0.3 µg/kg интравенозно или подкожно може да се очаква повишаване на нивото на FVIII от 3 до 6 пъти
- за интравенозно приложение се препоръчва разреждане в най-малко 50-1000 ml физиологичен разтвор и се прилага чрез бавно вливане в продължение на 20-30 минути
- пикова реакция се отчита приблизително 60 минути след интравенозно или подкожно прилагане
- повторното приложение на Desmopressin през кратки интервали в продължение на няколко дни може да доведе до намаляване на терапевтичния отговор (тахифилаксия)
- еднократен премерен интраназален спрей от 1.5 mg/ml във всяка ноздра е удачен за възрастен пациент; за лице с тегло по-малко от 40 кг, е достатъчна еднократна доза в едната ноздра
- Desmopressin е противопоказан при деца под 2 годишна възраст

5.3.2. Транексамова киселина*

- антифибринолитичен агент
- подходящ за контрол на кожно и лигавично кървене (напр. кървене в уста, епистаксис, менорагия)
- особено важно приложение при извършване на дентална хирургия и за контролиране на кървене, свързано с пробиване и смяна на зъби
- обикновено се дава като перорална таблетка или сироп 3 или 4 пъти дневно
- при липса на сиропирана форма, при деца се прилага под формата на натрошена таблетка във вода за локално приложение при кървящи увреждания на лигавицата
- при венозно приложение инфузията трябва да е бавна

- транексамовата киселина е противопоказана за лечение на хематурия
- може да бъде предписвана самостоятелно или заедно със стандартни дози на концентрат на коагулационни фактори
- не трябва да се дава на пациенти с дефицит на FIX, които приемат концентрати на протромбинов комплекс, поради увеличаване на риска от тромбоемболия; ако се прецени, че е необходимо лечение с двата агента, препоръчва се изчакване най-малко 12 часа между последната доза концентрат и приема на транексамова киселина
- вероятността от тромбоемболия е по-малка, когато се прилага в комбинация с rFVIIa

5.3.3. Епсилон-аминокапронова киселина* (ЕАКК)

- подобно действие на транексамова киселина, но се използва по-рядко поради по-къс период на полуразпад, по-малка потентност и по-висока токсичност
- предписва се обикновено при възрастни перорално или интравенозно на всеки 4-6 часа до максимална доза от 24 g/ден при възрастни

5.4. Лечение на кръвоизливи

5.4.1. Препоръчителни пикови нива на плазмения фактор и продължителност на терапията

	Хемофилия А		Хемофилия В	
Вид кръвоизлив	Желано ниво (IU/dL)	Продължи-телност (дни)	Желано ниво (IU/dL)	Продължи-телност (дни)
Става	40-60	1-2, може и по-дълго при неадекватна реакция	40-60	1-2, може и по-дълго при неадекватна реакция
Повърхностен мускул (без неврологично и съдово засягане) (без м. илиопсоас)	40-60	2-3, може и по-дълго при неадекватна реакция	40-60	2-3, може и по-дълго при неадекватна реакция
Илиопсоас и дълбок мускул с неврологично и съдово увреждане или				
Първоначално	80-100	1-2	60-80	1-2
Поддържащо	30-60	3-5, понякога по-вече като вторична профилактика по време на	30-60	3-5, понякога по-вече като вторична профилактика по време на
ЦНС / глава				
Първоначално	80-100	1-7	60-80	1-7
Поддържащо	50	8-21	30	8-21
Гърло и шия				
Първоначално	80-100	1-7	60-80	1-7
Поддържащо	50	8-14	30	8-14
Стомашно-чревен тракт				
Първоначално	80-100	7-14	60-80	7-14
Поддържащо	50		30	

Бъбречен	50	3-5	40	3-5
Дълбоко разкъсване	50	5-7	40	5-7
Хирургична процедура - голяма				
Преди операцията	80-100		60-80	
Постоперативно	60-80	1-3	40-60	1-3
	40-60	4-6	30-50	4-6
	30-50	7-14	20-40	7-14
Хирургична процедура – малка				
Преди операцията	50-80		50-80	
Постоперативно	30-80	1-5, в зависимост от вида на процедурата	30-80	1-5, в зависимост от вида на процедурата

5.4.2. Кръвоизлив в ставите (хемартроза)

- прилага се съответната доза коагулационен фактор, за да се повиши плазменото ниво на фактора на пациента както е необходимо (Табл.1)
- при персистиране на симптомите (липса на пълно облекчаване на болката в рамките на 8 часа) се прилагат последващи инфузии с половината от първоначалната доза през 12 часа (хемофилия А) или 24 часа (хемофилия В)
- ограничен и щадящ режим на движения, засегнатата става да е повдигната нависоко, студени/ледени компреси около ставата в продължение на 10-15 минути на всеки 2-4 часа
- обезболяващи при силна болка
- може да се обмисли обездвижване на ставата до отзвучаване на болката
- препоръчва се ранно раздвижване и рехабилитация (след отзвучаване на болката)

Артроцентеза - Може да се обмисли при следните ситуации:

- кръвоизлив, напрегната и болезнена става и липса на отговор към лечението с коагулационни препарати в продължение на 24 часа
- неовладяна ставна болка
- признаци на невросъдово засягане на крайника
- необичайно повишена локална и/или системна температура и други признаци на инфекция (септичен артрит)
- преди да се пристъпи към артроцентеза трябва да се изключи наличието на инхибитори
- пункцията се извършва в хирургични условия при ниво на фактора най-малко 30-50 IU/dL в продължение на 48-72 часа. Трябва да се използва широка игла, най-малък размер №16, след което се налага компресивна превръзка
- да се избягва натоварване в продължение на 24-48 часа
- да се започне физиотерапия

5.4.3. Мускулен кръвоизлив

- прилага се възможно най-бързо съответната доза коагулационен фактор; в случай на невро-съдово засягане нивата трябва да се поддържат в продължение на 5-7 дни или по-вече в зависимост от симптомите (Табл.1)
- наранената област да остане в покой и ако е крайник, да се вдигне нависоко
- имобилизация на мускула в удобна и функционална позиция; студени/ледени компреси около мускула в продължение на 15-20 минути на всеки 6 часа за облекчаване на болката
- периодични вливания на фактор се налагат често в продължение на 2-3 дни или

по-дълго при кръвоизливи на критични места, причиняващи компартмент синдром или ако е необходима рехабилитация
- следят се функциите на преминаващите нерви и кръвоносни съдове (при симптоми от значително притискане - декомпресивна фасциотомия)
- препоръчва се ранно раздвижване и рехабилитация след отзвучаване на болката

Кръвоизлив в м. илиопсоас
- незабавно повишаване на нивото на FVIII на пациента; лечението продължава до пълно клинично овладяване на кръвоизлива и отзвучаване на симптомите, минимум 5-7 дни или по-дълго (Табл.1)
- пациентът се хоспитализира за активно наблюдение и контрол на болката
- строг покой на легло и ограничаване на движенията до отшумяване на болката и подобряване на разтягането на тазобедрената става; не се препоръчва придвижване с патерици
- препоръчително е диагнозата и динамиката на кръвоизлива да бъдат обективизирани чрез образни изследвания (ултразвук, КТ или МРТ)
- правилната и внимателно ръководена физиотерапевтична програма е ключ към възстановяване на пълната дейност и функция, както и за предотвратяване на повторен кръвоизлив

5.4.4. Кръвоизлив в централна нервна система / травма на главата
- всички посттравматични наранявания на главата, потвърдени или подозирани, както и по-продължително главоболие трябва да бъдат третирани като вътречерепни кръвоизливи!
- задължителна хоспитализация
- това е спешен медицински случай и се прилага лечение преди да бъде извършена медицинска оценка
- при сериозна травма или при поява на ранни симптоми след травма –незабавна инфузия на фактор; по-нататъшните дози зависят от резултатите от образните изследвания, като нивото на фактора трябва да се поддържа до уточняване на диагнозата; ако се потвърди кръвоизлив, съответните нива на фактора трябва да се поддържат в продължение на 10-14 дни (Табл.1)
- необходима е незабавна медицинска оценка; трябва да се направи КТ или МРТ на глава
- да се потърси своевременно консултация с невролог
- вътречерепният кръвоизлив може да наложи продължителна вторична профилактика (3-6 месеца), особено в случаите от риск на рецидив
- строг режим на легло и пълен покой
- при необходимост и след преценка на специалист-неврохирург може да се пристъпи към оперативно лечение

5.4.5. Кръвоизлив в областта на гърло и шия
- третира се като спешен случай поради риск от блокиране на дихателните пътища
- препоръчва се хоспитализация в лечебни заведения с възможност за спешна интубация или трахеотомия при необходимост
- прилагане на лечение преди да бъде извършена медицинска преценка
- при сериозна травма или поява на ранни симптоми незабавно да се повиши нивото на фактора, като по-нататъшните дози зависят от диагностичните и образни изследвания; нивото на фактора трябва да се поддържа до

отшумяване на симптомите

5.4.6. Остър гастроинтестинален кръвоизлив

- задължителна хоспитализация
- незабавно повишаване нивото на фактора и поддържането му до овладяване на кръвоизлива и уточняване на причината
- редовно мониториране нивата на Hb
- при възможност могат да се прилагат локални кръвоспиращи средства или транексамова киселина като допълнителна терапия при пациенти с дефицит на FVIII или FIX, които не са на лечение с концентрати на протромбинов комплекс
- спазване на диета
- ако кръвоизливът не може да се овладее с консервативни средства, своевременно се пристъпва към оперативна интервенция

5.4.7. Остър абдоминален кръвоизлив

- задължителна хоспитализация
- незабавно повишаване нивото на фактора на кръвосъсирване на пациента; нивото на фактора да се поддържа до определяне на етиологията (Табл.1), след което да се приложи съответното лечение след консултация със специалист

5.4.8. Очен кръвоизлив

- незабавно повишаване нивото на фактора на кръвосъсирване на пациента; нивото на фактора да се поддържа както е необходимо (Табл.1)
- консулт с офталмолог

5.4.9. Бъбречен кръвоизлив

- при безболезнена хематурия – пълно спокойствие на легло и активно хидратиране (3 l/m^2 за 24 часа в продължение на два дни)
- повишаване на нивото на фактора на кръвосъсирване на пациента при наличие на болка или упорита тежка хематурия и следене за съсиреци и блокиране на уринарния тракт (Табл.1)
- прилагането на антифибринолитични средства е забранено!
- консултация с уролог

5.4.10. Орален кръвоизлив

- тясно сътрудничество между стоматолог-хирург и хематолог
- най-чести причини: вадене на зъб, кървене от венци и травма
- локално лечение: притискане на областта с влажна марля (15 минути), зашиване на раната, прилагане на локални хемостатични средства, антибиотици, ЕАКК или транексамова киселина за промивка на устата
- може да е необходима фактор-заместваща терапия по преценка на хематолог
- при вадене на зъб се препоръчва минималната плазмена концентрация на коагулационния фактор да е над 50%; за предотвратяване на постоперативно кървене се препоръчва антифибринолитична терапия за 7 дни (транексамова киселина); може да бъде обсъдено допълнително лечение с фибриново лепило
- ако е необходимо може да се използват орални антифибринолитици (напр. след екстракция на зъб в стандартни дозировки: ЕАКК 4 x 4.0 g, PAMBA 4 x 0.25 g или транексамова киселина 4 x 1.0 g)
- при пациенти с дефицит на FIX, лекувани с концентрати на протромбинов

комплекс или при пациенти с инхибитори, които се лекуват с концентрати на активиран протромбинов комплекс, не трябва да се използват системно антифибринолитични средства
- Парацетамол при нужда
- антибиотична профилактика по преценка
- оценка за анемия

5.4.11. Епистаксис
- 10-20 минути притискане на носа с марля, потопена в ледено студена вода
- обикновено не е необходма фактор-заместителна терапия
- полезни са антихистаминови медикаменти и антиконгестанти
- ЕАКК или транексанова киселина приложени локално
- консулт със специалист УНГ
- оценка за анемия

5.4.12. Меки тъкани
- в по-голямата част от случаите не е необходима фактор-заместителна терапия
- компресия и лед е препоръчително
- при подозрение или наличие на компартмент кръвоизливи, като напр. в ретроперитонеално пространство, скротум, седалище или бедра – незабавно приложение на кръвосъсирващ фактор

5.4.13. Разкъсвания и ожулвания
- повърхностните лезии да се третират чрез почистване, притискане и поставяне на стерилни ленти за запечатване на кожата
- при по-дълбоки разкъсвания, повишаване на нивото на кръвосъсирващия фактор (виж. Табл.1) и зашиване
- препоръчително е шевовете да се вадят при съпътстваща терапия с кръвосъсирващ фактор

5.5. Лечение на усложненията при хемофилия

5.5.1. Синовит

Терапевтичните опции включват:
- заместителна терапия с концентрат на съсирващ фактор, в идеалния случай администрирана с такава честота и с такива дози, че да се предотврати повторен кръвоизлив
- ефективни са краткосрочни курсове на лечение (6-8 седмици) под формата на вторична профилактика с интензивна физиотерапия
- физиотерапия
- курс на лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (COX-2 инхибитори)
- имобилизиране
- синовиектомия

Синовиектомия
- индикации: упорит хроничен синовит, при който честите кръвоизливи не могат да бъдат контролирани по друг начин
- терапевтични опции: химическа или радиоизотопна синовиортеза и артроскопска или открита хирургическа синовиектомия; предпочита се не-хирургическа синовиектомия
- радиоизотопна синовиектомия: осъществява се чрез използване на чист бета

емитор (P^{32} или I^{90}); обикновено е достатъчна една доза фактор за едно инжектиране на радиоизотопа; след манипулацията се препоръчва рехабилитация

- химическа синовиортеза: алтернатива на радиоизотопната; прилагат се ежеседмични вътреставни инжекции с *Rifampicin* или *Oxytetracycline chlorhydrate* до овладяване на синовита; инжекциите изискват вътреставно приложение на ксилокаин няколко минути преди инжектиране на втвърдяващото вещество, перорален прием на аналгетик (комбинация от парацетамол и опиоид) и една доза концентрат на кръвосъсирващ фактор преди всяка инжекция; след манипулацията се препоръчва рехабилитация
- хирургическа синовиектомия (открита или артроскопска): изисква голямо количество кръвосъсирващ фактор както за хирургическата процедура, така и за продължителния период на рехабилитация; обмисля се единствено тогава, когато други по-малко инвазивни и еднакво ефективни процедури не са успешни; предоперативното ниво на коагулационния фактор трябва да бъде 80-100%, а в постоперативния период минималното ниво, което трябва да се поддържа, е над 50% в първата седмица и над 30% в късния постоперативен период; може да се обмисли приложение на антифибринолитици и тромбопрофилактика.

5.5.2. Хронична хемофилна артропатия

- цел на лечението: подобряване на ставната функция и облекчаване на болката
- подходящи аналгетици за контрол на болката: парацетамол, COX-2 инхибитор, парацетамол + кодеин, парацетамол + трамадол; без аспирин
- внимателно провеждана физиотерапия
- серийно гипсиране, шини и ортотика, помощни средства за ходене
- хирургическа намеса: само след осигуряване на достътъчно количество фактор за оперативната интервенция и за задължителната постоперативна рехабилитация

5.5.3. Псевдотумори

- състояние, потенциално застрашаващо намиращите се в съседство органи и дори живата на пациента; уникален феномен при пациенти с хемофилия в резултат на неправилно лекувани кръвоизливи в меки тъкани, обикновено разположени в мускул непосредствено до кост, която може да бъде засегната вторично; най-често се засягат дългите кости или таза; за детайлна и точна оценка се изисква МРТ
- лечението зависи от мястото, размера, темпа на развитие и влияние върху прилежащите структури; опциите включват фактор-заместваща терапия, наблюдение, аспирация и отстраняване по хирургичен път
- препоръчва се 6-седмичен курс с кръвосъсирващ фактор, последван от нов МРТ; ако туморът намалява се продължава с кръвосъсирващия фактор и повторни МРТ в три цикъла
- при необходимост – хирургична намеса, която ще е много по-лесна, ако туморът е станал по-малък
- някои лезии могат да бъдат излекувани с аспириране на псевдотумора, последвано от инжектиране на фибриново лепило, артериална емболизация и радиотерапия. За други може да е необходима хирургическа интервенция.

5.5.4. Фрактури

- незабавна заместителна терапия с концентрат на съсирващ фактор

- нивата на дефицитния фактор трябва да се повишат най-малко до 50% и да се поддържат в продължение на 3-5 дни
- по-ниски нива могат да се поддържат в продължение на 10-14 дни, докато фрактурата се стабилизира и се предотвратят кръвоизливи в меките тъкани
- да се избягва цялостно гипсиране; предпочита се частично шиниране
- да се избягва продължително обездвижване
- физиотерапия веднага, след като фрактурата се стабилизира

5.6. Оперативни интервенции

- планови и спешни
- «големи» и «малки»
- «големи»: абдоминални, интракраниални, кардиоваскуларни, спинални, големи ортопедични (вкл. ставно пртезиране) и всички др. хирургии, които имат сигнификантен риск от загуба на голямо количество кръв или загуба на кръв в затворено анатомично пространство (напр. адено-тонзилектомия)
- «малки»: отстраняване на кожни лезии, артроскопия, малки дентални процедури, екстракция на зъб и др.
- задължителни условия: хоспитализация, изследване за инхибитори, колаборация между хирург, реаниматор и хематолог
- наличие на специализирана хемостазна лаборатория
- за определяне на обема заместваща терапия е необходимо да са определи:
- тип и форма на хемофилия
- наличие на инхибитори
- вид и обем на оперативната интервенция
- продължителност на оперативната интервенция
- средна кръвозагуба при лица с нормална хемостаза
- при хемофилия А заместителното лечение може да се прилага като постоянна инфузия след първоначален болус; 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 FVIII; клирънсът на плазмения FVIII е 4,5 ml/kg/час, а на рекомбинантния FVIII е 3,0 ml/kg/час; поради известен риск от тромбофлебит на инфузионното място към разтвора се прибавя ниска доза нефракциониран хепарин 2.0-5.0 U/ml.
- примерни схеми за приложение на кръвосъсирващи фактори при възрастни с хирургични интервенции:

5.6.1. Схема за приложение на коагулационни фактори чрез продължителна инфузия при възрастни с хемофилия А и “голяма” оперативна интервенция

Ден	Продължителна инфузия	
	Желано ниво FVIII (IU/dL; %)	Доза (IU/kg)
Предоперативен болус (15 – 30 мин. преди операцията)		80 - 100
1 – 3	> 50	3.0 – 5.0 IU/kg/h
4 – 6	> 50	3.0 – 5.0 IU/kg/h
7 и по-вече	често се преминава към болусно приложение	

5.6.2. Схема за приложение на коагулационни фактори чрез болусна инфузия при възрастни с хемофилия А и В и "голяма" оперативна интервенция

Ден	Болус					
	Желано ниво (IU/dL; %)*		Доза (IU/kg)		Интервал на приложение (часове)	
	FVIII	FIX	FVIII	FIX	FVIII	FIX
Предоперативен болус (15 – 30 мин. преди операцията) #			40 - 50	80 – 120		
1 – 3	80 - 100	80 - 100	20 – 25	60 – 80	8 – 12	12
4 – 6	60 – 80	60 – 80	15 - 20	50 – 60	8 – 12	12
7 и по-вече	40 - 60	40 - 60	10 – 20	70 – 80	12	24

** След предоперативния болус, най-ниското прагово ниво може да бъде изследвано преди следващата доза; # Целта на пиковото ниво след предоперативната доза е 80-100%;*

5.6.3. Схема за приложение на коагулационни фактори чрез болусна инфузия при възрастни с хемофилия А и В и "малка" оперативна интервенция

Ден	Болус					
	Желано ниво (IU/dL; %)*		Доза (IU/kg)		Интервал на приложение (часове)	
	FVIII	FIX	FVIII	FIX	FVIII	FIX
Предоперативен болус (15 – 30 мин. преди операцията) #			20 - 30	40 – 70		
1 – 3	40 - 50	40 - 50	20 – 25	40 – 60	12	24
4 и по-вече^	20 - 30	20 - 30	20 – 30	30 – 50	24	24

**След предоперативния болус, най-ниското прагово ниво може да бъде изследвано преди следващата доза; # Целта на пиковото ниво след предоперативната доза е 40-60%; ^ Продължителността може да бъде по-малка от 4 дни*

5.7. Инвазивни и ендоскопски процедури

- чернодробна биопсия: предоперативното ниво на коагулационния фактор трябва да бъде над 80% и заместителната терапия трябва да продължи поне 3 дни.
- тонзилектомия, поставяне на централен венозен път (ЦВП) и циркумцизия при деца: предоперативното ниво на коагулационния фактор трябва да бъде над 80% и заместителната терапия трябва да продължи поне 7-10 дни след тонзилектомия и поне 3 дни след поставяне на ЦВП и циркумцизия; може да се обмисли приложение на антифибринолитици и/или фибриново лепило
- хирургична синовиектомия: виж по-горе
- екстракция на зъб: виж по-горе

6. Профилактика при хемофилия

6.1. Дефиниция и цел

- дефиниция: прилагане на регулярни инфузии на коагулационен фактор с цел предотвратяване на кръвоизлив
- цел: да намали максимално броя на ставните кръвоизливи от ранна детска

възраст чрез трансформиране на заболяването от тежка в по-лека форма, да предпази или да редуцира мускулно-скелетното увреждане от хемофилна артропатия и да подобри качеството на живот и социалното благополучие на пациентите с хемофилия

6.2. Видове профилактични режими *(Табл.2.):*

Табл.2. Видове профилактични режими

Вид профилактика	Дефиниция
Първична	Редовно, продължаващо над 45 седмици в годината лечение, инициирано при отсъствие на ставно заболяване, документирано чрез физически преглед и/или образни изследвания, и започнало преди или след първи кръвоизлив в голяма става при деца под 3-годишна възраст
Вторична	Редовно, продължаващо над 45 седмици в годината лечение, започнало след 2 или повече кръвоизлива в големи стави и преди настъпване на ставно заболяване, документирано при физикален преглед и образни изследвания.
Третична	Редовно, продължаващо над 45 седмици в годината лечение, започнало след настъпване на ставно заболяване, документирано при физикален преглед и обикновена рентгенография.
Интермитентна	Прилагане на лечение с цел предотвратяване на кръвоизлив за период по-малък от 45 седмици годишно.

6.3. Профилактика с кръвосъсирващи фактори, имащи стандартен полуживот (ФСП)

Понастоящем в клиничната практика се прилагат два официално приети профилактични режима за деца и възрастни с хемофилия А и В:

- стандартен (Protokol Malmö): 20-40 Е/kg три пъти седмично или през ден при пациенти с хемофилия А и 30-40 Е/kg два пъти седмично при пациенти с хемофилия В
- интермедиерен (Protokol Utrecht): 15-30 Е/kg два-три пъти седмично при хемофилия А и 30-50 Е/kg един-два пъти седмично при хемофилия В

6.3.1. Профилактика при деца

- при всички деца с тежка хемофилия
- при деца с анамнеза за животозастрашаващ кръвоизлив
- започва след втори ставен кръвоизлив или след значително кървене в меки тъкани или при всеки предварително нелекуван пациент (ПНП), който има приложена повече от една доза коагулационен фактор по повод лигавично или друго кървене
- профилактиката може да бъде въведена чрез първоначално прилагане на концентрата веднъж седмично с ескалиране към по-често прилагане при наличие на възможност за по-лесен венозен достъп
- профилактиката с ФСП трябва да се провежда с FVIII в доза 25-40 IU/kg, приложени в идеалния случай на всеки 48 часа, или с FIX в доза 25-40 IU/kg на всеки 72 часа, освен ако има обстоятелства, които налагат друго (клинични проучвания и др.)
- използва се минималната доза концентрат, която предотвратява появата на кръвоизлив; ежедневното приложение на FVIII може значително да намали

крайното количество изразходван концентрат, необходимо за предотвратяване на кръвоизливи и за поддържане на най-ниски прагови нива > 1 IU/dL, и трябва да бъде обсъждано при много активни големи момчета или когато има пробиви на кървене при по-малко интензивен профилактичен режим

- профилактичните дози трябва да бъдат приспособени за максимално покриване на определени физически дейности, напр. посещение на училище, уроци по физическо възпитание, спортни тренировки и др.; прилагат се сутрин, за да се оптимизират нивата на FVIII и FIX през деня
- деца и новородени с хемофилия, които са имали спонтанен мозъчен кръвоизлив или други животозастрашаващи кръвоизливи, трябва да получават дългосрочна профилактика след първоначалното лечение
- в случай на затруднен венозен достъп или слабо придържане към лечението трябва да се осигури траен венозен път
- профилктичната доза трябва да бъде закръглена до най-близката доза на флакона
- обичайната начална доза е: FVIII 25 IU/kg (интервал 25 - 40 IU/kg) в алтернативни дни и за FIX 25 IU/kg на всеки три дни; дозите могат да се коригират, за да се достигнат най-ниски прагови нива ≥ 1 IU/dL; ако възникне спонтанен пробив на кървене, може да се определи по-високо минимално ниво; ако нивата не са задоволителни, тогава дозата може да се увеличи; ако се изискват повече от 40 IU/kg, трябва да се обмисли увеличаване на честотата на инжектиране
- пациентите с хемофилия В, свързани с делеции, имат особен риск от развитие на инхибитори, които могат да предизвикат тежки алергични реакции; поради тази причина тези пациенти трябва да получат първите 20-25 дози в болнична обстановка.

6.3.2. Профилактика при възрастни

(решението за продължаване на профилактиката и включването на възрастни пациенти de novo след регистриране на животозастрашаващи кръвоизливи се взема от експертна комисия в НЗОК)

- продължаване на профилактиката до достигане на физическа зрялост
- ако се наблюдават чести хемартрози след прекратяване на профилактика, тя трябва да започне отново с цел превенция на хемофилна артропатия и осигуряване на добро качеството на живот, особено ако кръвоизливите пречат на образованието или трудовата заетост
- дозата и честотата на инфузиите се коригират въз основа на фенотипа на кървене или по-добре на базата на индивидуалната фармакокинетика; независимо от стойностите на най-ниските прагови нива, трябва да се прилага минималното количество концентрат, достатъчен за предотвратяване на ставни кръвоизливи
- фармакокинетичните изследвания могат да помогнат за приспособяване и подобряване на ефективността на разходите: най-малко трябва да се мониторират най-ниските прагови нива, но по-вече информация може да се получи от изследванията на плазмения полуживот
- профилактичните режими при пациентите на продължителна профилактика трябва да се оценяват критично най-малко на всеки 6 месеца; ако не са настъпили пробиви на кървене, е необходимо да се направи опит за намаляване на дозата, особено ако минималното ниво е >1 IU/dL
- при пациенти с напреднала артропатия трябва да се обмисли краткосрочна или дългосрочна вторична профилактика, ако епизодите на повтарящи се кръвоизливи значително пречат на образованието, работата или мобилността

- след интракраниален или друг животозастрашаващ кръвоизлив е необходима продължителна вторична профилактика, ако не може да се коригира основната причина.

6.4. Профилактика с кръвосъсирващи фактори, имащи удължен полуживот (ФУП*)*

- ново поколение концентрати на FVIII и FIX, характеризиращи се с удължен полуживот:
- 1.5 пъти за FVIII (т.е. около 18 часа при възрастни)
- средно от четири до пет пъти за FIX (т.е. приблизително 72-96 часа при възрастни)
- потенциални ползи от ФУП: способност за намаляване на честотата на инфузии и възможност за поддържане на по-високо прагово ниво
- понастоящем регистрирани за употреба в България медикаменти и препоръчителни дози за дългосрочна профилактика:
- Хемофилия А**:** Efmoroctocog alfa – 50 IU/кг.т.м. в интервал от 3 до 5 дни, като дозата може да се коригира в зависимост от клиничния отговор в диапазона 25-65 IU/кг.т.м.
- Хемофилия В: Eftrenonacog alfa – 50 IU/кг.т.м. веднъж седмично или 100 IU/кг.т.м. на всеки 10-14 дни или по-рядко; за деца под 12 годишна възраст може да са необходими по-високи или по-чести дози, като препоръчителната начална доза е 50–60 IU/kg на всеки 7 дни.

7. Проследяване

- проследяването на заболяването се провежда в специализирани центрове от интердисциплинарен екип с опит при диагностиката и лечението на основното заболяване и на неговите усложнения
- в екипите са включени хематолог, хепатолог, ортопед, физиотерапевт, генетик, психолог и социален работник.
- специалистите са ангажирани изцяло с диагностиката, лечението и проследяването на усложненията, свързани с основното заболяване или провеждано лечение, и осъществяват допълнителни консултации при необходимост.
- алгоритъмът на проследяване е разработен от Работна група по хемофилия към БМСХ и е включен към Изисквания на НЗОК за провеждане на лечение на пациенти с вродени коагулопатии в извънболничната помощ.

Показатели и изследвания	Изходни стойности при започване на лечение	+ 3 м.*	+ 6 м.*	+ 12 м.*	Клинични показания *
Телесна маса (кг)	**x**		**x**		
Ръст (см)					
Оценка на ставен статус	**x**		**x**		**x**
Документирано ниво на дефицитния коагулационен фактор	**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

Хемофилия с инхибитори

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Най-сериозното усложнение при лечение с коагулационни фактори е развитието на неутрализиращи алоантитела (инхибитори), насочени срещу FVIII или FIX. При пациенти с тежка форма на хемофилия А честотата им е 20-30% срещу 5-10% при средна и лека хемофилия А и 3-5% при хемофилия В.

2. Класификация

Инхибиторите се измерват в Bethesda unit (BU) и според титъра се разделят на:

- нискотитърни (< 5 BU) и
- високотитърни (> 5 BU)

3. Скрининг за инхибитори

- при деца трябва да се извършва на всеки 5 дни експозиция на коагулационен фактор до 20 експозиционни дни (ЕД), на всеки 10 дни между 21 и 50 ЕД и най-малко два пъти годишно до 150 ЕД
- при възрастни с хемофилия А и по-вече от 150 ЕД, освен изследванията на 6-12 месеца, всяка липса на реакция към адекватна заместителна терапия с концентрат на кръвосъсирващ фактор при до тогава адекватно реагиращ пациент, налага тестване за инхибитор
- на възрастни с хемофилия В и по-вече от 150 ЕД инхибитори се изследват при клинично показание
- преди всяка хирургична процедура
- ако честотата на кървене се увеличи или има лош клиничен и/или лабораторен отговор на заместителната терапия
- ако лечението на пациента е променено с друг вид концентрат, скриниране за инхибитори срещу FVIII се провежда преди включването на новия препарат и най-малко два пъти през първите 6 месеца след промяната или ако има промяна в честотата на кървене
- предварително нелекувани и минимално лекувани пациенти с тежка хемофилия А, които са били подложени на интензивна експозиция на FVIII (≥ 5 ЕД), трябва да бъдат внимателно наблюдавани и скринирани
- при пациенти с лека и умерена хемофилия А, които са получавали лечение с FVIII, се препоръчва ежегодно тестване; тестване за инхибитори се препоръчва след интензивна експозиция на FVIII (≥ 5 ЕД) и след операция
- при пациенти с лека и умерена хемофилия А, които имат мутация, асоциирана с висок инхибиторен риск и/или фамилна анамнеза за инхибитори, трябва да се подлагат на тест след всяка експозиция на FVIII
- пациентите с хемофилия В и алергична реакция, трябва да бъдат тествани преди всяка следваща експозиция на FIX
- всеки положителен инхибиторен тест трябва да бъде потвърден с втора проба възможно най-скоро.

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Принципи на лечение и медикаменти

Лечение на високотитърна хемофилия А – две опции:

- лечение и профилактика на кръвоизливи с „байпас" продукти: coagulation factor VIII inhibitor

bypassing activity или eptacog alfa (rFVIIa)

- ерадикация на инхибиторните антитела чрез индукция на имунен толеранс (ИИТ).

Лечение на нискотитърна инхибиторна хемофилия А:

- лечението може да остане непроменено и да продължи с приложение на по-високи дози фактор VIII или
- да следва една от опциите за лечение на високотитърна хемофилия
- във всички случаи може да се обмисли приложение и на транексамова киселина

Достъпни лекарствени продукти:

INN	ДОЗА
COAGULATION FACTOR VIII INHIBITOR BYPASSING ACTIVITY	50-100 IU/кг.т.м. с максимална еднократна доза до 100 IU/кг.т.м. и максимална дневна доза до 200 IU/кг.т.м.
EPTACOG ALFA	Възможно най-рано след започване на кръвоизлива по 90 μg на kg телесна маса i.v. болус като инициална доза. Най-често след първото приложение са необходими допълнителни 2-3 инжекции през 2-3 часови интервали на същата доза до постигане на ефект.

5.2. Лечение на кръвоизливи при инхибиторна хемофилия

5.2.1. Лечение при нискотитърна инхибиторна хемофилия

Лечение на нискотитърна хемофилия А с препарати, съдържащи FVIII:

- количеството FVIII, което трябва да се приложи е сума от: FVIII за неутрализиране на инхибиторните антитела (= титър на инхибиторните антитела x плазмения обем в ml (плазменият обем в ml = теглото в kg x 40)) и FVIII за лечение на конкретния кръвоизлив (както при лечение на неусложнена с инхибитори хемофилия)
- при възможност половината от изчисленото количество се прави като болус, а останалото се прилага с перфузор като постоянна инфузия; следващите дози се прилагат под формата на инфузия при необходимост
- при клинично неповлияване се предприема лечение както при високотитърна инхибиторна хемофилия

Лечение на нискотитърна хемофилия с “байпас” препарати:

- рекомбинантен активиран фактор VII (rFVIIa, eptacog alfa) 90 μg/kg болус през 2-3 часови интервали до постигане на ефект или 270 μg/kg еднократно
- препарат, съдържащ активирани фактори на протромбиновия комплекс (coagulation factor VIII inhibitor bypassing activity) в доза 50-100 IU/kg през 12 часа (при тежки кръвоизливи и оперативни интервенции може да се приложи и през 6-8 часа) с максимална еднократна доза 100 IU/kg и максимална дневна доза 200 IU/kg
- при оперативни интервенции се изготвя конкретна терапевтична схема отговаряща на принципите, описани при неусложнена хемофилия; могат да

се използват и двата вида “байпас” препарата.

5.2.2. Лечение при високотитърна инхибиторна хемофилия

Лечение на високотитърна хемофилия с “байпас” препарати:

- рекомбинантен активиран фактор VII (eptacog alfa) 90 μg/kg болус през 2-3 часови интервали до постигане на ефект или 270 μg/kg еднократно
- препарат, съдържащ активирани фактори на протромбиновия комплекс (coagulation factor VIII inhibitor bypassing activity) в доза 50-100 IU/kg през 12 часа (при тежки кръвоизливи и оперативни интервенции може да се приложи и през 6-8 часа) с максимална еднократна доза 100 IU/kg и максимална дневна доза 200 IU/kg
- rFVIIa е средство на избор за лечение при пациенти с високотитърна инхибиторна хемофилия B или при пациенти с алергична реакция към препарати, съдържащи FIX
- при оперативни интервенции се изготвя конкретна терапевтична схема отговаряща на принципите, описани при неусложнена хемофилия; могат да се използват и двата вида “байпас” препарата

Плазмафереза или имуноадсорбция (обсъждане в случаи на спешност и при неуспех от лечение с “байпас” препарати)

5.3. Лечение на инхибиторното състояние при хемофилия А чрез Индукция на имунен толеранс (ИИТ)

5.3.1. Препоръки преди започване на ИИТ

Кръвоизливите да бъдат лекувани с rFVIIa, за да се избегне покачване на титъра на инхибиторните антитела в резултат на анамнестичен отговор

при първа линия ИИТ да се използва същият концентрат на FVIII, който пациентът е получавал по време на развитие на инхибитора

5.3.2. ИИТ при нискотитърна инхибиторна хемофилия А

- при деца: FVIII 50-100 UI/kg три пъти седмично до постигане на нормално плазмено възстановяване (> 66%) и полуживот (над 6 часа) на FVIII
- при възрастни: не се препоръчва елиминационна терапия при продължаващо лечение с FVIII три пъти седмично x 50 UI/kg.

5.3.3. ИИТ при високотитърна инхибиторна хемофилия А

Деца и възрастни:

- FVIII 100-200 UI/kg два пъти дневно до постигане на нормално плазмено възстановяване и полуживот на FVIII в продължение на няколко месеца; комбиниране с coagulation factor VIII inhibitor bypassing activity в доза 50 UI/kg два пъти дневно по време на елиминиране на инхибиторните антитела
- алтернативно може да бъде използван rFVIIa в доза 90 μg/kg през 2-3 часа или 270 μg/kg еднократно за лечение на кръвоизлив по време на елиминиране на инхибиторните антитела

5.3.4. Критерии за успех

- изчезване на инхибиторни антитела (< 0.6 BU/ml)
- нормализиране на in vivo възстановяване на FVIII (>66%)
- време на полуживот в циркулацията на пациента > 6 часа
- при неуспешно елиминиране на инхибиторните антитела в срок до една

година се обсъжда прекратяване на ИИТ

При успешно приключила ИИТ

- лечението продължава с профилактично приложение на FVIII

При неуспешно приключила ИИТ

- съпътстваща ИИТ имуносупресивна терапия (Rituximab, Cyclosporine, Mycophenolate mofetil)
- лечението продължава с профилактика или лечение “при нужда” с “байпас” продукти

5.4. Лечение на инхибиторното състояние при лека/средна форма на хемофилия А и при хемофилия В чрез ИИТ

5.4.1. Лека и средна форма на хемофилия

- тези пациенти са склонни да реагират по-слабо на ИИТ
- ИИТ трябва да се запази за пациенти, които развиват рецидивиращо кървене
- при пациенти с кървене, наподобяващо фенотипа на придобита хемофилия, може да се обмисли имуносупресивна терапия

5.4.2. Хемофилия В

- степента на успех при лечението на инхибитори при пациенти с хемофилия В е ниска (25%) и има допълнителни рискове от анафилаксия и необратим нефротичен синдром
- може да се направи опит за прилагане на имуносупресивна терапия

5.5. Профилактично лечение при инхибиторна хемофилия А и чести кръвоизливи, при които ИИТ е неуспешна или не е обсъждана

- Coagulation factor VIII inhibitor bypassing activity: 70-100 UI/kg веднъж или два пъти дневно, през ден или три пъти седмично
- Emicizumab*: препоръчителна доза 3 mg/kg веднъж седмично за първите 4 седмици (натоварваща доза), последвано от 1,5 mg/kg веднъж седмично (поддържаща доза), приложени като подкожна инжекция.

5.6. **Приложение на “байпас” препарати при инвазивни процедури/хирургични интервенции**

- rFVIIa (eptacog alfa): 90 μg/kg непосредствено преди интервенцията с повтаряне на дозата след 2 часа и на 2-3 часови интервали след това през първите 24-48 часа в зависимост от интервенцията и клиничното състояние на пациента; при голяма хирургична интервенция, приложението трябва да продължи през 2-4 часови интервали за 6-7 дни, след което интервалът на дозиране може да се увеличи на 6-8 часа за още 2 седмици лечение
- Coagulation factor VIII inhibitor bypassing activity: начална доза 100 UI/kg предоперативно с последваща доза 50-100 UI/kg след 6-12 часа; като постоперативна поддържаща доза се прилагат 50-100 UI/kg в интервали от 6-12 часа в зависимост от хирургичната интервенция, общото състояние на пациента и клиничната ефективност; не трябва да се надвишава максималната дневна доза от 200 UI/kg.

Болест на von Willebrand

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Болестта на Вилебранд (БВ, von Willebrand, VWD) е най-честото заболяване от групата на вродените нарушения на кръвосъсирване и се дължи на липса или нарушена структура на фактора на von Willebrand (VWF). Обикновено се унаследява по автозомно-доминантен начин, но са описани и случаи на автозомно-рецесивна и Х-свързана форма. Засяга двата пола с честота 1/100-10 000. Клинично изявените форми, изискващи лечение, са около 1/1000, от които 75% са Тип 1 VWD и 20% Тип 2 VWD; тип 3 VWD се среща много рядко.

2. Класификация

Количествен дефицит на VWF

- Тип 1. Частичен количествен дефицит на VWF
- Тип 3. Практически пълен дефицит на VWF

Качествени дефекти на VWF

- Тип 2A. Намалена VWF-зависима тромбоцитна адхезия поради селективен дефицит на големи молекулни мултимери на VWF
- Тип 2B. Увеличен афинитет на VWF към тромбоцитния GPIb
- Тип 2M. Намалена VWF-зависима тромбоцитна адхезия без селективен дефицит на големи молекулни мултимери на VWF
- Тип 2N. Намален афинитет на VWF към FVIII

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

- Анамнеза
- Обективно изследване
- ПКК с ДКК, вкл. тромбоцитна морфология, среден обем на тромбоцити (MPV) и склонност за групиране на тромбоцити
- Скриниращ хемостазиологичен панел: PT, aPTT, фибриноген
- Диагностичен панел:
  - VWF антиген (VWF:Ag)
  - VWF активност (ристоцитин кофактор или колаген-свързана активност, VWF:RCo)
  - VIII активност (количествено определяне на FVIII)

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

Изследвания за установяване типа на БВ

- VWF мултимери
- ристоцитин-индуцирана тромбоцитна агрегация (RIPA) за Тип 2B VWD
- генетичен анализ (VWF DNA) при определени пациенти

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

3.3.1. Диагностични критерии за БВ:

Изследване	Болест на Вилебранд	“нисък” VWF
VWF:RCo	< 30 IU/dL	30-50 IU/dL
VWF:Ag	< 30 IU/dL или нормален	30-50 IU/dL
FVIII	намален или нормален	намален или нормален

3.3.2. Диагностични критерии за типа на БВ:

Тип	VWF активност	RIPA	Мултимери
Тип 1 (класически)	намалена	намалена	- намалени - наличие на всички мултимери
Тип 2 2A 2B 2M 2N	 намалена намалена намалена нормална	 намалена увеличена намалена нормална	 намалени големи и средни намалени големи нормални нормални
Тип 3 (тежък)	силно намалена	силно намалена	неоткриваеми

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Хемофилия А, Хемофилия В, Синдром на Bernard-Soulier, дефекти на функцията на тромбоцитите; фибринолитични дефекти; придобит vWD и др.

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Принципи на лечение

- повишаване на плазмената концентрация на VWF чрез стимулиране на освобождаването му от ендогенните депа на организма с Desmopressin (DDAVP)*
- заместително въвеждане на VWF чрез високопречистени плазмени концентрати, съдържащи VWF
- използване на агенти, които стимулират хемостазата и по-бързото заздравяване на рани

5.2. Терапевтични опции

5.2.1. Лечение с Desmopressin (DDAVP)*

- венозно (0.3 mcg/kg) или интраназално (150 mcg или едно впръскване за пациенти под 50 kg и 300 mcg или две впръсквания за пациенти над 50 kg).
- при започване на лечение с DDAVP се препоръчва предварителна оценка на терапевтичния ефект чрез изследване на VWF:RCo и активността на FVIII преди и един час след приложение на DDAVP; може да се обсъди и допълнително тестване и на 2и-4и час след приложение на DDAVP
- по-голямата част от пациентите с Тип 1 VWD отговарят на лечението с DDAVP; в случаите на VWF:RCo <10 IU/dl и активност на FVIII < 20 IU/dl е по-малко вероятно да имат значим клиничен отговор
- при пациенти с Тип 2 VWD DDAVP се препоръчва да се прилага с повишено внимание или да не се прилага; при Тип 2 VWD, DDAVP ще увеличи концентрацията на VWF, но дисфункцията му ще остане непроменена, а при Тип 2B може да резултира в транзиторна тромбоцитопения
- страничните ефекти включват зачервяване на лицето, транзиторна хипер- или хипотония, главоболие, абдоминален дискомфорт и задържане на течности
- при малки деца и пациенти с висок риск от хипонатриемия и гърч трябва да се обсъжда алтернативно лечение.

- за да се избегне тахифилаксия, лечението с DDAVP обикновено се прекъсва след приложение на 2 или 3 дневни дози
- DDAVP не се препоръчва при деца под 4-годишна възраст

5.2.2. Лечение с транексамова киселина*

Може да се използва самостоятелно при лечение на епистаксис, кървене от устата и менорагия и се използва в комбинация с desmopressin или концентрат, съдържащ VWF при зъбни екстракции и хирургични манипуации.

5.2.3. Лечение с лекарствени препарати, съдържащи VWF

- лекарствени препарати в България, съдържащи VWF (FVIII/VWF), с терапевтични показания за VWD: von Willebrand factor and coagulation factor VIII in combination
- дозирането и режимите на приложение при различните локализации и тежест на кръвоизливи са както при хемофилия А

5.2.4. Достъпни лекарствени коагулационни фактори:

INN	ДОЗА
VON WILLEBRAND FACTOR AND COAGULATION FACTOR VIII IN COMBINATION	Необходимата доза се определя чрез използване на следната формула: изискваният брой единици = телесна маса (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (%) x 0.5.

Обобщена таблица за лечение на VWD с DDAVP и концентрати FVIII/VWF

Тип VWD	Лечение на първи избор	Алтернативно и допълващо лечение
Тип 1	DDAVP	антифибринолитици, естрогени, FVIII/ VWF концентрат
Тип 2A Тип2B Тип2M Тип2N	FVIII/ VWF концентрат FVIII/ VWF концентрат FVIII/ VWF концентрат DDAVP	DDAVP
Тип3	FVIII/ VWF концентрат	DDAVP, тромбоцитен концентрат

5.3. Профилактика

- продължителна профилактика се обсъжда при пациенти с рецидивиращи ставни или тежки лигавично-кожни кръвоизливи, които не могат да бъдат адекватно контролирани от друго лечение

5.4. Особености при лечението

5.4.1. Особености при лечението на леки кръвоизливи и при профилактика на леки хирургични интервенции

- леки кръвоизливи могат да бъдат лекувани с интравенозен или интраназален DDAVP
- ако отговорът към DDAVP е неадекватен, трябва да се използва концентрат FVIII/VWF

- при малки хирургични интервенции профилактиката трябва да достигне нива на VWF:RCo и FVIII ≥ 30 IU/dl (за предпочитане ≥ 50 IU/dl) за 1-5 дни
- комбинирането на DDAVP с антифибринолитици се приема за ефективна комбинация при орална хирургия на пациенти с VWD с лек или среден фенотип на кървене
- пример за поведение при зъбни екстракции:
    - единична доза Desmopressin, приложена с транексамова киселина, обикновено е достатъчна за покриване на зъбни екстракции; ако не може да се използва Desmopressin, концентрат на FVIII/VWF може да се приложи за постигане на плазмени нива от 50 IU/dL
    - може да се използва една доза транексамова киселина преди лечението (перорално или интравенозно) и да се продължи перорално в продължение на 5 дни.

5.4.2. Особености при лечението на тежки кръвоизливи и при профилактика на големи хирургични интервенции

- всички терапевтични планове трябва да бъдат базирани върху обективни лабораторни детерминанти, оценяващи нивата на активност на VWF:RCo и FVIII преди и след приложение на DDAVP или концентрат на FVIII/VWF
- при тежки кръвоизливи (интракраниални, ретроперитонеални) или при профилактика на голями хирургични интервенции, началните нива на активност на VWF:RCo и FVIII трябва да бъдат ≥ 100 IU/dl и да бъдат поддържани над ≥ 50 IU/dl поне 7-10 дена
- при всички пациенти, получаващи концентрат на FVIII/VWF, клиницистите трябва да извършват оценка на тромботичен риск и да представят подходяща стратегия за превенция на тромбоза
- за намаляване на риска от периоперативна тромбоза, нивата на VWF:RCo не трябва да надхвърлят 200 IU/dl и активността на FVIII не трябва да надхвърля 250 IU/dl.

5.5. Болест на Вилебранд при жени

5.5.1. Менорагия

- хормонални контрацептиви са първа линия терапия при менорагия при подрастващи или възрастни жени, които не предвиждат бременност
- възможностите за лечение включват транексамова киселина, комбиниран орален контрацептив, спирала и desmopressin (обикновено чрез интраназална форма)
- при пациенти с резистентна менорагия се препоръчва мултидисциплинарен подход в тясна връзка с гинеколог; опциите могат да включват: лечение с аналог на GnRH, профилактика с концентрат на FVIII/VWF, емболизация на маточната артерия, термична аблация на ендометриума и накрая хистеректомия

5.5.2. Бременност и раждане

- по време на бременност нивото на VWF започва да нараства още през шестата седмица, а през третото тримесечие може така да се увеличи, че при много пациенти с Тип 1 да бъдат регистрирани нормални стойности; нивата могат да спаднат бързо след раждането, често в рамките на 2-3 дни; тези повишения не се наблюдават при заболяване от тип 2; при Тип 2Б, увеличаването на абнормния VWF може да причини тромбоцитопения
- при раждане на дете, при жените трябва да бъдат постигнати нива на

VWF:RCo и FVIII поне 50 IU/dL преди раждане, като тези нива трябва да бъдат поддържани 3-5 дни с последващо наблюдение за късно кървене

- 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 цезарово сечение - до 7 дни след него; доза: 50 IU FVIII/kg профилактично за периода на раждането и 30 IU FVIII/kg веднъж дневно или през ден за период от 1-7 дни след раждането
- приложението на DDAVP преди раждане е противопоказано. Може да се приложи след клампиране на пъпната връв в стандартна доза
- антифибринолитици не се препоръчват в следродовия период поради риск от тромбози

6. Проследяване

Проследяването на заболяването се провежда според принципите и алгоритъма за проследяване на пациенти с Хемофилия А и В.

Придобита хемофилия

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Придобитата хемофилия (ПХ) е придобито нарушение на кръвосъсирването, причинено от спонтанно развитие на автоантитела (инхибитори) срещу ендогенни коагулационни фактори при индивиди с първично нормална хемостаза. Инхибиторни антитела могат да се наблюдават срещу всички коагулационни фактори, като най-често те са насочени срещу фактор VIII (FVIII), причиняващи развитието на придобита хемофилия А (ПХА).
Честотата е 1.0 -1.5/1 000 000,. Обичайно не се среща при деца и честотата нараства с възрастта и достига 14-15/1 000 000 при хора над 85 години. Среща се при мъже и жени.
В 50% от случаите причината остава неясна (идиопатична ПХА); в останалите 50% се среща при жени в постпарталния период или при пациенти с автоимунни заболявания, неоплазми, инфекции или прием на някои медикаменти. Смъртността е между 8% и 42%.
Внимание: ПХ води до висока смъртност преди да бъде диагностицирана, особено по време на оперативни интервенции и инвазивни процедури!

2. Класификация

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

- анамнеза
- обективно изследване
- ПКК с ДКК, вкл. тромбоцитна морфология, среден обем на тромбоцити (MPV) и склонност за групиране на тромбоцити
- скриниращ хемостазиологичен панел: PT, aPTT, фибриноген
- количествено определяне на FVIII
- инхибиторни антитела
- лупусен антикоагулант (ЛА)

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

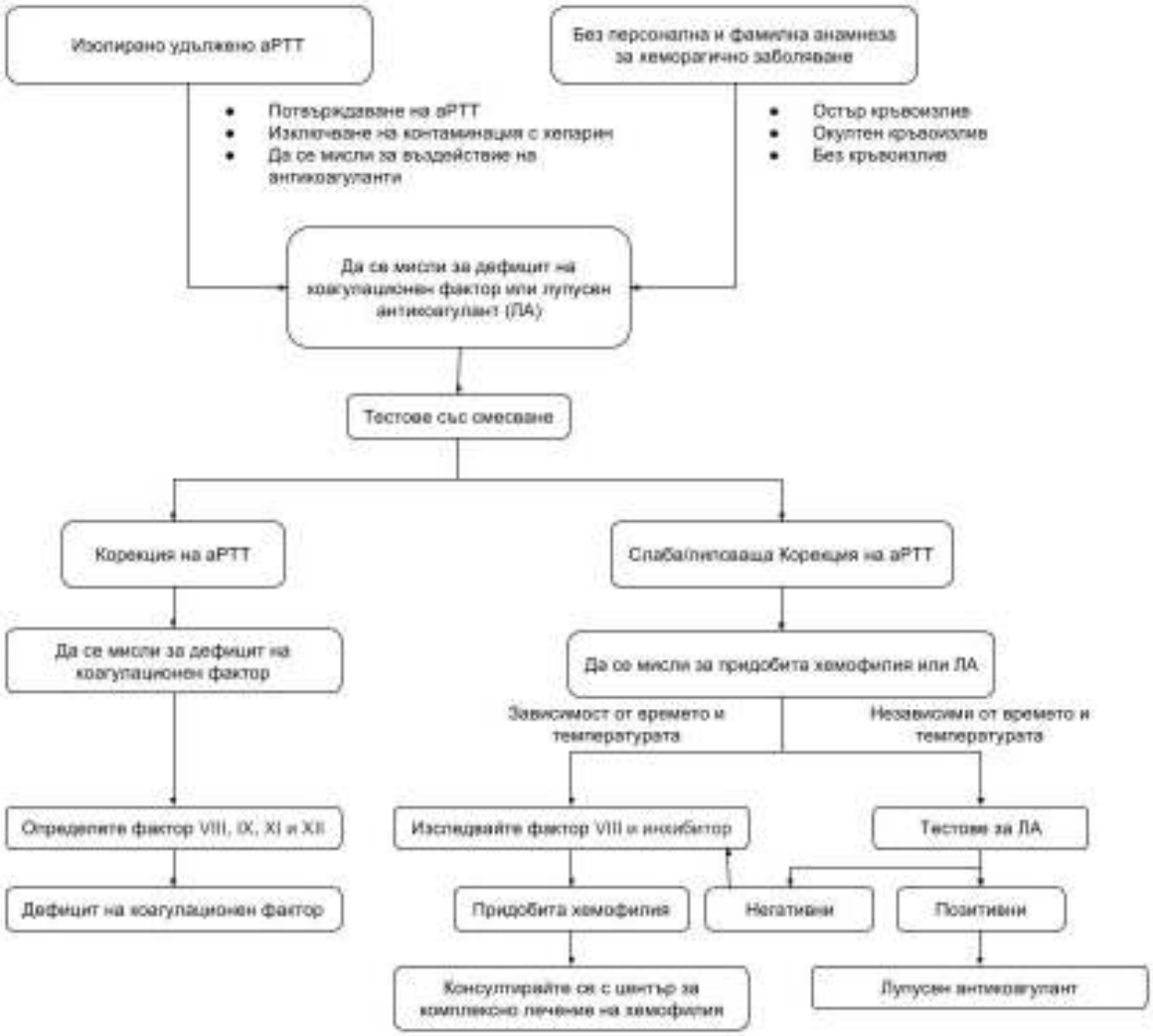
- кръвна група: ABO, Rh, Kell, анти-еритроцитни антитела
- серологични изследвания за трансмисивно предавани инфекции: антитела срещу HCV, HIV и HbsAg
- биохимични изследвания: АСАТ, АЛАТ, АФ, ГГТ, ЛДХ, билирубин, общ белтък, албумин

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

- клинични критерии*:* неясна хеморагична диатеза при индивиди, които не провеждат антикоагулантна терапия; подозрението за ПХА се засилва допълнително, ако пациента е в напреднала възраст или е жена в постпартален период; важна особеност е, че не всички пациенти с ПХА имат клинично изразени симптоми на кървене
- лабораторни критерии:
  - изолирано удължено aPTT, което не се коригира чрез смесване с нормална плазма
  - изключване наличие на ЛА и придобит синдром на *von Willebrand*
  - намалени нива на FVIII

- наличие на инхибиторни антитела срещу FVIII
- клиничната тежест на хеморагичния фенотип при ПХА не корелира с нивото на FVIII, нито с титъра на инхибиторните антитела.
-

3.3.1. Диагностичен алгоритъм при ПХА



4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Вродена хемофилия, ДИК, дисфибриногенемия, болест на Вилебранд, приложение на хепарин, лупус антикоагулант.

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Принципи на лечение

- контрол/лечение на кръвоизливи
- ерадикация на инхибитори
- лечение на подлежащите заболявания
- предпазване на пациента от травми и незадължителни инвазивни процедури
- пациентите трябва да бъдат лекувани в колаборация с Център по хемофилия с опит в лечението на инхибитори
- избягване на ятрогенно кървене: инвазивни процедури трябва да бъдат предприемани, само ако са неизбежни и венепункциите трябва да бъдат сведени до минимум

5.2. Лечение на кръвоизливи при ПХА

- не всички кръвоизливи се нуждаят от хемостатична терапия, напр. екхимози и подкожни хематоми
- незабавно лечение изискват ретроперитонеални и ретрофарингеални хематоми, мускулни кръвоизливи със и без компартмент синдром, вътречерепни, гастроинтестинални, белодробни и постоперативни кръвоизливи, тежка хематурия и кръвоизливи от по-вече места
- изборът на терапевтичен подход не трябва да се основава на нивото на FVIII или титъра на инхибиторните антитела
- при необходимост от хемостатично лечение, стандарт за първа линия са т.н. заобикалящи активността на FVIII (байпас) агенти като рекомбинантния фактор VIIa (rFVIIa) или плазмен концентрат на активирани фактори на протромбиновия комплекс (aPCC); ако началният байпас агент е неефективен, другият трябва да бъде осигурен и приложен в ранен етап
- лечение с байпас агенти:
  - началната доза на rFVIIa трябва да бъде 90 µg/kg на всеки 2 часа и за aPCC 50-100 U/kg на всеки 6-12 часа с максимална доза 200 U/kg.
  - продължителността на лечението е до постигане на хемостаза и контрол на кървене
  - продължителност от 24-72 часа може да е подходяща, но може да не е необходима и трябва да се адаптира в зависимост от локализацията, типа и тежестта на кръвоизлива
  - след постигане на хемостаза, за да се предотврати рецидив на кървене, може да се продължи с последващи дози, но на по-големи часови интервали.
- други възможности за лечение на кръвоизливи при ПХА
  - FVIII и имуноадсорбция
    Използването на високи дози FVIII (100 IU/kg) в комбинация с плазмофереза може да се обсъжда в сучаи на тежко кървене или ако терапията от първа линия с байпас медикаменти е неуспешна
  - Desmopressin*
    Някои пациенти с нисък титър на инхибиторни антитела (< 2 BU) и изходно ниво на FVIII > 5 IU/dL могат да бъдат лекувани с инфузия на desmopressin: клиничният отговор обаче, е непредсказуем и хемостатичната ефикасност не е толкова добра, колкото се наблюдава при байпас агентите; Desmopressin може да бъде полезен за лечение на леки кръвоизливи, но се изисква внимателно лабораторно и клинично наблюдение на терепевтичния ефект
  - транексамова киселина
    Приложението на транексамова киселина е полезна съпътстваща терапия, особено за мукозно кървене. Тя трябва да се обсъжда при всички кръвоизливи с изключение на кървене от бъбречния тракт. Локалното приложение на транексамова киселина може да бъде полезно при перорално или кожно кървене.
- оценка на отговора на хемостазното лечение

Няма валидирани лабораторни изследвания, с които може да се определят хемостазния ефект от лечението или терапевтичното ниво. Хемостазният ефект може да се прецени с изследване на хемоглобина и хематокрита или чрез други клинични оценки като тенденцията към кървене, размерът на хематома и болката,

предизвикана от него. За проследяване на мускулни хематоми или ретроперитонеални и вътречерепни кръвоизливи може да се използват рентгенови изследвания, ехография или КТ

- След постигане на ремисия, пациентите трябва да бъдат оценени за риск от венозна тромбоза и ако има индикации да се проведе съответната профилактика

5.3. Лечение на кръвоизливи при инхибитори срещу други фактори на кръвосъсирване

Хемостатичните възможности за лечение варират в зависимост от специфичността на инхибитора:

	Първа линия	Втора линия	Други опции	Лечение с по-малка вероятност за бъде ефикасно
ФакторVIII	rFVIIa или aPCC	Алтернативен байпас агент	FVIII и имуноадсорбция	FVIII или *desmopressin*
Фибриноген	Концентрат на фибриноген	Концентрат на фибриноген и имуноадсорбция	Криопреципитат ± имуноадсорбция	rFVIIa aPCC, ПЗП
Протромбин и тромбин	aPCC или PCC	aPCC	PCC или aPCC и имуноадсорбция	rFVIIa или ПЗП
Фактор V	Тромбоцити ± ПЗП	ПЗП и имуноадсорбция	aPCC	rFVIIa
Фактор VII	aPCC	rFVIIa, FVII	rFVIIa, FVII и имуноадсорбция или PCC ± имуноадсорбция	ПЗП
Фактор IX	rFVIIa или aPCC	Алтернативен байпас агент	FIX ± имуноадсорбция	ПЗП
Фактор X	aPCC	PCC	aPCC или PCC и имуноадсорбция	rFVIIa
Фактор XI	rFVIIa или aPCC	Алтернативен байпас агент	FXI ± имуноадсорбция	
Фактор XIII	Концентрат на FXIII	FXIII и имуноадсорбция	Криопреципитат ± имуноадсорбция	rFVIIa aPCC, ПЗП

rFVIIa, рекомбинантен фактор VIIa; aPCC, активиран концентрат на протромбинов комплекс; PCC, концентрат на протромбинов комплекс; ПЗП, прясно замразена плазма

5.4. Оперативни интервенции и инвазивни процедури

- използват се и двата байпас продукти: rFVIIa 90 μg/kg на всеки 2-3 часа или aPCC 50-100 U/kg на 8-12 ч., максимум 200 U/kg за 24 ч.
- предоперативно се прилага една доза на един от продуктите
- rFVIIa е с известни предимства за терапевтично манипулиране – при продължителни операции се прилага и интраоперативно в посочените дози и интервал
- секвенциален (алтерниращ подход) в рамките на 24 часа: 1-3 дози rFVIIa (90

μg/kg), след което aPCC (50-75 U/kg) на всеки 12 часа; методът е с висок тромбогенен риск и не се препоръчва при подобен терен за кратък период; по-удачен е за продължително постоперативно приложение при пациенти с необходимост от инвазивен контрол и манипулации (ендоскопски процедури, белодробен лаваж при интубирани, дренаж, корекции на оперативния цикатрикс, супурация и др.)
- приложението на байпас продуктите започва и продължава до приключване на хирургически проблем под наблюдението на хематолог при динамичен хемостазиологичен контрол на 24 часа

5.5. Ерадикация на инхибитори при ПХА

- стандарт за терапевтично поведение при ПХА е ерадикация на инхибиторните антитела чрез прилагане на имуносупресивна терапия веднага след поставяне на диагнозата с
- пациенти с ПХА трябва да започнат имуносупресивно лечение веднага след поставяне на диагнозата
- имуносупресивното лечение трябва да се започне с кортикостероиди самостоятелно или в комбинация с Cyclophosphamide; препоръчителната доза за Prednisolone е 1 mg/kg дневно, перорално за 4-6 седмици, и за Cyclophosphamide 1–2 mg/kg дневно перорално до 6 седмици
- интравенозен имуноглобулин (IVIG) не се препоръчва за ерадикация на инхибитори
- ИИТ не се препоръчва като полезен терапевтичен подход
- имуноадсорбция, FVIII и имуносупресия: има съобщения за бърз контрол върху кървене и неутрализиране на инхибиторни антитела при комбинация на перорален Cyclophosphamide 1-2 mg/kg дневно, Prednisolone 1 mg/kg дневно, имуноадсорбция 1-5 дни седмично, IVIG 0.3 g/kg на 5-7-и ден седмично и FVIII 100 IU/kg дневно
- Протокол Budapest (3 седмици):
    - FVIII: 1-ва седмица 30 IU/kg/d, 2-ра седмица 20 IU/kg/d, 3-та седмица 15 IU/kg/d
    - Methylprednisolon: 100mg/d 1-ва седмица с постепенно намаляване на дозите до 3-та седмица

странични събития на имуносупресивното лечение: чести, с висока честота на инфекции, неутропения, захарен диабет и психиатрични заболяване; асоциираната с имуносупресия смърт е 3-12%, предимно от инфекция.

6. Алгоритми за проследяване на ПХА

6.1. Проследяване по време на имуносупресивната терапия

- пациентите могат да бъдат мониторирани в амбулаторни условия, с изключение на случаите, при които има кръвоизливи или сериозни съпътстващи заболявания, изискващи хоспитализация, инвазивни процедури, раждане или хирургични интервенции
- кръвоизливите трябва да се лекуват незабавно
- при амбулаторните пациенти мониторирането трябва да се провежда ежеседмично през първите шест седмици от лечението и включва анамнеза и физикален преглед, изследване на пълна кръвна картина, aPTT, активност на FVIII и титър на инхибитора срещу FVIII; за хоспитализираните пациенти мониторирането трябва да се извършва два пъти седмично

6.2. Успешна ерадикация на инхибитора

- пълна ерадикация се приема когато, когато инхибиторът не се отчита (< 0.6 BU) и нивата на FVIII са нормални (>50%)

6.3. Проследяване след успешна ерадикация на инхибитора

- средното време за постигане на ремисия е приблизително 5 седмици
- пациентите трябва да бъдат проследявани регулярно чрез изследване на aPTT и активност на FVIII поне веднъж месечно през първите 6 месеца, на всеки 3 месеца до 12-тия месец и на всеки 6 месеца през втората година и след това
- пациенти с анамнеза за придобита хемофилия трябва да имат коагулационен скрининг или за предпочитане ниво на FVIII преди всички инвазивни процедури
- когато нивото на FVIII е нормално, пациентът трябва да бъде оценен за риск от венозна тромбоза и ако е необходимо да получи антитромботична профилактика
- след ерадикация на инхибитора може да се наблюдава rebound феномен с ниво на FVIII 200-300% , което налага профилактика на тромботични усложнения
- при 10-20% от успешно лекуваните пациенти е наблюдаван рецидив след 7-9 месеца; в случай на рецидив е необходимо продължително проследяване

Дисеминирано вътресъдово съсирване

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Дисеминираното вътресъдово съсирване (ДВС) е вторичен синдром при хетерогенна група заболявания с комплексно разстройство на кръвосъсирването със фазово протичане, стартиращо с прогресиращ процес на повсеместно микротромбозиране и блокаж на микроциркулацията, последвано от изчерпване на коагулационните плазмени фактори с изява на разнностепенна хеморагична диатеза и тежки функционални нарушения във всички органи и системи. Няма точна информация за реалната честота на ДВС; цитират се данни от анализи в различни области на клиничната медицина, напр.: при 10-20% от пациенти с Gram (-) бактериемия; при повече от 50% от акушерските усложнения при родовия акт (!).

2. Класификация

2.1. Етиологична: на най-честите болестни състояния свързани с развитието на ДВС

- Сепсис/тежки инфекции: Gram (+), Gram (-) бактерии, спирохети, рикетции, протозоа, фунги, вируси
- Травми: политравма, невротравма, термична травма, мастна емболия, масивна трансфузия, голяма хирургична интервенция
- Остър респираторен дистрес синдром (ARDS)
- Оперативни интервенции: органна трансплантация, кардиохирургия, съдова хирургия
- Злокачествени заболявания: солидни тумори, миелопролиферативни и лимфопролиферативни злокачествени хемопатии
- Акушерски усложнения: амниотична емболия, отлепване на плацентата, placenta previa, задържан мъртъв плод, преeклампсия, 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 отровни змии, паяци, насекоми
- Имунологични реакции: АВО трансфузионна несъвместимост, имунна хемолитична анемия, анафилактична реакция, отхвърляне на трансплантата
- Чернодробни заболявания: обструктивна жълтеница, остро чернодробно увреждане, цироза, чернодробна трансплантация
- Други: вроден дефицит на коагулационни инхибитори, медикаменти – антифибринолитици, концентрати на фактори на протромбиновия комплекс, IL-2

2.2. По начин на протичане

- остър - няколко дни
- хроничен - седмици и месеци
- компенсиран - без кървене
- декомпенсиран - с разностепенна хеморагична диатеза

2.3. По водещия синдром (съчетание от симптомите на основното заболяване + хеморагичната диатеза):

- с водеща органна дисфункция/недостатъчност (OF/DIC)
- с водеща хеморагична диатеза (BL/DIC)
- с масивно кървене (massive BL/DIC)
- асимптоматичен (лабораторен ДВС) (NS/DIC)

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза
Физикален статус
Конкретно обсъждане на всеки пациент
Хемостазни изследвания

- ПКК
- брой на тромбоцити - в динамика
- количествено фибриноген - в диманика
- D-димери
- фибрин деградационни продукти (ФДП)
- PT
- aPTT
- TT
- еоглобулинов тест
- антитромбин III (AT III)

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

- протеин C
- FV
- FVIII
- тромбин-антитромбин III комплекс (TAT)
- тромбинов протеин прекурсор
- протеин S
- плазмин
- плазмин-антиплазмин (ПАП)
- фибринопептид A
- VWF
- PAI-I
- тромбоцитен фактор IV
- фрагмент 1+2 на протромбина
- ADAMTS13
- тромбеластограма
- хемолитична констелация
- нива на свободен Нв и хаптоглобин
- тест на Coombs

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

- няма един единствен бърз и специфичен лабораторен тест, който да постави или изключи диагнозата ДВС
- ДВС е прогресиращ процес и е необходимо проследяване в динамика на клиничното състояние на пациента и на комплекса от лабораторни показатели
- ДВС се приема при позитивиране на основните показатели РФМК, ФП-А и/ или ФДП и понижение на тромбоцитите и фибриногена в динамика + поне три допълнителни показатели раздвижени към хипо- и хиперкоагулация
- NB! РФМК, ФП-А и/ или ФДП могат да се намерят и при венозни тромбози, бременност, тъканни травми, некрози и др.
- при остър ДВС синдром основните и второстепенните коагулационни тестове са раздвижени еднопосочно към хипокоагулация, а при хроничен - те са нормални, скъсени или удължени

3.3.1. на основното заболяване

3.3.2. на фазата на хиперкоаулация (най-често не се доказва)

3.3.3. на фазата на консумативна коагулопатия

Лабораторен тест	**Фаза на хиперкоагулация**
тромбоцитен брой	намален/нормален
PT	скъсено/нормално
aPTT	скъсено/нормално
време на кървене	удължено
време на съсирване	скъсено/нормално
фибриноген	намален/нормален
D-димери	намалени/нормални
ФДП	намалени/нормални
AT III	намален/нормален
тотален протеин C	намален/нормален
шизоцитоза	няма
3.3. Лабораторен тест	**Фаза на консумативна коагулопатия**
тромбоцитен брой	намален
PT	удължено
aPTT	удължено
време на кървене	удължено/нормално
време на съсирване	удължено
фибриноген	намален
D-димери	повишени
ФДП	повишени
AT III	намален
тотален протеин C	намален
шизоцитоза	намален
FV	намален
FVII	повишен

тромбоцитен фактор IV	повишен
ФП-А	повишен
ФП-В	повишен
β тромбоглобулин	повишен
плазмин	повишен
комплекс тромбин-антитромбин III	повишен
фрагмент 1+2 на протромбина	намален

3.4. Оценка на риск

3.4.1 Количествена оценка на показателите за наличие на ДВС (1)

Пациентът има ли основно заболяване, което да предразполага към развитие на ДВС?

- ако отговорът е да, оценяването продължава
- ако отговорът е не, не се използва този алгоритъм

Изследвани основни коагулационни тестове (PT, тромбоцитен брой, фибриноген, свързаните с фибрин маркери)

Оценяване на резултатите от тестовете

- Брой тромбоцити
  - $> 100x10^9/l = 0$
  - $< 100x10^9/l = 1$
  - $< 50x10^9/l = 2$ ☐
- Повишени фибринови маркери (D-димери, ФДП)
  - без повишение = 0
  - умерено повишение = 2
  - силно повишение = 3 ☐
- Удължено PT
  - > 3 s = 0
  - > 3 - 6 s = 1
  - > 6 s = 2 ☐
- Ниво на фибриноген
  - > 1 g/l = 0
  - < 1 g/l = 1 ☐

Изчислявяне на сбора от точки ☐

Оценяване на сбора от точки:

- ако общият сбор е над 5 – резултатите показват данни за ДВС и изследванията и оценяването трябва да се повтарят ежедневно
- ако общият сбор е под 5 – резултатите не показват сигурни данни за ДВС и изследванията да се повторят след 1-2 дни

International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Sub-Committee of the Scientific and Standartization Committee (SSC) on DIC, 2007

3.4.2 Количествена оценка на показателите за наличие на ДВС (2)

Критерии	Точки
Критерии за SIRS	
≥ 3 0 - 2	1 0
Брой на тромбоцити (cells/μL)	
< 80 000 или понижение с >50% за 24 ч. ≥ 80 000 и < 120 000 или понижение с > 30% за 24 ч. ≥ 120 000	3 1 0
Протромбиново време (съотношение: стойност на пациента/нормална стойност)	
≥ 1.2 < 1.2	1 0
Фибрин/ФДП (mg/L)	
≥ 25 ≥ 10 и < 25 < 10	3 1 0
Сбор от ≥ 4 сочи диагноза ДВС	

Japanese Association for Acute Medicine Scoring System for DIC, 2006

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Принципи на лечение

- въпреки разгадаването на патогенетичните механизми, различните терапевтични опции не са общоприети и в съвремението
- най-важно е овладяване на основния процес, предизвикал ДВС
- при липса на хеморагична диатеза, ниски тромбоцити и фибриноген - активно наблюдение и хепаринова профилактика
- при овладян отключващ процес с ниски тромбоцити, фибриноген и изявена хеморагична диатеза - субституиращо лечение с кръв и кръвни биопродукти
- при неовладян отключващ процес, ниски тромбоцити, фибриноген и изявена хеморагична диатеза се прилага внимателно хепаринова терапия, AT III, последвано от субституиращи вливания
- поддържане на добра органна перфузия
- предотвратяване на вторични усложнения

5.2. Поведение при остра форма на ДВС

5.2.1. Лечение на основното заболяване

- противошокова терапия по отношение на:
  - хиповолемията – обемно заместване с кристалоидни и колоидни разтвори
  - ацидозата
  - хипоксията
  - исхемията
  - хипотермията – затопляне на пациента и вливане на топли

разтвори и биопрепарати

- своевременна оперативна интервенция/своевременно бързо родоразрешение
- венозно приложение на адекватна антибактериална терапия

5.2.2. Заместваща терапия с кръв, кръвни компоненти и биопрепарати

Основен принцип: Да се провежда при овладян механизъм, отключващ ДВС 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 ml/kg/дн.; начална доза 10–15 ml/kg/час; последваща доза – 2 ml/kg/час , т.е. 4-5 Е ПЗП
  - препоръчителна доза при деца: 10-20 ml/kg/дн., инфузия 10-15 ml/kg/час
- тромбоцитен концентрат
  - при некървящи пациенти с тромбоцитен брой < 10-20×10^9/L (в ранния следоперативен период или при планирани инвазивни процедури)
  - при кървящи пациенти с тромбоцитен брой < 50×10^9/L

Внимание! Циркулиращите тромбоцити при остро ДВС са със значителни тромбоцитни дисфункции, поради което вливането на тромбоцитни концентрати е в по-високи дози, за да се поддържа минимално хемостазно ниво около 100x10^9/l

Препоръчителни дози:

- при възрастни по 1-2 Е/10 кг
- при деца <15 кг по 10-20 мл/кг, инфузия 10-20 мл/кг/час
- при деца >15 кг по 1 Е/10 кг

- 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 кръвовземането
- фибриноген – при изразена хипофибриногенемия - по 0.05 g/кг в съчетание с 2-3 Е ПЗП

Внимание! Самостоятелното му приложение трудно може да поддържа минималното хемостазно ниво около 1.5 g/l и да коригира комплексния коагулационен дефект

- витамин К – при наличие на коагулопатия поради дефицит на витамин К – в доза по 10 mg в 2 последователни дни

Внимание! Противопоказано е самостоятелното приложение на плазмени препарати, съдържащи фактори на протромбиновия комплекс или фактор VIII

5.2.3. Антикоагулантна терапия

- хепарин – необщоприета опция! Прилага се само при добре доказана фаза на хиперкоагулация при неовладян механизъм, отключващ ДВС; 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 ДВС: 5000-10000 U болус + кръвни продукти или 100 U/kg на 6 ч. s.c.

- нискомолекулни хепарини - прилагат се при основно заболяване или предразполагащи фактори за тромботичен процес, както и във фаза на хиперкоагулация в терапевтични и/или превантивен режим
- антитромбин III* концентрат – при ДВС, свързан с травма, шок, сепсис, изгаряне, бременност, SIRS; основният стахеометричен инхибитор на коагулацията, чието вливане е не само субституиращ момент, но и стабилизиращ хепариновата терапия фактор; прилагат се 3000 - 5000 UI AT III в първите 24 ч. При необходимост се продължава, като се цели нивото на AT III да бъде около 80 % от нормата
  - доза ATIII (IU) = желаното ниво на ATIII в % х кг/2

  (нормално ниво на активност 80-120%, минимално ниво – 70%)
  - приложението на 1 UI/кг повишава активността на ATIII с 1%
  - интервал на приложение на дозата на 4-6 часа

5.2.4. Лечение с антипротеазни (Gabexat mesilate) и антифибринолитични средства (ЕАКК, PAMBA и транексамова киселина). Прилагат се само:

- в случаите на вторичен ДВС с активирана фибринолиза – остра промиелоцитна левкемия и други форми на рак
- при неефективна терапия на ДВС с повишени нива на плазмин

5.3. 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

6. Оценка на терапевтичен отговор

- нормализиране на хемостазните отклонения
- овладяване на тромбохеморагичния синдром
- възстановяване на органните дисфункции

Част 2. Миелоидни левкемии

Класификация на миелоидните неоплазии съгласно СЗО, 2016

	МКБ-О
Миелопролиферативни неоплазии	
Хронична миелоидна левкемия, BCR-ABL1-положителна	**9875/3**
Хронична неутрофилна левкемия	9963/3
Полицитемия вера	9950/3
Първична миелофиброза	9961/3
Есенциална тромбоцитемия	9962/3
Хронична еозинофилна левкемия, неопределена по друг начин	9964/3
Миелоидна неоплазия, некласифицируема	9975/3
Мастоцитоза	
Кожна мастоцитоза	9740/1
Индолентна системна мастоцитоза	9741/1
Системна мастоцитоза с асоциирано хематологично заболяване	9741/3
Агресивна системна мастоцитоза	9741/3
Мастоклетъчна левкемия	9742/3
Мастоклетъчен сарком	9740/3
Миелоидни /лимфоидни неоплазии с еозинофилия и асоциирани генни пренареждания	
Миелоидни / лимфоидни неоплазии с PDGFRA пренареждания	9965/3
Миелоидни / лимфоидни неоплазии с PDGFRB пренареждания	9966/3
Миелоидни / лимфоидни неоплазии с FGFR1 пренареждания	9967/3
*Миелоидни / лимфоидни неоплазии с PCM1-JAK2 **	*9968/3*
Миелодиспластични / миелопролиферативни неоплазии	
Хронична миеломоноцитна левкемия	9945/3
Атипична хронична миелоидна левкемия, BCR-ABL1-отрицателна	9876/3
Ювенилна миеломоноцитна левкемия	9946/3
Миелодиспластична/миелопролиферативна неоплазия с ring-сидеробласти и тромбоцитоза	9982/3
Миелодиспластична/миелопролиферативна неоплазия, некласифицируема	9975/3
Миелодиспластични синдроми	
Миелодиспластичен синдром с унилинейна дисплазия	9980/3
Миелодиспластичен синдром с ring-сидеробласти и унилинейна дисплазия	9982/3
Миелодиспластичен синдром с ring-сидеробласти и мултилинейна дисплазия	9993/3
Миелодиспластичен синдром с мултилинейна дисплазия	9985/3
Миелодиспластичен синдром с ексес на бласти	9983/3
Миелодиспластичен синдром с изолирана del(5q)	9986/3
Миелодиспластичен синдром, некласифицируем	9986/3
*Рефрактерна цитопения при деца**	*9985/3*
Миелоидна неоплазия с герминативна предиспозиция	

Остра миелоидна левкемия с герминативна CEBPA мутация	
Миелоидна неоплазия с герминативна DDX41мутация	
Миелоидна неоплазия с герминативна RUNX1мутация	
Миелоидна неоплазия с герминативна ANKRD26 мутация	
Миелоидна неоплазия с герминативна ETV6 мутация	
Миелоидна неоплазия с герминативна GATA2 мутация	
Остра миелоидна левкемия (ОМЛ) и свързани прекурсорни неоплазии	
ОМЛ с рекурентни генетични нарушения	
ОМЛ с t (8; 21) (q22; q22.1); RUNX1-RUNX1T1	9896/3
ОМЛ с inv (16) (p13.1q22) или t(16; 16) (q22; P13.1); CBFB-MYH11	9871/3
Остра промиелоцитна левкемия с PML-RARA	9866/3
ОМЛ с t (9;11) (p21.3; q23.3); KMT2A-MLLT3	9897/3
ОМЛ с t (6; 9) (p23; q34.1); DEK-NUP214	9865/3
ОМЛ с inv (3) (q21.3q26.2) или t(3, 3) (q21.3; q26.2); GATA2, MECOM	9869/3
ОМЛ (мегакариобластна) с t (1; 22) (p13,3; q13.1); RBM15-MKL1	9911/3
ОМЛ с BCR-ABL1	*9912/3*
ОМЛ с мутирал NRM1	*9877/3*
ОМЛ с биалелна мутация на CEBPA	*9878/3*
ОМЛ с мутирал RUNX1	*9879/3*
ОМЛ с миелодисплазия-свързани промени	**9895/3**
Миелоидни неоплазии, свързани с предходна терапия	**9920/3**
Остра миелоидна левкемия, неопределена по друг начин	**9861/3**
ОМЛ с минимална диференциация	9872/3
ОМЛ без матурация	9873/3
ОМЛ с матурация	9874/3
Остра миеломоноцитна левкемия	9867/3
Остра монобластна и моноцитна левкемия	9891/3
Чиста еритроидна левкемия	9840/3
Остра мегакариобластна левкемия	9910/3
Остра базофилна левкемия	9870/3
Остра панмиелоза и миелофиброза	9931/3
Миелоиден сарком	**9930/3**
Миелоидни пролиферации, асоциирани със синдром на Down	
Преходна абнормна миелопоеза, асоциирана със синдром на Down	9898/1
Миелоидна левкемия, асоциирана със синдром на Down	9898/3
Бластна неоплазия от плазмоцитоидни дендритни клетки	**9727/3**

Морфологичните кодове са от Международната класификация на болестите по онкология (МКБ-0) [Fritz A, Percy C, Jack A, et al. (2013) International Classification of Diseases for Oncology. 3rd ed. First revision. Geneva: WHO Press.]

Хронична миелоидна левкемия

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Хронична миелопролиферативна неоплазма на хемопоетичната стволова клетка, характеризираща се с ексцесивна пролиферация на гранулоцитния ред и със специфична за заболяването молекуларно-генетична аномалия BCR-ABL1, получена в резултат от реципрочна транслокация между 9-та и 22-ра хромозоми - t(9;22)(q34.1;q11.2).
Годишна заболеваемост: 1-2 новодиагностицирани пациенти на 100 000 население.
Могат да бъдат засегнати всички възрастови групи, като най-голяма честота се отчита през 5-тата и 6-тата декада.
Наблюдава се леко превилиране на мъжкия пол.
Болестността се увеличава поради съвременното лечение и удължената преживяемост на пациентите.

2. Класификация

Класифицира се в категорията на Миелопролиферативните неоплазии съгласно критериите на СЗО (2016).
Фази на заболяването

- Хронична фаза
- Фаза на обостряне
- Фаза на бластна трансформация

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза
Обективно състояние
Лабораторни изследвания

- ПКК с ДКК
- Костно-мозъчно изследване

Цитогенетични и молекулярно-генетични изследвания:

- Цитогенетика - Филаделфийска хромозома (Ph' хромозома) и търсене на допълнителни цитогенетични аномалии
- Качествен молекулярно-биологичен анализ (PCR) при всички новодиагностицирани пациенти за доказване на BCR/ABL фузионен ген

Образни изследвания:

- Ехографско определяне размера на слезката

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

- Костномозъчна биопсия – за оценка на костномозъчна фиброза
- Флоуцитометрия (ФЦМ) – при фаза на обостряне или бластна трансформация
- HLA типизиране при необходимост от алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки
- Изследване на мутация ABL T315I

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

- Наличие на t(9;22) - Филаделфийска хромозома (Ph',) при изследване на костномозъчен аспират, съчетана със специфични за заболяването промени в периферната кръвна картина (олевяване);
- Доказване наличието на BCR/ABL фузионен ген, получен в резултат от реципрочна транслокация между 9-та и 22-ра хромозома, който в зависимост от мястото на счупване в BCR гена води до производството на следните фузионни протеини: p210, кодиран от M-BCR/ABL (най-често); p190, кодиран от m-BCR/ABL и p230, кодиран от μ-BCR/ABL (по-рядко), като основна роля в патогенезата на ХМЛ има p210;
- Диагнозата може да се приеме при липса на типична Филаделфийска хромозома при стандартно изпълнената цитогенетика, когато чрез полимеразно-верижна реакция (PCR) или FISH анализ се установи BCR/ABL пренареждане или t(9;22)

3.3.1 Критерии за поставяне на диагноза ХМЛ в <u>хронична фаза</u> и характеристика на промените в периферната кръв и костния мозък:

- Левкоцитоза в периферната кръв (в много редки случаи – нормален левкоцитен брой);
- Неутрофилия с наличие на две предоминиращи популации: миелоцити и сегментоядрени неутрофили (ДД с хронична неутрофилна левкемия);
- 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: хиперцелуларен, богат на гранулоцити, с олевяване за сметка на превалиране на миелоцити, еозинофилия, бласти <10%; редуцирани еритроидни острови; в 40-50% от случаите се установява средностепенна мегакариоцитна пролиферация на по-малки от нормалните мегакариоцити с хиполобулирани ядра; 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 (екстрамедуларна хемопоеза)

3.3.2. Критерии за поставяне на диагноза ХМЛ в <u>стадий на обостряне</u> (акцелерация) (при наличие на всеки от следващите хематологични/цитогенетични критерии или според вида на отговор към първоначалното лечение с тирозин киназни инхибитори (ТКИ)

Хематологични/цитогенетични критерии	**Възможности за отговор лечение с ТКИ**
• Персистиране или нарастване на левкоцитния брой >10x10^9/л, липса на отговор към провежданото лечение • Персистираща или нарастваща спленомегалия, липса на отговор към провежданото лечение	• Хематологична резистентност първия приложен TKI (невъзмож за получаване на пъ хематологичн отговор) • Хематологични, цитогенетични молекуларно-биологични индика за резистентност към

• Персистираща тромбоцитоза >1000x10^9/л, липса на отговор към провежданото лечение • Персистираща тромбоцитопения <100x10^9/л, несвързана с провежданото лечение • Базофили ≥20% в периферната кръв • 10 – 19% бласти* в периферната кръв и/или в костния мозък • Допълнителни клонални хромозомни аномалии в клетките, носещи Ph' хромозомата при поставяне на диагнозата (втора Ph', тризомия 8, изохромозома 17q, тризомия 19), комплексен кариотип или аномалии в 3q26.2 • Всяка нова клонална хромозомна аномалия, явила се в Ph'+ клетки по време на терапия	последователни TKI медикамента • Поява на две или повече мутации BCR-ABL1 по време на лечението с TKI

**Появата на лимфобласти в костния мозък или периферната кръв, дори в по-малка стойност от 10% показва възникваща бластна трансформация и изисква подробни допълнителни клинични, флоуцитопемтирчи и генетични изследвания.*

3.3.3. Критерии за диагноза на ХМЛ във фаза на <u>бластна трансформация</u>

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

В 70% бластната криза 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)

3.3. Оценка на риска

Определяне на риска за бърза негативна еволюция на ХМЛ в зависимост от физикалните данни, ПКК и ДКК (категория 2А)

Система за определяне на риска	**Начин на калкулиране***	**Определяне на риска**
Sokal et al, 1984* http://bloodref.com/myeloid/cml/sokal-hasford	0,116 x (год.- 43,4) + 0,0345 x (слезка – 7,51) + 0,188 x /(Тр ÷ 700)2 – 0,563)/ + 0,0887 x (миелобласти – 2,1	Нисък <0.8 Среден 0.8 – 1.2 Висок >1.2
Hasford et al, 1998* http://bloodref.com/myeloid/cml/sokal-hasford	0,666 при възраст ≥ 50 г.+ (0,042 x слезка под р. дъга) +1,0956 при Тр брой ≥ 1500 + (0,0584 x миелобластите) + 0,20399 при базофили > 3% + (0,0413 x	Нисък ≤780 Среден 781 – 1480 Висок >1480

	еозинофили)	
EUTOS, 2011* http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/index_eng.html	4 х размер на слезката под долна ребрена дъга + 7 х базофили в %	Нисък ≥87 Междинен – липсва Висок >87

**Калкулирането се осъществява автоматично чрез следния сайт:*
http://www.icsg.unibo.it/rrcalc.asp

Левкоцитоза с олевяване може да съпътства редица инфекциозни (остри и хронични) състояния, неопластични заболявания, по-рядко срещани миелопролиферативни неоплазми (хронична миело-моноцитна левкемия, някои варианти на МДС и хроничната неутрофилна левкемия).

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

5.1.1. Диагностицирането на ХМЛ е показание за започване на лечение с тирозин-киназни инхибитори (ТКИ)

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

- Информация на пациента
- Запазване на фертилността: мъже – замразяване на сперма
- Жени – контрацепция
- Определяне на риска

5.1.3.Мониториране на лечението с ТКИ и избягване на страничните ефекти при прилагането му:
Анамнеза и изследвания преди започване на лечението с ТКИ:

- Кардио-васкуларни рискови фактори
- ЕКГ
- Дихателна система
- Кръвна захар
- Панкреатични ензими
- Чернодробни показатели
- Състояние на кръвоносните съдове
- Състояние на бъбречната функция

5.1.4. Подборът на първа линия ТКИ се определя според състоянието на пациента, съпътстващите заболявания и очакваните странични явления.

Избор на ТКИ според наличието на съпътстващи заболявания:

Коморбидност	Предпочитан ТКИ	По-малко предпочитан ТКИ
Диабет	Dasatinib, Bosutinib	Nilotinib
Белодробно заболяване/Белодробна хипертония	Bosutinib, Nilotinib	Dasatinib
Гастроинтестинални	Dasatinib, Nilotinib	Bosutinib

нарушения		
Сърдечно-съдови заболявания	Bosutinib	Nilotinib, Dasatinib, Ponatinib
Увреждания на периферни артерии	Bosutinib, (Dasatinib?)	Nilotinib, (Ponatinib)
Чернодробни заболявания	Dasatinib, (Nilotinib?)	Bosutinib
Бъбречни заболявания	Nilotinib, (Dasatinib?)	Bosutinib

Адаптирана по Cortes, iCML Estoril Oct'17

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

5.2.1.1. Лечение на <u>новооткрита ХМЛ в хронична фаза</u> – осъществява се с I-ва линия тирозин-киназни инхибитори (степен на достоверност за всички - категория IA):

- Imatinib – 400 mg/дневно p.o. еднократен прием по време на хранене
  или
- Nilotinib – 2 x 300 mg/дневно p.o. прием на гладно (най-малко 2 часа след и 1 час преди хранене)
  или
- Dasatinib – 100 mg/дневно p.o. еднократен прием, независимо от хранителния режим
  или
- Bosutinib – 400 mg/дневно p.o. прием еднократно дневно

5.2.1.2. Лечение на пациенти в <u>хронична фаза на ХМЛ, неотговарящи или нетолерираща</u> започнатото лечение с представител на I-ва линия ТКИ:

- Imatinib – 800 mg/дневно p.o. еднократно, прием по време на хранене (при липса на отговор към стандартната доза от 400 мг.)
  или
- Nilotinib – 2 x 400 mg/дневно p.o. прием на гладно (най-малко 2 часа след и 1 час преди хранене)(като втора линия лечение след Imatinib, или след стандартна дозировка 600 мг. Nilotinib)
  или
- Dasatinib – 100-150 mg/дневно p.o. еднократен прием, независимо от хранителния режим (като втора линия лечение след Imatinib или Nilotinib)
  или
- Bosutinib – 500 mg/дневно p.o. прием еднократно дневно когато трите стандартни ТКИ не се считат за подходящи за приложение
  или
- Ponatinib – 45 mg/дневно p.o. когато е налице непоносимост или нетолериране на лечението с Dasatinib и Nilotinib, или когато е налице мутация T315I

5.2.1.3. Лечение на новооткрита ХМЛ във <u>фаза на обостряне или бластна трансформация</u> – осъществява се със следните ТКИ:

- Dasatinib – 100-150 мг. еднократен прием дневно, независимо от хранителния режим
  или
- Imatinib – 800 мг/дн. по време на храна

5.2.1.4. Лечение на рефрактерни пациенти с <u>мутация T315I</u>:

- Ponatinib – mg/дневно p.o. еднократен прием дневно
  или
- оценка за трансплантация на стволови клетки (ТСК)
  или
- участие в клинично изпитване

5.2.1.5. Лечение на ХМЛ във <u>фаза на бластна трансформация</u> (категория на достоверност IIA):

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, ако такъв е извършен

5.2.3. Допълнително лечение на НЛР от терапията, ако е необходимо (където е приложимо)

Нехематологични странични явления, свързани с прилагането на ТКИ и мерки за преодоляването им:

Група странични явления	**Клинична изява**	**Връзка с ТКИ**	**Поведение**
Съдови	Исхемична болест на сърцето Исхемичен мозъчен инсулт Оклузия на периферна артерия Венозна тромбоза	**Ponatinib** **Nilotinib** (висок риск при по-високи дози на двата ТКИ)	Определяне на кардио-васкуларния риск преди започване на лечение При пациенти >65 г. – извършване на доплерова сонография за търсене на асимптомна оклузия на периферните артерии преди и по време на лечението Изследване на кръвна захар,

			HbA1c, липиди, креатинин преди лечението и 6-12 м. от началото му
Сърдечни	Кардиотоксичност Ритъмни нарушения – удължаване на QT интервала	**Ponatinib** **Nilotinib**	Мониториране на вентрикулна дисфункция чрез изследване на BNP. ЕКГ преди започване на лечението и през 3-6 месечен интервал
Белодробни	Плеврални изливи Белодробна хипертония (рядко) Пневмонит (рядко)	**Dasatinib** (най-чести) **Imatinib** при висока доза (нисък риск) **Nilotinib** (нисък риск) **Dasatinib** (нисък риск) **Imatinib** (нисък риск)	Да се избягва при при пациенти със сърдечни заболявания или хипертония (предиспозиция). Преминаване на друг ТКИ. Лечение със стероиди и диуретици. При липса на ефект от симптоматичното лечение преминаване към Bosutinib Лечение от пулмолог. Включване на стероид. Спиране на ТКИ. Преминаване на Nilotinib или Bosutinib
Хепато-билиарен тракт	Хепатотоксичност	**Ponatinib** **Nilotinib** **Dasatinib** **Bosutinib** **Imatinib**	Преминаване към друг ТКИ. Включване на стероид р.о. 30 мг./дн. При фатално протичене – трансплантация на черен дроб.

Ендокринни и метаболитни нарушения	Хипергликемия	**Nilotinib** **Nilotinib** **Ponatinib**	При пациенти с диабет да се прилага друг ТКИ. Стриктно мониториране на кръвна захар и гликозилиран Hb.
	Липиден метаболизъм (хиперхолестеролемия)	**Imatinib**	Проследяване на холестерол; при надвишаване 6,2 ммол/л – лечение със статин.
	Фосфатен и калциев метаболизъм: хипофосфатемия		Проследяване на серумен фосфат и ниво на калций всеки месец през първите 3 от лечение с Imatinib, след което на всеки 3 – 6 месеца.
Гастроинтестинални, вкл. панкреатит	Гадене, повръщане	**Imatinib** **Bosutinib** **Nilotinib** **Imatinib** **Ponatinib**	Imatinib да се приема по време на най-значимото хранене за деня Приемане на антиеметици
	Коремна болка	**Imatinib**	Спазмолитици
	Диспепсия	**Bosutinib** **Imatinib**	Симптоматично лечение
	Диария	**Nilotinib** **Imatinib** **Ponatinib**	Loperamide или други при първи симптом на диария
	Запек	**Nilotinib** (висок риск) **Ponatinib** (нисък риск)	Подходяща диета Слабителни
	Панкреатит		При клинична изява – лечение от специалист (гастроентеролог, хирург). При липса на клиника, само повишаване на амилаза/липаза редукция или

			временно спиране на лечението според степента на токсичност.
Кожни	Обриви, сърбеж, еритема, косопад, хиперпигментация и др.	**Imatinib**	Могат да изчезнат спонтанно Локално приложение на стероиди, лосиони и пр. При тежка изява – временно преустановяване на лечението с ТКИ.
Имунологични увреждания и инфекции	Инхибиране на Т-кл. пролиферация и активация – вирусни инфекции, реактивация на хепатит В, CMV, туберкулоза	**Dasatinib** **Imatinib** **Nilotinib**	При рискови пациенти (възрастни, преболедували от вирусни инфекции или туберкулоза - антивирусна профилактика).
Мускулоскелетни нарушения	Костни болни, артралгия, миалгия, крампи	**Imatinib** **Nilotinib** **Dasatinib**	Проследяванениво на серумните електролити. Симптоматично лечение.
Очни странични явления	Периорбинален едем Сълзене Конюнктивални кръвоизливи Сърбеж в очите Сухота	**Imatinib** **Nilotinib** **Nilotinib** **Ponatinib**	Временно спиране на ТКИ Системно стероидно лечение. Диуретична терапия при периорбитален едем Преминаване на алтернативен ТКИ.
Гинекологични странични явления	Менорагии Нерегуларен минструален цикъл Хеморагични овариални кисти	**Imatinib** **Nilotinib** **Dasatinib**	Използване на контрацептиви през време на лечението.
Неврологични усложнения	Главоболие	**Nilotinib** **Imatinib** **Dasatinib**	Симптоматично лечение.
Бъбречни усложнения	Обратима ОБН	**Imatinib** (нисък риск)	Вимание за тумор лизис синдром

	Повишаване ниво на креатинина	**Bosutinib** (нисък риск)	Мониториране нивото на креатинин При пациент с предварително увредена бъбречна функция – най-подходящ ТКИ е Dasatinib.

6. Оценка на терапевтичен отговор

6. 1. Дефиниции на терапевтичен отговор

Ремисията при ХМЛ се дефинира като **хематологична** (пълен хематологичен отговор), **цитогенетична** (пълна, частична, малка и минимална) и **молекулярна** (голям молекуларен отговор).

	Дефиниция	**Мониториране**
Хематологичен отговор	Тромбоцити <450 x 10^9/л, Левкоцити <10 x 10^9/л, ДКК-липсват млади гранулоцити, базофили <5%, Липсва палпируема слезка	Изследва се при поставяне на диагнозата, след това на всеки 15 дни до постигане на пълна хематологична ремисия, след това на всеки 3 месеца
Цитогенетичен отговор (CCyR): 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 молекуларно мониториране.
Молекуларен отговор (MR)	Голям МО : BCR-ABL/ABL ≤0.1% МО 4.0: RT-PCR(+) с BCR-ABL/ABL ≤0.01% (IS) или RT-PCR(-) при наличие на >10000 ABL1 транскрипта МО 4.5: RT-PCR(+) с BCR-ABL/ABL <0.0032% (IS) или RT-PCR(-) при наличие на >32000 ABL1 транскрипта МО 5.0: RT-PCR(+) с BCR-ABL/ABL ≤0.001% (IS) или RT-PCR(-) при наличие на >100000 ABL1 транскрипта	Молекулярният отговор се мониторира чрез количествена RT-PCR (RT-Q-PCR), на всеки 3 месеца до постигане на голям молекулярен отговор, след това през 6 месеца. **<u>Мутационен анализ:</u>** Провежда се при поява на субоптимален отговор или загуба на отговор, изисква се преди преминаване към втора линия ТКИ

Интерпретация на терапевтичния отговор при ХМЛ. Алгоритъм за начална терапия, времеви ритъм на мониториране на терапевтичния отговор и промяна на лечението в зависимост от отговора:

Оценка на отговора към лечение с ТКИ (ELN, Baccarani M et al 2013)

Време след диагнозата	Оптимален отговор	Зона на внимание	Липса на отговор (неуспех от лечението)
3-ти месец	BCR-ABL1≤10% и/или Ph+<35%	BCR-ABL1>10% и/или Ph+ 36-95%	Липса на CHR и/или Ph+ >95%)
6 месеца	BCR-ABL1 ≤1% и/или Ph+0	BCR-ABL1 1-10% и/или Ph+ 1-35%	BCR-ABL1 >10% и/или Ph+ >35%
12 месеца	BCR-ABL1 ≤0,1%	BCR-ABL1 0,1-1%	BCR-ABL1 >1% и/или Ph+ >0
>12 месеца	BCR-ABL1 ≤0,1%	CCA/Ph- (-7, 7q-)	Загуба на CHR или CCyR, доказана загуба на MMR, CCA/Ph+мутации

CCA/Rh+ клонални хромозомни аномалии в Rh+ клетки
CCA/Rh- клонални хромозомни аномалии в Rh- клетки
CCyR –пълен цитогенетичен отговор
CHR –пълен хематологичен отговор
ELN – Европейска левкемична мрежа
MMR – голям молекуларен отговор

6. 2. Задължителни изследвания за оценка на терапевтичен отговор

6.2.1. При <u>новодиагностицирани</u> пациенти Ph+ ХМЛ в хронична фаза началната терапия е с:

- Imatinib 400 mg p.o. веднъж дневно
- Nilotinib два пъти по 300 mg p.o. дневно
- Dasatinib 100 mg p.o. веднъж дневно

6.2.2. Оценка на <u>3-тия месец</u>

При оптимален отговор, който се отчита когато BCR-ABL1 транскриптите са ≤10% или при наличие на парциален цитогенетичен отговор:

- продължаване на лечението със същия продукт в същата доза
-

При неуспех, който се отчита при: по-малко от пълен хематологичен отговор (CHR) или по-малко от парциален цитогенетичен отговор в костния мозък или >10% BCR-ABL1 транскрипти:

- проверка на коплайанса на пациента
- търсене на лекарствени взаимодействия с други медикаменти
- при липса на чувствителност при първоначално лечение с Imatinib увеличаване на дозата на 800 mg/дн.
  или
- смяна на ТКИ - включване на Nilotinib 400 mg два пъти дневно
  или

- включване на Dasatinib 100 mg веднъж дневно
  или
- обсъждане за хемопоетична стволово-клетъчна трансплантация (ХСКТ)
  или
- включване в клинично проучване (КП)
- при пациенти на първоначално лечение с Dasatinib или Nilotinib – продължаване на лечението и нова преоценка на 6-ти месец или клинично изпитване.

6.2.3. Оценка на 6-тия месец

6.2.3.1. При пациенти на първа линия лечение

При оптимален отговор, който се приема при BCR-ABL1 транскрипти ≤1% или постигнат пълен цитогенетичен отговор:

- продължаване на лечението със същия продукт в същата доза

При субоптимален отговор, който се отчита при BCR-ABL1 транскрипти 1-10% или парциален цитогенетичен отговор в костния мозък (Ph+ 1–35%):

- проверка на комплайанса на пациента,
- търсене на лекарствени взаимодействия с други медикаменти,
- продължаване на лечението и нова преоценка на 12-ти месец
  или
- клинично изпитване.

При неуспех, който се отчита при BCR-ABL1 транскрипти >10% или <парциален цитогенетичен отговор в костния мозък (Ph+ >35%):

- проверка на комплайанса на пациента,
- търсене на лекарствени взаимодействия с други медикаменти
- смяна на ТКИ с алтернативен (изключва се Imatinib) - Nilotinib 400 mg два пъти дневно или Dasatinib 100-150 mg веднъж дневно
  или
- ако пациентът е започнал с Nilotinib, повишаване на дозата на 400 mg два пъти дневно
  или
- обсъждане за ХСКТ
  или
- клинично проучване

6.2.3.2. При пациенти на втора линия лечение:

При оптимален отговор, който се приема при BCR-ABL1 транскрипти ≤10% и/или <35% Ph(+) метафази:

- продължаване на лечението със същия продукт в същата доза

При субоптимален отговор, който се отчита при BCR-ABL1 транскрипти ≤10% или Ph(+) метафази 35-65%:

- проверка на комплайанса на пациента,
- търсене на лекарствени взаимодействия с други медикаменти,
- продължаване на лечението и нова преоценка на 12-ти месец
- ***или***
- клинично изпитване

При неуспех от лечението, който се отчита при BCR-ABL1 транскрипти >10% или Ph(+) метафази >65% или поява на мутации:

- проверка на комплайанса на пациента,
- търсене на лекарствени взаимодействия с други медикаменти
- смяна на ТКИ с алтернативен (изключва се Imatinib) - Dasatinib 100 мг веднъж дневно или Nilotinib 400 мг два пъти дневно,
- обсъждане на ХСКТ

  или
- клинично проучване

6.2.4. Оценка на 12-тия месец

6.2.4.1. При пациенти на първа линия лечение:

При оптимален отговор, който се приема при BCR-ABL1 транскрипти ≤0.1%:

- продължаване на лечението със същите дози на Imatinib, Nilotinib или Dasatinib
-

При субоптимален отговор, който се отчита при BCR-ABL1 транскрипти 0.1-1%:

- продължаване на лечението със същите дози на Imatinib, Nilotinib или Dasatinib

  или
- повишаване дозата на използвания ТКИ (Imatinib до 800 мг/дн или Nilotinib 400 mg два пъти дневно)

При неуспех от лечението, който се отчита при BCR-ABL1 транскрипти >1% или Ph+>0:

- проверка на комплайанса на пациента,
- търсене на лекарствени взаимодействия с други медикаменти,
- Преминаване към Nilotinib 400 мг. два пъти дневно или Dasatinib 100-150 мг. веднъж дневно,
- обсъждане на ХСКТ

  или
- участие в клинично проучване

6.2.4.2. При пациенти на втора линия лечение:

При оптимален отговор, който се приема при BCR-ABL1 транскрипти ≤0.1%:

- продължаване на лечението със същите дози на Nilotinib или Dasatinib

При субоптимален отговор, който се отчита при BCR-ABL1 транскрипти 1-10% или 1-35% Ph(+) метафази:

- проверка на комплайанса на пациента,
- търсене на лекарствени взаимодействия с други медикаменти,
- продължаване на лечението и нова преоценка след 3 месеца

  или
- участие в клинично изпитване

При неуспех от лечението, който се отчита при BCR-ABL1 транскрипти >10% или Ph(+) метафази >35% и/или установени мутации:

- проверка на комплайанса на пациента,

- търсене на лекарствени взаимодействия с други медикаменти,
- смяна на алтернативен ТКИ - Nilotinib 400 mg два пъти дневно или Dasatinib 100-150 mg веднъж дневно
  или
- Bosutinib 500 mg веднъж дневно (Условия за повишаване на дозата до 600 мг/дн: невъзможност за постигане на CHR до Седмица 8 или невъзможност за постигане на CCyR до Седмица 12)
  или
- Ponatinib – 45 mg/дн. когато е налице непоносимост или нетолериране на лечението с Dasatinib и Nilotinib, или когато е налице мутация T315I
  или
- алогенна трансплантация на стволови клетки (ТСК)
  или
- участие в клинично проучване

6.2.5. Оценка на отговора към лечение с ТКИ <u>след 12-ти месец</u> от началото на лечението:

6.2.5.1. При пациенти на първа линия лечение:

При оптимален отговор, който се приема при BCR-ABL1 транскрипти ≤0.1%:

- продължаване на лечението със същите дози на Imatinib, Nilotinib или Dasatinib

При субоптимален отговор, който се отчита при клонална цитогенетична еволюция във Ph(-) клетки (-7 или 7q-):

- продължаване на лечението със същите дози на Imatinib, Nilotinib или Dasatinib и цитогенетичен контрол след 3-6 мес.

При неуспех от лечението, който се отчита при загуба на получения отговор – хематологичен, цитогенетичен, двукратно потвърдена загуба на голям молекулярен отговор, поява на мутации или клонална цитогенетична еволюция във Ph(+) клетки:

- проверка на комплайанса на пациента,
- търсене на лекарствени взаимодействия с други медикаменти,
- увеличаване на дозата на Imatinib до 800 мг/дневно
  или
- преминаване към Nilotinib 400 mg два пъти дневно
  или
- включване на Dasatinib 100-150 mg веднъж дневно
  или
- Bosutinib 500 mg веднъж дневно (Условия за повишаване на дозата до 600 мг/дн: невъзможност за постигане на CHR до Седмица 8 или невъзможност за постигане на CCyR до Седмица 12:
  или
- Ponatinib – 45 mg/дн.
  или
- обсъждане на ХСКТ
  или
- участие в клинично проучване

6.2.5.2. При пациенти на втора линия лечение:

При оптимален отговор се отчита при BCR-ABL1 транскрипти ≤0.1%:

- продължаване на лечението със същите дози на Nilotinib или Dasatinib

При субоптимален отговор, който се приема при клонална цитогенетична еволюция във Ph(-) клетки (-7 или 7q-) или BCR-ABL1 >0.1%:

- продължаване на лечението със същите дози на Nilotinib или Dasatinib при
- цитогенетичен контрол на пациенти с нарастващи нива на BCR-ABL1 **или** след 3-6 мес. при пациенти с доказана клонална цитогенетична еволюция.

При неуспех, който се приема при загуба на хематологичен, пълен или парциален цитогенетичен отговор, двукратно потвърдена загуба на голям молекулярен отговор, поява на нови мутации или клонална цитогенетична еволюция във Ph(+) клетки:

- проверка на комплайанса на пациента,
- търсене на лекарствени взаимодействия с други медикаменти,
- Преминаване към алтернативен ТКИ - Nilotinib 400 mg два пъти дневно или Dasatinib 100-150 mg. веднъж дневно
  или
- Bosutinib 500-600 mg веднъж дневно
  или
- Bosutinib 500 mg. веднъж дневно (Условия за повишаване на дозата до 600 mg/дн: невъзможност за постигане на CHR до Седмица 8 или невъзможност за постигане на CCyR до Седмица 12)
  или
- Ponatinib – 45 mg/дн.
  или
- алогенна трансплантация на стволови клетки (ТСК) при неуспех от втора линия лечение
  или
- участие в клинично проучване.

7. Допълнителни аспекти

7.1. Спиране на лечението при пациенти с Ph(+) ХМЛ.

От 2017г. в NCCN и ESMO са включени препоръки за спиране на лечението при пациенти с Ph+ ХМЛ след постигане на траен и дълбок молекулярен отговор (MR4,5). Засега единственият ТКИ, за който EMA е дала регулаторно одобрение за преустановяване на лечението въз основа на резултати от клинични проучвания с висока доказателствена стойност е Nilotinib. Спирането на терапията с Nilotinib е включено като индикация в КХП.

7.1.1. Условия за преустановяване на лечението с Nilotinib като първа линия терапия или като втора линия терапия след Imatinib, при което лечението с Nilotinib е продължило минимум 3 години:

- пациенти с BCR-ABL1+ ХМЛ, в хронична фаза, лекувани с Nilotinib 2x300 mg/дн. в продължение минимум на 3 години
- устойчив молекулярен отговор (MR4,5), потвърден с поне 4 изследвания на BCR-ABL1 транскриптите, минимум 1 година преди спиране на лечението
- подписано информирано съгласие от пациентите за преустановяване на лечението

- пациентите, преустановили лечението с Nilotinib трябва да се проследяват за евентуални промени в диференциалната кръвна картина и нивата на BCR-ABL транскриптите ежемесечно в продължение на една година, след което веднаж на 6 седмици през втората и на всеки 12 седмици през следващите години.
- нивата на BCR-ABL транскриптите се проследяват с количествен тест, валидиран по международната скара (IS)с чувствителност поне MR4,5 (BCR-ABL/ABL≤0,0032% IS)
- при пациентите, които загубят MR4.0 (MR4=BCR-ABL/ABL≤0,01% IS), но не и MMR (MMR=BCR-ABL/ABL≤0,1% IS) по време на фазата без лечение, нивата на BCR-ABL транскриптите трябва да се проследяват на всеки две седмици, докато се върнат в интервала между MR4.0 и MR4.5; пациентите, които поддържат нива на транскриптите между MMR и MR4.0 в продължение на минимум 4 последователни измервания, могат да се върнат към оригиналната схема на проследяване

7.1.2. Условия за подновяване на лечението с Nilotinib след загуба на трайно постигнат поне MMR

- пациентите, които загубят постигнатия MMR трябва да подновят лечението си в рамките на 4 седмици от момента на загуба ва ремисията; при тях нивата на BCR-ABL транскриптите трябва да се проследяват ежемесечно до установяване на MMR и на всеки 12 седмици след това

7.2. Хронична миелогенна левкемия и бременност

- При установяване на бременност се спира лечението с ТКИ
- 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 лечение с ТКИ в стандартни дози

Полицитемия вера (ПВ)

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

ПВ е придобито, хронично, хетерогенно заболяване на стволовите клетки, протичащо с увеличаване предимно на еритроцитния брой, което, заедно с други патогенетични фактори води до повишаване на кръвния вискозитет и тромбо-емболични усложнения. ПВ се свързва с патологични промени на молекуларно ниво - мутации в exon 14 (V617F) или в exon 12 на JAK2 гена.
Заболяването е склонно към трансформация в остра левкемия или миелофиброза.
Честота: 0,9 - 2.8/100 000 население годишно.
Средна възраст - 60 г., но в 20% от случаите диагнозата се поставя във възраст под 50 г.
Мъжете и жените боледуват почти поравно.

2. Класификация

Класифицира се в категорията на Миелопролиферативните неоплазии съгласно критериите на СЗО (2016).

Фази на заболяването

- Продромна, пре-полицитемична – характеризира се с лекостепенна еритроцитоза, близка до горната референтна граница за съответния пол (недиагностицируема)
- Разгърната полицитемия
- Пост-полицитемична миелофиброза или в по-редки случаи еволюция до пост-полицитемична еритролевкемия, миелодисплазия или друга остра миелоидна левкемия

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза

- Главоболие, световъртеж,нарушения в зрението, парестезии

Физикално изследване

- Клиничен преглед – плетора, спленомегалия (в 75%), хепатомегалия (в 30%), данни за тромбоза, по-рядко хеморагия

Лабораторни изследвания:

- ПКК с ДКК, морфология на периферна кръв
- Биохимични изследвания

Хистологични изследвания:

- Трепанобиопсия с оцветяване за ретикулинови влакна и имунохистохимия (CD34, CD235, CD61) - оценка на целуларитет, хемопоетични популации, дисплазия, фиброза *

Молекулярно-генетично изследване на периферна кръв:

- BCR-ABL1, JAK2V617 или JAK2 exon 12 мутации

Образни изследвания

- Ултразвуково изследване на коремни органи с прицел върху големината на слезката и черния дроб

***Морфологични промени в костния мозък**

- При пре-полицитемична фаза и фазата на разгърната полицитемия – повишен целуларитет в субкортикалната зона, пролиферирали

мегакариоцити с различни размери и несигнификантни нарушения, нормален ретикулин, липса на фиброза.
- При пост-полицитемичната 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 фаза на акцелерация, а при повече от 20% - към ОМЛ

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

- Изследване нивото на ендогенен еритропоетин – извършва се преди осъществяването на терапевтична флеботомия
- Изследване на артериалната кислородна сатурация
- Изследване на ендогенно формиране на еритроидни колонии (in vitro)
- Цитогенетика от костно-мозъчен аспират захромозомни цитогенетични аномалии се регистрират в ~20% от пациентите: (+8, +9, del(20q), del(13q), del(9p).
- Изследване на артериалната кислородна сатурация, на белодробния и сърдечен статус, и други изследвания, изключващи наличие на вторична еритроцитоза

3.3. Диагностични критерии на СЗО за ПВ (ревизия 2016 г.)

3.3.1. Критерии за полицитемия вера

Големи критерии:

1. Хемоглобин >165 g/l при мъже и >160 g/l при жени или хематокрит >49% при мъже и >48% при жени
2. Хиперцелуларен костен мозък с повишена пролиферация на трите кръвни редици, проминираща еритроцитоза и плеоморфни, зрели мегакариоцити
3. Наличие на JAK2 V617F или JAK2 екзон 12 мутация

Малки критерии:

1. Серумен еритропоетин под референтните граници за съответния пол

Диагнозата ПВ се приема при наличие или на трите големи критерия, или на първите два големи в комбинация с малкия критерий. Костномозъчната биопсия (критерии 2) може да не се изисква при значима абсолютна еритроцитоза: ниво на хемоглобина >185 g/l при мъжете (хематокрит 55.5%) или хемоглобин >165 g/l при жените (хематокрит 49.5%) ако са налице голям критерий 3 и малкият критерий. Имайки предвид, обаче, че ранна миелофиброза се установява в 20% от пациентите и, че тя е признак за бърза прогресия на ПВ, биопсията на костен мозък е единственият начин за установяването ѝ.

При поставяне на диагнозата трябва да се отхвърлят всички причини за развитие на вторична еритроцитоза, посочени по-долу.

3.3.2. Причини за вторична еритроцитоза

Релативна еритроцитоза при загуба на течности от съдовото пространство:

- Повръщане, диария, диуретици, обилно потене, полиурия, хипоалбуминемия, хиподипсия, 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 поликистоза, бъбречна трансплантация
- Тумори: хипернефром, хепатом, хемангиобластом, фибромиома на матката, тумори на надбъбреците, менингеома, феохромоцитом
- Медикаменти: андрогенни стероиди, рекомбинантен еритропоетин
- Фамилна еритроцитоза: 2,3 Дифосфоглицерат дефицит, мутации в EPO рецептора, с-м на Chuvash

3.3.3. Критерии за диагностициране на вторична пост-полицитемична миелофиброза:

Основни критерии,

необходими за приемане на диагнозата (изискват се и двата):

1. Документирана предшестваща PV, дефинирана по критериите на СЗО 2016
2. Костномозъчна фиброза степен 2 - 3 (по скала 0 – 3)

Допълнителни критерии (изискват се 2):

1. В случаите, при които не се провежда системна циторедуктивна терапия: поява на анемия или продължителна липса на необходимост от флеботомия; в случаите на провеждане на системна циторедуктивна терапия – поява на цитопения, налагаща прекратяване на лечението
2. Левко-еритробластна периферна кръвна картина
3. Нарастване на спленомегалията, дефинирано или като нарастване на палпируемата слезка на >5 cm под ребрената дъга или като поява на новопалпируема слезка
4. Поява на 1 от 3-те конституционални симптома: >10% загуба на тегло за последните 6 месеца, обилни нощни изпотявания, необяснима температура (>37,5^{0}C)
5. Увеличение >15x10^6/l циркулиращи CD34+ в периферна кръв.

3.3. Оценка на риска

Оценка на риска за възникване на тромбози (IVC):

- Основният рисков фактор за възникване на тромбоза при PV е повишеният хематокрит, тъй като кръвният вискозитет нараства експоненциално с хематокрита
- Наличие на коморбидности: хипертония, хиперлипидемия, конгестивна сърдечна недостатъчност, захарен диабет и тютюнопушене

Категории риск при ПВ

Категория риск	Възраст<60 г.	Анамнеза за предшестваща тромбоза *
Нисък риск	Да	Няма
Висок риск	Не	Да

**Допълнително неблагоприятно значение на: хипертония, хиперхолестеролемия, захарен диабет, тютюнопушене, конгестивна сърдечна недостатъчност*

Международна прогностична скор система (IPSS) ПВ за обща преживяемост

Категория риск	Средна преживяемост години	Рискови Фактори (тежест)
Нисък риск: 0	28 години	• Лев ≥15 x 10^9/л (1 точка) • Предходна тромбоза (1 точка) • Възраст: 57-66 години (2 точки) • Възраст: >67 години (5 точки)
Междинен риск: 1-2	19 години	
Висок риск: ≥3	11 години	

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

Цели на лечението

- Да се редуцира рискът от първични или рекурентни тромбози и хеморагии (поддържане на тромбоцитен брой <400x10^9/l, хематокрит <45% при мъже и <40% при жени)
- Да се минимализира рискът от трансформация в остра левкемия, МДС или миелофиброза
- Да се овладеят получените вече усложнения, вкл. тромбози, хеморагии и облекчат клиничните симптоми /конституционални симптоми, сърбеж/
- Лечение по време на бременност – да се поддържа ниво на хематокрит да се поддържа ниво на хематокрит 36%

Принцип на лечение: риск-адаптирана терпия

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение - Венесекция (флеботомия)(категория IA).

Прилага се при всички новодиагностицирани пациенти и при пациенти, получаващи циторедуктивна терапия. Осъществява се в болнично заведение (може в условия на дневна терапия).

- Цел: да се снижи хематокрита <45% при мъже, <42% при жени и <36% при бременни жени (IIA)
- Извършва се два - три пъти седмично до постигане на идеалното ниво на хематокрита
- Предхожда се от интравенозно въвеждане на Heparin 5000U (профилактика срещу запушване на системата)
- Кръвопускат се 500 ml кръв, следва заместване с 500 ml физиологичен серум

- При болни с исхемична болест, хронични белодробни заболявания и напреднала възраст флеботомията се извършва с внимание: 1-2 пъти седмично и/или кръвопускане на по-малки количества кръв

5.2.2. Антикоагуланти и антитромбоцитни средства

Включват се след поставяне на диагнозата, успоредно с флеботомията

- Aspirin 100 mg/дневно (първа линия лечение) – поддържаща терапия, значимо редуцира процента на сърдечно-съдови и тромботични усложнения (IIA).
- При пациенти с гастритни прояви се препоръчва профилактика с Clopidogrel 75 mg/дн или Aspirin protect 100 mg

5.2.3. Циторедуктивна терапия

Циторедуктивна терапия се прилага при:

- високо-рискови пациенти
- незадоволителни резултати или лоша поносимост към флеботомия (колапс, продължителна хипотония и др.) при нисък риск пациенти
- симптоматична или прогресираща спленомегалия независимо от риска
- конституционални симптоми за прогресия на заболяването: загуба на тегло, нощни изпотявания
- значима, съпътстваща тромбоцитоза (тромбоцити ≥1000 Г/л) и левкоцитоза
- непоносим сърбеж, индуциран от вода (след къпане)

Избор на циторедуктивна терапия според възрастта:

5.2.3.1. Пациенти <40 год

I-ва линия

- Interferon-α - в ниски дози: $3,0x10^6$IU 3 пъти седмично
- Peginterferon-α (peginterferon alfa-2b), в доза 100-500 μg на всеки 2 - 4 седмици

II-ра линия

- Hydroxycarbamide, дозира се индивидуално според броя на еритроцитите и тромбоцитите (средно от 1000 до 2500 mg/дневно)
- Ruxolitinib* (при непоносимост или нетолериране на Hydroxycarbamide), прилага обичайно по 10 mg двукратно дневно като дозата зависи от тромбоцитния брой
- Anagrelide* (при наличие на тромбоцитоза) - прилага при значима тромбоцитоза в начална доза 0.5 mg/дн. с последващо титриране и достигане на обичайна терапевтична доза 1-3 mg/дн

5.2.3.2. Пациенти 40–75 год

I-ва линия

- Interferon-α
- Peginterferon-α (peginterferon alfa-2b)
- Hydroxycarbamide,
- Anagrelide* (при наличие на тромбоцитоза)

II-ра линия

- Interferon-α
- Ruxolitinib* (при непоносимост или нетолериране на Hydroxycarbamide)

5.2.3.3. Пациенти >75 год

I-ва линия

- Hydroxycarbamide,

II-ра линия

- Ruxolitinib (при непоносимост или нетолериране на Hydroxycarbamide).

6. Оценка на терапевтичен отговор

6. 1. Общи критерии за ефективно лечение

- Контрол на хематокрита <45% при мъже и <42% при жени, постигане на постоянен тромбоцитен брой <400x10^9/l, липса на левкоцитоза.
- Минимално прилагане на флеботомии.
- Ако е била налице спленомегалия, нормализиране размера на слезката след 3-месечно лечение.

Критерии за отговор при лечение на ПВ (Barosi G, et al. Revised **response** criteria for **polycythemia vera** and essential thrombocythemia: an **ELN** and IWG-MRT consensus project. Blood. 2013 Jun 6;121(23):4778-81**)**

Пълна ремисия (Complete remission)	
A	Продължително (най-малко 12 седмици) възстановяване на свързаните с болестта симптоми, включително палпируема хепатоспленомегалия, голямо подобрение на симптомите* ***И***
B	Продължителна (най-малко 12 седмици) ремисия на ПКК, която се определя като: хематокрит <0,45 без флеботомии; тромбоцити ≤400x10^9/л, левкоцити <10x10^9/л ***И***
C	Без данни за прогресия на заболяването и липса на всякакви хеморагични или тромботични инциденти ***И***
D	Хистологична костномозъчна ремисия, дефинирана като наличие на адекватен за възрастта нормоцелуларитет, изчистване на трилинейната хиперплазия и липса на ретикулинова фиброза > 1 степен
Частична ремисия (Partial remission)	
A	Продължително (най-малко 12 седмици) възстановяване на свързаните с болестта симптоми, включително палпируема хепатоспленомегалия, голямо подобрение на симптомите* ***И***
B	Продължителна (най-малко 12 седмици) ремисия на ПКК, която се определя като: хематокрит <0,45 без флеботомии; тромбоцити ≤400x10^9/л, левкоцити <10x10^9/л ***И***
C	Без признаци на прогресия на заболяването и липса на всякакви хеморагични или тромботични инциденти ***И***
D	Без данни за хистологична костномозъчна ремисия, дефинирана като персистенция на трилинейната хиперплазия
Липса на отговор (No response)	Всеки отговор, който не покрива критериите за частична ремисия
Прогресия на заболяването (Progressive disease)	Трансформация в пост-ПВ миелофиброза, МДС или остра левкемия

**** Голямо подобрение на симптомите (≥10 точки намаление) в MPN-SAF TSS***
(Revised response criteria for polycythemia vera and essentia thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project)

6.2. Критерии за резистентност или нетолериране на лечението с Hydroxycarbamide

- Персистиращи нужди от флеботомии за да се постигне желания хематокрит, след 3-месечно лечение с Hydroxycarbamide при доза най-малко 2000 мг/дн.
- Неконтролирана миелопролиферация (тромбоцитен брой >400 $x10^9$/л и левкоцитен брой >10 $x10^9$/л след тримесечно лечение с Hydroxycarbamide при доза най-малко 2000 mg/дн.
- Недостатъчна, инсуфициентна (<50%) редукция на спленомегалията или неадекватен контрол на симптомите, свързани със спленомегалия след тримесечно лечение с Hydroxycarbamide при доза най-малко 2000 мг/дн.
- Абсолютен гранулоцитен брой <1,0$x10^9$/л, тромбоцитен брой <100$x10^9$/л или хемоглобин <100 g/l при лечение с минимална доза Hydroxycarbamide, изискуема за постигане на клиничен и хематологичен отговор.
- Поява на улцерации по кожата или неочаквана нехематологична токсичност (мукозити, кожни промени, гастроинтестинални симптоми, пневмонити, медикаментозен фебрилитет, азооспермия или кожни тумори).

Есенциална тромбоцитемия (ЕТ)

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

ЕТ е хронична, хетерогенна, клонална миелопролиферативна неоплазия на стволовата клетка, засягаща предимно мегакариоцитния ред и проявяваща се с увеличен брой на големи, зрели мегакариоцити в костния мозък, потисната апоптоза, тромбоцитоза в периферната кръв (тромбоцити >450x10^9/л) и клинична картина на тромбози и/или хеморагии.
Честотата е 0,6 - 2.5/100 000 население годишно. Пикът на заболеваемостта е 30-40 г. и 50-60 г.; Превалира женския пол. Болестността е висока поради продължителната преживяемост на пациентите.

2. Класификация

Класифицира се в категорията на Миелопролиферативните неоплазии съгласно критериите на СЗО (2016).

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

3.1.1. Анамнеза

3.1.2. Клиничен преглед с:

- Performance status
- Насочено изследване на черен дроб и далак

3.1.3. Лабораторни изследвания:

- ПКК с ДКК
- Ниво на серумен феритин
- LDH

3.1.4. Цитологични и хистологични изследвания:

- Костно-мозъчна аспирация и биопсия с оцветяване за ретикулни влакна

3.1.5. Генетични изследвания:

- Конвенционална кариотипизация на костномозъчен аспират
- Молекулярно-генетични изследвания на периферна кръв за BCR-ABL, JAK2 мутация (регистрира се в 50% от случаите), CALR (в 25%) или MPL мутация (в 7%)

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

Образни изследвания:

- Ултразвуково измерване на размерите на слезката
- Доплерова сонография на церебралните артерии (каротидни и вертебрални) за идентифициране на плаки и стенози
- Оценка на кардио-пулмоналния статус

Други изследвания

- Скрининг за тромбофилия
- Оценка на съпътстващите заболявания и вредни навици

3.3. Диагностични критерии:

3.3.1. Диагностични критерии на СЗО 2016 за ЕТ:

Големи критерии:

- Персистиращо повишен тромбоцитен брой ≥ 450 x 10^9/л

- Хистология на костен мозък: пролиферация предимно на мегакариоцитната редица, с увеличен брой на големи, зрели мегакариоцити с хиперлобулирани ядра. Не се установява значимо нарастване на еритроцитопоезата и гранулоцитопоезата, както и олевяване на последната. Много рядко се регистрирал малко (1-ва степен) увеличаване на ретикулиновите фибри
- Не се покриваат критериите за приемане на следните диагнози: ПВ, ПМФ, ХМЛ, МДС или други миелоидни неоплазии
- Наличие на JAK2, CALR или MPL мутации

Малки критерии:

- Наличие на друг клонален маркер
- Липса на данни за реактивна тромбоцитоза

Диагнозата ЕТ изисква присъствие на всичките 4 големи критерия или на първите три големи критерия и на 1 малък критерий.

3.3.2. Критерии на СЗО 2016 за пост-ЕТ миелофиброза

Основни критерии:

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

Допълнителни критерии:

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

3.4. Оценка на риска

3.4.1.Стратификация на риска за тромботични усложнения

3.4.1.1.Стандартен прогностичен скор за съдови усложнения (European LeukemiaNet)

Минимум 1 рисков фактор:

Възраст ≥60 г.

Анамнеза за тромбоза или значима хеморагия

Тромбоцитен брой >1500 x 10^{9}/l

Нисък риск:

- Възраст < 60 г.
- Тромбоцитен брой <1500 x 10^{9}/л
- Липса на анамнеза за тромбози или голямо кървене
- Нито един от трите основно рискови фактори

Висок риск:

- Възраст ≥ 60 г. и/или
- Тромбоцитен брой >1500 x 109/l и/или
- Анамнеза за тромбоза или значима хеморагия

Поведение:

Нисък риск –проследяване/ниски дози Аспирин
Висок риск - циторедуктивно лечение +ниска доза Аспирин

3.4.1.2. IPSET-тромбоза (Международен Прогностичен Скор за ЕТ)
Рискови фактори /точки:

- Възраст ≥60 г. /1 точка
- Анамнеза за ТС /2 точки
- Сърдечно-съдови рискови фактори/1 точка
- JAK2 V617F /2 точки

Нисък риск:

- 0-1 точки (вероятност от ТС: 1.03% пациентr/год)

Междинен риск:

- 2 точки (2.35% от пациенти/год)

Висок риск:

- ≥3 точки (3,56% от пациенти/год)

Потенциални терапевтични последици:

- проследяване може да е достатъчно при пациенти без рискови фактори;
- ниска доза Аспирин при всички пациенти с JAK2 V617F и/или сърдечносъдови рискови фактори;
- ≥60 г. без допълнителни рискови фактори може да не се нуждаят от циторедуктивно лечение;
- <60 г. с JAK2V617F и съпътстващи сърдечно-съдови рискови фактори, е удачно започване на циторедуктивно лечение дори при отсъствие на предишна тромбоза

3.4.2.Стратификация на риска за преживяемост
IPSET (Международен Прогностичен Скор за ЕТ: преживяемост)
Рискови фактори /точки:

- Възраст ≥60 г. /1 точка
- Анамнеза за ТС /2 точки
- Левкоцити >11x10^9/l /1 точка

Нисък риск:

- 0-не е постигната средната преживяемост

Междинен риск:

- 1-2 точки (средна преживяемост-24.5 г.)

Висок риск:

- 3-4 точки (средна преживяемост, 13.8 г.)

4. Диференциална диагноза

Причини за вторична тромбоцитоза

- Възпаление на тъкани: Колаген-съдова болест, възпаления на дебелото черво
- Неоплазии
- Инфекции
- Миелопролиферативни заболявания
- МДС: 5q синдром, МДС/МПН с ринг сидеробласти и тромбоцитоза
- Постспленектомичен синдром, хипоспленизъм
- Хеморагии

- Желязо недоимъчна анемия
- Хирургични интервенции
- Хемолиза
- Възстановителна тромбоцитоза: след корекция на вит.B12 или фолиев дефицит, след алкохолна злоупотреба
- Фамилна тромбоцитоза: Свръхпродукция на тромбопоетин

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Принципи на лечение

5.1.1. Критерии за назначаване на лечение.

- Основна цел – привеждане на тромбоцитния брой в референтни граници.
- Основен принцип: риска-адаптирана терапия.
- При пациенти с нисък риск циторедуктивното лечение може да се отложи според възрастта (при млади), състоянието на пациента и неговите коморбидности.

5.1.2. Мероприятия и медикаменти за лечение на ЕТ:

- Подобряване на режима на живот и контрол на съпътстващите рискови фактори:
  - Спиране на тютюнопушенето
  - Избягване на НСПВС (нестероидни противовъзпалителни средства)
  - Избягване на хормонално лечение (при жени)
- При състояния с повишен риск от тромбози (хирургически интервенции, продължително пътуване) – профилактика с антикоагулант
- Базисно прилагане на Aspirin при двете рискови групи, доза 100 – 200 mg/дн (контраиндициран при хеморагични усложнения)

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

Hydroxycarbamide доза 0,5 – 2,0 g/дневно, (категория 1А): само при възрастни пациенти (дългосрочни неблагоприятни ЛР),

Резистентност към лечение с Hydrocarbamide се приема в следните случаи:

- ниво на тромбоцитите >600x10^9/l след 3-месечно лечение при доза 2 g/ дневно;
- тромбоцитен брой >400x10^9/l, съчетан с левкоцити <2,5x109/l или хемоглобин <100 g/l при всякаква доза.

Anagrelide – начална доза 0,5 mg/ дневно, следва титриране до обичайна терапевтична доза 2 – 3 mg/ дневно: показан е при млади пациенти, при пациенти с бързо нарастващ тромбоцитен брой, при резистентност или непоносимост на Hydrocarbamide;.

Anagrelide трябва да се прилага с внимание при пациенти с коронарно сърдечно заболяване поради неговия позитивен инотропен и хронотропен ефект. В тези случаи повишаването на дозата се извършва при стриктен медицински контрол, бавно, с 0,5 mg/седмично.

Interferon-α 3 – 5 x10^6 Е/дн. 3-5 пъти седмично **или Peginterferon-α***– 100-500

μg на всеки 2 - 4 седмици средство на избор при млади пациенти и при бременни жени

Тромбоцитна афереза при животозастрашаващи случаи

6. Оценка на терапевтичен отговор

6. 1. Дефиниции на терапевтичен отговор
IWG-MRT и ELN критерии за отговор към лечението при ЕТ (Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Blood,2013)

Пълна ремисия	
A	Трайно повлияване на клиничните симптоми, хепато-спленомегалията
	+
B	Трайно нормализиране на периферната кръвна картина: Тромбоцити<400x10^9/l ; Левкоцити <10x10^9/l, липса на левко-еритробластна картина в кръвта
	+
C	Лисват данни за прогресия и тромботични или хеморагични прояви
	+
D	Костномозъчна ремисия, опрелена като липса на нарушения в броя и вида на мегакариоцитите и липса на >1-ва степен ретикулинова фиброза
Частична ремисия	
A	Трайно повлияване на клиничните симптоми, хепато-спленомегалията
	+
B	Трайно нормализиране на периферната кръвна картина: Тромбоцити<400x109/l ; Левкоцити <10x10^9/l, липса на левко-еритробластна кръв
	+
C	Лисват данни за прогресия и тромботични или хеморагични прояви
	+
D	Без данни за костномозъчна ремисия, персистиране на мегакариоцитозата
Липса на отговор	
	Липсват данни за парциална ремисия
Прогресия	Трансформация към ПВ, пост ЕТ-МФ, МДС, ОМЛ

Първична миелофиброза (ПМФ)

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Клонална миелопролиферативна неоплазма с характерни промени в костния мозък, от които доминира фиброзата. Типична за ПМФ е постоянната циркулация на CD34+ клетки в периферната кръв, което предизвиква формиране на локуси от екстрамедуларна хемопоеза. Прогресиращата фиброзна трансформация в костния мозък довежда до недостатъчност във функцията му, изразяваща се с анемия и тромбоцитопения, а екстрамедуларната хемопоеза се осъществява основно в слезката, която прогресивно нараства. Типични промени в периферната кръв са левко-еритробластната кръвна картина - анемия с пойкилоцитоза и дакроцитоза.
Характерни за ПМФ са следните генетични мутации: JAK2V617F (в ~60%), CALR (в ~25%), MPL (в ~5%), по-трудно проследими, но клинично значими са: ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1 – с честота между 5% и 25%.
В 10% не се установяват пускови мутации (JAK2, CALR и MPL), в тези случаи пациентите се отнасят към групата на „тройно негативните“, при които прогнозата е по-лоша.
Честота: 0.5 - 1.5/100 000 население годишно.
Средна възраст на новодиагностицираните пациенти - 64,2 год. с пик на заболеваемост 60 – 70 г.
Съотношението мъже:жени е 1,64 : 1.
Средна обща преживяемост: варира в широки граници между 3,5 и 11,5 г., в зависимост от рисковата група.

2. Стадии на ПМФ:

Класифицира се в категорията на Миелопролиферативните неоплазии съгласно критериите на СЗО (2016).
Стадии:

- **Префибротичен (ранен):** хиперцелуларен костен мозък с повишен брой на CD34+ клетки и липсваща или минимална ретикулинова фиброза; левкоцитоза с олевяване в периферната кръв
- **Фибротичен:** значима ретикулинова или колагенова фиброза в костния мозък и често остеосклероза; левко-еритробластна периферна кръвна картина, анизо-пойкилоцитоза (сълзовидна форма) на еритроцитите; сплено- и хепатомегалия
- **На обостряне:** поява на 10–19% бласти в ПКК; нарастване на CD34+ клетки в периферната кръв и костния мозък с формиране на клъстери
- **Бластна трансформация:** ≥20% бласти в ПКК (в 5 – 30% от случаите)

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза

- Умора, задух, консумативен синдром, костни болки, ранно насищане при хранене, тежест/болка в подребрията, фебрилитет, нощни изпотявания, сърбеж, анемия.

Клиничен преглед

- Бледост, спленомегалия, хепатомегалия.

Лабораторни изследвания

- Периферна кръв с ДКК, морфология на периферна кръв (сълзовидни

еритроцити, левко-еритробластоза)
- Трепанобиопсия с оцветяване за ретикулинови влакна и имунохистохимия (CD34, CD61)
- Цитогенетични изследвания при извличане на костномозъчен материал
- Молекуларно-генетично изследване на периферна кръв за BCR-ABL1, JAK2 мутации, при липса на JAK2 мутации и при възможност изследване за CALR и MPL мутации
- Ниво на лактатдехидрогеназа (ЛДХ)
- Биохимичен анализ: показатели на чернодробната и бъбречна функция, пикочна киселина, урея

Образни изследвания:
- Ултразвуково изследване на коремни органи с прицел върху големината на слезката и черния дроб

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

Образни изследвания:
- CT
- MRI
- Биопсия на суспектно екстрамедуларно огнище по преценка

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

3.3.1. Критерии на СЗО за префибротична (ранна) фаза на ПМФ (2016 г)

Големи критерии:
1. Пролиферация и атипизъм на мегакариоцитите при липса на ретикулинова фиброза, по-изразена от 1-ва степен*, в съчетание с повишена за възрастта костномозъчна клетъчност, гранулоцитна пролиферация и често потисната еритропоеза
2. Не покрива критериите на СЗО за BCR-ABL1+ ХМЛ, ЕВ, ЕТ, миелодиспластични синдроми или други миелоидни неоплазми
3. Наличие на JAK2, CALR или MPL мутации; при отсъствието им трябва да е налице друг клонален маркер** или да се изключи реактивен характер на минималната фиброза в костния мозък***

Малки критерии:
1. Анемия, която не е свързана с друго заболяване
2. Левкоцитоза ≥11 x 10^9/л
3. Палпируема спленомегалия
4. Завишени нива на ЛДХ над горната референтна граница за съответната лаборатория

Приемането на диагнозата „ранна ПМФ“ изисква присъствие на трите големи критерия и поне един малък критерий.

За окончателното приемане на присъстващ малък диагностичен критерий е необходимо доказване поне на един от изброените четири критерия, потвърден при две последователни изследвания.

** виж съответната таблица*

***при отсъствие на една от трите големи клонални мутации в помощ на доказването на клоналната природа на ПМФ е изследването на честите акомпаниращи мутации: например ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1(при възможност)*

****незначителна (степен 1) ретикулинова фиброза, придружаваща инфекции, автоимунни заболявания или други хронични възпалителни процеси, косматоклетъчна*

левкемия или други лимфоидни неоплазми, метастази или токсична миелопатия

3.3.2. Диагностични критерии на СЗО за разгърната ПМФ (2016 г.)

Големи критерии:

1. Присъствие на мегакариоцитна пролиферация и атипия в съчетание с ретикулинова и/или колагенова фиброза в степен 2 или 3*
2. Не покрива критериите на СЗО за BCR-ABL1+ ХМЛ, ЕВ, ЕТ, миелодиспластични синдроми или други миелоидни неоплазми
3. Наличие на JAK2, CALR или MPL мутации; при отсъствието им трябва да е налице друг клонален маркер** или или да се изключи реактивен характер на фиброзата в костния мозък ***

Малки критерии:

1. Анемия, която не е свързана с друго заболяване
2. Левкоцитоза ≥11 x 10^9/л
3. Палпируема спленомегалия
4. Завишени нива на ЛДХ над горната референтна граница за съответната лаборатория
5. Левкоеритробластоза

** виж съответната таблица*

***при отсъствие на една от трите големи клонални мутации в помощ на доказването на клоналната природа на ПМФ е изследването на честите акомпаниращи мутации, например при възможност ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1*

****костномозъчна фиброза, придружаваща инфекции, автоимунни заболявания или други хронични възпалителни процеси, косматоклетъчна левкемия или други лимфоидни неоплазми, метастази или токсична миелопатия*

Приемането на диагнозата „разгърнат стадий на ПМФ“ изисква присъствие на трите големи критерия и поне един малък критерий.

Степени на костно-мозъчна фиброза (СЗО)

Степен	Описание на промените
0	Разпокъсан линеарен 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 колагенови и остеосклеротични натрупвания
3	Дифузен и плътен ретикулин с грубо натрупване на колаген и остеосклероза

Морфология на костния мозък

Префибротична фаза – Хиперцелуларен костен мозък, с увеличен брой на неутрофилите и на атипични мегакариоцити. Еритропоезата е редуцирана в малка степен. Мегакариоцитите формират клъстери с различна големина, които са в съседство с васкуларните синуси и костните трабекули. Мегакариоцитите са с изразен атипизъм.

Фибротична фаза – Фиброза (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.

Диагнозата ПМФ се поставя след систематизиране на установените патологични отклонения. Необходимо е изключване на вторична миелофиброза.

3.3. Оценка на риска

3.3.1 IPSS прогностична система:

Позволява определяне на риска при поставяне на диагнозата. Неблагоприятните прогностични фактори, свързани с кратка преживяемост са следните (по 1 точка за всеки):

- Хемоглобин < 100 г/л
- Циркулиращи бласти ≥ 1%
- Наличие на конституционални симптоми
- Възраст > 65 г.
- Левкоцити > 25 .10^9/л

IPSS - Рискови групи

Брой прогностични фактори	Рискова група	Средна преживяемост (години)
0	Нисък риск	11.3
1	Междинен-1	7.9
2	Междинен-2	4.0
≥3	Висок	2.3

3.3.2. DIPSS-Plus система:

Позволява определяне на риска при пациент с ПМФ по всяко време. Неблагоприятните прогностични фактори, свързани с кратка преживяемост на пациентите са следните (по 1 точка за всеки):

DIPSS-Plus (динамична IPSS) - показатели

Прогностичен фактор	0 точки	1 точка	2 точки
Възраст (години)	<65	>65	
Левкоцитен брой	<25 x10^9/л	>25 x10^9/л	
Хемоглобин	>100 г/л		<100 г/л
Бласти в кръвта (%)	<1	>1	
Симптоми	Няма	Има	

DIPSS-Plus (динамична IPSS) - Рискови групи

Брой прогностични фактори	Рискова група	Средна преживяемост (години)
0	Нисък риск	15.4
1-2	Междинен-1	6.5
3-4	Междинен-2	2.9
5-6	Висок	1.3

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Диференциална диагноза на вторична миелофиброза

Злокачествени заболявания

- Остри левкемии (лимфобластна, миелобластна, мегакариобластна)
- Хронична миелоидна левкемия
- Косматоклетъчна левкемия
- Болест на Hodgkin
- Лимфоми

- Множествен миелом
- Миелодисплазия
- Метастатичен карцином
- Полицитемия вера
- Системна мастоцитоза

Доброкачествени заболявания

- HIV инфекция
- Хиперпаратиреоидизъм
- Бъбречна остеодистрофия
- Системен лупус еритематодес
- Туберкулоза
- Дефицит на вит.D
- Синдром на „сивите" тромбоцити
- Експозиция на торий

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

Стратегията за лечение на новодиагностициран пациент с ПМФ, както и промените, предприети в хода на заболяването се базират на определяне прогнозата според DIPSS-Plus системата, тъй като тя е валидна за всяко време от развитие на заболяването.

5.2. Линии на лечение при пациенти в хронична фаза

5.2.1. Лечение при пациент с нисък риск

5.2.1.1. Без симптоми

- Не се нуждаят от специфична терапия и се наблюдават, евентуално се включва Allopurinol при хиперурикемия или интерферон-алфа.
- Желателно е участие в клинични изпитвания на нови медикаменти.

5.2.1.2. Наличие на симптоми

- Ruxolitinib
- interferon alpha-2b, peginterferon alpha-2a, peginterferon alpha-2b
- Hidroxycarbamide
- Клинични проучвания

5.2.2. Лечение при пациент с междинен и висок риск

5.2.2.1.Ruxolitinib или други JAK-инхибитори (при възможност или в рамките на клинично изпитване)

Ruxolitinib (категория IA)

JAK1/2 инхибитор, прилага се при пациенти с доказана ПМФ, независимо от това дали са носители или не на JAK2 мутации.

Дозиране:

- Начална доза (тромбоцити >200 x10^9/л): 20 mg PO на 12 ч.
- Начална доза (тромбоцити 100-200 x10^9/л): 15 mg PO на 12 ч.
- Начална доза (тромбоцити 50 до <100 x10^9/л): 5 mg PO на 12 ч.
- Дозата се титрира според отговора; да не надвишава 25 mg PO на 12 ч.

Прекъсване на лечението: При тромбоцити <50 x10^9/л

Рестартиращи дози след прекъсване на лечението:

- Тромбоцити > 125 x10^9/л: 20 mg PO на 12 ч.

- Тромбоцити 100 до <125 x10^9/л: 15 mg PO на 12 ч.
- Тромбоцити 75 до <100 x10^9/л: 10 mg PO на 12 ч. за най-малко 2 седмици; при стабилни резултати – увеличаване до 15 mg на 12 ч.
- Тромбоцити 50 до <75 x10^9/л: 5 mg PO на 12 ч. за най-малко 2 седмици; при стабилни резултати – увеличаване до 10 mg на 12 ч.

Редуциране на дозата поради тромбоцитопения, възникнала в хода на лечението:

- Тромбоцити 100 до <125 x10^9/л: ако получава 25 mg на 12 ч., редукция до 20 mg на 12 ч.; ако получава 20 mg на 12 ч., редукция до 15 mg на 12 ч.; да не се редуцира при лечение с по-ниска доза
- Тромбоцити 75 - <100 x10^9/л: 10 mg PO на 12 ч.; да не се рудуцира ако дозата е 5 mg на 12 ч.
- Тромбоцити 50 до <75 x10^9/л: 5 mg PO на 12 ч.

Модификация на дозата според отговора към терапията:

- При липса на ефикасност и добри нива на тромбоцити и неутрофили дозата може да се увеличи с 5 mg на 12 ч. но да не надвишава 25 mg на 12 ч.
- Да не се завишава дозата през първите 4 седмици от лечението и не по-често от на всеки 2 седмици
- Преустановяване на лечението след 6 месеца ако липсва редуциране размерите на слезката и повлияване на симптомите

5.2.2.2.Стволово клетъчна трансплантация (СКТ) при пациенти на възраст < 55 години

- При високо-рискови пациенти на възраст < 45 г. се прибягва до миелоаблативна алогенна СКТ (категория 2С)
- При високо-рискови пациенти на възраст > 45 г. за предпочитане е немиелоаблативна алогенна СКТ (категория 2С)
- Трансплантацията трябва да се извърши преди пациентът да е получил повече от 20 Е еритроцитен концентрат (категория 2С)

5.2.2.3. Участие в клинично проучване

5.2.3. Симптоматично лечение на определени категории пациенти

5.2.3.1. Лечение на анемията:

- Поддържащи хемотрансфузии
- Андрогени: Danazole или еквивалент – стартова доза 200 mg/дн, ескалация до 600 - 800 mg/дн (категория 2В); лечението продължава минимум 6 месеца; отговорилите пациенти се лекуват още 6 м. с доза 400 mg/дн, след което дозата постепенно се редуцира до минимално действащо ниво; може да се съчетае с кортикостероиди през първия месец (40 – 60 mg/дн) (категория 2В); мъжете да бъдат скринирани за рак на простатата преди и по време ва лечението
- Erythropoietin 40 000 Е или Darbepoietin alfa 150 μg седмична доза при ендогенно еритропоетиново ниво под 200 Е/l; дозата се удвоява при липса на отговор след 2-месечно лечение (категория 2В); лечението се преустановява при липса на отговор след 3-4 месеца (категория 2В)

5.2.3.2. Лечение на железния свръхтоварване с хелаторна терапия

- Deferoxamine*, Deferiprone* или Deferasirox*

- обичайно при кумулативна доза над 25 ед. еритроцитна маса)

5.2.3.3. Циторедукция
при изразена левкоцитоза, изразена спленомегалия, тромбоцитоза и конституционални симптоми (категория 2B) :

- Interferon-alpha – при ранни стадии на ПМФ - 3x10^6 U/дн. ежедневно или през ден (лош толеранс), за предпочитане е пегилиран interferon, приложен еднократно седмично (категория 2B)(при възможност)
- Hydroxycarbamide 1000 – 1500 мг/дневно – средство на избор
- Anagrelide (при възможност) при резистентна на друго лечение тромбоцитоза, с внимание!
- Кортикостероиди – при конституционални симптоми

5.2.3.4. Симптоматична спленомегалия и екстрамедуларна хемопоеза:

- Hydroxycarbamide 1000 – 1500 mg/дневно (ефектът настъпва 8-10 седмици след започване на лечението)
- Thalidomide*/Lenalidomide*+Prednisolon (при възможност)
- Спленектомия: само оперативна; показана при рефрактерна хемолиза, масивна, симптоматична спленомегалия, далачни инфаркти, тежка портална хипертензия, тежък хиперкатаболен синдром, ексцесивна необходимост от хемотрансфузии, рефрактерна тромбоцитопения, липса на отговор към медикаментозното лечение; ефективна в 25% от пациентите; смъртност в 10% (категория 2C)
- Облъчване на слезката: при тромбоцити >50x10^9/л, ниски дози интермитираща радиация – ниски дози - 100 cGy на всеки 1-3 месеца

5.2.3.4. Лечение на хиперурикемията:

- Allopurinol

5.2.3.5. Лечение на екстрамедуларни хемопоетични инфилтрати:

- Лъчелечение: ниски дози – 50-100 cGy на всеки 1-3 месеца

5.2.4. Пациенти с 5q делеция

- Лечение с Lenalidomide* (при възможност)

5.3. Линии на лечение при пациенти в бластна трансформация

- Поддържащо лечение при лош статус
- При млади пациенти - полихимиотрапия за ОМЛ
- Azacitidine (при възможност) – 75 мг/$м^2$ за 7 дни на всеки 28 дни (категория 2C)

6. Оценка на терапевтичен отговор

6. 1. Дефиниции на терапевтичен отговор

Ревизирани критерии за отговор към лечение при ПМФ (модификация по IWG-MRT & ELN)

Критерий за отговор	Отговор с продължителност >12 седмици
Пълен отговор	**Костен мозък:** Нормоцелуларен; бласти <5%; миелофиброза ≤степен 1 (Европейска класификация)

	Периферна кръв: Хемоглобин ≥100 г/л; неутрофили ≥1 x 10^9/л; тромбоцити ≥100 x 10^9/л; <2% незрели миелоидни клетки (при спленектомирани <5%) **Клиника:** без симптоми, без сплено- и хепатомегалия, без екстрамедуларна хемопоеза
Частичен отговор	**Клиника:** Изчезване на клиничните симптоми, липса на сплено- и хепатомегалия, без екстрамедуларна хемопоеза **Периферна кръв:** Хемоглобин ≥100 г/л и <ГРГ; неутрофили ≥1 x 10^9/л и <ГРГ; тромбоцити ≥100 x 10^9/л и <ГРГ; <2% незрели миелоидни клетки ***или*** **Клиника:** Изчезване на клиничните симптоми, липса на сплено- и хепатомегалия, без екстрамедуларна хемопоеза **Периферна кръв:** Хемоглобин ≥85 <100 г/л; неутрофили ≥1 x 10^9/л и <ГРГ; тромбоцити ≥50 и <100x 10^9/л; <2% незрели миелоидни клетки **Костен мозък:** Нормоцелуларен; области <5%; миелофиброза ≤степен 1 (Европейска класификация)
Клинично подобрение	Няма данни за прогресия; подобрение на анемията; няма влошаване на тромбоцитопенията или неутропенията
Анемия	Трансфузионно независими пациенти: нарастване на хемоглобина с ≥20 г/л Трансфузионно зависими пациенти: стават трансфузионно независими
Слезка	При начална спленомегалия 5-10 см. под ребрената дъга слезката става непалпируема При базистна спленомегалия >10 см. под ребрената дъга намаляване на слезката с ≥50% При базистна спленомегалия <5 см. под ребрената дъга отговор на слезката не се оценява[a]
Симптоми	Умора, концентрация, ранно засищане при хранене, слабост, нощни изпотявания, сърбеж, костни болки, коремен дискомфорт, загуба на тегло, температура (10 фактора); ≥50% редукция (Формуляр за оценка на симптоми на миелопролиферативна неоплазма; Обща оценка на симптома MPN-SAF TSS)(формулярът е прложен отделно)
Прогресия на заболяването	Поява на спленомегалия >5 см. под ребрената дъга ***или*** При начална спленомегалия 5-10 см. под ребрената дъга нарастване с ≥100% ***или*** Пре базистна спленомегалия >10 см. под ребрената дъга нарастване с ≥50% ***или*** Левкемична трансформация, доказана при

	бласти в костния мозък ≥20% ***или*** Периферна кръв с бласти ≥20% в съчетание с абсолютен брой на бластите >1x10^9/л за най-малко 2 седмици
Стабилно заболяване	Без данни за отговор или прогресия
Рецидив	Загуба на критериите за клинично подобрение Загуба на отговора към анемията за най-малко 1 месец Загуба на отговора на слезката за най-малко 1 месец[б]
Цитогенетична ремисия	Необходими са поне 2 цитогенетични изследвания през 6 месеца, включващи най-малко 10 метафази Пълна ремисия: негативизиране на аномалиите Частична ремисия: ≥50% редукция на аномалните метафази[в]
Молекуларна ремисия	Необходими са поне 2 изследвания от периферни неутрофили през 6 месеца Пълна ремисия: негативизиране на аномалиите Частична ремисия: ≥50% редукция на мутационния това[г]
Цитогенетичен/молекулярен рецидив	Повторна поява на цитогенетични или молекуларни абнормности, доказани чрез повтарящи се тестове

ГРГ – горна референтна граница

[а] Отговорът на слезката се оценява чрез ЯМР или КТ

[б] Необходими са нови цитогенетични и молекулярно-биологични изследвания

[в] Парциален отговор може да се изчисли при наличие най-малко на 10 абнормни метафази при диагностицирането

[г] Парциален отговор може да се изчисли при наличие най-малко на 20% мутантни алели при диагностицирането

Миелодиспластични синдроми

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Миелодиспластичнният синдроми (МДС) представлява хетерогенна група от клонални заболявания на хемопоетичната стволова клетка, характеризиращи се с цитопения(и), дисплазия в една или повече от основните миелоидни клетъчни линии, неефективна хемопоеза и завишен риск от развитие на остра миелоидна левкемия. Съгласно IPSS праговете за цитопении са следните: хемоглобин <100g/l; неутрофили <1.8x10^9/l; тромбоцити <100x10^9/l. По-високи стойности не изключват диагнозата МДС при наличие на дефинитивни морфологични и/или цитогенетични находки. Дисплазията може да се съпътства от завишен брой миелобласти в периферната кръв (ПК), но ≤ 5% и/или в костния мозък (КМ), но ≤ 30%.

Заболеваемост 4,8/100 000 на година. Заболеваемостта нараства с възрастта – 0,2/100 000 на година за възраст до 40 години, 29,6/100 000 на година за възраст 70-79 години, 55,8/100 000 на година за възраст над 80 години.

2. Класификация

СЗО класификация на МДС 2008/2016

СЗО 2008 подтип	СЗО 2016 подтип	ПК	КМ
RCUD-Рефрактерна цитопения с унилинеарна дисплазия. Рефрактерна анемия (RA) или неутропения (RN), или тромбоцитопения (RT)	МДС с еднолинейна дисплазия (MDS-SLD)	Моно или бицитопения	Дисплазия в >10% от клетките на една линия, <5% бласти, <15% ринг сидеробласти
RARS-Рефрактерна анемия с ринг сидеробласти	МДС с ринг сидеробласти (MDS-RS)	Анемия, липса на бласти	≥15% ринг сидеробласти, или >5% ринг сидеробласти при SF5B1 мутация, <5% бласти
	MDS-RS с еднолинейна дисплазия (MDS-RS-SLD)	Анемия или бицитопения, липса на бласти	+ унилинейна дисплазия
RCMD-RS-Рефрактерна цитопения с мултилинеарна дисплазия с ринг сидеробласти	MDS-RS с мултилинейна дисплазия (MDS-RS-MLD)	Цитопения(и), <1x10^9/л моноцити, липса на бласти	Дисплазия ≥10% от клетките в ≥ 2 миелоидни линии <5% бласти ≥15% ring сидеробласти

RCMD-Рефрактерна цитопения с мултилинеарна дисплазия	МДС с мултилинеарна дисплазия (MDS-MLD)	Цитопении, <1x10^9/l моноцити	Дисплазия в >10% от клетките на две или повече линии, +/- 15% ринг сидеробласти, <5% бласти
RAEB-I-Рефрактерна анемия с ексцес на бласти-I	МДС с ексцес на бласти-1 (MDS-EB-1)	Цитопения(и), 2-4% бласти, <1x10^9/l моноцити	Уни- или мултилинеарна дисплазия, 5-9% бласти, без пръчици на Auer
RAEB-II	МДС с ексцес на бласти-2 (MDS-EB-2)	Цитопения(и), 5-19% бласти, <1x10^9/l моноцити	Уни- или мултилинеарна дисплазия, 10-19% бласти, +/- пръчици на Auer
МДС некласифицируем (MDS-U)	МДС некласифицируем (MDS-U) • с 1% бласти в периферна кръв • с унилинейна дисплазия и панцитопения • на базата на дефиниращи цитогенетични аберации	Цитопения, +/-1% бласти поне двукратно	Унилинеарна дисплазия или липса на дисплазия, но характерен за МДС кариотип, <5% бласти
МДС асоцииран с изолирана делеция(5q)	МДС с изолирана делеция 5q	Анемия, нормален или повишен брой тромбоцити	Унилинеарна дисплазия, изолирана del(5q), <5% бласти
	Рефрактерна цитопения в детска възраст	Цитопения, <2% бласти	Дисплазия в 1-3 линии, <5% бласти
	МДС с ексцес на бласти в трансформация (MDS-EB-T)	Цитопения, 5-19% бласти	Мултилинеарна дисплазия, 20-29% бласти, +/- пръчици на Auer

MDS-SLD-MDS with single lineage dysplasia; MDS-RS – MDS with ringed sideroblasts, MDS-MLD-MDS with multilineage dysplasia; MDS-EB-MDS with excess blasts; MDS-U – MDS unclassied, MDS-EB-T- MDS with excess blasts in transformation, 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

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза и клиничен преглед

Анамнеза

- с насоченост към предишна химио- или лъчетерапия,
- фамилна история за МДС/ОМЛ,
- повтарящи се инфекции/кървене.

Клиничен преглед

- бледост, хеморагична диатеза, инфекции,
- с насоченост към оценка на евентуална спленомегалия,
- клинични данни за обемен процес.

Лабораторни изследвания

- ПКК с ДКК (мануално) с оценка на дисплазия, ретикулоцити.
- Изследване на костен мозък: аспирация с оцветяване за желязо, биопсия.
  - Морфологичното изследване изисква да се анализират най-малко 500 клетки в костния мозък, 100 еритробласта и 25 мегакариоцита и 200 клетки в ДКК
  - Търсене на псевдо-пелгер неутрофили, ринг сидеробласти, оценка на грануларността на неутрофилите (само в контекста на останалите нарушения, не като изолирана находка) (Таблица 3).
- Трепанобиопсия - оценка на мегакариоцитната дисплазия, търсене на абнормална локализация на незрели прекурсори - (ALIP), оценка на клетъчността (хипоцелуларен МДС) и степента на фиброза.
- Стандартна цитогенетика (при липса на 20 метафази за анализ да се използва панел за флуоресцентна in situ хибридизация (FISH)-при възможност).
- Серумно ниво на еритропоетин (преди трансфузия на еритроцитен концентрат).
- Серумно ниво на витамин B12; фолиева киселина.
- Серумен феритин, желязо, ЖСК.
- TSH за изключване на хипотиреоидизъм.
- ЛДХ

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

- Флоуцитометрично изследване
- Скрининг за PNH клон
- HLA типизиране при болни, подходящи за костно-мозъчна трансплантация
- Вирусологични и микробиологични изследвания: CMV, HIV, хепатитни вируси, Васерман.
- Изследване на меден дефицит при пациенти ГИ малабсорбция.
- Изключване на конгенитална сидеробластна анемия.
- Допълнителен генетичен скрининг за пациенти с фамилна цитопения (Анемия на Fanconi, дискератоза конгенита - скъсяване на теломерите, мутации на DKC1, TERT, или TERC; RUNX1 мутации, делеции или транслокации при автозомно доминантно фамилно заболяване с тромбоцитопения и висок риск от МДС/ ОМЛ; унаследявани мутации на GATA2 при фамилии с ранен МДС/ОМЛ).

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

- Цитопения, задържаща се за поне 6 месеца, с изключение на случаи със специфичен кариотип и билинеарна дисплазия за повече от 2

месеца
- Изключване на реактивни причини за дисплазия: мегалобластна анемия, HIV, алкохолизъм, скорошна цитотоксична терапия, тежко съпътстващо заболяване
- 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 (аспират, трепанобиопсия или флоуцитометрия)
- Бласти 5-19% (30%)
- Рекурентни МДС - свързани кариотипни промени: -5/del(5q), del(20q), +8, -7/del(7q)

Препоръки за морфологична оценка на диспластичните промени в периферна кръв и косстен мозък при МДС

	Периферна кръв	**Костен мозък**
Еритроидна	Анизоцитоза Пойкилоцитоза Базофилно пунктирани еритроцити Млади базофили	Ринг сидеробласти Цитоплазмени включвания Цитоплазмени свързвания Непълна хемоглобинизация Ресничеста цитоплазма вакуолизация Многоядрени еритро- бласти Вътреядрени свързвания Неправилни ядрени ръбове Мегабластоидизъм
Миелоидна	Хиполобулирано ядро (псевди PelgerHuet) Цитоплазмена хипогранулация/ дегранулация Хипергранулирани неутрофили Бласти	Особени ядрени форми Ядрена хиперсегментираност Хиполобулирано ядро (псевди PelgerHuet) Псевдо ChediakHigashi гранули Цитоплазмена хипогранулация/ дегранулация Анизоцитоза
Мегакариоцитна	Анизоцитоза, гигантски тромбоцити	Големи монолобарни форми Малки бинуклеарни елементи Разпръснати ядра Микромегакариоцити Дегранулация

Препоръки за оценка на бласти в костния мозък на Международната група по морфология на МДС (IWGM-MDS)

- Определяне на бластите като агранулирани и гранулирани (вместо предишните тип I, II и III бласти)
- Определяне на диспластичните промиелоцити, които се различават от цитологично нормалните и гранулираните бласти

Ринг сидеробластите се дефинират като еритробласти с минимум 5 сидерозомни гранули, покриващи поне една трета от обиколката на ядрото

3.3. Оценка на риска

3.3.1. 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	Интермедиерен	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 x10^9/l, тромбоцити <100x10^9/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.

https://www.qxmd.com/calculate/calculator_123/mds-intnl-prognostic-scoring-sys-ipss

3.3.2. СЗО адаптирана прогностична скоринг система (WPSS)

Точки				
	0	1	2	3
WHO	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-I	RAEB-II
*Кариотип	Нисък	Интер-медиерен	Висок	-
**Трансфузии	не	да	-	-

** 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.*

Група риск	Много нисък	Нисък	Интермедиерен	Висок	Много висок
Оценка	0	1	2	3-4	5-6

http://www.myelodysplastischesyndrome.de/service/wpss_kalkulator/

3.3.3. Ревизирана международна прогностична скоринг система (IPSS-R)

Индекс	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Кариотип	Мн. добър		Добър		Междинен	Лош	Много лош
Бласти в к.мозък %	≤2		>2-<5%		5-10%	>10%	
Хемоглобин	≥100		80-100	<80			
Тромбоцити	≥100	50-100	<50				
ANC	≥0.8	<0.8					

IPSS-R цитогенетични рискови подгрупи:

Прогностични цитогенетични подгрупи	**Цитогенетични аномалии**
Много добър	-Y, del(11q)
Добър	Нормален кариотип, del(5q), del(12p), del(20q), двойни аномалии, включващи del(5q)
Междинен	del(7q), +8, +19, i(17q), друг единичен или двоен независим клон
Лош	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), двойни аномалии, включващи -7/del(7q), Комплексен кариотип: 3 аномалии
Много лош	Комплексен: >3 аномалии

IPSS-R прогностични групи риск:

Група риск	Оценка
Много нисък	≤1.5
Нисък	>1.5 - 3
Междинен	>3 - 4.5
Висок	>4.5 - 6
Много висок	>6

http://www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator/

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

При асимптоматични пациенти с добра прогноза и много нисък риск е необходимо само клинично проследяване - наблюдение, без включване на специфична терапия.

При симптоматични пациенти се използват следните терапевтични възможности:

- Поддържаща терапия (трансфузии, цитокини)
- Нискоинтензивна и високоинтензивна терапия
- Костно-мозъчна трансплантация.

5. 2.Терапевтични подходи.

5.2.1. Поддържаща терапия - принципи

Поддържащата терапия е основно лечение при пациентите с нисък риск или с неблагоприятна прогноза, чиято възраст или общо състояние не позволяват по- интензивна форма на терапия.

Трансфузии:

- Трансфузия на еритроцитен концентрат (обезлевкоцитен) при симптоматична анемия.
- Трансфузия на тромбоцитни концентрати при тромбоцитопенично кървене. Да не се използват рутинно в случаи на тромбоцитопения без кървене, освен при тромбоцитен брой <10x10^9/l.
- При пациенти кандидати за трансплантация: облъчени кръвни продукти, CMV-негативни или обезлевкоцитени продукти.

- При необходимост от чести преливания трябва да се търси съвместим донор по HLA-A и B.

Антибиотично, антивирусно, антимикотично лечение

- Препоръчва се при доказана инфекция.
- Антибиотична и антимикотична профилактика не се препоръчва, освен при рекурентни инфекции.

Антифибринолитици се прилагат при кървене, рефрактерно на тромбоцитни трансфузии или при тежка тромбоцитопения.

Растежни фактори:

- **Epoetin alfa, Darbpoetin alpha** (EPO)
- (**Peg)Filgrastim** (G-CSF)
    - Не се препоръчва за рутинна профилактика на инфекции, освен при рекурентни или резистентни инфекции при неутропенични пациенти.
    - Възможна е комбинация с EPO при индикации.
- Тромбопоетин рецепторни агонисти (**Eltrombopag*** или **Romiplostim***) - при пациенти с нисък риск МДС и тежка рефрактерна тромбоцитопения.

Принципи на лечение с EPO и G-CSF :

- При EPO ≤ 500 mU/ml и ринг сидеробласти <15%:
    - rHu EPO 40000-60000U 1-2x/седмично подкожно
    - Darbpoetin alpha 150-300mcg/седмично подкожно
    - При отговор, лечението продължава с постепенно намаляване дозите до минимално ефективните.
    - При липса на ефект, добавяне на на G-CSF 1-2mcg/kg 1-2x/седмично или Lenalidomide*

  Отговор се очаква на 6-8-та седмица. При отговор, терапията продължава с постепено 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 EPO ≤ 500 mU/ml и ринг сидероблаасти ≥15%:
    - rHu EPO 40000-60000U 1-2x/седмично подкожно + G-CSF 1-2mcg/kg 1-2x/седмично (1B)
    - Darbpoetin alpha 150-300mcg/седмино подкожно+ G-CSF 1-2mcg/kg 1-2x/седмично (2A)

  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.

Хелатираща терапия:

Принципи на хелиращата терапия

- Пациенти с нисък или инт- 1 риск; с чернодробна и сърдечна дисфункция, или кандидати за трансплантация.
- Пациенти кито са получили или се очаква да получат >20 E еритроцитен концентрат

- Цел на лечението: феритин <1000 ng/mL
- Серумен феритин >1000 mcg/l
    - **Deferoxamine** в доза 25 – 40mg/kg/дн в 12-часова подкожна инфузия 5-7 дни седмично.
    - Алтернативно **Deferoxamine** 5-10g с домашна помпа 4-5 дни от началото на всяка трансфузия
    - Продължителна 24 часова инфузия при пациенти с висок риск – феритин >2500 ng/mL и сърдечно съдово заболяване (3B.)
    - Deferasirox 10 mg/kg/дн с покачване на дозата до 20-40 mg/kg/дн еднократно през устата. Изисква мониториране на серумен креатинин и/или креатининов клирънс и тестове за оценка на чернодробната функция. При пациенти с креатининов клирънс <40 ml/ min Deferasirox не се прилага. (2A)

5.2.2. Хипометилиращи агенти (ДНК метилтрансферазни инхибитори-ДМТИ)

Azacitidine

- При пациенти с прогресиращ МДС или при висок риск
- 75 mg/m^2 подкожно 7 дни на всеки 28 дни за минимум 4 до 6 курса. Терапията продължава до прогресия.

5.2.3. Модулатори на имунния отговор

Lenalidomide* (1B)

- Показан е при пациенти с 5q синдром или трансфузионно зависими 5q негативни пациенти с нисък или инт-1 риск, чиято анемия не отговаря на първичната терапия. Режим на приложение:
- 10 mg/дн за 21 дни на 4 седмици или
- 10 mg/дневно при абсолютен неутрофилен брой > 0.5x10^9/l, тромбоцити > 50x10^9/l.

При появи на токсичност дозата може да бъде редуцирана до 5 mg/дн

5.2.4. Химиотерапия

Интензивна индукционна терапия (както при ОМЛ) съобразно възраст, статус, наличие или липсата на тежки придружаващи заболявания):

- При болни, подходящи за алогенна трансплантация, но без подходящ донор или
- При пациенти, при които е необходима редукция на процента на бластите в костния мозък (до <10%) преди подготовка за трансплантация

Неинтензивна химиотерапия

- ниски дози Cytarabine -2x20 mg за 10 дни

5.2.5. Трансплантация на хемопоетични стволови клетки (категория 2Б)

- 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 между 50-65 год., без коморбидност - алогенна трансплантация при немиелоаблативни кондициониращи режими

5.3. Критерии за назначаване на лечение

5.3.1. Лечение на пациенти с нисък и интермедиерен риск-1 МДС

IPSS: Нисък/Интермедиерен-1

IPSS-R: Много нисък, Нисък/ Интермедиерен

WPSS: Много нисък, Нисък/ Интермедиерен

5.3.1.1. Болните без клинично изявена цитопения остават под активно наблюдение.

5.3.1.2. При сигнификантно значима цитопения(и) или увеличен брой бласти в костния мозък- поддържаща терапия.

5.3.1.3. При симптоматична анемия:

- При липса на 5q синдром със или без една допълнителна цитогенетична аномалия – изследване на ниво на EPO.
    - При EPO >500 mU/ml
        - Пациенти <60г., <5% бласти в КМ, хипоцелуларен КМ, HLA-DR15+ позитивни: лечение с ATG ± Ciclosporine A (при възможност). При липса на отговор да се обсъжда лечение с Azacitidine, Decitabine, Lenalidomide* (при възможност), включване в клиничните проучвания или алогенна трансплантация за отделни пациенти с интермедиерен-1 риск.
        - При липса на очакван отговор към имуносупресивна терапия (ИСТ) (LA-DR15 негативни): лечение с Azacitidine, Decitabine, Lenalidomide*, включване в клиничните проучвания. При липса на ефект след 6 курса Azacitidine или 4 курса Decitabine или непоносимост - алогенна трансплантация за отделни пациенти с интермедиерен-1 риск (тежка цитопения) или клинично проучване.
    - При EPO < 500 mU/ml
        - Лечение с рекомбинантен EPO/ Darbpoetin alpha ± ниски дози G-CSF. При липса на отговор до 3 месеца или загуба на отговор - лечение с Lenalidomide* + рекомбинантен EPO/ Darbpoetin alpha ± ниски дози G-CSF. При липса на отговор след 4 месец- Azacitidine, Decitabine, включване в клиничните проучвания или алогенна трансплантация за отделни пациенти с интермедиерен-1 риск.
- При 5q синдром със или без една допълнителна цитогенетична аномалия - лечение с Lenalidomide* (при възможност)
- При болни с други тежки цитопении: тромбоцитопения, неутропения или повишен брой бласти- лечение с Azacitidine, Decitabine, ИСТ или клинично проучване. При липса на отговор се обсъжда алогенна стволовоклетъчна трансплантация за избрани пациенти или включване в клинични проучвания.

5.3.2. Лечение на болни с интермедиерен риск-2 и висок риск МДС

IPSS: Интермедиерен-2, Висок

IPSS-R: Интермедиерен, Висок, Много висок

WPSS: Висок, Много висок

5.3.2.1. При пациенти с подходяща възраст, перформанс статус, липса на значими коморбидности, наличие на донор: обсъждане на алогенна ТХСК или терапия-мост за понижаване на бластите в КМ.

- При наличен донор: алогенна ТХСК или Azacitidine с последваща Алогенна ТХСК, или Decitabine с последваща алогенна ТХСК, или интензивна химиотерапия с последваща алогенна ТХСК.

5.3.2.2. При релапс или липса на отговор - алогенна ТХСК, Azacitidine, Decitabine, или клинично проучване.

5.3.2.3. При невъзможност за осъществяване на алогенна ТХСК - Azacitidine, Decitabine, клинично проучване. При липса на отговор - клинично проучване или поддържаща терапия.

Терапевтичен алгоритъм при възрастни пациенти с първичен МДС (European LeukemiaNet –ELN, 2013)

Нисък IPSS сбор

Симптоматика	**Показатели**	**Поведение**
Асимптоматична цитопения	Без значение	Наблюдение
Симптоматична анемия	sEPO<500 mU/mL и/или еритроцитни трансфузии <2 Ед/мес.	rHuEPO +/- G-CSF
Симптоматична анемия	МДС del(5q) sEPO<500 mU/mL и/или еритроцитни трансфузии <2 Ед/мес.	rHuEPO +/- G-CSF
Симптоматична анемия	МДС del(5q) sEPO>500 mU/mL и/или еритроцитни трансфузии ≥2 Ед/мес.	Lenalidomide
Симптоматична анемия Възраст < 60 г.	Бласти в к.м. <5%, нормална цитогенетика, трансфузионна зависимост (хипоцелуларен костен мозък)	Имуносупресивна терапия с ATG + Cyclosporin A Еритроцитни трансфузии + желязо-хелираща терапия

Интермедиерен-1 IPSS сбор

Симптоматика	**Показатели**	**Поведение**
Асимптоматична цитопения	Бласти в к.м. <5%, цитогенетика с не лош риск	Наблюдение
Симптоматична анемия	sEPO<500 mU/mL и/или еритроцитни трансфузии <2 Ед/мес.	rHuEPO +/- G-CSF
Симптоматична анемия	МДС del(5q) sEPO<500 mU/mL и/или еритроцитни трансфузии <2 Ед/мес.	rHuEPO +/- G-CSF
Симптоматична анемия	МДС del(5q) sEPO>500 mU/mL и/или	Lenalidomide

	еритроцитни трансфузии ≥2 Ед/мес.	
Симптоматична анемия Възраст < 60 г.	Бласти в к.м. <5%, нормална цитогенетика, трансфузионна зависимост (хипоцелуларен костен мозък)	Имуносупресивна терапия с ATG + Cyclosporin A Еритроцитни трансфузии + желязо-хелираща терапия
Симптоматична анемия Наличие на донор на стволови клетки	Бласти в к.м. >5%, цитогенетика с лош риск	Алогенна ТХСК

Интермедиерен-2 или висок IPSS сбор

Симптоматика	Показатели	Поведение
Симптоматичен пациент Възраст >65-70 г. или лош обективен статус	Без значение	Поддържащо лечение Azacitidine
Симптоматичен пациент Възраст < 65-70 г., добър обективен статус Липса на подходящ донор	Бласти в к.м. >10%, цитогенетика с не-лош риск	Режими като при ОМЛ Azacitidine
Симптоматичен пациент Възраст < 65-70 г., добър обективен статус Наличие на подходящ донор	Бласти в к.м. <10%,	Алогенна ТХСК
Симптоматичен пациент Възраст < 65-70 г., добър обективен статус Наличие на подходящ донор	Бласти в к.м. >10%,	Режими като при ОМЛ или Azacitidine, последвани от алогенна ТХСК

6. Оценка на терапевтичен отговор

6. 1. Дефиниции на терапевтичен отговор

Пълна ремисия (ПР)	Костен мозък: < 5% миелобласти с нормално съзряване на всички линии Периферна кръв: Хемоглобин ≥ 11 g/dL без хемотрансфузии или еритропоетин, ANC ≥ 1000/mm3 без растежен фактор, тромбоцити ≥ 100,000/mm3 без тромбопоетин, 0% бласти
Парциален отговор (ПО)	Критериите за пълен отговор ако са били нарушени преди терапията, редукция на бластите в костния мозък с ≥50%, но >5%. Целуралитет и морфология-без практическо значение.
Костно мозъчна ПР	Костен мозък: ≤ 5% миелобласти и намаление с ≥50% след терапия Периферна кръв: Ако е налице хематологично

	подобрение в допълнение към костномозъчната ПР
Стабилно заболяване	Липса на критерии поне за парциален отговор, но липса на критерии за прогресия за >8 седмици
Неуспех от лечението	Смърт по време на лечението или прогресия, характеризираща се с влошаване на цитопенията, увеличаване на процента бласти в костния мозък или прогресия в по-напреднала форма МДС
Цитогенетичен отговор	Пълен- не се открива цитогенетичното нарушение от преди терапията Частичен-поне 50% редукция на хромозомния дефект
Прогресия на заболяването	При пациенти с: По-малко от 5% бласти: ≥50% увеличение на бластите до >5%. 5%-10% бласти: : ≥50% увеличение на бластите до >10%. 10%-20% бласти: : ≥50% увеличение на бластите до >20%. 20%-30% бласти: : ≥50% увеличение на бластите до >30%. При наличие на един от следние критерии и липса на друго обяснение (инфекция, кървене, провеждана химиотерпия и др.) ≥ 50% редукция на левкоцити и тромбоцити от максималния отговор, Редукция на хемоглобина ≥ 2 g/dL, Трансфузионна зависимост
Хематологично подобрение (ХП) *Наличие на един от следните критерии с продължителност поне осем седмици без цитокинна терапия*	Хематологично подобрение на еритропоезата (ХП-Е) Повишаване на хемоглобина ≥ 1.5 g/dL без хемотрансфузии или при трансфузиран пациент поради хемоглобин ≤ 9.0: редукция на трансфузираните единици еритроцитен концентрат за 8 седмици с ≥ 4 единици в сравнение с броя трансфузирани единици 8 седмици преди началото на лечението. Хематологично подобрение -тромбоцити (ХП-Т): За пациенти с тромбоцити > 20 $\times 10^9$/l преди лечение, абсолютно увеличение с ≥ 30 $\times 10^9$/l . За тромбоцити < 20 $\times 10^9$/l преди лечение, увеличение с ≥ 20 $\times 10^9$/l and ≥ 100% увеличение от изходното ниво Хематологично подобрение – неутрофили (ХП-Н): Увеличение на неутрофилния брой ≥ 100% от нивото преди лечение и абсолютно увеличение с ≥ 500h109/l
Прогресия на заболяването	При наличие на един от следние критерии и липса на друго обяснение (инфекция, кървене, провеждана химиотерпия и др.) ≥ 50% редукция на левкоцити и тромбоцити от

	максималния отговор, Редукция на хемоглобина ≥ 1.5 g/dL, Трансфузионна зависимост
Релапс след пълна ремисия *Поне един от следните критерии*	Връщане на процента бласти от преди терапията, Намаляване ≥ 50% от мксималния отговор за гранулоцити и тромбоцити, Трансфузионна зависимост или ниво на хемоглобин ≥ 1.5 g/dL под стойностите преди терапията
Прогресия в ОМЛ	≥ 20% бласти в периферна кръв или костен мозък

Миелодиспластични/миелопролиферативни неоплазии

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Миелодиспластичнните/миелопролиферативни неоплазии включват клонални миелоидни неоплазми, които по време на първоначалната си изява са свързани с белези, които подкрепят диагнозата МДС, от една страна, и други - съвместими с милепролиферативна неоплазия. Обикновено се характеризират с костномозъчен хиперцелуларитет за сметка на пролиферация в една или повече миелоидни линии. В част от случаите пролиферацията е ефективна, което води до увеличен брой циркулиращи клетки от определена клетъчна линия, които могат да бъдат морфологично и/или функционално диспластични. Едновременно, една или повече от другите линии могат да са неефективни, в резултат на което се наблчдават цитопении. Процентът на бластите в костния мозък и кръвта е винаги <20%.

Заболяванията от тази група са редки и като цяло данните за заболеваемостта са оскъдни.

2. Класификация

СЗО класификация на МДС/МПН, 2016

Подтип	ПК	КМ
Хронична миеломоноцитна левкемия-0 (CMML)-1	>1x10^9/l моноцити, <2% бласти	Дисплазия в 1 ии повече линии, <5% бласти
Хронична миеломоноцитна левкемия-1 (CMML)-1	>1x10^9/l моноцити, <5% бласти	Дисплазия в 1 ии повече линии, <10% бласти
Хронична миеломоноцитна левкемия-2(CMML)-2	1x10^9/l моноцити, 5-19% бласти или пръчици на Auer	Дисплазия в 1 ии повече линии, 10-19% бласти или Auer+
Атипична хронична миеломоноцитна левкемия (aCML) BCRABL1 негативна	Над 13x10^9/l левкоцити, неутрофилни прекурсори >10%, <20% бласти, дисгранулопоеза	Хиперцелуларитет, <20% бласти
Хронична неутрофилна левкемия (CNL)	Над 25x10^9/l левкоцити, неутрофилни прекурсори >10%, <20% бласти, дисгранулопоеза	Хиперцелуларитет, <20% бласти
Ювенилна миеломоноцитна левкемия (JMML)	>1x10^9/l моноцити, <20% бласти	>1x10^9/l моноцити
МДС/МПН некласифицируем (MDS/MPN-unclassifiable) “Overlap syndrome”	Дисплзия + белези на миелопролиферация, липса на предшестващ МДС или МПН	Дисплзия + белези на миелопролиферация
МДС/МПН с ринг Sibl и тромбоцитоза (MDS/MPN-RS-T)	Дисплзия + белези на миелопролиферация, тромбоцити > 450x10^9/l,	Дисплзия + белези на миелопролиферация

		>15% ринг Sibl	

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Виж МДС

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Виж МДС

3.3. Диагностични критерии

Диагностични критерии за хронична миеломоноцитна левкемия (ХММЛ)

- Персистираща моноцитоза в периферна кръв >1x10^9/l с моноцити >10% от ПКК
- Липса на критерии за BCR/ABL1+ ХМЛ (хронична миелогенна левкемия), ПМФ (първична миелофиброза), ПВ (полицитемия вера), ЕТ (есенциална тромбоцитемия)
- Липса на PDGFRA, PDGFRB, или FGFR1 пренареждания, или PCM1-JAK2 (FISH при възможност)
- <20% бласти в периферна кръв и костен мозък
- Дисплазия в една или повече линии.
- Ако липсва дисплазия, диагнозата ХММЛ е възможна, ако са покрити останалите критерии и са налице клонални цитогенетични или молекулярни нарушения или
- Моноцитозата персистира повече от 3 месеца и
- Всички останали причини за моноцитоза са изключени.

Диагностични критерии за атипична ХМЛ

- Левкоцитоза в периферната кръв с неутрофилия и наличие на прекурсори, представляващи >10% от левкоцитите
- Дисгранулопоеза, включително абнормно струпване на хроматин
- Липса на или минимална базофилия <2% от левкоцитите
- Липса на или минимална моноцитоза <10% от левкоцитите
- Хиперцелуларен костен мозък с гранулоцитна пролиферация и дисплазия с или без дисплазия в еритроидния и мегакариоцитния ред
- <20% бласти в ПК и КМ
- Липса на PDGFRA, PDGFRB, или FGFR1 пренареждания, или PCM1-JAK2 (FISH при възможност)
- Липса на критерии за BCR/ABL1+ ХМЛ, ПМФ, ПВ, ЕТ

Диагностични критерии за МДС/ МПН с ринг сидеробласти

- Анемия, свързана с дисплазия на еритроидната линия с или без мултилинеарна дисплазия, ≥15% ринг сидеробласти*, <1% бласти в ПК и <5% бласти в КМ
- Персистираща тромбоцитоза ≥450x10^9/l
- Наличие на SF3B1 мутация или при липсата ѝ, липса на история за приложение на растежни фактори** (FISH при възможност)
- Липса на PDGFRA, PDGFRB, или FGFR1 пренареждания, или PCM1-JAK2 (FISH при възможност), липса на (3;3)(q21;q26), inv(3)(q21q26) or del(5q)
- Липса на предшестващ МДС (освен МДС с ринг сидеробласти), МПН или друг тип МДС/МПН

**Поне 15% ринг сидеробласти дори при установяване на SF3B1 мутация*

*** Диагнозата МДС/ МПН с ринг сидеробласти е много вероятна при SF3B1 мутация заедно с мутации на JAK2 V617F, CALR, или MPL гените.*

Диагностични критерии за ювенилна миеломоноцитна левкемия (ЮММЛ)

Клинични и хематологични критерии

- Персистираща моноцитоза в периферна кръв ≥1x10^9/l
- <20% бласти в периферна кръв и костен мозък
- Спленомегалия
- Липса на BCR/ABL1

Генетични изследвания (1 е достатъчно)

- Соматична мутация на PTPN11, KRAS, NRAS (FISH при възможност)
- Клинична диагноза на NF1 илиNF1 мутации (FISH при възможност)
- CBL мутации

За пациенти с генетични аномалии, независимо от клиничните и хематологични белези, са необходими следните критерии

- Монозомия 7 или други хромозомни аномалии или поне 2 от следните критерии:
- HB F повишен за възрастта
- Миелоидни или еритроидни прекурсори в ПК
- GM-CSF хиперчуствителност при изследване за колонии
- Хиперфосфорилация на STST5 (FISH при възможност)

3.4. Оценка на риска

Няма специфични прогностични системи.

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

При асимптоматични пациенти с добра прогноза и много нисък риск е необходимо само клинично проследяване - наблюдение, без включване на специфична терапия.

При симптоматични пациенти се използват следните терапевтични възможности:

- Поддържаща терапия (трансфузии, цитокини)
- Нискоинтензивна и високоинтензивна терапия
- Костно-мозъчна трансплантация.

Дозите и режимите на приложение на посочените медикаменти са идентични с тези при МДС и МПН.

5. 2.Терапевтични подходи.

5.2.1. Лечение на пациенти с ХММЛ

Алогенна стволовоклетъчна трансплантация при ХММЛ1 и ХММЛ2.

- Провежда се лечение с цел постигане на пълен отговор преди трансплантацията.

Пациенти с ХММЛ 2 (10-29% бласти в костния мозък) и < 13 x 10^9/l левкоцитен брой

- Azacytidine

Пациенти с ХММЛ 2 (10-29% бласти в костния мозък) и >13 x 10^9/l

левкоцитен брой

- Azacytidine
- Hydroxycarbamide
- Химиотерапия като при ОМЛ

Пациенти с ХММЛ 1 (5-9% бласти в костния мозък) и <13 x 10^9/l левкоцитен брой

- Наблюдение
- Erythropoetin според критериите за лечение на нисък риск МДС.

Пациенти с ХММЛ 1 (5-9% бласти в костния мозък) и >13 x 10^9/l левкоцитен брой

- Hydroxycarbamide при симптоматична ХММЛ
- Erythropoetin при анемия

5.2.2. Лечение на ювенилна миеломоноцитна левкемия (ЮММЛ)

- Алогенна стволовоклетъчна трансплантация. При релапс-втора алогенна трансплантация или донорска лимфоцитна инфузия(ДЛИ)
- Експериментално лечение с нови таргетни терапии

5.2.3. Лечение на атипична ХМЛ

- Алогенна трансплантация
- Azacitidine
- Hydroxycarbamide
- Interferon

5.2.4. Лечение на МДС/ МПН с ринг сидеробласти

Стратегии за лечение на RARS и циторедуктивна терапия при МПН

5.2.5. Лечение на МДС/МПН некласифицируем

Липсва консенсус за оптималното лечение на пациенти неподходящи за алогенна стволовоклетъчна трансплантация.

- Алогенна трансплантация
- Azacitidine

6. Оценка на терапевтичен отговор

Прилагат се критериите за оценка на отговора към лечение при МДС

Системна мастоцитоза

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Системната мастоцитоза (СМ) представлява клонална пролиферация, хиперплазия и ексцесивна акумулация на мастоцити в тъканите. Неопластичните мастоцити формират фокални и/или дифузни инфилтрати в различни вътрешни органи, включително костен мозък, слезка, черен дроб, стомашно-чревен тракт и др.. Независимо от формата на системната мастоцитоза, костномозъчно засягане се наблюдава практически при всички пациенти. Епидемиологична оценка за системната мастоцитоза (по данни на Orphanet):

- Болестност: 3.75 на 100 000 население.
- Годишна заболеваемост: 0.9 на 100 000 население.

СМ най-често се свърза със следните хематологични неопластични заболявания:

- Хипереозинофилен синдром
- Болест на Castleman
- Моноклонална гамапатия
- Hairy cell левкемия
- Нехочкинов лимфом
- Полицитемия вера
- Есенциална тромбоцитемия

2. Класификация

Кожна мастоцитоза	
Системна мастоцитоза	Индолентна системна мастоцитоза
	Тлееща системна мастоцитоза
	Системна мастоцитоза със свързана хематологична неоплазия
	Агресивна системна мастоцитоза
	Мастоклетъчна левкемия
Мастоклетъчен сарком	

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза

- Клиничен преглед
- Данни за анемия (бледост)
- Хепатомегалия
- Спленомегалия
- Лимфаденомегалия
- Уртикария
- Остеолиза и патологични фрактури (рядко)

Лабораторни изследвания

- ПКК

- ДКК
- Биохимични изслевания
- Ниво на серумна триптаза: над 20 ng/ml

Хистологични изследвания

- Хистопатологична и имунохистохимична диагноза - базира се на изследване на костно-мозъчна биопсия, биопсия на лимфен възел или засегнат орган, с възможност за имунохистохимично изследване
- Имунохистохимична диагностика с детекция на: триптаза и/или KIT (CD117) позитивни мастоцити; мастоцитна популация експресираща CD25+ и/или CD2+

Молекулярно-генетични изследвания

- за мутация KIT D816V (в костен мозък и/или периферна кръв и/или тъкан)
- молекулярно-генетично изледване за FIP1L1-PDGFRA в случаи с еозинофилия

Образни методи:

- абдоминална ехография с прицел върху слезката и черния дроб

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

Образни методи:

- КТ
- ЯМР
- Ендоскопия с биопсия на ГИТ при наличие на гастроинтестинална симптоматика

Флоуцитометрично изследване

- При мастоклетъчна левкемия

3.3. Диагностични критерии СЗО 2016

Диагностични критерии за различните варианти на системна мастоцитоза

1.	***Индолентна системна мастоцитоза (ИСМ)*** ➢ Покрива критериите за СМ ➢ Без С-симптоми* и без данни за Системната мастоцитоза със свързана хематологична неоплазия ➢ Мастоцитното натоварване е слабо и често съпътствано с кожни лезии
2.	***Тлееща системна мастоцитоза (ТСМ)*** ➢ ИСМ, но с 2 или повече В-симптома**, без С-симптоми ➢ Често кожно засягане
3.	***Системна мастоцитоза със свързана хематологична неоплазия (СМ-СХН)*** ➢ Покрива критериите за СМ ➢ Покрива критериите за друга СЗО-миелоидна неоплазия (напр. миелопролиферативни неоплазии (МПН), миелодиспластичен синдром (МДС),МДС/МНП, остра миелоидна левкемия (ОМЛ), със или без кожно засягане

4.	***Агресивна системна мастоцитоза (АСМ)*** ➢ Покрива критериите за СМ ➢ 1 или повече С-симптоми ➢ Без данни за Мастоклетъчна левкемия ➢ Различни варианти на кожно засягане
5.	***Мастоклетъчна левкемия (МЛК)*** ➢ Покрива критериите за СМ ➢ Костномозъчната биопсия показва дифузна инфитрация, често компактна, от атипични, незрели мастоцити ➢ Над 20% костномозъчна мастоцитна инфитрация ➢ Типична МЛ: мастоцитите представляват 10% или повече от периферните бели кръвни клетки ➢ Алевкемична МЛ: мастоцитите представляват под 10% от периферните бели кръвни клетки. Често без кожно засягане

****С-симптоми** (изброените трябва да са свързани със мастоцитния клетъчен инфилтрат):*
- Костномозъчна дисфункция, която се изявява от една или повече цитопении (Абсолютен неутрофилен брой < 1 x 109/L, Hb < 10 g/dL или тромбоцити < 100 x 109/L);
- Палпируема хепатомегалия с нарушена чернодробна функция, асцит и/или портална хипертензия;
- Скелетно засягане с обширни остеолитиични лезии и/или патологични фрактури;
- Палпируема спленомегалия с хиперспленизъм;
- Малабсорбция със загуба на тегло, дължащи се на мастоцитни инфилтрати в гастроинтестиналния тракт.

*****В-симптоми:***
- Костномозъчната биопсия показва >30% инфилтрация с мастоцити и/или серумно ниво на триптаза > 200 ng/ml ;
- Белези на дисплазия или миелопролиферация в не-мастоцитните линии, но недостатъчно критерии за дефинитивна диагноза на хематопоетична неоплазма с нормални или само леко абнормни нива на кръвните клетки;
- Хепатомегалия без нарушение на чернодробната функция и/или палпируема спленомегалия без хиперспленизъм и/или лимфаденопатия при образно изследване или палпация (>2 cm).

Главен (голям) критерий:
Мултифокални инфилтрати от мастоцити (над 15 мастоцити на агрегат) в костномозъчната биопсия и/или в участъци от висцералните органи

Допълнителни (малки) критерии:

1. В костномозъчна биопсия и/или в участъци от висцералните органи над 25% от мастоцитите в инфилтрата са атипични и с вретеновидна форма; или над 25% от мастоцитите в инфилтрата от костномозъчна биопсия са незрели и атипични
2. Наличие на KIT точкова мутация в кодон 816 в костномозъчната биопсия, кръв или в участъци от висцералните органи
3. Мастоцитите в костномозъчната биопсия, кръв или в участъци от висцералните органи експресират допълнително CD2 и / или CD25

4. Нивото на серумната триптаза се задържа над 20 ng/mL (в случай на свързана миелоидна неоплазия, това не е валиден диагностичен критерий за системна мастоцитоза)

Диагноза системна мастоцитоза: при изпълнение на главния и поне един допълнителен критерий ИЛИ при изпълнение на 3 допълнителни критерии.

3.3. Оценка на риска

Прогнозата зависи от подварианта на системна мастоцитоза

- **Индолентната системна мастоцитоза** (ИСМ) представлява най-голям брой от случаите на системна мастоцитоза. Еволюцията е бавна и доброкачествена. Прогнозата е като цяло благоприятна и очакваната продължителност на живота е близка до тази на общата популация.
- **Тлеещата системна мастоцитоза** (ТСМ) фигурира като самостоятелен подвариант на системната мастоцитоза от 2016 г. Прогнозата е по-малко благоприятна в сравнение с индолетната, но е по-благоприятна в сравнение с агресивната или мастоклетъчната левкемия.
- **Системна мастоцитоза**, асоциирана с хематологична неоплазма (СМ-АХН) е на второ място по честота на системната мастоцитоза. Около 89% от случаите са асоциират с миелоидна неоплазия, много малка част могат да са свързани и с лимфом, миелом и др. Средната обща преживяемост е 24 месеца, като може да варира, в зависимост от различните форми. Трансформация към остра левкемия се наблюдава в около 13% от случаите.
- **Агресивната системна мастоцитоза** (АСМ) представлява по-малко от 10% от случаите на системна мастоцитоза. Прогнозата е неблагоприятна, средната преживяемост е 2 - 4 години.
- **Мастоклетъчната левкемия** (МКЛ) е изключително рядко заболяване, по-малко от 1% от всички случаи на системна мастоцитоза. Прогнозата е изключително неблагоприятна, преживяемостта е няколко месеца.

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

- Миелодиспластичен синдром или остра миелоидна левкемия (цитопении, увеличени нива на триптаза в кръвта*);
- Първична миелофиброза или есенциална тромбоцитемия (увелечен брой тромбоцити и/или костномозъчна фиброза, спленомегалия, увеличени нива на триптаза в кръвта*);
- Хронична еозинофилна левкемия, хронична миелоидна левкемия, остра миелоидна левкемия, AML (M4 eos подтип) или неоплазми, свързани с PDGFR-пренареждания (увеличени нива на левкоцити, увеличени нива на еозинофили, увеличени нива на триптаза в кръвта*);
- Малигнен лимфом или болест на Ходжкин (лимфаденопатия, увеличена слезка или черен дроб, позитивност за CD30 **);
- Мултиплен миелом (костни фрактури или увреждане, остеопороза, увеличени нива на триптаза в кръвта*).

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Таргетна терапия

5.2. Циторедуктивна терапия

5.2.1. Първа линия на лечение

Критерии за включване:
изявата на С-симптоми при пациенти с авансирала СМ

- при авансирала СМ. За дозировката и продължителността на лечението с Interferon-alpha все още няма унифициран консенсус. Прилага се в доза 1-3 MU подкожно 3 пъти седмично, последвано от постепенно увеличаване на дозата до 3-5 MU подкожно 3-5 пъти седмично, ако се толерира.

Кортикостероиди (Prednisone):

- има данни, че добавянето на кортикостероид може да увеличи ефективността и толерантността към лечението с Interferon-alpha. Започва се успоредно с Interferon-alpha в доза 30-60 мг/дн. и последващо намаляване на дозата в рамките на 2-3 месеца. Времето до най-добър отговор в някои случаи може да отнеме повече от година.

5.2.2. Втора линия на лечение

- при нужда от бързо отстраняване на мастоцитни натрупвания или при симптоматични пациенти, които са резистентни или нетолерантни към Interferon-alpha. Обичайно се прилага в дози 0,13-0,17 мг/кг венозно(или подкожно) за 5 дни – средно за 3-4 курса.

5.2.3. Трета линия на лечение

- Алогенна стволовоклетъчна трансплантация - има се предвид при някои застрашаващи живота варианти на СМ като Мастоклетъчната левкемия и системна мастоцитоза, асоциирана с хематологична неоплазма.

5.3. Допълнително лечение – симптоматично и поддържащо

Критерии за назначаване:
Всички случаи на изявата на медиатор-свързани симптоми и/или симптоми, свързани с усложненията на заболяването.

- Антихистамини (комбинация на H1- и H2-блокери)
- H1-блокери (cetirizine, levocetirizine,loratadine, desloratadine и други)
- H2-блокери (ranitidine, famotidine)
- Инхибитори на протонната помпа
- Антилевкотриени
- Кортикостероидно лечение (при пациенти, които са резистентни на терапия с антихистамини)
- Стабилизиращи мастоцитните клетки агенти – sodium cromolyn (при пациенти, които са резистентни на терапия с антихистамини)
- Кръвопреливане (при цитопении)

- Бифосфонати (при остеопороза, костни лезии, костна болка)

Доколкото е възможно, пациентите със СМ трябва да избягват всички лекарства или ситуации, които могат да причинят дегранулация на мастоцитните клетки като нестероидни противовъзпалителни средства, опиоиди, мускулни релаксанти, съдържащи йод контрастни агенти, стрес, прекомерен студ или топлина

6. Оценка на терапевтичен отговор

6. 1. Дефиниции на терапевтичен отговор

Терапията на агресивната системна мастоцитоза се оценява по модифицирани Valent критерии, единствени за употреба в реалната клинична практика (Mayo Clinic 2010) - Оценката на отговора при Системна мастоцитоза, асоциирана с хематологична неоплазма трябва да бъде съобразен с отговора на асоциираната хематологична неоплазма. Критериите за оценка на отговора при мастоклетъчна левкемия трябва да се съобрази с критериите за отговор, използвани при остра левкемия.

Критерии за оценка на резултатите от терапията при АСМ: модифицирани Valent критерии (Mayo Clinic 2010)

Категория на отговор	**Симптоми, свързани с болестта[1]**	**Органомегалия/ Лимфаденопатия[2]**	**Органопатия, свързана с болестта[3]**	**Костномозъчна находка[4]**
	A	***B***	***C***	***D***
A+B+C+D= Пълен отговор (ПО)	Пълно обратно развитие за 3 месеца	Пълно обратно развитие[2]	Пълно обратно развитие[5]	Липса на атипични мастоцитни инфилтрати[7]
A+B+C+D= Голям отговор (ГО)	Без прогресия (минимално изискване)	Без прогресия (минимално изискване)	Пълно обратно развитие на поне 1 органопатия[3,6]	>50% намаление на мастоцитите в костния мозък (%)
A или B или C (без прогресия в другите)= Частичен отговор (ЧО)	Пълно обратно развитие за 3 месеца	Пълно обратно развитие[2]	≥2 Степен подобрение на поне 1 органопатия[6,8]	Без прогресия (минимално изискване)
Стабилно заболяване (СЗ)		Нито един от горепосочените отговори		
B или C= Прогресиращо заболяване (ПЗ)	Неприложимо[9]	>50% увеличение спрямо базовото ниво[2]	≥2 Степен влошаване спрямо базово ниво	Неприложимо

Отговорите са валидни само в случаите, когато се задържат поне 4 седмици.

Корелациите между клиничния отговор и разликата в нивата на мастоцитните медиатори** и алелното натоварване с KITD816V имат нужда от допълнително проучване; препоръчително е проспективно събиране на на пробите в началото на терапията и по време на най-добрия клиничен отговор за сравнение.

[1] За да бъдат отчетени като част от параметрите за оценка на отговора, симптомите трябва да бъдат с честа изява (изява поне веднъж месечно), тежки, при които да се налага лечение, независимо от включена профилактика(H1 и H2-рецепторни антагонисти, инхибитори на протонната помпа и/или перорален хромолин содиум), както и да са съпътствани от органомегалия/лимфаденопатия или органопатия.

[2] На изходно ниво и след лечението трябва да се направи образно изследване, което да потвърди отговор или прогресия; палпируемо заболяване или такова, което може да се оцени с образна диагностика е необходимо в началота на лечението.

[3] ≥Степен 2 асцит (не оптимално контролиран с медикаментозна терапия) ИЛИ ≥ Степен2 загуба на тегло ИЛИ ≥Степен2 остеопороза (обширни остеолитични лезии илипатологични фрактури) ИЛИ ≥Степен 2 анемия (Хемоглобин<100 g/l) ИЛИ тромбоцитопения (брой тромбоцити <75 x109/l) ИЛИ ≥Степен 2 хипербилирубинемия или хипоалбуминемия, които са свързани със заболяването от началото(Степените са спрямо NCI CTC v3.0♦).

[4] Описание на костно-мозъчните характеристики: а.мастоцитно натоварване (%)на базата на триптаза/CD117(KIT) имунохистологично оцветяване, в.цитогенетика, с. KITD816V статус.

[5] Пълно обратно развитие на всички органопатии, освен тези, за които се смята че може да са свързани с лечението.

[6] Без прогресия в други органопатии, освен тези, за които се смята че може да са свързани с лечението.

[7] Цитогенетична ремисия не се изисква;евентуално наличие на цитогенетичен отговор, които се описва така-Пълен отговор (изчезване на предишно документирани хромозомни аномалии без поява на нови такива) или Частичен отговор (поне 50% редукция в цитогенетичната аномалия).

[8] Спрямо NCI CTC v3.0.

[9] Имайки впредвид трудността при разграничението на симптомите, свързани със заболяванетоот тези, свързани с лечението.

♦ National Cancer Institute’s Common Toxicity Criteria for reporting adverse events version 3.0

Остра миелоидна левкемия

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Острите миелоидни левкемии (ОМЛ) представляват хетерогенна група от хематологични неоплазияи, характеризираща се с клонална експанзия от миелоидни бласти в костния мозък, периферната кръв и други тъкани. Тя е най-честата форма на остра левкемия при възрастни.

ОМЛ е относително рядко заболяване, съставлява 1,2% от всички видове рак. Боледуват предимно възрастни (между 30 и 65 г.), с лек превес на мъжкия пол.

2. Класификация

Според критериите на СЗО 2016 се подразделя на следните категории:

Остра миелоидна левкемия (ОМЛ) и свързани прекурсорни неоплазии
ОМЛ с рекурентни генетични нарушения
ОМЛ с t (8; 21) (q22; q22.1); RUNX1-RUNX1T1
ОМЛ с inv (16) (p13.1q22) или t(16; 16) (q22; P13.1); CBFB-MYH11
Остра промиелоцитна левкемия с PML-RARA
ОМЛ с t (9;11) (p21.3; q23.3); KMT2A-MLLT3
ОМЛ с t (6; 9) (p23; q34.1); DEK-NUP214
ОМЛ с inv (3) (q21.3q26.2) или t(3, 3) (q21.3; q26.2); GATA2, MECOM
ОМЛ (мегакариобластна) с t (1; 22) (p13,3; q13.1); RBM15-MKL1
ОМЛ с BCR-ABL1
ОМЛ с мутирал NRM1
ОМЛ с биалелна мутация на CEBPA
ОМЛ с мутирал RUNX1
ОМЛ с миелодисплазия-свързани промени
Миелоидни неоплазии, свързани с предходна терапия
Остра миелоидна левкемия, неопределена по друг начин
ОМЛ с минимална диференциация
ОМЛ без матурация
ОМЛ с матурация
Остра миеломоноцитна левкемия
Остра монобластна и моноцитна левкемия
Чиста еритроидна левкемия
Остра мегакариобластна левкемия
Остра базофилна левкемия
Остра панмиелоза и миелофиброза
Миелоиден сарком
Миелоидни пролиферации, асоциирани със синдром на Down
Преходна абнормна миелопоеза, асоциирана със синдром на Down
Миелоидна левкемия, асоциирана със синдром на Down
Бластна неоплазия от плазмоцитоидни дендритни клетки

Остри левкемии с неопределена линейна принадлежност
Остра недиференцирана левкемия
Остра левкемия със смесен фенотип и t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1
Остра левкемия със смесен фенотип и t(v;11q23.3);KMT2A-пренареждане
Остра левкемия със смесен фенотип, В/миелоидна, неопределена по друг начин
Остра левкемия със смесен фенотип, Т/миелоидна, неопределена по друг начин
Остра левкемия със смесен фенотип, неопределена по друг начин, редки типове
Остра левкемия с неопределена линейна принадлежност, неопределена по друг начин

[*]Други повтарящи се транслокации, включващи RARA трябва да се изследват: например AML с t(11;17)(q23;q12); ZBTB16-RARA; AML с t(11;17)(q13;q12); NUMA1-RARA; AML с t(5;17)(q35;q12); NPM1-RARA; или AML с STAT5B-RARA (последната има нормална хромозома 17 при стандартен цитогенетичен анализ).

[†]Други транслокации, включващи KMT2A (MLL) трябва да се изследват: например AML с t(6;11)(q27;q23.3); MLLT4-KMT2A; AML с t(11;19)(q23.3;p13.3); KMT2A-MLLT1; AML с t(11;19)(q23.3;p13.1); KMT2A-ELL; AML с t(10;11)(p12;q23.3); MLLT10-KMT2A.

[‡]Много рядка левкемия, най-вече се среща при деца.

[§]Диагнозата се приема независимо от наличието или липсата на мултилинеарна дисплазия.

*[//]Най-малко 20% (≥20%) бласти в кръвта или костния мозък **И** всеки от следващите белези: предшестващ МДС или МДС/МПН; цитогенетични аномалии, свързани с МДС (виж по-долу); мултилинеарна дисплазия; **И** отсъствие на два показателя: предишна цитотоксична терапия за друго заболяванеи и описаните повтарящи се цитогенетични абнормности. Цитогенетичните абнормности, достатъчни за поставяне на диагнозата ОМЛ с МДС-свързани промени са: комплексен кариотип (дефиниран като 3 или повече хромозомни абнормности, при отсъствие на 1 от WHO-описаните повтарящи се транслокации или инверсии, които са t(8;21), inv(16) или t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) или t(3;3); AML с BCR-ABL1); небалансирани аномалии: −7 или del(7q); −5 или del(5q); i(17q) или t(17p); −13 или del(13q); del(11q); del(12p) или t(12p); idic(X)(q13); балансирани аномалии: t(11;16)(q23.3;p13.3); t(3;21)(q26.2;q22.1); t(1;3)(p36.3;q21.2); t(2;11)(p21;q23.3); t(5;12)(q32;p13.2); t(5;7)(q32;q11.2); t(5;17)(q32;p13.2); t(5;10)(q32;q21.2); t(3;5)(q25.3;q35.1).*

[¶]Случаите се класифицират според свързаните генетични аномалии, установени при диагностиката.

[#]При подгрупите на остра еритроидна левкемия, еритроидно/миелоиден тип наличието на ≥50% еритроидни прекурсори в костния мозък и ≥20% миелобласти всред не-еритроидните клетки са премахнати; сега миелобластите се изброяват като процент от всички костно-мозъчни клетки. Категорията ОМЛ - NOS, чиста еритроидна левкемия изисква присъствието на >80% незрели еритроидни прекурсори, с ≥30%

проеритробласти.

***BCR-ABL1+ левкемия може да се представи като MPAL; лечението трябва да включи тирозин-киназни инхибитори.*

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза и физикален преглед

- Фамилна анамнеза
- Предходни онкологични заболявания и антитуморно лечение
- Съпътстващи заболявания
- Статус (ECOG/WHO)

Лабораторни изследвания

- ПКК
- ДКК
- Биохимични изследвания
- Коагулационни тестове
- Урина

Костномозъчни изследвания

- Морфологичното изследване включва изброяване на ***най-малко 200 левкоцита*** от натривката от периферна кръв и ***500 ядроносни клетки*** от костно-мозъчната натривка.
- И при двете изброявания се изисква наличие на ≥20% бласти, с изключение на ОМЛ с t(15;17), t(8;21), inv(16) или t(16;16).
- В изброяването на бластите се включват миелобласти, монобласти и мегакариобласти.
- При ОМЛ с моноцитен или миело-моноцитен вариант в броя на бластите се включват монобласти и промоноцити, но не и абнормните моноцити

Флоуцитометрично изследване

- Скриниращи цитоплазмени маркери за определяне на линейна принадлежност: cyCD3 за Т-клетъчна линия, cyCD79a за В-клетъчна линия, cyMyeloperoxidase за миелоидна линия.
- Линейно-насочени антитела (не по-малко от две за линия) за потвърждаване на диагностичната насока: миелоидно-асоциирани –CD33 и CD13.
- Маркери, асоциирани с миелоидна матурация и диференциация - CD34, CD117, HLA-DR, CD14 (за отграничаване на моноцити и бласти), CD15/CD65 (за идентифициране на гранулоцитна диференциация и оценка на хемодилуция на костномозъчните проби)
- Маркери за идентифициране на определени субтипове ОМЛ - цитоплазмена или мембранна експресия на CD41/CD61 (при мегакариобластни левкемии), CD235 (при еритролевкемии), CD36 (при еритролевкемии и моноцитии), CD56 (при CD56+ CBF-ОМЛ), CD4 (при бластни неоплазии от прекурсори на дендритни клетки).
- Критерии за оценка на линейната принадлежност с оглед дефиниране на левкемии със смесен фенотип: (а) критерии за миелоидна компонента: доказване на експресия на миелопероксидаза и маркери на моноцитна диференциация (поне два от следните белези – NSE, CD11c, CD14, CD64, lysozyme); (б) критерии за Т-клетъчна компонента: силна цитоплазмена експресия на CD3 ± мембранна експресия на CD3; (в) критерии за В-клетъчна компонента: при силна експресия на CD19 + поне един от следните Б-маркери CD10, CD79a, cCD22; при слаба експресия на CD19 +

поне два от следните маркери CD10, CD79a, cCD22

Цитогенетични и молекулярно-генетични изследвания

- За доказване на балансирани транслокации и инверсии, както и тяхните варианти, които определят категорията на СЗО 2016 „ОМЛ с повтарящи се генетични абнормности“ дори при <20% бласти.
- За доказване на балансирани транслокации и/или други небалансирани абнормности, асоциирани с миелодисплазия при ≥20% бласти, за диагностициране на “ОМЛ с миелодисплазия-свързани промени”.
- За доказване на хромозомни нарушения, асоциирани с прогнозата.
- Скриниране за генетични пренареждания, включващи PML-RARA, CBFB-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, BCR-ABL1, FLT3.

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

Имуногенетични изследвания

- HLA типизиране

Образни изследвания

- Рентгенография на гръден кош
- КТ
- ЯМР
- Ехокардиография
- електрокардиография

Вирусологични изследвания

- Хепатитни маркери за A,B,C, HIV-1 тестове

Тест за бременност

Криопрезервация на сперма и яйцеклетки

Диагностични изследвания за ангажиране на ЦНС

- Лумбална пункция

Цитогенетични и молекулярно-генетични изследвания:

- Скриниране за генетични мутации, включващи NPM1, CEBPA, RUNX1, TP53, ASXL1

Биобанкиране.

- Извършва се след подписване на информирано съгласие от пациента. Пробите трябва да включват проби, взети преди лечението, съдържащи ДНК и РНК на пациента (съхранение при −80°C) или левкемични клетки (съхранение при −196°C);

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

Интегрирана оценка на данните от клинични, морфологични, имунофенотипни и генетични изследвания.

3.3. Оценка на стадий / риск / тежест

<u>2017 ELN стратификация на риска при ОМЛ според генетичните абнормности:</u>

- Благоприятен:
- t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
- inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22); CBFB- MYH11
- Мутирал NPM1 без FLT3-ITD или с FLT3-ITDlow†(ниско алелно съотношение на FLT3-ITD/ FLT3 < 0.5)
- Изолирана биалелна мутация на CEBPA

Стандартен:

- Нормален кариотип
- t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A‡
- Цитогенетични аномалии, некласифицирани в другите групи
- Core binding factor с наличие на kit-мутация
- Мутирал NPM1 и FLT3-ITDhigh† (високо алелно съотношение на FLT3-ITD/ FLT3 ≥ 0.5)
- Отсъствие на мутации в NPM1 гена без наличие на FLT3-ITD или с FLT3-ITDlow† (ниско алелно съотношение на FLT3-ITD/ FLT3 < 0.5) и без наличие на хромозомни нарушения, определящи неблагоприятен прогностичен риск

Неблагоприятен:

- t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
- t(v;11q23.3); KMT2A пренареждане и без наличие на t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A (MLL-AF9)
- t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1
- inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EVI1)
- −5 или del(5q); −7; −17/abn(17p)
- Комплексен кариотип §, монозомален кариотип||
- Отсъствие на мутации в NPM1 гена и наличие на FLT3-ITDhigh†(високо алелно съотношение на FLT3-ITD/ FLT3 ≥ 0.5)
- Мутации в RUNX1¶
- Мутации в ASXL1¶
- Мутации в TP53#

**Прогностичното значение на този маркер е в зависимост от провежданото лечение и може да се променя при нова терапевтична комбинация.*

†Low, low allelic ratio (<0.5); high, high allelic ratio (≥0.5); полуколичествено определяне на FLT3-ITD алелното съотношение (използване на ДНК фрагментен анализ)

‡Наличието на t(9;11)(p21.3;q23.3) е с по-голяма тежест при определяне на лош риск в сравнение с редките генетични мутации.

§Три или повече хромозомни абнормности при отсъствие на 1 от следните, определени от WHO повтарящи се транслоказции или инверсии: t(8;21), inv(16) или t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) или t(3;3); AML с BCR-ABL1.

||Определяни при присъствие на 1 единична монозомия (изключая загуба на X или Y) в комбинация с най-малко 1 допълнителна монозомия или структурна хромозомна аномалия (изключая „core-binding factor“ ОМЛ).

¶Тези маркери не следва да се приемат като лош прогностичен знак, ако са съчетават с фактори, показващи добър риск.

#TP53 мутациите са свързани със значими промени при ОМЛ: комплексни прпомени в кариотипа или монозомия.

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Бластна трансформация на миелопролиферативни неоплазии, миелодиспластични синдроми

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и критерии за избор на лечение.

Диагностицирането на ОМЛ е индикация за терапия. Преди започване на подходящото лечение се преценява към коя от следните две групи пациентът принадлежи:

5.1.1. Подлежащи на интензивна терапия (включващи критерии):

- Пациенти с новодиагностицирана или рецидивирала остра левкемия,

установена съгласно критериите на класификацията на Световната Здравна Организация.

- Пациенти, подходящи за провеждане на интензивна индукционна/реиндукционна и/или консолидираща терапия:
- Задоволителна кардиологична функция, определена посредством ехокардиография, като фракцията на изтласкване на лява камера на сърцето трябва да е ≥50%.
- Задоволителна коагулационна, бъбречна и чернодробна функция, определена според референтните стойности на клиничната лаборатория преди началото на интензивната терапия.
- Активираното парциално тромбопластиново и протромбиново време трябва да бъдат ≤ 1,5 пъти над горната референтна граница на лабораторията.
- Изчисленият креатининов клирънс трябва да бъде > 50 мл/мин
- Нивата на аспартат аминотрансфераза (АСТ) и аланин аминотрансфераза (АЛТ) трябва да бъдат ≤ 3 пъти над горната референтна граница; нивата на общия билирубин трябва да бъдат ≤ 2 пъти над горната референтна граница.
- Пациенти в добро функционално състояние ECOG/WHO≤2, оценено съгласно критериите на Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group).
- Пациенти с проведен конвенционален цитогенетичен анализ и молекулярен профил, включващ изследване на BCR-ABL, RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, PML-RARA, FLT3-ITD, MLLT3-MLL, DEK-NUP214, RPN1-EVI1, NPM1, осъществен в специализирана лаборатория.
- Пациенти от женски пол в детеродна възраст и пациенти от мъжки пол следва да използват необходими предпазни средства с цел избягване на бременност в хода на провежданото цитостатично лечение.

5.1.2. Не подлежат на интензивна терапия (изключващи критерии) - При тези пациенти се прилагат стандартни схеми за лечение на заболяването и неговите усложнения:

- Пациенти в лошо функционално състояние ECOG/WHO>2, оценено съгласно критериите на Източната кооперативна онкологична група.
- Пациенти с фракция на изтласкване на лява камера на сърцето <50%, установена посредством ехокардиография.
- Наличие на органна недостатъчност: креатинин ≥ 1,5 пъти; АСТ или АЛТ ≥ 2,5 пъти над горната референтна граница на лабораторията, което не се дължи на острата миелоидна левкемия; тежка сърдечна недостатъчност – клас III или IV съгласно критериите на Нюйорската кардиологична асоциация (New York Heart Association – NYHA); тежко обструктивно или рестриктивно вентилационно заболяване.
- Наличие на тежка или неконтролирана инфекция.
- Наличие на тежки неврологични или психиатрични заболявания.
- Пациенти със съпътстващо неконтролирано онкологично заболяване, като е налице > 30% риск от прогресия на болестта в рамките на една календарна година.
- Пациенти, носители на вируса на човешкия имунен дефицит, както и болни с активна инфекция с вирусите на хепатит В, хепатит С и хепатит А.
- Пациенти с висок коморбиден индекс.
- Пациенти, които не са дали съгласие за интензивно лечение.

5.2. Линии на лечение

5.2.1. При ОМЛ, различна от остра промиелоцитна левкемия

5.2.1.1. Алгоритъм на терапевтично повечение при пациенти с новодиагностицирана или рецидивирала остра миелоидна левкемия, които подлежат на интензивна терапия



Индукционни режими

- Терапевтичен протокол “7+3” (категория 1A)
- Терапевтичен протокол “7+3” в комбинация с Midostaurin* при пациенти с FLT3-мутирала ОМЛ

Високодозови индукционни протоколи

- Терапевтичен протокол, включващ комбинация на Fludarabine и Cytarabine с или без антрациклин (категория 2B) **“Fludarabine + Cytarabine ± антрациклин”**:
- Високо-дозов Cytarabine в комбинация с антрациклини (категория 1 при пациенти под 45-годишна възраст и категория 2B при всички останали болни) **“HiDAC + антрациклин”**
- При първично рефрактерни, подходящи за интензивна терапия “**MEC - Mitoxantrone, Etoposide, Cytarabine”**

Консолидираща терапия

- Високо-дозиран цитарабин (категория 1) **“HiDAC”**

- Високо-дозиран цитарабин в комбинация с Midostaurin при пациенти с FLT3-мутирала ОМЛ **“HiDAC + Midostaurin”**
- Терапевтичен протокол със стандартно дозов цитарабин с или без антрациклини **“Стандартно дозов Cytarabine ± антрациклин”**
- Терапевтичен протокол, включващ приложение на хипометилиращи препарати - **Azacitidine** - 75 mg/m2/дневно, SC, ден 1-7, на всеки 4-6 седмици до прогресия на заболяването
- Терапевтичен протокол, включващ комбинация на Clofarabine, Cytarabine и гранулоцитен колонио-стимулиращ фактор с или без Idarubicin **“CLARA - Clofarabine, Cytarabine ± Idarubicin”**
- Алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки (родствен или съвместим неродствен донор)

5.2.1.2. Алгоритъм на терапевтично повечение при пациенти с новодиагностицирана или рецидивирала остра миелоидна левкемия, които не подлежат на интензивна терапия

- Azacitidine¶- 75 mg/m2, SC, 1-ви до7-ми ден, на всеки 4 седмици до прогресия на заболяването
- Decitabine# - 20 mg/m2, IV, 1-ви до 5-ти ден, на всеки 4 седмици до прогресия на заболяването
- Ниски дози cytarabine - Ниски дози cytarabine 20 mg на12 часа, SC, 1-ви до10-ти ден, на всеки 4 седмици до прогресия; не се препоръчва при пациенти с лош генетичен риск
- Най-добро поддържащо лечение (Best supportive care)
- Hydroxyurea при пациенти, които не толерират антилевкемичното лечение или не желаят терапия

5.2.2. Алгоритъм на терапевтично повечение при пациенти с остра промиелоцитна левкемия

5.2.2.1. Алгоритъм на терапевтично повечение при новодиагностицирани пациенти с остра промиелоцитна левкемия

Алгоритъм при остра промиелоцитна левкемия



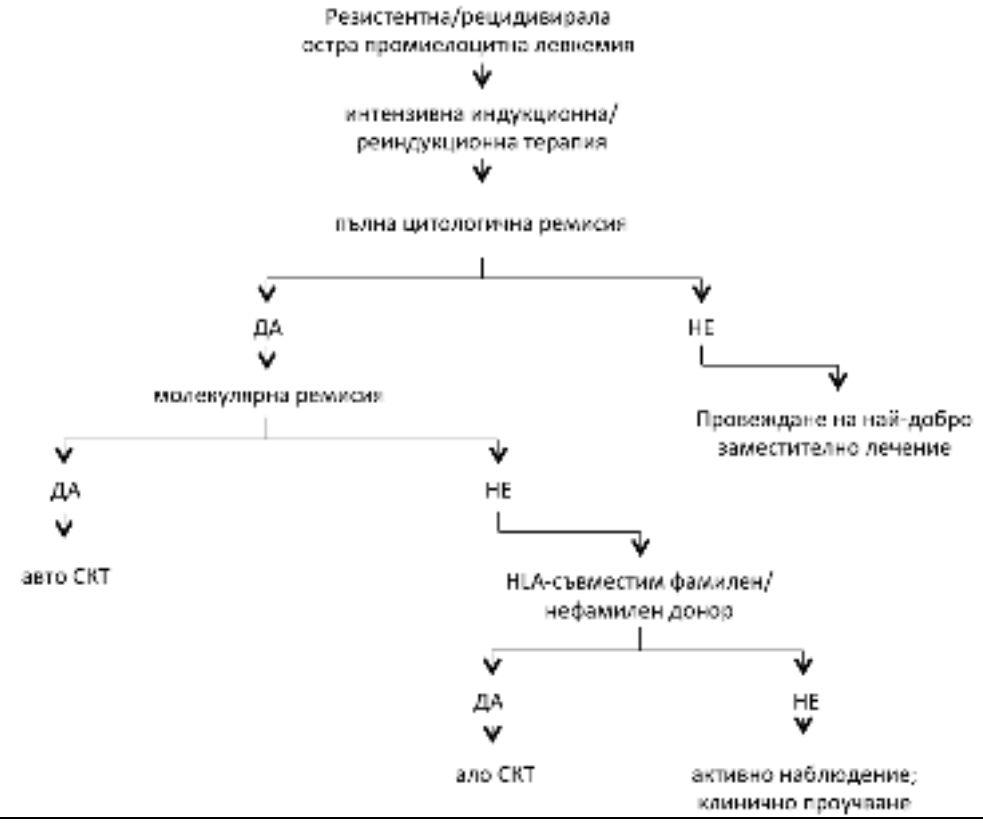
Индукционна терапия:

- all trans ретиноева киселина (ATRA)* в доза не по-малка от 45 мг/м^2/дневно, разделена на два приема през 12 часа, като лекарственият препарат се прилага до постигане на цитологична ремисия (максимален прием - 90 дни) и
- идарубицин в доза не по-малка от 12 мг/м^2/дневно в продължение на четири дни през ден (2, 4, 6, 8 ден).

Интензивна консолидираща терапия при постигната клинична ремисия включва прилагане на три курса на химиотерапия както следва:

- Първи консолидиращ курс включва прилагане на (1) all trans retinoic acid (ATRA)* в доза не по-малка от 45 mg/m^2/дневно, разделена на два приема през 12 часа в продължение на не по-малко от 15 дни и (2) Idaribicine в доза не по-малка от 5 mg/m^2/дневно в продължение на четири последователни дни.
- Втори консолидиращ курс включва прилагане на (1) all trans retinoic acid (ATRA)* в доза не по-малка от 45 mg/m^2/дневно, разделена на два приема през 12 часа в продължение на не по-малко от 15 дни и (2) Mitoxantrone в доза не по-малка от 10 mg/m^2/дневно в продължение на три последователни дни.
- Трети консолидиращ курс включва прилагане на (1) all trans retinoic acid (ATRA)* в доза не по-малка от 45 mg/m^2/дневно, разделена на два приема през 12 часа в продължение на не по-малко от 15 дни и (2) Idarubicin в доза не по-малка от 12 mg/m^2/дневно в продължение на един ден.

5.2.2.2. Интензивната индукционна/реиндукционна терапия при пациенти с резистентна или рецидивирала остра промиелоцитна левкемия



- all trans retinoic acid (ATRA)* в доза не по-малка от 45 mg/m^2/дневно, раздеделена на два приема през 12 часа, като лекарственият препарат се прилага до постигане на цитологична ремисия (максимален прием - 90 дни);
- Idarubicin в доза не по-малка от 12 mg/m^2/дневно в продължение на четири дни през ден (2, 4, 6, 8 ден)
  и/или
- Arsenic trioxide* в доза не по-малка от 0,15 мг/кг/дневно.

6. Оценка на терапевтичен отговор

6. 1. Дефиниции на терапевтичен отговор

Категория отговор	Дефиниция	Забележка
Морфологично липсваща левкемия (Morphologic leukemia-free state) (MLFS)	• Бласти в костния мозък <5%; • липса на бласти с пръчици на Auer или персистенция на на екстрамедуларна левкемия.	Намалена клетъчност в костния мозък; изброяване на най-малко 200 клетки; клетъчност най-малко 10%
Морфологична пълна ремисия (CR)	• Бласти в костния мозък <5%; • липса на бласти с пръчици на Auer; • липса на циркулиращи бласти; • липса на екстрамедуларна левкемия; • Неутрофилен брой ≥1.0 × 10^9/L; • Тромбоцити ≥100 × 10^9/L	
CR с непълно хематологично възстановяване (CRi)	• Налице са всички критерии за CR, • Неутрофилен брой <1.0 × 10^9/L; • Тромбоцити <100 × 10^9/L.	
Цитогенетична CR	• Наличие на нормален кариотип при пациенти с предшестваща хромозомна аберация	
Молекулярна CR	• Липса на експресия на молекулярен маркер при пациенти с предшестващ такъв	
Частична (парциална)	• Липсват бласти в периферната кръв;	Използва се за клинични

ремисия (PR)	• Редукция на първоначалния брой бласти най-малко с 50% до 5%-25%;	проучвания фаза 1-2
Първично рефрактерна левкемия	• Липса на CR или CRi след 2 курса на интензивно индукционно лечение (2 курса по протокол 7+3 или 1 курс 7+3 и 1 курс високо-дозов Cytarabine);	Прието е, че режимите с високи дози cytarabine са най-добрия избор при липса на отговор към първия цикъл на „7+3“; вероятността за отговор към следващ „7+3“е малка.
Рецидив след CR или CRi	• Бласти в костния мозък ≥5%; ***или*** • Поява на бласти в периферната кръв; ***или*** • поява на екстрамедуларна левкемия	

ANC, absolute neutrophil count; IDH, isocitrate dehydrogenase; MLFS, morphologic leukemia-free state; WBC, white blood cell.

**Целта на тези категории е да се унифицират резултатите от клиничните проучвания*

†Някои таргетни молекули, напр. тази инхибираща мутиралия IDH протеин може да доведе до синдром на диференциацията, протичащ с транзиторно нарастване на процента на бласти в костния мозък и абсолютно нарастване на бластите в периферната кръв.

Част 3. Лимфоидни неоплазии

Класификация на лимфоидните неоплазии съгласно СЗО, 2016

Зрели В-клетъчни неоплазии	**Код**
Хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)/Дребноклетъчен лимфоцитен лимфом	9823/3
Моноклонална В-клетъчна лимфоцитоза, ХЛЛ-тип	9823/1*
Моноклонална В-клетъчна лимфоцитоза, не-ХЛЛ-тип	9591/1*
В-клетъчна пролимфоцитна левкемия	9833/3
Спленален маргиналнозонов лимфом	9689/3
Косматоклетъчна левкемия	9940/3
Спленален В-клетъчен лимфом/левкемия, неквасифициран	9591/3
Спленален дифузен В- дребноклетъчен лимфом на червената пулпа	9591/3
Косматоклетъчна левкемия вариант	9591/3
Лимфоплазмоцитен лимфом	9671/3
Макроглобулинемия на Валденщром	9761/3
ИгМ моноклонална гамопатия с неопределено значение	9761/1*
Болести на тежките вериги	
Болести на Мю тежки вериги	9762/3
Болести на Гама тежки вериги	9762/3
Болести на Алфа тежки вериги	9762/3
Плазмоклетъчни неоплазии	
Не-ИгМ моноклонална гамопатия с неопределено значение	9765/1
Плазмоклетъчен миелом	9732/3
Солитарен плазмоцитом на костта	9731/3
Екстрамедуларен плазмоцитом	9734/3
Болести на натрупване на моноклонален имуноглобулин	
Първична амилоидоза	9769/1
Болести на натрупване на леки и тежки вериги	9769/1
Екстранодален маргиналнозонов лимфом на асоциираните с мукоза лимфоидни тъкани (МАЛТ лимфом)	9699/3
Нодален маргиналнозонов лимфом	9699/3
Нодален маргиналнозонов лимфом в детска възраст	9699/3
Фоликуларен лимфом	9690/3
Фоликуларна неоплазия in situ	9695/1*
Дуоденален тип фоликуларен лимфом	9695/3
Тестикуларен фоликуларен лимфом	9690/3
Фоликуларен лимфом в детска възраст	9690/3
В-едроклетъчен лимфом с пренареждане на IRF4	9698/3
Първичен кожен лимфом на фоликулния център	9597/3
Мантелноклетъчен лимфом	9673/3
Мантелноклетъчна неоплазия in situ	9673/1*
Дифузен В–едроклетъчен лимфом, некласифициран по друг начин	9680/3
Герминативен център В-клетъчен субтип	9680/3
Активирани В-клетки субтип	9680/3
В-едроклетъчен лимфом с богатство на Т-клетки и хистиоцити	9688/3

Първичен дифузен В-едроклетъчен лимфом на ЦНС	9680/3
Първичен кожен дифузен В-едроклетъчен лимфом, тип на краче	9680/3
EBV-позитивен дифузен В-едроклетъчен лимфом, некласифициран по друг начин	9680/3
EBV-позитивна кожнолигавична язва	9680/1*
Дифузен В–едроклетъчен лимфом, асоцииран с хронично възпаление	9680/3
Фибрин-асоцииран дифузен В–едроклетъчен лимфом	
Лимфоидна грануломатоза, степен 1, 2	9766/1
Лимфоидна грануломатоза, степен 3	9766/3*
Първичен медиастинален (тимусен) дифузен В–едроклетъчен лимфом	9679/3
Интраваскуларен В–едроклетъчен лимфом	9712/3
ALK-позитивен В–едроклетъчен лимфом	9737/3
Плазмобластен лимфом	9735/3
Първичен ... лимфом	9678
Мултицентрична болест на Кастелман	
HHV8-позитивен дифузен В–едроклетъчен лимфом	9738/3
HHV8-позитивно лимфопролиферативно заболяване	9738/1*
Лимфом на Бъркит	9687/3
Бъркитоподобен лимфом с аберация 11q	9687/3*
В-клетъчен лимфом с висока степен на малигненост	
В-клетъчен лимфом с висока степен на малигненост с MYC и BCL2 и/или BCL6 пренареждане	9680/3
В-клетъчен лимфом с висока степен на малигненост, некласифициран по друг начин	9680
В-клетъчен лимфом, неквасифициран, с междинни черти между дифузен В–едроклетъчен лимфом и класически лимфом на Ходжкин	9596/3
Зрели Т- и NK-клетъчни неоплазии	
Т-клетъчна пролимфоцитна левкемия	9834/3
Т-клетъчна едрогранулирана лимфоцитна левкемия	9831/3
Хронично лимфопролиферативно нарушение на NK-клетките	9831/3
Агресивна NK-клетъчна левкемия	9948/3
Системен EBV-позитивен Т-клетъчен лимфом в детска възраст	9724/3
Хронична активна EBV инфекция на Т- и NK-клетъчен тип, системна форма	
Hydroa vacciniforme-подобно лимфопролиферативно нарушение	9725/1*
Тежка алергия от ухапване от комари	
Т-клетъчна левкемия/лимфом при възрастни	9827/3
Екстранодален NK/Т-клетъчен лимфом, назален тип	9719/3
Асоцииран с ентеропатия Т-клетъчен лимфом	9717/3
Мономорфен епителиотропен интестинален Т-клетъчен лимфом	9717/3
Интестинален Т-клетъчен лимфом, некласифициран по друг начин	9717/3

Индолентно Т-клетъчно лимфопролиферативно заболяване на гастроинтестиналния тракт	9702/1*
Хепатоспленален Т-клетъчен лимфом	9716/3
Подобен на подкожен паникулит Т-клетъчен лимфом	9708/3
Мукозис фингоидес	9700/3
Синдром на Сезари	9701/3
Първични кожни CD30-позитивни Т-клетъчни лимфопролиферативни заболявания	
Лимфоидна папулоза	9718/1*
Първичен кожен анапластен едроклетъчен лимфом	9718/3
Първичен кожен гама делта Т-клетъчен лимфом	9726/3
Първичен кожен CD8-позитивен агресивен епидермотропен цитотоксичен Т-клетъчен лимфом	9709/3
Първичен кожен акрален CD8-позитивен Т-клетъчен лимфом	9709/3*
Първично кожно CD4-позитивно с малки/средни Т-клетки лимфопролиферативно заболяване	9709/1
Периферен Т-клетъчен лимфом, некласифициран по друг начин	9702/3
Ангиоимунобластен Т-клетъчен лимфом	9705/3
Фоликуларен Т-клетъчен лимфом	9702/3
Нодален периферен Т-клетъчен лимфом с фенотип на Т-фоликуларен хелпер	9702/3
Анапластен едроклетъчен лимфом, ALK-позитивен	9714/3
Анапластен едроклетъчен лимфом, ALK-негативен	9715/3*
Асоцииран с гръдни импланти анапластен едроклетъчен лимфом	9715/3*
Лимфоми на Ходжкин	
Нодуларен лимфом на Ходжкин с лимфоцитно преобладаване	9659/3
Класически лимфом на Ходжкин	9650/3
Класически лимфом на Ходжкин с нодуларна склероза	9663/3
Класически лимфом на Ходжкин с обилие от лимфоцити	9651/3
Класически лимфом на Ходжкин със смесен целуларитет	9652/3
Класически лимфом на Ходжкин с лимфоцитно изчерпване	9653/3
Лимфопролиферативни заболявания, асоциирани с имунодефицит	
Посттрансплантационни лимфопролиферативни заболявания /ПТЛЗ/	
Недеструктивни посттрансплантационни лимфопролиферативни заболявания	
Плазмоцитна хиперплазия ПТЛЗ	
Инфекциозна мононуклеоза ПТЛЗ	
Обилна фоликуларна хиперплазия	
Полиморфни посттрансплантационни лимфопролиферативни заболявания	9971/1
Мономорфни посттрансплантационни лимфопролиферативни заболявания	**
Класически лимфом на Ходжкин ПТЛЗ	9650/3

Други ятрогенни асоциирани с имунодефицит лимфопролиферативни заболявания	
Хистиоцитни и дендритноклетъчни неоплазии	
Хистиоцитен сарком	9755/3
Лангерхансова хистиоцитоза, некласифицирана по друг начин	9751/1
Лангерхансова хистиоцитоза, моно/полистотна	9751/1
Лангерхансова хистиоцитоза, дисеминирана	9751/3
Лангерхансов сарком	9756/3
Неопределен дендритноклетъчен тумор	9757/3
...	9757/3
Фоликуларен дендритноклетъчен сарком	9758/3
Фибробластен фоликуларноклетъчен тумор	9759/3
Дисеминиран ювенилен ксантогранулом	
Болест на Ердхайм-Честер	9749/3

Прекурсорни лимфоидни неоплазии - Остра лимфобластна левкемия/лимфом

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Острите лимфоидни (лимфобластни) левкемии (ОЛЛ) представляват клонални нарушения на хемопоетичните прогениторни клетки, при които са налице отклонения в лимфоидната клетъчна диференциация и пролиферация, в резултат на които настъпва прекомерна инфилтрация и натрупване на левкемични лимфобласти в костния мозък и/или в други органи и тъкани.

Заболеваемост и честота: 1.28/100000 в Европа със значителни възрастови вариации (0.53 между 45-54-годишна възраст, около 1.0 между 55-74 год., 1.45 между 75-99-годишна възраст).

2. Класификация

WHO ревизия 2016

В-лимфобластна левкемия[1]/ лимфом[2]

В-лимфобластна левкемия[1]/ лимфом[2], неопределена по друг начин

В-лимфобластна левкемия[1]/ лимфом[2] с рекурентни генетични аномалии:

- В-лимфобластна левкемия[1]/ лимфом[2] с t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*
- В-лимфобластна левкемия[1]/ лимфом[2] с t(v;11q23); KTM2A пренареждания
- В-лимфобластна левкемия[1]/ лимфом[2] с t(12;21)(,13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*
- В-лимфобластна левкемия[1]/ лимфом[2] с хипердиплоидия
- В-лимфобластна левкемия[1]/ лимфом[2] с хиподиплоидия
- В-лимфобластна левкемия[1]/ лимфом[2] с t(5;14)(q31;q32); *IL3-IGH*
- В-лимфобластна левкемия[1]/ лимфом[2]ct(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*
- В-лимфобластна левкемия[1]/ лимфом[2], *BCR-ABL1-подобна* (условен подтип)
- В-лимфобластна левкемия[1]/ лимфом[2]ciAMP21 (условен подтип)

Т-лимфобластна левкемия/лимфом

- Прекурсорна лимфобластна левкемия от ранни Т-клетъчни прекурсори (условен подтип)
- NK-лимфобластна левкемия/лимфом (условен подтип)

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза

Клиничен преглед

Лабораторни изследвания

- ПКК с ДКК
- Биохимия – показатели на чернодробната и бъбречнафункция, LDH, албумин
- Коагулационни тестове
- Тест за бременност при жени в детеродна възраст.

Костномозъчна аспирация/биопсия

- Имунофенотипизация :
  - Скриниращи цитоплазмени маркери за определяне на линейна принадлежност: cyCD3 за Т-клетъчна линия, cyCD79a за В-клетъчна линия, cyMyeloperoxidase за миелоидна линия.
  - Линейно-насочени антитела (не по-малко от две за линия) за потвърждаване на диагностичната насока:Т-клетъчно асоциирани - CD7 и

CD2; B-клетъчно асоциирани – CD19 и CD22.
- дефиниране на области с B-клетъчна диференциация и определен стадий на матурация - CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, TdT, cyIgM, smIgM, kappa, lambda.
- дефиниране на области с T-клетъчна диференциация и определен стадий на матурация - CD1a, CD2, smCD3, CD4, CD5, CD7, CD8, TCR alfa/beta, TCR gamma/delta.

- Конвенционална цитогенетика
- Молекулярно изследване за търсене на генетични пренареждания включващи: BCR-ABL1, ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1 при B-клетъчни и SIL-TAL1 при T-клетъчни ОЛЛ

Хромозомни аберации	**Молекулярни аберации**	**Честота (%) деца**	**възрастни**
B-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)	TCF3-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)	ETV6-RUNX1фузионен 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-*AF*4 фузионен протеин	4	5
T-клетъчен фенотип			
t(11;14)(p13p15;q11)	TCRα/δ-TtG1, zinc finger protein	4	6
t(11;14)(q24;q11)	TCRα/δ-TCL3, протоонкоген	1	1
t(7;19)(q35;p13)	TCRβ lyl1, helix-loop-helix	3	2
Случайни транслокации		28	41

Образни методи

- Рентгенография – бял дроб и сърце

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- Рентген или СТ на гръден кош, корем и малък таз
- Оценка на сърдечна функция – ЕКГ, ехокардиография
- Хистологично и имунохистохимично изследване на лимфен възел или туморен инфилтрат в случай на лимфомна изява
- Серумен тест за бременност
- Криопрезервация на сперма и яйцеклетки
- Преценка на показанията за алогенна трансплантация на стволови клетки (включително HLA типизиране)
- Хепатити A, B, C; HIV-1 тестове
- Лумбална пункция
- Биобанкиране. Извършва се след подписване на информирано съгласие от

пациента. Пробите трябва да включват проби, взети преди лечението, съдържащи ДНК и РНК на пациента (съхранение при −80°C) или левкемични клетки (съхранение при −196°C).

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

Интегрирана оценка на базата на морфология, цитогенетика и молекулярна генетика

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

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

- **Възраст**
  -благоприятен: <50 години (CR >80%, LFS>30%)
  -неблагоприятен: ≥50 години (CR <60%, LFS <20%)
- **Левкоцитен брой**
  -благоприятен: <30 x 10^9 G/L при В - ОЛЛ; <100 x 10^9 G/L при Т-ОЛЛ
  -неблагоприятен: >30 x 10^9 G/L при В - прекурсорна ОЛЛ; >100 x 10^9 G/L при Т-ОЛЛ
- **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.
- **Цитогенетични нарушения**
  -неблагоприятен: t(9;22) /BCR-ABL или t(4;11) позитивна В-прекурсорна ОЛЛ
- **Динамика на терапевтичния отговор**
  Лош отговор към кортикостероидна пре-фаза ≥1x10^9/л
  Бласти в костния мозък ≥5% на ден 8-15
  Постигане на пълна ремисия с >1курс
  Ниво на MRD след индукция**-** наличие на MRD след индукция.

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Съгласно съвременните концепции, неоплазията се определя предимно като лимфом в случаите, при които е налице туморна маса с медиастинална или с друга локализация и по-малко от 20% бласти в костния мозък, а като левкемия - при повече от 20% бласти в костния мозък, независимо от наличието на екстрамедуларно засягане.

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Диагностицирането на ОЛЛ е показание за започване на лечение

5.1.2. Критерии за избор на лечение:

Преди започване на подходящото лечение се преценява към коя от следните две групи се числи пациентът:

5.1.2.1. Подлежащи на интензивна терапия (включващи критерии):

- Пациенти с новодиагностицирана или рецидивирала остра левкемия, диагностицирана съгласно критериите на класификацията на Световната Здравна Организация.
- Възраст над 18 години.
- Пациенти, подходящи за провеждане на интензивна индукционна/реиндукционна

и/или консолидираща терапия:
- Задоволителна кардиологична функция, определена посредством ехокардиография, като фракцията на изтласкване на лява камера на сърцето трябва да е ≥50%.
- Задоволителна коагулационна, бъбречна и чернодробна функция, определена според референтните стойности на клиничната лаборатория преди началото на интензивната терапия.
- Активираното парциално тромбопластиново и протромбиново време трябва да бъдат ≤ 1,5 пъти над горната референтна граница на лабораторията.
- Изчисленият креатининов клирънс трябва да бъде > 50 мл/мин
- Нивата на аспартат аминотрансфераза (АСТ) и аланин аминотрансфераза (АЛТ) трябва да бъдат ≤ 3 пъти над горната референтна граница; нивата на общия билирубин трябва да бъдат ≤ 2 пъти над горната референтна граница.

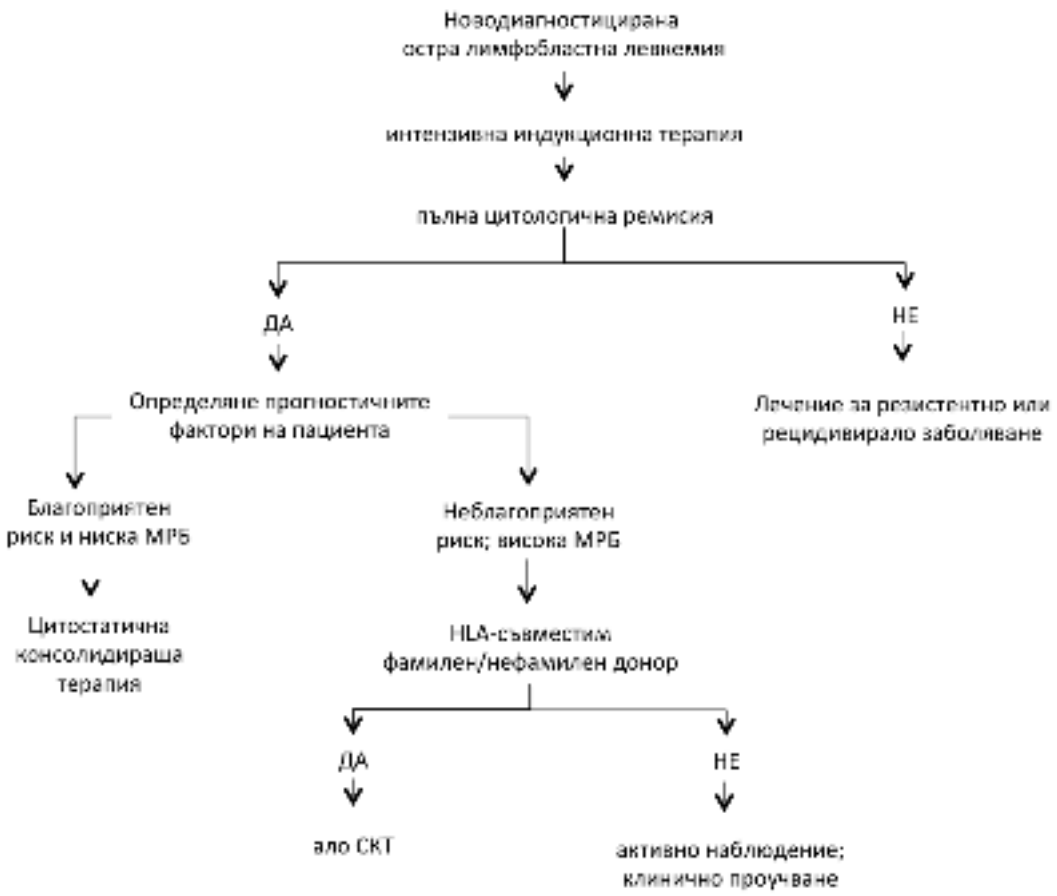
- Пациенти в добро функционално състояние ECOG/WHO≤2, оценено съгласно критериите на Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group).
- Пациенти с проведен конвенционален цитогенетичен анализ и молекулярен профил, осъществен в специализирана лаборатория.
- Пациенти от женски пол в детеродна възраст и пациенти от мъжки пол следва да използват необходими предпазни средства с цел избягване на бременност в хода на провежданото цитостатично лечение.

5.1.2.2. Не подлежат на интензивна терапия (изключващи критерии) - При тези пациенти се прилагат стандартни схеми за лечение на заболяването и неговите усложнения:
- Пациенти в лошо функционално състояние ECOG/WHO>2, оценено съгласно критериите на Източната кооперативна онкологична група.
- Пациенти с фракция на изтласкване на лява камера на сърцето <50%, установена посредством ехокардиография.
- Наличие на органна недостатъчност: креатинин ≥ 1,5 пъти; АСТ или АЛТ ≥ 2,5 пъти над горната референтна граница на лабораторията, което не се дължи на острата миелоидна левкемия; тежка сърдечна недостатъчност – клас III или IV съгласно критериите на Нюйорската кардиологична асоциация (New York Heart Association – NYHA); тежко обструктивно или рестриктивно вентилационно заболяване.
- Наличие на тежка или неконтролирана инфекция.
- Наличие на тежки неврологични или психиатрични заболявания.
- Пациенти със съпътстващо неконтролирано онкологично заболяване, като е налице > 30% риск от прогресия на болестта в рамките на една календарна година.
- Пациенти, носители на вируса на човешкия имунен дефицит, както и болни с активна инфекция с вирусите на хепатит В, хепатит С и хепатит А.
- Пациенти с висок коморбиден индекс.
- Пациенти, които не са дали съгласие за интензивно лечение.

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

А. Лечение на пациенти с новодиагностицирана ОЛЛ се извършва съобразно следния алгоритъм:



Лечението при пациенти с новодиагностицирана ОЛЛ се определя от наличието на t(9;22) /BCR-ABL и възрастта на болните. По този начин заболелите от ОЛЛ се разделят на шест подгрупи: (1) млади пациенти под 40-годишна възраст с t(9;22) /BCR-ABL; (2) възрастни пациенти 40-65 годишна възраст с t(9;22) /BCR-ABL; (3) млади пациенти под 40-годишна възраст без t(9;22) /BCR-ABL; (4) възрастни пациенти 40-65 годишна възраст без t(9;22) /BCR-ABL; (5) възрастни пациенти над 65 годишна възраст с t(9;22) /BCR-ABL; (6) възрастни пациенти под 65 годишна възраст с t(9;22) /BCR-ABL.

1. **Лечение на млади пациенти под 40-годишна възраст с t(9;22)/BCR-ABL** – прилагат се тирозин-киназни инхибитори (imatinib; dasatinib) в комбинация с различни терапевтични протоколи: BFM ALL 2000, Hyper-CVAD/Methotrexate-Cytarabine, GMALL 07/2003.
2. **Лечение на възрастни пациенти 40-65 годишна възраст с t(9;22)/BCR-ABL** – прилагат се тирозин-киназни инхибитори (imatinib; dasatinib) в комбинация с различни терапевтични протоколи: Hyper-CVAD/Methotrexate-Cytarabine, GMALL 07/2003, CALGB 8811.
3. **Лечение на млади пациенти под 40-годишна възраст без t(9;22)/BCR-ABL** – прилагат с различни терапевтични протоколи: BFM ALL 2000, Hyper-CVAD/ Methotrexate-Cytarabine, GMALL 07/2003, GRAAL 2003, PETHEMA ALL-96.
4. **Лечение на възрастни пациенти 40-65 годишна възраст без t(9;22)/BCR-ABL** – прилагат с различни терапевтични протоколи: Hyper-CVAD/Methotrexate-

Cytarabine, GMALL 07/2003, CALGB 8811.

5. **Лечение на възрастни пациенти над 65 годишна възраст с t(9;22)/BCR-ABL** – прилагат се тирозин-киназни инхибитори (imatinib; dasatinib) в комбинация с кортикостероиди и/или винкристин.
6. **Лечение на възрастни пациенти над 65 годишна възраст без t(9;22) /BCR-ABL** – прилагат се кортикостероиди и/или винкристин, Hyper-CVAD/Methotrexate-Cytarabine в редуцирани дози, CALGB 9111.

5.2.2. Втора и последващи линии на терапия

Лечение на пациенти с резистентна или рецидивирала ОЛЛ се извършва съобразно следния алгоритъм:



1. **Лечение на млади пациенти под 40-годишна възраст с t(9;22) /BCR-ABL** – прилагат се тирозин-киназни инхибитори (imatinib; dasatinib) в комбинация с различни терапевтични протоколи: BFM ALL 2000, Hyper-CVAD/Methotrexate-Cytarabine, GMALL 07/2003, Blinatomumab, Inotuzumab ozogamicin. Използва се различна комбинация от тирозин-киназен инхибитор и терапевтичен протокол от тази, използвана при лечението на новодиагностицирана ОЛЛ.
2. **Лечение на възрастни пациенти 40-65 годишна възраст с t(9;22) /BCR-ABL**

– прилагат се тирозин-киназни инхибитори (imatinib; dasatinib) в комбинация с различни терапевтични протоколи: Hyper-CVAD/Methotrexate-Cytarabine, GMALL 07/2003, CALGB 8811, Blinatomumab, Inotuzumab ozogamicin. Използва се различна комбинация от тирозин-киназен инхибитор и терапевтичен протокол от тази, използвана при новодиагностицирана ОЛЛ.

3. **Лечение на млади пациенти под 40-годишна възраст без t(9;22) /BCR-ABL** – прилагат с различни терапевтични протоколи: Blinatomumab (категория 1), Inotuzumab ozogamicin (категория 1), Nelarabine, BFM ALL 2000, Hyper-CVAD/Methotrexate-Cytarabine, GMALL 07/2003, GRAAL 2005, PETHEMA ALL-96, Clofarabine-съдържащи режими, Cytarabine-съдържащи режими. Използва се различен терапевтичен протокол от този, използван при новодиагностицирана ОЛЛ.
4. **Лечение на възрастни пациенти 40-65 годишна възраст без t(9;22) /BCR-ABL** – прилагат с различни терапевтични протоколи: Blinatomumab (категория 1),Inotuzumab ozogamicin (категория 1), Nelarabine, Hyper-CVAD/Methotrexate-Cytarabine, GMALL 07/2003, CALGB 8811, Clofarabine-съдържащи режими, Cytarabine-съдържащи режими. Използва се различен терапевтичен протокол от този, използван при новодиагностицирана ОЛЛ.
5. **Лечение на възрастни пациенти над 65 годишна възраст с t(9;22) /BCR-ABL** – прилагат се тирозин-киназни инхибитори (imatinib; dasatinib) в комбинация с кортикостероиди и/или винкристин. Използва се различна комбинация от тирозин-киназен инхибитор и терапевтичен протокол от тази, използвана при новодиагностицирана ОЛЛ.
6. **Лечение на възрастни пациенти над 65 годишна възраст без t(9;22) /BCR-ABL** – прилагат се кортикостероиди и/или винкристин, Hyper-CVAD/Methotrexate-Cytarabine в редуцирани дози, CALGB 9111. Използва се различен терапевтичен протокол от този, използван при новодиагностицирана ОЛЛ.

Алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки – виж показания.

5.2.3. 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 скъсянане на неутропенията, както и намаляване използването на антибиотици. Използването на растежния фактор трябва да бъде спрян минимум 7 дни преди извършване на контролно изследване на костния мозък, тъй като той може да доведе до грешна интерпретация на находката в костния мозък.
- Кръвни продукти:
  Използване на свободни от левкоцити продукти за трансфузии
  При възможност олъчени кръвни продукти
  Прагове за трансфузия – хемотронсфузии при Hb $\leq$ 80 g/l; тромбоцитни концентрати за болни с тромбоцити $<$ 10 x10^9/l. При прояви на кървене от гастроинтестиналния тракт или бял дроб е препоръчително тромбоцитният брой да е $>$50 x10^9/l и около 100 x10^9/l. При ЦНС хеморагии.

- Хиперлевкоцитоза, левкостаза – наблюдава се при левкоцитоза ≥ 100 x10^9/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 ≥ 100 x10^9/l и представлява колекция на метаболитни нарушения като хиперурикемия, хиперфосфатемия, хиперкалиемия и хипокалциемия и може да се стигне до бъбречна недостатъчност. Терапия – хиперхидратация, алкализиране 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 даза Ara-C (особено тези с компрометирана бъбречна функция или болни над 60 години) са с риск за церебрална токсичност. Неврологично изслезване 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 токсичост, високата доза трябва да се преустанови и да не се прилага в последствие.Белодробен токсицитет на медикамента се асоциира с риск от развитие на дифузен интерстициален пневмонит и внезапен респираторен дистрес синдром , бързо прогресиращ до белодробен оток с ренгенографски данни за кардиомегалия.

6. Оценка на терапевтичен отговор

6.1. 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 x10^9/l и тромбоцитен брой > 100 x10^9 /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 който 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 ≥ 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

7. Диспансеризация съгласно действащата наредба

Хронична лимфоцитна левкемия / Дребноклетъчен лимфоцитен лимфом

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) е лимфопролиферативна злокачествена В-клетъчна неоплазия, характеризираща се с прогресивна експанзия на ≥5.10^9/л моноклонални В-лимфоцити в кръвта, костния мозък, лимфните възли или друга лимфна тъкан. Клетките имат В-клетъчен фенотип с коекспресия на CD5 и CD23. Дребноклетъчният лимфоцитен лимфом (ДЛЛ) е нодален еквивалент на ХЛЛ.
Съгласно WHO класификация ХЛЛ и ДЛЛ се считат за едно и също заболяване.
Епидемиология: Годишната заболеваемост е 5/100000, която нараства на > 20/100000 след 70 г. Средната възраст на новодиагностицираните болни е 70 г, като около 10 % от тях са под 55 г. Съотношението мъже и жени е 2.3:1 под 50 г. и 1.1:1 при пациентите над 75 г.

2. Класификация

СЗО класификация, 4-та ревизирана версия, 2016

- Хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)
- Дребноклетъчен лимфоцитен лимфом
- Моноклонална В-клетъчна лимфоцитоза, ХЛЛ-тип

3. Диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Задължителни изследвания	Коментар
Анамнеза	Насочено търсене на В- симптоми
Физикално изследване и определяне на общото състояние	Performance status по ECOG (0-4) , насочено изследване на периферните лимфни области, вкл. Waldeyer's пръстен, черен дроб и слезка.
Пълна кръвна картина	Включваща ДКК, с натривка от периферна кръв, ретикулоцити
Клинична биохимия	Влючваща LDH, билирубин, серумни имуноглобулини, директен антиглобулинов тест
Вирусологичен статус	Анамнеза Серологични маркери за вирусен хепатит тип В и С, CMV, HIV
Имунофенотипизиране ≥четирицветна FCM на периферна кръв	Експресия на CD19 и CD23 Коекспресия на CD5 Слаба или липсваща експресия на CD20, CD79b, FMC7, sIgs, липсваща експресия на CD10. Моноклоналност на IgKappa или IgLambda, ако е възможно поради слаба повърхностна Ig експресия Експресия на CD200 е от полза за диференциална диагноза

Биопсия на лимфен възел с ICH (CD20+, CD5+, CD23+, CD10-, нисък пролиферативен индекс)	В случаи на дребноклетъчен лимфоцитен лимфом При болни с bulky лимфаденомегалия За изключване на трансформация или др. причини за лимфаденомегалията

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

Изследвания	**Коментар**
Костномозъчно изследване – аспират/биопсия	При наличие на клинични индикации
Разширен генетичен анализ	Допълнителен генетичен анализ при атипичен фенотип за отдиференциране от други видове индолетни НХЛ- t(11;14); t(11;v) за ДД с MCL към диагноза
Молекулярен анализ	IGHV мутационен статус
Ехография **CT** **PET/CT**	Корем: черен дроб, далак, лимфни възли Оценка на туморния товар / неясна симптоматика Суспектна хистологична трансформация
Теста за бременност	При жени във фертилна възраст, при които се планира провеждане на ЛТ и/или системна терапия
Фертилен статус/репродуктивен потенциал	Съхранение на биологичен материал

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

3.3.1. Хронична лимфоцитна левкемия

Съгласно International Workshop on CLL (IWCLL) 2008 г. диагнозата ХЛЛ се базира на следните критерии:

- Наличие на клонални В- лимфоцити ≥ 5000 клетки/μl в периферната кръв в продължение на най-малко 3 месеца, потвърдени флоуцитометрично.
- Левкемичните клетки от кръвна натривка са с типична цитоморфология- малки, зрели лимфоцити с тясна ивица цитоплазма и плътни ядра без видими нуклеоли, които имат частично агрегиран хроматин .
- Имунофенотип на циркулиращите лимфоидни клетки: Ко-експресия на CD5 със CD19, CD20 и CD23 и ниски нива на sIg, CD79b, CD20 и CD22.

3.3.2. Дребноклетъчен лимфоцитен лимфом

Диагнозата ДЛЛ изисква наличие на лимфаденопатия и/или спленомегалия при клонални В- лимфоцити в периферната кръв < 5000 клетки/μl.

3.3.3. Моноклонална Б-клетъчна лимфоцитоза с ХЛЛ фенотип

Идентифицирането на клонална В-клетъчна популация с фенотип на ХЛЛ в периферната кръв < 5000 клетки/μl, при липса на лимфаденопатия, органомегалия, цитопения и клинични симптоми, се дефинира като моноклонална В-клетъчна лимфоцитоза (МБЛ).

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

3.4.1. Стадиращи системи:

- Системи на Binet и Rai за стадиране на ХЛЛ
- Стадираща система на Ann Arbour (при дребноклетъчен лимфоцитен лимфом)

Стадий	Рискова група	Характеристики	Средна преживяемост, год.
Стадий по Binet			
A	Нисък	Hb ≥ 100 g/L или брой тромбоцити ≥ 100 x 10^9/L < 3 лимфни области*	> 10
B	Среден	Hb ≥ 100 g/L или брой тромбоцити ≥ 100 x 10^9/L ≥ 3 лимфни области	> 8
C	Висок	Hb < 100 g/L или брой тромбоцити < 100 x 10^9/L	6,5
Стадий по Rai			
0	Нисък	Само лимфоцитоза	> 10
I	Среден	Лимфоцитоза и лимфаденопатия	> 8
II	Среден	Лимфоцитоза и хепатомегалия или спленомегалия с/без лимфаденопатия	> 8
III/IV	Висок	Hb < 110 g/L или брой тромбоцити < 100 x 10^9/L	6.5

3.4.2. Прогностични фактори и стратификация на риска:

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	Нодуларна, интерстициална	дифузна
„Doubling time" лимфоцитите	> 12 месеца	< 12 месеца

Серумни маркери - ЛДХ, β-2 MG, серумна тимидин киназа, разтворим CD23	нормални	повишени
CD38 експресия	< 30%	> 30%
ZAP 70	< 20%	≥ 20 %
IGVH мутационен статус	> 2% мутация (мутирал)	≤ 2% мутация (мутирал)
Генетични аномалии	Del 13q (самостоятелна)	del (11q), del(17p)/мутация на p53, комплексен кариотип

≥ 3 несвързани хромозомни аномалии в повече от една клетка в кариотипа дефинират комплексен кариотип
Стандартен риск – нормален FISH, +12

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Други В-клетъчни дребноклетъчни неоплазии

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

Индикации за започване на лечение :

Лечението на ХЛЛ се препоръчва само на пациенти с активно заболяване (дефинирано по-долу). При безсимптомно заболяване в ранен стадий се използва стратегията "наблюдавай и чакай" до възникване на данни за прогресия на заболяването.

- Пациенти с ХЛЛ нисък риск Rai 0 или интермидиерен риск Rai I-II / ДЛЛ при:
  - наличие на В- симптоми;
  - данни за прогресивна костно-мозъчна недостатъчност, проявена чрез развитието или влошаването на анемия и/или тромбоцитопения;
  - АИХА и/или ИТР, неповлияващи се от конвенционална терапия;
  - масивна (>6 cm под ребрена дъга) или прогресивна спленомегалия;
  - Bulky (> 10см най-дългия диаметър) или прогресираща лимфаденомегалия;
  - прогресивна лимфоцитоза с повишаване > 50% за 2 мес. или лимфоцитен „doubling time" < 6 мес., при изходно ниво на лимфоцитите > 30 000/μl , и след изключване на друга причина за лимфоцитозата.
- Пациенти с висок риск Rai III-IV
- Едроклетъчна трансформация

Изборът на подходяща терапия при пациентите с ХЛЛ и активно заболяване се основава на:

- стадий на заболяването;
- оценката на физическото състояние на пациента – ECOG PS;
- тежестта на съпътстващите заболявания, оценени с помощта на CIRS (Cumulative Illness Rating Scale score);
- наличието на негативни прогностични фактори del(17p)/мутация TP53;
- бъбречната функция;
- в по-малка степен на възрастта.

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

Пациенти в добро общо състояние (физически активни, без значима коморбидност, нормална бъбречна функция) без del(17P)/TP53 мутация

Златен стандарт за лечение на пациенти „в добра форма“ остава имунохимиотерапия по протокол FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab)(I,A).

- FCR (Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab) (I,A) – Fludarabine 25 mg/m^2 i.v. Д1-Д3, Cyclophosphamide 250 mg/m^2 i.v. Д1-Д3 , Rituximab 375 mg/m ^{2}i.v. Д1 на 1-ви цикъл, последваща ескалация на дозата 500 mg/m^2 i.v. Д1; 28-дневен цикъл; 6 цикъла
- BR (Bendamustine, rituximab) ≥ 65 г. (I,B) – Bendamustine 70-90 mg/m^2 i.v. Д1-Д2, Rituximab 375 mg/m^2 i.v. Д1 на 1-ви цикъл, с последваща ескалация на дозата 500 mg/m^2 i.v. Д1; 28-дневен цикъл; 6 цикъла
- Ibrutinib – 420 mg/дн. до прогресия или неприемлива токсичност

Възрастни пациенти със значими съпътстващи заболявания без del(17p)/TP53 мутация

- Chlorambucil +Rituximab (I,A) - Rituximab 375 mg/m^2 i.v. Д1 на 1-ви цикъл, с последваща ескалация на дозата 500 mg/m ^{2}i.v.+ Chlorambucil 10 mg/m^2 p.o.Д1-Д7; 28-дневен цикъл ; 6 цикъла
- Chlorambucil +Ofatumumab* (I,A)- Цикъл 1: Ofatumumab* 300 mg i.v. Д1, 1000 mg i.v. Д8 + Chlorambucil 10 mg/m2 p.o.Д1-Д7 ; Цикъл 2 и последващите: Ofatumumab* 300 mg i.v. Д1, 1000 mg i.v. Д8 + Chlorambucil 10 mg/m2 p.o.Д1-Д7 28-дневен цикъл ; 3-12 цикъла
- Chlorambucil +Obinutuzumab (I,A) – Цикъл 1: Д1 Obinutuzumab 100 mg i.v. + Chlorambucil 0.5 mg/kg p.o.; Д2 Obinutuzumab 900 mg i.v. ; Д8 Obinutuzumab 1000 mg i.v.; Д15 Obinutuzumab 1000 mg i.v. + Chlorambucil 0.5 mg/kg пер ос; Цикъл 2-6: Д1 Obinutuzumab 1000 mg i.v. + Chlorambucil 0.5 mg/kg пер ос; Д15 Chlorambucil 0.5 mg/kg p.o.; 28- дневен цикъл ; 6 цикъла
- Ibrutinib – 420 mg/дн. p.o.до прогресия или неприемлива токсичност
- Rituximab – Rituximab 375 mg/m^2 i.v. ежеседмично; 8 дози
- Chlorambucil 40 mg/m^2 p.o.Д1 ; 0.3 mg/kg Д1-Д5 p.o.; 0.1 mg/kg/дн. p.o.; 28-дневен цикъл до прогресия
- Адаптиран BR (bendamustine, rituximab)
- HDMP + Rituximab – HDMP 1g/m ^{2}i.v. Д1-Д3 , Rituximab 375 mg/m^2 i.v. ежеседмично ; 28-дневен цикъл ; 3 цикъла.

Пациенти с del(17p)/TP53 мутация

- Ibrutinib (V,A)– 420 mg/дн. p.o.до прогресия или неприемлива токсичност
- Idelalisib* + Rituximab (при противопоказания за приложение на BCL-2 инхибитор) (V,A) -Rituximab 375 mg/m^2 i.v. ежеседмично , общо 8 дози , Idelalisib 2x 150 mg дн. p.o.; до прогресия или неприемлива токсичност
- Venetoclax (при противопоказания за приложение на BCR инхибитор) (V,A)- 400 mg/ дн. пер ос, която се достига в рамките на 5 седмици с ежеседмично увеличаване на дозата започващо от 20 mg / дн. до прогресия или неприемлива токсичност
- Обсъждане на АлоХСКТ при ремисия (3B)
- HDMP + Rituximab - HDMP 1g/m^2 i.v. Д1-Д3 , Rituximab 375 mg/m^2 i.v. ежеседмично; 28-дневен цикъл; 3 цикъла

Пациенти в увредено общо състояние, независимо от мутационния статус

- Най-добри поддържащи грижи

5.2.2. Втора и последваща линия на лечение

Алгоритъм за избор на лечение при рецидив на заболяването < 24 месеца от началото на лечението или рефрактерност при пациенти с del(17p)/TP53:

- Ibrutinib (III, B) – 420 mg/дн. p.o.до прогресия или неприемлива токсичност
- Idelalisib* + R (III, B) (при противопоказания за приложение на BCR инхибитор) - Rituximab 375 mg/m^2 i.v. ежеседмично , общо 8 дози , Idelalisib* 2x 150 mg дн. p.o.; до прогресия или неприемлива токсичност
- Venetoclax (при противопоказания или неуспех с BCR инхибитор) (3 B)- 400 mg / дн. пер ос, която се достига в рамките на 5 седмици с ежеседмично увеличаване на дозата, започваща от 20 mg / дн.; лечението продължава до прогресия или неприемлива токсичност;
- HDMP + rituximab - HDMP 1g/m^2 i.v. Д1-Д3 , Rituximab 375 mg/m^2 i.v. ежеседмично ; 28-дневен цикъл ; 3 цикъла
- Обсъждане на АлоХСКТ при постигане на втора ремисия след втора линия инхибитор (V, B)

Алгоритъм за избор на лечение при рецидив на заболяването < 24 месеца от началото на лечението или рефрактерност при пациенти без del(17p)/TP53 в добро общо състояние:

- Клинично проучване
- Ibrutinib (III, B) – 420 mg/дн. p.o.до прогресия или неприемлива токсичност
- Idelalisib* + R (III, B) (при противопоказания за приложение на BCR инхибитор) - Rituximab 375 mg/m^2 i.v. ежеседмично , общо 8 дози , Idelalisib* 2x 150 mg дн. p.o.; до прогресия или неприемлива токсичност
- Venetoclax* (при неуспех с ИХТ и BCR инхибитор) (III, B) – 400 mg/дн. пер ос, която се достига в рамките на 5 седмици с ежеседмично увеличаване на дозата, започваща от 20 mg / дн.; лечението продължава до прогресия или неприемлива токсичност
- Имунохимиотерапия- FCR, BR, HDMP + rituximab (III, B)
- Комбинацията [Ibrutinib + BR]* – Цикъл 1: Bendamustine 70 mg/m^2 i.v. Д2-Д3, Rituximab 375 mg/m^2 i.v. Д1;Цикъл 2-6: Bendamustine 70 mg/m^2 i.v. Д1-Д2, Rituximab 500 mg/m^2 i.v. Д1; 28-дневен цикъл ; 6 цикъла ; Ibrutinib 420 mg/ дн. до прогресия или токсичност
- Ofatumumab* (3 B)- Цикъл 1 Д1 300 mg i.v. , Д8 1000 mg i.v. , последващите цикли 1000 mg i.v. Д1 ; 56-дневен цикъл до 2 години

Алгоритъм за избор на лечение при рецидив на заболяването < 24 месеца от началото на лечението или рефрактерност при пациенти без del(17p)/TP53 със значими съпътстващи заболявания :

- Клинично проучване
- Ibrutinib (III, B) – 420 mg/дн. до прогресия или неприемлива токсичност
- Idelalisib* + R (III, B) (при противопоказания за приложение на BCR инхибитор) - Rituximab 375 mg/m^2 i.v. ежеседмично , общо 8 дози , Idelalisib 2x 150 mg дн. p.o.; до прогресия или неприемлива токсичност
- Venetoclax (при неуспех с ИХТ и BCR инхибитор) (III, B) – 400 mg / дн., която се достига в рамките на 5 седмици с ежеседмично увеличаване на дозата, започващо от 20 mg / дн.; лечението продължава до прогресия

или неприемлива токсичност
- Имунохимиотерапия – дозово адаптиран FCR/ BR, HDMP + rituximab (III, B)
- Ibrutinib + BR- Цикъл 1: Bendamustine 70 mg/m^2 i.v. Д2-Д3, Rituximab 375 mg/m^2 i.v. Д1;Цикъл 2-6: Bendamustine 70 mg/m^2 i.v. Д1-Д2, Rituximab 500 mg/m^2 i.v. Д1; 28-дневен цикъл ; 6 цикъла ; Ibrutinib 420 mg/ дн. до прогресия или токсичност
- Ofatumumab* - Цикъл 1 Д1 300 mg i.v. , Д8 1000 mg i.v. , последващите цикли 1000 mg i.v. Д1 ; 56-дневен цикъл до 2 години

Алгоритъм за избор на лечение при рецидив ≥ 24 месеца от началото на лечението и del(17p)/TP53 мутация:
- Поведението е както при ранен рецидив

Алгоритъм за избор на лечение при рецидив ≥ 24 месеца от началото на лечението без del(17p)/TP53 мутация при пациенти в добро общо състояние :
- може да се приложи , използваният като първа линия ИХТ-режим (III, B)

! При неуспех от лечението с BCR инхибитор, се препоръчва по възможност преминаване към BCL2 инхибитор.

5.2.5. Допълнително лечение на заболяването (където е приложимо)

Локорегионална лъчетерапия:
- Новодиагностицирани болни с ДЛЛ / локализиран стадий и наличие на индикации - локорегионална лъчетерапия 24-30 Gy (I A)
- 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:
- Симптомна, масивна спленомегалия
- Рефрактерни цитопении резултат на хиперспленизъм или автоимунни цитопении.

Автоложна стволовоклетъчна трансплнтация – не се прилага (I, A).

Алогенна стволовоклетъчна трансплантация – може да бъде обсъдена при пациенти постигнали ремисия с киназен инхибитор или BCL2 инхибитор след ранен рецидив и/или del(17p)/TP53. (III, B). Алтернатива на трансплантацията е продължителното лечение с инхибитор

5.2.6. Допълнително лечение на НЛР от терапията, ако е необходимо

Възпалителни усложнения	Антибиотично лечение Определяне на IgG и при ниво < 5.0g/l се прилага IVIG до достигане и поддържане на ниво IgG около 5.0g/d
Антивирусна профилактика	При прилагане на пуринови аналози ·Acyclovir ·PCP(sulfamethoxazole/trimethoprim) ·CMV-мониториране- valganciclovir

Автоимунни цитопении	Кортикостероиди, спленектомия, rituximab, cyclosporine A, IVIG
Ваксини	·Годишна Influenza vaccine ·На всеки 5 години – pneumococcal vaccine
Хемотрансфузии	Според приетите стандарти

6. Оценка на терапевтичен отговор

Оценката на терапевтичния отговор включва физикален преглед и лабораторни изследвания на периферна кръв ежемесечно. Костномозъчна биопсия е нужна само при пациенти с постигната пълна хематологична ремисия. Рентгенография на гръден кош и ехография на коремни органи или СТ са необходими само, ако е имало отклонения преди началото на терапията.

Показател	**Пълна ремисия***	**Частична ремисия**	**Прогресивна болест**	**Стабилно заболяване**
Критерии група А				
Лимфаденопатия	Нито един > 1.5 cm	> 50% намаление	> 50% увеличени	Промяна от -49% до +49%
Черен дроб/слезка	Нормални размери	> 50% намаление	> 50% увеличени	Промяна от -49% до +49%
B-симптоми	Липсват	Поне един	Поне един	Поне един
Неутрофили	> 1.5 x 10^9 /l	> 1.5 x 10^9 /l или > 50% покачване от изходните		
Циркулиращи B-клетки	Липсват	Намаление ≥ 50% спрямо изходния брой	Завишаване ≥ 50% спрямо изходния брой	Промяна от -49% до +49%
Критерии група В				
Тромбоцити	> 100 x 10^9 /l	> 100 x 10^9 /l или > 50% покачване от изходните	Намаление ≥ 50% на изходното ниво, определено от ХЛЛ	Промяна от -49% до +49%
Хемоглобин	> > 110 g/l без трансфузии и еритропоетин	> 110 g/l или > 50% покачване от изходните	Намаление >20 g/L от изходното ниво, определено от ХЛЛ	Повишение ≤110 g/L или <50% спрямо изходно ниво, или намаление <20 g/L
Костномозъчен статус	Нормоцелуларен	≥ 30% лимфоцити или наличие	Завишаване на лимфоцитите	Без промяна

	< 30% лимфоцити Без В-кл. нодули При хипоцелуларен к. м. - CRi	на В-лимфоидни нодули или не е изследван	>30% над нормата	

Забележка: Времеви критерий за пълна ремисия - най-малко 2 месеца. CR – пълна ремисия, когато са изпълнени всички критерии; PR – частична ремисия, при която е изпълнен поне по един клитерий от група А и В; PD – прегресиращо заболяване, при което е изпълнен поне по един критерий от група А и В; SD – стабилно заболяване, при което са изпълнени всички критерии.

7. Диспансеризация съгласно действащата наредба

Асимптомните пациенти, без индикации за лечение или постигнали пълен или частичен терапевтичен отговор проследяването се извършва на всеки 3-6 месеца с физикален статус и изследване на периферна кръв. Следи се целенасочено за възможна поява на автоимунна цитопения (автоимунна хемолитична анемия или автоимунна тромбоцитопения) или трансформация в синдром на Richter. (V, D).

Дифузен В-едроклетъчен лимфом

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Дифузните В–едроклетъчни лимфоми (DLBCLs) са хетерогенна група агресивни лимфоми, морфологично състоящи се от големи трансформирали В – клетки. Имат дифузен модел на растеж. Могат да бъдат диагностицирани de novo, както и да са в резултат на трансформация на индолентни лимфоми или на такива с ниска степен на малигненост. Заболеваемост и честота: 5-6/100 000 население с отчетливо нарастваща заболеваемост до 15 - 25/100 000 с напредване на възрастта; представляват 25-30% от всички зрели В – клетъчни лимфоми при възрастните.

2. Класификация

СЗО класификация, 4-та ревизирана версия, 2016
Хетерогенна група нозологични категории

3. Дифузен В–едроклетъчен лимфом, некласифициран по друг начин
4. Герминативен център В-клетъчен субтип
5. Активирани В-клетки субтип
6. В-едроклетъчен лимфом с богатство на Т-клетки и хистиоцити
7. Първичен дифузен В-едроклетъчен лимфом на ЦНС
8. Първичен кожен дифузен В-едроклетъчен лимфом, тип на краче
9. EBV-позитивен дифузен В-едроклетъчен лимфом, некласифициран по друг начин
10. EBV-позитивна кожнолигавична язва
11. Дифузен В–едроклетъчен лимфом, асоцииран с хронично възпаление
12. Фибрин-асоцииран дифузен В–едроклетъчен лимфом
13. Лимфоидна грануломатоза, степен 3
14. Първичен медиастинален (тимусен) дифузен В–едроклетъчен лимфом
15. Интраваскуларен В–едроклетъчен лимфом
16. ALK-позитивен В–едроклетъчен лимфом

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза с насоченост за В симптоми

Клиничен преглед

- Performance status
- Насочено изследване на периферните лимфни области, вкл. Waldeyer's пръстен, черен дроб и далак
- Възможна е екстранодална локализация (40%) в меки тъкани, храносмилателен тракт, мускули, кости, кожа.

Хистопатологична и имунохистохимична диагноза

- Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган/тъкан с имунохистохимия. Ако биопсичния материал е недостатъчен е необходимо провеждането на ребиопсия.
- Имунофенотипизация за диагностика на GC срещу non – GC произход. IHC панел: CD20, CD3, CD5, CD10, CD45, BCL2, BCL6, Ki67, IRF4/MUM1.

- Адекватна костномозъчна биопсия (>1.6 см). Костномозъчната биопсия може да не е необходима при негативен PET/CT, освен в случаите на дефиниране на други В – клетъчни лимфоми.

Хематологични и биохимични основни изследвания

- ПКК, ДКК.
- Показатели на чернодробната и бъбречна функции.
- LDH и β2-микроглобулин.
- HIV, Anti-HCV, HBV (възможност за реактивация след химио/имунотерапия).
- Тест за бременност при жени в детеродна възраст.
- Изчисляване на IPI.

Образни методи

- PET/CT или CT на шия, корем и малък таз с контраст.
- ЕхоКГ.

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- Флоуцитометричен панел: kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20 от костномозъчен аспират при определени обстоятелства.
- Имунохистохимичен панел за установяване на лимфомните субтипове: Cyclin D1, kappa/lambda, CD30, CD138, EBER – ISH, ALK, HHV8, SOX11.
- Цитогенетично изследване или FISH: MYC, BCL2, BCL6 пренареждания.
- MRI
- Лумбална пункция при ангажиране на параназални синуси, тестиси, епидурално пространство, HIV лимфоми, при ангажиране на >2 екстранодални органи и в случаите, при които са налице 4 до 6 показатели от Прогностичния модел за оценка на риска от ЦНС ангажиране.
- Плеврална пункция, коремна пункция, перикардиоцентеза по показания

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган с имунохистохимия.

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

3.4.1. Система за стадиране:

5. Прилага се Ann Arbor стадийната система (Lugano одификация)– виж **Приложение №2.**

3.4.2. Прогностични системи и стратификация на риска

- съгласно международната прогностична скоринг система, виж **Приложение №3.**

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Други агресивни В – клетъчни лимфоми.

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

- Диагностициране на ДВЕЛ е основание за обсъждане на лечение.
- Стратегиите за лечение е необходимо да бъдат стратифицирани според

възрастта, IPI и/или aaIPI.
- Необходима е профилактика на тумор лизис синдром.
- Редукцията на дозата на химиотерапевтиците поради очаквана хематологична токсичност трябва да се избягва.
- При фебрилна неутропения (FN) се прилагат профилактично растежни фактори. Те се прилагат при всички пациенти в напреднала възраст и без прояви на FN.

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

5.2.1.1. Млади пациенти под 65г. с нисък риск (aaIPI = 0) без Bulky формация:

- Текущ стандарт е 6 цикъла комбинирана имунохимиотерапия R-CHOP. Инициалната радиотерапия е без доказана полза.

5.2.1.2. Млади пациенти с нисък интермедиерен риск (aaIPI = 1) или IPI нисък риск (aaIPI = 0) с Bulky формация:

- R-CHOP на 14 или 21 дни 6 до 8 курса, с последваща лъчетерапия при остатъчна активност.
- При необходимост от интезификазия се препоръчва приложението на имунохимиотерапия по схема R-ACVB*P на 21 дни или R-DA-EPOCH на 14 или 21 дни 6 до 8 курса, с последваща лъчетерапия при остатъчна активност.

5.2.1.3.Млади пациенти с висок интермедиерен и висок риск (aaIPI ≥ 2)

- Препоръчват се 6 до 8 цикъла имунохимиотерапия R-CHOP на 14 или 21 дни.

5.2.1.4. Пациенти на възраст между 60 и 80 години.

- Настоящият стандарт е 6 до 8 цикъла R-CHOP на 21 дни. При пациенти с локализирано заболяване инициалната радиотерапия е без доказана полза.

5.2.1.5. Пациенти на възраст > 80 години.

- Изборът на лечение е изисква внимателна гериатрична оценка.
- Комбинацията на Rituximab с редуцирана химиотерапия, като R-miniCHOP може да доведе до пълна ремисия при здрави пациенти на възраст над 80 години.
- Заместването на Doxorubicin с Etoposide се поръчва при пациенти със сърдечна дисфункция.
- R-CVP.
- R-GCVP.
- Палиативни грижи.

- **Пациенти с левокамерна дисфункция: За първа линия на терапия се препоръчват химиотерапевтични режими**

- За първа линия на терапия се препоръчват имунохимиотерапевтични режими R-CEPP*, R-CDOP, R-GCVP, R-CVP.

5.2.2. Втора линия на лечение

5.2.2.1. Пациенти подходящи за АСКТ без органна дисфункция и възраст <

65-70 години.

- Спасяващи химиотерапевтични режими с +/- Rituximab последвани от АСКТ. Препоръчваните режими са DHAP, ICE, ESHAP, GDP, MINE, GemOx*, VIHA. Лъчетерапия се препоръчва в някои случаи с ограничен напреднал стадий на заболяването.
- Алогенната трансплантация би трябвало да се има предвид при пациенти с рефрактерно заболяване, ранен рецидив или рецидив след АСКТ.

5.2.2.2. Пациенти неподходящи за високодозова химиотерапия и АСКТ.

- Подлежат на химиотерапевтични режими с +/- Rituximab. Препоръчваните режими са CEPP*, CEOP, DA-EPOCH, GDP, GemOx*, GemVin, монотерапия с Pixantrone 50 mg/m^2 D1; D8; D15, монотерапия с Rituximab.
- Включване в клинични проучвания.

5.2.3. Допълнително лечение на заболяването

5.2.3.1. Лечение при ЦНС ангажиране :

- При паренхимни лезии: 3 г/м2 Methotrexate, като системно приложение на D15 от 21 дневен R-CHOP и G-CSF.
- Лептоменингеално засягане: Интратекални апликации с Methotrexate/ Cytarabine и/или системено приложение на Methotrexate в доза 3-3.5 g/m^2.

5.2.3.2. ЦНС профилактика при пациенти, при които са налице 4 до 6 показатели от прогностичния модел за оценка на риска от ЦНС ангажиране

- Metotrexat, 3 g/m^2 като системно приложение на D15 от 21 дневен R-CHOP и G-CSF.

6. Оценка на терапевтичен отговор

6.1. Дефиниции за терапевтичен отговор – Приложение 4

6.2. Провеждане на оценка

- PET/CT е препоръчителния стандарт за оценка на отговора към лечение на DLBCLs. Базира се на визуална оценка по критериите на Deauville – 5 точкова скала.
- Оценка по Deauville (Lugano 2014), виж **Приложение №4.**

7. Диспансеризация съгласно действащата наредба

1. Анамнеза и физикално изследване на всеки 3 месеца в рамките на 1 година. След това на всеки 6 месеца за 2 години с последващо изследване веднъж годишно и с насочено внимание за втора неоплазия или други дългосрочни последствия от химиотерапията.
2. Кръвна картина и LDH на всеки 3, 6, 12 и 24 месеца. След това при необходимост.
3. CT на 6, 12 и 24 месеца. При високорискови пациенти се налагат по – чести проверки.
4. Други изследвания – по показания.

Лимфом на Бъркит

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Високоагресивни В-клетъчни лимфоми, съставени от средни по размер клетки от герминативния център с дифузен модел на растеж, вид на „звездно небе" и характеризиращи се с транслокация и дерегулация на c-myc гена на хромозома 8. Поради изключително високата си пролиферативна активност (Ki-67>95%) имат склонност да засягат ЦНС и костния мозък и в ограничен брой случаи левкемизират с цитологична морфология "ALL-L3".
Около 1-2% от всички НХЛ при възрастни. Заболеваемост под 1 на 100 000 население. При спорадичната форма има нарастване на заболеваемостта след четвъртата декада и 60% от не-педиатричните болни са над 40 г, а 30% са над 60 г. възраст.

2. Класификация

СЗО класификация, 4-та ревизирана версия, 2016
Класифицира се в категорията Зрялоклетъчни Б-клетъчни лимфоидни неоплазии
Подтипове:

- Ендемичен
- Спорадичен
- Асоцииран с имунен дефицит

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза – с насоченост за В симптоми
Клиничен преглед с:

- Performance status
- Насочено изследване на периферните лимфни области, вкл. пръстен на Валдайер, черен дроб и далак

Хематологични и биохимични основни изследвания

- ПКК, ДКК
- Биохимичен анализ – показатели на бъбречната и чернодробна функция
- LDH, пикочна киселина, β2- микроглобулин
- HIV, HVC, HVB (последните 2 поради възможност за реактивация след химио/имунотерапия)

Цитоморфологична и имунологична диагноза

- Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган с имунохистохимия
- Тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) не се използва за диагноза!
- Парафинов панел: CD 45, CD20, CD10, CD3, bcl6, bcl2, TdT, Ki-67
- Изследване на костния мозък
- 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.
- Лумбална пункция

Вирусологични изследвания

- HIV
- Количествено изследване на EBV (RT-PCR) – около 30% от болните със спорадична и имунодефицитна форми са със съпътстваща EBV-

инфекция

Образни методи

- CT на шия, гръден кош, корем и малък таз

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

- MRI - ЦНС
- PET/CT,
- Ендоскопски изследвания - ФГС, ФКС
- Флоуцитометрия: sIg+, CD10+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, Ki67+, TdT-, CD81+, CD34- (ако е необходимо pri lewkemi`na izqwa)
- Молекулярно генетичен анализ (при необходимост)
- Рентгенография глава и гръден кош – фас и профил и/или

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган и/или костен мозък с имунохфенотипизация, много висок пролиферативен индекс, доказване на MYC пренареждане, когато е възможно

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

3.4.1. Стадиране:

- Прилага се Ann Arbor стадийната система – виж Приложение 2.
-

3.4.1. Оценка на риска :

Нисък риск – пациенти, при които са налице всички от следните фактори:

- Нормално LDH
- Перформанс статус по СЗО 0–1
- Стадий по Ann Arbor I-II
- Туморна маса < 10 cm в диаметър

Висок риск: пациенти, при които се установява един или повече от следните фактори:

- Повишено LDH
- Перформанс статус по СЗО 2–4
- Стадий по Ann Arbor III –IV
- Туморна маса > 10 cm в диаметър

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Други агресивни В – клетъчни лимфоми/левкемии.

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

- Диагнозата е индикация за лечение.

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

Предфаза

- Задължителна профилактика на 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
- Алкализиране на урината
- Allopurinol 600 mg/дневно
- Корекция на йонния баланс

- Ниски циторедуктивни дози (Cyclophosphamid, ГКС)

5.2.1.1. Лечение на болни с нисък рисков индекс

- Интензивна химиотерапия – средство на избор. Прилагат се голямата част от индукционните режими при ALL- L3
- Високи дози алкилиращи агенти, антрациклини, Methotrexat, Cytarabine, винка препарати: CODOX-M, IVAC, CALGB 10002, HyperCVAD, DA-EPOCH
- Интратекална профилактика и лечение
- Клинични проучвания

5.2.1.2. Лечение на болни с висок риск

- Интезивна химиотерапия
- Високи дози алкилиращи агенти, антрациклини, Methotrexat, Cytarabine, винка препарати: R - HyperCVAD (CR-81%), R - CODOX–M/IVAC (CR - 78%); Dose-adjusted EPOCH
- Интратекална профилактика
- Палиативна декомпресивна резекция – при необходимост
- Не се препоръчва поддържащо лечение
- Консолидацията не е общоприета фаза на лечение. Препоръчва се само при болни с много висок риск и пълна ремисия.
- Стволовоклетъчна трансплантация (вж. в „Критерии за отговор")
- Включване в клинични проучвания – на последно място

5.4. При непостигане на CR или рецидив

- Стволовоклетъчна трансплантация
- Индивидуална химиотерапевтична програма при болни, неподходящи за стволовоклетъчна трансплантация – DA-EPOCH; R-ICE; R-IVAC; R-GDP; високи дози Цитозар и др.
- Симптоматично и поддържащо лечение

6. Оценка на терапевтичен отговор

6.1. При лимфомна изява - Оценка по Deauville (Lugano 2014),

6.2. **При левкемична изява** - както при ОЛЛ.

7. Диспансеризация съгласно действащата наредба

Наблюдение през 2-3 месеца за първата година, през 3 за втората и през 6 месеца в следващите. Кръвна картина и LDH на месеци 3, 6, 9, 12, 25, 18 и 24. След това – 1-2 пъти годишно. КТ на 6, 12 и 24 месеца. При високорискови пациенти се налагат контроли по-често.

Редки агресивни В-клетъчни лимфоми (плазмобластен, цнс, интраваскуларен и др.)

Плазмобластен лимфом (ПБЛ)

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Плазмобластният лимфом е агресивен В – клетъчен лимфом, който често се асоциира с HIV инфекция или пациенти с имунен дефицит.

Патогенеза: Най-важната функция на герминативния център е да произвежда колонии от В-лимфоцити с висок афинитет срещу специфични антигени. По време на миграцията на В-клетките от фоликуларната към кортикалната зона и обратно получават различни регулаторни сигнали не само от антигени, също от дендритни к-ки, Т-хелпери и лимфокини, които са в основата на соматични мутации и хипермутации водещи до производство на антитела и последваща апоптоза. По време на този сложен регулаторен процес с участието на *MYC* гена, *BCL-2, PAX-5, BCL-6* ,множество сигнални протеини, ензими и медиатори с проапоптоична активност, настъпва най-често вирусиндуцирана/EBV, HIV/ дисрегулация на *MYC* гена и превръщането му в активен онкоген с последваща амплификация на сигналната индукция, ДНК увреда и стоп на апоптозата на ниво плазмобластна трансформация.
Честота -0,5 до 1/100 000 на година. До момента в литературата са описани ~ 600 случая с възрас от 1 до 90 год., като средната възраст при HIV негативни/28%/ е ~55 год., а при HIV позитивни/63%/ ~ 42 год. Мъжете боледуват значително по-често – 75%. Случаите с HIV позитивен ПБЛ са 2% от всички HIV асоциирани лимфоми. Случаи на HIV- негативен ПБЛ са описани при пациенти след органна трансплантация/6%/ или след автоимунни заболявания/3%/.Екстранодалното засягане е най-често/95%/, като при 48% се засяга устната кухина, при 12% -гастроинтенстиналния тракт и при 6% кожата. 65% от пациентите дебютират в III и IV стадий.

2. Класификация Кратки общи и епидемиологични данни

СЗО класификация, 4-та ревизирана версия, 2016

3. Диагноза

3. 1. Задължителни изследвания при поставяне на диагнозата

Анамнеза с насоченост за В- симптоми.

Физикално изследване и определяне на общото състояние

- Клиничен преглед, включващ кожа: оценка на ангажиране на устна кухина.
- Насочено изследване на периферните лимфни области, вкл. Waldeyer's пръстен, черен дроб и далак
- Performance status по ECOG (0-4)

Морфологично и имунофенотипно изследване

- Биопсия от лимфен възел или лезия с имунохистохимия:

Микроскопски – едри имунобласти и плазмобласти с проминираща централна нуклеола в овално централно или ексцентрично разположено ядро с изразено перинуклеарно просветляване и пореста базофилна цитоплазма без гранулации.Множество митози, некрози и кариорексис.

- IHC: CD2, CD3, CD4, CD4, CD8, CD19, CD20, CD38. CD138, CD79a, PAX-5; Ki67, IRF-4/ MUM-1;
- Костномозъчна биопсия

Лабораторни изследвания

- ПКК с ДКК .
- Биохимични изследвания : LDH, b2-microglobulin,
- Обширен метаболитен панел, показатели на бъбречната и чернодробна функция
- Имуноелектрофореза на серум +/- имунофиксация
- Вирусологични изследвания EBV, HIV,CMV, HBV, HCV, HPV

Образни изследвания

- CT на лицев череп,гръден кош и корем, малък таз ;

3. 2. Допълнителни изследвания при поставяне на диагнозата при необходимост и възможност

- Молекулярно изследване за пренареждане на гените na IgH, BCL-2, BCL-6 и MYC гена.
- In situ хибридизация за BLIMP-1;EBER-EBV
- FCM на периферна кръв: CD3, CD4, CD7, CD8, CD19; CD20; CD38; CD45,CD117 за оценка на разпространението на CD4+ клетки и съотношение CD4/CD8
- Вирусологично изследване на HHV8.
- MRI
- PET-CT
- Тест за бременност

3. 3. Диагностични критерии. Диагнозата се поставя на базата на

Интегрирана оценка на морфологични, имунофенотипни, имунохимични и клинични данни

3. 4. Оценка на риск/прогноза/стадий

3.4.1. Стадиране – по Lugano модификация на Ann Arbour. Виж Приложение

3.4.2. Оценка на риска по IPI – виж Приложение.

3.4.3 Неблагоприятни прогностични фактори

- Възраст над 60г.
- Лош пърформанс статус;
- Високо ниво на ЛДХ;
- Множествени екстранодуларни лезии;
- Намаление на CD4+ лимфоцити под 0,2x109;

- HIV, EBV - позитивни

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение

Лечение се започва веднага след диагноза и стадиране.

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Лечение при единична лезия, стадий I – II

- Хирургично отстраняване
- Локално лъчелечение
- ПХТ – 1- 4 курса

5.2.2. Лечение при генераизирано заболяване

- ПХТ – 6-8 курса
- Лъчелечение
- Автоложна трансплантация на хемопоетични стволови клетки

Ниво на достоверност	2A
I-ва линия	CHOP CODOX-M/IVAC* +/- Rituximab DA-EPOCH HyperCVAD
II -ра линия	DHAP ICE +/- Rituximab ESHAP

5.2.3. Профилактика и лечение на усложнения

- Антиретровирусна терапия при HIV- позитивни
- Gancyclovir при EBV – позитивни
- Valaciclovir за VZV/HSV
- Противогъбична профилактика
- Колонистимулиращи фактори в период на цитопения
- Вливане на Immunovenin при CD4+ лимфоцити под 0,2x10^9/л

6. Оценка на терапевтичен отговор.

6.1. Дефиниции за терапевтичен отговор

Виж DLBCL

6.2. Задължителни изследвания за оценка на терапевтичен орговор

КАТ на лицев череп,гръден кош и корем, малък таз – на 6 месеца до втората година, веднъж годишно от 2-5 година;

MRI – по преценка;
PET-CT - по преценка

Първичен лимфом на централната нервна система /ЦНС/

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Първичния ЦНС лимфом е агресивен В – клетъчен лимфом, който често се асоциира с намален имунитет, HIV, след трансплантирани пациенти и обхваща структурите на мозъка, гръбначния мозък, менинги, очи. Патогенезата е сходна с тази на ПБЛ. В тумора се експресират маркери от герминативния център - BCL-6, CD10, както и негерминативноцентрови маркери - SHP-1, CD138, IRF-4. Установява се активация на NFkB и BCR/MYD88 патологичните пътища, както и делеция на локус 6p21.32 наHLA гена. MYD88 мутация се установява при 30-75% от случаите, а CD79a/b при 45%.

Честота - 1/100 000 на година, също така 2% от всички мозъчни неоплазии. 90% от хистологичните варианти се предсавят като DLBCL, 10% са FL, Burkitt-like, Т-клетъчни. Медианата на възраста на заболеваемост е 60 год. и 32 год. за HIV позитивни. Мъжете боледуват по-често.

2. Класификация

СЗО класификация, 4-та ревизирана версия, 2016

3. Диагноза

3. 1. Задължителни изследвания при поставяне на диагнозата

Анамнеза с насоченост за В- симптоми.

Физикално изследване

- Performance status по ECOG (0-4)

Морфологично и имунофенотипно изследване

- Биопсия от лезия с имунохистохимия:
- IHC: CD10, CD19, CD20, CD138, CD79a; Ki67, IRF-4/ MUM-1;
- Костномозъчна биопсия

Лабораторни изследвания

- ПКК с ДКК .
- Биохимични изследвания : LDH, b2-microglobulin,
- Обширен метаболитен панел, показатели на бъбречната и чернодробна функция
- Вирусологични изследвания EBV, HIV,CMV, HBV, HCV, HPV

Образни изследвания

- СТ на лицев череп, гръден кош и корем, малък таз

3. 2. Допълнителни изследвания при поставяне на диагнозата при необходимост и възможност

- Молекулярно изследване за пренареждане на гените na IgH, BCL-2, BCL-6 и MYC гена.

- In situ хибридизация за EBER-EBV
- FCM на периферна кръв: CD3, CD4, CD7, CD8, CD19; CD20; CD38; CD45,CD117 за оценка на разпространението на CD4+ клетки и съотношение CD4/CD8
- Вирусологично изследване на HHV8, HPV
- Имуноелектрофореза на серум/урина
- MRI
- PET-CT
- Тест за бременност

3. 3. Диагностични критерии. Диагнозата се поставя на базата на

Интегрирана оценка на морфологични, имунофенотипни, имунохимични и клинични данни

3. 4. Оценка на риск/прогноза/стадий

3.4.1. Стадиране – по модификация за ектранодални лимфоми на Ann Arbour. Виж Приложение

3.4.2. Оценка на риска по IPI – виж Приложение.

3.4.3 Неблагоприятни прогностични фактори

- Възраст над 60г.
- Лош пърформанс статус;
- Високо ниво на ЛДХ;
- Множествени екстранодуларни лезии;
- Намаление на CD4+ лимфоцити под 0,2x109;
- HIV, EBV - позитивни

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение

Лечение се започва веднага след диагноза и стадиране.
Няма общоприет стандарт

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Лечение при единична лезия,

- Хирургично отстраняване
- Локално лъчелечение
- Химитерапия, базирана на високодозов Methotrexate

5.2.2. Лечение при множествени лезии

- Химитерапия, базирана на високодозов Methotrexate
- Лъчелечение
- Автоложна трансплантация на хемопоетични стволови клетки

Ниво на достоверност	2A
I-ва линия	Лъчетерапия HD-MTX 3-8g/m ^{2} – 2-4 часа инфузия. +/- втора фаза – HD-Cytarabine 3 g/m ^{2} - до 3 седмици след Methotrexate. Интратекална терапия - при индикации Високодозиран DEXA -20 mg i.v. дневно

II -ра линия	Ifosfamide Thiotepa* Procarbazine Vincristine Автоложна стволовоклетъчна трансплантация. Rituximab – 25 mg/IT веднъж седмично до 5 апликации Carmustine / CeeNU Lomustine

5.2.3. Профилактика и лечение на усложнения

- Антиретровирусна терапия при HIV- позитивни
- Gancyclovir при EBV – позитивни
- Valaciclovir за VZV/HSV
- Противогъбична профилактика
- Колонистимулиращи фактори в период на цитопения
- Вливане на Immunovenin при CD4+ лимфоцити под 0,2x10^9/л

6. Оценка на терапевтичен отговор.

6.1. Дефиниции за терапевтичен отговор

Виж DLBCL

6.2. Задължителни изследвания за оценка на терапевтичен орговор

MRI на ЦНС и гръбначен мозък – на 6 месеца до втората година, веднъж годишно от 2-5 година

CT /или PET-CT - по преценка

Интраваскуларен лимфом

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Интраваскуларния лимфом/ИВЛ/ е рядък субтип на екстранодалните дифузни В – едроклетъчни лимфоми. Анатомията на болестта се свързва с клонална пролиферация на лимфоиди в малките съдове, засягаща релативно и околосъдовото пространство. Клиничните симптоми на болеста зависят от специфичното органно засягане, като най-често се ангажират ЦНС и кожа. Поради варитетите в клиничната изява заболяването е наречено „великия имитатор" и често се диагностицира постмортем. Диагностиката е трудна поради засягане на периваскуларната тъкан на органите при отсъствие на лимфомни клетки в лимфните възли и ретикулоендотела, поради което при клинични съмнения е задължително провеждането на хирургична биопсия от засегнатия орган със съответна имунохистохимия.

Честота - Интраваскуларния лимфом е рядко заболяване с честота 1/1 000 000 на година. Описано е при пациенти между 34-90 год с медиана на заболеваемост - 70 год. Мъжете и жените боледуват еднакво. Има свидетелства, че болеста се среща по-често в азиатската популация, като вариант асоцииращ се с хемофагоцитоза се среща най-често в Япония.

2. Класификация

СЗО класификация, 4-та ревизирана версия, 2016

3. Диагноза

3. 1. Задължителни изследвания при поставяне на диагнозата

Анамнеза с насоченост за B- симптоми.

Физикално изследване

- Performance status по ECOG (0-4)

Морфологично и имунофенотипно изследване

- Биопсия от лезия с имунохистохимия:
- IHC: CD10, CD19, CD20, CD138, CD79a; Ki67, IRF-4/ MUM-1, bcl2, bcl6;
- Костномозъчна биопсия

Лабораторни изследвания

- ПКК с ДКК .
- Биохимични изследвания : LDH, b2-microglobulin,
- Обширен метаболитен панел, показатели на бъбречната и чернодробна функция
- Вирусологични изследвания EBV, HIV,CMV, HBV, HCV, HPV

Образни изследвания

- CT на лицев череп, гръден кош и корем, малък таз

3. 2. Допълнителни изследвания при поставяне на диагнозата при необходимост и възможност

- Молекулярно изследване за пренареждане на гените na IgH, BCL-2, BCL-6 и MYC гена.
- In situ хибридизация за EBER-EBV
- FCM на периферна кръв: CD3, CD4, CD7, CD8, CD19; CD20; CD38; CD45,CD117 за оценка на разпространението на CD4+ клетки и съотношение CD4/CD8
- Вирусологично изследване на HHV8, HPV
- Имуноелектрофореза на серум/урина
- MRI
- PET-CT
- Тест за бременност

3. 3. Диагностични критерии. Диагнозата се поставя на базата на

Интегрирана оценка на морфологични, имунофенотипни, имунохимични и клинични данни

3. 4. Оценка на риск/прогноза/стадий

3.4.1. Стадиране – по модификация за ектранодални лимфоми на Ann Arbour. Виж Приложение

3.4.2. Оценка на риска по IPI – виж Приложение.

3.4.3 Неблагоприятни прогностични фактори

- Възраст над 60г.
- Лош пърформанс статус;
- Високо ниво на ЛДХ;
- Множествени екстранодуларни лезии;
- Намаление на CD4+ лимфоцити под 0,2x10^9/л;
- HIV, EBV - позитивни

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение

Лечение се започва веднага след диагноза и стадиране.
Няма общоприет стандарт

5.2. Линии на лечение

Ниво на достоверност	2A
I-ва линия	CHOP
II -ра линия	Ifosfamide Thiotepa* Procarbazine Vincristine Автоложна стволовоклетъчна трансплантация. Rituximab – 25 mg/IT веднъж седмично до 5 апликации Carmustine /CeeNU Lomustine

Ниво на достоверност	2A
I-ва линия	CHOP +/- Rituximab DA-EPOCH HD-Methotrexate 3-8 g/m2 при ЦНС засягане
II -ра линия	Pro-MACE-CytaBOM +/- Rituximab R-DHAP, R-ICE HyperCVAD +/- Rituximab m-BACOD +/- Rituximab Автоложна стволовоклетъчна трансплантация- при млади пациенти

5.2.3. Профилактика и лечение на усложнения

- Антиретровирусна терапия при HIV- позитивни
- Gancyclovir при EBV – позитивни
- Valaciclovir за VZV/HSV
- Противогъбична профилактика
- Колонистимулиращи фактори в период на цитопения
- Вливане на Immunovenin при CD4+ лимфоцити под 0,2x10^9/л

6. Оценка на терапевтичен отговор.

6.1. Дефиниции за терапевтичен отговор
Виж DLBCL

6.2. Задължителни изследвания за оценка на терапевтичен орговор
MRI на ЦНС и гръбначен мозък – на 6 месеца до втората година, веднъж годишно от 2-5 година
CT /или PET-CT - по преценка

МАНТЕЛНОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ (MCL)

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Зряла В-клетъчна лимфоидна неоплазия, произлизаща от клетките на мантелната зона, свързана с CCDN1 транслокация. Честота: 5-7% от Неходжкиновите лимфоми в Западна Европа. Годишната заболеваемост нараства през последните десетилетия до 1-2/ 100 000. По-често при мъжете със съотношение мъже/жени 3:1.

2. Класификация

WHO ревизия 2016 година

Варианти:

- Бластоиден
- Плеоморфен
- Дребноклетъчен
- Подобен на маргиналнозонов

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза с насоченост за В- симптоми.

Клиничен преглед:

- Performance status по ECOG (0-4)
- Насочено изследване на периферните лимфни области, вкл. Waldeyer's пръстен, черен дроб и далак, храносмилателен тракт (ангажиране на стомашно-чревен тракт има в 15-30%).

Хематологични и биохимични изследвания

- Пълна кръвна картина с ДКК
- Биохимия
- Вирусологични изследвания - Хепатит B, C, HIV .

Морфологични и имунофенотипни изследвания

- ексцизионна биопсия материал от лимфен възел или орган/тъкан;
- Имунофенотипизация чрез IHC и/или FCM: CD20, CD3, CD5, CyclinD1, CD10, CD23, Ki-67, SOX11

Образни и други стадиращи методи:

- CT на шия, гръден кош, абдомен, таз с контраст и/или PET-CT
- Костномозъчна биопсия (cyclin D1 имунохистохимия) +/- аспирация.

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

- PET-CT не е задължителна, но е полезна в редките огранични стадии I/II, преди локална радиотерапия.
- Цитогенетика/FISH/PCR: t (11;14), t (14;18)
- Гастроинтестинална ендоскопия не е рутинна при началното стадиране, но се препоръчва за потвърждение на I/II КС, както и при пациенти със симптоми от страна на ГИТ.
- MUGA scan/ ЕхоКГ, ЕКГ (преди антрациклин или антраценедион-базирани протоколи, ASCT)
- Репродуктивна консултация при млади пациенти
- CT и/или MRI на ЦНС, лумбална пункция при високорискови пациенти-

най-малко 2 от следните рискови фактори- бластоиден вариант, завишена LDH, лош performance status или при налична неврологична симптоматика.

- Изследване на епифаринкс

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган с имунохистохимия, доказваща наличието на мономорфна В клетъчна популация, Cyclin D1 и/или SOX-11 положителна и/или с доказана транслокация на CCND1.

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

3.4.1. Стадиране:

- Прилага се Ann Arbor Лугано модификация стадийната система – виж Приложение №2.

3.4.2. Стратификация на риска:

- Препоръчва се системата MIPI

Международен прогностичен индекс за мантелноклетъчен лимфом(Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index, MIPI)

Точки	Възраст (години)	ECOG	LDH (ULN)	Левкоцити (x10^9/L)
0	<50	0.1	<0.67	<6.700
1	50-59		0.67-0.99	6.700-9.999
2	60-69	2.4	1.00-1.49	10.000-14.999
3	>70		≥1.5	≥15.000

При сума от точките 0-3 рискът се класифицира като нисък, 4-5 като междинен, 6-11 като висок. Нивата на LDH се представят като съотношение спрямо горната референтна граница.

- Ki-67 антиген е най-често приложимият допълнителен биомаркер за преценка на клетъчната пролиферация и биологичен рисков фактор.
- MRD е независим прогностичен фактор за продължителността на отговор, виж приложението.

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Други агресивни В – клетъчни лимфоми.

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

- С конвенционалната химиотерапия (ХТ) MCL е инкурабилно заболяване и обичайно има агресивен ход .
- В повечето рандомизирани проучвания основен критерий за подбора на терапията е възрастта – 65 години и наличната коморбидност.

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

5.2.1.1. Първа линия терапия стадий I–II :

- RT involved field (30-36 Gy), носвързано с ранни рецидиви
- При ограничен nonbulky стадий I–II може да се обсъжда непродължителна конвенционална химиотерапевтична индукция,

последвана от консолидиращо лъчелечение, подобно на ДБЕЛ.

- При пациенти с голям туморен товар или неблагоприятни прогностични фактори е индицирана системна терапия, аналогична на напредналите стадии на заболяването. Консолидиращото лъчелечение се обсъжда в зависимост от туморната локализация и очакваните странични ефекти.

5.2.1.2. Първа линия терапия стадий II (bulky) и стадий III-IV

5.2.1.2.1. Интензивна терапевтична стратегия

При пациенти до 65 години с липса на сериозна коморбидност.
Следва да започне веднага след поставяне на диагнозата.
Rituximab** подобрява терапевтичните резултати.
Всички изброени по-долу режими с изключение на HyperCVAD+R** включват първа линия консолидация с HDT/ ASC !

Индукционно лечение

- NORDIC regiment - доза- интензифицаран CHOP [maxi-CHOP], алтерниращa с Rituximab** + високодозов Cytarabine)
- HyperCVAD+R** (Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, Dexamethasone алтерниращ с Methotrexate и Cytarabine)
- CALGB режим
- Последователен R**-CHOP/ R**-ICE

Консолидация след интензивна терапия:

- Високодозова терапия с автоложна СКТ.

5.2.1.2.2. По- малко интензивна терапевтична стратегия:

Индукционно лечение

- VR-CAP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Prednisolon)
- Hyper CVAD при пациенти над 65г.

5.2.1.3. При пациенти в увредено състояние, главно с палиативна цел (категория IIB):

- B*R- дозоредуциран
- *RCVP
- VADC
- PEPC
- Таргетна терапия – M-Tor инхибитори Temsirolimus в препоръчителна доза 175 mg, инфузирана за 30-60 minute веднъж седмично за 3 седмици, последвано от седмични дози 75 mg в инфузия 30-60 minute.

5.2.1.5. При пациенти с парциален отговор след първа линия терапия

- обсъжда се допълнителна терапия (режими втора- линия) с цел да се подобри качеството на отговор.

5.2.2. Втора линия на лечение

- При рецидив: Препоръчва се ребиопсия.
- Изборът на спасителни режими зависи от ефикасността на предшестващите режими.
- При ранен рецидив (<12–24 месеца), се препоръчват схеми без кръстосана резистентност (Bendamustine или HiDAC съдържащи

режими, e.g. R-BAC след CHOP).

- Rituximab се добавя, ако предшествуващата антитяло-съдържаща схема е довела до продължителност на ремисията > 6–12 месеца.
- При ранен рецидив или рефрактерна болест се препоръчват по-новите таргетни подходи.

5.2.2.1. Втора линия терапия при рецидив, рефрактерна болест, парциален отговор след първа линия терапия.

Продължителност на отговора към предшестващата химио-имунотерапия (< 6 месеца):

- *Ibrutinib.
- Lenalidomide
- *Ibrutinib, Lenalidomide (категория 2B)

Продължителност на отговора след предшестващата химио-имунотерапия (> 6 месеца):

- Bendamustine +/- *Rituximab (ако преди не са давани)
- Bortezomib +/- *Rituximab
- Инхибитори малки молекули, както е посочено по-горе.
- *RCHOP (ако преди не е назначаван, категория 2B)
- Bendamustine, Bortezomib, *Rituximab (категория 2B)
- PEPC +/- *Rituximab (категория 3)
- *R-BAC
- Режими втора линия терапия със или без Rituximab, препоръчани за пациенти с ДВЕЛ

5.2.2.2. Втора линия консолидация

- Алогенна СКТ (немиелоаблативна или миелоаблативна).
- При пациенти с позитивен hepatitis B серология се препоръчва профилактична антивирусна терапия.

6. Оценка на терапевтичен отговор

6.1. Дефиниции за терапевтичен отговор – Приложение №4.

6.2. Провеждане на оценка

- PET/CT е препоръчителния стандарт за оценка на отговора към лечение на DLBCLs. Базира се на визуална оценка по критериите на Deauville – 5 точкова скала.
- Оценка по Deauville (Lugano 2014), виж **Приложение №4.**
- Провежда се междинно (след 4 курс) и след приключване на терапевтичен обем и преценка за пормяна на терапията.

7. Диспансеризация съгласно действащата наредба

- Анамнеза, физикално изследване, ПКК, рутинна биохимия на всеки 3 месеца за 2 години. На 6 месеца през следващите 3 години, след което 1 път годишно.
- Ежегодно изследване на тиреоидната функция при пациенти с лъчетерапия в областта на шията.
- CT по избор на всеки 3-6 месеца за 2 години (УЗД за намаление на рентгеновата експозиция), след което на всеки 6-12месеца за 5 години. PET-CT не се използва за наблюдение

ФОЛИКУЛАРЕН ЛИМФОМ (FL)

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Тумор, съставен от В клетки на герминативния център, които оформят нодули, подобно на нормалните фоликули на лимфните възли**.** Клетките експресират В клетъчни повърхностни антигени (CD20), маркери на В клетки от фоликуларен център (CD10, bcl-6) и цитоплазмен bcl-2 протеин. Морфологично характерните клетки са два типа: малки и средни по размер клетки с инвагинирано ядро (центроцити) и големи клетки с овално ядро и няколко свързани с ядрената мембрана нуклеоли (центробласти). 5-7/100 000 население; 20% от НХЛ и 60% от индолентните в Западна Европа и САЩ; отчетливо нарастваща заболеваемост с напредване на възрастта.

2. Класификация

WHO ревизия 2016 година

Варианти:

- типичен
- in situ фоликуларна неоплазия
- дуоденален тип FL
- тестикуларен FL
- дифузен вариант на FL (често с транслокации, ангажиращи 1p36)
- В-едроклетъчен лимфом с пренареждане на IRF4 (отделна категория)
- Първичните лимфоми на централния кожен фоликул отделна категория)
- Педиатричен тип FL (отделна категория)

Степени взависимост от броя на центробластите

- 1 степен: 0-5 центробласта на поле с голямо увеличение
- 2 степен: 6-15 центробласта на поле с голямо увеличение
- 3А степен: >15 центробласта на поле с голямо увеличение с наличие на центроцити
- 3В степен: >15 центробласта на поле с голямо увеличение с плътни повлекла от центробласти

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза с насоченост за В симптоми

Клиничен преглед:

- Performance status (ECOG)
- Насочено изследване на периферните лимфни области, вкл. Waldeyer’s пръстен, черен дроб и слезка.
- Изследване за екстранодална локализация в меки тъкани, храносмилателен тракт, кожа

Хематологични и биохимични основни изследвания:

- ПКК, ДКК
- СУЕ, LDH, β2- микроглобулин
- Биохимичен анализ за чернодробната и бъбречна функция
- HBV (HbsAg+antiCorAb), HCV, HIV.

Хистопатологична и имунохистохимична диагноза:

- Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган с възможност за имунохистохимично изследване.
- Маркери за имунофенотизизация: CD20, CD3, CD5, CD10, CD45, CD23, bcl-2, bcl-6, Ki67, MUM1, CyclinD1, χ/λ
- Костно-мозъчно изследване

Образни методи:

- CT на гръден кош и корем, малък таз.

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- Серумна електрофореза и количествено имуноглобулини
- Ехокардиография (с оценка на ЛК функция)
- MRI
- Флоуцитометрия при левкемична изява
- Цитогенетика /FISH/PCR – t(14;18)(q32;q31), засягаща IgH/bcl-2 гени в 80%
- Молекулярно-генетичен анализ: bcl-2 rearrangement в 80%; bcl-6 в 40% (без практическо значение)
- PET/CT е от информативно значение ако предстои лъчетерапия на I-II кл.ст. и за оценка на отговора

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

Диагнозата се базира на интегрирана оценка на ексцизионна биопсия на лимфен възел с имунохфенотипизация ± генетични/молекулярни изследвания за пренареждане на bcl2 или bcl6.

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест (да се остави което е приложимо)

Система за стадиране:

- Прилага се Ann Arbor стадийната система – виж приложението.

Прогностични системи и стратификация на риска – виж приложението.

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

3.4.1. Стадиране:

- Прилага се Ann Arbor Лугано модификация стадийната система – виж Приложение №2.

3.4.2. Стратификация на риска:

- **FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index)** - система, при която пациентите се класифицират в 3 прогностични групи – взависимост от наличието на следните прогностични фактори: възраст >60 години; клиничен стадий по Ann Arbour III/IV; хемоглобин < 120 g/L; повишено серумно ниво на ЛДХ, засягане на ≥5 лимфни групи.

FLIPI - Follicular Lymphoma International Prognostic Index

Сбор	Рискова група	5-годишна обща преживяемост	10-годишна обща преживяемост
0-1	Нисък риск	91	71
2	Междинен риск	78	51
≥3	Висок риск	52	36

- **GELF критерии (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire)** – ангажиране на ≥5 лимфни групи, всяка една с диаметър ≥3 cm, всяка

нодална или екстранодална туморна маса с диаметър ≥7 cm, B симптоми, спленомегалия, плеврални изливи или асцит, цитопении (левкоцити <1x10^9/l и/или тромбоцитъ < 100x10^9/l, левкемизация на >5x10^9/ l, повишени LDH, b2-microglobuline.

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

Основни принципи на лечение:

- Терапевтичната стратегия се основава на съответния рисков индекс, морфологична степен (grade), туморен обем.
- Специфичните за пациента характеристики (възраст, коморбидност, асимптомна болест, ефект от предишна терапия) са основание за поставяне на конкретна цел на лечението (постигане на ремисия или качество на живот) .
- Стратегията “watchful waiting” се препоръчва в отделни случаи на асимптоматични или възрастни пациенти с очаквана малка продължителност на живот, както и при пациенти с противопоказания за активно лечение. Трябва да се има предвид характерната за FL възможност за спонтанна регресия в 25% от случаите.
- Възможност за удължаване на CR, DFS, PFS и OS е поддържащото лечение с Rituximab или Obinutuzumab.

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

5.2.1.1. Пациенти в локализирани стадии (I и II) с малък туморен обем
Монотерапия:

- Лъчетерапия в доза 24-36 Gy при малка част от пациентите с нисък риск (grade 1-2). Прилага се IF (involved field).
- Имунотерапията с Rituximab интравенозно и/или подкожно приложение

5.2.1.2. Индукционно лечение при голям туморен обем или симптоматични пациенти:

- Chlorambucil, Rituximab, Fludarabine;
- Имунохимиотерапия с протоколи R-B, R-CHOP, R-FC, R-CVP, R-FM, *Obinutuzumab-Bendamustine, *Obinutuzumab-CHOP, *Obinutuzumab-CVP.
- При селектирани групи пациенти над 65 год. имунотерапия с Rituximab седмично 4 дози, монотерапия с алкилиращи (Chlorambucil, Cyclophosphamid)

5.2.1.3. Поддържащо лечение при пациенти с частичен или пълен отговор

- Rituximab или Obinutuzumab.
- Ако индукционното лечение е било монотерапия с Rituximab, се продължава през 8 седм, 12 дози

5.2.1.2. Болни с генерализирано заболяване III и IV КС, с трудно постижима ерадикация на процеса.
Индукционно лечение

- асимптоматични, голям туморен обем – имунохимиотерапия
- симптоматични, малък туморен обем - монотерапия с Rituximab, по-рядко R-химиотерапия
- симптоматични, голям туморен обем – R-CHOP, R-CVP, R-Fludarabine (след неуспех от лечение с алкилиращи), R-Bendamustine при възрастни пациенти Rituximab-chlorambucil. Задължителна профилактика на тумор-лизис синдром.

При постигната пълна/частична ремисия (верификация с PET-CT):

- Поддържаща терапия с Rituximab - 12 дози поддържащо лечение през 2 месеца за 2 години

5.2.2. Втора и последващи линии на терапия

5.2.2.1. Пациенти в локализирани стадии (I и II):

Ранен рецидив и агресивна болест

- Имунохимиотерапия (при условие, че не прилагана в последните 6 месеца)
- Rituximab-Fludarabine
- Rituximab-Bendamustine
- Obinutuzumab*-Bendamustine
- Idelalisib*
- R-Fludarabine-N-mitoxantrone-Dexamethasone

Късен рецидив, индолентен ход:

- повтаря се първоначалния режим;
- при малко на брой засегнати зони - лъчелечение

Поддържащо лечение:

- Rituximab през 12 седм, 2 години (категория 1) или
- Obinutuzumab* при рефрактерни на Rituximab

5.2.2.2. Болни с генерализирано заболяване - III и IV КС, с трудно постижима ерадикация на процеса.

При прогресия/рецидив на болестта (препоръчва се PET-CT, а при съмнение за трансформация следва биопсия) - втора линия лечение с химиоимунотерапия:

Освен протоколите в т. 5.2.1.2. се препоръчват и FM, R-FCM, R-FND.

- При ранен рецидив (<12 месеца) се предпочита схема без кръстосана резистентност (например Bendamustine след CHOP и обратно).
- Rituximab може да бъде приложен ако с предишния R-съдържащ протокол е била постигната ремисия с продължителност над 6-12 месеца.
- При рефрактерни на R пациенти се препоръчва комбинация Obinutuzumab+B*, последвано от поддържащо лечение с Obinutuzumab .
- Таргетна терапия с Idelalisib*
- Високодозова химиотерапия с автоложна SCT или алогенна SCT (по-често немиелоаблативна) при млади пациенти с висок риск (кратка първа ремисия). Оптималният срок за автоложна SCT е втора и трета ремисия. При случаи с няколко рецидива се обмисля алогенна SCT.

6. Оценка на терапевтичен отговор

6.1. Дефиниции за терапевтичен отговор – Приложение 4.

6.2. Провеждане на оценка на терапевтичен отговор

- PET/CT е препоръчителния стандарт за оценка на отговора към лечение на DLBCLs. Базира се на визуална оценка по критериите на Deauville – 5 точкова скала.
- Оценка по Deauville (Lugano 2014), виж **Приложение №4.**
- Провежда се междинно (след 4 курс) и след приключване на терапевтичен обем и преценка за пормяна на терапията.

7. Диспансеризация съгласно действащата наредба

- Преглед на всеки 3 месеца в продължение на 2 години; всеки 6 месеца в следващите 3 години и после веднъж годишно. Внимание за трансформация и второ малигнено заболяване.
- ПКК и биохимия през 6 месеца първите 2 години, после по преценка на лекаря.
- Контрол на тиреоидната функция при болни с облъчване на шията на 1-2-5 година.

Маргинално-зонови лимфоми

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Маргиналнозоновите лимфоми са част от групата на индолентните лимфоми, с морфологична и фенотипна характеристика съответстваща на лимфоцити, произхождащи от маргиналната зона.
Заболеваемост и честота – около 5-17% от лимфомите, екстранодални (МАЛТ) - 7%, Нодален маргиналнозонов лимфом- 2%, Спленален маргиналнозонов лимфом-1%

2. Класификация

WHO ревизирана версия 2016

- Спленален маргиналнозонов лимфом
- Екстранодален маргиналнозонов лимфом
- Нодален маргиналнозонов лимфом

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза с насоченост за В симптоми

Клиничен преглед

- Performance status
- Насочено изследване на периферните лимфни области, вкл. Waldeyer's пръстен, черен дроб и далак
- Физикално изследване, включително и екстранодлани локализации (очи; кожа, щитовидна жлеза).

Хематологични и биохимични основни изследвания

- ПКК, ДКК.
- Показатели на чернодробната и бъбречна функции.
- LDH и β2-микроглобулин.
- HIV, HCV (за стратификация на спленалните), HBV (възможност за реактивация след химио/ имунотерапия).
- Тест за бременност при жени в детеродна възраст.
- Изчисляване на IPI.

Хистопатологична и имунохистохимична диагноза

- Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел, мекотъканна формация или орган с имунохистохимия.
- Изследване на костния мозък (миелограма, трепанобиопсия)
- Имунофенотипно изследване: CD20, CD3, CD5, CD10, bcl 2, κ/λ, CD23, cyclin D1, Ki- 67, bcl 6;
- Диагнозата на стомашния MALT лимфом изисква:
  - Ендоскопска биопсия с множествени (8-10) биопсии от съседни и далечни зони
  - Изследване за Helicobacter Pylori

Образни методи

- CT на шия, корем и малък таз с контраст.

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

- Тест на Coombs
- Имунофиксация на серум.
- Криоглобулини.
- Цитогенетичен анализ или FISH:
  - t(1;14); t(14;18); t(3:14); t(11;18); при МАЛТ
  - При нодален MZL- t(11;18); t(11;14); t(3:14); t(14:18); del(13q). del(17q).
  - При спленален маргиналнозонов del(7q).
- Молекулярна генетика за откриване на маркери за клоналност (IGH)
- MYD88 мутационен статус за разграничаване на болест ха Валденщьом (WM) от маргиналнозонов (MZL) .
- Ако Helicobacter Pylori е (+), FISH или PCR за t(11;18) , с цел идентифициране на пациентите, които е малко вероятно да отговорят на ерадикиращата антибиотичната терапия
- PET-CT при съмнителна КАТ / съмнение за трансформация към лимфом с висока степен на малигненост
- Ендоскопска ултрасонография
- Ехокардиография при използване на антрациклин съдържащи режими.

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

Диагнозата се базира на интегрирана оценка на морфология и имунофенотип ± генетични/молекулярни и образни изследвания.

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест (да се остави което е приложимо)

3.4.1. Стадиращи системи

3.4.1.1.Lugano модификация на Ann Arbour

- при нодални маргиналнозонови

3.4.1.2. Lugano стадираща система за МАЛТ- стомашна локализация

Ann Arbor			TNM стадии	разпространение на тумора
Стадии IE	Ограничен до ГИТ процес			
	IE1 = мукоза, субмукоза	IE	T1 N0 M0	мукоза, субмукоза
	IE2 = мускуларис проприя, сероза	IE	T2 N0 M0	мускуларис проприя,
		IE	T3 N0 M0	сероза
Стадии IIE	Разпространен процес в корема			
	IIE1 = локални лимф.възли	IIE	T1-3 N1 M0	перигастрични л.в
	IIE2 = отдалечени лимф.възли	IIE	T1-3 N2 M0	по- отдалечени л.в
Стадии IIE	Прониване към сероза и съседни органи	IIE	T4 N0 M0	инвазия на съседни структури

Стадии III-IV	Разпространено,екстранодално засягане или съпътстващо засягане на наддиафрагмални лимфни възли	IIIE	T1-4 N3M0	лимфни възли от двете страни на диафрагмата / отдалечени метастази (например костен мозък или допълнителни екстранодални зони
		IV	T1-4 N0 M3	

3.4.2. Оценка на риска. Неблагоприятни прогностични фактори:

- увредено общо състояние; ECOG ≥2
- възраст над 70 г.;
- голям обем туморна маса;
- мултифокално засягане;
- напреднал КС;
- трансформация;
- повишена LDH;
- локализация на процеса с органспецифични дисфункции.

3.4.3. Прогностична оценка на MALT- IPI (прогностичен индекс) IELSG-19

- високи стйности на LDH
- възраст над 70 г
- стадии III- IV / екстранодални зони >1 (костен мозък не е ангажиран)

нисък риск -0, междинен- 1, висок риск ≥2

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

- Други индолентни В – клетъчни лимфоми.
- Солидни тумори

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

- Симптоматичните пациенти са индицирани за лечение.

5.2. Лечение на екстранодални маргиналнозонови лимфоми

5.2.1. Лечение стомашни МАЛТ – лимфоми

- Лечението стартира с ерадикация на Helicobacter Pylori независимо от стадия:
  Инхибитори на протонната помпа
  Claritromycin –базирана тройна антибиотична терапия за 10-14 дена
- Резултатът от терапията трябва да бъде верифициран ендоскопски най-рано 4 седмици след приключването й.

5.2.1.1. Лечение на болни с локализирано заболяване (I и II-1)
При хистологичен вариант с преобладаване на дребноклетъчен компонент.

- При болни с H. pylori (+) специфична антибиотична комбинация за 7–14 дни (категория1b). Проследяване след ерадикираща терапия най-рано 4 седмици след приключването й.

- При H. pylori инфекция (-) и добре документирана биопсично/хистологична CR се преминава на диспансерно наблюдение. Първоначално през 3 месеца с ендоскопски/биопсично рестадиране през 6 месеца в продължение на 2 г.
- При H. pylori инфекция (-), но с хистологично положителни данни след ендоскопия се преминава на наблюдение. При клинични оплаквания се предприема локорегионално лъчелечение (RT) 24 - 30 Gy (категория 2b).
- При H.pylori инфекция (+), но с отрицателна биопсично/хистологична находка се повтаря антибиотичната и антиацидна комбинация.
- При H.pylori инфекция (+) и с положителна биопсично/хистологична находка се повтаря антибиотичната и антиацидна комбинация, последвана от локорегионално RT 24 - 30 Gy (категория 2a)
- Към тотална или частична хирургическа резекция се прибягва при млади пациенти с дълбоки улцерозни промени, перфорации, рецидивиращи кръвотечения.
- При всички останали случаи консервативното, орган – съхраняващо поведение е за предпочитане

При хистологичен вариант с преобладаване на едроклетъчен компонент.
Терапевтичната стратегия не е уточнена с консенсус.

- Локорегионална RT 24 – 30 Gy.
- Монохимиотерапия с: Chlorambucil
- Пуринови аналози (Fludarabine phosphate, Cladribine) (категория 2b)
- При индикации – хирургическа резекция, последвана от RT или химиотерапия.

5.2.1.2. Лечение на болни с генерализирано заболяване (II-2, II – E, IV КС).

- Ерадикация на H.pylori инфекцията.
- Индукционно химиотерапевтично лечение - монохимиотерапия с алкилиращи агенти (Chlorambucil), пуринови аналози (Fludarabine phosphate) или полихимиотерапия – CHOP, CHOP- подобни режими.
- Локорегионално RT 30 Gy.
- Рестадиране след 3 месеца (ендоскопия с множествени биопсии).
- В зависимост от 4 - те възможности за ефект върху H. pylori инфекцията
- При хистологичните данни за лимфомния процес се продължава по описания по- горе алгоритъм.

5.2.1.3. Лечение на болни с резистентност, рецидиви, трансформация и прогресна заболяването.

- При подобни болни се предприема лечебна тактика описана при фоликуларен и дифузен В-едроклетъчен лимфом.
- Решение за хирургическа интервенция при показания.

5.2.2. Първа линия на лечение на МАЛТ лимфоми с нестомашна локализация

5.2.2.1. При стадий I/ II:

- Хирургично лечение в определени случаи (бял дроб; черва; гърда; щитовидна жлеза;слюнчени жлези; кожа)
- Наблюдение в определени случаи
- Лъчелечение (20-30 Gy)
- Клинично проследяване на 3-6 месеца за 5 години,след което веднъж годишно
- При локален рецидив е възможна лъчелечение. При системен рецидив се преминава към схеми за лечение на фоликуларни лимфоми.

5.2.2.2 Стадий III/IV при екстранодално засягане или засягане на множество лимфни възли:

- При стадий I-IV MALT - лимфоми и места с едроклетъчен лимфом се прилагат схеми за лечение на дифузен едроклетъчен лимфом

5.2.2.3. Втора и последващи линии на терапия

- Fludarabine+ Rituximab *
- RFND (Rituximab *, Fludarabine, Mitoxantrone,Dexamethasone)

5.2.3. Лечение на спленален маргиналнозонов лимфом

5.2.3.1. Асимптомните пациенти,без цитопении и спленомегалия

- подлежат на наблюдение.
- При HCV(+) пациенти се препоръчва консултация с гастроентеролог и адекватно лечение на хепатита, конвенционалната химиотерапия се отлага.
- HCV(-) пациенти и при липса на симптоми и цитопении се наблюдават.

5.2.3.2. Критерии за терапия на SMZL:

- Прогресивна или симптоматична спленомегалия
- Цитопении: хемоглобин < 100 g/L или неутрофилен брой $< 1\times10^9$/L или прогресивна тромбоцитопения или прогресивно нодално засягане или автоимунна хемолитична анемия

5.2.3.3. Терапевтични подходи

- Спленектомия
- Алкилиращите агенти (Chlorambucil)
- Пуринови аналози (Fludarabine phosphate) самостоятелно или в комбинация с Rituximab *.
- Bendamustine
- При прогресия се преминава към схеми за лечение на фоликуларни лимфоми.

5.2.4. Лечение на нодален маргиналнозонов лимфом

- Липсва общо приета специфична терапевтична тактика, няма валидиран прогностичен модел.
- В случаите на локализирано заболяване се прилага лъчелечение на засегнатата зона.

- При дисиминирано заболяване с малък туморен обем – наблюдение.
- При дисиминирано заболяване с голям туморен обем - първа линия на терапия
  Rituximab * + Bendamustin
  Rituximab * + Fludarabin,
  Rituximab * FC за пациенти под 70 години

6. Оценка на терапевтичен отговор

6.1. Оценка на терапевтичния отговор при пациенти с МАЛТ- стомашна локализация

- **Пълна ремисия** - липсващи лезии в ламина проприя и / или фиброза с липсващи или разпръснати плазматични и малки лимфоидни клетки в ламина проприя, без лимфо-епителни лезии
- **Вероятно минимално остатъчно заболяване**- липсват лимфоепителни лезии, и или фиброза с агрегати на лимфоидни клетки в ламина проприя, мускуларис мукоза, субмукоза
- **Резидуална болест**- фокална празна ламина проприя и / или фиброза с плътен, дифузен или нодуларен лимфоиден инфилтрат, простиращ се около жлезите в ламина проприя, фокална лимфоепителна лезия или липсваща
- **Без промяна или прогресия** - дифузен или нодуларен лимфоиден инфилтрат, обикновено лимфоепителоиден

6.2. Оценка на терапевтичен отговор при спленален маргиналнозонов лимфом

- **Парциален отговор:** 50% или повече, редукция на симптомите на заболяването, редукция на спленомегалията, частична корекция на цитопенията в периферна кръв, редукция на лимфоидната инфилтрация в костния мозък.
- **Пълен отговор:** липса на органомегалия, нормализиране на хемоглобин >120g/l, тромбоцитен брой >100G/l, неутрофили >1,5 $X10^9$/л, липса на малигнени клетки в костния мозък, доказано флоуцитометрично
- **Липса на отговор или прогресия** на заболяването: липса на подобрение или влошаване на заболяването

6.2. Оценка на терапевтичен отговор при нодален маргиналнозонов лимфом

- Приложими са критериите за други нодални лимфоми

7. Диспансеризация съгласно действащата наредба

- Анамнеза и физикално изследване на всеки 3 месеца в рамките на 1 година. След това на всеки 6 месеца за 2 години с последващо изследване веднъж годишно и с насочено внимание за втора неоплазия или други дългосрочни последствия от химиотерапията.
- Кръвна картина и LDH на всеки 3, 6, 12 и 24 месеца. След това при необходимост.
- CT на 6, 12 и 24 месеца. При високорискови пациенти се налагат по –

чести проверки.

Трихолевкемия (космато-клетъчна левкемия)

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Трихолевкемията е е рядък тип индолентна В-клетъчна хемопатия. Левкемичните клетки са с типична вилозна цитоплазма, циркулират в периферната кръв и инфилтрират костния мозък, слезката, черния дроб и лимфните възли.Трихолевкемията заема около 2% от всички лимфоидни левкемии при средна възраст на пациенти 52 г. По-честа е в бялата раса, при съотношение мъже-жени 4-5:1.

2. Класификация

WHO ревизия 2016

- Трихолевкемия (класическа)
- Спленални В-клетъчни лимфоми/левкемии, некласифицирани
- Спленален дифузен В-клетъчен лимфом на червената пулпа
- Трихолевкемия вариант

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза с насоченост за В симптоми

Клиничен преглед

- Performance status
- Насочено изследване на слезка, периферните лимфни области
-

Хематологични и биохимични основни изследвания

- ПКК, ДКК.
- Показатели на чернодробната и бъбречна функции.
- LDH и β2-микроглобулин.
- Костно-мозъчна биопсия с оценка на фиброзата - чрез оцветяване за ретикулни влакна
- Имунофенотипизиране: CD19, CD20, CD10, CD5, CD11c, CD22, CD25, CD103, CD123, CyclinD1, CD200
- Ехография на коремните органи
- Молекулярно изследване на мутации в екзон 15 на BRAF гена
- HIV, HCV, HBV (възможност за реактивация след химио/имунотерапия).
- Тест за бременност при жени в детеродна възраст.

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

- CT торакс, абдомен и малък таз;
- Мутационен статус: голяма част от случаите (80-90%) имат соматични мутации на гените на IGHV. Немутиралите случаи се свързват с първична рефрактирност към лечението с пуринови аналози и по-бърза прогресия.
- Цитогенетика
- Серумни нива на разтворимия CD22 и на IL-2 рецептора
- Хистопатология на слезка, черен дроб и лимфни възли

- Цитохимично изследване за TRAP
- Електронна микроскопия.

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

Интегрирана оценка на морфология, имунофенотип, молекулярно изследване.

3.3.1. Класическа трихолевкемия: B-клетъчни маркери, CD103+, CD25+,CD11c+,CD200+, BRAF V600 (+)

3.3.2. Трихолевкемия (вариант): B-клетъчни маркери, CD103+, CD25, CD11c+,CD200+/-, BRAF V600 (-)

3.3. Оценка на стадий / риск / тежест

Няма утвърдена система за оценка на риска.

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Други B-клетъчни лимфоми с вилозна характеристика

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

5.1.1. Наблюдение и без лечение: Асимптоматични пациенти.

5.1.2. Критерии за започване на лечение:

Стандартни:

- наличие на системни симптоми от заболяването или нужда от
- кръвопреливане;
- анемия с хемоглобин < 110 g/l;
- тромбоцитопения ≤ $100x10^9$/l;
- неутропения с абсолютен брой неутрофили (АБН) ≤ $1,0x10^9$/l;

Допълнителни:

- прогресираща левкоцитоза с висок брой (>20x109/l) трихолевкоцити;
- повтарящи се животозастрашаващи рекурентни инфекции;
- прогресираща симптоматична спленомегалия;
- прогресираща лимфоцитоза или лимфаденопатия;
- изразено ангажиране на костния мозък;
- неочаквана редукция на тегло (> 10% за предходните 6 мес.).

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

- **Cladribine*** - (2-хлородеоксиаденозин [2-CdA]). от 0,12 mg/kg дневно за двучасова венозна инфузия за 5-7 дни или 0,14 мг/кг за 5 дни подкожно(Категория 2A)
- **Pentostatin*** - (2-дезоксикоформицин) - прилага се в доза от 4 mg/m^2 венозно всеки 2 седм. в продължение на 3-6 мес. (Категория 2A)
- **α-интерферон –** 3 $MU/м^2$ подкожно дневно за 6 мес. след което се до 3 пъти седм. още 6 мес. Рекомбинантен интерферон-α-2b **-** стандартна доза от 2 MU/m^2 3 пъти седм. за 12-18 мес.

- **Спленектомия** - при ексцесивна спленомегалия

5.2.2. Втора и последваща линия на лечение

- повторно лечение с първоначално използвания или алтернативен пуринов аналог
- Bendamustine
- α-Interferon
- Fludarabine Phosphate
- Спленектомия - при ексцесивна спленомегалия
- Клинично изпитване

5.2.3. Допълнително лечение на НЛР от терапията, ако е необходимо

- **Рекомбинантни G-CSF:** Filgrastim **–** при агранулоцитоза и фебрилна неутропения**.** Решението за неговото използване е индивидуално. Скъсява ранните миелосупресивни ефекти на противотуморното лечение.
- **Рекомбинантни еритропоетини:** Epoetin αlfa, Epoetin βeta, Epoetin zeta, Darbepoetin alfa **-** при тежка анемия.
- **Антиеметична терапия:** Ondansetron, Granisetron, Dolasetron.
- **Профилактика на инфекции:** профилактика на HZ - Aciclovir, Valciclovir, Famciclovir, Penciclovir, CMV – Ganciclovir

6. Оценка на терапевтичен отговор

ПЪЛЕН ОТГОВОР**	Близък до нормалния брой клетки в периферната кръвна картина: Hb>110 g/l (без трансфузия); тромбоцити > $100x10^9$/l; абсолютен неутрофилен брой > $1,5x10^9$/l. Регресия на спленомегалията при физикален преглед. Липса морфологични данни за трихолимфоцити в натривката от периферна кръв и изследването на костен мозък.
ЧАСТИЧЕН ОТГОВОР	Частичният отговор изисква установяването на близък до нормалния брой показатели от периферната кръвна картина (както при пълния отговор) с минимум от 50% подобрение на органомегалията и инфилтрацията на костния мозък с трихолимфоцити.
СТАБИЛНО ЗАБОЛЯВАНЕ	След лечение пациентите, които не покриват за данните за обективна ремисия се оценяват като стабилна болест. Понеже пациентите с трихолевкемия се лекуват по различни причини, включително симптоми, свързани с болестта или поради влошени хематологични показатели, стабилно заболяване не се приема за отговор.
ПРОГРЕСИЯ НА БОЛЕСТТА	Пациенти с увеличаване на симптомите свързани с болестта, на органомегалията с 25% или с 25% влошаване на хематологичните показатели. Промените при последните трябва да бъдат отдиференцирани от свързани с миелосупресивната терапия с прогресия на болестта.

РЕЦИДИВ НА БОЛЕСТТА	Морфологичен рецидив се дефинира като нова поява на трихолимфоцити в периферната кръв, костния мозък или в двата чрез цитологични оцветявания при липса на хематологичен рецидив. Хематологичният рецидив се дефинира като нова поява на цитопения (и) както при дефинираните параметри по-горе за пълен и частичен отговор. Докато при морфологичен рецидив няма нужда от лечение, при хематологичен рецидив следва да се вземе решение за започване на лечението. Рецидивът се базира на оценката на няколко параметри (напр. хематологични параметри изискващи намеса, възвръщане на симптоми, свързани с болестта)
7. Диспансеризация съгласно действащата наредба	

Лимфоплазмоцитен лимфом

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Лимфоплазмоцитният лимфом (LPL) е малигнена пролиферация от малки лимфоцити, лимфоплазмоцитоидни клетки и плазмоцити, ангажираща костния мозък, лимфните възли и слезката, които не отговарят на критериите за друга дребноклетъчна В-лимфоидна неоплазия с белези на плазмоклетъчна диференциация. В значителна част от пациентите с LPL се намира макроглобулинемия на Waldenström (WM), която се дефинира като LPL с ангажиране на костен мозък и IgM моноклонална гамопатия независимо от концентрацията на парапротеина.

Заболеваемост и честота – 1/100 000 население и около 8% от НХЛ. Засягат се пациенти на средна възраст около 60 години с леко преобладаване на мъжкия пол.

2. Класификация

WHO ревизирана версия 2016

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза с насоченост за :

- В симптоми”
- Субективни оплаквания за хипервискозен синдром
- Субективни оплаквания за студовоаглутинационен синдром или криоглобулинемия (II тип)
- Субективни оплаквания за полиневропатия

Клиничен преглед

- Performance status
- Насочено изследване на периферните лимфни области, вкл. Валдайеровия пръстен, черен дроб и слезка
- Хеморагична диатеза
- Полиневропатия
- Fundus paraproteinemicus (очни промени могат да се наблюдават и при ниски нива на М-парапротеина !)

Хематологични и биохимични основни изследвания

- ПКК, ДКК.
- Показатели на чернодробната и бъбречна функции.
- LDH и β2-микроглобулин.
- HIV, HCV, HBV (възможност за реактивация след химио/имунотерапия).
- Серумен вискозитет
- Тест за бременност при жени в детеродна възраст.

Хистопатологична и имунохистохимична диагноза

- Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел, мекотъканна формация или ангажиран орган
- Изследване на костния мозък (миелограма, трепанобиопсия)
- Имунохистохимия - парафинов панел : CD45(+), CD10(-), CD(5-), CD 23(-), CD19(+) CD20(+),sIgM(+), CD3, Внимание:CD5,CD10,CD23- може да са положителни в 10-20% в

случаите, но това не изключва диагнозата
- Флоуцитометрия: CD19+, CD20+, CD 22+, CD79a +, s/cIgM+++ (рядко IgA, IgG) CD5-, CD11c -, CD10-, CD22-, CD23 -, HLADR +, CD38+
- Елекрофореза на серум/урина за М-градиент
- Количествено имуноглобулини. Внимание: Количеството на моноклоналния имуноглобулин IgM няма прагово ниво за диагнозата, но има прогностично значение !
- Количествено леки вериги и съотношение κ: λ

Образни методи

- Рентген на плоски кости
- СТ на гръден кош, корем и малък таз

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- Тест за криоглобулинемия
- Тест за плазмен вискозитет
- Тест на Coombs за студови аглутинини
- Цитогенетика: 6q-; t (9;14)(p13;q32) / PAX5-IgH в 30- 50%
- PCR за MYD88 L265P
- CXCR4 за пациенти, при които се обсъжда лечение с Ibrutinib*
- Молекулярно генетичен анализ PCR за клонално пренареждане на Ig гени;
- Електромиография
- Анти-MAG и анти–GM антитела (при полиневропатия)
- Консултация с офталмолог (fundus paraproteinemicus при IgM>30g/l)
- Биопсия на мастна тъкан или к.м. с оцветяване по Congo Rot за амилоидоза

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

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 лимфни възли и слезка
- Не покрива критериите за друга В- дребноклетъчна неоплазия , при която може да се наблюдава плазматична диференциация.

Waldenström Macroglubolinemia International Workshop критерии:

- IgM моноклонална гамопатия в каквато и да е концентрация
- Костно-мозъчна инфилтрация от дребни лимфоцити, лимфоплазмоцити, плазматични клетки, еозинофили.
- Дифузен, интерстициален или нодуларен тип костно-мозъчна инфилтрация.
- Експресират CD19+,CD20+,sIgM+;
- CD5,CD10,CD23 може да се експресират при някои случаи на Макроглобулинемия на Waldenström, което не изключва диагнозата).

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

Система за стадиране и прогностична оценка при лимфоплазмоцитоидния лимфом

Стадий	Риск	Критерии
A	Нисък	β2M < 3 mg/l; Hb > 120 g/l
B	Интермедиерен	β2M < 3 mg/l Hb < 120 g/l
C	Интермедиерен	β2M > 3 mg/l IgM < 40 g/l
D	Висок	β2M > 3 mg/l IgM > 40 g/l

Неблагоприятни прогностични фактори:

- възраст над 65 г
- албумин <30 g/L,
- неутрофили <1.5 x 10^9/L, или
- тромбоцити<150 x 10^9/L.

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Други В – клетъчни лимфоми и плазмоклетъчни неоплазии.

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

- Първа линия на лечение при LPL са алкилиращите агенти, пуриновите аналози, протеазомни инхибитори, МКА и комбинацията между тях
- При пациентите с цитопения, напреднала възраст или кандидати за автоложна трансплантация лечението с алкилиращи агенти трябва да бъде внимателно и непродължително.
- При продължително лечение с пуринови аналози аналози е регистрирана по-висока честота на миелодисплазии, трансформации, вкл в остри миелогенни левкемии
- При пациенти с хипервискозен синдром, криоглобулинемия или автоимунна хемолитична анемия и/или тромбоцитопрения 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!
- При LPL с хипервискозитет Нв и Hct са артифициално по-ниски поради увеличения плазмен обем – опасност от белодробен оток ! Кръвопреливането или друга инфузионна терапия се извършва бавно и строго прецизирано.
- При лечение МКА се наблюдава транзиторно повишение на М-градиента, след първите 1-2 курса, което налага задължителен контрол. Внимание: Лечение с МКА при високо ниво на IgM> 50g/Lсе прилага само в комбинация с химиотерапия
- При постигнати ≥PR е възможно поддържащо лечение с МКА
- При подбрани пациенти се предприема СКТ

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

5.2.1.1. Поведение в начален и безсимптомен стадий на болестта

- Watch & Wait: При хемоглобин над 100 g/l, тромбоцити над 100.109 /l, М- градиент <30g/l, β2–микроглобулин >3,0mg/l, незначима лимфоаденомегалия и без изразени симптоми на заболяването - не се

налага лечение!

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.

5.2.2. Индукционно лечение

- самостоятелно или комбинирано приложение на алкилиращи агенти, моноклонални антитела (МКА), пуринови аналози, протеазомни инхибитори, имуномодулатори, плазмафереза, СКТ.
- прилагат се следните равностойни опции, в които се отчита потенциалната стволовоклетъчна токсичност:

5.2.3. Режими без стволовоклетъчна токсичност

- Bortezomib* ± Rituximab*
- Bortezomib *+ Dexamethasone
- Bortezomib* + Dexamethasone+ Rituximab* (BRD)
- Carfilzomib* + Dexamethasone + Rituximab* (CaRD)
- R*- CHOP
- Ibrutinib* 420mg p.o. /дн до прогресия
- Cyclophosphamide/Prednisone или Dexamethasone ± Rituximab*
- Thalidomide* ± Rituximab*

5.2.4. Режими с потенциална стволовоклетъчна токсичност

- Bendamustin ± Rituximab* (BR)
- Chlorambucil ± Prednisolon (ChP)
- Fludarabine± Rituximab* (R-F)
- Fludarabine + Cyclophosphamide ± Rituximab*(R-FC)
- Cyclophosphamide + Vincristine + Prednisolone (CVP, COP)
- Fludarabine+Cyclophosphamide (FC)

5.2.5. Плазмафереза (ако е възможно вкл. селективна имуноадсорбция на IgM парапротеина) при симптоми на плазмен хипервискозитет. Внимание! плазмаферезата се прави преди започването на лечение с МКА.

5.2.2. Втора и последващи линии на терапия

При късен рецидив >24 мес. се прилагат същите лекарствени продукти, довели до ≥PR).

- Режими без стволовоклетъчна токсичност : избира се режим, неприлаган в индукционното лечение (вж т 5.2.3.) или други от т.нар salvage therapy *Bortezomib* + антрациклин*
- Режими със стволовоклетъчна токсичност и/или риск от трансформация- избира се режим неприлаган в индукционното лечение (вж т 5.1.4.) или участие в клинични проучвания

Стволово-клетъчна трансплантация - при строго определени пациенти може да се проведат следните типове на стволово-клетъчна трансплантация:

- Високо-дозова терапия с автоложна СКТ
- Алогенна СКТ (миелоаблативна или немиелоаблативна)

6. Оценка на 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)
VGPR	Без симптоми на заболяването с редукция над 90% на лимфоаденомегалията и понижение над 90% на М-градиента
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

6.2. Задължителни изследвания за оценка и мониториране на терапевтичен орговор

- Изследват се степен на к.м. инфилтрация (к.м. отговор), ниво на IgM и показатели за активност, лимфоаденомегалия чрез образни методи - КТ (нодален отговор).
- Терапевтичният отговор се оценява след всеки 4-ти цикъл лечение, а при показания и по-рано.
- След постигната ремисия контролът се извършва през 3 – 6 месеца

7. Диспансеризация съгласно действащата наредба

Чести Т-клетъчни лимфоми (периферен Т-клетъчен лимфом)

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Т–клетъчните лимфоми са хетерогенна група от нодални и екстранодални форми на лимфомите.

Епидемиология: Срещат се с честота 5% от болните с НХЛ. Заболяването е рядко в детска възраст. По-често боледуват мъжете като съотношение мъже:жени е 2:1. Геогррафски преобладават в Азия и Мексико.

2. Класификация

WHO ревизия 2016

- Периферен Т-клетъчен лимфом, некласифициран по друг начин (PTCL)
- Ангиоимунобластен Т-клетъчен лимфом (AITL)
- Фоликуларен Т-клетъчен лимфом
- Нодален периферен Т-клетъчен лимфом с фенотип на Т-фоликуларен хелпер
- Анапластен едроклетъчен лимфом (ALCL), ALK-позитивен
- Анапластен едроклетъчен лимфом (ALCL),, ALK-негативен
- Асоцииран с ентеропатия Т-клетъчен лимфом (EATL I)
- Мономорфен епителиотропен интестинален Т-клетъчен лимфом
- Интестинален Т-клетъчен лимфом, некласифициран по друг начин
- Хепатоспленален Т-клетъчен лимфом
- Нодален периферен Т-клетъчен лимфом с фенотип на фоликуларни Т-хелпери

, , AITL и EATL I

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза за В симптоми – фебрилитет над 38 С, редукция на тегло над 10% за 6-месечен период и обилни нощни изпотявания.

Клиничен преглед

- Performance status
- Изследване на периферните лимфни възли, черен дроб и слезка, както и кожни промени или назофаринкс

Лабраторни изследвания

- ПКК и ДКК
- Изследване на костен мозък – аспират и трепанобиопсия
- Биохимичен анализ: показатели на чернодробната и бъбречна функция,
- LDH
- Beta-2-microglobulin
- HCV и HBV, HTLV-1

Хистопатологична и имунохистохимична диагноза

- Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган/тъкан с имунохистохимия.

- Имунофенотипно изследване, в което могат да се използват: CD20, CD3, CD5, CD10, CD4, CD8, CD2, CD7, CD30, ALK, CD56, CD23, bcl6
- Изследване на костния мозък (миелограма, трепанобиопсия)

Инструментални:

- CT на гръден кош и корем, малък таз

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- CT или MRI на ЦНС
- Морфологично изследване на ликвор
- Биопсия на кожа
- PET-CT
- Вирусология HIV, количествен PCR за EBV
- Цитогенетично изследване
- Молекулярно генетичен анализ за клонални пренареждания на TCR
- Тест за бременност при жени в детеродна възраст
- ISH за EBER-EBV в биопсичен материал

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

Диагнозата се базира на интегрирана оценка на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган с имунохистохимия.

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

3.4.1. Стадиране

Прилага се по Lugano модификацията на Ann Arbor стадиращата система (Приложение).

3.4.2. Прогностични системи: използват се International Prognostic Index или Age-Adjusted International Prognostic Index (aaIPI) (Приложение) или модификацията за Т-клетъчни лимфоми - **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	група 2	1
3. Performans status 2-4	група 3	2
4. Костно мозъчна инфилтрация	група 4	3 или 4

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Други нодални и екстранодални лимфоми.

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

- Лечението се определя според следните фактори: възраст, IPI и коморбидности.
- Тази група заболявания има агресивно протичане

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

5.2.1.1. Първа линия на лечение при болни с PTCL, ALCL, AITL и EATL I

- При IV клиничен стадий - Прилагат се 6 цикъла ПХТ, последвани от консолидация при пациентите подходящи за трансплантация на стволови клетки.
- Локорегионална лъчетерапия -30-40 Gy при I-II клиничен стадий
- Монотерапия с намалена цитотоксичност Gemcitabin или Bendamustin - при възрастни болни с неблагоприятен IPI и/или изразена коморбидност.

5.2.1.2. Първа линия терапия за болни до 65 г:

- CHOP 14
- CHOEP14
- HyperCVAD
- Дозо-адаптиран EPOCH
- ICE
- IVE

5.2.1.3. Първа линия терапия над 65 г:

- CHOP21
- CHOEP

5.2.2. Втора и последващи линии на терапия

При кандидати за костномозъчна трансплантация - високодозови режими

- DHAP
- ESHAP
- ICE
- GDP
- GemOx
- Brentuximab vedotin* при CD30(+)

При неподохдящи за костномозъчна трансплантация и високо дозова терапия

- Brentuximab vedotin* при CD30(+)
- Лъчетерапия

5.2.3. Допълнително лечение на НЛР от терапията

Профилактика на усложнения

- Профилактира се тумор-лизис синдром с адекватна хидратация и Alopurinol.
- Задължително е приложението на антиеметици.
- Прилагат се растежни фактори на хемопоезата за корекция на гранулоцитния брой и анемията – G-CSF и Еритропоетин.
- При необходимост - субституираща терапия с еритроцитни и тромбоцитни концентрати.

6. Оценка на терапевтичен отговор

- Оценка по Deauville (Lugano 2014), виж приложението.
- При рестадиране след 4-ти курс ПХТ и незадоволителен терапевтичен отговор се преминава към терапевтичен подход за резистентно

заболяване – втора линия на терапия.

- След завършване на лечението също се извършват рестадиращи процедури. Ако пациентът е
- CT или PET/CT позитивен – необходима е нова биопсия преди промяна на лечението, което се провежда както при рецидив.
- При пълен терапевтичен отговор /CR/ групата пациенти под 65 години продлежат на високо дозова терапия с последваща стволово клетъчна трансплантация. При случаите на HSTCL – AlloSCT.
- Болните с ALCL ALK(+) остават под наблюдение до поява на рецидив.

7. Диспансеризация съгласно действащата наредба

- Анамнеза и физикално изследване на всеки 3 месеца в рамките на 1 година. След това на всеки 6 месеца за 2 години с последващо изследване веднъж годишно и с насочено внимание за втора неоплазия или други дългосрочни последствия от химиотерапията.
- Кръвна картина и LDH на всеки 3, 6, 12 и 24 месеца. След това при необходимост.
- CT на 6, 12 и 24 месеца. При високорискови пациенти се налагат по – чести проверки.

Редки T/NK клетъчни лимфоми

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Този тип лимфоми са предоминантно екстранодални форми с произход от NK – клетки или цитоксични Т – лимфоцити. Често се асоциират с наличие на EBV.

Епидемиология: Рядко срещано заболяване в кавказката раса. По-често се установява в Азия, Централна и Южна Америка. Медиана на възрастта 44-54 години, по-често при мъже.

2. Класификация

WHO ревизия 2016

- Т-клетъчна пролимфоцитна левкемия
- Т-клетъчна едрогранулирана лимфоцитна левкемия
- Хронично лимфопролиферативно нарушение на NK-клетките
- Агресивна NK-клетъчна левкемия
- Системен EBV-позитивен Т-клетъчен лимфом в детска възраст
- Хронична активна EBV инфекция на Т- и NK-клетъчен тип, системна форма
- Hydroa vacciniforme-подобно лимфопролиферативно нарушение
- Тежка алергия от ухапване от комари
- Т-клетъчна левкемия/лимфом при възрастни
- Екстранодален NK/Т-клетъчен лимфом, назален тип

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза за В симптоми – фебрилитет над 38 С, редукция на тегло над 10% за 6 месечен период и обилни нощни изпотявани

Клиничен преглед

- Performance status
- Изследване на периферните лимфни възли, черен дроб и слезка, кожни промени и назофаринкс.

Лабраторни изследвания:

- ПКК и ДКК
- Биохимичен анализ: показатели на чернодробната и бъбречна функция,
- LDH
- Beta-2-microglobulin
- Вирусологичен: PCR за EBV, HCV и HBV, HTLV-1
- Тест за бременност при жени в детеродна възраст

Морфологична и имунофенотипна диагноза

- Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган/тъкан с имунохистохимия или периферна кръв/костен мозък с флоуцитометрия.
- Имунофенотипно изследване, в което могат да се използват: CD20, CD3, CD5, CD10, CD4, CD8, CD2, CD7, CD30, ALK, CD56, CD23, bcl6
- Изследване на костния мозък (миелограма, трепанобиопсия)

Инструментални и стадиращи:

- CT на глава, шия, гръден кош и корем и малък таз
- Изследване на костнен мозък – трепанобиопсия

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

- MRI на ЦНС
- PET/ CT
- Биопсия на кожата
- Вирусология HIV
- Цитогенетично изследване
- Молекулярно генетичен анализ за клонални пренареждания на TCR

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

Диагнозата се приема на интегрирана оценка на морфология и имунофенотип ± изследване за клонални пренареждания.

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

3.4.1. Стадиране

Прилага се по Lugano модификацията на Ann Arbor стадиращата система (Приложение).

3.4.2. Прогностични системи: използват се International Prognostic Index или Age-Adjusted International Prognostic Index (aaIPI) (Приложение) или модификацията за Т-клетъчни лимфоми - **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	група 2	1
3. Performans status 2-4	група 3	2
4. Костно мозъчна инфилтрация	група 4	3 или 4

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

Тази лимфоми са с агресивно протичане. При избора на лечение са определящи следните фактори: възраст, коморбидност, стадий, IPI или PINK.

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

5.2.1.1. Първа линия на лечение при болни в I и II клиничен стадий

- При I стадий – лъчетерапия 50 Gy
- При II стадий – Лечение тип „сандвич“: L- Asparaginase*-съдържащи режими с последваща involved field лъчетерапия 50 Gy

- Протокол AspaMetDex

5.2.1.2. При стадий III – IV – химиотерапия по протокол SMILE.

5.2.2. Втора и последващи линии на лечение

- Протокол GELOX – общо 4 цикъла.
- При постигане на пълен терапевтичен отговор /CR/ е задължително лечението да продължи с трансплантация на стволови клетки.

5.2.3. Допълнително лечение на НЛР от терапията, ако е необходимо

- Профилактира се тумор-лизис синдром с адекватна хидратация и Alopurinol.
- Прилагат се растежни фактори на хемопоезата за корекция на гранулоцитния брой и анемията – G-CSF и Еритропоетин.
- При необходимост - субституираща терапия с еритроцитни и тромбоцитни концентрати.

6. Оценка на терапевтичен отговор

- Оценка по Deauville (Lugano 2014), виж приложението.
- PET-CT е препоръчителния стандарт за оценка на отговора към лечение на DLBCLs. Базира се на визуална оценка по критериите на Deauville – 5 точкова скала, виж.приложението

7. Диспансеризация съгласно действащата наредба

- Анамнеза и физикално изследване на всеки 3 месеца в рамките на 1 година. След това на всеки 6 месеца за 2 години с последващо изследване веднъж годишно и с насочено внимание за втора неоплазия или други дългосрочни последствия от химиотерапията.
- Кръвна картина и LDH на всеки 3, 6, 12 и 24 месеца. След това при необходимост.
- КТ на 6, 12 и 24 месеца. При високорискови пациенти се налагат по – чести проверки.

Кожни лимфоми

Кожни Т-клетъчен и NK-клетъчни лимфоми

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Определение - Кожните лимфоми представляват херогена група от /Т-/ NK-клетъчни неоплазии, който първично засягат кожата.
Епидемиология- Честота -1/100 000 на година. Класификация: WHO-EORTC (2005) / WHO 2016 */ 2018/* WHO-EORTC Класификация на кожните лимфоми с първично кожно ангажиране.

2. Класификация

WHO ревизия 2016
Mycosis fungoides

- MF варианти и подтипове
- Фоликулотропен MF
- Pagetoid ретикулоза
- Грануломатозна хлабава кожа

Синдром на Sezary

Адултна Т-клетъчна левкемия/лимфом (ATLL)

Първични кожни CD30-лимфопролиферативни нарушения:

- Първичен кожен анапластен едроклетъчен лимфо
- Лимфоматоидна популоза
- Подкожен паникулитоподобен Т-клетъчен лимфом
- Ектранодален NK/T-клетъчен лимфом, назален тип
- Първични кожни периферни Т-клетъчни лимфоми, неспецифицирани

Първичен кожен агресивен епидермотропен CD8 Т-клетъчен лимфом

Кожен γ/δ/ Т-клетъчен лимфом

Първичен кожен CD4 дребно/ средноклетъчен плеоморфен Т-клетъчен лимфом

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза с насоченост за В симптоми

Клиничен преглед

- Performance status
- Физикално изследване и определяне на общото състояние
- Клиничен преглед, включващ кожа: оценка на ангажиране на % BSA (длан+пръсти ≈ 1% BSA) и вид на кожните лезии (петно/плака, тумор, еритодерма)
- Насочено изследване на периферните лимфни области, вкл. Waldeyer's пръстен, черен дроб и далак

Хематологични и биохимични основни изследвания

- ПКК, ДКК, клетки на Sezary
- Показатели на чернодробната и бъбречна функции.
- LDH и β2-микроглобулин.
- HIV, Anti-HCV, HBV (възможност за реактивация след химио/имунотерапия).
- Тест за бременност при жени в детеродна възраст.

Хистопатологична и имунохистохимична диагноза

- Диагнозата се базира на кожна биопсия с IHC

- Имунохистохимичен панел: CD2, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD30, CD20, CD56, CD25
- FCM на периферна кръв: CD3, CD4, CD7, CD8, CD26 за оценка на разпространението на CD4+ клетки с увеличено съотношение CD4/CD8 или абнормен фенотип, вкл. загуба на CD7, CD26.

Образни методи

- CT на шия, корем и малък таз с контраст.

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- Костномозъчна биопсия (не се изисква за стадиране, само при документиране на висцерална болест при подозрение на ангажирена на костен мозък, вкл B2 и при необяснима хематологична находка).
- Биопсия на лимфен възел или друг орган с екстракожна локализация (при липса на окончателна диагноза от кожна биопсия).
- Молекулярно изследване за пренареждане на гените на Т-клетъчни рецептори (оценка за клоналност)
- PET-CT по преценка

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

Диагнозата се базира на интегрирана морфологичн о и имунофенотипно изследване, съпоставено към оценка на кожните промени.

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

TNMB класификация и стадираща система на mycosis fungoides /Синдром на Sezary

TNMB	
Кожа T1 T2 T3 T4	 Ограничени петна, папули, плаки с площ < 10% от кожата Ограничени петна, папули, плаки с площ ≥ 10% от кожата Един или повече тумори (над 1см в дм) Конфлуираща еритема ≥ 80% от BSA
Нодули N0 N1 N2 N3 NX	Липса на клинично значими периферни ЛВ (не е нужна биопсия) Увеличени периферни ЛВ; хистопатология DutchGr1/NCILN 0-2 Увеличени периферни ЛВ; хистопатология DutchGr2/NCILN 3 Увеличени периферни ЛВ; хистопатология DutchGr3-4/NCILN 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: ≤5% от Ly в ПК са атипични Нисък туморен обем: ≥5% от Ly в ПКса атипични, неизпълняващи критерии за B2 Висок туморен обем: ≥ 1000mclSezary клетки с позитивен клон

Клинично стадиране

Стадий	T	N	M	B
IA IB	1 2	0 0	0 0	0,1 0,1
IIA IIB	1-2 3	1,2 0-2	0 0	0,1 0,1
IIIA IIIB	4 4	0-2 0-2	0 0	0 1
IVA1 IVA2 IVB	1-4 1-4 1-4	0-2 3 0-3	0 0 1	2 0-2 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;
- γδ TCR фенотип;
- едроклетъчна трансформация (LCT-largecelltransformation).

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

Стадии IA, IB, IIA

- локално лечение
- при левкемизация- системна терапия-категория А или комбинирана терапия, при рефрактерност-системна терапия категория В, нови медикаменти и клинични проучвания

Стадий IIB

- с ограничено засягане- локално лечение, локална лъчетерапия, системна терапия категория А

- с генерализирано засягане, трансформация и/или фоликолотропен вариант- системна терапия кат. A, B,C, комбинирана терапия +/- локално лечение

Стадий III

- без данни за левкемизация-локална терапия
- с данни за левкемизация - системна терапия категория A+/- локално лечение, при прогресия или рефрактерност- комбинирана терапия, системна терапия категория B, клинични проучвания, обсъждане за алогенна трансплантация

Стадий IV

- Sezary синдром - системна терапия категория A, комбинирана терапия, при рефрактерност - системна терапия категория B, клинични проучвания, обсъждане за алогенна трансплантация
- Non-Sezary – системна терапия категория B или C+/- локална лъчетерапия, при рефрактерност - клинични проучвания, обсъждане за алогенна трансплантация

5.2. Линии на лечение

5.2.1.Локално лечение:

При ограничено кожно засягане:

- локални кортикостероиди
- локална химиотерапия (mechlorethamine, carmustine)
- локална лъчетерапия
- локални ретиноиди
- фототерапия- UVB, PUVA

При генерализирано кожно засягане:

- локални кортикостероиди
- локална химиотерапия (mechlorethamine, carmustine)
- фототерапия- UVB, PUVA
- целотелесна кожна електроемисионна терапия (TSEB)

5.2.2. Системно лечение:

Категория A

- ретиноиди
- интерферон
- екстракорпорална фотофереза
- methotrexate<100mg седмично
- Brentuximab vedotin * при CD30(+)
-

Категория B

- първа линия терапия - Gemcitabin
- втора линия терапия - Chlorambucil, Etoposide, Cyclophosphamide, Methotrexate>100mg седмично

Категория C

- Gemcitabin

Полихимиотерапевтични режими за лечение на A-TLL

- I-ва линия: CHOP, CHOEP, CHOP+IVE, EPOCH, HyperCVAD. Консолидация след I-ва линия-високодозова терапия и автоложна SCT.
- II-ра линия: DHAP, ESHAP, GDP, GemOx, ICE или алтернативни медикаменти за лечение. .

5.2.3. Комбинирана терапия:

Локална + системна терапия

- фототерапия+ретиноиди
- фототерапия+интерферон
- фототерапия+фотофереза
- TSEB+ фотофереза

Системна + системна

- ретиноиди+интерферон
- фотофереза+ретиноиди
- фотофереза+ интерферон
- фотофереза+ретиониди+интерферон

6. Оценка на терапевтичен отговор

По общоприетите правила за лимфоми

7. Диспансеризация съгласно действащата наредба

Кожни В-клетъчни лимфоми

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Определение: Кожните лимфоми представляват херогена група от В-клетъчни неоплазии, който първично засягат кожата.
Епидемиология: Честота - 20% от първичните кожни лимфоми.

2. Класификация

WHO ревизия 2016
Първичен кожен лимфом от фоликулния център (FCL)
Първичен кожен дифузен В-едроклетъчен, leg type (DLBCL)
Първичен кожен маргиналнозонов лимфом (MZL)
Първично кожно ангажиране от друг В-клетъчен лимфом

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза с насоченост за В симптоми

Клиничен преглед

- Performance status
- Физикално изследване и определяне на общото състояние
- Клиничен преглед, включващ кожа и периферните лимфни области, вкл. Waldeyer's пръстен, черен дроб и далак

Хематологични и биохимични основни изследвания

- ПКК, ДКК
- Показатели на чернодробната и бъбречна функции.
- LDH и β2-микроглобулин.
- HIV, Anti-HCV, HBV (възможност за реактивация след химио/имунотерапия).
- Тест за бременност при жени в детеродна възраст.

Хистопатологична и имунохистохимична диагноза

- Диагнозата се базира на кожна биопсия с IHC
- Имунохистохимичен панел: CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, BCL 6, IRF4/ MUM1, CD30, CD23
- IHC панел взависимост от хистологичните варианти:
  Първичен кожен маргиналнозонов В-клетъчен лимфом: CD20+; BCL2+/-; CD10 -; BCL6-; IRF4/ MUM1+/-; cytoplasmic kappa+ или lambda + / при около 40% /
  Първичен кожен фоликуларен лимфом:CD20+;BCL2-;CD10-/+;BCL6+;IRF4/ MUM1-
  Първичен кожен дифузен В-едроклетъчен лимфом: CD20+, BCL2+, CD10 -; BCL6+/- ; IRF4/ MUM1+/-
- Костномозъчна биопсия и аспирация с имунохистохимия.

Образни методи

- CT на шия, корем и малък таз с контраст.

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- допълнителни хистохимични изследвания (cyclinD1)
- Флоуцитометрия на периферна кръв
- молекулярно-генетичен анализ PCR за пренареждане на гена за IgH
- цитогенетика или FISH за t(14;18)
- Количество имуноглобулини; серумна електрофореза
- Серологично изследване за B.burgdorferii при PCMZL
- PET/CT по преценка

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

Диагнозата се базира на интегрирана морфологичн о и имунофенотипно изследване, съпоставено към оценка на кожните промени.

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

T1 T2 T3	**Ограничено кожно засягане:** T1a-единична лезия с дм под 5см T1b-единична лезия над 5см **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 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 N1	Липса на клинично значими ЛВ 1 област периферни ЛВ, дренираща областта на кожно засягане

N2 N3	2 или повече области периферни ЛВ или области ЛВ, които не дренират областта на кожно засягане Ангажиране на централни ЛВ
M0 M1	Липсва лезии освен кожните Наличие на извънкожно ангажиране

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

Индикации за започване и избор на лечение в зависимост от типа, стадия и оценката на риска

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първичен кожен MZL:

Първа линия терапия

- При солитарни лезии/локализирана болест - локална лъчетерапия и/или ексцизия, локална терапия - външно приложение или интралезионно приложение на стероид
- При мултифокално кожно засягане- наблюдение или локална лъчетерапия, интралезионно приложение на стероид, системна терапия / Rituximab* или комбинирани химио/ имунотерапевтични режими, нови медикаменти.
- Антибиотик – само в случай на доказване на B. burgdorferii инфекция

Втора линия – като при Маргиналнозонов лимфом

5.2.2. Пъвичен кожен FCL:

Първа линия терапия

- При солитарни лезии/локализирана болест - локална лъчетерапия и/или ексцизия, локална терапия - външно приложение или интралезионно приложение на стероид
- При мултифокално засягане –наблюдение или локална лъчетерапия, интралезионно приложение на стероид, системна терапия / Rituximab* или комбинирани химио/имунотерапевтични режими, нови медикаменти

Втора линия терапия – както при лечение на Фоликуларен лимфом

5.2.3. Първичен кожен DLBCL, Leg-тип

Първа линия терапия

- При солитарни лезии/лок.болест - R -CHOP +/- лъчетерапия, R -CVP +/- лъчетерапия, клинични проучвания.
- При мултифокално засягане – R-CHOP, клинични проучвания.

Втора линия терапия –виж лечение на рефректерен дифузен едроклетъчен В-клетъчен лимфом

6. Оценка на терапевтичен отговор

По общоприетите правила за limfomi

7. Диспансеризация съгласно действащата наредба

Ходжкинов лимфом

Нодуларен Ходжкинов лимфом с лимфоцитно преобладаване

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Нодуларният Ходжкинов лимфом с лимфоцитно преобладаване (НХЛЛП) е рядък подтип на Ходжкинов лимфом (ХЛ), който представлява около 5% от случаите на ХЛ.

Отличава се със специфични клинични, хистологични и имунофенотипни характеристики: 1) по-често се диагностицира в ранен стадий на заболяването, като при пациентите преобладава мъжкия пол (75%); 2) по-рядко се наблюдават В-симптоми, bulky-формации и ангажиране на медастинални, абдоминални и екстранодални локализации. 3) хистологичната картина се характеризира със специфични неопластични клетки – клетки на лимфоцитното преобладаване (LP-cells /"popcorn"-cells), разположени в нодули сред обилие от В-лимфоцити и други реактивни клетки (основно реактивни Т-лимфоцити). 4) 3 - 5% от случаите могат да трансформират в дифузен В-едроклетъчен лимфом.

2. Класификация

WHO ревизия 2016

Нодуларен лимфом на Ходжкин с лимфоцитно преобладаване

Класически лимфом на Ходжкин

- Класически лимфом на Ходжкин с нодуларна склероза
- Класически лимфом на Ходжкин с обилие от лимфоцити
- Класически лимфом на Ходжкин със смесен целуларитет
- Класически лимфом на Ходжкин с лимфоцитно изчерпване

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза с насоченост за В симптоми

Клиничен преглед

- Performance status
- Насочено изследване на периферните лимфни области, вкл. Waldeyer's пръстен, черен дроб и далак

Хематологични и биохимични основни изследвания

- ПКК, ДКК.
- Показатели на чернодробната и бъбречна функции.

- LDH и β2-микроглобулин.
- HIV, Anti-HCV, HBV
- Тест за бременност при жени в детеродна възраст.

Хистопатологична и имунохистохимична диагноза

- Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган с имунохистохимия.
- Имунофенотипът при болестта на Ходжкин с нодуларно лимфоцитно преобладаване включва:Едроклетъчни елементи с фенотип-CD15-, CD30-, PAX-5+, CD3-, CD45+, CD20+, CD79a+; Доминираща В лимфоцитна фонова популация, богатство на CD4+CD57+FDCs

Образни методи

- PET/CT или CT на шия, корем и малък таз с контраст.
- Хистологично изследване на костен мозък (при негативен PET/CT и липса на цитопении, може да не се провежда хистологично костно-мозъчно изследване)
- ЕхоКГ с ФИ

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- КАТ, ЯМР в определени зони на интерес
- ФИД - при прилагане на ABVD и BEACOPP
- експлоративна лапаротомия със спленектомия
- торакоцентеза с изследване на плеврален пунктат
- лумбална пункция с изследване на ликвор – при показания
- консултация със специалист по репродуктивна медицина, криоконсервация на яйцеклетки, сперматозоиди или репродуктивни тъкани

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган с имунохистохимия

3.3. Оценка на стадий / риск / тежест

Прилага се Ann Arbor – стадиращата система. Няма отделна, спецфична за НХЛЛП прогностична система. Счита се, че костно-мозъчното засягане е асоциирано с агресивен ход на болестта.

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

- НХЛЛП се разглежда като излечимо злокачествено заболяване, чиято терапия може да има значима дългосрочна токсичност.
- НХЛЛП в ранен стадий може да бъде лекувана с локален подход - лъчетерапия тип “ involved site” или “involved-field” или да бъдат оставени под активно наблюдение.
- Авансиралите стадии могат да се представят с хистологична

трансформация в богат на Т-лимфоцити В-клетъчен лимфом (TCR-BCL) или дифузен В едроклетъчен лимфом.
- При хистологично потвърждение пациентите трябва да бъдат третирани с типични за неходжкинов В-лимфом режими, напр. R-CHOP, R-CVP.

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

- Стадии IA, IIA (без bulky-формации): лъчетерапия тип " involved site" или "involved-field" или активно наблюдение.
- Стадии IA, IIA (с bulky-формации), IB, IIB- химиотерапия по схеми: ABVD, CVP, CHOP, съвместно с Rituximab** за 3-4 курса и лъчетерапия тип " involved site".
- Стадии IIIA, IVA - химиотерапия по схеми: ABVD, CVP, CHOP, съвместно с Rituximab** до 6 курса ± лъчетерапия тип " involved site". В отделни случаи е допустима монотерапия с Rituximab или локална лъчетерапия, при изразена локална симптоматика.
- Стадии IIIB, IVB - химиотерапия по схеми: ABVD, CVP, CHOP, съвместно с Rituximab за 6 курса ± лъчетерапия тип " involved site".

5.2.2. Втора линия на лечение

5.2.2.1. 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

5.2.2.2. Рецидив на болестта

NB! Изисква се хистологична верификация на заболяването!

При доказана трансформация в агресивен В-клетъчен лимфом – използват се схемите за лечение на В-клетъчни лимфоми.

При липса на трансформация – поведението е в зависимост от тежестта на заболяването:

- Локален рецидив - могат да бъдат третирани само с лъчетерапия тип " involved site".
- Асимптоматични пациенти с малък туморен обем - могат да бъдат оставени под активно наблюдение.
- Алтернативен подход - монотерапия с Rituximab.
- Симптоматични пациенти в авансирал стадий и със значителен туморен обем - прилагат се схемите за втора линия терапия на класически ХЛ, с последваща АСКТ при подходящи случаи.

5.2.5. Допълнително лечение на заболяването

Обичайно се провежда в рамките на combined-modality therapy.

При combined-modality therapy дозите варират 30-36 Gy при bulky disease и 20-30 Грей при липса на bulky disease.

При самостоятелно приложение на лъчетерапия дозите варират 30-36 Gy. Видове техники съгласно ILROG (International Lymphoma Oncology Group):

- **Involved field** - включва ангажираните анатомични лимфни региони определени чрез КТ.
- **Involved-site radiation therapy** (ISRT)-за пациенти, при които оценката чрез образни изследвания при начално стадиране, преди започване на терапията не е оптимална.
- **Extended field**- при пациенти, при които началното стадиране не е проведено с достатъчно информативни образни изследвания, синоним на мантелни полета.
- **Involved node radiation therapy (INRT)**- за пациенти с оптимална оценка чрез информативни образни изследвания- PET/CT или PET/ MRI.

5.2.6. Допълнително лечение на НЛР от терапията

Виж. Класически Ходжкинов лимфом т.5.2.5.

6. Оценка на терапевтичен отговор

Оценка по Deauville (Lugano 2014), виж приложението.

7. Диспансеризация съгласно действащата наредба

7.1.Активно проследяване през първите 5 години. Пациентите се проследяват 5 години с:

- ПКК, СУЕ, биохимия- всеки 3 месеца в първата година, след това на 6 месеца до третата година, след което веднъж годишно.
- СТ – всеки 6-ти месец първата година, след което веднъж годишно в следващите 2 години;
- PET/CT само при Deauville 4-5, при негативна хистология.

7.2.Проследяване за късни странични ефекти от терапията:

- ежегодна мамография трябва да провеждат жени, преминали лъчетерапия в областта на гръдния кош след 40 год. възраст и/или 8-10 год. след приключване на терапията;
- ежегодно да се проследява TSH при пациенти провели лъчетерапия в областта на шията;
- през 10 години- ЕхоКГ.
- колоноскопия на всеки 10 години при пациенти над 50 год.

Класически Ходжкинов лимфом

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Класическият ходжкинов лимфом (кХЛ) е заболяване, което се характеризира със засягане на лимфните възли, най-често с шийна локализация, най-често при млади пациенти, неопластичната тъкан съдържа малък брой пръснати големи едноядрени или многоядрени туморни клетки, наричани Ходжкинови/ Рийд-Щернбергови (HRS), разположени всред обилна хетерогенна среда от

не-неопластични инфламаторни и други съпътстващи клетки, туморните клетки често са обградени от Т-лимфоцити под формата на розетки.
Честота - около 1% от всички неоплазии. За Европа заболеваемостта е 2,2/100 000, 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.

2. Класификация

WHO ревизия 2016

Класически лимфом на Ходжкин

- Класически лимфом на Ходжкин с нодуларна склероза
- Класически лимфом на Ходжкин с обилие от лимфоцити
- Класически лимфом на Ходжкин със смесен целуларитет
- Класически лимфом на Ходжкин с лимфоцитно изчерпване

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза с насоченост за В симптоми

Клиничен преглед

- Performance status
- Насочено изследване на периферните лимфни области, вкл. Waldeyer's пръстен, черен дроб и далак

Хематологични и биохимични основни изследвания

- ПКК, ДКК.
- Показатели на чернодробната и бъбречна функции.
- LDH и β2-микроглобулин.
- HIV, Anti-HCV, HBV
- Тест за бременност при жени в детеродна възраст.

Хистопатологична и имунохистохимична диагноза

- Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган с имунохистохимия.
- Имунофенотипът при класически Ходжкинов лимфом включва: Ходжкиновите и Рийд-Щернбергови клетки с фенотип CD15+, CD30+,PAX5+, CD3-, CD45-, CD20+/-, CD79a-, доминираща Т-лимфоцитна фонова популация

Образни методи

- PET/CT или CT на шия, корем и малък таз с контраст.
- Хистологично изследване на костен мозък (при негативен PET/CT и липса на цитопении, може да не се провежда хистологично костно-мозъчно изследване)
- ЕхоКГ с ФИ

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- CT**,** MRI в определени зони на интерес
- PET/CT
- костна сицинтиграфия

- ФИД - при прилагане на ABVD и BEACOPP
- експлоративна лапаротомия със спленектомия
- серумни нива на цитокини (IL-6 и IL-10) и разтворими CD25 (IL-2 рецептор).
- торакоцентеза с изследване на плеврален пунктат
- лумбална пункция с изследване на ликвор – при показания
- консултация със специалист по репродуктивна медицина, криоконсервация на яйцеклетки, сперматозоиди или репродуктивни тъкани

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган с имунохистохимия

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

3.4.1. Система за стадиране:

- прилага се Ann Arbor – стадиращата система.

3.4.2. Прогностични системи и стратификация на риска

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

1. Серумно ниво на албумин под 40 g/l
2. Хемоглобин под 105 g/l
3. Мъжки пол
4. IV клиничен стадий
5. Възраст > 45 години
6. Левкоцити над 15G/l
7. Лимфоцити под 0,6G/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 B-симптоми.
- Наличие на екстранодално ангажиране.

Терапевтични групи:

- Ранно благоприятно заболяване- I-II стадий без неблагоприятни фактори
- Ранно неблагоприятно заболяване- I-II стадий с поне един от следните неблагоприятни фактори: значителна медиастинална лимфаденомегалия, засягане на > 3 нодални области, B-симптоми, екстранодално засягане, СУЕ > 50 мм.
- Напреднало заболяване - III-IV стадий.

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

- ХЛ се разглежда като излечимо злокачествено заболяване, чиято терапия може да има значима дългосрочна токсичност.
- Целта на лечението е да се постигне пълен отговор (CR).
- Цели се минимизиране на терапията в ранен стадий и с нисък прогностичен риск и безопасно максимизиране при пациенти с рефрактерност
- Комбинираната терапия (combined-modality therapy) - химиотерапия + лъчетерапия (involved-field или involved-site при възможност) е предпочитания подход със синергичен ефект в ранните стадии (ограничава тоталната експозиция на всеки отделен терапевтичен агент). При пациентите в напреднал стадий лъчетерапия може да бъде приложена при персистенция на заболяването след химиотерапия.

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

5.2.1.1. Стадий I,II (без неблагоприятни прогностични фактори) - 2-4 цикъла ABVD и лъчетерапия-20-30 Gy тип involved-field след завършване на химиотерапията. Ако лъчетерапията е контраиндицирана или невъзможна, химиотерапията продължава с още 2 допълнителни курса след установяване на пълна ремисия.Терапевтична алтернатива може да бъде Stanford V-8 седмици.

5.2.1.2. Стадий I,II (с неблагоприятни прогностични фактори):

- 4-6 цикъла ABVD или BEACOPP /ескалиран BEACOPP при пациенти под 60 год., или:
- 2 курса BEACOPP, след това лечението може да се продължи с 2 курса ABVD, или:
- Stanford V-12 седмици;
- лъчетерапия тип involved field в доза 30 Gy се прилага след завършване на химиотерапията.

5.2.1.3. Стадий III, IV:

- 6-8 цикъла ABVD или 6 BEACOPP/ескалиран BEACOPP при пациенти под 60 год., с последваща лъчетерапия тип involved field в доза 30-36 Gy при остатъчни туморни маси след ABVD над 1,5 см от CT изследване или над 2,5см метаболитно активни туморни маси от PET/CT след BEACOPP.
- 6 курса ескалиран BEACOPP като начална терапия при авансирала болест при пациенти под 60 год. с IPS > 4.
- Stanford V-12 седмици е терапевтична алтернатива при пациенти с IPS<3.

5.2.2. Втора линия на лечение

5.2.2.1. 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

5.2.2.2. Рецидив на болестта

NB! Изисква се хистологична верификация на заболяването!

Основни принципи:

- II-ра линия (Salvage) химиотерапия ± лъчетерапия се провежда с цел редуциране на туморния обем или постигане на пълна ремисия, ако е възможно.
- При пациенти подходящи за АСКТ: високодозова ХТ с последваща АСКТ
- При пациенти неподходящи за АСКТ: лечение със спасяваща терапия
- Броят на курсовете химиотерапия се определя според терапевтичния отговор.
- След някой от курсовете химиотерапия се провежда колекцията на периферни стволови клетки.

Терапевтични схеми за II-ра линия: ICE, DHAP, ESHAP**,** GVD, BeGEV, IGEV, Mini-BEAM, MINE;

5.2.3. Трета и последваща линия на лечение

- Brentuximab vedotin, GCD, C-MOPP.
- Кондициониращи режими – съобразно утвърдените трансплантационни протоколи и клиничния статус, в който пациентът ще бъде кондициониран.
- Палиативна терапия при изчерпани терапевтични възможности: монотерпия с Bendamustin, Gemcitabine , локална лъчетерапия, клинични проучвания.
- При някои случаи на неуспех от АСКТ, алогенната трансплантация на стволови клетки е приложима опция.
- Pembrolizumab – при рецидивиращ или рефрактерен класически Ходжкинов), при които автоложната трансплантация на стволови клетки и лечението с Brentuximab vedotin са неуспешни или които не отговарят на условията за трансплантация и не са се повлияли от лечението с Brentuximab vedotin

Brentuximab vedotin-индикации:

- пациенти, които са с рецидив след АСКТ
- пациенти след 2 линии химиотерапия, една от които salvage и са контраиндицирани за АСКТ.
- консолидираща терапия при пациенти след АСКТ с висок риск от рецидив - до 16 курса. Като високо рискови се дефинират: първично рефрактерни; екстранодално ангажиране; рецидив в първите 12 месеца.

5.2.4. Допълнително лечение на заболяването

Обичайно се провежда в рамките на combined-modality therapy.

При combined-modality therapy дози варират 30-36 Gy при bulky disease и 20-30 Грей при липса на bulky disease.

При самостоятелно приложение на лъчетерапия дозите варират 30-36 Gy.
Видове техники съгласно ILROG (International Lymphoma Oncology Group):

- **Involved field** - включва ангажираните анатомични лимфни региони определени чрез КТ.
- **Involved-site radiation therapy** (ISRT)-за пациенти, при които оценката чрез образни изследвания при начално стадиране, преди започване на терапията не е оптимална.
- **Extended field**- при пациенти, при които началното стадиране не е проведено с достатъчно информативни образни изследвания, синоним на мантелни полета.
- **Involved node radiation therapy (INRT)**- за пациенти с оптимална оценка чрез информативни образни изследвания- PET/CT или PET/ MRI.

5.2.5. Допълнително лечение на НЛР от терапията

- Стриктно следене и регулиране на водния баланс – при отделена урина под 100ml/m^2/h диурезата се форсира с Furosemid (0,5–1,0 mg/kg i. v.);
- Следене на pH на урината – между 6,5 и 7;
- Поставяне на венозен катетър – когато е възможно ЦВК;
- Хиперхидратация (3–5 l/m^2);
- Алкализация на урината – 1-2 ммол/кг разтвор на Натриев бикарбонат 8,4%;
- Allopurinol - 200-400 mg/m^2 до макс.доза 800 mg на 3–4 приема;
- Хемодиализа при индикации, след обсъждане с нефролог;

5.2.5. Анемия в следствие на миелосупресия: стимулиращи еритропоезата агенти (ESA) – при хемоглобин под 110 g/l или спад с над 20g/l от изходното ниво в хода на химиотерапия.
Прилагат се:

- Epoetin alpha -150 U/kg 3 пъти седмично s.c.
- Epoetin alpha -40000 U седмично s.c.
- Darbepoetin alpha 2.25 mcg/kg седмично s.c
- Darbepoetin alpha 300-500 mcg на 3 седмици s.c.

Трансфузии на еритроцитна маса - при индикации, с цел поддържане на ниво на хемоглобин над 70 g/l или по-високо при пациенти с изразена коморбидност.

5.2.6. Тромбоцитопения в следствие на миелосупресия - трансфузия на тромбоцитна маса при клинично изявено кървене или при тромбоцитен брой под 10 x 10^9/l (под 20x10^9/l ако пациентът е фебрилен).

5.2.7. **Гранулоцитопения / агранулоцитоза в следствие на миелосупресия** -терапия с G-CSF и GM-CSF - G-CSF: прилагат се до

възстановяване на неутрофилния брой в доза:

- Filgrastim - 5 mcg/kg/дневно-s.c или бавно i.v.;
- Lenograstim – 150 mcg/m^2/дневно s.c..

При пациенти с висок риск от индуцирана от химиотерапия гранулоцитопения (рисков профил, високодозови схеми) може да се приложи профилактика с PEG-rmetHuG-CSF – Pegfilgrastim – 6 mg s.c. еднократно, минимум 24 часа след химиотерапията или Lipegfilgrastim– 6 mg s.c. еднократно, минимум 24 часа след химиотерапията.

5.2.8. Профилактика на хеморагичен цистит с MESNA - при терапия с Cyclophosphamide и Ifosphamide – прилага се еквивалентна доза MESNA на дозата на Cyclophosphamide или Ifosphamide, аплицирани успоредно на инфузията с алкилиращите медикаменти.

5.2.9. Терапия на гадене и повръщане: прилагат се антиеметични лекарствени продукти:

- 5-HT3 рецепторни антагонисти :
  - Ondansetron –4–8 mg до 3 пъти/дневно i.v./i.m./p.o.;
  - Granisetron – 10 mcg/kg i.v. /дневно или 2 mg p.o. 1 час преди химиотерапията или 2 x 1 mg p.o./дневно.
  - Palonosetron- 250 mcg еднократно 30 мин преди химиотерапията и др.
- Кортикостероиди:
  - Dexamethasone – 8 mg/m^2 болус преди началото на терапията, в последствие по 16 мг/ m^2, разпределени на 2 до 4 дози i.v.
  - Methylprednisdolone – Орално или i.v. 0.5–1 mg/kg/доза преди ХТ и на всеки 4 часа по 1-2 mg/kg/доза.
- Бензодиазепини: Lorazepam- 1–2 mg/доза всеки 6 часа;
- Допаминови антагонисти: Metoclopramide - орално или i.v..; При остро повръщане 1–2 mg/kg/доза всеки 2–6 часа. Отложено повръщане: 0.5 mg/kg/доза или 30 mg i.v. всеки 4–6 часа за 3–5 дни;

6. Оценка на терапевтичен отговор

Оценка по Deauville (Lugano 2014), виж приложението.

7. Диспансеризация съгласно действащата наредба

7.1.Активно проследяване през първите 5 години: Пациентите се проследяват в продължение на 5 години с:

- ПКК, СУЕ, биохимия- всеки 3 месеца в първата година, след това на 6 месеца до третата година, след което веднъж годишно.
- СТ – всеки 6-ти месец първата година, след което веднъж годишно в следващите 2 години;
- PET/CT само при Deauville 4-5, при негативна хистология.

7.2.Проследяване за късни странични ефекти от терапията:

- ежегодна мамография трябва да провеждат жени, преминали лъчетерапия в областта на гръдния кош след 40 год. възраст и/или 8-10 год. след приключване на терапията;

- ежегодно да се проследява TSH при пациенти провели лъчетерапия в областта на шията;
- през 10 години- ЕхоКГ
- колоноскопия на всеки 10 години при пациенти над 50 год.

Плазмоклетъчни неоплазии

Мултиплениият миелом

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Мултиплениият миелом е малигнено заболяване на плазматичните клетки с нисък пролиферативен потенциал, акумулация в костния мозък и секреция на структурно хомогенни Ig или фрагменти от тях. Ангажира предимно костната и бъбречни системи и протича с разнообразен клиничен спектър от асимптоматични до агресивни форми.

Епидемиологични данни*:* 15-20% от малигнените хемопатии; средна възраст 65г; 75% от болните са над 70г при съотношение М : Ж 1,5:1,0**;** годишна заболеваемост 4-6/100 000 население, която с напредване на възрастта нараства и при пациенти над 75 г. достига 30-35/ 100 000 честота

2. Класификация

WHO ревизия 2016

Плазмоклетъчен миелом

- Smouldering (асимптоматичен) миелом
- Несекретиращ миелом
- Плазмоклетъчна левкемия
- Солитарен костен плазмоцитом
  - Солитарен плазмоцитом
  - Солитарен плазмоцитом с минимално костно-мозъччно ангажиране
- Екстрамедуларен плазмоцитом

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза и физикален статус

Хематологични и биохимични изследвания

- ПКК, ДКК
- Биохимичен панел, включващ креатинин и Са
- общ белтък, албумин, количествено имуноглобулини
- LDH, β2-микроглобулин
- протеинурия –количествено

Цитоморфологична, хистологична, ИХХ, флоуцитометрична диагноза

- миелограма/ трепанобиопсия
- тъканна или костна биопсия (при солитарните и екстрамедуларни форми)
- имунохистохимия: CD138+, CD79a+, CD56+, CD38+, CD45 +, MUM1+, Ig+, κ /λ + или
- флоуцитометрия на костен мозък: CD138+, CD38+, CD45-, sIg+, CD19±, CD20±, CD79a/b +, CD56+, CD10±, CD117+, cy κ /λ +

Изследвания за доказване на моноклонален протеин

- електрофореза на серумен и уропротеин за М-градиент
- имунофиксация на серумен и уропротеин
- количество свободни леки вериги (FLC) в серум и урина и съотношението

к:λ в серума (NB! Съотношението е скрийнинг за ММ и другите плазмоклетъчни заболявания, служи за оценка и мониториране на терапевтичния отговор, има и прогностично знечение)

Образни методи

- Рентгенография на плоски костти, вкл гръдна клетка
- КАТ в зона на интерес, особено при съмнение за компресия на medulla spinalis

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

Цитогенететичен и молекулярно –генетичен анализ:

- 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%)
- del 13
- del 17p13;
- 1q21 амплификация
-

Образни методи :

- PET/CT
- CT на цяло тяло с ниска резолюция
- MRI
- Костна- или костномозъчна сцинтиграфия
- Минирален костен статус (DEXA-дензитометрия)
-

Други допълнителни изследвания:

- Серумен вискозитет
- Изледване за амилоидоза
- HLA типизиране при селектирани, високорискови пациенти

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

Критерии на International Myeloma Working Group 2015г

Диагнозата се приема при наличие на ≥10% клонални плазмоцити в костния мозък или доказано с биопсия костно или ектрамедуларно засягане от плазмоцитом и ≥1от следните критерии:

А. Доказателства за органно увреждане (CRAB)

- **Хиперкалциемия:** серумен калций > 0.25 mmol/l (> 1 mg/dl) по-висок от горната референтна граница или> 2.75 mmol/l (>11 mg/dl)
- **Бъбречна недостатъчност**: креатининов клирънс <40 мл на мин или серумен креатинин > 177 μmol / l (> 2 mg/dl)
- **Анемия:** хемоглобин стойност> 20 g/l под долната граница на нормата или стойности на хемоглобина <100гр / л
- **Костни лезии**: една или повече остеолитични лезии на скелетната рентгенография, CT, или PET-CT
- **NB!** При клонални плазматични клетки < 10% в костния мозък и повече от 1 костна лезия се налага разграничаване от солитарен плазмоцитом с минимално костномозъчно ангажиране.

В. Един или повече от следните биомаркери за туморен обем:

- ≥60% клонални плазмоцити в костния мозък
- κ/ λ съотношение ≥100 (моноклонална спрямо хетерогенната лека верига) или абсолютна стойност на моноклоналната ЛВ >100mg/l
- >1 фокални лезии ≥ 5 mm, установени чрез ЯМР

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

3.4.1. Стадийни системи

Durie&Salmon стадийна система (DSS)

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>70 g/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		

International staging system (ISS)

I Клиничен стадий:	**II Клиничен стадий:**	**III Клиничен стадий:**
β2-микроглобулин < 3,5 mg/dl Серумен албумин> 3,5 g/dl	β2-микроглобулин 3,5 – 5,5 mg/dl	β2-микроглобулин > 5,5 mg/dl

Ревизирана международна стадийна система (ISS-R)

I Клиничен стадий:	**II Клиничен стадий:**	**III Клиничен стадий:**
ISS-I и липса на: t(4;14), t(14;16) и del17p Нормални стойности на LDH	Други възможни комбинации	ISS-III или наличие на: t(4;14), t(14;16) и del17p или повишени стойности на LDH

3.4.2. Неблагоприятни прогностични фактори :

- Лош Performance status
- β2–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 миеломи , плазмобластни варианти
- Цитогенетични аномалии / FISH – t (4;14), t (14;16), t (11;14),del 13,

del17p13,1q21 амплификация
- Висок Plasma cell labeling index
- Пациент-специфични фактори: възраст над 70г, коморбидност вкл сърдечна, дихателна, бъбречна

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Несекретиращ миелом :
- липса на моноклонален протеин, другите критерии са изпълнени

Тлеещ „Smoldering“ миелом: Следва да бъдат изпълнени и двата критерия
- М-компонент IgG> 30g/l,IgA> 10g/l BJ протеин> 500mg/ 24ч
- Клонална плазмоцитна инифлтрация на костния мозък 10% -60%
- NB! Изисква се липса на критерии за мултиплен миелом без органни увреждания (CRAB), без биомаркери за Ту-обем, без екстрамедуларни огнища,без данни за амилоидоза

Моноклонлна гамопатия с неопределено значение (MGUS)
- Серумен М протеин <30g/L
- Клонални плазматични клетки в костния мозък <10%
- Липса на органна органна увреда (CRAB) или амилоидоза

IgM - Моноклонална гамопатия с неопределено значение (MGUS-IgM)
- Серумен М- протеин IgM <30g/L
- Липса на данни за анемичен синдром, конституционлани симптоми, хипервискозитет, лимфаденомегалия, хепатоспленомегалия или дефинитивна органна увреда

Лековерижна моноклонална гамопатия с неопределено значение (LC-MGUS)
- Съотношение на свободните леки вериги FLC ratio (<0.26 или >1.65) с повишение на моноклоналната ЛВ
- Липса на експресия на тежки вериги при имунофиксация
- Липса на дефинитивна органна органна увреда (CRAB) или амилоидоза
- Клонални плазматични клетки в костния мозък <10%
- Уринен М-протеин <500mg/24ч

Плазмоклетъчна левкемия (60% първична и 40% вторична):
- циркулиращи плазмоцити> 2.10^9/L или > 20% в ДКК

Солитарен плазмоцитом (разгледан отделно)

Солитарен плазмоцитом с минимално костно-мозъчно ангажиране(разгледан отделно)

Екстрамедуларен миелом
- единични или множествени мекотъканни формации от моноклонална клетъчна линия, в тъкани извън костната система
- без костномозъчно ангажиране
- без М –градиент
- без костни промени
- без бъбречни дисфункции
- без други параклинични отклонения

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
- Повишени нива на VEGFA

Допълнителни критерии:

- Органомегалия (лимфаденомегалия, спленомегалия, хепатомегалия)
- Отоци, изливи
- Оток на папилата
- Ендокринопатия
- Кожни промени (хипертрихоза, хиперпигментация)
- Тромбоцитоза, полиглобулия

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

- Лечението започва при наличие на диагностични критерии за мултиплен миелом в съчетание с данни за органна увреда (CRAB) или биомаркери за туморен обем.
- Първоначалната терапевтична стратегия включва възможността за осъществяване на автоложна трансплантация на хемопоетични стволови клетки в зависимост от възрастта </> 65г и придружаващите заболявания.
- Съвременните режими I – ва линия се структурират на базата на протеазомния инхибитор Bortezomib и имуномодулаторите Thalidomide* и Lenalidomide* в комбинация помежду си или с алкилиращите агенти Cyclophosphamide, Melphalan и кортикостероиди (Dexamethazone, Methylprednisolone, Prednisolone)
- Три-компонентните режими се предпочитат пред двукомпонентните.
- При подходящи за трансплантация пациенти, терапевтичният отговор от първа линия се консолидира с високо-дозова терапия и автоложна трансплантация на стволови клетки.
- Златен стандарт за високодозова терапия (кондициониращ режим) с последваща автоложна трансплантация на стволови клетки е Melphalan 200mg/m2 или Melphalan 140mg/m2 (при индикации за редукция на дозата)
- Консолидираща терапия от 2-4 цикъла е обект на оценка в много клинични проучвания, но към момента не е утвърдена терапевтична възможност
- Необходимостта от поддържащо лечение е потвърдена в редица проучвания и представлява съвременна терапевтична опция, независимо от извършената или не ASCT.

5.2. Линии на лечение

Критерии за избор на всеки конкретен лекарствен продукт/ комбинация от продукти за всяка терапевтична линия (съгласно КХП):

- Bortezomib като монотерапия или в комбинация е показан за лечение на нелекувани пациенти с ММ, независимо подходящи или неподходящи за автоложна –СКТ , както и пациенти с релапс или прогресия на заболяването.
- Carfilzomib в комбинация с леналидомид и дексаметазон, или с дексаметазон

самостоятелно, е показан за лечение на множествен миелом при възрастни пациенти, които са получили поне една предшестваща терапия (включен в ПЛС за 2018г)

- Lenalidomide като монотерапия е показан за поддържащо лечение на възрастни пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом, които са били подложени на автоложна трансплантация на стволови клетки. Revlimid като комбинирана терапия е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекуван до момента мултиплен миелом, които не са подходящи за трансплантация. Revlimid, в комбинация с дексаметазон, е показан за лечение на възрастни пациенти с мултиплен миелом, които са получили поне една предварителна терапия. Медикаментът не се реимбурсира в страната , но има *основно присъствие* в три- и двукомпонентните режими*, с ниво на доказателственост I*. (!)
- Thalidomide. Thalidomide Celgene в комбинация с мелфалан и преднизон като първа линия на лечение на пациенти на възраст ≥ 65 години, с нелекуван мултиплен миелом или неподходящи за химиотерапия с високи дози. Медикаментът не се реимбурсира в страната , но има *основно присъствие* в три- и двукомпонентните режими*, с ниво на доказателственост I*. (!)
- Bendamustin - при пациенти > 65 години, които не са подходящи за автоложна трансплантация на стволови клетки и които имат клинично изявена невропатия към диагнозата, изключваща прилагането на лечение, съдържащо талидомид или бортезомиб.
- Daratumumab е показан:
    - - като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, чиято предшестваща терапия включва протеазомен инхибитор и имуномодулиращо средство, които са показали прогресия на заболяването при последната терапия
    - - в комбинация с леналидомид и дексаметазон, или бортезомиб и дексаметазон за лечение на възрастни пациенти с мултиплен миелом, които са получили поне една предишна терапия. Медикаментът не се реимбурсира в страната. С различния си механизъм на действие успешно се включва в съвременните режими с ниво на доказателственост *I*. (!)
- Алкилиращите агенти Cyclophosphamide и Melphalan и глюкокортикостероидите са основни компонентни на конвенционалните „исторически“ терапевтични режими за лечение на мултиплен миелом. Инкорпорират се успешно в многокомпонентните режими с протеазомни инхибитори и имуномодулатори.

5.2.1. Първа линия на лечение

5.2.1.1. ПОДХОДЯЩИ ЗА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПАЦИЕНТИ -

CyBorD (VCD) - през 21 дни категория 2А
Bortezomib 1.3 mg/m2 s.c/ i.v D1, 4, 8,11
Cyclophosphamide 300-500mg/m2 p.o/i.v., D1, 8, 15, 22 /или Cy 600mg/m2 D1, 15+/или Cy 900mg/m2 D1
Dexamethasone 40mg D1, 4, 8, 11 или Dex 40mg D1-4, D9-12, D17-20 / Dex 40mg D1-4, D9-12, D17-20

VelDex -през 21 дни категория
Bortezomib 1.3 mg/m2 s.c/ i.v D1, 4, 8,11 или Bortezomib 1.3 mg/m2 s.c/ i.v D1,

4, 8,11
Dexamethasone 40mg D1,4, 8,11 Dexamethasone 40mg D1-4, D9-12, D17-20

RVd - през 28 дни категория 1
Bortezomib 1.3 mg/m2 s.c/ i.v D1, 4, 8,11
Len* 10-25mg p.o. D1-21 (не се реимбурсира)
Dexamethasone 40mg D1,4, 8,11

PAD - категория 2А !
Bortezomib 1.3 mg/m2 s.c/ i.v D1, 4, 8,11
Doxorubicin 9mg/m2 i.v., D1 –D4
Dexamethasone 40mg D1-4, 9-12, 17-20

- Bortezomib - съдържащите режими са златен стандарт при новодиагностицирани пациенти
- Лечението с Boretezomib се провежда в дозировка 1.3мг/2 D1,4,8,11 през 72ч интервал дневен цикъл до 8 цикъла, при липса на прогресия или токсичност.
- При пациентите подходящи за АСКТ е препоръчителна колекция на ХСК след 3-4 цикъл в количество, достатъчно за 2 автоложни трансплантации. Особено важна е ранната колекция при режима VRd, поради данни за неуспешни колекции при продължително лечение с Lenalidomide
- Автоложна трансплантация на ХСК се осъществява след 4-6 – ти цикъл при подходящите пациенти.
- Поддържащо лечение за пациенти, понесли АСКТ:
  - Lenalidomide 10-15mg D1-21 категория 1
  - Bortezomib 1.3mg /m2 D1, D15 категория 2А
- Преоценка на терапевтичния отговор на всеки 3-ти цикъл, а по клинични индикации и по-рано.
- При прогресия или токсичност лечението се прекратява. Данните за прогресия е необходимо да бъдат потвърдени най-малко след период от 3 седмици

5.2.1.2. ПРИ НЕПОДХОДЯЩИ ЗА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПАЦИЕНТИ
Режимите CyBorD (VCD) и PAD и RVd и Vd са стандартен терапевтичен подход и при неподходящите за трансплантация болни

VMP- през 42 дни; категория 2а
Bortezomib 1.3 mg/m2 D 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 за цикъл 1 до 4 и D 1, 8, 22, 29 за цикъл 5 до 9
Melphalan* 9 mg /м2 D 1-4
Prednisone 60 mg/м2 D 1 -4

VTD – през 28 дни; категория 1
Bortezomib 1.3 mg/m2 D1, 4, 8,11
Thalidomide* 50-100mg D1-28
Dexamethasone 40mg D1,4, 8,11

Bendamustine+ Dexamethasone през 28 дни 6 цикъла;категория 2А
Bendamustine 75-120mg/m2 D1-2

Dexamethasone 40mg D1-4

Rd - през 28 дни до прогресия или токсичност; категория 2A

Lenalidomide* 10-25 mg po 28 дни + ГКС

Thalidomide +Dexamethazone - до прогресия или токсичност; категория 2B

Thalidomide* 50-100mg p.o. 28 дни+ ГКС

MPT - през 28 дни; категория 2B
Thalidomide* 50-100mg p.o. D1-28
Melphalan* 9mg/m2 D1-4
Prednisone 60mg /m2 D1-4

MPR - през 28 дни; категория 2B
Lenalidomide* 10-25mg p.o. D1-21
Melphalan* 9mg/m2 D1-4
Prednisone 60mg /m2 D1-4

VAD - 2B
Vincristin 0.4mg/m2 D1-4 до 2мг обща доза
Doxorubicin 9mg/m2 D1-4 продължителна i.v. инфузия
Dexamethason 40 mg D1-4, 9-12, 17-20

MP- 2B
Melphalan* 9mg/m2 D1-4 p.o/i.v + ГКС

5.2.2. Втора линия на лечение

- Съвременните режими II – ра линия се структурират на базата на протеазомните инхибитори (Bortezomib и Carfilzomib) и имуномодулаторите (Thalidomide*, Lenalidomide*), моноклонални антитела (Daratumumab*), в комбинация помежду си или с алкилиращи агенти (Cyclophosphamide, Melphalan) и кортикостероиди (Dexamethazone, Methylprednisolone, Prednisolone).
- Изборът на терапия при релапс зависи от
  - възраст, общо състояние и придружаващи заболявания
  - вид на предходната терапевтична линия
  - продължителност на терапевтичния отговор (</> 12 мес)
  - странични ефекти от предходното лечение
  - вида на релапса - клиничен или биохимичен. В случай на биохимичен рецидив, лечението може да бъде отложено до поява на органна увреда (CRAB).
- При подходящи за трансплантация пациенти, терапевтичният отговор от втора линия може да се консолидира с високо-дозова терапия и автоложна трансплантация на стволови клетки, втора автоложна или алогенна трансплантация
- При неповлияване от II линия терапия и спасяващите режими -индивидуална програма, симптоматично и палиативно понедение, участие в проучвания

ТЕРАПЕВТИЧНИ РЕЖИМИ

Carfilzomib+Lenalidomide+Dexamethasone
През 28 дни до 18 цикъла, прогресия или токсичност; категория 2А
Carfilzomib 20 mg/m2 (цикъл 1) и 27 mg/m2 (в последващите цикли) i.v. D 1, 2, 8, 9, 15, 16
Lenalidomide* 25mg p.o. D 1–21
Dexamethasone 40mg D 1, 8, 15, 22

Carfilzomib+ Dexamethasone
През 28 дни до 18 цикъла, прогресия или токсичност; категория 2А
Carfilzomib 56 mg/m2 i.v. D 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 mg/m2 D 1, 2, само за цикъл 1)
Dexamethasone 20mg, D1,2, 8, 9, 15, 16, 22, 23

Carfilzomib+Cyclophosphamide+Dexamethason
През 28 дни до 18 цикъла, прогресия или токсичност; категория 2А
Carfilzomib 36 mg/m2 i.v. days 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 mg/m2 само за цикъл 1)
Cyclophosphamide 300 mg/m2 D1, 8, 15,22
Dexamethasone 40mg, D1, 8, 15, 22

Bendamustine+ Boretzomib+Dexamethasone - до 6 цикъла през 28 дни ; категория 2А
Bendamustine 70mg/m2 D1, 4
Bortezomib 1.3mg/m2 D1,4,8,11
Dexamethasone 20mg D1-4

Ixazomib+Lenalidomide+ Dexamethasone през 28 дни до прогресия или токсичност, категория 2А
Ixazomib* 4mg p.o. D1,4,8,11
Lenalidomide* 25mg p.o. D1-21
Dexamethasone 40mg D1,4,8,11

DVd през 28 дни до прогресия или токсичност катеропия -2А
Bortezomib 1.3 mg/m2 s.c, /iv D 1, 4, 8, 11 (цикъл 1–8);
Daratumumab* 16mg/mg i.v веднъж седмично цикъл 1-3, през 21 дни цикъл 4-8, през 28 дни цикъл 9 +
Dexamethasone 20mg D1,2, 4,5, 8,9, 11,12

DRd – 2А до прогресия или токсичност
Lenalidomide* 25mg p.o. D1-21
Dexamethasone 40 мг D1,8, 15, 22
Daratumumab* 16mg/kg D1,8, 15, 22 за цикъл 1-2; D1,15 за цикъл 3-6, през 28 дни за цикъл 7+

DCEP – 2А
Dexamethasone 40mg D 1–4
Cyclophosphamide 400mg/m2 продължителна i.v. инфузия D1-D4
Etoposide 40mg/m2 продължителна i.v. инфузия D1-4
Cisplatin 10–15mg/m2 продължителна i.v. инфузия D1-4

DT-PACE - 2А
Dexamethasone 40mg D1-4
Cyclophosphamide 400mg/m2 продължителна i.v. инфузия D1-4

Etoposide 40mg/m2 продължителна i.v. инфузия D1-4
Cisplatin 10mg/m2 продължителна i.v. инфузия D1-4
Doxorubicin 10mg/m2 продължителна i.v. инфузия D1-4
Thalidomide 50–200mg p.o D 1–28

VTD –PACE – 2A
Индукция:
Bortezomib 1mg/m2 D 1, 4, 8, 11s.c/ i.v.
Thalidomide 50–200mg p.o. D4-7
Dexamethasone 40mg p.o D4-7
Cyclophosphamide 400mg/m2 продължителна i.v. инфузия D4-7
Etoposide 40mg/m2 продължителна i.v. инфузия D4-7
Cisplatin 10mg/m2 продължителна i.v. инфузия D4-7
Doxorubicin 10mg/m2 продължителна i.v. инфузия D4-7
Консолидация:
Цикъл 1. Започва 6 седм до 4 мес след трансплантация
Bortezomib 1mg/m2 s.c/i.v D 1, 4, 8, 11
Thalidomide 50–200mg p.o D1-4
Dexamethasone 40mg p.o
Cyclophosphamide 300mg/m2 продължителна i.v. инфузия D 1–4
Etoposide 30mg/m2 продължителна i.v. инфузия D1–4
Cisplatin 7.5mg/m2 продължителна i.v. инфузия D1–4:
Doxorubicin 7.5mg/m2 продължителна i.v. инфузия D 1–4:
Цикъл 2: започва 2–4 мес след цикъл 1
Bortezomib 1mg/m2 s.c/i.v D 1, 4, 8, 11
Thalidomide 50–200mg p.o. D1-28
Dexamethasone 40mg p.o
Cyclophosphamide 300mg/m2 продължителна i.v. инфузия D 4-7
Etoposide 30mg/m2 продължителна i.v. инфузия D4-7
Cisplatin 7.5mg/m2 продължителна i.v. инфузия D4-7
Doxorubicin 7.5mg/m2 продължителна i.v. инфузия D 4-7

5.2.3. Терапевтично поведение при отделните клинични форми

Лечение на екстрамедуларен (мекотъканен) миелом)

- Средство на избор - RT 45 Gy (involvedfield)
- При възможност радикално хирургическо лечение, последвано от RT
- При CR наблюдение през 3-6 месеца, след което веднъж годишно и контролни изследвания с диагностичния панел за мултиплен миелом
- Задължително КАТ и/или ЯМР през 6 месеца за първата година и след това при индикации.
- При резистентност или прогресия след първоначален отговор – пълен обем диагностични изследвания за генерализация на процеса (трансформация в мултиплен миелом), стадиране и започване на лечение

Лечение на тлеещ (smoldering)

- При безсимптомна начална фаза не се прилага лечение, а само наблюдение в продължение на месеци и години
- Хематологичният контрол се извършва през 3-6 месеца с биохимичния панел за активност на заболяването.
- Лечение се започва при поява на еволютивните симптоми и прогресия

(нарастване на парапротеина и/или лековерижната протеинурия, анемия, рецидивиращи инфекции, хиперкалциемия, осалгия, бъбречни дисфункции) т.е критерии за мултиплен миелом в съчетание с данни за органна увреда (CRAB) или биомаркери за туморен обем
- При пациенти със smoldering миелома и с висок (цитогенетичен) риск наблюдението е кратко и данните от големи рандомизирани проучвания прдлагат започване на терапия с Lenalidomid +Dexa (PETHEMA)

Лечение на POEMS синдром –основни методи:
- Лъчетерапията при пациенти с изолирани костни поражения
- Радиоактивен стронций – при генерализирани костни лезии
- Химиотерапия с алкилиращи агенти, протеазомни инхибитори, имуномодулатори + ГКС
- анти - VEGF-1 (Bevacizumab)
- AutoSCT

Лечение на плазмоклетъчната левкемия
Индукционно лечение при първичните форми – предпочитат се трикомпонентните схеми с инкорпориран антрациклин):
- Cyclophosphamid + Bortezomib + Dexamethazone
- Bortezomib+ Lenalidomide+ Dexamethazone
- Bortezomib + Liposomal Doxorubicin + Dexamethazone
- Lenalidomide + Dexamethazone
- AlloSCT, AutoSCT

5.2.6. Допълнително лечение на НЛР от терапията, ако е необходимо

Лечение и проследяване на пациентите с мултиплен миелом и миеломна нефропатия с бъбречна недостатъчност.
При всички пациенти с мултиплен миелом при диагностициране и при оценка на заболяването се изследват серумен креатинин, кратининов клирънс, електролити, количество свободни леки вериги, електрофореза на 24-часова (степен А).
- 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
- Адекватно парентерално или перорално оводняване, включително и през нощта
- Алкализиране на урината
- Лечение на суперпонираната уроинфекция
- Избягване на манипулации в долните етажи на отделителната система.
- Коригиране на т.н. реверзибелни елементи на бъбречната недостатъчност: хиперурикемия (диета+Allopurinol), хиперкалциемията, алкално-киселинното равновесие, диселектролитемията.
- Плазмафереза
- Хемодиализа в комбинация с антимиеломна терапия
- Антимиеломна терапия при пациенти с мултиплен миелом и БН
- Терапевтичните режими, базирани на Bortezomib, са основно терапевтично

средство (степен А),сред тях се предпочита CyBorD.
- Високи дози дексаметазон поне през първия месец от лечението (степен В).
- Thalidomide е ефективен при пациенти с мултиплен миелом с БН и не са необходими модификации на дозата (степен В).
- Lenalidomide е ефективен и безопасен, главно при пациенти с лека до умерена БН (клас В); при пациенти с тежка БН или на диализа, Lenalidomide трябва да се прилага с внимателно проследяване на хематологичната токсичност (степен Б), като е необходимо намаляване на дозата.
- При пациенти с БН (степен С) е възможна високодозова терапия (с Melphalan 100 mg / m2 до 140 mg / m2). с трансплантация на автоложни стволови клетки
- Carfilzomib може безопасно да се прилага при пациенти с креатининов клирънс> 15 mL / min

Лечение и профилактика на костните поражения -Бифосфонати : Zolenronic acid и Pamidronic acid

При пациенти с активен мултиплен миелом, които провеждат антимиеломна терапия с / или без рентгенологично доказани остеолитични огнища
- Zoledronate 4-8mg i.v. през 28 дни
- Pamidronate 60-90mg i.v през 28 дни
- При ограничения за парентерално лечение се прилагат перорални бифосфонати

При пациенти с остеопороза/остеопения без остеолитични огнища
- Приложението на бифосфонати е препоръчително, но не е общоприета стратегия

Продължителност на лечението с бифосфонати:
- Ежемесечната терапия се прилага в продължение на около 18 месеца – с продължителното лечение нараства честота на остеонекрозата на челюстите.
- При пациенти с пълна или частична ремисия лечението се преустановява
- При възобновяване на активната химиотерапия, бифосфонатите също се възобновяват

Преди лечението с бифосфонати е необходим:
- подробен дентален статус
- довършване на евентуални инвазивни лицевочелюстни процедури

По време на лечението с бифосфонати се препоръчва:
- периодичен, вкл рентгенологичен контрол на максило-фациалната зона
- да се избягват при възможност хирургическите манипулации по челюстите
- консервативното поведение на денталните усложнения е с предимство.

Палиативна RT, хируригическа декомпресия, ортопедично лечение:
- при тежка изявена осалгия и огриничени движения
- патологични вертебрални и невертебрални фрактури
- компресия на medula spinalis
- кифопластика
- Ограничение на физическото натоварване, предпазни колани и корсети
- Задължителен рентгенологичен/ КАТ контрол на засегнатите и предилекционни зони
- Периодичен дензитометричен контрол
- Периодичен контрол на показателите за остеокластна функция и костна деструкция

Лечение на хиперкалциемична криза

- Рехидратация – 4- 6 l вливания за 24h
- Furanthril – 40 –80 mg i.v.
- Methylprednisolone – 20-30 mg /6h i.v.
- Calcitonin –4E/kg/12h i.v. или
- Zolenronic acid -8 mg i.v. + 500 ml инфузия или
- Pamidronic acid–60 –90 mg/500 ml/24h i.v.

Профилактика и лечение на анемията - приложение на Erytropoetin 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

Лечение на инфекциозните усложнения

- Антихерпесна и антимикотична профилактика

Лечение на тромботичните усложнения при лечение с Thalidomide*, Lenalidomide* и Pomalidomide*

- При болни със стандартен тромбоемболичен риск - антиагреганти
- При болни с висок тромбоемболичен риск да се нискомолекулен хепарин

6. Оценка на терапевтичен отговор

6. 1. Дефиниции на терапевтичен отговор

International Myeloma Group Response Criteria*(2a) 2011

Терапевтичен отговор	**К р и т е р и и**
sCR (строг пълен отговор)	• Нормално съотношение к : λ • Отсъствие на клонални плазмоцити чрез ИХХ или имунофлоуресцентна методика + изискванията за CR
CR (пълен отговор)	• Не се открива М-градиент в серум и/или урина чрез имунофиксация за период минимум от 6 седмици • <5% плазматични клетки в к.м. • Отсъствие на екстрамедуларни мекотъканни огнища
VGPR (много добър частичен отговор)	• Негативна електрофореза на серумен и уропротеин за М- градиент, но позитивна имунофиксация • или ≥90% понижение серумния М-градиент и уринен М-градиент с максимална екскреция ≤ 100 mg/24ч
PR (частичен отговор)	• ≥50% намаление на серумния М-градиент и намаление на уринния М-градиент с ≥90% или ≤200мг/24ч • При лековерижни варианти >50% намаление на разликата между свободните леки вериги (моноклоналната/хетерогенната) • При неизмерим М-градиент в серум и урина и при неизмерими свободни леки вериги се изисква > 50% понижение на плазмоклетъчната инфилтрация, при изходен туморен обем >30%. • >50% намаление на размера на костните лезии или мекотъканните формации
MR (минимален отговор)	• >25%,но <50% понжение на серумния моноклонален протеин и 50-89% понижение на уринния моноклонлаен протеин (24ч екскреция) • >50% намаление на размера на костните лезии или мекотъканните формации
SD	• Не покрива критериите за CR, VGPR, PR или прогресия

(стабилна болест)	
PD (прогресия)	При един или повече от следните критерии: • >25% нарастване на серумния парапротеин (>5g/l) в сравнение с най-добрия постигнат терапевтичен отговор • >25% нарастване на уринния парапротеин (>200 mg/24ч) • >10 mg/dl повишение на разликата между лековерижната екскреция на клоналаната /хетерогенната лека верига • >10% повишение плазмоклетъчната инфилтрация • Новопоявили се или нарастване на размера на старите екстрамедуларни формации и остеолитични огнища с >50% • >50% (>200 клетки/μл) циркулиращи плазматични клетки като единствена изява на болестта
Relapse (релапс)	При един или повече от следните критерии: • Новопоявли се мекотъканни формации или остеолитични огнища или нарастване с 50% (> 1 см) на стари екстрамедуларни формации и остеолитични огнища • Понижение на Нв ≥ 20 g/l • Повишение на серумния Cr≥ 200 μmol/l • Повишениена серумния Ca≥ 2. 65 mmolo/l • Серумен хипервискозитет

International Myeloma Group Response Criteria*(2a) 2016

Терапевтичен отговор	**К р и т е р и и**
Трайно негативна МРБ (-).	МРБ (-) в костен мозък, потвърдено чрез next-generation flow и/или NGS и чрез образни методи потвърдено през период от 1г. Следващите изследвания се прилагат за определяне на продължителността на отговра, напр МРБ (-) след 5г
МРБ (-) - чрез NGF	Липса на фенотипно аберантни (клонални) плазматични клетки в к.м. аспират чрез NG-Flow по стандарт Euroflow или друг валидиран метод с чувствителност най-малко 10^{-5}
МРБ (-) - чрез NGS	Липса на клонални плазматични клетки в к.м. аспират чрез NG секвениране . Клоналността се дефинира като по-малко от две идентични ДНК последователности . LymphosightVR platform или друг валидран метод с чувствителност мин 10^{-5}
МРБ (-) - образни методи	МРБ (-) чрез NGS или NGF + изчезване на всички зони на повишен

	метаболизъм към диагнозата или предходен PET-CT или понижение до < SUV на медиастиналния кръвоток или на нормалните тъкани

6. 2. Задължителни изследвания за оценка на терапевтичен отговор

- плазмоклетъчната инфилтрация в костния мозък, моноклонален протеин, ПКК, азотни тела, албумин-коригиран серумен Са, образна диагностика
- при активна терапия на всеки 3 - ти цикъл от лечението, а при индикации и по-рано
- при пациенти на поддържащо лечение или проследяване - през 3 мес.

7. Диспансеризация съгласно действащата наредба

Солитарен миелом

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Солитарният плазмоцитом на костта е локализиран тумор от малигнен клон плазматични клетки без данни загенерализиране на процеса..

Кратки общи и епидемиологични данни

- 1-2 % от плазмоклетъчните неоплазии
- по-чест е при мъжете (65%)
- средна възраст при поставявне на диагнозата - 55г
- около 2/3 от пациентите прогресират до множествен миелом или множествени мекотъканни формации
- около 60% от пациентите със солитарен плазмоцитом и минимално костномозъчно ангажиране прогресират до 3-тата година.
- само около 30 % остават в ремисия на 10-тата година

2. Класификация

WHO ревизия 2016

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза и физикален статус

Хематологични и биохимични изследвания

- ПКК, ДКК
- Биохимичен панел, включващ креатинин и Са
- общ белтък, албумин, количествено имуноглобулини
- LDH, β2-микроглобулин
- протеинурия –количествено

Цитоморфологична, хистологична, ИХХ, флоуцитометрична диагноза

- миелограма/ трепанобиопсия
- тъканна или костна биопсия (при солитарните и екстрамедуларни форми)
- имунохистохимия: CD138+, CD79a+, CD56+, CD38+, CD45 +, MUM1+, Ig+, κ /λ

+ или
- флоуцитометрия на костен мозък: CD138+, CD38+, CD45-, sIg+, CD19±, CD20±, CD79a/b +, CD56+, CD10±, CD117+, cy κ /λ +

Изследвания за доказване на моноклонален протеин
- електрофореза на серумен и уропротеин за М-градиент
- имунофиксация на серумен и уропротеин
- количество свободни леки вериги (FLC) в серум и урина и съотношението κ:λ в серума (NB! Съотношението е скрийнинг за ММ и другите плазмоклетъчни заболявания, служи за оценка и мониториране на терапевтичния отговор, има и прогностично знечение)

Образни методи
- Рентгенография на плоски костти, вкл гръдна клетка
- CT в зона на интерес, особено при съмнение за компресия на medulla spinalis
- MRI , PET/CT

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

По преценка

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

Солитарен плазмоцитом
- единична костна или мекотъканна туморна маса от моноклонална плазмоцитна линия, доказана хистологично
- без костномозъчно ангажиране, нормален костен мозък
- без костни промени (с изключение на солитарната туморна маса)
- без бъбречни дисфункции
- без данни за анемичен синдром
- без данни за хиперкалциемия
- без данни за амилоидоза

Солитарен плазмоцитом с минимално костно-мозъчно ангажиране
- единична костна или мекотъканна туморна маса от моноклонална плазмоцитна линия, доказана хистологично
- до 10% клонални плазматични клетки в костния мозък
- без костни промени (с изключение на солитарната туморна маса)
- без бъбречни дисфункции
- без данни за анемичен синдром
- без данни за хиперкалциемия
- без данни за амилоидоза

Оценка на рисковите фактори:
- размер на Ту - маса > 5 см
- персистиране на М- градиента >1 год
- абнормно съотношение на свободните леки вериги
- поликлонална супресия на Ig
- остеопения

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

Оценка на рисковите фактори:

- размер на Ту - маса > 5 см
- персистиране на М- градиента >1 год
- абнормно съотношение на свободните леки вериги
- поликлонална супресия на Ig
- остеопения

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

- разграничаването от мултиплен миелом

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

- Средство на избор: лъчелечение 45 Gy (involved field)
- При CR наблюдение през 3-6 месеца и контролни изследвания с диагностичния панел за мултиплен миелом , вкл образни методи
- При резистентност или прогресия след първоначален отговор – диагностични изследвания за мултиплен миелом, стадиране и започване на лечение по общоприетите критерии

6. Оценка на терапевтичен отговор

Ерадикация на солитараната Ту-маса с негативни биохимични и образни изследвания

AL- Амилоидоза

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

AL-амилоидоза е заболяване на плазматичната редица, резултат от пролиферация на малигнен клон плазматични клетки, секретиращи структурно хомогенни, моноклонални леки вериги с повишена склонност за специфични фибрилерни и конго-рот позитивни тъканни отложения.
Рядко заболяване с честота 1/1000 000 Средна възраст 64г, с преобладаване до 65-70% на мъжкия пол. При около 20% AL - амилоидозата е асоциирана с мултиплен миелом „ т.нар. „параамилоидоза“.

2. Класификация

WHO ревизия 2016

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

Анамнеза

Физикален статус: данни за макроглосия, кардиомегалия, хепатомегалия, ортостатизъм, нарушена чревна адсорбция, масивна, неселективна и флуктуираща протеинурия с нефротичен синдром, бъбречна недостатъчност, периферна полиневропатия, синдром на карпалния тунел, кожна пурпура, периорбитален едем, слабост и загуба на тегло.

Хематологични:

- ПКК, ДКК
- LDH, бета-2микроглобулин, CRP

Морфологична и имунологична

- Миелограма, трепанобиопсия (ако не е асоциирана с миелом, най-често плазмоклетъчната инфилтрация е в ниски стойности или в т.нар „сива зона“, но секретираните леки вериги имат изключителен тропизъм и склонност за формиране на тъканни депозити)„
- Биопсия от Linea alba abdominalis, гингивална, ректална лигавица, canalis carpi, органна биопсия
- Тинктуриален тест с конго-рот за амилоидоза (негативен при LCDD)
- Електронна микроскопия – характерна: β-плисирана структура при AL-амилоидоза
- Имунохистохимия с лековерижен панел
- Костномозъчна/периферна флоуцитометрия: CD45-, sIg+, CD19±, CD 20±, CD138, CD79a/b +, CD38+, CD56+, CD10±
- Електрофореза на серумен и уропротеин за М-компонент
- Имунофикасация на серумен и уропротеин за М-градиент
- Количествено свободни леки вериги (FLC) и съотношението к: λ

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата (по преценка при необходимост и възможност)

Бъбречна функция

- урея, креатинин, пик к-а
- протеинурия качествено и количествено
- общбелтък, албумин

Черен дроб и стомашно-чревен тракт

- Алкална фосфатаза, GTP,ALAT, ASAT
- Билирубин, общ белтък, албумини, количествои муноглобулини
- ПВ, АППТ, FX
- ФГС
- Ехография на черен дроб и далак

Ендокринни тестове - TSH,Cortisol

Белодробни тестове - Газов анализ и АКР

Оценка на сърдечна функция

- ЕКГ
- ЕхоКГ
- Тропонин, натриуретичен пептид тип В (pro-BNT)

Оценка на периферна нервна система – EMG

Образни методи

- Рентгенография на плоски кости, вкл гръдна клетка
- MRI
- Костна- или костномозъчна сцинтиграфия

HLA – типизиране при подходящи за трансплантация

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

- Положително оцветяване за амилоид с Конгорот в тъканна биопсия

- Характерна електронномикроскопска „плисирана“ структура
- Имунохистохимично,(имунофлоуресцентно или директно секвениране) за идентифициране на лековерижен компонент

Тест за клоналност (при необходимост)

- Серумен или уринен моноклонален лековерижен компонент
- Абнормално съотношение **κ: λ**

3.3. Оценка на стадий / риск / тежест

Оценява се ангажирането и преди всичко функцията на сърцето по стойностите на сърдечния Тропонин- Т, Натрий – уретичния Pro-BNT; На второ място - по степен на БН при ренално ангажиране; прогностично значение има и съотношението на свободните леки вериги.

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

- На основното заболяване с лековерижина секреция
- На характеристиката на тъканните депозити за диференциране от т.нар „болест на лековерижните депа (LCDD)

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

Основни принципи:

- консенсус по отношение на терапевтичните опции за амилоидоза все още няма общоприет
- като стандарт се утвърждават Bortezomib - съдържащите режими , самостоятелно или в комбинация с имуномодулатори
- новите лекарствени продукти – протеозомни инхибитори и имуномодулатори показват в клинични проучвания по-добри резултати от конвенционалното поведение - пулс терапия с ГКС и/или алкилиращи агенти
- лечението е базирано на две основни и успоредно провеждащи се терапевтични стратегии:
  - подтискане на плазмоцитна инфилтрация, респ. лековерижната продукция
  - симптоматично лечение на разнообразните органни усложнения и дисфункции.

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

Препоръчват се следните равностойни опции, всички с категория 2а

- **VelDex**

Bortezomib 1.3 mg/m2 s.c/ i.v D1, 4, 8,11
Dexamethasone 40mg D1,4, 8,11
или
Bortezomib 1.3 mg/m2 s.c/ i.v D1, 4, 8,11
Dexamethasone 40mg D1-4, D9-12, D17-20
През 21 дни 6-8 цикъла

- **CYBORD (CVD)**

Bortezomib 1.3 mg/m2 s.c/ i.v D1, 4, 8,11
Cyclophosphamide 300-500mg/m2 p.o/i.v., D1, 8, 15, 22 /или Cy 600mg/m2 D1, 15+/или Cy 900mg/m2 D1
Dexamethasone 40mg D1, 4, 8, 11 или Dex 40mg D1-4, D9-12, D17-20 / Dex 40mg D1-4, D9-12, D17-20

През 21 дни 6-8 цикъла

- **VMP**

Bortezomib 1.3 mg/m2 D 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 за цикъл 1 до 4 и D 1, 8, 22, 29 за цикъл 5 до 9
Melphalan 9 mg /м2 D 1-4
Prednisone 60 mg/м2 D 1 -4
През 42 дни 6 цикъла

- **Други**
- Dexamethazone стандартна или висока доза +alpha Interferon 3х 3млн Е до 3х6 млн Е седмично до прогресия
- Cyclophosphamide – стандартна доза+Thalidomide 50-100мг + Dexamethazone - стандратна или висока доза до прогресия
- Melphalan –интермедиерни или високи дози
- Lenalidomide* 10-25 мг D1-21 + Dexamethasone - стандартна или висока доза
- Thalidomide* 50-100мг Д1-28 + Dexamethazone - стандартна или висока доза
- Високо-дозиран Melphalan + автоложна стволовоклетъчна трансплантация
- Бъбречна трансплантация
- Хрониодиализа
- Участие в клинични проучвания

5.2.6. Допълнително лечение на НЛР от терапията, ако е необходимо

Макар, че се появяват малко по-късно в клиничната картина на заболяването, органните дисфункции са най-честия повод за диагностициране на амилоидозата, владеят клиничната манифестация, модулират терапевтичния отговор и са повод за леталния изход.

- Препоръчваната опция е Best supportive care: симптоматично и рено-, кардио-, хепато-протективно и друго в зависимост от органната дисфункция

6. Оценка на терапевтичен отговор

Терапевтичен отговор	**Критерии**
Хематологичен: **CR** **VGPR** **PR**	• Негативни данни за М-градиент в серум/урина чрез имунофиксация • Нормалносъотношение к :л • Без плазматични клетки в к.м. • dFLC< 40 mg/l • понижение на dFLC ≥ 50%
Бъбреци	• понижение с повече от 50% на протеинурията/24 часа • липса на динамика в нивото на креатинина или повишение с ≥0,5g/l
Сърце	• понижение дебелината на интравентрикуларния септум с 2 мм • повишение на фракцията на изтласкване с 20%

	• понижениена NT-ProBNP ≥ 30% (min 300 ng/L)
Черен дроб	• понижение с 50% на алкалната фосфатаза • понижение на чернодробните размери с поне 2 см

Терапевтичният отговр се оценява на 4 цикъл от лечението

Болест на Castlemann

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Болестта на Castleman (БК) представлява група хетерогенни лимфо-пролиферативни заболявания. БК най-често се предстявя в третата и четвъртата декада на живота, като средната възраст на диагностицираните е 34 г(в диапазон 2-84 г) с леко предоминиране на жените(1.4:1).Няма връзка с HIV или HHV-8 инфекция и епидемиологичен риск не съществува.MCD се представя в шестата декада на живота, макар че пациентите с HIV инфекция са в по-млада възраст.

2. Класификация

Унicентрична болест на Castleman
Мултицентрична болест на Castleman

- С POEMS без остеосклеротични лезии
- С POEMS с остеосклеротични лезии

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

- Анамнеза с насоченост за конституционални симптоми.
- Физикално изследване и определяне на общото състояние
- ПКК с ДКК
- Биохимия, CRP, LDH, b2-microglobulin
- Биопсия с имунофенотипен панел, :CD 20-/+;CD 79a-/+;PAX5-;CD 138-; CD27-; clgM lambda+; LANA1+; Ki-67, bcl2, bcl6, CD10, MUM1, Pax-5
- IN SITU EBER-EBV
- CT
- Биохимия
- Електрофореза за серумни протеини с имунофиксация, както и на урина
- Серумни FLC, количествено определяне на имуноглобулини
- Вирусологични изследвания: HIV, EBV, HBV; HCV

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- PET-CT
- Костномозъчна биопсия и аспирация
- Молекулярно изследване за клонални пренареждания на TCR, IgH
- Вирусологични изследвания:CMV; HHV8;
- Pneumocystis jirovencii, Toxoplasma gondii, микобактериални инфекции
- FCM: CD10, CD20, CD5, CD23, CD19, kappa, lambda
- Тест за бременност
- Ехокардиограма
- Серумни IL6, IL10, VEGF

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

Интегрирана оценка на морфологични, имунофенотипни и клинични данни

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

- unicentric CD е с по-благоприятна прогноза (хиалинно-васкуларен)

- multicentric CD по-често е плазмоклетъчен вариант и е с по-неблагоприятна прогноза
- HHV-8(+) пол.
- HHV-8(-) отр. (идиопатичен MCD).

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Други нодални заболявания

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

Критерии за активно заболяване:

- Фебрилитет
- Повишено ниво на серумния С-реактивен протеин> 20 mg/L при отсъствие на каквато и да е друга етиология
- Най-малко три от следните други симптоми, свързани с MCD:
- Периферна лимфаденопатия
- Спленомегалия
- Едем
- Плеврални изливи
- Асцит
- Кашлица
- Назална обструкция
- Ксеростомия
- Обрив
- Централни неврологични симптоми
- Иктер
- Автоимунна хемолитична анемия

5. 2. Лечение на уницентрична болест на Кастелман

5.2.1. Първа линия на лечение

- Хирургично
- Лъчелечение
- Rituximab** + Prednisone ± Cyclophosphamid или емболизация

5.2.2. Втора линия на лечение

- Локална терапия (Хирургично; Лъчелечение или емболизация)
- Системна терапия (Rituximab** ± Cyclophosphamid)

5. 2. Лечение на мултицентрична болест на Кастелман

5.2.1. Първа линия на лечение

- Rituximab** + Prednisone
- CHOP, CVAD, CVP ± Rituximab**
- Rituximab** монотерапия

5.2.2. Втора линия на лечение

- Монотерапия (Etoposide, Vinblastin, Ganciclovir ако HHV8+)
- Комбинирана терапия (CHOP, CVAD, CVP)

5.2.3. Трета и последваща линия на лечение

- Автоложна трансплантация на хемопоетични стволови клетки

6. Оценка на терапевтичен отговор

Дефиниции за терапевтичен отговор

Клиничен отговор:

ръст на хемоглобина с 2о g/l без трансфузии, преодоляване на астеноадинамията, преодоляване на анорексията, афебрилен, без нощно изпотяване, 5% покачване на теглото

CT отговор:

- CR-пълно обратно развитие на всички измерими лезии
- PR- регресия на болестта без засегнати нови зони;>=50%редукция на SPD на най–големите доминиращи маси;няма увеличение на размера на останалите маси
- SD-не е постигнат CR/PR, няма данни за PD
- PD- всяка нова лезия с голям диаметър>1,5 cm, увеличение на SPD на наличните зони с >=50%

Задължителни изследвания за оценка на терапевтичен орговор – вид и време

- Анамнеза, вкл. B- симптоми, физикален статус на всеки 3 месец през първата година и на всеки 6 месеца през следващите пет години с внимание за втора неоплазия
- ПКК/ДКК и показателите за активност на 3,6,12,18 и 24 месец, а след това по преценка
- Проследяване чрез CT на 3,6,12 и 24 месец, а след това по преценка.
- По преценка PET/CT при възможни фалшиво позитивни резултати.

7. Диспансеризация съгласно действащата наредба

Проследяване за асоциирани заболявания или втора неоплазия:Kaposi Sarcoma; Non Hodgkin lymphoma; POEMS Syndrome;Follicular Dendritic Cell Sarcoma;Paraneoplastic Pemphigus

Част 4. Трансплантация на хемопоетични стволови клетки

Мобилизационни режими

Мобилизацията на периферни хемопоетични стволови клетки е част от трансплантационната програма за автоложна (АСКТ) и алогенна стволовоклетъчна трансплантация (ало-СКТ), целта на която е осигуряване на преминаването на достатъчен брой стволови клетки от костния мозък в периферната кръв, което да позволи колекцияи съхранение на достатъчен брой стволови клетки за целите на трансплантацията.

Таргетната доза на периферните стволови клетки за успешна трансплантация е:
При АСКТ: минимална - $2x10^6$ клетки/kg тегло и оптимална - $5x10^6$ клетки/kg. При пациенти с миелом се изисква по-висок добив с оглед осъществяването на тандем АСКТ – над $4x10^6$ клетки/kg тегло.
При алоСКТ: оптимална : над $4x10^6$ клетки/kg тегло; максимална $6x10^6$ клетки/kg тегло; деца $2.4x10^6$ клетки/kg тегло. При по-ниска доза съществува опасност от не-прихващане (engraftment failure).

1. Мобилизационни стратегии при АСКТ при възрастни пациенти:

1.1. Мобилизация само с растежен фактор G-CSF

1.1.1. Общи принципи

- особено подходяща за пациенти с ултиплен миелом, провели не повече от 1 линия терапия, липса на терапия с Melphalanum, или над 4 цикъла с Lenalidimide
- дневна доза 10-16 μg/kg G-CSF s.c. приложение в един или 2 приема
- оптимален добив е възможен, когато G-CSF е приложен 3 часа преди аферезната процедура
- мониториране на нивото на CD34+ започва от ден 4-ти от приложение на растежния фактор
- аферезата започва на ден 5-ти от приложение на растежния фактор или при приложение на Plerixafor - на следващата сутрин след вечерното приложение

1.1.2. Оптимален миелоиден растежен фактор, дозов режим (ниво IA)

- Filgrastim 10 μg/kg/ден s.c., единична доза, с фереза на 5-ти ден
- Pegfilgrastim 12μg s.c., единична доза, фереза след адекватен брой периферни стволови клетки
- Plerixafor 240μg/kg + 10μg/kg Filgrastim s.c., акато апликацията на Plerixafor е вечерта преди ферезата на ден 5
- Няма предимство при разделяне на дневната доза на 2 апликации

1.2. Мобилизация с химиотерапия (ХТ) и растежен фактор

1.2.1. Вид химиотерапия

- Лимфоми – специфична според заболяването: DHAP, ICE, ESHAP и др.
- Миелом - Cyclophosphamide в доза 1.5 mg/m^2 (ниска доза) или до 3-4 mg/m^2

1.2.2. Приложение на растежния фактор (ниво IA)

- Filgrastim 5-10 μg/kg/ден s.c., единична дневна доза, започва се най-рано 24ч след завършване на ХТ.
- Pegfilgrastim 6-12μg/kg/ден s.c., единична доза, на 5-ти ден след ХТ

1.2.3. Общи правила

- мониторирането на нивото на CD34+ започва от ден 8-10-ти след ХТ, или когато броят на левкоцитите стане > 1000/μl
- ферезата започва в деня, когато броят на периферните CD34+ клетки е адекватен над 20/μl, или когато левкоцитите са над $5.0x10^9$/l и тромбоцитите над $75x10^9$/l; обикновено на ден 14-15 от началото на ХТ; но може и при CD34+ клетки е адекватен над 10/μl

1.3. Условия при специални категории пациенти

	Препоръки	**Ниво**	**Бележки**
Висок риск от лоша мобилизация или ремобилизация	**Висок риск:** Предварително използване на Plerixafor Високо обемна фереза При ремобилизация – ХТ+ G-CSG или G-CSF+Plerixafor	 C C C	Алгоритъм на съответния мобилизационен център Период 2-4 седмици след мобилизационен неуспех
Пациенти с високо тегло	Единична дневна доза – по-добър добив Няма достатъчно данни за препоръки	C C	Допълнителни изследвания за доказване на максималната доза растежен фактор
При пациенти с тромбоцито-пения преди фереза	Преливане на тромбоцитни концентрати, ако преди ферезата тромбоцитите са < $30x10^9$/l Алогенни донори - след 2 дни фереза тромбоцитите да не са под $75x10^9$/l	C	
Стойност на левкоцитите, при която да се спре G-CSF	Според практиката на много центрове при левкоцити > $100x10^9$/l след G-CSF и > $75x10^9$/l след Plerixafor	C	Теоретично, за да се предпазим от руптура на далак – но няма точни данни за стойности
Биоподобни G-CSF за целите на мобилизация	Понастоящем няма достатъчно данни за препоръки	C	

2. Мобилизационни стратегии при донори за алоСКТ:

2.1. Препоръчителен растежен фактор

- Filgrastim - 10 μg/kg/ден s.c., единична дневна доза или 5μg/kg/ ден s.c., 2 х дневно; фереза на ден +5-ти;

- Lenograstim - 10 μg/kg/ден s.c.
- Pegfilgrastim– 6-12μg/kg/ ден s.c.
- GM-CSF - няма широко приложение поради по-слаб добив

3. Лоши мобилизатори

3.1. Определение

- Ако след мобилизация с G-CSF (10μg/kg) или с "ХТ + G-CSF" (5 μg/kg) циркулиращите CD34+ остават под 20/μl в продължение на 6 дни след мобилизацията
- Ако добивът на CD34+ от 3 аферези е под $2x10^6$/kg тегло, 20 дни след мобилизация с "ХТ+ G-CSF"

3.2. Рискови фактори

3.2.1. Два от основните критерии:

- напреднало заболяване след повече от 2 линии ХТ
- костно-мозъчно засягане над 30%

3.2.2. Други критерии:

- над 60-год. възраст
- над 2 линии терапия
- предходна експозиция към алкилиращи агенти
- предходна лъчетерапия
- предходно лечение с Lenalidomide, Fludarabine или други пуринови аналози, Melphalan
- тромбоцитен брой под $100x10^9$/l
- предходна АСКТ
- висок хемоглобин и нисък левкоцитен брой преди мобилизация

3.3. Стратегии за преодоляване на лошата мобилизация, повторна мобилизация

- цитафереза с голям обем
- добавяне на Plerixafor към стандартната мобилизационна програма
- повторна мобилизация след 2-4 седмици почивка

Кондициониращи режими

Кондициониращите режими представляват едни от основните репери в структурата на трансплантационната програма. В зависимост от трансплантационната платформа (автоложна или алогенна), кондициониращите режими спомагат за ерадикация на основното заболяване (автоложни и алогенни), подпомагат инсертирането на стволовите клетки чрез мощна имуносупресия (алогенни) и оформяне на пространство в костно-мозъчните ниши (автоложни и алогенни) осигурявайки място на присадката да се прихване. За разлика от кондициониращите режими при автоложна трансплантация, при които основно значение има високата доза химиотерапевтици, при алогенната трансплантация кондициониращите режими се класифицират в три основни групи:

1. Миелоаблативни режими
Комбинация от медикаменти и/или целотелесно облъчване, които водят до задълбочена панцитопения и миелоаблация от една до три седмици след тяхното приложение. Панцитопенията е дълготрайна, обикновено необратима и в повечето случаи е фатална, ако хемопоезата не бъде възстановена от инфузия на стволови клетки. Тези режими осигуряват бързо прихващане на донорските клетки, но междувременно се асоциират с голяма токсичност и голям процент на смъртност свързана с трансплантацията.

Миелоаблативни кондициониращи режими

Режим	Заболяване	коментар
Cy + ATG +/- TBI	апластична анемия	TBI при неродствените донори
Bu-Cy	ОМЛ, ОЛЛ, ХЛЛ, ХМЛ, НХЛ, ММ,	AUC оптимум на Busulfan
Cy-TBI	ОМЛ, ОЛЛ, ХЛЛ, НХЛ, МДС	–
BEAM	НХЛ, БХ, ММ	–

2. Немиелоаблативни режими
имуноаблативни режими, които причиняват минимална цитопения, притежават малка токсичност и имат имуносупресивен ефект.

Немиелоаблативни режими (НМА)

TBI 1 Gy +/- пуринов аналог
TBI 2 Gy +/- пуринов аналог
Flu + Cy +/- ATG
Flu + Cytarabine + Ida
Cladribine + Cytarabine
TLI + ATG

3. Кондициониращи режими с редуциран интензитет (RIC)
Тези режими представляват отделна група, която не покрива критериите нито на миелоаблативните режими, нито на немиелоаблативените. Те водят до цитопения, която от една страна изисква инфузия на стволови клетки и е

свързана със значителна заболеваемост и смъртност, от друга. Различават се от миелоаблативните режими поради това, че дозата на алкилиращите агенти и/или целотелесното облъчване са редуцирани поне с 30%. При тези режими се наблюдава по-ниска честота на смъртност свързана с трансплантацията, но по-голяма честота на рецидивите. Подходящи са за по-възрастните хора или в комбинация с полихимиотерапевтични режими, които се явяват мост към кондициониращия режим.

Кондициониращи режими с редуциран интензитет

Режим	Заболяване	Коментар
Bu – Flu	ОМЛ, ОЛЛ, ХЛЛ	–
Bu – Flu – TBI	ОМЛ, ОЛЛ, ХЛЛ	–
Flu – Mel	НХЛ, ММ	–
Flu – TBI	ОМЛ, ОЛЛ, ХЛЛ	–
TBI – 200 cGy	ОМЛ, ОЛЛ, ХЛЛ	
Flu – Cy – R	НХЛ, ХЛЛ	–

Съкращения: ОМЛ – остра миелоидна левкемия, ОЛЛ – остра лимфобластна левкемия, ХЛЛ – хронична лимфоцитна левкемия, ХМЛ – хронична миелодина левкемия, НХЛ – нехочкинов лимфом, ММ – мултиплен миелом, TBI – целотелесно облъчване, Bu – Бусулфан, Flu – Флударабин, R – ритуксимаб, Cy – циклофосгамид

GvHD

Остра форма на GvHD

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

GVHD е синдром, при който имунокомпетентните клетки разпознават и атакуват тъканите при имунокомпроментирани реципиенти като се демонстрира хетерогенна клинична картина с приоритет на кожата, лигавиците, стомашно-чревния тракт, черния дроб и белите дробове [Billingham,1966]. Погледнато във времето симптомите възникващи до 100 дни от трансплантацията се класифицират като остра форма на GVHD, а тези след 100 ден като хронична форма. Въпреки това е установено в клиничната практика, че симптомите на острата и хронична форма, могат да съществуват съвместно, което води до нови дефиниции, при които диагнозата се фокусира на констелацията от симптоми пред тяхното възникване във времевия диапазон. [Филипович и др. 2005]. Острата форма на GVHD варира по честота 10-80% със симптоми, развиващи се 2-3 седмици след трансплантацията.

2. Класификация

Остър GVHD
Хроничен GVHD

Стадий	**Кожа**	**Черен дроб**	**ГИТ**
0	без обрив	билирубин <35 micromol/L	-
I	макулопапулозен обрив <25% от кожата на тялото без определени симптоми	билирубин от 35-50 micromol/L	диария >(500-1000мл дневно), гадене и повръщане
II	макулопапулозен обрив, хиперемия, сърбеж и/или други симптоми >25% от кожата с локална десквамация на епитела	билирубин от 51-100 micromol/L	диария > 1000-1500 мл дневено, гадене и повръщане
III	генерализирана еритродермия, макулопапулозен обрив с кожни ерупции и гулозни формации с или без десвамация на епитела >50% от кожата	билирубин от 101-255 micromol/L	диария > 1500 мл/ дневно; гадене и повърщане
IV	генерализиран ексфолиативен дерматит с булозни ерупции	билирубин > 255 micromol/L	диария > 1500 мл/дневно; гадене и повръщане; илеус;+/- кървене от ГИТ

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата.

- Ежедневен контрол на кръвна картина и биохимични показатели, и оценка на дерматологичен статус

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- В съображение влизат диагностична фибро-гастроскопия, фибро-колоноскопия, кожно-лигавична биопсия

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на:

Диагнозата се приема на базата на параклинични констелации със съответните клинични изяви на GvHD

Хронична форма GvHD

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

GVHD е синдром, при който имунокомпетентните клетки разпознават и атакуват тъканите при имунокомпроментирани реципиенти като се демонстрира хетерогенна клинична картина с приоритет на кожата, лигавиците, стомашно-чревния тракт, черния дроб и белите дробове [Billingham,1966]. Погледнато във времето симптомите възникващи до 100 дни от трансплантацията се класифицират като остра форма на GVHD, а тези след 100 ден като хронична форма. Въпреки това е установено в клиничната практика, че симптомите на острата и хронична форма, могат да съществуват съвместно, което води до нови дефиниции, при които диагнозата се фокусира на констелацията от симптоми пред тяхното възникване във времевия диапазон. [Филипович и др. 2005]. Хроничната форма засяга 30-70% от алогенно трансплантираните след 100 ден, с медиана на поява 4-6 месец след трансплантацията. Хроничната форма на GVHD и асоцииранатa с нея имунна недостатъчност са главните причини за смъртност-свързана с трансплантацията и инфекциозни усложнения в късния посттрансплантационен период. Патофизиологията на cGVHD главно зависи от поляризацията на CD4+ Т-клетките в Th-2 клетки. Известни са шест компонента, които са уникални за този синдром:

1. Тимусна увреда, която може да е резултат от кондициониращия режим или при предхождащ остър GVHD
2. Поради тази увреда се наблюдава намалена негативна селекция на алореактини CD4+Т-клетки
3. В резултат на негативната селекция се наблюдава имунна девиация на Th2-клетъчния цитокинов отговор – повишена продукция на IL – 4, IL – 5, IL – 11
4. Повишената продукция на интерлевкините води до освбождаване на фиброгенни цитокини – IL – 2, IL – 10 и TGFβ1 (transforming growth factor β1)
5. Намален брой Т – регулаторни клетки (Treg)
6. В – клетъчна дисрегулация, която води до поява на автореактивни В – клетки и продукция на автореактивни антитела

Всички тези имунологични реакции съставляват системен автоимунен синдром

с фибропролиферативни промени. Тези промени могат да възникнат във всеки един орган, но главно се засягат оралната и окуларна мукоза, кожата, белите дробове, бъбреците, черния дроб и дебелото черво.

2. Класификация

Стадий	
Лек/умерен	1 или 2 засегнати органи (без бял дроб) 1 точка - лекостепенно засягане на устната кухина, без да е налице промяна в способността за перорален прием - лекостепенно засягане на очите, овлажняващи капки <3 пъти дневно
Средно-тежък	3 или повече засегнати органи с 1 точка • поне 1 орган с 2 точки - 19-50% от телесната повърхност на тялото е засегната от фибротични изменения - средно-тежка сухота в очите, овлажняващи очни капки > 3 пъти днвено • Ангажиране на белия дроб с 1 точка (ФЕО1 60-79% или наличие на задух)
Тежък	• Поне 1 орган с 3 точки > 50% от телесната повърхност е засегната от фибротични изменения дълбока склероза, улцерации, влошена подвижност тежки орални изменения с лимитиран перорален прием тежки възпалителни изменения на очите: конюктива, роговица, ретина

	0 точки	**1 точка**	**2 точки**	**3 точки**
Бели дробове FEV1 DLCO	без симптоми FEV1 >80%	леки симптоми – задух при качване на стълби FEV1 60-79%	Средно-тежки симптоми – задух при ходене FEV1 40-59%	Тежък задух при покой, нужда от кислород FEV1 <39%
Стави и сухожилия	Без симптоми	Леко напрежение крайниците	Изразена тежест в крайниците, ставни контрактури, фасциит, ограничаване на дневните занимания	Контрактури на мускули и сухожилия, ограничено движение на ставите, болка, фасциит, улцерации
Генитален тракт	Без симптоми	Лескостепенни кожни изменения,	Склеротични ичменения по половите	Авансирали склеротични изменения по

		асимптомни	органи с дискомфорт и сухота	половите органи, улцерации, вторични инфекции

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Индикации за започване и избор на лечение. Принципи на лечение

Лечението на GVHD се структурира на база стадия на заболяването. Леките форми (1-2 стадий) не изискват системно лечение и добре се повлияват от локално действащи кортикостероидни медикаменти.

5. 2. Линии на лечение

5.2.1. Локално лечение

Локални стероидни кремове:

- Desonide 0.05%
- Triamcinolone 0.1%
- Flucinonide 0.5%
- Clobetasol 0.05%

Нерезорбируеми перорални кортикостероиди:

- **Budesonide** – 3мг ро 3 пъти дневно (обща доза 9мг/ден)
- **Beclomethasone** – 2мг на 6 часа

Авансиралите (генерализирани форми) изискват системно и в повечето случаи комбинирано системно лечение, поради тежката изява на заболяването. Обичайната комбинация е между системен кортикостероид + калциневринов инхибитор +/- микофенолова киселина +/- нерезорбируеми кортикостероиди

5.2.2. Първа линия на системно лечение

Системни кортикостероиди:

- Methylprednisolon 1-2 mg/kg.
- Prednisolon 1 mg/kg
- Първата оценка на лечението с кортикостероиди се осъществява на 3 ден от началото. При клинично подобрение или липса на прогресия на симптомите лечението продължава до общо 7 дни. При повлияване на симптомите намаляването на дозата на кортикостероидите е с 0.2 mg/kg/ден. При прогресия на симптомите на 3 ден от лечението с кортикостероиди или неповлияване на 7 ден се счита, че GvHD е резистентен на кортикостероидно лечение и се преминава към втора линия.

Системни калциневринови медикаменти:

- Tacrolimus 0.02–0.03 mg/kg. Оптималните терапевтични концентрации варират между 5-10 ng/ml. При достигнати нива, надвишаващи референтните (между 10-15 ng/ml) се налага редукция на дозата с 25% на всеки 2 дни. При концентрация < 5 ng/ml дозата може да се увеличи с 25%.
- Cyclosporine A 3 mg/kg. Оптималните терапевтични концентрации

варират между 200-400 μg/l. Намаляването на дозата трябва да започне на ден 50 до ден 60 от трансплантацията при липса на признаци на GVHD. Обикновено редукцията нна дозата е 25 mg/седмично.

Микофенолова киселина:

- Mycophenolat mofetil – 15 mg/kg два пъти дневно до максимална доза 3000 mg на ден. При липса на GVHD намаляването на дозата започва от ден 60 до пълното спиране на медикамента.

5. 2. 3. Втора линия на системно лечение

При рефрактерен на системна кортикостероидна терапия GVHD се пристъпва към втора линия терапия, която включва:

Антиметаболити (профилактика на GVHD):

- Methotrexate – 15 mg/kg на ден +1; 10 mg/kg на ден +3,+6,+11. За да се избегнат токсичните въздействия на MTX е прието да се използва Folinic acid по следната схема:
- 12 часа след първата апликация (+1 ден) на MTX (15 mg/m2) се прилага Folinic acid (15 mg/m2) всеки 6 часа в три дози (макс. Единична доза = 30 mg)
- 12 часа след третата апликация (+3 ден) на MTX (10 mg/m2) се прилага Folinic acid 10 mg/m2 всеки 6 часа в 4 дози (макс. Доза 25 mg/m2)
- 24 часа след прилагането на следващите дози MTX (+6 и +11 ден) се прилага Folinic acid на всеки 6 часа в 4 дози (макс. Доза 25 mg/m2)

M-TOR инхибитори:

- Sirolimus – натоварваща доза 15 mg/m2, последвана от 5 mg/m2 за 13 дни. Таргетна концентрация в плазмата 3-12 ng/ml. При липса на GVHD към 60-90 ден дозата се намалява с 1/3 всеки 9 седмици.

Антитимоцитен глобулин:

- **ATG** – селективен имуносупресор, който има способност да редуцира количеството циркулиращи Т-лимфоцити (тимус-зависими). 6 mg/kg за 4 дни или 2,5 mg/kg на ден 1,3,5 и 7;

Анти- CD52 антитяло:

- **Alemtuzumab** – хуманизирано моноклонално анти CD52 антитяло. Дозата варира между 40-60 mg/ден на ден -2 и -1 в зависимост от желаната степен на Т- и В- лимфоцитна деплеция.

Анти-TNF антитела:

- **Infliximab** – 10 mg/kg/ден венозно 1 път седмично за 1-4 седмици
- **Etanercept** – 25 mg s.c. 2 пъти седмично през интервал от 72 часа за 4-8 седмици

Инхибитори на аденозин деаминазата:

- **Pentostatin** – 1,5 mg/m2 от 1 до 3 ден и от 15 до 17 ден

JAK2 инхибитори:

- **Ruxolitinib –** 2x10 mg на ден. Първа оценка от лечението се извършва на ден 28, при намаляване на симптомите или стациониране на болестта се продължава до ден 56.

Екстракорпорална фотофереза:

- комбинация между левкафереза и фотодинамична терапия, при която кръвта на пациента се обработва с 8-метоксипсорален последван от ултравиолетова радиация и след това се реинфузира обратно. Целта на фотоферезата е да се постигне имуномодулация чрез левкоцитна

апоптоза и фагоцитоза на апоптотичните клетки от антигенпредставящите клетки. Обикновено фотоферезата се комбинира с друга системна терапия (напр. калциневринов инхибитор или JAK-инхибитор)

Tocilizumab – 8 mg/kg всеки 3-4 седмици до постигане на пълен отговор, след което 4 mg/kg за 3-4 седмици

Инфузия на мезенхимни стромални клетки

- мезенхимните клетки упражняват Т-клетъчна супресия, поляризират макрофагите и моноцитите, индуцират Т-регулаторни лимфоцити и секретират разтворими фактори, спомагащи за тъканната репарация. Доза 1-10x10^6/kg на реципиента

5.2.4. Допълнително лечение

Възникването на острата форма GVHD е свързано с допълнителна профилактика и лечение на различни по вид компликации в ранния посттрансплантационен период (най-често вирусни, бактериални и микотични). GVHD е предпоставка за реактивация на CMV, EBV, HHV6, Polioma BK virus – инфекции. Мониторирането, профилактиката и лечението на вирусните инфекции е свързано с подобряване на преживяемостта на трансплантираните пациенти.

Профилактика и лечение на CMV инфекция, при стриктно количествено мониториране чрез PCR налага използването на антивирусни медикаменти:
Средство на избор за първа линия терапия на CMV, HHV-6, HHV-8 вирусна инфекция:

- Ganciclovir 10 mg/kg на 12 часа за 14 дни; след негативиране на вирусната репликация 5 mg/kg за 14 дни поддържащо лечение

Средство на избор за втора линия лечение на резистентна CMV, HHV-6, HHV-8 вирусна инфекция:

- Foskarnet 90 mg/kg на 12 часа за 14 дни; след негативиране на вирусната репликация 90 mg/kg за 14 дни поддържащо лечение
- Cidofovir 5 mg/kg веднъж седмично за 2 седмици; 5 mg/kg през 2 седмици поддържаща терапия
- Maribavir 1200 mg на 12 часа за 24 седмици

Профилактика и лечение на EBV инфекция, при стриктно количествено мониториране чрез PCR и стриктно мониториране за възникване на PTLD (посттрансплантационни лимфопролиферативни неоплазии свързани с EBV инфекция)

- Valaciclovir 4000 mg на ден разпределени в 5 приема
- Rituximab 375 mg/m2 1 път седмично за 4 седмици или до негативиране на вирусната репликация
- Поликлонални имуноглобулини (Octagam 10%) 1000 mg/kg за 3 дни

Профилактика и лечение на синусоидален обструктивен синдром:
Синусоидалния обструктивен синдром, познат като Вено-оклузивна болест, се изразява в оклузия на венулите, породена от синусоидална ендотелна увреда,

суендотелен едем, което води до обструкция на кръвния ток, хепатоцелуларна/интерстициална белодробна некроза и развитието на интензивна фиброза.

Baltimore критерии

-серумен билирубин >34 мкмол/л през първите 21 от трансплантацията и поне 2 от следните критерии 1. хепатомегалия, 2. >5% покачване на телесното тегло 3.асцит

Seattle критерии

Трябва да бъдат изпълнени 2 от следните критерии през първите 20 дни от трансплантацията:

- серумния билирубин > 34 мкмол/л
- хепатомегалия с болка в горен десен коремен квадрант
- >2% покачване на телесното тегло от изходните стойности

Профилактика и Лечение на ВОБ:

- **Урзодеоксихолевата киселина**
- **Defibrotide -** спада към групата на антитромботичните средства. Използва се за профилакиране образуването на кръвни съсиреци и помага за разрушаването им чрез увеличаване нивата на простагландин I2, E2 и простациклин. Освен антитромботично, **дефибротидът** притежава и противовъзпалително действие.
- Лечението започва с доза 6,25 mg/kg на всеки 6 часа.

Част 5. Приложения

ПРИЛОЖЕНИЕ №1 – ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОТОКОЛИ

ОСТРИ МИЕЛОИДНИ ЛЕВКЕМИИ

“7+3”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	≥100 mg/m^2/дневно	i.v.	1-7
Idarubicin или	≥60 mg/m^2/дневно	i.v.	1-3 или 1,3,5
Mitoxantrone	≥12 mg/m^2/дневно	i.v.	

“7+3 с Midostaurin*” – общо 2 индукционни цикъла

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	≥100 mg/m^2/дневно	i.v.	1-7
Midostaurin	50 mg	p.o.	8,21

“ Fludarabine + Cytarabine ± антрациклин”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fludarabine	≥30 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5
Cytarabine	≥1000 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5
Filgrastim	5 µg/kg/дневно	i.v.	0 – до неутрофили над 0,5 x 10^9/L
± Idarubicin или	≥8 mg/m^2/дневно	i.v.	3-5
Mitoxantrone	≥7 mg/m^2/дневно	i.v.	1,3,5

“HiDAC + антрациклин”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	≥2 X 2000 mg/m^2/дневно или	i.v.	1-6
	≥2 X 3000 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Idarubicin	≥12 mg/m^2/дневно	i.v.	1-3

“HiDAC”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	≥2 X 2000 mg/m^2/дневно или	i.v.	1-4
	≥2 X 1000 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4

“HiDAC + Midostaurin”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	≥2 X 2000 mg/m^2/дневно или	i.v.	1-3 или 1,3,5
	≥2 X 1000 mg/m^2/дневно	i.v.	1-3 или 1,3,5
Midostaurin	50 mg	p.o.	8-21

“Стандартно дозов Cytarabine ± антрациклин”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	≥100 mg/m^2/дневно или	i.v.	1-5 или 1-7
± Idarubicin или	≥12 mg/m^2/дневно	i.v.	1-2 или 1,3 или 1-3 или 1,3,5
Mitoxantrone	≥12 mg/m^2/дневно	i.v.	

“MEC - Mitoxantrone, Etoposide, Cytarabine”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	1000 mg/m^2/дневно или	i.v.	1-5
Etoposide	100 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5
Mitoxantrone	8 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5

“CLARA - Clofarabine, Cytarabine ± Idarubicin”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	≥1000 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5
Clofarabine	≥40 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5
Filgrastim	5 µg/kg/дневно	i.v.	0 – до неутрофили над 0,5x10^9/l
Idarubicin	≥8 mg/m^2/дневно	i.v.	3,4,5

“ATRA + Idarubicin индукция”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ATRA *	≥45 mg/m^2/дневно	i.v.	1-до ремисия, но <90 дни
Idarubicin	≥12mg/m^2/дневно	i.v.	2,4,6,8

“ATRA + Arsenic trioxide индукция”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение

ATRA*	≥45 mg/m^2/дневно	i.v.	1-до ремисия, но <90 дни
Arsenic trioxide*	0.15 mg/kg/дневно	i.v.	

“ATRA + Idarubicin + Mitoxantrone консолидация”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
1-ва консолидация			
ATRA*	45 mg/m^2/дневно	i.v.	1-15
Idarubicin	5 mg/kg/дневно	i.v.	1-4
2-ра консолидация			
ATRA*	45 mg/m^2/дневно	i.v.	1-15
Mitoxantrone	10 mg/m^2/дневно	i.v.	1-3
3-та консолидация			
ATRA*	45 mg/m^2/дневно	i.v.	1-15
Idarubicin	5 mg/ m^2/дневно	i.v.	1

“ATRA + Arsenic trioxide консолидация” (на всеки 8 седмици, до 4 цикъла)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ATRA*	45 mg/m^2/дневно	i.v.	1-14
Arsenic trioxide*	0.15 mg/kg/дневно	i.v.	1-5, 8-12, 15-19, 22-26

“ATRA + Idarubicin+Arsenic trioxide консолидация” (на всеки 8 седмици, до 4 цикъла)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ATRA*	45 mg/m^2/дневно	i.v.	1-до ремисия, но <90 дни
Idarubicin	≥12 mg/m^2/дневно	i.v.	2, 4, 6, 8
± Arsenic trioxide*	≥0.15 mg/kg/дневно	i.v.	1-до ремисия, но <90 дни

“ATRA + Idarubicin+Cytarabine консолидация 1”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ATRA*	45 mg/m^2/дневно	i.v.	1-15 ден
Idarubicin	5 mg/m^2/дневно	i.v.	1,2,3,4
Cytarabine	1000 mg/m^2/дневно	i.v.	1,2,3,4

“Mitoxantrone + ATRA консолидация 2”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение

Mitoxantrone	10 mg/m^2/дневно	i.v.	1,2,3,4,5
ATRA *	45 mg/m^2/дневно	i.v.	1,2,3,4,5

“ATRA + Idarubicin+Cytarabine консолидация 3”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ATRA*	45 mg/m^2/дневно	i.v.	1-15 ден
Idarubicin	12 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Cytarabine	150 mg/m^2/дневно	s.c.	1,2,3,4

ЛИМФОМИ, ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ

“FCR (Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab)” (на всеки 28 дена)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fludarabine	25 mg/m^2/дневно	i.v.	1-3
Cyclophosphamide	250 mg/m^2/дневно	i.v.	1-3
Rituximab	375-500 mg/m^2/дневно	i.v.	1

“FC (Fludarabine, Cyclophosphamide)” (на всеки 28 дена)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fludarabine	25 mg/m^2/дневно	i.v.	1-3
Cyclophosphamide	250 mg/m^2/дневно	i.v.	1-3

“FR (Fludarabine, Rituximab)” (на всеки 28 дена)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fludarabine	25 mg/m^2/дневно	i.v.	1-3
Rituximab	375-500 mg/m^2/дневно	i.v.	1

“BR (Bendamustine, Rituximab)” (на всеки 28 дена)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bendamustine	70-90 mg/m^2/дневно	i.v.	1-2
Rituximab	375-500 mg/m^2/дневно	i.v.	1

“Chlorambucil, Rituximab” (на всеки 28 дена)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Chlorambucil	10 mg/m^2/дневно	p.o.	1-7
Rituximab	375-500 mg/m^2/дневно	i.v.	1

“Chlorambucil, Ofatumumab” (на всеки 28 дена)

INN	Стандартна доза	Начин на	Дни на

		приложение	приложение
Chlorambucil	10 mg/m^2/дневно	p.o.	1-7
Ofatumumab*	300 (+1000) mg дневно	i.v.	1 (+8)

“Chlorambucil, Obinutuzumab” (на всеки 28 дена)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
1$^{-ви}$ цикъл			
Chlorambucil	0.5 mg/kg/дневно	p.o.	1,15
Obinutuzumab	100 mg/дневно 900 mg/дневно 1000 mg/дневно	i.v. i.v. i.v.	1 2 8,15
2-6$^{-ти}$ цикъл			
Chlorambucil	0.5 mg/kg/дневно	p.o.	1,15
Obinutuzumab	1000 mg/дневно	i.v.	1

“HDMP + Rituximab” (на всеки 28 дена)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
High dose Methylprednisolone (HDMP)	1 gm/m^2/дневно	i.v.	1-3
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1,7,14,21

“Chlorambucil + Methylprednisolone” (на всеки 14 дена)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Methylprednisolone	80 mg/дневно	i.v.	1-5
Chlorambucil	30 mg/m^2/дневно	p.o.	1

“Idelalisib + Rituximab” (до прогресия или неприемлива токсичност)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Idelalisib	2 x 150 mg/дневно	p.o.	1-3
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

“Ibrutinib + BR” (до прогресия или неприемлива токсичност)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ibrutinib	420 mg/дневно	p.o.	1 до прогресия
1$^{-ви}$ цикъл			
Bendamustine	70 mg/m^2/дневно	i.v.	2-3
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1
2-6$^{-ти}$ цикъл			
Bendamustine	70 mg/m^2/дневно	i.v.	1-2

Rituximab	500 mg/m^2/дневно	i.v.	1

“R-CHOP” (на 14 или на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Cyclophosphamide	750 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Vincristine	1.4-2 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Methylprednisolon	40 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5

“CHOP” (на 14 или на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cyclophosphamide	750 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Vincristine	1.4-2 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Methylprednisolon	40 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5

“CHOEP” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cyclophosphamide	750 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Vincristine	1.4 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Etoposide	100 mg/m^2/дневно	i.v.	1-3
Prednisone	100 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5

“R-ACVBP” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Cyclophosphamide	1200 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Vindesine	2 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Bleomycin	10 mg /дневно	i.v.	5
Prednisone	60 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5
Filgrastim	5 μg/kg/дневно	i.v.	6-13

“R-miniCHOP” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Cyclophosphamide	400 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Doxorubicin	25 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Vincristine	1 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Prednisone	40 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5

“R-CVP” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Cyclophosphamide	750 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Vincristine	1.4 - 2 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Prednisone	100 mg/дневно	i.v.	1-5

“CVP” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cyclophosphamide	750 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Vincristine	1.4 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Prednisone	100 mg/дневно	i.v.	1-5

“R-GCVP” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Gemcitabine	1000 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8
Cyclophosphamide	750 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Vincristine	1.4-2 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Prednisone	100 mg/дневно	i.v.	1-5

- **“R-CEPP” (на 21 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Cyclophosphamide	600 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8
Etoposide	70 mg/m^2/дневно 140 mg/m^2/дневно	i.v. i.v.	1 2-3
Procarbazine	60 mg/m^2/дневно	i.v.	1-10
Prednisone	60 mg/дневно	i.v.	1-10

“R-DHAP” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Dexamethasone	40 mg/ дневно	i.v.	1-4
Cisplatin	100 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Cytarabine	2 X 2 g/m^2/дневно	i.v.	2

“DHAP” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Dexamethasone	40 mg/ дневно	i.v.	1-4
Cisplatin	100 mg/m^2/дневно	i.v.	1

Cytarabine	2 X 2 g/m^2/дневно	i.v.	2

“R-ICE” (на 14 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Ifosfamid	5 g/m^2/ дневно	i.v.	2
MESNA	5 g/m^2/ дневно	i.v.	2
Etoposide	100 mg/m^2/дневно	i.v.	3-5
Carboplatin	5 x (5 x [креат. клирънс + 25]) не повече от 800 mg/ дневно	i.v.	1-3
Filgrastim	5 µg/kg/дневно	i.v.	7-14

“ICE” (на 14-21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ifosfamid	5 g/m^2/ дневно	i.v.	2
MESNA	5 g/m^2/ дневно	i.v.	2
Etoposide	100 mg/m^2/дневно	i.v.	3-5
Carboplatin	5 x (5 x [креат. клирънс + 25]) не повече от 800 mg/ дневно	i.v.	1-3
Filgrastim	5 µg/kg/дневно	i.v.	7-14

“VIHA” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Vinorelbin	20 mg/ m^2	i.v.	1
Ifosfamid	2,500 mg/m^2/ дневно	i.v.	1,2,3
MESNA	2,600 mg/m^2/ дневно	i.v.	1,2,3
Cytarabine	2 x 1500 mg/m^2/дневно	i.v.	1,2
Filgrastim	5 µg/kg/дневно	i.v.	7-12

“R - VIHA” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Vinorelbin	20 mg/ m^2	i.v.	1
Ifosfamid	2,500 mg/m^2/ дневно	i.v.	1,2,3
MESNA	2,600 mg/m^2/ дневно	i.v.	1,2,3
Cytarabine	2 x 1500 mg/m^2/дневно	i.v.	1,2
Filgrastim	5 µg/kg/дневно	i.v.	7-12
Rituximab	375 mg/ m^2	i.v.	1

“IVE” (на 14 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Epirubicin	50 mg/m^2/ дневно	i.v.	1
Etoposide	200 mg/m^2/дневно	i.v.	1-3

Ifosfamide	3000 mg/m^2/ дневно	i.v.	1-3

“ESHAP” (на 14 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Etoposide	40 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Methylprednisolone	500 mg/дневно	i.v.	1-5
Cisplastin	25 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Cytarabine	2 g/m^2/дневно	i.v.	5

“EPOCH” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Doxorubicin	10 mg/m^2/дневно	i.v.	2-4
Etoposide	50 mg/m^2/дневно	i.v.	2-4
Vincristine	0.4 mg/m^2/дневно	i.v.	2-4
Cyclophosphamide	750 mg/m^2/дневно	i.v.	6
Methylprednisolone	60 mg/ дневно	i.v.	1-6

“R-EPOCH” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Doxorubicin	10 mg/m^2/дневно	i.v.	2-4
Etoposide	50 mg/m^2/дневно	i.v.	2-4
Vincristine	0.4 mg/m^2/дневно	i.v.	2-4
Cyclophosphamide	750 mg/m^2/дневно	i.v.	6
Methylprednisolone	60 mg/ дневно	i.v.	1-6

“DA-EPOCH” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Doxorubicin	10 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Etoposide	50 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Vincristine	0.4 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Cyclophosphamide	750 mg/m^2/дневно	i.v.	5
Prednisone	60 mg/ дневно	i.v.	1-5

“MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide)” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ifosfamide	1330 mg/m^2/дневно	i.v.	1-3
MESNA	1330 mg/ дневно + 500 mg на 4-ти час	i.v.	1-3
Etoposide	65 mg/ дневно	i.v.	1-3
Mitoxantrone	8 mg/m^2/дневно	i.v.	1

“GemOx” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gemcitabine	1000 mg/m^2/дневно	i.v.	1,14
Oxaliplatin	100 mg/m^2/дневно	i.v.	1,14

“CEPP” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cyclophosphamide	600 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8
Etoposide	70 mg/m^2/дневно 140 mg/m^2/дневно	i.v.	1 2-3
Procarbazine	60 mg/m^2/дневно	i.v.	1-10
Prednisone	60 mg/m^2/дневно	i.v.	1-10

“CEOP” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cyclophosphamide	750 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Vincristine	1.4 - 2 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Etoposide	50 mg/m^2/дневно 100 mg/m^2/дневно	i.v. i.v.	1 2-3
Prednisone	100 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5

“GemVin” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gemcitabine	1000 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8
Vinorelbine	25-30 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8

“GVP” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gemcitabine	1000 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8
Vinorelbine	30 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8
Methylprednisone	100 mg/дневно	i.v.	1-8

“Hyper CVAD (Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, Dexamethasone, алтернищ с Methotrexate и Cytarabine)” (Редуват се 1 и 2 цикъл на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Блок А			
Cyclophosphamide	300 mg/m^2/дневно	i.v.	1,3
Vincristine	1.4 mg/дневно	i.v.	4,11
Doxorubicin	50 mg/m^2/дневно	i.v.	4,5
Dexamethasone	40 mg/ дневно	i.v.	1-4, 11-14
Блок В			
Methotrexate	200 mg/m^2/дневно	i.v. bolus	1

	800 mg/m^2/дневно	i.v. непрекъсната	1
Cytarabine	3000 mg/m^2/дневно	i.v.	2-3

“R-Hyper CVAD (Rituximab + Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, Dexamethasone, алтернищащ с Methotrexate и Cytarabine)” (Редуват се 1 и 2 цикъл на 21 днr)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Блок А			
Cyclophosphamide	300 mg/m^2/дневно	i.v.	1,3
Vincristine	1.4 - 2 mg/m^2/дневно	i.v.	4,11
Doxorubicin	50 mg/m^2/дневно	i.v.	4,5
Dexamethasone	40 mg/ дневно	i.v.	1-4, 11-14
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Блок В			
Methotrexate	200 mg/m^2/дневно 800 mg/m^2/дневно	i.v. bolus i.v. непрекъсната	1 1
Cytarabine	3000 mg/m^2/дневно	i.v.	2-3
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1

“Nordic Protocol (Maxi-CHOP and High Dose Cytarabine)”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1: **Maxi-CHOP-21**			
Cyclophosphamide	1200 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Doxorubicin	75 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Vincristine	2 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Prednisolone	100 mg/m^2/дневно	p.o.	1-5
Цикъл 2 и 4**: R-High Dose Cytarabine**			
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Cytarabine	3000 mg/m^2/дневно	i.v.	1-2
Цикъл 3 и 5: **R- Maxi-CHOP-21**			
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Cyclophosphamide	1200 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Doxorubicin	75 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Vincristine	2 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Prednisolone	100 mg/m^2/дневно	p.o.	1-5
Цикъл 3 и 5: **R- Maxi-CHOP-21**			
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1,9
Cytarabine	3000 mg/m^2/дневно	i.v.	1,2

“BEAM” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Carmustine	300 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Etoposide	100 mg/m^2/дневно	i.v.	2-5

Cytarabine	400 mg/m^2/дневно	i.v.	2-5 x 2 дни
Melphalan	140 mg/m^2/дневно	i.v.	6

“BEAC” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Carmustine	300 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Etoposide	100 mg/m^2/дневно	i.v.	2-5
Cytarabine	400 mg/m^2/дневно	i.v.	2-5 x 2дни
Cyclophosphamide	1.5 g/m^2/дневно	i.v.	2-5

“Bortezomib*±Rituximab*” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2/дневно	i.v.	1,4,8,11
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1

“Bortezomib*+Dexamethasone” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2/дневно	i.v.	1,4,8,11
Dexamethasone	40mg/ дневно	i.v.	1,4,8,11

“BRD (Bortezomib*+Dexamethasone+Rituximab)” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2/дневно	i.v.	1,4,8,11
Dexamethasone	40mg/ дневно	i.v.	1,4,8,11
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1

“CaRD (Carfilzomib*+Dexamethasone+Rituximab)” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Carfilzomib	20 mg/m^2/дневно 36 mg/m^2/дневно	i.v. (цикъл 1) i.v. (цикъл 2-6)	1,2,8,9
Dexamethasone	40mg/ дневно	i.v.	1,2,8,9
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	2,9

“Cyclophosphamide+Prednisone или Dexamethasone ± Rituximab”(на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cyclophosphamide	200 mg/дневно	i.v.	1-5
Dexamethasone	8mg/ дневно	i.v.	1-5
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1

“Thalidomide ± Rituximab” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Thalidomide	50-200 mg/дневно	p.o.	1-28
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1

“ChP (Chlorambucil ± Prednisolon)” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Chlorambucil	40 mg/m^2/дневно	p.o.	1
Prednisolon	60 mg/дневно	lp.o.	1-5

“Fludarabine ± Rituximab” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fudarabine	25 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1

“AspaMetDex” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Methotrexate	3000 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Dexamethasone	40 mg/ дневно	i.v.	4
L-asparaginase	6000 U/m^2/дневно	i.v.	2,4,6,8
Ca Folinat	4 X 15 mg/ дневно	i.v.	2-4

“SMILE” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Methotrexate	2000 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Ifosfamide	1500 mg/m^2/дневно	i.v.	2-4
Etoposide	100 mg/m^2/дневно	i.v.	2-4
L-asparaginase	6000 U/m^2/дневно	i.v.	8-10, 12,14,16,18,20
Dexamethasone	40 mg/дневно	i.v.	2-4
Ca Folinat	4 X 15 mg/ дневно	i.v.	2-4
Mesna	1500 mg/m^2/дневно	i.v.	2-4

“GELOX” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gemcitabine	800 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8
Oxaliplatin	100 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Pegaspergase	2500 U/m^2/дневно	i.v.	1

“<u>Ibrutinib+Rituximab</u>” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение

Ibrutinib	560 mg/m^2/дневно	p.o.	До прогресия
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8,15,22 (цикъл 1-2) 1 (цикъл 3-12)

"<u>Ibrutinib+Lenalidomide+Rituximab</u>" (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-12: Индукционна терапия			
Lenalidomide	15 mg/m^2/дневно	p.o.	1-21
Ibrutinib	560 mg/m^2/дневно	p.o.	1-28
Rituximab	375 (D1) /1400 mg/m^2/дневно	i.v. /s.c.	1,8,15,22 (цикъл 1) 1 (цикъл 3-11)
Цикъл +13: Поддържаща терапия през 56 дни			
Ibrutinib	560 mg/m^2/дневно	p.o.	1-56
Rituximab	1400 mg/m^2/дневно s.c. или 375 (i.v.)	i.v. /s.c.	1,8,15,22 (цикъл 1) 1 (цикъл 3-11)

"<u>Rituximab+Lenalidomide</u>" (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Lenalidomide	10-15-20-25 mg/m^2/дневно	p.o.	1-28
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8,15,22 (цикъл 1) 1 (цикъл +2)

"<u>PEP-C</u>"

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Prednisone	20 mg/ дневно	p.o.	До WBC<3.10^9/L
Cyclophosphamide	50 mg/ дневно	i.v.	
Etoposide	50 mg/ дневно	i.v.	
Procarbazine	50 mg/ дневно	i.v.	

"<u>R-FM</u>" (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Fludarabine	25 mg/m^2/дневно	i.v.	1-3
Mitoxantrone	10 mg/m^2/дневно	i.v.	1

“<u>Obinutuzumab-Bendamustine</u>” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Bendamustine	90 mg/m^2/дневно	i.v.	1,2
Obinutuzumab	1000 mg/ дневно	**i.v.**	1,8,15
Dexamethasone	20 mg/ дневно	**i.v.**	1,8,15
Цикъл 2-6			
Bendamustine	90 mg/m^2/дневно	**i.v.**	1,2
Obinutuzumab	1000 mg/ дневно	**i.v.**	1
Dexamethasone	20 mg/ дневно	**i.v.**	1
Цикъл +7: **на 60 дни**			
Obinutuzumab	1000 mg/ дневно	**i.v.**	1
Dexamethasone	20 mg/ дневно	**i.v.**	1

“<u>RFND (Rituximab+Fludarabine+N-mitoxantrone+Dexamethasone)</u>”(на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fludarabine	40 mg/m^2/дневно (p.o.) или 25 mg/m^2/дневно (i.v.)	p.o. i.v.	1-3 (цикъл 1) 2-4 (цикъл +2)
Mitoxantrone	10 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Dexamethasone	20 mg/ дневно	i.v. /p.o.	1
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8 (цикъл 1) 2 (цикъл +2)

“Obinutuzumab+CHOP” (на 14 или на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cyclophosphamide	750 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Vincristine	1.4 - 2 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Methylprednisolon	40 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5
Obinutuzumab	1000 mg/ дневно	i.v.	1,8,15 (цикъл 1) 1 (цикъл 2-8)

“Obinutuzumab+CVP” (на 21 дена)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cyclophosphamide	750 mg/m^2/дневно	**i.v.**	**1**
Vincristine	1.4 - 2 mg/m^2/дневно	**i.v.**	**1**
Prednisone	100 mg/дневно	**i.v.**	**1-5**
Obinutuzumab	1000 mg/ дневно	**i.v.**	**1,8,15** **(цикъл 1)** **1 (цикъл 2-8)**

“CODOX-M” (всеки курс стартира веднага след като неутрофилите >1.10^9/L и тромбоцитите >75.10^9/L без заместване)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Vincristine	1.4 (max 2.0) mg/m^2/дн.	i.v.	1,8
Doxorubicin	40 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Cyclophosphamide	800 (D1) mg/m^2/дневно 200 (D2-5) mg/m^2/дн.	i.v. i.v.	1 2-5
Cytarabine	70 mg/дневно	i.t.	1,3
Methotrexate	100-300 mg/m^2/дневно + 900-2700 mg/m^2/дн.	i.v. 250ml + i.v. 1000 ml	10
Calcium folinate	15 mg/m^2/дневно	i.v.	11
Filgrastim	5 µg/kg/дневно	s.c.	+13 до WBC>1.10^9/L
Methotrexate	12.5 mg	i.t.	15

“IVAC <65” (всеки курс стартира веднага след като неутрофилите >1.10^9/L и тромбоцитите >75.10^9/L без заместване)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Etoposide	60 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5
Ifosfamide + MESNA	1500 mg/m^2/дневно + 300 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5
MESNA	600 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5
Cytarabine	2000 mg/m^2/дневно	i.v.	1,2
Methotrexate	12.5 mg	i.t.	5
Filgrastim	5 µg/kg/дневно	s.c.	+7 до WBC>1.10^9/L

“IVAC >65” (всеки курс стартира веднага след като неутрофилите >1.10^9/L и тромбоцитите >75.10^9/L без заместване)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Etoposide	60 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5
Ifosfamide + MESNA	1000 mg/m^2/дневно + 200 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5
MESNA	400 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5
Cytarabine	1000 mg/m^2/дневно	i.v.	1,2
Methotrexate	12.5 mg	i.t.	5
Filgrastim	5 µg/kg/дневно	s.c.	+7 до WBC>1.10^9/L

“CODOX-M CNS” (през цикли 1-2 CODX-M)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	70 mg/ дневно	i.t.	1,3,5
Cytarabine	15 mg/ дневно	i.ventricular	1,3,5

Methotrexate	12.5 mg	i.t.	15,17
Methotrexate	2 mg	i.ventricular	15,17
Calcium Folinate	15 mg	p.o.	16,18

“IVAC CNS” (през цикли 1-2 CODX-M)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Methotrexate	12.5 mg	i.t.	5
Methotrexate	2 mg	i.ventricular	5
Calcium Folinate	15 mg	p.o.	6
Cytarabine	70 mg/ дневно	i.t.	7,9
Cytarabine	15 mg/ дневно	i.ventricular	7,9

“<u>Bendamustine+Bortezomib+Rituximab</u>” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bendamustine	90 mg/m^2/дневно	i.v.	1,4
Rituximab	375 g/m^2/дневно	i.v.	1
Bortezomib	1.3 mg/m^2/дневно	i.v.	1(преди R), 4 (последен),8 ,11

“<u>Rituximab +Bortezomib</u>” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-5: Индукционна терапия			
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8
Bortezomib	1.3 mg/m^2/дневно	i.v.	1,4,8,11
Цикъл +6: Поддържащо лечение на 6 месеца до 2 години			
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8,15,22
Bortezomib	1.3 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8

“<u>R-BAC</u>” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1 (цикъл 1) 2 (цикъл +2)
Bendamustine	70 mg/m^2/дневно	i.v.	2-3
Cytarabine	100 mg/m^2/дневно	i.v.	2-4

“<u>VR-CAP</u>” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2/дневно	i.v.	1,4,8,11
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Cyclophosphamide	750 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Prednisone	100mg/m^2/дневно	p.o.	1

ХОДЖКИНОВИ ЛИМФОМИ

“ABVD” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Doxorubicin	25 mg/m^2/дневно	i.v.	1,15
Bleomycin	10 mg/m^2/дневно	i.v.	1,15
Vinblastine	6 mg/m^2/дневно	i.v.	1,15
Dacarbazine	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1,15

“R-ABVD” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Doxorubicin	25 mg/m^2/дневно	i.v.	1,15
Bleomycin	10 mg/m^2/дневно	i.v.	1,15
Vinblastine	6 mg/m^2/дневно	i.v.	1,15
Dacarbazine	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1,15
Rituximab	375 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8,15,22 само за цикъл 1

“BEACOPP” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bleomycin	10 mg/m^2/дневно	i.v.	8
Etoposide	100 mg/m^2/дневно	i.v.	1-3
Doxorubicin	25 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Cyclophosphamide	650 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Vincristine	1.4 (max 2.0)mg/m^2/дн.	i.v.	8
Procarbazine	100 mg/m^2/дневно	p.o.	1-7
Prednisone	40 mg/m^2/дневно	p.o.	1-14

“Escalated BEACOPP” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bleomycin	10 mg/m^2/дневно	i.v.	8
Etoposide	200 mg/m^2/дневно	i.v.	1-3
Doxorubicin	35 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Cyclophosphamide	1250 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Vincristine	1.4 (max 2.0)mg/m^2/дн.	i.v.	8
Procarbazine	100 mg/m^2/дневно	p.o.	1-7
Prednisone	40 mg/m^2/дневно	p.o.	1-14

“Stanford V” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Doxorubicin	25 mg/m^2/дневно	i.v.	1,15
Vinblastine	6 mg/m^2/дневно	i.v.	1,15

Mechlorethamine	6 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Vincristine	1.4 (max 2.0)mg/m^2/дн.	i.v.	8,22
Bleomycin	5 mg/m^2/дневно	i.v.	8,22
Etoposide	60mg/m^2/дневно	i.v.	15,16
Prednisone	40 mg/m^2/дневно	p.o.	1-28 през ден

“COPP” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cyclophosphamide	600 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8
Vincristine	1.4 (max 2.0)mg/m^2/дн.	i.v.	1,8
Procarbazine	100 mg/m^2/дневно	p.o.	1,14
Prednisone	40 mg/m^2/дневно	p.o.	1-14

“GVD” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gemcitabine	1000 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8
Vinorelbine	20 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8
Liposomal Doxorubicin	15 mg/дневно	i.v.	1-8

“BeGEV” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gemcitabine	800 mg/m^2/дневно	i.v.	1,4
Vinorelbine	20 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Bendamustine	90 mg/m^2/дневно	i.v.	2,3
Prednisolone	100 mg/ дневно	p.o.	1-4

“IGEV” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ifosfamide	2000 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
MESNA	2600 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Gemcitabine	800 mg/m^2/дневно	i.v.	1,4
Vinorelbine	20 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Prednisolone	100 mg/ дневно	p.o.	1-4

“mini BEAM” (на 28-42 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Carmustine	60 mg/m^2/дневно	**i.v.**	**1**
Etoposide	75 mg/m^2/дневно	**i.v.**	**2-5**
Cytarabine	2 X 100 mg/m^2/дневно	**i.v.**	**2-5**
Melphalan	30 mg/m^2/дневно	**i.v.**	**6**

“BV” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Brentuximab vedotin	1.8 mg/m^2/дневно (max 180 mg)	i.v.	1

“GCD” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gemcitabine	1000 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8
Carboplatin	AUC 5 mg/m^2/дневно (max 800 mg)	i.v.	1
Dexamethasone	40 mg/ дневно	i.v.	1-4

“C-MOPP” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cyclophosphamide	650 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Vincristine	1.4 (max 2.0) mg/m^2/дневно	i.v.	1
Procarbazine	100 mg/m^2/дневно	p.o.	1-7
Prednisone	40 mg/m^2/дневно	p.o.	1-7

“Bendamustine” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bendamustine	70-120 mg/m^2/дневно	i.v.	1,2

ПЛАЗМОКЛЕТЪЧНИ НЕОПЛАЗИИ

“VCD - CyBorD” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2/дневно	s.c./i.v.	1,4,8,11
Cyclophosphamide	300-500 mg/m^2/дневно	p.o./i.v.	1,8,15,22
Dexamethasone	40 mg/ дневно	p.o.	1,4,8,11 или 1-4,9-12,17-20

“VelDex” (на 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2/дневно	s.c./i.v.	1,4,8,11
Dexamethasone	40 mg/ дневно	p.o.	1,4,8,11 или 1-4,9-12,17-20

“RVd” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2/дневно	s.c./i.v.	1,4,8,11
Lenalidomide	10-25 mg/m^2/дневно	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg/ дневно	p.o.	1,4,8,11

“PAD” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2/дневно	s.c./i.v.	1,4,8,11
Doxorubicin	9 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Dexamethasone	40 mg/ дневно	p.o.	1-4,9-12,17-20

“VMP” (на 42 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-4			
Bortezomib	1.3 mg/m^2/дневно	s.c./i.v.	1,4,8,11,22, 25,29,32
Melphalan	9 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Prednisone	60 mg/ дневно	p.o.	1-4
Цикъл 5-9			
Bortezomib	1.3 mg/m^2/дневно	s.c./i.v.	1,8,22,29
Melphalan	9 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Prednisone	60 mg/ дневно	p.o.	1-4

“VTD” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2/дневно	s.c./i.v.	1,4,8,11
Thalidomide	50-100 mg/дневно	i.v.	1-28
Dexamethasone	40 mg/ дневно	p.o.	1,4,8,11

“Bendamustine+ Dexamethasone” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bendamustine	75-120 mg/m^2/дневно	i.v.	1-2
Dexamethasone	40 mg/ дневно	p.o.	1-4

“Thalidomide +Dexamethasone” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Thalidomide	50-100 mg/дневно	p.o.	1-28
Dexamethasone	40 mg/ дневно	p.o.	1-4

“MPT” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Thalidomide	50-100 mg/ дневно	p.o.	1-28
Melphalan	9 mg/m^2/дневно	p.o./i.v.	1-4
Prednisone	60 mg/ дневно	p.o.	1-4

“MPL” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Lenalidonide	10-25 mg/ дневно	p.o.	1-21
Melphalan	9 mg/m^2/дневно	p.o./i.v.	1-4
Prednisone	60 mg/ дневно	p.o.	1-4

“VAD” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Vincristine	0.4 mg/ дневно	i.v.	1-4 до общо 2mg
Doxorubicin	9 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Dexamethason	40 mg/дневно	p.o.	1-4,9-12,17-20

“MP” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Melphalan	9 mg/дневно	p.o./i.v.	1-4
Dexamethason	40 mg/дневно	p.o.	1-4

“Carfilzomib+Lenalidomide+Dexamethasone” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Carfilzomib	20 mg/m^2/дневно 27 mg/m^2/дневно	i.v. (цикъл 1) i.v. (цикъл 2-n)	1,2,8,9,15,16
Dexamethasone	40mg/ дневно	i.v.	1,8,15,22
Lenalidomide	25 mg/m^2/дневно	p.o.	1-21

“Carfilzomib+ Dexamethasone” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Carfilzomib	20 mg/m^2/дневно 56 mg/m^2/дневно	i.v. i.v.	1,2, 8,9,15,16
Dexamethasone	40mg/ дневно	i.v.	1,8,15,22
Цикъл 2-последващ до прогресия или токсичност			
Carfilzomib	56 mg/m^2/дневно	i.v.	1,2,8,9,15,16
Dexamethasone	40 mg/ дневно	i.v.	1,2,8,9,15,16,22,23

“Carfilzomib+Cyclophosphamide+Dexamethason” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Carfilzomib	20 mg/m^2/дневно 56 mg/m^2/дневно	i.v. i.v.	1,2, 8,9,15,16
Cyclophosphamide	300 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8,15,22
Dexamethasone	40mg/ дневно	i.v.	1,8,15,22
Цикъл 2-последващ до прогресия или токсичност			
Carfilzomib	56 mg/m^2/дневно	i.v.	1,2,8,9,15,16
Cyclophosphamide	300 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8,15,22
Dexamethasone	40 mg/ дневно	i.v.	1,8,15,22

“Bendamustine+ Boretzomib+Dexamethasone” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bendamustine	70 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Bortezomib	1.3 mg/m^2/дневно	i.v.	1,4,8,11
Dexamethasone	20mg/ дневно	p.o.	1-4

“Ixazomib+Lenalidomide+Dexamethasone” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ixazomib	4 mg/ дневно	p.o.	1,4,8,11
Lenalidomide	25 mg/m^2/дневно	p.o.	1-21
Dexamethasone	40mg/ дневно	p.o.	1,4,8,11

“DVd” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2/дневно	s.c./i.v.	1,4,8,11
Daratumumab	16 mg/m^2/дневно	i.v.	През 7 дни (цикъл 1-3) През 21 дни (цикъл 4-8) През 28 дни (след 9 цикъл)
Dexamethasone	20 mg/ дневно	p.o.	1,2,4,5,8,9, 11,12

“DRd” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Lenalidomide	25 mg/ дневно	p.o.	1-21
Daratumumab	16 mg/m^2/дневно	i.v.	Цикъл 1-2: 1,8,15,22 Цикъл 3-6:

			1,15 Цикъл +7: през 28 дни
Dexamethasone	40mg/ дневно	p.o.	1,8,15,22

“Daratumumab монотерапия” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Daratumumab	16 mg/m^2/дневно	i.v.	Цикъл 1-2: 1,8,15,22 Цикъл 3-6: 1,15 Цикъл +7: през 28 дни
Dexamethasone	40mg/ дневно	p.o./i.v.	1,8,15,22

“DCEP” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Dexamethasone	40 mg/ дневно	p.o.	1-4
Cyclophosphamide	400 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Etoposide	40 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Cisplatin	10-15 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4

“DT-PACE” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Dexamethasone	40 mg/ дневно	p.o.	1-4
Cyclophosphamide	400 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Etoposide	40 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Cisplatin	10 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Doxorubicin	10 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Thalidomide	50-200 mg/ дневно	p.o.	1-28

“VDT-PACE” (на 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Индукция			
Bortezomib	1 mg/m^2/дневно	s.c./i.v.	1,4,8,11
Thalidomide	50-200 mg/ дневно	p.o.	4-7
Dexamethasone	40 mg/ дневно	p.o.	4-7
Cyclophosphamide	400 mg/m^2/дневно	i.v.	4-7
Etoposide	40 mg/m^2/дневно	i.v.	4-7
Cisplatin	10 mg/m^2/дневно	i.v.	4-7
Doxorubicin	10 mg/m^2/дневно	i.v.	4-7
Консолидация 1: **6 седм до 4 мес след трансплантация**			
Bortezomib	1 mg/m^2/дневно	s.c./i.v.	1,4,8,11
Thalidomide	50-200 mg/ дневно	p.o.	1-4

Dexamethasone	40 mg/ дневно	p.o.	1-4
Cyclophosphamide	400 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Etoposide	30 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Cisplatin	7.5 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Doxorubicin	7.5 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Консолидация 2: **2–4 мес след цикъл 1**			
Bortezomib	1 mg/m^2/дневно	s.c./i.v.	1,4,8,11
Thalidomide	50-200 mg/ дневно	p.o.	1-28
Dexamethasone	40 mg/ дневно	p.o.	1-4
Cyclophosphamide	300 mg/m^2/дневно	i.v.	4-7
Etoposide	30 mg/m^2/дневно	i.v.	4-7
Cisplatin	7.5 mg/m^2/дневно	i.v.	4-7
Doxorubicin	7.5 mg/m^2/дневно	i.v.	4-7

ОСТРИ ЛИМФОБЛАСТНИ ЛЕВКЕМИИ

“GRAAL 2003”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Кортикостероидна префаза			
Prednisone	60 mg/m^2/дневно	i.v.	-7 до -1
Methotrexate	15 mg	i.t.	-7 до -4
Индукционен курс			
Cyclophosphamide	750 mg/m^2/дневно	i.v.	1,15
Vincristine	2 mg	i.v.	1,8,15,22
Daunorubicine	50 mg/m^2/дневно	i.v.	1-3
Prednisone	60 mg/m^2/дневно	i.v.	1-14
L-asparaginase	6000 U/m^2/дневно	i.v.	8,10,12,20,22, 24,26,28
Daunorubicine	30 mg/m^2/дневно	i.v.	15-16
Lenograstim	150 mcg/m^2/дневно	i.v.	+17 до WBC>1.10^9/L
Спасителна терапия			
Idarubicine	12 mg/m^2/дневно	i.v.	1-3
Cytarabine	2 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Lenograstim	150 mcg/m^2/дневно	i.v.	+9 до WBC>1.10^9/L
Консолидация: блокове 1,4,7			
Cytarabine	2 mg/m^2/дневно	i.v.	1-2
Dexamethasone	10 mg/ дневно	i.v.	1-2
L-asparaginase	10000 U/m^2/дневно	i.v.	3
Lenograstim	150 mcg/m^2/дневно	i.v.	7-13
Консолидация: блокове 2,5,8			
Methotrexate	3000 mg/m^2/дневно	i.v.	15
Vincristine	2 mg/ дневно	i.v.	15

6-mercaptopurine monohydrate	60 mg/m^2/дневно	i.v.	15-21
L-asparaginase	10000 U/m^2/дневно	i.v.	16
Lenograstim	150 mcg/m^2/дневно	i.v.	22-27
Консолидация: блокове 3,6,9			
Methotrexate	25 mg/m^2/дневно	i.v.	29
Cyclophosphamide	500 mg/m^2/дневно	i.v.	29-30
Etoposide	75 mg/m^2/дневно	i.v.	29-30
Lenograstim	150 mcg/m^2/дневно	i.v.	+31 до WBC>1.10^9/L
Късна интензификация между консолидации блокове 6 и 7 при пациенти в пълна ремисия след първа индукция			
Lenograstim	150 mcg/m^2/дневно	i.v.	при Ne<0.5.10^9/L
Daunorubicin	30 mg/m^2/дневно	i.v.	1-3
Vincristine	2 mg/ дневно	i.v.	1,8,15
Prednisone	60 mg/m^2/дневно	i.v.	1-14
L-asparaginase	6000 U/m^2/дневно	i.v.	8,10,12,18,20,22
Cyclophosphamide	500 mg/m^2/дневно	i.v.	15
Късна интензификация между консолидации блокове 6 и 7 при пациенти след спасителна терапия			
Idarubicin	9 mg/m^2/дневно	i.v.	1-3
Cytarabine	2 g/m^2/дневно	i.v.	1-4
Lenograstim	150 mcg/m^2/дневно	i.v.	до Ne>1.10^9/L
Поддържаща терапия 1-12 месец			
Vincristin	2 mg/ дневно	i.v.	1
Prednisone	40 mg/m^2/дневно	i.v.	1-24
Поддържаща терапия 1-24 месец			
6-mercaptopurine monohydrate	60 mg/m^2/дневно	i.v.	ежедневно
Methotrexate	25 mg/ дневно	i.v.	седмично
ЦНС профилактика			
Methotrexate	15 mg/ дневно	i.t.	1,8 на индукция 29 на всяка консолидация 1 на късна интензифика ция
Cytarabine	40 mg/ дневно	i.t.	
Methylprednisolone	40 mg/ дневно	i.t.	
Краниално облъчване	18 Gy	RT	Преди поддържаща
6-mercaptopurine monohydrate	60 mg/m^2/дневно	i.v.	Ежедневно по време на RT

“Blinatumomab”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Blinatumomab	9 mcg/ дневно	i.v.	1-7
Blinatumomab	28 mcg/ дневно	i.v.	8-28
Blinatumomab	28 mcg/ дневно	i.v.	1-28 на

			всеки 42 дни

“CALGB 8811”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Индукционен курс			
Cyclophosphamide	1200 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Daunorubicine	45 mg/m^2/дневно	i.v.	1-3
Vincristine	2 mg	i.v.	1,8,15,22
Prednisone	60 mg/m^2/дневно	i.v.	1-21
L-asparaginase	6000 U/m^2/дневно	s.c.	5,8,11,15,18, 22
Консолидация 1: 2 курса през 28 дни			
Methotrexate	15 mg/m^2/дневно	i.t.	1
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2/дневно	i.v.	1
6-mercaptopurine monohydrate	60 mg/m^2/дневно	p.o.	1-14
Cytarabine	75 mg/m^2/дневно	s.c.	1-4,8-11
Vincristine	2 mg/ дневно	i.v.	15,22
L-asparaginase	6000 U/m^2/дневно	s.c.	15,18,22,25
Консолидация 2			
Краниално облъчване	2400 cGy	RT	1-12
Methotrexate	15 mg/ дневно	i.t.	1,8,15,22,29
6-mercaptopurine monohydrate	60 mg/m^2/дневно	p.o.	1-70
Methotrexate	20 mg/m^2/дневно	p.o.	36,43,50,57,64
Консолидация 3			
Daunorubicin	30 mg/m^2/дневно	i.v.	1,8,15
Vincristine	2 mg/ дневно	i.v.	1,8,15
Dexamethasone	10 mg/m^2/дневно	p.o.	1-14
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2/дневно	i.v.	29
6-Thioguanine	60 mg/m^2/дневно	p.o.	29-42
Cytarabine	75 mg/m^2/дневно	s.c.	29-32,36-39
Консолидация 4: на всеки 28 дни до 24 месеца след поставяне на диагнозата			
Vincristine	2 mg/ дневно	**i.v.**	**1**
Prednisone	60 mg/m^2/дневно	**p.o.**	**1-5**
Methotrexate	20 mg/ дневно	**p.o.**	**1,8,15,22**
6-mercaptopurine monohydrate	80 mg/m^2/дневно	**p.o.**	**1-28**

“HOVON 70”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение

Префаза			
Prednisone	60 mg/m2, разделени на 2 дневни дози.	p.o	1 – 7
Methotrexate	15 mg	i.t	1
Индукция			
Prednisone	40 mg/m2, разделени на 3 дневни дози.	p.o	8 – 28, с намаляване до 0 mg за 7 дни
Vincristine	1.5 mg/m2, максимум 2 mg	i.v	8, 15, 22, 29
Daunorubicicn*	40 mg/m2	i.v	8, 15, 22
Cyclophosphamide	1000 mg/m2	i.v	8
L-Asparaginase*	6000 IU/m2	i.v	8, 10, 12, 15, 17, 19, 22, 24, 26
G-CSF	150 µg/m2	s.c.	В деня на ANC < 0.5 x 10^9/l до ANC > 1.0 x 10^9/l или D43
Methotrexate	15 mg	i.t	8, 15, 22 в случаите на ЦНС
Консолидация А			
6-Thioguanine*	60 mg/m2	p.o	1 – 21
Cyclophosphamide	1000 mg/m2	i.v	1, 15
Cytarabine	60 mg/m2 разделен на 2 дневни дози.	s.c.	1, 2, 8, 9, 15, 16
Methotrexate	15 mg	i.t	1, 15
6-Thioguanine*	60 mg/m2	p.o	1 – 21
Консолидация В			
Prednisone	40 mg/m2, разделени на 3 дневни дози.	p.o	29 – 35
Vincristine	1.5 mg/m2, максимум 2 mg	i.v	29, 43
6-Mercaptopurine	50 mg/m2	p.o	29 – 49
Methotrexate	5000 mg/m2	i.v	29, 43
Methotrexate	25 mg/m2	p.o	36
Methotrexate	15 mg	i.t	29, 43 на 24.час от високите дози Methotrexate.
Интензификация 1А			
Dexamethasone	10 mg/m2, разделени на 3 дневни дози.	p.o	1 – 14, след това с намаляване до 0 mg за 7

			дни
Vindesine	3 mg/m2, максимум 4 mg	i.v	1, 8, 15
Adriamycine*	25 mg/m2	i.v	1, 8, 15
L-Asparaginase*	6000 IU/m2	i.v	4, 6, 8, 10, 12, 15
Methotrexate	15 mg	i.t	1, 15 в случаите на ЦНС
Интензификация 1B			
6-Thioguanine*	60 mg/m2	p.o	29-49
Etoposide	150 mg/m2	i.v	29, 36, 43
Cytarabine	60 mg/m2 разделен на 2 дневни дози.	s.c.	29, 30, 36, 37, 43, 44
Methotrexate	15 mg	i.t	29
Интерфаза А			
Prednisone	40 mg/m2, разделени на 3 дневни дози.	p.o	1 – 7
Vincristine	1.5 mg/m2, максимум 2 mg	i.v	1, 15
6-Mercaptopurine	50 mg/m2	p.o	1 – 22
Methotrexate	5000 mg/m2	i.v	1, 15
Methotrexate	25 mg/m2	p.o	8, 22
Methotrexate	15 mg	i.t	1, 15 на 24.час от високите дози Methotrexate.
Интерфаза В			
Prednisone	40 mg/m2, разделени на 3 дневни дози.	p.o	29-35
Vincristine	1.5 mg/m2, максимум 2 mg	i.v	29, 43. В случаите на ЦНС облъчване само на D29
6-Mercaptopurine	50 mg/m2	p.o	29-49
Methotrexate	5000 mg/m2	i.v	29, 43. В случаите на ЦНС облъчване само на D29
Methotrexate	25 mg/m2	p.o	36
Methotrexate	15 mg	i.t	29, 43 на 24.час от високите дози Methotrexate.

			В случаите на ЦНС облъчване само на D29
ЦНС облъчване в случаите на ЦНС засягане към диагнозата.	24 Gy	RT	Между D 40-55
Интензификация IIA			
Prednisone	40 mg/m2, разделени на 3 дневни дози.	p.o	1 – 14, с намаляване до 0 mg за 7 дни
Vincristine	1.5 mg/m2, максимум 2 mg	i.v	1, 8, 15
Daunorubicicn*	30 mg/m2	i.v	1, 8, 15
L-Asparaginase*	6000 IU/m2	i.v	4, 6, 8, 10, 12, 15
Methotrexate	15 mg	i.t	D1. Не се прилага при случаите с ЦНС облъчване.
Интензификация IIB			
6-Thioguanine*	60 mg/m2	p.o	29-49
Cyclophosphamide	1000 mg/m2	i.v	29
Cytarabine	60 mg/m2 разделен на 2 дневни дози.	s.c.	29, 30, 36, 37, 43, 44
Methotrexate	15 mg	i.t	D29. Не се прилага при случаите с ЦНС облъчване.
Поддържащо лечение - 2 години от 1.ден на префазата на протокола или до релапс			
6-Mercaptopurine	75 mg/m2	p.o	Дневно
Methotrexate	25 mg/m2	p.o	Седмично.

“BFM”

Индукционна фаза (5 седмици)			
Vincristine	1.5 mg/m2 (max 2 mg)	i.v.	0,7,14,21
Daunorubicin*	25 mg/m2	i.v.	0,7,14,21
L-asparaginase*	6000 IU/m2	i.m.	От ден 1 - 3 пъти седмично - 9 дози

Prednisone	60 mg/m2	p.o.	0-27
Cytarabine	70 mg	i.t.	0
Methotrexate	12 mg	i.t.	14
Консолидация (5 седмици)			
Cyclophosphamide	1000 mg/m2	i.v.	0,14
6-Mercaptopurine	60 mg/m2	p.o.	0-27
Prednisone	7.5 mg/m2	p.o.	0
Cytarabine	75 mg/m2	i.v./s.c.	1-4, 8-11, 15-18, 22-25
Prednisone	3.75 mg/m2	p.o.	1 и 2
Vincristine	1.5 mg/m2 (max 2 mg)	i.v.	14,21,42 и 49
Methotrexate	12 mg	i.t.	1,8,15,22
Лъчетерапия (ЦНС)1	-	-	-
Междинна поддържаща фаза (8 седмици)			
6-Mercaptopurine	60 mg/m2	p.o.	0-41
Methotrexate	15 mg/m2	p.o.	0,7,14,21,28, 35
Късна интензификация-1-ва част / Реиндукция/ (4 седмици)			
Doxorubicin	25 mg/m2	i.v.	0,7, 14
Vincristine	1.5 mg/m2 (max 2 mg)	i.v.	0,14, 21
Dexamethasone	10 mg/m2	i.v./ p.o.	0-20
L-asparaginase*	6000 IU/m2	i.m.	3,5,7,10,12,14
Късна интензификация-2-ра част / Реконсолидация/ (3 седмици)			
Cyclophosphamide	1000 mg/m2	i.v.	28
Thioguanine*	60 mg/m2	p.o.	28-41
Cytarabine	75 mg/m2	i.v./s.c.	29-32, 36-39
Vincristine	1.5 mg/m2 (max 2 mg)	i.v.	42,49
Methotrexate	12 mg	i.t.	29,36
Поддържаща фаза (12-седмици) – 6-8 цикъла			
Vincristine	1.5 mg/m2 (max 2 mg)	i.v.	0,28,56
6-Mercaptopurine	75 mg/m2	p.o.	0-83
Prednisone	40 mg/m2	p.o.	0-4, 28-32, 56-60
Methotrexate	20 mg/m2	p.o.	7,14,21,28,35, 42,49,56,63,70,77

Methotrexate	12 mg	i.t.	0
[1] Лъчетерапия: за ЦНС-профилактика – 18Gy, 10 фракции през първите 2 седмици от консолидацията. При ЦНС-ангажиране: 24Gy, 12 фракции на главен мозък + 6Gy на гръбначен мозък, 3 фракции.			

“ALL-REZ BFM90#”

Префаза (c)			
Prednisone	100 mg/m2	i.v.	-4-0
Блок R1			
Dexamethasone	20 mg/m2	i.v./ p.o.	1-5
6-Mercaptopurine	100 mg/m2	p.o.	1-5
Vincristine	1.5 mg/m2 (max 2 mg)	i.v.	1,6
Methotrexate	1 g/m2/36 ч. или 5 g/m2/24 ч.	i.v.	1
Cytarabine	2x2 g/m2	i.v.	5
L-asparaginase*	25000 IU/m2	i.m.	6
Prednisolone	10 mg	i.t.	1
Cytarabine	30 mg	i.t.	1
Methotrexate	12 mg	i.t.	1
Блок R2			
Dexamethasone	20 mg/m2	i.v./ p.o.	1-5
Thioguanine*	100 mg/m2	p.o.	1-5
Vindesine*	3 mg/m2	i.v.	1
Methotrexate	1 g/m2/36 ч. или 5 g/m2/24 ч.	i.v.	1
Daunorubicin*	50 mg/m2	i.v.	5
L-asparaginase*	25000 IU/m2	i.m.	6
Ifosfamide	400 mg/m2	i.v.	1-5
Prednisolone	10 mg	i.t.	1 (51)
Cytarabine	30 mg	i.t.	1 (51)
Methotrexate	12 mg	i.t.	1 (51)
Блок R3			
Dexamethasone	20 mg/m2	i.v./ p.o.	1-5
Cytarabine	2x2 g/m2	i.v.	1,2
Etoposide	150 mg/m2	i.v.	3-5
L-asparaginase*	25000 IU/m2	i.m.	6
Prednisolone	10 mg	i.t.	5
Cytarabine	30 mg	i.t.	5
Methotrexate	12 mg	i.t.	5
Поддържаща фаза (12 /M12/или 24 /M24/ месеца)			

Thioguanine*	50 mg/m2	p.o.	Дневно за 1 или 2 години
Methotrexate	50 mg/m2	i.v.	На всеки 2 седмици за 1 или 2 години

“PETHEMA ALL 96”

INN	**Стандартна доза**	**Начин на приложение**	**Дни на приложение**
Индукционен курс			
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2/дневно	**i.v.**	**36**
Daunorubicine	30 mg/m^2/дневно	**i.v.**	**1,8,15,22**
Vincristine	2 mg	**i.v.**	**1,8,15,22**
Prednisone	60 mg/m^2/дневно	**i.v. или p.o**	**1-27**
Prednisone	30 mg/m^2/дневно	**i.v. или p.o**	**28-35**
L-asparaginase	10000 U/m^2/дневно	**s.c.**	**10-12, 17-19, 24-26**
Methotrexate	15 mg	**i.t.**	**1, 29**
Cytarabine	30 mg	**i.t.**	**1, 29**
Dexamethasone	4 mg	**i.t.**	**1, 29**
Консолидация 1: 2 курса през 28 дни			
Methotrexate	3000 mg/m^2/дневно	**i.v.**	**1, 28, 56**
Teniposide	2 x 150 mg/m^2/дневно	**i.v.**	**14, 42**
6-mercaptopurine	50 mg/m^2/дневно	**p.o.**	**1-7**
Cytarabine	2 x 500 mg/m^2/дневно	**i.v.**	**14-15, 42-43**
Methotrexate	15 mg	**i.t.**	**1, 28, 56**
Cytarabine	30 mg	**i.t.**	**1, 28, 56**
Dexamethasone	4 mg	**i.t.**	**1, 28, 56**
Консолидация 2/ реиндукция			
Dexamethasone	10 mg/m^2/дневно	**p.o. или i.v.**	**1-14**
Dexamethasone	5 mg/m^2/дневно	**p.o. или i.v.**	**15-21**
Daunorubicin	30 mg/m^2/дневно	**i.v.**	**1,2,8,9**
Vincristine	2 mg/ дневно	**i.v.**	**1,8,15**
Dexamethasone	10 mg/m^2/дневно	**p.o.**	**1-14**
Cyclophosphamide	600 mg/m^2/дневно	**i.v.**	**1,15**
L-asparaginase	10000 U/m^2/дневно	**i.m. или i.v.**	**1-3, 15-17**
Methotrexate	15 mg	**i.t.**	**1, 15**
Cytarabine	30 mg	**i.t.**	**1, 15**
Dexamethasone	4 mg	**i.t.**	**1, 15**
Поддържащо лечение -1 + реиндукции			
Vincristine	2 mg/ дневно	**i.v.**	**1**
Prednisone	60 mg/m^2/дневно	**p.o.**	**1-5**
Methotrexate	20 mg/ дневно	**i.m.**	**до седмица 52**
6-mercaptopurine monohydrate	50 mg/m^2/дневно	**p.o.**	**до седмица 52**

“GMALL 07/2003” протокол.

ПРЕИНДУКЦИОННА ФАЗА

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Methotrexate	15 mg	i.t.	1
Dexamethasone	10 mg/m2/дневно	p.o. или i.v.	1-5
Cyclophosphamide	200 mg/m2/дневно	i.v.	3-5
Filgrastim	5 µg/kg/дневно	s.c.	от ден 1 до Neu > 1000/ul

ИНДУКЦИЯ I

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Dexamethasone	10 mg/m2/дневно	p.o.	6-7, 13-16
Daunorubicin	45 mg/m2/дневно	i.v.	6,7,13,14
Vincristine	2 mg	i.v.	
Pegasparaginase	10 mg/m2/дневно	i.v.	20
Filgrastim	5 µg/kg/дневно	s.c.	от ден 6 до Neu > 1000/ul
При пациенти на възраст 55-65 години: дозата на daunorubicin се редуцира на 30 mg/m2 и на pegasparaginase 1000 U/m2.			

ИНДУКЦИЯ II

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Methotrexate	15 mg	i.t.	28, 35, 42
Cyclophosphamide	1000 mg/m2/дневно	i.v.	26,46
Cytarabine	75 mg/m2/дневно	i.v.	28–31, 35–38, 42–45
6-mercaptopurine	160 mg/m2/дневно	p.o.	33–53
Filgrastim	5 µg/kg/дневно	s.c.	от ден 26 до Neu > 1000/ul
ЦНС профилактика: ЦНС облъчване в 24 Gy, 2 Gy/ден, дни 26–46.			

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).

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Dexamethasone	10 mg/m2/дневно	p.o.	1-5

Vindesine	3 mg/m2/дневно	i.v.	1
Methotrexate	1500 mg/m2/дневно	i.v.	1
Etoposide phosphate	250 mg/m2/дневно	i.v.	4-5
Cytarabine	2 x 2,000 mg/m2/дневно	i.v.	5
Filgrastim	5 µg/kg/дневно	s.c.	7–16 (до мобилизация на авто-СК)
Methotrexate	15 mg	i.t.	12
Cytarabine	40 mg	i.t.	12
Dexamethasone	4 mg	i.t.	12
Максимална абсолютна доза Vindesine 5mg. При пациенти на възраст 55-65 години: дозата на Methotrexatece редуцира на 1 g/m2 и на Cytarabine 2 x 1 g/m2.			

I. Пациенти със стандартен риск: терапевтичната схема включва: консолидация II (hd MTX/ASP), ре-индукция I и II, консолидация III–VI.

КОНСОЛИДАЦЯ II, III, VI (hd MTX/ASP, сед. 16-18, 30-32, 46-48).

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
6-Mercaptopurine	60 mg/m2/дневно	p.o.	1–7, 15–21
Methotrexate	1,500 mg/m2/дневно	i.v.	1, 15
Pegasparaginase	2000 IU/ m2/дневно	i.v.	2, 16
Methotrexate	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
При пациенти на възраст 55-65 години: дозата на Methotrexate се редуцира на 1000 mg/m2/дневно и на pegasparaginase 1000 IU/ m2/дневно.			

РЕ-ИНДУКЦИЯ I (сед. 22-23).

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Doxorubicin	50 mg/m2/дневно	i.v.	1, 7
Vindesin	3 mg/m2/дневно	i.v.	1, 7
Prednisolone	3 x 20 mg/m2/дневно	p.o.	1-14
Methotrexate	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1

РЕ-ИНДУКЦИЯ II (сед. 24-25).

INN	Стандартна	Начин на	Дни на

	доза	приложение	приложение
Cyclophosphamide	1000 mg/m2/дневно	i.v.	15
Cytarabine	75 mg/m2/дневно	i.v.	17–20, 24–27
6-Tioguanin	60 mg/m2/дневно	p.o.	15–28
Methotrexate	15 mg	i.t.	15
Cytarabine	40 mg	i.t.	15
Dexamethasone	4 mg	i.t.	15

КОНСОЛИДАЦИЯ IV (VM26 AraC, сед. 36).

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	1,000 mg/m2/дневно	i.v.	1,3,5
Methotrexate	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1

КОНСОЛИДАЦИЯ V (Cyclo AraC, сед. 41).

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cyclophosphamide	500 mg/m2/дневно	i.v.	1
Cytarabine	1,000 mg/m2/дневно	i.v.	1
Methotrexate	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	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).

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cladribine	0.2 mg/m2/дневно	i.v.	1–5
Etoposide	60 mg/m2/дневно	i.v.	1–5
Cytarabine	1500 mg/m2/дневно	i.v.	1–5
Methotrexate	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1

Filgrastim	5 µg/kg/дневно	s.c.	От ден 6 до Neu > 1000 /µl

КОНСОЛИДАЦИЯ II HR/VHR – B-прекурсорна АЛЛ (FLAG-Ida - сед. 16).

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Idarubicin	10 mg/m2/дневно	i.v.	1,3
Fludarabine	30 mg/m2/дневно	i.v.	1–5
Cytarabine	2,000 mg/m2/дневно	i.v.	1–5
Methotrexate	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Filgrastim	5 µg/kg/дневно	s.c.	От ден 7 до Neu > 1000 /µl

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 MT X/ASP(консолидация II) 104 седмица	104 седмица

След реиндукция, между консолидация III–VI, и до определяне но MRD базираната рискова група, е подходящо пациентите да получават поддържаща терапия в ниски дози.

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
6-Mercaptopurin	60 mg/m2	p.o.	дни 1-21 (-28)
Methotrexate	20 mg/m2	i.v.	седмично

“ТКИ + кортикостероиди”

Префаза

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Prednisone	10 -40 mg/m^2/дневно	p.o.	1-7

Индукционна фаза

INN	Стандартна доза	Начин на	Дни на

		приложение	приложение
Imatinib	800 mg/m^2/дневно	p.o.	1-45
Prednisone	40 mg/m^2/дневно	p.o.	1-45

“ТКИ + vincristine + кортикостероиди”

Префаза

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Prednisone	10 -40 mg/m^2/дневно	p.o.	1-7

Индукционна фаза

Цикъл 1

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Imatinib	800 mg/m^2/дневно	p.o.	1-28
Vincristine	2 mg/дневно	i.v.	1, 8, 15, 22
Dexamethasone	40 mg/дневно	p.o.	1-2, 8-9, 15-16, 22-23

Цикъл 2

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Imatinib	800 mg/m^2/дневно	p.o.	1-14
Methotrexate	1000 mg/дневно	i.v.	1
Cytarabine	2 x 3000 mg/ m^2/дневно	i.v.	2-3

“**Clofarabine -съдържащи режими”**

Индукционна фаза

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Clofarabine	40 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5
Etoposide	100 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5
Cyclophosphamide	440 mg/ m^2/дневно	i.v.	1-5

Консолидационна фаза

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Clofarabine	40 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Etoposide	100 mg/m^2/дневно	i.v.	1-4
Cyclophosphamide	440 mg/ m^2/дневно	i.v.	1-4

“**Cytarabine -съдържащи режими”**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	3000 mg/m^2/дневно	i.v.	1-5
Idarubicin	40 mg/m^2/дневно	i.v.	3

“**Nelarabine -съдържащи режими”**

INN	Стандартна доза	Начин на	Дни на

		приложение	приложение
Nelarabine	1500 mg/m^2/дневно	i.v.	1,3,5

“Ipilimumab-съдържащи режими”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ipilimumab	0.8 mg/m^2/дневно	i.v.	1
Ipilimumab	0.5 mg/m^2/дневно	i.v.	8, 15

“Inotuzumab ozogamicin-съдържащи режими”

Пациенти с постигната пълна цитологична ремисия

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Inotuzumab ozogamicin	0.5 mg/m^2/дневно	i.v.	1, 8, 15

Кондициониращи режими

“BEAM”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Carmustine	300 mg/m^2/дневно	i.v.	-6
Etoposide	200 mg/m^2/дневно	i.v.	-5,-4,-3,-2
Cytarabine	2x400 mg/m^2/дневно	i.v.	-5,-4,-3,-2
Melphalan	140 mg/m^2/дневно	i.v.	-1

“HDMel”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Melphalan	200 mg/m^2/дневно 140 mg/m^2/дневно 100 mg/m^2/дневно	i.v.	-1

“BendaEAM”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bendamustine	200 mg/m^2/дневно	i.v.	-7,-6
Etoposide	200 mg/m^2/дневно	i.v.	-5,-4,-3,-2
Cytarabine	2x400 mg/m^2/дневно	i.v.	-5,-4,-3,-2
Melphalan	140 mg/m^2/дневно	i.v.	-1

“Flu/Bu/ATG RIC”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fludarabine	30 mg/m^2/дневно	i.v.	-5,-4,-3,-2,-1

Busulfan	0,8 mg/kg x4 дневно	i.v.	-4,-3
ATG	2,5 mg/kg дневно	i.v.	-2,-1
Cyclosporine A	3 mg/kg дневно	i.v.	-4,-3,-1, на ден 0 дозата се титрира

“Flu/Cy/ATG”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fludarabine	25 mg/m^2/дневно	i.v.	-5,-4,-3,-2,-1
Cyclophosphamide	60 mg/kg	i.v.	-7,-6
ATG	10 mg/kg дневно	i.v.	-5,-4,-3,-2
Cyclosporine A	3 mg/kg дневно	i.v.	от -1 ден
Methotrexate	20 mg/ m^2	i.v.	от ден +1
Methotrexate	10 mg/ m^2	i.v.	на ден +3,+6,+11

Flu/TBI

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fludarabine	35 mg/m^2/дневно	i.v.	-5,-4,-3,
TBI	200 Gy		-1
MMF	15 mg/kg дневно	p.o.	от ден +1
Cyclosporine A	3 mg/kg дневно	i.v.	от -1 ден

“Bu/Cy - haplo”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Busulfan	3,2 mg/kg дневно	i.v.	-7,-6,-5,-4
Cyclophosphamide	60 mg/kg/50 mg/kg	i.v.	-3,-2,+3,+4
ATG	10 mg/kg дневно	i.v.	-5,-4,-3,-2
Mesna	75 mg/kg /65 mg/kg дневно	i.v.	-3,-2,+3,+4
MMF	15 mg/kg	p.o.	от ден +4
Tacrolimus	2 mg/дневно	p.o.	от ден +4

“Flu/Cy/TBI – haplo”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fludarabine	30 mg/m^2дневно	i.v.	-6,-5,-4,-3,-2
Cyclophosphamide	14,5mg/kg/50 mg/kg	i.v.	-6,-5
Mesna	15mg/kg /65 mg/kg дневно	i.v.	-6,-5,-4,+3,+4
TBI	200 Gy		-1
MMF	15 mg/kg	p.o.	от ден +4
Tacrolimus	2 mg/дневно	p.o.	от ден +4

“Bu/Thio/Cy”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Busulfan	0,8 mg/kg x4 ден	i.v.	-10,-9,-8,-7
Thiotepa	10 mg/kg дневно	i.v.	-6
Mesna	15mg/kg /65 mg/kg дневно	i.v.	5,-4,-3,-2
Cyclosporine A	3 mg/kg дневно	i.v.	от ден -1
Methotrexate	20 mg/ m^2	i.v.	от ден +1
Methotrexate	10 mg/ m^2	i.v.	на ден +3,+6,+11

“FLAMSA RIC”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fludarabine	30mg/ m^2 ддневно	i.v.	12,-11,-10,-9
Amsacrine	100 mg/ m^2 дневно	i.v.	-12,-11,-10,-9
Cytarabine	2000 mg/ m^2		-12,-11
Busulfan	0,8 mg/kg дневно	i.v.	-6,-5,-4
Fludarabine	30 mg/ m^2 дневно	i.v.	-5,-4
TBI	4 Gy		-5
Methotrexate	20 mg/ m^2	i.v.	+1
Methotrexate	10 mg/ m^2	i.v.	на ден +3,+6,+11

Забележка:

При фоликуларен лимфом и дифузен В-едроклетъчен лимфом Rituximab 1400 mg s.c. , се приема за еквивалент на 375 mg/ m^2/дневно приложени i.v.

При хронична лимфоцитна левкемия може да се прилага Rituximab 500 mg s.c. като еквивалент на i.v. приложение.

При невъзможност за приложение на Doxorubicine се допуска заместване с друг медикамент от групата на антрациклините: Daunorubicine, Epirubicine, Idaribicine, Mitoxantrone в еквивалентни дози.

ПРИЛОЖЕНИЕ №2 - СТАДИРАЩА СИСТЕМА

LUGANO МОДИФИКАЦИЯ НА ANN ARBOR СТАДИРАЩА СИСТЕМА (ЗА ПЪРВИЧНО НОДАЛНИ ЛИМФОМИ)

Стадий	Засягане	Екстранодален статус
Ограничен		
I o	Един лимфен възел или група възли по съседство	Единична екстранодална лезия без засягане на лимфни възли
II	Две или повече лимфни групи от едната страна на диафрагмата	Стадий I или II с ограничено екстранодално засягане по съседство
II bulky	Като II, но с bulky формация (обемна туморна маса) - медиастинален диаметър равен или по-голям от една трета от гръдния диаметър или наличие на лимфен конгломерат по-голям от 10 см	Не е приложим
Напреднал		
III	Лимфни възли от двете страни на диафрагмата Или Лимфни възли от едната страна на диафрагмата и засягане на слезката	Не е приложим
IV	Допълнително засягане на несъседни екстранодални локализации, които се отбелязват с “E”	Не е приложим

* Степента на заболяването се определя от PET-CT за метаболитно активните лимфомите и от CT за метаболитно неактивните хистологични типове. Забележка: тонзилите, Waldeyer пръстен и слезката се считат за нодална тъкан.
** “II bulky” може да се третира като ограничено или напреднало заболяване взависимост от хистология и броя на неблагоприятните прогностични фактори.
Категоризирането на “A” срещу “B” взависимост от прояви на биологична активност е премахнато от Lugano модификацията на "Ann Arbour" стадиращата система.

ПРИЛОЖЕНИЕ №3 - Прогностични индекси

За целите на прогнозиране на терапевтичния отговор, предвиждане на рецидивите и преживяемостта при агресивните лимфоми са разработени и модифицирани няколко скоринг системи за оценка на риска. В пре-Rituximab ерата е разработен и широко използван Международния прогностичен индекс (International Prognostic Index, IPI), който категоризира пациентите в 4 рискови групи взависимост от наличието на следните прогностични фактори: възраст > 60 години; III/IV клиничен стадий; ≥2 екстранодални локализации; ECOG ≥ 2; повишено серумно ниво на LDH.

Международен прогностичен индекс (International Prognostic Index, IPI)

Сбор	IPI рискова група	% пълен отговор	5-годишна обща преживяемост без заболяване (DFS)	5-годишна обща преживяемост (OS)
0-1	Нисък риск	87%	70%	73%
2	Нисък/междинен риск	67%	50%	51%
3	Междинен /висок риск	55%	49%	43%
4-5	Висок риск	44%	40%	26%

За пациенти ≤60-годишна възраст и състояние, което позволява прилагане на по-интензивна терапия е разработен така наречения „възрастово-адаптиран Международен прогностичен индекс" (age-adjusted IPI), при който се отчита тежестта на следните показатели: III/IV клиничен стадий; повишено серумно ниво на LDH и ECOG ≥ 2.

Възрастово-адаптиран Международен прогностичен индекс" (age-adjusted IPI)

Сбор	Рискова група при пациенти ≤60-годишна възраст	% пълен отговор	5-годишна обща преживяемост без заболяване (DFS)	5-годишна обща преживяемост (OS)
0	Нисък риск	92%	86%	83%
1	Нисък/междинен риск	78%	66%	69%
2	Междинен /висок риск	57%	53%	46%
3	Висок риск	46%	58%	32%

След въвеждането на Rituximab като стандартен компонент в лечението на дифузните В-едроклетъчни лимфоми, преживяемостта на пациентите значително се промени в оценените съгласно IPI прогностични групи,

което наложи преоценка на използваната скоринг система. Оценката на същите прогностични фактори позволява категоризирането на пациентите, в чието лечение е включен Rituximab, в три основни групи според ревизирания Международен прогностичен индекс (Revised IPI).

Ревизиран Международен прогностичен индекс" (R-IPI)

Сбор	**R-IPI рискова група**	**4-годишна обща преживяемост без прогресия (PFS)**	**4-годишна обща преживяемост (OS)**
0	Много добра прогноза	94%	94%
1-2	Добра прогноза	80%	79%
3, 4 или 5	Лоша прогноза	53%	55%

ПРИЛОЖЕНИЕ №4 – Критерии за терапевтични отговори при лимфоми

LUGANO критерии за терапевтичен отговор при Неходжкинови лимфоми			
Отговор	**Локализация**	**PET-CT(Метаболитен отговор)**	**CT (Радиологичен отговор)**
Пълен Отговор	Лимфни възли и екстранодуларни зони *екстралимфатични?*	Степен 1, 2 или 3 с или без резидуална маса по 5 степенната скала (5 -PS)	Всичко от изброеното: Таргетни л.в. възли / нодални конгломерати трябва да намалеят (*регресират*) до ≤1,5 см по най- дългия напречен диаметър на лезия(LDi) Без екстранодуларно ангажиране
	Неизмерими лезии	Не е приложимо	Липсват
	Органомегалия	Не е приложимо	Редукция до нормални размери
	Нови лезии	Не се установяват	Не се установяват
	Костен мозък	Лисват PET-данни за ангажиране на костния мозък	Нормална морфология; при съмнение – отрицателна флоуцитометрия и ИХХ
Частичен Отговор	Лимфни възли и екстранодуларни зони *екстралимфатични?*	Степен 4 или 5 с намалено натрупване на радиомаркера спрямо изходен PET. Липсват нови или прогресиращи лезии. При етапно рестадиране тези находки предполагат терапевтичен отговор.	Всичко от изброеното: ≥ 50 % намаление на сбора от произведението на диаметрите (SPD = sum of the products of diameters) на до 6 таргетни измерими л. възли и екстранодални зони Когато лезията е прекалено малка, за да се оразмери чрез КТ, се определят размери 5мм х 5мм като зададена стойност. Когато вече не е видима - 0х0мм За възел > 5мм х 5мм, но по –малък от нормалния се използват действителните размери за изчисление
	Неизмерими лезии	Не е приложимо	Липсват / нормални размери или редуцирани размери, но без увеличение

	Органомегалия	Не е приложимо	Редукция в размерите на слезката с повече от 50 % спрямо норма
	Нови лезии	Липсват	Липсват
	Костен мозък	Остатъчното натрупване е по-високо спрямо натрупването в здрав костен мозък, но в по-ниска степен спрямо изходни стойности (дифузното натрупване, съвместимо с реактивни промени от приложената химиотерапия е приемливо). Ако са налице персистиращи фокални промени в костния мозък при наличие на нодален отговор, е необходима по-нататъшна оценка с биопсия или контролен PET/CT.	Не е приложимо

Без отговор или стабилна болест	Таргетни възли / нодални маси, екстранодални лезии	Степен 4 или 5 без значима промяна в натрупването на FDG спрямо изходни стохности, междинно или в края на лечението. Без нови или прогресивни лезии	<50% редукция на сумата от произведенията на диаметрите на до 6 доминантни, измерими възли и екстранодални зони; липсват критерии за прогресивна болест
	Неизмерими лезии	Не е приложимо	Липсва увеличение, дефиниращо прогресия
	Органомегалия	Не е приложимо	Липсва увеличение, дефиниращо прогресия
	Нови лезии	Липсват	Липсват
	Костен мозък	Без промяна спрямо началото	Не е приложимо
Прогресивно заболяване	Таргетни възли / нодални маси Екстранодални лезии	Степен 4 или 5 със съпътстващо увеличение на натрупването спрямо началото и /или нови PET+ фокусицпри междинно или крайно рестадиране	Изисква се поне едно от следните: PPD прогресия (нарастване на векторното произведение от най-дългия диаметър и перпендикулярния диаметър) : Всеки възел или лезия трябва да бъде абнормална със съответно :

			LDi >1.5 см и увеличение с ≥50% от PPD при надир, както и нарастване на LDi или SDi спрямо надир с 0.5 см за лезии ≤2 см и с 1.0 см за лезии >2см При спленомегалия - нарастване на размерите на слезката с >50% спрямо предшестващо увеличение При липса на предшестваща спленомегалия, нарастване на размерите най-малко 2 см спрямо началото; Нова или рецидивираща (recurrent) спленомегалия
	Неизмерима лезия	Не е приложимо	Нова или явна прогресия на съществуваща неизмерима лезия
	Нови лезии	Нови PET+ фокуси, дължащи се на лимфом, а не на друга причина (инфекция, възпаление). Ако има неяснота по отношение етилогията на новите лезии, са необходими биопсия или контролен PET-CT	Поява на предишни изчезнали лезии Нов възел >1,5см по който и да е диаметър Нова екстранодална лезия > 1,0см по всяка ос ; ако <1.0 см в която и да е ос, наличието и трябва да е недвусмислено и да се дължи на лимфом Обективна болест недвусмислено свързана с лимфом
	Костен мозък	Нови или рецидивиращи PET+ фокуси	Ново или рецидивиращо ангажиране на костен мозък

Петстепенна скала за PET-CT (5-PS)

1- **Липсва натрупване на радиомаркера над фоновото**
2- **Натрупване ≤ медиастинум**
3- **Натрупване > медиастинум, но ≤ ч. дроб**
4- **Натрупване умерено завишено спрямо ч. дроб**
5- **Натрупване значимо по-високо спрямо ч. дроб и/или нови лезии**

SPD = сбор от произведението на диаметрите
LDi = най-дългият напречен диаметър на лезия
SDi = най-късата ос, перпендикулярна на Ldi
PPD = векторното произведение от LDi и перпендикулярния диаметър

Оценка на отговора и проследяване:
При системен периферен Т-клетъчен лимфом (PTCL), междинно рестадиране трябва да се извърши, за да се оцени химиочувствителността. Все повече данни се натрупват, които посочват, че PTCL е PET чувствителен, което дава основание да се използва PET/CT при оценка на терапевтичен отговор, особено при оценка на остатъчна болест. Диагностичното образно изследване (CT или PET/CT) трябва да бъде повторено при завършен терапевтичен обем заедно с костно-мозъчна биопсия (само при първоначално ангажиране). По отношение продължителността на проследяване понастоящем не е възможно да се даде препоръка, базирана на доказателства.
Препоръчително е:

- анамнеза и физикален преглед на всеки три месеца в продължение на 1 година, на всеки 6 месеца за две години, след което един път в годината за детекция на вторични тумори или други късни странични ефекти.
- Компютърна томография на 6, 12 и 24 месеца след края на лечението [V, C]
- Рутинно проследяване с ПЕТ/КТ не се препоръчва [V, C].