Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти

Проект

НАРЕДБА

за изменение на Наредба № 3/19.09.2019 г.
за приемане на фармако-терапевтично ръководство
по клинична хематология
(обн. в ДВ, бр. 79 от 2019 г., изм. и доп. бр. 2 от 2022 г.,
бр. 53 от 2023 г., изм. бр. 88 от 2024 г.)

§1. Изменя се приложението към член единствен, което се публикува като притурка на интернет страницата на Държавен вестник.

Заключителна разпоредба

§2. Наредбата е приета с решение на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти, съгласно протокол № ..... от .....г.

ДОЦ. СИЛВИЯ ТЕРЕЗОВА

ПРЕДСЕДАТЕЛ

Приложение към член единствен

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНО РЪКОВОДСТВО ПО КЛИНИЧНА ХЕМАТОЛОГИЯ

СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение 7

ЧАСТ 1. БЕНИГНЕНИ ХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ 9

Болести и синдроми на костномозъчна недостатъчност 9
Анемия на FANCONI 9
Анемия на DIAMOND–BLACKFAN 11
Конгенитална дисеритропоетична анемия 13
Синдром на KOSTMAN 15
Придобита чиста еритроцитна аплазия 17
Придобита апластична анемия 22
Автоимунни хемолитични анемии 28
Бета-таласемия 33
Пароксизмална нощна хемоглобинурия 51
Болест на GAUCHER 56
Дефицит на кисела сфингомиелиназа 62
Имунна тромбоцитопения 69
Тромботична тромбоцитопенична пурпура 75
Атипичен хемолитичен уремичен синдром 81
Хемофилия А и В 87
Хемофилия с инхибитори 115
Болест на von Willebrand 122
Редки вродени нарушения на кръвосъсирване 130
Придобита хемофилия 154
Дисеминирано вътресъдово съсирване 163

ЧАСТ 2. МИЕЛОИДНИ НЕОПЛАЗИИ 172

Хронична миелогенна левкемия 172
Полицитемия вера 194
Есенциална тромбоцитемия 204
Първична миелофиброза 209

Миелодиспластични синдроми 222
Миелодиспластични/ миелопролиферативни неоплазии 237
Системна мастоцитоза 247
Остра миелоидна левкемия 257

ЧАСТ 3. ЛИМФОИДНИ НЕОПЛАЗИИ 277
Класификация 277
Прекурсорни лимфоидни неоплазии – Остра лимфобластна левкемия / Лимфобластен лимфом 285
Хронична лимфоцитна левкемия / Дребноклетъчен лимфоцитен лимфом 302
Дифузен В-едроклетъчен лимфом 312
Лимфом на Бъркит 321
Редки агресивни В-клетъчни лимфоми 325
Плазмобластен лимфом (ПБЛ) 325
Първичен лимфом на централната нервна система (ЦНС) 330
Интраваскуларен лимфом 335
Мантелноклетъчен лимфом (MCL) 338
Фоликуларен лимфом (FL) 344
Маргиналнозонови лимфоми 350
Трихолевкемия (косматоклетъчна левкемия) 357
Лимфоплазмоцитен лимфом 361
Чести Т-клетъчни лимфоми (периферен Т-клетъчен лимфом) ... 367
Редки Т/NK клетъчни лимфоми 374
Кожни лимфоми 378
Кожни Т-клетъчен и NK-клетъчни лимфоми 378
Ходжкинов лимфом 387
Нодуларен Ходжкинов лимфом с лимфоцитно преобладаване 387
Класически Ходжкинов лимфом 391
Плазмоклетъчни неоплазии 400
Мултиплен миелом 400

Солитарен миелом 418
Солитарен плазмоцитом 421
Амилоидоза 424
Болест на Castlemann 429

ЧАСТ 4. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА ХЕМОПОЕТИЧНИ СТВОЛОВИ КЛЕТКИ 432
Мобилизация 432
Кондициониращи режими 436
Кондициониращи режими при алогенна трансплантация 437
Болест на присадката срещу приемателя 439

ЧАСТ 5. ПРИЛОЖЕНИЯ 467
ПРИЛОЖЕНИЕ №1. Терапевтични протоколи 467
ПРИЛОЖЕНИЕ №2. Стадираща система 663
ПРИЛОЖЕНИЕ №3. Прогностични индекси 664
ПРИЛОЖЕНИЕ №4. Критерии за терапевтични отговори при лимфоми 666
ПРИЛОЖЕНИЕ №5. Формуляр за оценка на симптомите на миелопролиферативна неоплазия 669
ПРИЛОЖЕНИЕ №6. Формуляр информация на пациента относно спиране на лечение с тирозин-киназни инхибитори при пациенти с Ph (+) хронична миелогенна левкемия 670
ПРИЛОЖЕНИЕ №7. Таблица за съответствие на дефинициите за терапевтичен отговор според категорията на злокачествените хематологични заболявания 676
ПРИЛОЖЕНИЕ №8. Критерии за оценка на терапевтична ефективност на медикаменти с нов INN 679

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 нерандомизирани, контролирани 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.

Фармако-терапевтичното ръководство по хематология е разработено от членовете на работните групи на Българското медицинско сдружение по хематология.

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. 266 а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ, бр. 95 от 2011 г., доп. ДВ, бр. 24 от 2013 г., изм. бр. 25 2019 г., изм. и доп. бр. 84 и бр. 90 от 2019 г., изм. и доп. бр. 40 от 2022 г., изм. и доп. бр. 4 от 2024 г.) на министъра на здравеопазването.

Лекарствените продукти, които имат съответната терапевтична индикация, но не се реимбурсират от НЗОК към 31.05.2024 г. за конкретните нозологични единици, са отбелязани с „*“ в текста. Когато лекарственият продукт е одобрен само от FDA с конкретната индикация, това е упоменато изрично в текста до символа „*“.

Лекарствените продукти, които не съдържат в кратката характеристика на продукта посочената в ръководството индикация и не се реимбурсират от НЗОК към 31.05.2024 г., но за които са налице солидни доказателства, получени от рандомизирани проучвания или наблюдателни проучвания с драматичен ефект за конкретните нозологични единици, са отбелязани с „**“ в текста.

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. Принадлежат към групата на редките болести.

АНЕМИЯ НА FANCONI

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Автозомно-рецесивно заболяване, което дебютира в детска възраст като моноцитопения, най-често тромбоцитопения, но с времето се развива панцитопения. В част от случаите се придружава от 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 – могат да се наблюдават нисък ръст, петна café-au-lait, диспластични радий и палец, микроцефалия, абнормалии в гонадите (Williams Hematology 10thedition, 2022)
- пълна кръвна картина (ПКК) с диференциална кръвна картина (ДКК) и ретикулоцити
- костномозъчно изследване
- електрофореза на хемоглобин (Hb)
- тест за хромозомна чупливост

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

- биохимични: серумно желязо, лактат дехидрогеназа (LDH), серумни трансаминази, индиректен билирубин, хаптоглобин, креатинин
- вирусна серология: HBV, HCV, EBV, CMV, Parvovirus B19
- 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 (КМ)
- повишен фетален Hb
- генетичен тест – повишена хромозомна чупливост при експозиция на ДНК на диепоксибутан; доказване на гени, отговорни за анемия на Fanconi (FANC до FANQ, 16 аномалии са отговорни за около 95% от случаите (Williams Hematology 10th edition, 2022)

3. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Други апластични анемии, причини за панцитопения.

4. Алгоритъм на лечение. Принципи на лечение

- алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки (алогенна ТХСК) – единствен метод с потенциал за излекуване на пациента (Williams Hematology 10th edition, 2022)
- приложение на андрогени: Oxymetholone* 2-5 mg/kg ± Prednisone 5-10 mg всеки втори ден
- хемопоетични растежни фактори (при определени ситуации) – внимателна преценка полза/риск. Заболяването инициално е с повишен риск от развитие на остра миелоидна левкемия. (Williams Hematology 10th edition, 2022)
- 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

5. Проследяване (както при пациенти с бета-таласемия). Внимателно проследяване поради повишен риск от трансформация в остра миелоидна левкемия. Висок риск от развитие и на други (нехематологични) неоплазии. (Williams Hematology 10th edition, 2022)

АНЕМИЯ НА DIAMOND–BLACKFAN

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Автозомно-доминантно с непълна пенетрантност, представящо се с изолирана еритробластопения. Засяга двата пола с приблизителна честота 0.5-1/150 000. В 50% от случаите се съчетава с вродени аномалии. Засегнатите индивиди показват повишен риск за развитие на миелогенна левкемия и солидни тумори.

2. Критерии за поставяне на диагноза

2.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

- анамнеза
- обективно изследване – могат да се наблюдават кранио-фациален дисморфизъм, нисък ръст, аномалии на палеца, урогенитални и сърдечни аномалии. (Williams Hematology 10th edition, 2022)
- ПКК с ДКК
- ретикулоцити
- костномозъчно изследване
- електрофореза на Hb

2.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- биохимични: СЖ, LDH, серумни трансаминази, индиректен билирубин, хаптоглобин, креатинин
- вирусна серология: HBV, HCV, EBV, CMV
- еритропоетин (при възможност)
- "I" еритроцитен антиген (при възможност)
- еритроцитна аденозин деаминаза (при възможност) – повишена активност при 75% от пациентите (Williams Hematology 10th edition, 2022)
- генетично изследване (при възможност)

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

- начало през първата година след раждането
- вродени аномалии – незадължителни (Williams Hematology 10thedition, 2022)
- нормохромна-макроцитна анемия

- ретикулоцити: намалени – обикновено тежка ретикулоцитопения. Ретикулоцитоза изключва диагнозата. (Williams Hematology 10thedition, 2022)
- левкоцити (WBC): нормален брой или леко намалени
- тромбоцити (PLT): нормален брой, могат да са леко повишени (Williams Hematology 10th edition, 2022)
- нормоцелуларен костен мозък с изолирано намаление на еритроидни прекурсори
- повишен еритропоетин
- повишен фетален Hb
- 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, при достигане на ниво на хемоглобина от 90-100 g/L, може да се премине плавно към веднъж дневно дозиране, след което алтернираща прием. Често спирането на КС е съпроводено от релапс на анемията. (Williams Hematology 10th edition, 2022)
- Methylprednisolon: пулс 30-100 mg/kg дневно (рядко, след неуспех от лечението с Prednisone)
- хемотрансфузии на еритроцитен концентрат
- желязохелатираща терапия (при хемосидероза): (виж Анемия на Fanconi)
- алогенна ТХСК

5. 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 детската възраст или при възрастни.

При част от болните **конгениталната дисеритропоетична анемия** (КДА) се унаследява по *автозомно-рецесивен начин и те се определят като тип I и II, а болните с автозомно-доминантно унаследяване се определят като тип III.*

2. Класификация

- *КДА тип I*: CDAN1 ген, разположен в хромозома 15 (15q15.1-q15.3)
- *КДА тип II*: SEC23B ген, локализиран в хромозома 20 (20q11.2) (Williams Hematology 10th edition, 2022)
- *КДА тип III*: KIF23 ген, локализиран в хромозома 15 (15q21-q25) (Williams Hematology 10th edition, 2022)

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

- анамнеза
- обективно изследване
- ПКК с ДКК
- ретикулоцити
- СЖ, феритин
- костномозъчно изследване

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

- биохимични: LDH, серумни трансаминази, индиректен билирубин, хаптоглобин
- вирусна серология: HBV, HCV, EBV, CMV
- 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, неврологични	необичайни	моноклонални гамапатии, ретинални абнормности
Анемия	лека до средна	лека до средна	лека
ЖСН (желязно свръхнатрупване)	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

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

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

5. 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.

6. Проследяване (както при пациенти с бета-таласемия)

СИНДРОМ НА KOSTMAN

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Вродена тежка неутропения с начало в кърмаческата възраст, с повтарящи се животозастрашаващи инфекции. Предава се както автозомно-доминантно, така и автозомно-рецесивно. Водещата костномозъчна находка е матурационен арест на миелоидни прекурсори на ниво промиелоцит-миелоцитен в стадий на диференциация.

2. Критерии за поставяне на диагноза

2.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

- анамнеза
- обективно изследване
- ПКК с ДКК
- костномозъчно изследване
- имуноглобулини

2.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

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

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

- рецидивиращи тежки инфекции – обикновено започващи от първия месец на живота
- неутропения – обикновено под 0.2 G/L. Могат да се наблюдават еозинофилия, моноцитоза и лека спленомегалия. (Williams Hematology 10th edition, 2022)
- матурационен арест на ниво промиелоцит-миелоцит
- положителен генетичен тест (AD за ELANE и AR за HAX1)

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 (ANC); ANC >0.5 x 10^9/L обикновено предпазва от инфекции, но таргетният ANC от 1-2.5 x 10^9/L е по-безопасен
- алогенна ТХСК

5. 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, понякога макроцитна, 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 (по Lipton et al.)

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, мулти-

плен 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 бъбрек, карцином с неясна първична локализация
- инфекции: B19 парвовирус, HIV, човешки имунодефицитен вирус, HTLV-1, EBV инфекциозна мононуклеоза, HAV, HBV, HCV, HEV, CMV
- бактериални инфекции: стрептококи група C, туберкулоза, бактериален сепсис
- лекарства и токсини: rhEpo-индуцирана Epo (еритропоетин) антитяло-асоциирана ЧЕА, други лекарствени продукти
- 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
- костномозъчно 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 между вторична ЧЕА и анемия на Diamond-Blackfan:

- имунофенотипизация
- цитогенетика
- биохимични: СЖ (хемосидероза), витамин B12 и фолиева киселина (при макроцитоза), LDH, индиректен билирубин и хаптоглобин

- електрофореза на Hb
- вирусна серология: HBV, HCV, EBV, CMV
- имунологични
- "I" еритроцитен антиген (при възможност)
- еритроцитна аденозин деаминаза (при възможност)

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

- ПКК
- нормален WBC и PLT брой, нормална ДКК
- еритроцити: нормохромни, нормоцитни
- абсолютен ретикулоцитен брой: <10 000/μL (<1%)
- костномозъчно 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 миелодиспластични синдроми

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
- CyclosporinA** – най-добрият терапевтичен подход при ЧЕА, асоциирана с тимом (Williams Hematology 10th edition, 2022)
- 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 алогенна ТХСК.

5.2. Вторично придобита ЧЕА

Вторична ЧЕА, асоциирана с прием на лекарствени продукти

- прекъсване приема на лекарствени продукти

Вторична ЧЕА, асоциирана с 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
- Кортикостероиди (Thomas's hematopoietic stem cell transplantation, 6th edition, 2016)
- Rituximab**
- Daratumumab** (Thomas's hematopoietic stem cell transplantation, 6th edition, 2016)

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 повечето 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 лекарствени продукти, вирусни заболявания, други физични, химични или инфекциозни фактори или вероятност за някои вродени синдроми на костномозъчна недостатъчност. **Честотата 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: HAV, HBV, HCV; EBV; CMV; парвовирус B19

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

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

3.3. Оценка на риск / тежест

Оценява се по критериите на Camitta:

- нетежка АА (НТАА): АА, непокриваща критериите за тежка АА и много тежка АА
- тежка АА (ТАА): костномозъчен целуларитет <25% (или 25–50% с <30% резидуална хематопоеза) плюс най-малко 2 от следните критерии:

- ANC <0.5 x 10^9/L
- PLT <20 x 10^9/L
- ретикулоцити – < 60 G/L е границата на автоматичен брояч, 20 G/L са при оценка на натривка от периферна кръв (Killicketal, Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia, 2016)
- много тежка АА (МТАА): като ТАА, но с ANC – < 0.2 G/L (Killick et al, Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia, 2016)

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Наследствени синдроми на костномозъчна недостатъчност, пароксизмална нощна хемоглобинурия и хипопластичен 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) + Eltrombopag** (DeLatouretal. Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia, 2022). Стандарт е конският hATG (ATGAM) (Killicketal, Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia, 2016), който показва сигнификантно по-добър отговор на 3-ия и 6-ия месец от приложението в сравнение със заешкия, но в България разполагаме само със заешки.

Показания за лечение с **hATG + CSA+ Eltrombopag**** 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 от-

говор или рецидив при пациенти, неподходящи за алогенна КМТ или липса на донор; за приложението на втория курс се препоръчва смяна на типа ATG.

Протокол заешки ATG + CSA:

- заешки ATG* (Thymoglobulin) 3.5 mg/kg/ден за 5 дни (Scheinberg etal. Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia, 2011) другият заешки ATG – Grafalon няма данни за използването му при пациенти с АА. (Продуктите не са еквивалентни, т.е. 1 mg Thymoglobulin не е с еднакъв ефект с 1 mg Grafalon); 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 >20-30 x 10^9/L. Дозата на hATG е 40 mg/kg/d/i.v. за 4 дни. Премедикацията е същата. При наличие и възможност за използване на hATG е необходимо предварително осъществяване на епикутанна и интрадермална проба (според препоръките на производителя) + прилагане на „тест“ доза, при която в първия ден първите 100 mL се инфузират за 1 час, при липса на реакция се продължава с останалото количество. (Killick et al, Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia, 2016)
- 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
- CSA 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 mcg/L; намаляване на дозата (25 mg всеки 2-3 месеца) може да започне след минимум 12-месечно лечение, за да се намали рискът от рецидив.

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 вследствие 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 mcg/L, впоследствие адаптиране на дозата според серумните нива на лекарствения продукт, измерени веднъж на 14-30 дни.

5.1.2. Алогенна ТХСК

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

Индикации за алогенна ТХСК:

- ТХСК от съвместим сиблинг – избор на лечение при пациенти с ТАА под 40 години
- ТХСК от сингенен донор – в редки ситуации, когато е наличен сингенен донор, ТХСК трябва да се обсъжда при всички пациенти, независимо от възрастта
- ТХСК от съвместим неродствен донор – индицирана е при пациенти с неуспех от първи курс имуносупресивна терапия и при млади пациенти (<20-годишна възраст) с невъзможност да получат стандартна имуносупресивна терапия на първа линия (EBM Thandbook, 2019)

Алтернативни методи на ТХСК:

- ТХСК от пъпна връв или хаплоидентичен фамилен донор – при неуспех на имуносупресивна терапия като първа линия и липса на друг метод за лечение (EBM Thandbook, 2019)

5.1.3. Заместителна терапия с биопродукти:

- еритроцитни концентрати
- тромбоцитни концентрати при стойности на PLT <10 x 10^9/L (или <20 x 10^9/L и придружаващ фебрилитет)
- преливането на облъчени кръвни продукти е препоръчително при пациенти, които са лекувани с ATG и/или са кандидати за ТХСК

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: лекарствени продукти 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 – пред/посттрансплантационно при необходимост (EBM Thandbook, 2019)
- пациенти с успешна ТХСК и ЖСН трябва да бъдат лекувани с периодични кръвопускания или хелираща терапия, до нормализиране на феритиновите нива (EBM Thandbook, 2019)

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 PLT <10 x 10^9/L (или <20 x 10^9/L и придружаващ фебрилитет)
- преливането на облъчени кръвни продукти е препоръчително при пациенти, които са кандидати за ТХСК

5.2.2. Растежни фактори:

- Filgrastim 5 μg/kg дневно, i.v./s.c. до достигане на ANC>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

- CSA се обсъжда като безопасен при бременни и се препоръчва при пациентки, нуждаещи се от чести трансфузии
- ATG*, ТХСК 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 >25 x 10^9/L и абсолютен лимфоцитен брой >1.0 x 10^9/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 Hb >30 g/L • ANC >0.5 x 10^9/L (ако са били <0.5 x 10^9/L) • PLT >20 x 10^9/L (ако са били <20 x 10^9/L)
Пълен	• нормален за възрастта Hb • ANC >1.5 x 10^9/L • PLT >150 x 10^9/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):

- идиопатична
- вторична (лимфопролиферативни заболявания, колагенози)

АИХА от студови антитела:

- студовоаглутининова болест (наличие на клонална лимфопролиферация в костния мозък, обикновено с характеристики на индолентен лимфом)
- вторичен студовоаглутининов синдром (след mycoplasma-pneumonia, EBV, CMV инфекции или на фона на агресивен лимфом)
- пароксизмална студова хемоглобинурия

Смесен тип АИХА – при наличие на топъл тип IgG + висок титър на IgM студови аглутинини

Медикаментозно-свързани АИХА:

- медикамент-зависими
- медикамент-независими

(Berentsen, Barcellini Autoimmune Hemolytic Anemias, 2021)

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, LDH, серумно желязо, хаптоглобин, свободен Hb)
- уробилиногенурия

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

- Ехографско изследване на коремни органи
- CT
- Туморни 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 моноцитно-макрофагната система, намаляване секвестрацията и разрушаването на еритроцитите чрез спленектомия
- Профилактика и лечение на съдовата недостатъчност, бъбречните нарушения и овладяване на 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, объркаост, 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

Prednisone 1 mg/kg или 0.8 mg/kg Methylprednisolone (1 мг Prednisone = 0.8 мг Methylprednisolone)

- При покачване на Hb >100 g/L, между 14-21 от началото на лечението може да започне постепенно редуциране на дозата
- Към 5-6 седмица е уместно да се достигне доза от 20-30 mg/ Prednisone/дневно
- При стабилно състояние може да се премине към схема с алтерниращо приложение
- При постигане на пълен отговор (нормализиране на Hgb и негативиране на биохимичните тестове за хемолиза) е уместно редукцията на стероидите да продължи постепенно и при възможност да се спрат между 3-6 месец от началото на лечението. NB! Има данни, че при курс на КС < 6 месеца е по-вероятно да настъпи рецидив на АИХА. Да се прецени внимателно полза/риск от лекуващия екип! (Jäger et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting 2019)
- При тежки АИХА (Hgb< 80 g/L, синдром на Evans, смесен тип АИХА, Coombs-негативна АИХА) е уместно да се обмисли добавянето на Rituximab** в доза 375 mg/m^2 ежеседмично за 4 апликации или 1000 mg фиксирана доза на Ден 1 и ден 15 към инициираното с кортикостероиди лечение. По преценка могат да се прилагат и пулсови дози КС. (Berentsen, Barcellini Autoimmune Hemolytic Anemias, 2021)

5.2.2. Втора линия на лечение

Rituximab**в доза 375 mg/m^2 ежеседмично за 4 апликации или 1000 mg фиксирана доза на Ден 1 и ден 15 (Jäger et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting 2019)

5.2.3. Трета линия на лечение

Спленектомия

Имуносупресори:

- Azathioprine* – начална доза от 100-150 mg дневно

- Cyclosporine** – начална доза 2 x 2.5 mg/kg/d/p.os – таргетно ниво 100-200 ng/mL
- Mycophenolatemofetil** – обичайната доза е 2 x 500 mg/d/p.os;
- Cyclophosphamide* – начална доза от 100 mg дневно p.o или 500-700 mg i.v. на всеки 3 – 4 седмици

(Jäger et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting 2019)

5.2.4. Други подходи

Високодозиранинтравенозен Human normal immunoglobulin*:

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

При тежки случаи с ретикулоцитопения – да се обмисли добавянето на еритропоетинови аналози

Плазмафереза – при тежки случаи, цели се премахване на циркулиращите имунни комплекси

(Barcellini How I treat warm autoimmune hemolytic anemia, 2021)

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. Студовоаглутининова болест:

- Rituximab** в доза 375 mg/m^2, ежеседмично, за 4 седмици
- При тежки случаи и млади пациенти без противопоказания за химиотерапия – Rituximab** + Bendamustine**, 4 курса през 28 дни (Rituximab** 375 mg/m^2 – ден 1, Bendamustine** 90 mg/m^2 – ден 1-2)
- Втора линия терапия – Rituximab** + Fludarabine** (ако Bendamustine** е използван на първа линия) или Rituximab** + Bendamustine** (ако Bendamustine** не е използван на първа линия)
- Трета линия терапия – Ibrutinib** – 420 mg/d/p.os

При студовоаглутининов синдром и пароксизмална студова хемоглобинурия – поддържаща терапия и лечение на основното заболяване

(Jäger et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting 2019)

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

Eculizumab при спешни ситуации**

(Jäger et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting 2019)

5.3.4. Кортикостероиди – обикновено съпътстваща терапия към основните медикаменти – Rituximab, Bendamustine****

6. Критерии за терапевтичен отговор

- нормализиране на Hb
- 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) 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 Европейския 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, LDH, серумно желязо, серумен феритин (СФ)
- електрофореза на 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 база-та на:

- фамилна обремененост, клинична картина
- анемия, микроцитоза с тежка анизопойкилоцитоза и хипохромия на еритроцитите в периферната кръв (ПК), 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 (MRI) 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	>1 000 **до** <2 000		>2 500
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. Желязохелатираща терапия

- втори задължителен компонент от терапевтичното поведение
- стартиране при следните критерии:
  - 10-20 трансфузии
  - серумен феритин >1000 ng/mL
  - възраст >2 години
- три хелатиращи лекарствени продукта 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 MRI и фракция на изтласкване на лява камера за период от 6 до 12 месеца (при „интензивно лечение“ и „спасителна терапия“ периодът 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 MRI и фракция на изтласкване на лява камера за период от 6 до 12 месеца (при „интензивно лечение“ и „спасителна терапия“ периодът за проследяване може да е по-малък) • за пациенти, провеждащи лечение с Deferoxamine

5.2.2. Deferasirox монотерапия

- лекарствени форми – филмирани таблетки и гранули (саше)
- Deferasirox филмирани таблетки и гранули демонстрират по-висока бионаличност
- 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: филмирани таблетки/гранули: 14-28 mg/kg

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 MRI и фракция на изтласкване на лява камера за период от 6 до 12 месеца (при „интензивно лечение“ периодът 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“ периодът 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) • съотношение протеин/креатин под 0.5 за деца под 2 год. и под 0.20 за деца над 2 год. и възрастни. ALAT и ASAT <5 пъти от ГРГ (горна референтна граница)
8.	Функционални и МРТ критерии (за пациенти над 10-годишна 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 и съотношение протеин/креатинин над 0.2. (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: ANC ≥1.5 x 10^9/L PLT ≥100 x 10^9/L Серумна урея и креатинин в референтни стойности ALAT и ASAT <4 пъти от ГРГ
6	Функционални и МРТ критерии (за пациенти над 10-годишна възраст) Сърдечен T2*>10 ms и чернодробен MRI<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 дни 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“ периодът 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“ периодът за проследяване може да е по-малък) • за пациенти, провеждащи комбинирано лечение с Deferoxamine и Deferiprone
4	Лабораторни критерии: ANC ≥1.5 x 10^9/L PLT ≥100 x 10^9/L Серумна урея и креатинин в референтни стойности ALAT и ASAT <4 пъти от ГРГ
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 дни 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 ГРГ
3	Функционални и МРТ критерии – не са известни
4	Тежки ендокринни усложнения, налагащи заместително лечение (препоръчително)

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 дни от седмицата, двукратно дневно
  Deferasirox – 7 дни 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 ГРГ
3	Функционални и МРТ критерии – не са известни
4	Тежки ендокринни усложнения, налагащи заместително лечение (препоръчително)

5.2.7. Модифициране на желязохелатиращата терапия с цел оптимален контрол на ЖСН

5.2.7.1. Корекции на хелатиращия режим при пациенти с приемливо ниво на ЖСН (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 може да се обмисли преминаване към DFX, ако придържането към инфузиите с DFO е затруднено

5.2.7.2. 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 дозата 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 пациентът 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

5.2.7.3. 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*

5.2.7.4. 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

5.2.7.5. 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 mg/kg 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 ко-

ригират въз основа на СФ и LIC, за да се избегне хелаторна токсичност

5.2.7.6. 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)

5.2.7.7. 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 токсичният 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 продължи 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 лекарствени продукти 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-ата 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
- хелатиращият 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 комбинират с ниска доза DFP (50 – 75 mg/kg 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 диализата като бавна интравенозна инфузия.

5.3. Luspatercept – еритроиден матуриращ агент

Препоръчителната начална доза Luspatercept е 1.0 mg/kg, прилагана веднъж на всеки 3 седмици.

При пациенти, които не постигат отговор, дефиниран като намаляване на нуждата от трансфузии на еритроцитни концентрати поне с една

трета след ≥2 последователни дози (6 седмици), при началната доза 1.0 mg/kg, дозата трябва да се увеличи до 1.25 mg/kg. Дозата не трябва да се увеличава над максималната доза 1.25 mg/kg на всеки 3 седмици.

При загуба на отговор (т.е. независимост от трансфузия) при пациента, дозата трябва да се увеличи с едно дозово ниво.

Намаляване на дозата и отлагане на дозата. В случай на повишаване на Hb >20 g/L в рамките на 3 седмици на лечение с Luspatercept при отсъствието на трансфузия, дозата на Luspatercept трябва да се намали с едно дозово ниво. Ако Hb е ≥115 g/L при отсъствието на трансфузия в рамките на поне 3 седмици, дозата трябва да се отложи, докато Hb стане ≤110 g/L. Ако има също така съпътстващо бързо повишаване на Hb (>20 g/L в рамките на 3 седмици при отсъствието на трансфузия), трябва да се обмисли намаляване на дозата с една стъпка (минимум 0.8 mg/kg) след отлагането на дозата. Дозата не трябва да се намалява под 0.8 mg/kg.

Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:

- Екстрамедуларни хематопоетични образувания, причиняващи сериозни усложнения.
- Тромбоемболични събития

5.4. 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.

5.5. Алогенна ТХСК

- 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 клиницист
- показания: Hb <50 g/L, изоставане в растежа, скелетни деформации, спадане на Hb вследствие 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 Hb ≥90 g/L.

6.2. Желязохелатираща 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 MRI през едно- и 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 MRI 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. Hydroxyurea*

- прилага се като индуктор на HbF
- ефективността се повишава при комбинация с хемотрансфузии и желязохелатираща 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, ненадвишаваща 20 mg/kg.

6.4. Спленектомия и ТХСК

Индикациите не се различават съществено от тези при пациентите с таласемия майор.

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 хелатираща терапия в извънболничната помощ при пациенти с трансфузионнозависими 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 + ANC	x	x	x	x	x
Феритин	x	x	x	x	x
Креатинин (само за пациенти на Deferasirox)	x	x	x	x	x
ALAT, ASAT, GGT	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
Ехографско изследване на коремни органи	x			x	x
Аудиометрия (>10 г. само за пациенти на **Deferoxamine**)	x			x	x
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
MRI на сърце	x				x
MRI 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 (ехоКГ)	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 натрупване в черния дроб чрез MRI	През 2-5 години или по-често при наличие на абнормни стойности	10 години
Оценка на желязно натрупване в сърцето чрез MR T2*	През 2-5 години в зависимост от предходния резултат	20 години или по-рано, ако пациентът 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 първия ензим (N-ацетилглюкозамин трансфераза) от синтезата на гликозил-фосфатидил инозитол (GPI) – молекула, която е задължителен елемент, за да могат различни протеини да се „захванат“ за клетъчната мембрана. Липсата на GPI води до загуба на тези мембранни белтъци, като клиничната изява се дължи най-вече на загуба на CD55 и CD59, чиято роля е да блокират активацията на комплемента върху нормалните еритроцити. Вследствие на това се развива и клиничната картина с проява на хемолиза, тромбофилия, гладко-мускулна дистония и др. (Hilletal. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PRIMER, 2017) 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 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-свързаните протеини.

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

- ПКК с ДКК
- еритроцитна морфология
- ретикулоцити
- серумна биохимия
- костномозъчно 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 LDH, намален хаптоглобин, негативен директен Coombs
- високосензитивна 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 ГРГ
  - ретикулоцитен брой
  - стойности на Hb
  - 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 LDH са равни или по-големи от един път и половина над ГРГ в присъствие на един или повече от следните симптоми: слабост, умора, хемоглобинурия, коремна болка, диспнея, анемия (Hb <100 g/L), 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

- хемотрансфузии при наличие на симптоматична анемия
- фолиева киселина (1-5 mg дневно р.о.) и ако е необходимо витамин B12 (при дефицит)
- желязо р.о. 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
- антикоагуланти (при специфични ситуации):
  - доживотна профилактика с антикоагуланти след тромбоемболично събитие
  - терапията на тромбози в атипични места изисква локална или системна лизисна терапия и започване на лечение с инхибитор на комплемента
  - при пациенти, които не провеждат лечение с Eculizumab, трябва да се обмисли първична антикоагулантна профи-

лактика, като се вземе предвид размерът на гранулоцитния клон (>50%) и други тромбофилни фактори
  - за профилактика и лечение могат да се използват кумаринови производни и хепарин
- имуносупресори (при ПНХ/АА) +/- инхибитор на комплемента

5.3. Терапия, променяща хода на заболяването

5.3.1. *C5 инхибитори на комплемента*:

- Eculizumab* – първа линия терапия
  600 mg i.v. инфузия седмично за първите 4 седмици, последвано от
  900 mg (5-а доза) след 7 дни, след което
  900 mg през 14±2 дни
- Ravulizumab* – първа или втора (след неуспех от Eculizumab*) линии терапия. Започва се с инфузия на натоварваща доза, като след 2 седмици се прилага поддържаща доза, която се повтаря през 8 седмици до неприемлива токсичност или липса на ефект.
  Натоварваща доза – тегло в kg ≥40 до <60 – 2400 mg – поддържаща доза 3000 mg
  Натоварваща доза – тегло в kg ≥60 до <100 – 2700 mg – поддържаща доза 3300 mg
  Натоварваща доза – тегло в kg ≥100 kg – 3000 mg – поддържаща доза 3600 mg

При пациенти, които са на терапия с Eculizumab*, при преминаване към Ravulizumab*, първата доза на последния се прилага, когато се пада следващата редовна инфузия на Eculizumab (съгласно КХП на продукта)

5.3.2. *C3 инхибитор на комплемента*:

- Pegcetacoplan – прилага се като първа или втора линия терапия. Първа линия – като монотерапия при лечение на възрастни пациенти с пароксизмална нощна хемоглобинурия, които имат хемолитична анемия. Втора линия – при лечение на възрастни пациенти с пароксизмална нощна хемоглобинурия, които са анемични след провеждано лечение с C5 инхибитор в продължение на най-малко три месеца.

При пациенти, които преминават на лечение с Pegcetacoplan, след приложената терапия с С5 инхибитори на комплемента: Pegcetacoplan се прилага два пъти седмично по 1080 mg като подкожна инфузия (Д1 и Д4 на всяка терапевтична седмица) в продължение на 4 седмици заедно с актуалната доза на С5 инхибитора на комплемента.

След 4 седмици при пациента следва да се прекрати лечението с С5 инхибитора на комплемента, като се продължи само монотерапия с Pegcetacoplan.

Дозовият режим може да се увеличи, като Pegcetacoplan се прилага на всеки 3-ти ден (ден 1, ден 4, ден 7 и т.н.) при увеличение на ЛДХ > 2 х ГРГ (съгласно КХП на продукта).

5.3.3. Инхибитор на фактор B (Iptacopan*): одобрен за първа и втора линия терапия; 2 х 200 mg р.о./ден

Пациенти, преминаващи от лечение с анти-С5 (Eculizumab, Ravulizumab) или други ПНХ терапии към Iptacopan. За да се намали потенциалният риск от хемолиза при внезапно преустановяване на лечението:

- При пациенти, преминаващи от лечение с Eculizumab, приемът на Iptacopan трябва да започне не по-късно от 1 седмица след последната доза Eculizumab.
- При пациенти, преминаващи от лечение с Ravulizumab, приемът на Iptacopan трябва да започне не по-късно от 6 седмици след последната доза Ravulizumab.

5.4. Алогенна ТХСК

БОЛЕСТ НА GAUCHER

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.нар. 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 диагнозата

Анамнеза

Физикално изследване

Лабораторни изследвания

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

Образни изследвания

- Ехографско изследване 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

Табл. 1

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 (60 U/kg веднъж на две седмици)* или *Velaglucerase alfa (60 U/kg през седмица)*	*Imiglucerase (60 U/kg веднъж на две седмици)* или *Velagluc erase alfa (60 U/kg през седмица)*
Hb (g/L)	>100	80 – 100	<80
PLT(x 10^9/L)	>100	60 – 100	<60
Обем на слезката (ПН^) ехография, волуметричен MRI или КТ	<5	5 – 15	>15
Обем на черен дроб (ПН^) ехография, волуметричен MRI или КТ	<1.25	1.25 – 2.5	>2.5

Костно засягане • MRI (за предпочитане)	нормален/ леко променен сигнален интензитет на T1 и T2 MRI	тежко променен сигнален интензитет на T1 и T2 MRI	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 ехоКГ (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 <7500 при носители на хито мутация	или >7500 при 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.

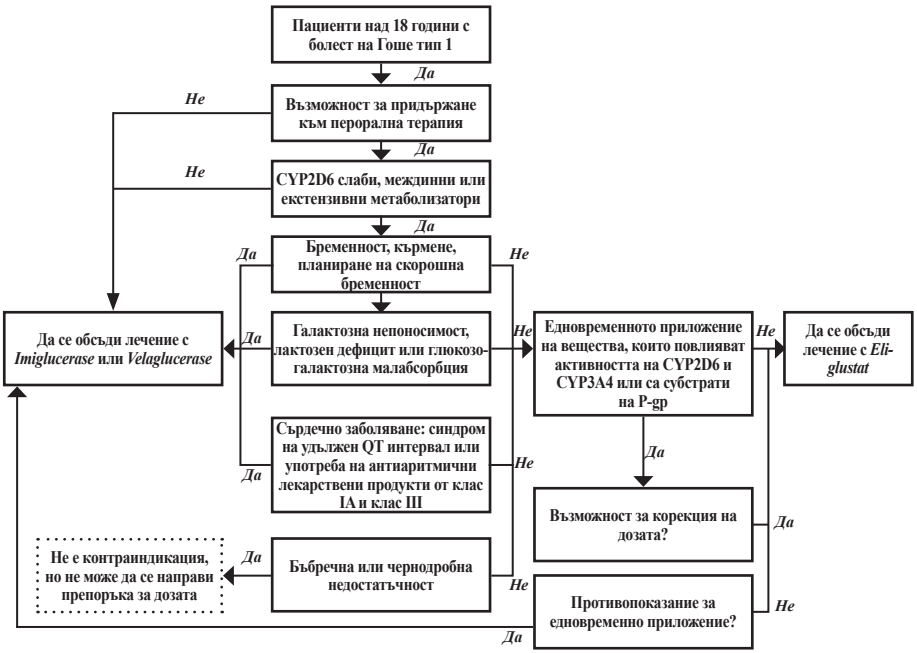
5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

- пациенти под 18 години с тип 1 БГ
  - ензим-заместваща терапия (ЕЗТ) с Imiglucerase или Velaglucerase alfa
- пациенти с тип 3 БГ
  - ензим-заместваща терапия (ЕЗТ) с Imiglucerase
- 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. ЕЗТ с Imiglucerase или Velaglucerase alfa:

- златен стандарт в лечението на БГ
- показан за продължителна ЕЗТ при пациенти с потвърдена диагноза БГ Тип 1 (Imigluceraseили Velaglucerase alfa) или Тип 3 (Imiglucerase), 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. СРТ 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 с 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 терапията 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
  - 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 приемът на Eliglustat да започне 2 седмици след последната инфузия на ЕЗТ

- при пациенти, лекувани със CPT, 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

Табл. 2

Хематологични	• повишаване на Hb ≥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 се увеличи през 1-вата 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 (ДРГ) 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

ДЕФИЦИТ НА КИСЕЛА СФИНГОМИЕЛИНАЗА (ДКСМ) БОЛЕСТ НА NIEMANN-PICK ТИП А, ТИП В И ТИП А/В

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Дефицитът на кисела сфингомиелиназа (ДКСМ), позната в миналото като болест на Niemann-Pick тип А, тип В и тип А/В, е лизозомна болест на натрупването. Дължи на дефицит на ензима кисела сфингомиелиназа – резултат от мутация в SMPD1 гена. ДКСМ е сфинголипидоза, характеризираща се с натрупването на сфингомиелин, неестерифициран холестерол, бифосфат и други макромолекули най-често в клетките на ретикулоендотелната система, вътрешните органи и ЦНС. Унаследява се автозомно-рецесивно. Популационната честота в световен мащаб е 1/100 000 до 1/1 000 000, като някои патогенни варианти на засегнатия ген SMPD1 могат да се проявяват при определени етноси със значително по-висока честота – 1/40 000.

2. Класификация

Три клинични форми:

- Тип А, известна още като „невронопатна“ или „инфантилна невровисцерална“ форма. Характеризира се с тежко протичане в кърмаческа възраст с хепатомегалия, иктер, повръщане, диария, респираторни инфекции, макулна дегенерация, регрес в невро-психичното развитие и преживяване до 2-3 г. възраст. Среща се по-често при евреи Ashkenazi.
- Тип В или е известна като „не-невронопатна“. Протича с хепатомегалия, чести белодробни инфекции при >80%, тромбоцитопения при >50%, дислипидемия, сърдечно-клапни увреди, остеопения или остеопороза при възрастни.
- Тип А/В е описана като междинна (интермедиерна) хронична невровисцерална форма, която се характеризира с хепатоспленомегалия в детска възраст, с увеличени трансаминази, фиброза и цироза. Развитието е нормално до 5-7 г. възраст, след това се изявяват неврологични симптоми – понижен слух, хипотония, хипорефлексия, атаксия, когнитивни нарушения, парези. Преживяемостта е различна.

Клинични форми на ДКСМ по Geberhiwot T. et al. – Consensus

clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency - Orphanet J Rare Dis 2023

Табл. 3

	ДКСМ тип А	ДКСМ тип В	ДКСМ тип А/В
Хепатоспленомегалия	+	+	+
Проатерогенен липиден профил	+	+	+
Забавени растеж и пубертетно развитие	не е приложимо	+	+
Тромбоцитопения	+	+	+
Интерстициална белодробна болест	+	+	+
Костно засягане	+	+	+
Чернодробна увреда	+	+	+
Вишнево-червено петно на масулата	+	при някои пациенти	при някои пациенти
Хипотония	+	при някои пациенти	липсва
Невродегенерация	бърза прогресия	бавна прогресия	липсва

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания при поставяне на диагноза

Анамнеза

Физикално изследване

Лабораторни изследвания

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

Образни изследвания

- Ултразвуково изследване на коремни органи – спленомегалия, хепатомегалия

3.2. Допълнителни изследвания при показания

- ДНК анализ (суха капка кръв)
- КТ или ЯМР – спленомегалия, хепатомегалия
- Рентгенография или КТ на бял дроб (интерстициална белодробна болест). Функционално изследване на дишането

(ФИД), дифузионен капацитет на белите дробове за въглероден оксид (DLCO). Кислородна сатурация.

- Офталмологичен преглед (офталмоскопия)
- Оценка на състоянието и функцията на опорно-двигателния апарат
- Костно-мозъчно изследване (пенести макрофаги = клетки на Niemann-Pick и/или характерните морско-сини хистиоцити)

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

Клинико-лабораторни критерии

- намалена активност на ензима кисела сфингомиелиназа - в суха капка кръв или левкоцити

Генетични критерии

- ДНК анализ (суха капка кръв)

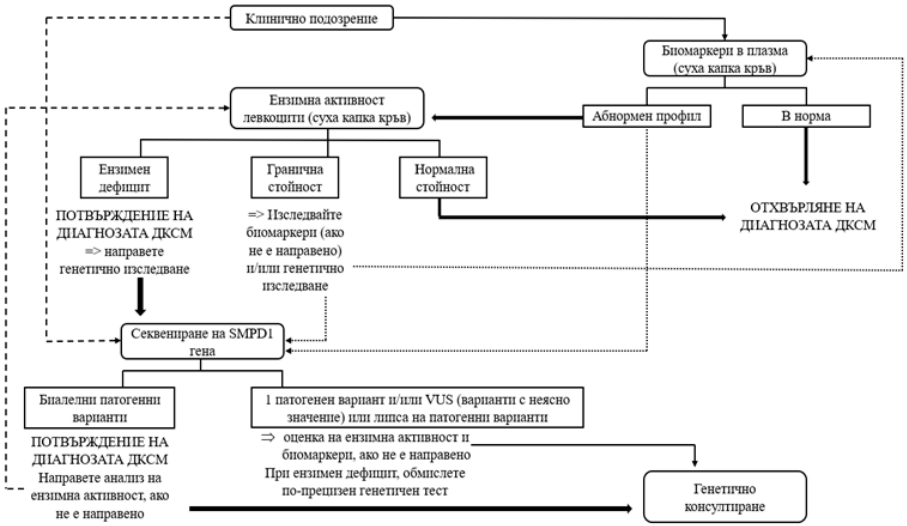
Биохимични маркери (по Geberhiwot T. et al. – Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency - Orphanet J Rare Dis 2023)

Няколко плазмени биомаркери показват абнормно високи нива при ДКСМ. Въпреки липсата на специфичност на някои от тях и в случай, че провеждането на изследването е достъпно, тестването им би могло да даде на клинициста ориентация за диагнозата преди или едновременно с определянето на активността на ензима кисела сфингомиелиназа.

Към момента е установено, че най-специфичният биохимичен маркер при ДКСМ е сфингозин фосфорилхолин (SPC) наричан още лизосфингомиелин (lyso-SM, lyso-SPM). Достъпно е определянето на нивата с тест със суха капка кръв. При възможност изследването му може да се комбинира с тест за N-палмитоил-О-фосфохолин-серин (PPCS).

Хитотриозидаза (в плазма) – неспецифичен маркер за ДКСМ.

3.4. Алгоритъм за лабораторна диагностика на ДКСМ (по Geberhiwot T. et al. – Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency – Orphanet J Rare Dis 2023)



4. Диференциална диагноза

- Болест на Gaucher (препоръчва се едновременното изследване на суспектните пациенти за болест на Gaucher и ДКСМ, поради припокриващите се симптоми)
- Болест на Niemann-Pick тип C
- Чернодробни заболявания, в т.ч. инфекциозни (хроничен хепатит B)
- Лимфом и други неоплазми

5. Принципи и алгоритъм на лечение

5.1. Терапия, модифицираща хода на заболяването

Olipudase alfa* е първата и единствена ензим-заместваща терапия (ЕЗТ) за лечение на проявите на ДКСМ, извън ЦНС при педиатрични и възрастни пациенти. Olipudase alfa е рекомбинантна човешка кисела сфингомиелиназа, която намалява кумулирането на сфингомиелин в органите при пациенти с ДКСМ.

Olipudase alfa е само за интравенозно приложение.

Дозата на olipudase alfa се основава на актуалното телесно тегло за пациент с индекс на телесна маса (ИТМ) ≤ 30 или оптималното телесно тегло за пациент с ИТМ > 30.

Лечението с olipudase alfa трябва винаги да се започва чрез схема за повишаване на дозата, за да се сведе до минимум рискът от реакции, свързани с инфузията.

Препоръчителната начална доза olipudase alfa е 0,1 mg/kg за възрастни, препоръчителната поддържаща доза е 3 mg/kg на всеки 2 седмици. За педиатрични пациенти препоръчителната начална доза Olipudase alfa е 0,03 mg/kg, а препоръчителната поддържаща доза – 3 mg/kg на всеки 2 седмици.

Лечението с olipudase alfa трябва да се провежда в съответствие с препоръките предоставени в кратката характеристика на продукта.

5.2. Симптоматично лечение, поддържащи грижи, палиативни грижи

- Спленектомия трябва да се избягва.
- При нужда – овладяване на гастроинтестинално кървене.
- Лечение на белодробните инфекции. Кислородна терапия при показания
- Диета за осигуряване на необходимия калориен прием и при дисфагия
- Аналгетици

5.3. Експериментално лечение

- Трансплантация на хемопоетични стволови клетки

6. Оценка на състоянието и проследяване (по Geberhiwot T. et al. – Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency – Orphanet J Rare Dis 2023)

6.1. Роля на мултидисциплинарния екип

Оценката на състоянието и проследяването на пациентите с ДКСМ цели управление на усложненията и подобряване на качеството на живот. В наблюдението на тези пациенти, участва мултидисциплинарен екип, който при възможност е препоръчително да се състои от: хематолог, гастроентеролог, невролог, пулмолог, общопрактикуващ лекар, генетик, ортопед, кардиолог, психиатър/клиничен психолог и др. Наблюдението се осъществява според индивидуалните нужди на пациентите.

6.2. Насоки за оценка на състоянието и проследяване, съобразени с наличните възможности и индивидуалните нужди на пациента

6.2.1. При поставяне на диагнозата

- Анамнеза за установяване на естествения ход на заболяване-

то – манифестация, тежест, прогресия
- Уточняване на хранителен режим и навици
- Физикален преглед – ръст, темп на растеж и развитие, неврологично засягане, органомегалия, коремна болка, умора, хеморагична диатеза.
- Лабораторни изследвания - чернодробни трансаминази (AST, ALT), албумин, фактори на кръвосъсирването за оценка на чернодробната функция. ПКК за установяване на тромбоцитопения, левкопения, анемия. Липиден профил
- Оценка на състоянието и функцията на дихателната система, в т.ч. ФИД, образни изследвания (Rö-графия, КТ), белодробни инфекции, оценка на задуха
- Оценка на състоянието и функцията на опорно-двигателния апарат, в т.ч. фрактури, костно-ставни болки, мускулна хипотония
- Оценка на неврологичното засягане – функция на ЦНС, честота на главоболието
- Офталмоскопия – наличие/липса на вишнево-червено петно на макулата
- Оценка на сърдечната функция (при възрастни пациенти) – ЕКГ, Ехо-КГ, коронарна ангиография при индикации
- Образни изследвания (при показания) - рентгенологична оценка на размерите на черния дроб и слезката. Чернодробна еластография или FibroScan за оценка на чернодробната фиброза и цироза.
- Оценка на гълтателната функция при рисковите пациенти. Наличие на дисфагия.
- Оценка на развитието и когницията
- Невропсихиатрична оценка

6.2.2. При последващо проследяване

- Оценка на прогресията на заболяването. Оценка на ефекта от терапията, придържането към терапията, проява на нежелани лекарствени реакции – при всяка визита (препоръчително на 6 или на 12 месеца)
- Уточняване на хранителен режим и навици – препоръчително при всяка визита

- Физикален преглед – ръст, темп на растеж и развитие, неврологично засягане, органомегалия, коремна болка, умора, хеморагична диатеза – при всяка визита (препоръчително на 6 или на 12 месеца)
- Лабораторни изследвания (поне веднъж годишно) – чернодробни трансаминази (AST, ALT), албумин, фактори на кръвосъсирването за оценка на чернодробната функция. ПКК за установяване на тромбоцитопения, левкопения, анемия. Липиден профил.
- Оценка на състоянието и функцията на дихателната система, в т.ч. ФИД (веднъж годишно), образни изследвания: Rö-графия, КТ (веднъж на 2 – 4 години), наличие на белодробна инфекция, оценка на задуха
- Оценка на състоянието и функцията на опорно-двигателния апарат, в т.ч. фрактури, костно-ставни болки, мускулна хипотония (при всяка визита)
- Оценка на неврологичното засягане – функция на ЦНС, честота на главоболието (веднъж годишно)
- Оценка на сърдечната функция (при възрастни пациенти) – коронарна ангиография при индикации, ЕКГ, Ехо-КГ (веднъж на 3-5 години)
- Образни изследвания (при показания) – рентгенологична оценка на размерите на черния дроб и слезката. Чернодробна еластография или FibroScan за оценка на чернодробната фиброза и цироза.
- Оценка на гълтателната функция при рисковите пациенти. Наличие на дисфагия. Оценка веднъж на 6 месеца при педиатрични пациенти и на 12 месеца при липса на симптоми или стабилизиране на състоянието.
- Оценка на развитието и когницията – оценка на всяка визита (препоръчително на 6 месеца при педиатрични пациенти и на 12 месеца при възрастни пациенти)
- Невропсихиатрична оценка

ИМУННА ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Имунната тромбоцитопения (ИТП) е придобито имунно-медиирано заболяване, което се характеризира с изолирана тромбоцитопения (PLT <100 x 10^9/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 новодиагностицирани пациенти е около 200 000 годишно. В Европа заболеваемостта 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)

- HBV, HCV, Helicobacterpylori
- 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 проце-

си, чернодробни заболявания, медикаментозен прием, алкохолна зависимост и др.

Диагнозата на първичната ИТП продължава да бъде диагноза на изключването.

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

МДС, 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 PLT<30 x 10^9/L, дори без клинични прояви
- пациенти с висок хеморагичен риск – хипертония, мозъчно-съдова болест, травма на главата, язвена болест и PLT<50 x 10^9/L
- при PLT >50 x 10^9/L и липса на хеморагични прояви – наблюдение и контрол на тромбоцити

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

Кортикостероиди:

- обичайна дозировка: Prednisolon 1.01.5 mg/kg за 26 седмици i.v. или p.o. заедно с гастропротектори или Dexamethasone 40 mg дневно – 4 дни, всеки 24 седмици, в 14 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: PLT <10 x 10^9/L след 6 седмици лечение или PLT <30 x 10^9/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 1g/kg дневно 12 дни
- ефектът започва около 3-ия ден, достига максимум след една седмица и отзвучава за около 46 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 спленектомия може да се обсъжда, независимо от мястото на секвестрация (лиенална или чернодробна):

- пред- и постоперативно поведение:
  - при липса на трепанобиопсия – прави се задължително преди спленектомията
  - две седмици преди спленектомията – имунизация с поливалентна пневмококова ваксина
  - два дни предоперативно – 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
- лекарствени продукти:
  - **Romiplostim** – подкожно в ескалираща дозировка 1-10 μg/kg телесно тегло (т.т.) веднъж седмично, показан при пациенти с хронична ИТП на възраст една година и по-големи, които не се повлияват от друго лечение
  - **Eltrombopag** – перорално в начална доза 50 mg дневно; в зависимост от клиничния ефект дозата варира от 25-75 mg; показан и при деца над 1-годишна възраст; препоръчителна доза 25 mg дневно за деца от 1-5-годишна възраст и 50 mg дневно за деца от 6-17-годишна възраст
  - **Avatrombopag** – първоначално се стартира с 20 mg дневно, като дозата се титрира в граници от 20 mg седмично до 40 mg дневно до постигане на клиничен ефект; в зависимост от клиничния ефект дозата варира от 5-40 mg на ден
  - **Fostamatinib*** – препоръчителна доза 100 mg 2 пъти дневно. След 4 седмици дозата може да се увеличи до 150 mg 2 пъти. Максимална доза 300 mg дневно.

Други лекарствени продукти:

- Azathioprine* – 12 mg/kg, max 150 mg
- Cyclophosphamide* – 12 mg/дневно перорално, 16 седмици или 0.31.0 g/m^2 в 13 дози на всеки 24 седмици
- Rituximab* – 375 mg/m^2 веднъж седмично, 4 седмици
- Vincristine* – курсова доза 6 mg (12 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 PLT<100 x 10^9/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: антифосфолипидни антитела, антинуклеарни антитела, функционални тестове на щитовидна 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 PLT≥30 x 10^9/L не изискват лечение до 36-ата гестационна седмица (или по-рано, ако раждането не е застрашено)

Първа линия терапия:

- при PLT <30 x 10^9/L или клинично значимо кървене – орални КС или венозни имуноглобулини (IVIg)
- препоръчителна начална доза IVIg е 1 g/kg
- Prednisone и Prednisolone се 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 лекарствени продукти 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

- лекарствени продукти, които НЕ се препоръчват, но които са били прилагани: Cyclosporine, Dapsone, TPO-RAs, Rituximab*
- Контраиндицирани: Mycophenolate mofetil*, Cyclophosphamide, Vinca алкалоиди, Danazol

5.3.2. Поведение при раждане

- препоръчителен брой PLT≥50 x 10^9/L при индикации за Цезарово сечение
- бременни с PLT<80 x 10^9/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
- начинът на родоразрешение зависи от акушерските индикации
- въпреки че минималният препоръчителен тромбоцитен брой за спинална анестезия е неизвестен и локалната анестезиологична практика е различна, преобладава мнението за PLT≥80 x 10^9/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-ия 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: PLT >50 x 10^9/L или PLT>30 x 10^9/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 металопротеазата 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-уремичният синдром, който се среща предимно при деца и протича с хемолитична анемия, остра бъбречна недостатъчност и тромбоцитопения. Честотата на ТТП е 4-6/1 000 000 новодиагностицирани случаи годишно. По-често се засяга млада възраст, женският пол и черната раса. Диагнозата ТТП се потвърждава от наличието на тежък дефицит на ADAMTS13 (активност < 10%), който е единственият биологичен белег, специфичен за ТТП (Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017 May 25;129(21):2836-2846. doi: 10.1182/blood-2016-10-709857. Epub 2017 Apr 17. PMID: 28416507)

2. Класификация

2.1. Вродена – унаследява се автозомно-рецесивно, с честота 5% от случаите

2.2. 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 (прееклампсия, HELLP, ДИК)

- лекарствено-асоциирана: под 15% (хинин, тиклопидин, естроген-съдържащи лекарствени продукти, химиотерапевтици, клопидогрел, имуносупресори)
- СЛЕ асоциирана
- панкреатит-асоциирана: активността на ADAMTS13 е умерено понижена и не корелира с тежестта на ТТП или панкреатита
- карциноми – >принадлежи към групата на тромботичната микроангиопатия (ТМА) и за по-голяма точност се нарича тумор-асоциирана ТМА; без тежък дефицит на металопротеазата ADAMTS13, поради което принадлежността на тази подгрупа към групата на ТТП не е коректно Morton, J. M., & George, J. N. (2016). *Microangiopathic Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia in Patients With Cancer. Journal of Oncology Practice, 12(6), 523–530.*doi:10.1200/jop.2016.012096)
- алогенна ТХСК – > принадлежи към групата на тромботичната микроангиопатия (ТМА) и за по-голяма точност се нарича трансплант-асоциирана ТМА; без тежък дефицит на металопротеазата ADAMTS13, поради което принадлежността на тази подгрупа към групата на ТТП не е коректно (Peyvandi F. et al. Prospective study on the behaviour of the metalloprotease ADAMTS13 and of von Willebrand factor after bone marrow transplantation. Br J Haematol. 2006;134:187–95; Young, J.A., Pallas, C.R. & Knovich, M.A. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: theoretical considerations and a practical approach to an unrefined diagnosis. *Bone Marrow Transplant* **56**, 1805–1817 (2021)).

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 (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 TTP!!!
- вирусология за HBV, HCV, HIV
- тест за бременност
- ЕКГ, ЕхоКГ – за документиране/мониториране на сърдечна увреда
- CT, MRI
- хормонални изследвания на щитовидната 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 диагнозата е достатъчно наличието на тромбоцитопения и Coombs-негативна хемолитична анемия. Диагнозата ТТП се потвърждава от наличието на тежък дефицит на ADAMTS13 (активност < 10%), който е единственият биологичен белег, специфичен за ТТП (Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017 May 25;129(21):2836-2846. doi: 10.1182/blood-2016-10-709857. Epub 2017 Apr 17. PMID: 28416507)

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

- Хемолитично-уремичен синдром (ХУС)
- Дисеминирана интравазална коагулация (ДИК)

- Имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП)

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 часа, 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 при подозрение за микроангиопатична хемолитична анемия и тромбоцитопения
  - плазмен обмен – да се осъществи в условията на спешност (категория 1A)
  - оптимален режим – ежедневни процедури с обмен на 1-1.5 пъти плазмения обем (Rock GA etal. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. N Engl J Med. 1991 Aug 8;325(6):393-7) до клинично овладяване на състоянието, PLT >150 x 10^9/L в 2 последователни дни и нормализиране на LDH
  - при нужда може двукратно дневно
- Инфузия на ПЗП до 25 ml/kg – при невъзможност за осъществяване на плазмен обмен
- Хемотрансфузии
- КС: Prednisolone, Methylprednisolone в стандартна доза или „пулс-терапия“
- Rituximab* 375 mg/m^2 седмично за 4 седмици
- 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
- Caplacizumab*

Дозировка: Първа доза интравенозна инжекция на Caplacizumab* 10 mg – преди плазмообмен. Последващи дози – ежедневно подкожно приложение на Caplacizumab* 10 mg след завършване на всеки плазмообмен, за продължителността на лечението с ежедневен плазмообмен, последвано от ежедневно подкожно инжектиране на Caplacizumab* 10 mg в продължение на 30 дни след спиране на лечението с ежедневен плазмообмен. Ако в края на този период има данни за неовладяно заболяване, се препоръчва оптимизиране на режима за имуносупресия и продължаване на ежедневното подкожно приложение на Caplacizumab* 10 mg, докато отзвучат признаците на основното имунологично заболяване (напр. устойчиво нормализиране на нивото на активност на ADAMTS13).

- Apadamtase alfa* (рекомбинантен ADAMTS13): одобрен от FDA 11/2023 и EMA 05/2024 за лечението на вродената форма на ТТП

Дозировка:

Профилактична терапия

- Прилагайте 40 IU/kg телесно тегло веднъж през седмица интравенозно със скорост от 2 до 4 ml на минута. Честотата на профилактичното дозиране може да се коригира до 40 IU/kg телесно тяло тегло веднъж седмично въз основа на предишен профилактичен режим на дозиране или клиничен отговор.

Терапия при поискване (ondemand)

- Прилагайте интравенозно със скорост от 2 до 4 ml на минута:
- 40 IU/kg телесно тегло на ден 1.
- 20 IU/kg телесно тегло на ден 2.
- 15 IU/kg телесно тегло на ден 3 и след това до два дни след острото събитие е разрешено.

6. Оценка на терапевтичен отговор

6.1. Дефиниции на терапевтичен отговор

- клиничен отговор към провежданата терапия: възстановяване на PLT >150 x 10^9/L и снижение в стойностите на LDH (<1.5 ГРГ) след преустановяване на плазмения обмен
- клинична ремисия: клиничен отговор след преустановяване на плазмения обмен, поддържан >30 дни
- екзацербация: намаляване на PLT <150 x 10^9/L, увеличаване на LDH и необходимост от възстановяване на лечението в рамките на 30 дни след последния плазмен обмен (при отчетен клиничен отговор)
- рецидив: намаляване на PLT <150 x 10^9/L, с 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 LDH
- рефрактерна ТТП: персистираща тромбоцитопения и увеличени нива на LDH въпреки осъществени поне 5 плазмени обмена и стероидна терапия; „Остра“ – ако PLT се задържа <30 x 10^9/L.

АТИПИЧЕН ХЕМОЛИТИЧЕН УРЕМИЧЕН СИНДРОМ

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Атипичният хемолитичен уремичен синдром (аХУС) е рядко и животозастрашаващо заболяване, което засяга възрастни и деца. Съставлява 10% от случаите на ХУС при деца и повечето случаи на ХУС при възрастни. Данните са ограничени, но годишната заболяемост може да се счита от 1 до 2 случая на милион при възрастни. В повечето случаи аХУС е причинен от неконтролирана активация на алтернативния път на системата на комплемента, която води до активиране на тромбоцити, левкоцити, ендотелни клетки с последваща тромботична микроангиопатия (ТМА). Това причинява тромбоза и многоорганна дисфункция. Най-често усложненията на аХУС са свързани с бъбреците.

2. Класификация

2.1. Вродена форма – унаследява се автозомно-рецесивно

Изявата на заболяването се определя от генетичната предразположеност и отключващите фактори, променящи хемостазата, с участието на тромбоцитите върху ендотелната повърхност. Активацията на системата на комплемента и/или нарушената ѝ регулация, в резултат на мутации в отделни фактори, рискови полиморфизми или автоантитела, се наблюдава при първична, комплемент-медиирана ТМА (т.е. аХУС), както и при увеличаващия се брой на вторични, комплемент-свързани форми на ТМА. Отключващите фактори за вторичните форми включват автоимунни заболявания, трансплантации, бременност, инфекции, лекарствени терапии и метаболитни заболявания.

2.1. Идиопатична/спорадична форма

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

- ПКК, ДКК, морфология на еритроцити
- тест Coombs (DAT)
- лабораторен панел за хемолиза
- биохимични изследвания на серум и урина
- коагулограма
- активност на ADAMTS13

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 аХУС!!!
- фекална проба за патогенна Escherihia coli при диариен синдром
- вирусология за хепатит и СПИН
- тест за бременност
- ЕКГ, ЕхоКГ – за документиране/мониториране на сърдечна увреда
- CT, MRI
- хормонални изследвания на щитовидната жлеза
- скрининг за системен автоимунен процес anti-dsDNA, anti-beta2 GPI, anticardiolipin, lupusanticoagulant
- anti-factor H антитела
- туморни маркери
- бъбречна биопсия
- тестовете за факторите на комплемента (C3, C4, CFH, CFI) и антитела към тях
- генетични тестове
- При пациенти > 50 год. тест за моноклонална гамопатия

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

- тромбоцитопения
- микроангиопатична хемолитична анемия
- признаци и симптоми на органна дисфункция
- състояния на усилване на комплемента (автоимунни заболявания, трансплантации, бременност, инфекции, малигнена хипертония, лекарствени терапии и метаболитни заболявания)
- изключване на ТТП и STEC (Shiga токсин продуциращата Escherichia coli) ХУС

За диагноза е достатъчно наличието на тромбоцитопения и Coombs-негативна хемолитична анемия, наличие на остра бъбречна недостатъчност и изключване на ТТП и STEC ХУС. Ди-

агнозата аХУС се поставя по метода на изключването, като до момента не съществува позитивен диагностичен белег за аХУС (Fadi Fakhouri, Nora Schwotzer, Véronique Frémeaux-Bacchi; How I diagnose and treat atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2023; 141 (9): 984–995).

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

- ТТП
- STEC ХУС

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Принципи на лечение

- Златен стандарт за лечение на острата фаза на аХУС са С5 инхибитори на комплемента
- Няма ясна полза от плазмения обмен аХУС2, с 2 основни изключения: ADAMTS13 дефицит-свързан ТТР и анти-фактор Н антитяло – свързан с аХУС, освен когато С5 блокерите не са налични или финансирани. Плазмените обмени започват по време на първоначалната работа, когато има несигурност по отношение на потенциалния ТТР. След като се диагностицира аХУС, плазменият обмен трябва да се спре и да се започне С5 блокер (Fadi Fakhouri, Nora Schwotzer, Véronique Frémeaux-Bacchi; How I diagnose and treat atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2023; 141 (9): 984–995).
- аХУС трябва да се лекува в условията на спешност!!! (1А)
- лечението (плазмен обмен) трябва да започне колкото е възможно по-скоро, препоръчително в рамките на 4-8 часа, ако пациентът се представя с тромбоцитопения и МАХА при липса на други клинични причини (1А) – > консенсусът на ASFA определя плазмения обмен като терапия с ниво на евиденция 2С
- при невъзможност за плазмен обмен да се започне вливане на ПЗП до транспортиране в лечебно заведение с условия за плазмен обмен
- С5 инхибитори на комплемента – Eculizumab*, Ravulizumab*

5.2. Лечение

- С5 инхибитори на комплемента – Eculizumab*, Ravulizumab*

- Златен стандарт!
- препоръчват се като първа линия лечение за аХУС, за да се избегне плазменият обмен и усложнения, свързани с венозни двуканални катетри
- необоснованото отлагане на лечението може да влоши бъбречното възстановяване и да увеличи риска от ранна прогресия към терминален стадий на бъбречната болест
- по възможност лечението с С5 инхибитори на комплемента трябва да бъде започнато в рамките на 24–48 часа от хоспитализацията
- ако лечението с С5 инхибитори на комплемента не може да бъде започнато (или не може да бъде започнато веднага), трябва да се обсъди плазмозамяна (или вливане на плазма, ако плазмозамяната не е възможна)
- поради повишения риск от Neisseria meningitidis инфекция при лечение с С5 инхибитори на комплемента пациентите трябва да бъдат ваксинирани срещу серотипове A, C, Y и W135 и подтип B две седмици преди лечението с С5 инхибитори на комплемента. Неваксинираните пациенти трябва да приемат профилактични антибиотици до поне две седмици след ваксината (в зависимост от локалните препоръки).

- Плазмен обмен (2С):
  - започва се възможно най-рано – дори само подозрение при микроангиопатична хемолитична анемия и тромбоцитопения
  - осъществява се в условията на спешност (категория 1А)
  - оптимален режим – ежедневни процедури до клинично овладяване на състоянието, PLT >150 x 10^9/L и нормализиране на LDH
  - при нужда може двукратно дневно
- Инфузия на ПЗП до 25 ml/kg – при невъзможност от осъществяване на плазмен обмен
- Хемотрансфузии
- Хемодиализа

- КС: Prednisolone, Methylprednisolone в стандартна доза или „пулс-терапия“
- Rituximab* 375 mg/m^2 седмично за 4 седмици
- Cyclophosphamide* 1.5 mg/kg p.o.
- Пуринови антагонисти – azathioprine и соли на микофенолова киселина (mycophenolate mofetyl)
- Имуносупресори, антагонисти на калциневрина – cyclosporine A и tacrolimus
- Антифиброзни лекарствени продукти – pentoxyphyllin, pirfenidone, heparin и др.
- Антикоагуланти – heparin, dalteparin, nadroparin, enoxaparin, warfarin, acenocumarol, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban
- Антиагреганти – acetylsalycilic acid, indobufen, dipyridamole, clopidogrel, ticlopidine

5.3. Терапия, променяща хода на заболяването

С5 инхибитори на комплемента:

- Eculizumab*
- При възрастни пациенти (≥18-годишна възраст, >40kg) се състои от 4-седмична първоначална фаза, последвана от поддържаща фаза:
    - Начална фаза: 900 mg Eculizumab*, приложен чрез 25-45-минутна (35 минути ± 10 минути) интравенозна инфузия всяка седмица през първите 4 седмици
    - Поддържаща фаза: 1200 mg Eculizumab*, приложен чрез 25-45-минутна (35 минути ± 10 минути) интравенозна инфузия през петата седмица, последвани от 1200 mg Eculizumab*, приложен чрез 25-45-минутна (35 минути ± 10 минути) интравенозна инфузия на всеки 14 ± 2 дни (вж. точка 5.1).
    - Източник: кратка характеристика на продукта ЕМА
- Ravulizumab. Приложението на Ravulizumab се дозира на телесното тегло на пациента. Започва се с инфузия на натоварваща доза, като след 2 седмици се прилага поддържаща доза, която се повтаря през 8 седмици до неприемлива токсичност или липса на ефект.

Натоварваща доза – тегло в kg ≥40 до <60 – 2400 mg – поддържаща доза 3000 mg

Натоварваща доза – тегло в kg ≥60 до <100 – 2700 mg – поддържаща доза 3300 mg

Натоварваща доза – тегло в kg ≥100 kg – 3000 mg – поддържаща доза 3600 mg

Лечението е с продължителност поне 3-4 месеца и до стабилизиране на бъбречната функция (Fadi Fakhouri, Nora Schwotzer, Véronique Frémeaux-Bacchi; How I diagnose and treat atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2023; 141 (9): 984–995).

ХЕМОФИЛИЯ А И В

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Хемофилия А (ХА) и хемофилия В (ХВ) 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, от които страдат мъже, докато майките и дъщерите са носителки на хемофилна наследственост, които в някои случаи могат да имат хеморагични прояви.

Срещат се с различна честота, съответно 1 на 5000 раждания за ХА и 1 на 30 000 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: ASAT, ALAT, AP, GGT, LDH, билирубин, общ белтък, албумин
- 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
- при носителки на дефектния ген диагнозата се поставя с генетично изследване, а при наличие на хеморагични симптоми – с доказване на понижена активност на FVIII или FIX в плазмата

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

Дефицити на витамин К или други фактори; други вродени нарушения на кръвосъсирването, в т.ч. болест на Вилебранд (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, както и незаместително лечение с фактор VIII-миметици.
- Терапевтичните режими биват:
- профилактика – редовно приложение на терапевтични продукти, насочени към поддържане на хемостазата, с цел предотвратяване на кървене, особено кръвоизливи в ставите, които биха довели до артропатия и инвалидизация.
- „лечение при нужда“ – лечение на кръвоизливи
- индукция на имунен толеранс
- „домашно лечение“ – домашната терапия представлява приложение на терапевтична субстанция за профилактично лечение или лечение при нужда в домашни условия от самия

пациент или от негов болногледач. Цели се пациентът да може да провежда лечение у дома, в дадена институция (образователна/работодател) или по време на пътуване в средносрочен план. (Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophili apanelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug; 26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046.)

- Плазмените и рекомбинантни фактори могат да се използват за лечение във всички терапевтични режими – профилактика, „лечение при нужда“, индукция на имунен толеранс.
- В зависимост от технологията на производство рекомбинантните фактори се отнасят към първа, втора, трета и четвърта генерация (от човешка клетъчна линия), а според плазмения полуживот – със стандартен и удължен полуживот.
- За лечение на Хемофилия А, тежка форма и среднотежка форма, с/без инхибитори във всички възрастови групи може да се използва хуманизирано, биспецифично моноклонално антитяло (МКА).
- При хемофилия В се предпочитат препарати, съдържащи пречистен FIX, вместо съдържащите целия протромбинов комплекс поради потенциалната тромбогенност.
- При пациентите с лека и среднотежка форма на хемофилия може да се прилагат и лекарствените продукти Desmopressin* (DDAVP), транексамова киселина* и епсилон амино-капронова киселина* (ЕАКК).
- 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 консултация със специалист се определя видът, 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.
- При необходимост от промяна на терапевтичния режим или смяна на антихемофилния медикамент с друг следва това да бъде обосновано надлежно в експертното решение и подкрепено с медицински доказателства.
- В горния случай протокол за лечение се издава със срок от 1 до 3 месеца с оглед преценка на ефекта от новата терапия.

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 инхибитори 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%).
- Плазменият 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 ниво на фактора в IU/dL (Табл.1. Препоръчителни пикови нива на плазмения фактор и продължителност на терапията), умножено по 0.5; например: 50 kg 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 продължител-

ност на терапията); например: 50 kg x 40 (желано ниво на IU/dl) = 2000 IU FVIII.

- Дозиране на рекомбинантен FIX (rFIX): rFIX има по-бавно инкрементно възстановяване, отколкото плазмените продукти, така че всяка влята единица rFIX за kg т.м. ще повиши активността на FIX с приблизително 0.8 IU/dl при възрастни пациенти; например при възрастни пациенти с тегло 50 kg и желано ниво на FIX 40 IU/dl дозата ще бъде 2500 IU (2000 ÷ 0.8 или 2000 x 1.25).
- Лекарствените продукти, съдържащи коагулационни FVIII и FIX, се вливат бавно, венозно, със скорост не повече от 3 IU/min при възрастни индивиди или както е посочено в кратката характеристика на продукта.
- Последващите дози в идеалния вариант трябва да се базират на плазмения полуживот на FVIII и FIX и възстановяването при индивидуалния пациент за конкретен продукт.
- Лекарствените фактори, съдържащи коагулационни фактори, могат да се прилагат и чрез продължителни инфузии.
- Достъпни лекарствени продукти, съдържащи коагулационни фактори:

Табл. 1

Международно непатентно наименование /INN/	**МКБ**	**Лечение при необходимост**
Human coagulation factor VIII	D66	Необходимата доза се определя чрез използване на следната формула: изискваният брой единици = телесна маса (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (%) x 0.5. Два до три пъти седмично по 20-40 IU/kg т.т. за пациенти, провеждащи профилактика.
Recombinant Coagulation factor VIII (Octocog alfa, Moroctocog alfa, Turoctocog Alfa, Simoctocog alfa, Lonoctocog alfa)	D66	Изчисляването на необходимата доза на фактор VIII се прави въз основа на емпиричното правило, че 1 IU фактор VIII на kg т.т. повишава плазмената активност на фактор VIII с 2 IU/dl. Необходимата доза се определя по следната формула: Необходим брой единици (IU) = телесно тегло (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (%) x 0.5.

Coagulation factor VIII с удължено действие (efmoroctocog alfa, rurioctocog alfa pegol, damoctocog alfa pegol, Turoctocog alfa pegol)	D66	Изчисляването на необходимата доза рекомбинантен фактор VIII Fc се основава на емпиричното откритие, че 1 международна единица (IU) фактор VIII на килограм телесно тегло повишава активността на фактор VIII в плазмата с 2 IU/dl. Необходимата доза се определя чрез използването на следната формула: Необходими единици = телесно тегло (kg) x желано повишение на фактор VIII (%) (IU/dl) x 0.5 (IU/kg на IU/dl).
coagulation factor, Factor VIII inhibitor bypassing activity	D66	50-100 IU/kg т.т. с максимална еднократна доза до 100 IU/kg т.т. и максимална дневна доза до 200 IU/kg т.т.
Human coagulation factor IX	D67	Необходимата доза се определя чрез използване на следната формула: необходими единици = телесна маса (kg) x желаното повишаване на активността на F IX (%) x 0.9. Един до два пъти седмично по 20-40 IU/kg т.т. за пациенти, провеждащи профилактика.
Coagulation factor IX (eftrenonacog alfa)	D67	Изчисляването на необходимата доза рекомбинантен фактор IX се основава на емпиричното откритие, че 1 международна единица (IU) фактор IX на килограм телесно тегло повишава активността на фактор IX в плазмата с 1% от нормалната активност (IU/dl). Необходимата доза се определя чрез използването на следната формула: Необходими единици = телесно тегло (kg) x желано повишение на фактор IX (%) (IU/dl) x {реципрочното на наблюдаваното възстановяване (IU/kg на IU/dl)}.
Coagulation factor IX рекомбинантен коагулационен фактор IX (nonacog alfa), nonacog beta pegol с удължено действие	D67	1.Изчисляването на необходимата доза може да се основава на известния факт, че се очаква една единица активност на фактор IX на kg т.т. да повиши нивото на фактор IX в циркулацията средно с 0.8 IU/dl (обхват от 0.4 до 1.4 IU/dl) при пациенти ≥12 години (Брой необходими IU фактор IX= Т.т. (в kg) x Желано повишение(%) или (IU/dl) на фактор IX x Реципрочна стойност на наблюдаваното възстановяване).
Coagulation factor VIII, Factor von Willebrand	D66, D68.0	Единична доза при пациенти с Хемофилия А и с Болест на фон Вилебранд (БфВ) – 20-50 IU/kg и при пациенти с БфВ тип 3 – 50-80 IU/kg.

Eptacog alfa (activated)	D66, D67, D68.2 и D69.1	При пациенти с вродена ***хемофилия с инхибитори*** срещу факторите на кръвосъсирване VIII или IX >5 BU (Бетезда единици) и при пациенти с вродена хемофилия, при които се очаква анамнестичен отговор с висок инхибиторен титър към прилагане на фактор VIII или фактор IX – 90 µg на kg т.т. При пациенти ***с Вроден Дефицит на FVII*** – 15-30 µg на kg т.т. на всеки 4 – 6 часа, докато се постигне хемостаза. При пациенти с ***Тромбастения на Гланцман*** – при неповлияване от тромбоцитни трансфузии – 90 /80-120/ µg на kg т.т.
Antithrombin III	D68.2	При вроден дефицит на антитромбин III – 30-50 IU/kg т.т.
Human Prothrombin Complex/ coagulation factor IX, II, VII and X in combination	D68.2	При вроден дефицит на вит. К, ф-р II и X. Изчислената доза се основава на емпиричната находка, че 1 IU коагулационен фактор VII, фактор IX, фактор II и фактор X от продукта повишават в плазмата съответно на фактор VII с 0.019 IU/mL, на фактор IX с 0.019 IU/mL, на фактор II с 0.02 IU/mL и на фактор X с 0.017 IU/mL. Единичната доза не трябва да надвишава 3000 IU.
Emicizumab	D66	Дозата в mg и обемът в ml трябва да се изчислят както следва: • Натоварваща доза (3 mg/kg) веднъж седмично през първите 4 седмици: Телесно тегло на пациента (kg) x доза (3 mg/kg) = общо количество (mg) emicizumab за приложение • Последвано от поддържаща доза 1,5 mg/kg веднъж седмично, 3 mg/kg на всеки две седмици или 6 mg/kg на всеки четири седмици, от седмица 5 нататък: Телесно тегло на пациента (kg) x доза (1,5; 3 или 6 mg/kg) = общо количество (mg) emicizumab за приложение. Общият обем emicizumab, който трябва да се инжектира подкожно, се изчислява, както следва: Общо количество (mg) emicizumab за приложение ÷ концентрация на флакона (mg/ml) = общ обем emicizumab (ml) за инжектиране. Не трябва да се прилага обем над 2 ml на инжекция.

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 DDAVP* 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 kg е достатъчна еднократна доза в едната ноздра

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

Табл. 1

	Хемофилия А		Хемофилия В	
Вид кръвоизлив	**Желано ниво (IU/dL)**	**Продължителност (дни)**	**Желано ниво (IU/dL)**	**Продължителност (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 повече при неадекватна реакция	40-60	2-3, може и по-дълго при неадекватна реакция
Илиопсоас и дълбок мускул с неврологично и съдово увреждане или сериозна загуба на кръв				
Първоначално	80-100	1-2	60-80	1-2
Поддържащо	30-60	3-5, понякога повече като вторична профилактика по време на физиотерапия	30-60	3-5, понякога повече като вторична профилактика по време на физиотерапия
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 на високо, 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 повече в зависимост от симптомите (Табл.1)
- нараненатa област да остане в покой и ако е крайник, да се вдигне на високо
- 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 (ехографско изследване, CT или MRI)
- 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 централната 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 липсващия коагулационен 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 CT или MRI 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 гърлото и шията:

- 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, РАМВА 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 необходима фактор-заместителна терапия
- полезни са антихистаминови лекарствени продукти 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 коагулационен 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 коагулационен фактор (виж Табл.1) и зашиване
- препоръчително е шевовете да се вадят при съпътстваща терапия с коагулационен фактор

5.5. Лечение на усложненията при хемофилия

5.5.1. Синовит:

Терапевтичните опции включват:

- заместителна терапия с концентрат на коагулационен 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 коагулационен 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 достатъчно количество фактор за оперативната интервенция и за задължителната постоперативна рехабилитация

5.5.3. Псевдотумори:

- състояние, потенциално застрашаващо намиращите се в съседство органи и дори живота 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 тазът; за детайлна и точна оценка се изисква MRI
- 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 3-месечен курс, целящ поддържане на преинфузионно ниво от 10-15% активност на ФVIII/ФIX. (Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panellists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug; 26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046.)
- последван от нов MRI; ако туморът намалява, се продължава с коагулационния фактор и повторни MRI 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 протезиране) 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 се 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) х 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 коагулационни 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 повече	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 повече	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 повече^	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: редовно приложение на терапевтични продукти, насочени към поддържане на хемостазата, с цел предотвратяване на кървене, особено кръвоизливи в ставите, които биха довели до артропатия и инвалидизация.
- Цел: Профилактиката трябва да даде възможност на хората с хемофилия да водят здравословен и активен живот, включително участие в повечето физически и социални дейности (у дома, в училище, работа и в общността), подобно на хо-

рата без хемофилия. (Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panellists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug; 26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046.)

6.2. Видове профилактични режими:

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 E/kg три пъти седмично или през ден при пациенти с хемофилия А и 30-40 E/kg два пъти седмично при пациенти с хемофилия В
- интермедиерен (Protokol Utrecht): 15-30 E/kg два-три пъти седмично при хемофилия А и 30-50 E/kg един-два пъти седмично при хемофилия В
- понастоящем регистрирани за употреба в България лекарствени продукти и препоръчителни дози за профилактика:

- Хемофилия А: Human Coagulation Factor VIII – 20-40 IU/kg т.т. на интервали от 2 до 3 дни; Human Coagulation Factor VIII, Factor von Willebrand – 20-40 IU/kg т.т. на интервали от 2 до 3 дни.; Simoctocog alfa – 20-40 IU/kg т.т. на интервали от 2 до 3 дни; Octocog alfa – 20-40 IU/kg т.т. на интервали от 2 до 3 дни; Moroctocog alfa – 20 до 40 IU/kg т.т., прилагани 2-3 пъти седмично; Lonoctocog alfa – от 20 до 50 IU/kg т.т., прилагани 2-3 пъти седмично; Turoctocog alfa – 20-40 IU/kg т.т. през ден или 20- 50 IU/kg т.т. 3 пъти седмично. За всички изброени продукти в някои случаи, особено при по-млади пациенти, може да са необходими по-кратки интервали между дозите или по-високи дози.
- Хемофилия В: Human Coagulation Factor IX – 20 до 40 IU/kg т.т. на интервали 3 до 4 дни; Nonacog alfa – 40 IU/kg т.т. на интервали от 3 до 4 дни. За всички изброени продукти в някои случаи, особено при по-млади пациенти, е възможно да са необходими по-кратки интервали на прилагане или по-високи дози.

6.3.1. Профилактика при деца:

- при всички деца с тежка хемофилия или деца със средно тежка и лека форма на хемофилия с тежък фенотип на кървене. (Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panellists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug; 26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046.).
- 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, 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 1-3 IU/dL (Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panellists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug; 26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046.)
- 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
- профилактичната доза трябва да бъде закръглена до най-близката доза на флакона
- обичайната начална доза е: определя се спрямо кратката характеристика на продукта и нуждите на пациента. (Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW,

Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panellists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug; 26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046.)

- 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
- При деца, започващи лечение с пегилирани концентрати, които могат да предизвикат тежки алергични реакции, първите 5-10 приложения на концентрата трябва да се осъществят в болнични условия.

6.3.2. Профилактика при възрастни:

- ако се наблюдават чести хемартрози след прекратяване на профилактиката, тя трябва да започне отново с цел превенция на хемофилна артропатия и осигуряване на добро качество 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 повече информация може да се получи от изследванията на плазмения полуживот на коагулационния фактор
- 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 коагулационни фактори с удължен полуживот (ФУП):

- концентрати на FVIII и FIX, характеризиращи се с удължен плазмен полуживот – около 1.5 пъти по-дълъг за FVIII и от 3 до 6 пъти по-дълъг за FIX:
- 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 лекарствени продукти и препоръчителни дози за дългосрочна профилактика:
  - ***Хемофилия А:*** Rurioctocog alfa pegol – 40-50 IU/kg т.т. в интервал от 3 до 4 дни; Efmoroctocog alfa – 50 IU/kg т.т. в интервал от 3 до 5 дни, като дозата може да се коригира в зависимост от клиничния отговор в диапазона 25-65 IU/kg т.т.; Damoctocog alfa – 45-60 IU/kg т.т. на всеки 5 дни или 60 IU/kg на всеки 7 дни или 30-40 IU/kg т.т. два пъти в седмицата Turoctocog alfa pegol 50 IU/kg т.т. в интервал от 4 дни. Ефанесоктоког алфа* XTEN – 50 IU/kg т.т. веднъж седмично.
  - ***Хемофилия В:*** Eftrenonacog alfa – 50 IU/kg т.т. веднъж седмично или 100 IU/kg т.т. на всеки 10-14 дни или по-рядко; за деца под 12 години може да са необходими по-високи или по-чести дози, като препоръчителната начална доза е 50-60 IU/kg т.т. на всеки 7 дни; Nonacog beta pegol – 40 IU/kg т.т. веднъж седмично.

6.5. Профилактика с МКА – Emicizumab при тежка или среднотежка с фенотип на кървене като при тежка хемофилия А с или без инхибитори:

- Emicizumab може да се използва във всички възрастови групи – препоръчителната доза е 3 mg/kg веднъж седмично за първите 4 седмици (натоварваща доза), последвана или от поддържаща доза 1.5 mg/kg веднъж седмично, 3 mg/kg на всеки две седмици или 6 mg/kg на всеки четири седмици, като всички дози се прилагат като подкожна инжекция.

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 начало на лечение	през 3 месеца	през 6 месеца	през 12 месеца	по клинични показания *
1. Телесна маса (kg)	x		x		
2. Ръст (см)	**x**		**x**		
3. Оценка на ставен статус	x		x		x
4. Документирано ниво на дефицитния коагулационен фактор^	x				**x**
5. Изследване на инхибитори (Bethesda) по клинични показания.	x	**x**^^	**x**^^^		x
6. ПКК (Hb, хематокрит, еритроцити, WBC, PLT)	x		x		
7. ALAT, ASAT	x		**x**		
8. Анти-HCV антитела, HBsAg, HIV	x			x	
9. Образни изследвания (рентген, CT, MRI, ехографско изследване) на таргетни зони					x
10. Ксерокопие от дневника на пациента с хемофилия с коректно попълнени брой епизоди на кървене и количество фл за овладяване на всеки епизод			x		x
11. ALAT, ASAT, GGT, урея, креатинин, пик. киселина, обикновена урина,	x^^^^		x^^^^		
12. Само за Emicizumab - Ниво на Emicizumab - D - димери - Диференциално броене - натривка – за изключване на микроангиопатия (шизоцити).					x

^ *изследванията се извършват 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, лекувани с пегелирани препарати;*

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 повече от 150 ЕД, освен изследванията на 6-12 месеца, всяка липса на реакция към адекватна заместителна терапия с концентрат на коагулационен фактор при дотогава адекватно реагиращ пациент налага тестване за инхибитор
- на възрастни с хемофилия В и повече 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
- при пациенти с инхибиторна хемофилия А, провеждащи лечение с emicizumab, наличието или отсъствието на инхибитори трябва да се изследва планово на всеки 6 месеца, както и преди и след оперативна интервенция с оглед избор на терапевтичен подход (Peter J. Lenting; Laboratory monitoring of haemophilia Atreatments: new challenges. Blood Adv 2020; 4 (9): 2111–2118. doi: https://doi.org/10.1182/blood advances.2019000849)

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Принципи на лечение и лекарствени продукти

Лечение на високотитърна хемофилия А – три опции:

- профилактика на кръвоизливи с МКА – Emicizumab
- 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/kg т.т. с максимална еднократна доза до 100 IU/kg т.т. и максимална дневна доза до 200 IU/kg т.т.
EPTACOG ALFA	Възможно най-рано след започване на кръвоизлива по 90 μg на kg т.т. 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.
МКА – Emicizumab – независимо от титъра на инхибитори	Препоръчителната доза е 3 mg/kg веднъж седмично за първите 4 седмици (натоварваща доза), последвана или от поддържаща доза 1.5 mg/kg веднъж седмично, 3 mg/kg на всеки две седмици или 6 mg/kg на всеки четири седмици, като всички дози се прилагат като подкожна инжекция.

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 – при неповлияване от прилагане на терапевтична доза препарати, съдържащи FVIII:
- 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“ препарати

5.2.2. Лечение при високотитърна инхибиторна хемофилия

При развитие на високотитърни инхибитори към FVIII опитът за ерадикацията им чрез ИИТ е първи метод на избор. (Erik Berntorp; Immune tolerance induction in development. Blood 2023; 141 (16): 1901–1902. doi: https://doi.org/10.1182/blood.2022019465)

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 50 IU/kg през 6 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 В или при пациенти с алергична реакция към препарати, съдържащи FIX
- при оперативни интервенции се изготвя конкретна терапев-

тична схема, отговаряща на принципите, описани при неусложнена хемофилия; могат да се използват и двата вида „байпас“ препарати

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
- 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 (Glaivy M. Batsuli, Karen L. Zimowski, Kelly Tickle, Shannon L. Meeks, Robert F. Sidonio; The Atlanta Protocol:

Immune Tolerance Induction in Pediatric Patients with Hemophilia and Inhibitorson Emicizumab. Blood 2018; 132 (Supplement 1): 634. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-114249)

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), последвана или от поддържаща доза 1.5 mg/kg веднъж седмично, 3 mg/kg на всеки две седмици или 6 mg/kg на всеки четири седмици, като всички дози се прилагат 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.
- Лечение на кървене при пациенти с инхибиторна ХА, провеждащи профилактика с Emicizumab: препоръчва се терапия с рекомбинантен активиран фактор VII (eptacog alfa) 90 μg/kg болус през 2-3-часови интервали до постигане на ефект или 270 μg/kg еднократно.
- Активиран концентрат на факторите на протромбиновия комплекс (aPCC) трябва да се избягва при пациенти, провеждащи профилактика с Emicizumab, с изключение на пациенти, които не се повлияват от rFVIIa или когато rFVIIa не е наличен и дозата на aPCC не надвишава 50 IU/kg и не повече от 100 IU/kg общо на ден.

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 1C : Ускорен клирънс на VWF (NgC, MottoDG, DiPaolaJ. DiagnosticapproachtovonWillebranddisease. Blood. 2015 Mar 26;125(13):2029-37.)
- 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 VWD:

- VWF мултимери
- ристоцитин-индуцирана тромбоцитна агрегация (RIPA) за Тип 2B VWD
- генетичен анализ (VWF DNA) при определени пациенти
- при възможност съотношение на пропептид към антиген на VWD (VWFpp/VWF:Ag) за Тип 1C (Ng C, Motto DG, Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. Blood. 2015 Mar 26;125(13):2029-37.)

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
VWF:RCo / VWF:Ag	<0.7	>0.7
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
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 – насочено към спиране на кървенето – лечение при необходимост

- профилактика на хирургични процедури
- продължителна профилактика – обсъжда се при пациенти с рецидивиращи ставни или тежки лигавично-кожни кръвоизливи, които не могат да бъдат адекватно контролирани от друго лечение (Castaman G. How I treat von Willebrand disease. Thromb Res. 2020 Dec; 196:618-625. doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.051.)

5.1. Принципи на лечение

- повишаване на плазмената концентрация на VWF чрез стимулиране на освобождаването му от ендогенните депа на организма с DDAVP*
- заместително въвеждане на VWF чрез високопречистени плазмени концентрати, съдържащи VWF
- използване на агенти, които стимулират хемостазата и по-бързото заздравяване на рани
- Тези стратегии не се изключват взаимно и пациентите могат да получат всяка една или и трите едновременно. Подходящата терапия зависи от вида и тежестта на БВ и естеството и продължителността на наличното или потенциално кървене (Castaman G. How I treat von Willebrand disease. Thromb Res. 2020 Dec;196:618-625. doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.051.)

5.2. Терапевтични опции

5.2.1. Лечение с DDAVP*

- венозно (0.3 μg/kg) или интраназално (150 μg или едно впръскване за пациенти под 50 kg и 300 μg 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 2-ия – 4-ия 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
- нежелани лекарствени реакции 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

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 DDAVP* или концентрат, съдържащ VWF при зъбни екстракции и хирургични манипулации.

5.2.3. Лечение с лекарствени продукти, съдържащи VWF

- лекарствени продукти 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 A

VWF концентратите се дозират на базата на VWF:RCo и съобразно съдържанието на FVIII в препарата

5.2.4. Лекарствени коагулационни фактори:

INN	ДОЗА
VON WILLEBRAND FACTOR AND COAGULATION FACTOR VIII IN COMBINATION VONICOG 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. 40-60IU/kg всеки 8-24 часа за 2-3 дни

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 Тип 2B Тип 2M Тип 2N	FVIII/ VWF концентрат FVIII/ VWF концентрат FVIII/ VWF концентрат DDAVP*	DDAVP*
Тип 3	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 на 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
- VWF концентратът е индициран и при за лица, които не могат да получат DDAVP* (неадекватен отговор или препаратът е недостъпен) или които имат прекомерно кървене въпреки тази комбинирана терапия. (Castaman G. How I treat von Willebrand disease. Thromb Res. 2020 Dec;196:618-625. doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.051.)
- пример за поведение при зъбни екстракции:
  - единична доза DDAVP*, приложена с транексамова киселина*, обикновено е достатъчна за покриване на зъбни екстракции; ако не може да се използва DDAVP*, 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 големи 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 дни
- 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 DDAVP* (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 2B 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.

РЕДКИ ВРОДЕНИ НАРУШЕНИЯ НА КРЪВОСЪСИРВАНЕ

Редките вродени нарушения на кръвосъсирване (РВНК) включват състояния, които се дължат на вродена непълноценност или дефицит на коагулационните фактори V (FV), VII (FVII), X (FX), XI (FXI), XIII (FXIII), фибриноген (фактор I, FI), протромбин (фактор II, FII), комбиниран дефицит на FV и FVIII (FV + FVIII) и дефицит на витамин К-зависимите фактори (ВКЗФ).

ВРОДЕН ДЕФИЦИТ НА ФИБРИНОГЕН

Вродените дефицити на фибриноген са нарушения на коагулацията, характеризиращи се със симптоми на кървене в резултат от липса (афибриногенемия), намаляване на количеството (хипофибриногенемия) и/или качеството (дисфибриногенемия) на циркулиращия фибриноген. Хипо- и дисфибриногенемия може да се наблюдават както самостоятелно, така и в комбинация (хиподисфибриногенемия). Афибриногенемията се предава автозомно-рецесивно, докато хипофибриногенемията – предимно автозомно-доминантно. Вродените дефицити на фибриноген са причинени от мутации в гените FGA, FGB или FGG (4q28).

Клинична характеристика: Дефицитът на фибриноген може да бъде открит във всяка възраст, като афибриногенемията обикновено се проявява в началото на детството, често в неонаталния период. Клиничните прояви на афибриногенемия включват кървене от пъпната връв, епистаксис, хемартрози, стомашно-чревно кървене, менорагия, травматично и хирургично кървене и рядко вътречерепен кръвоизлив. При жени с афибриногенемия могат да се наблюдават повтарящи се спонтанни аборти. Хипофибриногенемията се характеризира с по-малко и по-леки кръвоизливи след травма или операция. Пациентите с дисфибриногенемия могат да са асимптоматични (60%), да имат симптоми на кървене (28%) или тромбоза (20%).

1. Кратки общи и епидемиологични данни

- разпространението на афибриногенемия се изчислява на 1/1 000 000
- хипо- и дисфибриногенемия се срещат сравнително по-често, двата пола са засегнати еднакво

2. Критерии за поставяне на диагноза

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

- основава се на удължено aPTT, PT, тромбиново време (TT) и рептилазно време и на липсваща или намалена активност на фибриноген
- диагнозата афибриногенемия се потвърждава с липсата на имунореактивен плазмен фибриноген
- дисфибриногенемията може да се прояви с удължено PT и/или aPTT; нивата на функционалния фибриноген са обикновено ниски или нормални, обаче концентрацията на общия фибриноген при имунологично изследване е обикновено нормална или увеличена

3. Диференциална диагноза, когато е приложимо

4. Алгоритъм на лечение

4.1. Принципи на лечение

- терапевтични опции: концентрат на фибриноген, криопреципитат, прясно замразена плазма (ПЗП), антифибринолитици
- концентрати на фибриноген:

INN	ДОЗА
HUMAN FIBRINOGEN	При неясно базово ниво на фибриноген при деца: • начална доза: 70 mg/kg • поддържаща доза: 50 mg/kg При неясно базово ниво на фибриноген при възрастни: • начална доза: 8-10 g • поддържаща доза: 3-4 g (~ 50 mg/kg) всеки 2-ри / 4-и ден Терапевтичен таргет: • при голям кръвоизлив: плазмено ниво на фибриноген 150 mg/dL за 7 дни • при малък кръвоизлив: плазмено ниво на фибриноген 100 mg/dL за 5 дни

- при леки кръвоизливи или малка хирургия при афибриногенемия, хипофибриногенемия или симптоматична дисфибриногенемия да се обсъжда прилагането на транексамова киселина* 15-20 mg/kg или 1 g fibrinogen четири пъти дневно

- при големи кръвоизливи или голяма хирургия при афибриногенемия, хипофибриногенемия или симптоматична дисфибриногенемия да се обсъди прилагането на концентрат на фибриноген 50-100 mg/kg и при нужда да се повтори в по-малки дози през интервал от 2 до 4 дни с цел да се поддържа активност на фибриноген >1.0 g/L
- в случаи на персонална или фамилна анамнеза за тежък кръвоизлив или при активност на фибриноген <0.1 g/L се препоръчва продължителна профилактика с концентрат на фибриноген в инициална доза 50-100 mg/kg веднъж седмично за поддържане на ниво на активност >0.5 g/L
- при жени с активност на фибриноген <0.5 g/L или с предхождащи неблагоприятни последствия при бременност се обсъжда профилактика през цялото време на бременността с концентрат на фибриноген в инициална доза 50-100 mg/kg два пъти седмично за поддържане на ниво на активност >1 g/L; да се помисли за прилагане на допълнително количество концентрат на фибриноген по време на раждане за поддържане на ниво на активност >1.5 g/L за поне 3 дни
- при бременни жени с тромботична дисфибриногенемия или с афибриногенемия/ хипофибриногенемия и други рискови фактори за венозна тромбоза да се обсъжда тромбопрофилактика с нискомолекулярен хепарин
- при невъзможност да бъде осигурен концентрат на фибриноген да се обсъди приложението на криопреципитат (1 Е/5-10 kg) или ПЗП (15-20 ml/kg).

5. Проследяване

- провежда се в специализирани центрове за лечение на хемофилия или хематологични клиники от интердисциплинарен екип с опит при диагностиката и лечението на коагулопатии и техните усложнения
- при липса на усложнения пациентите посещават центъра/ клиниката поне веднъж годишно

ВРОДЕН ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР II

Наследствено автозомно-рецесивно нарушение на кръвосъсирването, дължащо се на намалена активност на коагулационен FII (протромбин). Описани са два фенотипа – хипопротромбинемия (дефицит на FII тип I) и диспротромбинемия (дефицит на FII тип II). И двете заболявания се предават автозомно-рецесивно. Наследственият дефицит се дължи на мутации в F2 ген (11p11-q12), кодиращ синтезата на FII.

Клинична характеристика: Най-често клиничната картина се представя с кръвоизливи от кожно-лигавичен тип (епистаксис, менорагия, кръвотечения в устната кухина, мукозно кървене), но могат да се наблюдават кръвоизливи в меки тъкани, хемартрози, както и продължително кървене след екстракция на зъб, травма или оперативна интервенция. Тежките форми могат да бъдат представени с кървене от пъпния остатък или вътречерепен кръвоизлив.

1. Кратки общи и епидемиологични данни

- най-рядко срещаният дефицит в групата на коагулационните фактори с честота на хомозиготните форми 1 / 2 000 000
- двата пола са засегнати еднакво

2. Критерии за поставяне на диагноза

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

- основава се на удължено PT и aPTT и на ниска коагулационна активност на FII, измерена на базата на стойността на PT

3. Диференциална диагноза, когато е приложимо

4. Алгоритъм на лечение

4.1. Принципи на лечение

- терапевтични опции: концентрат на фактори на протромбиновия комплекс (PCC), ПЗП, антифибринолитици
- **Концентрати на фактори на протромбиновия комплекс:**

INN	ДОЗА
COAGULATION FACTOR II, VII, IX AND X IN COMBINATION	Изчислената доза се основава на емпиричната находка, че 1 IU коагулационен FVII, FIX, FII и FX от продукта повишават в плазмата съответно на FVII с 0.019 IU/mL, FIX с 0.019 IU/ml, на фактор FII с 0.02 IU/mL и на FX с 0.017 IU/mL. Единичната доза не трябва да надвишава 3000 IU.

- При леки кръвоизливи или малка хирургия се обсъжда прилагането на транексамова киселина* 15-20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно
- при тежък кръвоизлив или голяма хирургична интервенция се обсъжда прилагането на PCC 20-40 (FIX) IU/kg с последващо прилагане на PCC 10-20 (FIX) IU/kg след 48-часов интервал при нужда за поддържане активността на FII >0.2 IU/mL
- продължителна профилактика се обсъжда в случаите на персонална или фамилна анамнеза за тежки кръвоизливи или активност на FII <0.01 IU/mL чрез прилагане на PCC 20-40 IU/kg веднъж седмично за поддържане активността на FII >0.1 IU/mL
- при раждане на жена с активност на FII <0.2 IU/mL в третия триместър се обсъжда прилагане на PCC 20-40 IU/kg еднократно или преди цезарово сечение за постигане на активност на FII 0.2 – 0.4 IU/ml; може да се обсъжда по-нататъшно приложение на PCC 10-20 IU/kg на 48-ия час за поддържане активността на FII >0.2 IU/mL най-малко за 3 дни
- ПЗП 15-25 ml/kg е алтернатива при невъзможност да се осигури PCC

5. Проследяване – както при вроден дефицит на фибриноген

ВРОДЕН ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР V

Вроденият дефицит на фактор V е наследствено нарушение на кръвосъсирването поради намалени плазмени нива на FV и се характеризира с леки до тежки симптоми на кървене. Причинява се от мутации в F5 ген (1q24.2), отговорен за синтезата на FV.

Клинична характеристика: Обичайните клинични признаци включват епистаксис, синини, продължително кървене, лигавично кървене, менорагия, кървене в меки тъкани, както и хемартрози при тежките форми. Чест признак е продължителното кървене по време или след оперативна интервенция, раждане или травма. При тежките форми на заболяването има риск от вътречерепни, белодробни или стомашно-чревни кръвоизливи. Тежестта на кръвоизливите корелира с нивата на FV.

1. Кратки общи и епидемиологични данни

- разпространението на хомозиготните форми се изчислява на 1/1 000 000
- двата пола са засегнати еднакво

2. Критерии за поставяне на диагноза

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

- основава се на удължено PT и aPTT и на ниски нива на FV, измерени чрез анализ на PT
- може да има удължено време на кървене

3. Диференциална диагноза, когато е приложимо

4. Алгоритъм на лечение

4.1. Принципи на лечение

- терапевтични опции: ПЗП, антифибринолитици
- при леки кръвоизливи или малка хирургия се обсъжда прилагането на транексамова киселина 15-20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно
- при тежък кръвоизлив или голяма хирургична интервенция се обсъжда прилагането на ПЗП 15-25 ml/kg с последващо вливане на 10 ml/kg през 12-часов интервал при нужда за поддържане активността на FV >0.15 – 0.20 IU/mL
- краткотрайна или продължителна профилактика се обсъжда в случаите на персонална или фамилна анамнеза за тежки кръвоизливи или активност на FV <0.05 IU/mL чрез прилагане на ПЗП 20 ml/kg поне два пъти седмично за поддържане на клиничен отговор
- при раждане на жена с активност на FV <0.2 IU/mL се обсъжда прилагане на ПЗП 15-25 ml/kg еднократно или преди цезарово сечение за постигане на активност на FV 0.2 – 0.4 IU/mL. Може да се обсъжда по-нататъшно приложение на 10 ml/kg през 12-часови интервали за поддържане активността на FV >0.2 IU/mL най-малко за 3 дни.

5. Проследяване – както при вроден дефицит на фибриноген

ВРОДЕН ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР VII

Рядка, наследствена, хеморагична болест, причинена от намален, липсващ или дефектен синтез на коагулационен фактор VII.

Дефицитът на FVII се причинява от мутации в F7 ген (13q34), кодиращ синтезата на FVII.

Клинична характеристика: Клиничната изява е разнообразна, като няма корелация между тежестта на хеморагичния синдром и остатъчните нива на активност на FVII. Клиничната картина може да бъде много тежка, с ранна проява на интрацеребрални кръвоизливи или рецидивиращи хемартрози или да се представя с умерено кожно-мукозно кървене (епистаксис, менорагия) или кръвоизливи, провокирани от хирургични интервенции. Голяма част от индивидите са напълно асимптоматични въпреки наличието на много ниско ниво на FVII.

1. Кратки общи и епидемиологични данни

- „най-честото заболяване сред редките“ коагулопатии
- разпространението е около 1/500 000

2. Критерии за поставяне на диагноза

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

- основава се на удължено PT, нормални aPTT, TT и време на кървене и ниски нива на FVII
- в редки случаи може да има удължено и aPTT, което се дължи на специфичен генетичен дефект в молекулата на FVII
- имунологично изследване на плазмения антиген на FVII се провежда за отграничаване на количествен от качествен дефект

3. Диференциална диагноза, когато е приложимо

4. Алгоритъм на лечение

4.1. Принципи на лечение

- терапевтични опции: концентрат на FVII, антифибринолитици

INN	ДОЗА
EPTACOG ALFA (rFVIIa)	Възможно най-рано след започване на кръвоизлива по 15-30 μg/kg i.v. болус като инициална доза. Най-често след първото приложение са необходими допълнителни инжекции, обикновено минимум 3 дози през 4-6-часови интервали на същата доза до постигане на ефект. 20–40 μg/kg три пъти седмично за пациенти, провеждащи профилактика.

- пациентите с дефицит на FVII трябва да бъдат разглеждани като случаи с по-висок риск за кървене, ако активността на

FVII е <0.1 IU/ml, ако има друга коагулопатия или анамнеза за кръвоизливи

- при леки кръвоизливи или малка хирургия в случаите на по-висок риск и при всички случаи с нисък риск за кървене, имащи постоперативни кръвоизливи, се обсъжда прилагането на транексамова киселина* 15-20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно
- при тежки кръвоизливи или голяма хирургия в случаите на по-висок риск се обсъжда прилагането на rFVIIa 15-30 μg/kg с повтаряне на дозата, ако е необходимо, на всеки 4-6 часа, обикновено за минимум три дози
- продължителна профилактика се обсъжда в случаите на персонална или фамилна анамнеза за тежки кръвоизливи или активност на FVII <0.01 IU/mL чрез прилагане на rFVIIa 20-40 μg/kg три пъти седмично за поддържане на клиничен отговор
- краткотрайна профилактика се обсъжда при новородени без персонална или фамилна анамнеза за тежки кръвоизливи, но които имат активност на FVII <0.01 – 0.05 IU/mL до 6-12-месечна възраст
- при раждане на жена с активност на FVII <0.2 IU/mL в третия триместър, при която се налага цезарово сечение или която има анамнеза на кървене, се обсъжда прилагане на rFVIIa 15-30 μg/kg на всеки 4 – 6 часа най-малко за 3 дни; за всички други жени с дефицит на FVII се обсъжда прилагане на rFVIIa 15-30 μg/kg само в случаи на абнормно кървене
- При липса на rFVIIa алтернативно се прилага плазмен концентрат на FVII 10-40 IU/kg.

5. Проследяване – както при вроден дефицит на фибриноген

ВРОДЕН ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР X

Наследствено нарушение на кръвосъсирването, което се дължи на намален синтез и/или активност на фактор X. Причинява се от мутации в F10 ген (13q34), кодиращ производството на FX.

Клинична характеристика: Тежестта на кръвоизливите корелира с нивото на FX. В сравнение с останалите редки коагулопатии,

симптомите на кървене при тежките форми на дефицит на FX са най-демонстративни и наподобяват тези при дефицит на FVIII и FIX. Клинично се представят с продължително кървене след прерязване на пъпната връв, повтарящи се епистаксиси, мекотъканни кръвоизливи, менорагия, лесно кръвонасядане, хематурия, хемартрози и прекомерно кървене при травма или операция. Хетерозиготните пациенти най-често остават асимптомни.

1. Кратки общи и епидемиологични данни

- разпространението на хомозиготните форми се оценява на 1/500 000 – 1/1 000 000
- двата пола са засегнати еднакво

2. Критерии за поставяне на диагноза

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

- основава се на удължено PT и aPTT, положителен тест на Russell и намалени нива на FX
- имунологично изследване на плазмения антиген на FX се провежда за отграничаване на количествен от качествен дефект

3. Диференциална диагноза, когато е приложимо

4. Алгоритъм на лечение

4.1. Принципи на лечение

Терапевтични опции:

- концентрат на коагулационен ф-р X
- концентрат на фактори на протромбиновия комплекс
- ПЗП, антифибринолитици

4.1.1. Концентрат на коагулационен фактор X

INN	ДОЗА
Coagulation Factor X (CFX)	Да не се прилага повече от 60 IU/kg дневно за всяка възрастова група. При пациенти над 12 години очакваното пиково повишение на нивото на фактор X in vivo, изразено като IU/dl (или % от нормалното), може да се изчисли по следната формула: Доза (IU) = телесно тегло (kg) x желаното повишение на фактор X (IU/dl или % от нормалното) x 0,5 или Повишение на нивото на фактор X (IU/dl или % от нормалното) = [обща доза (IU)/телесно тегло (kg)] x 2 Контрол на епизоди на кървене; Възрастни и юноши на възраст 12 или повече години за лечение на епизоди на кървене: 25 IU/kg CFX трябва да се инжектират при първите прояви на кървене или непосредствено преди очакваното начало на менструално кървене. Повтаряйте през интервали от 24 часа, докато кървенето спре. Всяко отделно кървене трябва да бъде преценено според неговата тежест. За вторична профилактика на повторно кървене или краткосрочна профилактика преди очаквана физическа активност или посещение при зъболекар: трябва да се инжектират 25 IU/kg Coagadex* и да се повтаря според необходимостта. Рутинна профилактика на епизоди на кървене. Поради различията при отделните пациенти и между пациентите препоръчително е на интервали да се наблюдават най-ниските нива на фактор X в кръвта, особено през първите седмици от терапията или след промяна на дозата. Дозовата схема трябва да бъде коригирана спрямо клиничния отговор и най-ниските нива на фактор X от най-малко 5 IU/dl. Има ограничени данни за употребата на Coagadex през дълги периоди на профилактика при възрастни.

4.1.2. Концентрати на фактори на протромбиновия комплекс

INN	ДОЗА
COAGULATION FACTOR II, VII, IX AND X IN COMBINATION	Изчислената доза се основава на емпиричната находка, че 1 IU коагулационен FVII, FIX, FII и FX от продукта повишават в плазмата съответно на FVII с 0.019 IU/mL, на FIX с 0.019 IU/ml, на FII с 0.02 IU/mL и на FX с 0.017 IU/mL. Единичната доза не трябва да надвишава 3 000 IU.

При леки кръвоизливи или малка хирургия се обсъжда прилагането на транексамова киселина* 15-20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно

- при тежки кръвоизливи или голяма хирургия се обсъжда прилагането на PCC 20-30 (FIX) IU/kg с повтаряне след 24-часов интервал на доза 10-20 (FIX) IU/kg, ако е необходимо, с цел поддържане активност на FX >0.2 IU/ml.

- при липса на PCC алтернативно се прилага ПЗП 15-25 ml/kg; (понастоящем няма достатъчно доказателства за наличие на концентрат на FX)
- продължителна профилактика се обсъжда в случаите на персонална или фамилна анамнеза за тежки кръвоизливи или активност на FX <0.02 IU/mL чрез прилагане на PCC 20-30 IU/kg два или три пъти седмично за поддържане активност на FX >0.1 IU/mL и >0.2 IU/mL при деца
- при раждане на жена с активност на FX <0.3 IU/mL в третия триместър, при която се налага цезарово сечение или която има анамнеза на кървене, се обсъжда прилагане на PCC 20-40 IU/kg за постигане активност на FX >0.4 IU/ml; след това се препоръчва прилагане на PCC 10-20 IU/kg веднъж дневно най-малко за три дни.

5. Проследяване – както при вроден дефицит на фибриноген

ВРОДЕН ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР XI

Наследствено нарушение на кръвосъсирването, което се дължи на намален синтез и/или активност на фактор XI. Причинява се от мутации в F11 ген (4q35.2), кодиращ производството на FXI.

Клинична характеристика: Тежестта на кръвоизливите корелира с нивото на FXI. Кръвоизливите обикновено са умерени и се появяват след травма или операции (по-специално отоларингологични и урогенитални). Спонтанното кървене е рядко, но при жени могат да се наблюдават менорагии. След хирургични интервенции при недиагностицирани и нелекувани пациенти може да се образуват значителни хематоми.

1. Кратки общи и епидемиологични данни

- разпространението на хомозиготните форми се оценява на 1/1 000 000
- среща се по-често в еврейското население (честотата на частичен дефицит на FXI сред евреите Ashkenazy е 8%)
- двата пола са засегнати еднакво

2. Критерии за поставяне на диагноза

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

- основава се на удължено аРТТ, нормални РТ и ТТ, и намалени нива на FXI
- в зависимост от нивата на FXI дефицитът се разделя на тежък и частичен, съответно със стойности <20 IU/dL и между 20 и 60 IU/dL.

3. Диференциална диагноза, когато е приложимо

4. Алгоритъм на лечение

4.1. Принципи на лечение

- пациентите с дефицит на FXI трябва да бъдат разглеждани като случаи с по-висок риск за кървене, ако активността на FXI е <0.1 IU/ml, ако има друга коагулопатия, персонална анамнеза за кървене или ако хирургичната интервенция включва дентална екстракция или въвличане на орофарингеална или генитоуринарна мукоза
- пациентите с дефицит на FXI <0.1 IU/mL трябва да бъдат скринирани за инхибитори срещу FXI преди хирургична интервенция или раждане, ако те са имали предхождаща терапия с FXI
- при леки кръвоизливи или малка хирургия в случаите с по-висок риск за кървене и за всички кръвоизливи или хирургични интервенции в случаите на кървене с нисък риск се обсъжда прилагането на транексамова киселина* 15-20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно за 5-7 дни
- при тежки кръвоизливи или голяма хирургия в случаите с по-висок риск за кървене се обсъжда инициална доза на концентрат на FXI 10-15 IU/kg без добавяне на транексамова киселина*; алтернатива на приложението на FXI е комбинацията от ПЗП 15-25 ml/kg и транексамова киселина* 15-20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно
- при раждане на жени с активност на FXI <0.15 IU/mL в третия триместър, при които започва раждане или предстои цезарово сечение, се обсъжда прилагане на концентрат на FXI 10-15 IU/kg или ПЗП 15-25 IU/kg и транексамова киселина* 15-20 mg/kg
- при раждане на жени с активност на FXI 0.15 – 0.7 IU/mL в третия триместър и анамнеза на кървене или без предхожда-

щи хемостатични нарушения се обсъжда прилагане на транексамова киселина* 15-20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно най-малко за 3 дни
- при раждане на жени с активност на FXI 0.15 – 0.7 IU/mL в третия триместър и без кървене, въпреки наличието на хемостатични нарушения, ако настъпи абнормно кървене, се обсъжда прилагане само на концентрат на FXI или на антифибринолитици.

5. Проследяване – както при вроден дефицит на фибриноген

ВРОДЕН ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР XII

Рядко наследствено нарушение на кръвосъсирването, което се предава автозомно-рецесивно или автозомно-доминантно. Хомозиготните индивиди обикновено имат неоткриваеми нива на активност на фактор XII (FXII), докато при хетерозиготите нивата са между 20% и 60% от нормата.

Клинична характеристика: При засегнатите индивиди не се наблюдават тежки кръвоизливи, дори след хирургични интервенции или травма. Има съобщения за асоциация на дефицит на FXII и спонтанни аборти, преждевременно раждане, артериални и венозни тромбози, но не е установена дефинитивна връзка.

1. Кратки общи и епидемиологични данни
- няма точни данни за честота и разпространение

2. Критерии за поставяне на диагноза

2.1. Критерии за диагноза. Диагнозата се поставя на базата на:
- тежкият дефицит на FXII се характеризира с маркантно удължено aPTT (>100 sec) с нормално PT, TT и време на кървене при пациенти без персонална или фамилна анамнеза за абнормно кървене
- за поставяне на дефинитивна диагноза се изисква провеждането на специфичен анализ на FXII.

3. Диференциална диагноза, когато е приложимо

4. Алгоритъм на лечение

4.1. Принципи на лечение
- При дефицит на FXII лечение не се налага.

5. Проследяване – както при вроден дефицит на фибриноген

ВРОДЕН ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР XIII

Наследствено нарушение на кръвосъсирването, което се характеризира с намалени нива и активност на фактор XIII. Вроденият дефицит на FXIII обикновено се причинява от мутации в F13A1 ген (6p24.2-P25), кодиращ каталитичната субединица А, но са открити мутации и в F13B ген (1q31-q32.1), кодиращ субединица В. Предаването е автозомно-рецесивно като пациентите с тежка клинична изява имат хомозиготни или компаунд хетерозиготни мутации.

Клинична характеристика: Клинично се представя с хеморагична диатеза и често се асоциира със спонтанни аборти и дефектно зарастване на рани. Вроденият дефицит на FXIII може да се прояви във всяка възраст, като диагнозата често се поставя в ранното детство. Обичайни прояви са кървене след прерязване на пъпната връв, вътречерепен кръвоизлив, мекотъканно кървене, лесна поява на синини, хемартрози и повтарящи се спонтанни аборти. В повечето случаи кръвоизливите настъпват късно (12-36 часа) след травма или операция.

1. Кратки общи и епидемиологични данни

- един от най-рядко срещания дефицит в групата на коагулационните фактори с честота на хомозиготните форми 1/2 000 000
- двата пола са засегнати еднакво

2. Критерии за поставяне на диагноза

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

- количествен анализ за измерване на активността и антигена на FXIII
- може да се използва тестът за разтворимост на кръвен съсирек (тромбът е стабилен в продължение на повече от 24 часа при дефицит на FXIII)
- холмарка на дефицита на FXIII са нормалните стойности на рутинно прилаганите коагулационни тестове (aPTT, PT, TT, фибриноген, време на кървене и тромбоцитен брой) при пациент със склонност за абнормно кървене.

Диагностични препоръки на International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH):

- първоначален скрининг, използвайки количествен функционален анализ за активност на FXIII
- при позитивиране на скриниращия тест се продължава с измерване на плазмения антиген на FXIII-A2B2
  - ако FXIII-A2B2 антиген е намален: измерва се FXIII-A и FXIII-B антиген
  - ако FXIII-A2B2 антиген е нормален: предполага се дефицит на FXIII-A тип II или се отхвърлят неутрализиращи антитела срещу FXIII-A, използвайки техниките на смесване
- допълнителни изследвания: оценка на фибринообразуването и молекулярно-генетични тестове.

3. Диференциална диагноза, когато е приложимо

4. Алгоритъм на лечение

4.1. Принципи на лечение – дефицитът на ф-р XIII е индициран за профилактично заместване поради висок риск от животозастрашаващи интракраниални хеморагии.

Терапевтични опции: концентрат на FXIII, ПЗП, криопреципитат, антифибринолитици

- концентрати на FXIII

INN	ДОЗА
CATRIDECACOG (rFXIII)	Препоръчителната доза е 35 IU/kg веднъж месечно (на всеки 28 дни ± 2 дни), приложен като интравенозна болус инжекция. Въз основа на действителната концентрация на *catridecacog* обемът (в ml) за инжектиране при пациенти с тегло поне 24 kg може да бъде изчислен по следната формула: обем на дозата в ml = 0.042 x теглото на индивида (kg). Лекарят може да сметне за необходимо коригиране на дозата в някои ситуации, при които с препоръчителната доза от 35 IU/kg/ месечно не се постига достатъчно предотвратяване на кървенето. Това коригиране на дозата трябва да бъде базирано на нивата на активност на FXIII.
HUMAN COAGULATION FACTOR XIII	Препоръчителната доза е 40 IU/kg веднъж месечно (на всеки 28 дни ± 2 дни), приложен като интравенозна болус инжекция, ненадвишаваща 4 ml/min.

- препоръчва се дългосрочна профилактика с концентрат на FXIII във всички случаи на дефицит на FXIII с персонална или фамилна анамнеза за кървене и при тези с активност на плазмен FXIII <0.1 IU/ml; профилактиката трябва да започне с концентрат на FXIII 20-40 IU/kg на всеки 28 дни, адаптирана да поддържа активност на FXIII 0.1-0.2 IU/ml
- при пациенти с дефицит на FXIII-A, които не са получавали плазмени продукти, да се обсъди и предпочете провеждането на профилактика с rFXIII
- при леки кръвоизливи или малка хирургия да се обсъжда прилагането на транексамова киселина* 15-20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно
- при големи кръвоизливи или голяма операция да се обсъди прилагането на допълнителни количества концентрат на FXIII 10-40 IU/kg в зависимост от интервала след последното профилактично приложение и тежестта на кръвоизлива
- препоръчва се жените на профилактика с концентрат на FXIII да се наблюдават внимателно през време на бременност и профилактиката да се увеличи с честота на всеки 14-21 дни за поддържане активност на FXIII >0.2 IU/ml; при раждане да се помисли за допълнителни количества концентрат на FXIII 10-40 IU/kg при започващо раждане или преди цезарово сечение в зависимост от интервала след последното профилактично приложение
- в случай на спешност и при липса на концентрат на FXIII може да се използват ПЗП (15-20 ml/kg) и криопреципитат (1 Е/10kg)

5. Проследяване – както при вроден дефицит на фибриноген

КОМБИНИРАН ДЕФИЦИТ НА ФАКТОР V И ФАКТОР VIII

Комбинираният дефицит на фактор V и фактор VIII е автозомно рецесивно нарушение на коагулацията, което се характеризира с намалена активност на FV и FVIII. Дължи се на мутации в гените LMAN1 (18q21.3-q22) и MCFD2 (2p21-p16.3), които кодират синтезата съответно на протеин LMAN1(lectin mannose-binding protein 1)

и протеин MCFD2 (multiple coagulation factor deficiency protein 2), отговорни за вътреклетъчния транспорт на FV и FVIII.

Клинична характеристика: Комбинираният дефицит на FV и FVIII обикновено се проявява като леко или средно по тежест нарушение на кръвосъсирването, асоциирано с кожно-лигавични и посттравматични/хирургични кръвоизливи и менструално кървене. Спонтанни мускулни хематоми и хемартрози се срещат рядко. Необичайни са интракраниалните и гастроинтестинални кръвоизливи, както и кървенето след прерязване на пъпната връв.

1. Кратки общи и епидемиологични данни

- изключително рядко срещан дефицит с честота 1/2 000 000
- по-често (1/1 000 000) в страните от Средиземноморския район и при евреи от Средния изток

2. Критерии за поставяне на диагноза

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

- основава се на удължено PT и aPTT и на ниска активност на FV и FVIII (обикновено между 0.05 и 0.2 IU/ml)

3. Диференциална диагноза, когато е приложимо

4. Алгоритъм на лечение

4.1. Принципи на лечение

- заместителна терапия обикновено се изисква само при наличие на посттравматични или хирургични кръвоизливи
- терапевтичните опции включват: ПЗП, концентрат на FVIII, антифибринолитици и DDAVP*
- при леки кръвоизливи или малка хирургия да се обсъди прилагане само на транексамова киселина* 15-20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно
- при големи кръвоизливи или голяма операция да се обсъди прилагане на ПЗП 15-25 ml/kg с допълнително приложение на концентрат на FVIII 20-40 IU/kg или DDAVP* 0.3 μg/kg; да се продължи лечението през 12-часови интервали с цел поддържане на активността на FV >0.15 IU/mL и на FVIII >0.5 IU/mL
- при бременни жени с активност на FV <0.2 IU/mL в третия триместър, да се обсъди преди раждане прилагане на ПЗП

15-25 ml/kg за постигане на активност на FV между 0.2 и 0.4 IU/ml; да се обсъди допълнително приложение на ПЗП 10 ml/kg на всеки 12 часа в продължение най-малко на 3 дни за поддържане на активността на FV >0.2 IU/ml; ако в третия триместър активността на FVIII е <0.5 IU/ml, да се обсъди допълнително приложение на концентрат на rFVIII

5. Проследяване – както при вроден дефицит на фибриноген

ДЕФИЦИТ НА ВИТАМИН К-ЗАВИСИМИ ФАКТОРИ

Дефицитът на витамин К-зависимите фактори (ДВКЗФ) е автозомно-рецесивно нарушение на коагулацията, което включва коагулационните фактори II, VII, IX и X, естествените антикоагуланти C, S и Z и зависимите от витамин К костни протеини. Този комбиниран дефицит е резултат от дефектно карбоксилиране на витамин К-зависимите фактори поради мутации в гените (GGCX (2p12) и VKORC1 (16p11.2), отговорни за кодирането на един от двата ензима, участващи в този процес: γ-глутамил карбоксилаза (GGCX) и витамин К епоксид редуктаза (VKORC1).

Клинична характеристика: Дефицитът на ВКЗФ се проявява най-често в неонаталния период с интракраниални кръвоизливи или кървене от пъпната връв, или в детска възраст с хемартрози, мекотъканни хематоми и лигавично кървене, вкл. от стомашно-чревния тракт. Рядко диагнозата се поставя при възрастни или на базата на случайни лабораторни изследвания. Не съществува тясна корелация между клиничния фенотип и остатъчната активност на FII, FVII, FIX и FX. При някои пациенти могат да се наблюдават скелетни аномалии със загуба на слуха, причинени от дефектна гамакарбоксилация на протеини от костната матрица.

1. Кратки общи и епидемиологични данни

- изключително рядко срещан дефицит с честота 1 / 2 000 000
- описани под 50 фамилии в световен мащаб

2. Критерии за поставяне на диагноза

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

- трябва да бъде обсъждана само след отхвърляне на други по-чести причини за комбиниран витамин К дефицит,

напр. чернодробни или възпалителни чревни заболявания и свръхдозиране с антагонисти на витамин К

- основава се на удължено PT и aPTT и на ниска активност на FII, FVII, FIX и FX (обикновено между 0.2 и 0.6 IU/ml)
- строго се препоръчва генотипизиране на комплекса VKOR и GGCX

3. Диференциална диагноза, когато е приложимо

4. Алгоритъм на лечение

4.1. Принципи на лечение

- терапевтичните опции включват: ПЗП, PCC и антифибринолитици
- при диагностициране на ДВКЗФ трябва да се започне дългосрочна профилактика с перорален витамин К1 (phytomenadione) 5-20 mg/ден; при липса на добър отговор може да се обсъди парентерално приложение на витамин К1 5-20 mg/седмично
- при леки кръвоизливи или малка хирургия да се обсъди прилагане само на транексамова киселина* 15-20 mg/kg или 1 g четири пъти дневно
- при големи кръвоизливи или голяма операция да се обсъди прилагане на PCC 20-30 (FIX) IU/kg с витамин с К1 5-20 mg; при липса на PCC алтернативно да се приложи ПЗП 25 ml/kg
- при бременни жени, при които в третия триместър се установява <20 IU/mL активност на който и да е от витамин К-зависимите фактори, да се обсъди прилагане на PCC 20-30 (FIX) IU/kg еднократно в началото на естествено раждане или най-малко 3 последователни дни преди провеждане на цезарово сечение.

5. Проследяване – както при вроден дефицит на фибриноген

ТРОМБАСТЕНИЯ НА GLANZMANN

Тромбастенията на Гланцман (ТГ) е рядко автозомно-рецесивно заболяване, което се характеризира с количествен или функционален дефицит на тромбоцитния рецептор интегрин гликопротеин IIb/IIIa (GPIIb/IIIa, известен също като интегрин αIIbβ3), който

медиира агрегацията на активираните тромбоцити чрез свързване на адхезивни протеини, фибриноген, фактор на Willebrand (FVW) и фибронектин. Гените, които кодират GPIIb (известен също като αIIb) и GPIIIa (известен също като β3), се наричат съответно ITGA2B и ITGB3 и са разположени в сегмент 260-KB, лента q21-23 на хромозома 17. Във всеки един от гените са открити повече от 100 мутации.

Клинична характеристика: Обичайно клиничната картина на заболяването се представя с пурпура, епистаксис, кървене от венците и менорагия. Епистаксисът е най-честата причина за сериозно кървене и се среща предимно в детската възраст. По-редките прояви на кървене са стомашно-чревните кръвоизливи, хематурия, хемартрози и висцерални хеморагии. С изключение на рисковете от сериозно кървене при менорагия и по време на бременност, тежестта на кървенето намалява с възрастта.

1. Кратки общи и епидемиологични данни

- обичайната честота се определя като 1 / 1 000 000, но е много по-висока в родствени популации, където смесените бракове са чести

2. Критерии за поставяне на диагноза

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

- комбинацията от кожно-лигавично кървене, нормални по брой и морфология тромбоцити и липсваща или намалена тромбоцитна агрегация е показателна за ТГ
- когато е възможно, се провежда тромбоцитна флоуцитометрия и диагнозата се потвърждава от генетичен анализ

Типични лабораторни резултати при ТГ

Вид изследвания	Тест	Резултат	Обсъждане
Рутинни	PT	нормално	Диагнозата може да бъде подложена под съмнение поради нормалните резултати на рутинните скринират тестове
	aPTT	нормално	
	TT	нормално	
	фибриноген	нормален	
	PLT	нормален	

Специализирани	тромбоцитна агрегация	липсва или силно намалена с изключение с ристоцетин	Липсваща или силно намалена тромбоцитна агрегация с ADP, тромбин, колаген или епинефрин; нормална с ристоцетин
	тромбоцитна флоуцитометрия за GPIIb-IIIa	<5% (тип 1) 5-20% (тип 2) >20% (варианти)	Флоуцитометрия се прилага за окончателна диагноза, но се извършва само в специализирани центрове с необходимото оборудване и опит

Допълнителни лабораторни резултати при подозрение за ТГ

Тест	Резултати
PFA-100 тест	липсва
Ретракция на съсирека	липсва / частична
Молекулярна биология на ITGA2B и ITGB3	наличие на мутации

3. Диференциална диагноза, когато е приложимо

4. Алгоритъм на лечение

4.1. Принципи на лечение

- лечение на епизодите на кървене
- предотвратяване на кръвоизливи по време на хирургични интервенции или инвазивни процедури

4.2. Консервативно лечение и локални мерки

- прилагат се при леки и средни по тежест кръвоизливи и включват:
  - притискане и/или тампонада с желатинова гъба при епистаксис
  - местни хемостатици като фибриново лепило и тромбин
- антифибринолитици (транексамова киселина*, DDAVP*)

4.3. Трансфузия на тромбоцити

- стандарт за лечение на тежко кървене и за предотвратяване на кръвоизливи при инвазивни/хирургически и зъболекарски процедури
- прилагат се в случаите, когато кървенето не се повлиява от локалните мерки и/или антифибринолитични лекарства
- стандарт за лечение на кръвоизливи при ТГ, въпреки риска от алоимунизация, вкл. от развитие на анти-GPIIb/IIIa и анти-HLA антитела, както и имунен и трансмисивен риск

4.4. Рекомбинантен активиран фактор VII (rFVIIa)

- лечение на кръвоизливи и за превенция на кръвоизливи при подлежащи на хирургични интервенции или инвазивни процедури при следните групи пациенти:
  - при пациенти с вродена хемофилия с инхибитори срещу факторите на кръвосъсирване VIII или IX >5 BU
  - при пациенти с вродена хемофилия, при които се очаква анамнестичен отговор с висок инхибиторен титър към прилагане на фактор VIII или фактор IX
  - при пациенти с придобита хемофилия
  - при пациенти с вроден дефицит на FVII
  - при пациенти с тромбастения на Glanzmann с минало или настоящо неповлияване от тромбоцитни трансфузии или ако в момента не е налична тромбоцитна маса.

INN	ДОЗА
EPTACOG ALFA* (rFVIIa)	90 μg/kg i.v. болус през 2-3-часови интервали

5. Проследяване – както при вроден дефицит на фибриноген

ВРОДЕН ДЕФИЦИТ НА АНТИТРОМБИН III

Определение

Вроденият дефицит на антитромбин III (AT III) е рядко генетично заболяване, което се характеризира с намалена антитромбинова активност в плазмата, водеща до нарушена инактивация на тромбин и активираните коагулационни фактори IX и X (FIXa и FXa). Предава се по автозомно-доминантен път, като болният унаследява едно копие от SERPINC1 (наричан също AT3) гена от хромозома 1q25.1, който кодира антитромбин III. Вроденият дефицит на AT III се разделя на Тип 1, който се характеризира с намален синтез, и Тип 2 – с намалена функционална активност. Пациентите имат повишен риск от венозен тромбоемболизъм, който засяга най-често дълбоките вени на крайниците и белия дроб и по-рядко мозъчните вени и синуси, мезентериални, портални, чернодробни, бъбречни и/или ретинални вени.

Клинична характеристика

Хомозиготните състояния се срещат много рядко и са несъвместими с живота. При около 40% от хетерозиготните пациенти тромбоемболичните усложнения се изявяват преди 40-годишна възраст, вкл. в неонаталния период и ранното детство. В 50% са свързани с бременност, раждане, употреба на перорални противозачатъчни средства, хирургични усложнения, травми и чернодробни заболявания. Носителите на генетичния дефект имат 30-40 пъти по-висок риск за развитие на тромботични усложнения. Нива на AT III под 25-30% могат да бъдат причина за фатална тромбоза.

1. Кратки общи и епидемиологични данни

от 1:2 000 до 1:5 000

2. Критерии за поставяне на диагноза:

- Анамнестични и физикални данни
- Фамилна анамнеза
- Лабораторни изследвания:
  - антитромбин III: функционално изследване за активност на антитромбин III; имунологичен тест за определяне на антитромбин III като антиген (при доказване на ниска активност)
  - протромбиново време (PT), активирано парциално тромбопластиново време (aPTT), протеин C (антиген и активност), протеин S (общ и свободен), фактор V Leiden, антикардиолипинови антитела
- Образни изследвания
  - ехоКГ
  - доплер ултрасонография

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

- ниска активност на антитромбин III (референтни стойности 80 – 100%)

3. Диференциална диагноза:

при всички случаи на повишена съсирваемост (тромбофилия)

4. Алгоритъм на лечение

4.1. Принципи на лечение:

Терапевтични опции: Antithrombin III, нискомолекулни хепарини, индиректни антикоагуланти

- Antithrombin III
  - дозата трябва да бъде индивидуална за всеки пациент, вземайки под внимание плазменото ниво на антитромбин III, фамилната анамнеза за тромбоемболични инциденти, клиничния рисков фактор и тежестта на клиничното състояние

INN	ДОЗА
ANTITHROMBIN III	Необходимият брой единици = телесна маса (kg) x желаното повишаване на фактора – реална активност (%) x 0.5. При вроден дефицит на антитромбин III не трябва да надвишава 30-50 IU/kg.

  - обикновено началната дозировка е около 30-50 IU/kg, като по време на лечението трябва да се постигне ниво над 75%, а при хирургически интервенции, политравми и раждане – над 100%
  - приложението на Antithrombin III може да бъде с лечебна и профилактична цел: (1) нормализиране на нивото на AT III при възникване на остро тромботично състояние, раждане, предстоящи оперативни интервенции (особено с чернодробна или полиорганна дисфункция); (2) профилактика при пациенти с висок риск, който се определя от клиничната картина и доказания тип на дефицит AT III
- препоръчително е успоредно приложение на нискомолекулни хепарини или индиректни антикоагуланти

5. Проследяване – както при вроден дефицит на фибриноген

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 лекарствени продукти. 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)

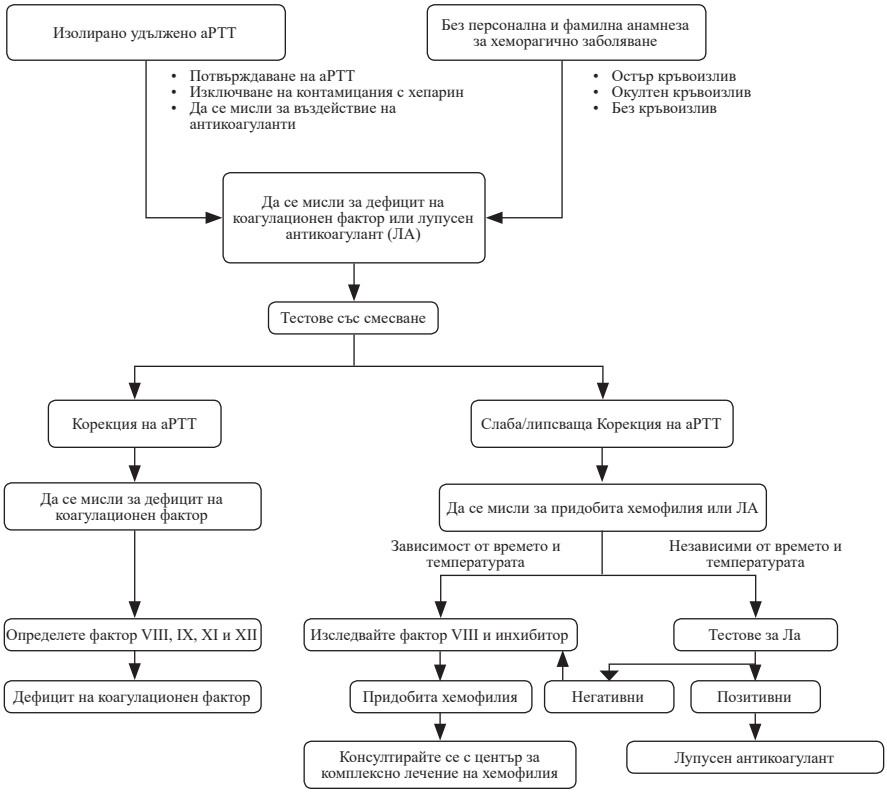
- кръвна група: ABO, Rh, Kell, анти-еритроцитни антитела
- серологични изследвания за трансмисивно предавани инфекции: антитела срещу HCV, HIV и HbsAg

- биохимични изследвания: ASAT, ALAT, AP, GGT, LDH, билирубин, общ белтък, албумин, ANA-immunoblot, туморни маркери

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 пациентът 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 повече 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.нар. 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 2-3 часа и за aPCC* 50-100 U/kg на всеки 6-12 часа с максимална доза 200 U/kg
  - продължителността на лечението следва да бъде до постигане на хемостаза и контрол на кървене, като следва 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 случаи на тежко кървене или ако терапията от първа линия с байпас лекарствени продукти е неуспешна
  - DDAVP*:
    - Някои пациенти с нисък титър на инхибиторни анти-

тела (<2 BU) и изходно ниво на FVIII* >5 IU/dL могат да бъдат лекувани с инфузия на DDAVP*: клиничният отговор обаче е непредсказуем и хемостатичната ефикасност не е толкова добра, колкото се наблюдава при байпас агентите; DDAVP* може да бъде полезен за лечение на леки кръвоизливи, но се изисква внимателно лабораторно и клинично наблюдение на терапевтичния 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 хемостазният ефект от лечението или терапевтичното ниво. Хемостазният ефект може да се прецени с изследване на Hb и хематокрита или чрез други клинични оценки като тенденцията към кървене, размера 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:

Инхибитори към	Първа линия	Втора линия	Други опции	Лечение с по-малка вероятност да бъде ефикасно
Фактор VIII*	rFVIIa* или aPCC	Алтернативен байпас агент	FVIII* и имуноадсорбция	FVIII* или DDAVP*
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 продукта: rFVIIa*90 μg/kg на всеки 2-3 часа или aPCC* 50-100 U/kg на 8-12 часа, максимум 200 U/kg за 24 часа.
- 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 (алтернираща подход) в рамките на 24 часа: 1-3 дози rFVIIa* (90 μg/kg), след което aPCC* (50-75 U/kg) на все-

ки 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
- 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 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-ия 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: 100 mg/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 заболявания; 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 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-ия 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 или ДИК) е вторичен синдром при хетерогенна група заболявания с комплексно разстройство на кръвосъсирването с фазово протичане, стартиращо с прогресиращ процес на повсеместно микротромбозиране и блокаж на микроциркулацията, последвано от изчерпване на коагулационните плазмени фактори, с изява на разностепенна хеморагична диатеза и тежки функционални нарушения във всички органи и системи. Няма точна информация за реалната честота на ДИК; 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 ДИК:

- 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
- 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 несъвмести-

мост, имунна хемолитична анемия, анафилактична реакция, отхвърляне на трансплантата
- Чернодробни заболявания: обструктивна жълтеница, остро чернодробно увреждане, цироза, чернодробна трансплантация
- Други: вроден дефицит на коагулационни инхибитори, лекарствени продукти – 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 динамика
- D-димери
- фибрин деградационни продукти (ФДП)
- PT
- aPTT
- TT
- AT III

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

- протеин С
- FV
- FVIII
- тромбин-антитромбин III комплекс
- тромбинов протеин прекурсор
- протеин S
- плазмин
- плазмин-антиплазмин
- фибринопептид А (ФП-А)
- VWF
- PAI-I
- тромбоцитен фактор IV
- фрагмент 1 + 2 на протромбина
- ADAMTS13
- тромбеластограма
- хемолитична констелация
- нива на свободен Hb 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 ДИК
- ДИК е прогресиращ процес и е необходимо проследяване в динамика на клиничното състояние на пациента и на комплекса от лабораторни показатели
- ДИК се приема при позитивиране на основните показатели разтворими фибрин-мономерни комплекси (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 ДИК синдром основните и второстепенните коагулационни тестове са раздвижени еднопосочно към хипокоагулация, а при хроничен – те са нормални, скъсени или удължени

3.3.1. Диагноза на основното заболяване

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

3.3.3. Диагноза на фазата на консумативна коагулопатия

Лабораторен тест	Фаза на хиперкоагулация
PLT	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-A	повишен
ФП-B	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 ДИК (1)

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

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

Изследвани основни коагулационни тестове (PT, PLT, фибриноген, свързаните с фибрин маркери). Оценяване на резултатите от тестовете:

- PLT
  - >100 x 10^9/L = 0
  - <100 x 10^9/L = 1
  - <50 x 10^9/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 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
PLT (cells/μL)	
<80 000 или понижение с >50% за 24 часа ≥80 000 и <120 000 или понижение с >30% за 24 часа ≥120 000	3 1 0
PT (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 съвремието
- най-важно е овладяване на основния процес, предизвикал ДИК
- 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, АТ III, последвано от субституиращи вливания
- поддържане на добра органна перфузия
- предотвратяване на вторични усложнения

5.2. Поведение при остра форма на ДИК

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 ДИК и наличие на хеморагична диатеза, като се коригират само дефицитните хемостазни компоненти

- ПЗП – съдържа факторите на съсирване и естествените антикоагуланти протеин С и АТ III
  - препоръчителна доза за възрастни: 30-50 ml/kg/дневно; 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/дневно, инфузия 10-15 ml/kg/час
- тромбоцитен концентрат
  - при некървящи пациенти с PLT <10-20 × 10^9/L (в ранния следоперативен период или при планирани инвазивни процедури)
  - при кървящи пациенти с PLT <50 × 10^9/L

Внимание! Циркулиращите тромбоцити при остър ДИК са със значителни тромбоцитни дисфункции, поради което вливането на тромбоцитни концентрати е в по-високи дози, за да се поддържа минимално хемостазно ниво около 100 x 10^9/L

Препоръчителни дози:

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

- 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/kg 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 ДИК; противопоказан при мозъчни травми, множествени травми, мастни емболии;
  - стандартна доза при възрастни: 2500 U начална доза с последващи 15-20 U/kg в постоянна венозна инфузия или 70-140 U/kg на 4 часа i.v.
  - при свръхостър ДИК: 5000-10 000 U болус + кръвни продукти или 100 U/kg на 6 часа 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
- AT III* концентрат – при ДИК, 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 часа. При необходимост се продължава, като се цели нивото на AT III да бъде около 80% от нормата
  - доза AT III (IU) = желаното ниво на ATIII в % x kg/2 (нормално ниво на активност 80-120%, минимално ниво – 70%)
  - приложението на 1 UI/kg 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 ДИК с активирана фибринолиза – остра промиелоцитна левкемия и други форми на рак

- при неефективна терапия на ДИК с повишени нива на плазмин

5.3. Поведение при хронична форма на ДИК

- лечение на основното заболяване
- активно наблюдение
- динамика на лабораторните тестове – PLT, 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 НЕОПЛАЗИИ

ХРОНИЧНА МИЕЛОГЕННА 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 молекулярно-генетична аномалия BCR-ABL1, получена в резултат от реципрочна транслокация между 9-ата и 22-рата хромозома – 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-ата и 6-ата декада. Наблюдава се леко превалиране на мъжкия пол. Болестността се увеличава поради съвременното лечение и удължената преживяемост на пациентите.

2. Класификация

Класифицира се в категорията на Миелопролиферативни неоплазии съгласно критериите на WHO 5.0 ревизия 2022 / ICC-2022

Фази на заболяването

- Хронична фаза
- Фаза на обостряне (отпада съгласно WHO 5.0 ревизия 2022)
- 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
- Костномозъчно 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-ABL1 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 ТХСК
- Изследване на мутация ABL1 T315I

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

- Наличие на t(9;22) – Ph хромозома при изследване на костномозъчен аспират, съчетана със специфични за заболяването промени в периферната кръвна картина (олевяване)
- Доказване наличието на BCR-ABL1 фузионен ген, получен в резултат от реципрочна транслокация между 9-ата и 22-рата хромозома, който в зависимост от мястото на счупване в BCR гена води до производството на следните фузионни протеини: p210, кодиран от M-BCR-ABL1 (най-често); p190, кодиран от m-BCR-ABL1 и p230, кодиран от μ-BCR-ABL1 (по-рядко), като основна роля в патогенезата на ХМЛ има p210
- Диагнозата може да се приеме при липса на типична Ph (+) хромозома при стандартно изпълнената цитогенетика, когато чрез полимеразно-верижна реакция (PCR) или FISH анализ се установи BCR-ABL1 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) съгласно ICC-2022 [Arber DA, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228.]

Хематологични/цитогенетични критерии
• 10–19% бласти* в периферната кръв или в костния мозък • ≥20% базофили в периферната кръв • Наличие на допълнителни клонални цитогенетични аберации в клетките, носещи Ph (+) хромозомата при поставяне на диагнозата (втора Ph (+), тризомия 8, изохромозома 17q, тризомия 19, комплексен кариотип или аномалии в 3q26.2)

**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, флоуцитометрични и генетични изследвания.*

3.3.3. Критерии за диагноза на ХМЛ във фаза на <u>бластна трансформация</u> съгласно ICC-2022 и WHO 5.0 ревизия 2022

Хематологични/цитогенетични критерии
• ≥20% бласти в периферната кръв или в костния мозък • Миелоиден сарком (екстрамедуларна бластна пролиферация) • Наличието на морфологично отграничими лимфобласти (>5%) налага обсъждането на лимфобластна криза (необходим е имунофенотипен анализ за потвърждаване на лимфоидната линия)

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)

3.4. 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 ≥1 500 + (0.0584 x миелобластите) + 0.20399 при базофили >3% + (0.0413 x еозинофили)	Нисък ≤780 Среден 781 – 1480 Висок >1480
EUTOS, 2011* http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/index_eng.html	4 x размер на слезката под долна ребрена дъга + 7 x 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 миеломоноцитна левкемия, някои варианти на МДС и хроничната неутрофилна левкемия).

4. Алгоритъм на лечение

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

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

4.1.2. Подготовка на пациентите за лечение с ТКИ:

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

4.1.3. Мониториране на лечението с ТКИ и избягване на страничните ефекти при прилагането му

Анамнеза и изследвания преди започване на лечението с ТКИ:

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

4.1.4. 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 нарушения	Dasatinib, Nilotinib	Bosutinib
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

4.2. Линии на лечение

4.2.1. Първа линия на лечение

4.2.1.1. Лечение на <u>новооткрита ХМЛ в хронична фаза</u> – осъществява се с I линия ТКИ (степен на достоверност за всички – категория IA):

- Imatinib – 400 mg/дневно р.о. еднократен прием по време на хранене

или

- Nilotinib – 2 x 300 mg/дневно р.о. прием на гладно (най-малко 2 часа след и 1 час преди хранене)

или

- Dasatinib – 100 mg/дневно р.о. еднократен прием, независимо от хранителния режим

или

- Bosutinib – 400 mg/дневно р.о. прием еднократно дневно

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

- Imatinib – 800 mg/дневно р.о. еднократно, прием по време на хранене (при липса на отговор към стандартната доза от 400 mg)

или

- Nilotinib – 2 x 400 mg/дневно р.о. прием на гладно (най-малко 2 часа след и 1 час преди хранене), като втора линия лечение след Imatinib или след стандартна дозировка 600 mg Nilotinib

или

- Dasatinib – 100-150 mg/дневно р.о. еднократен прием, независимо от хранителния режим (като втора линия лечение след Imatinib или Nilotinib)

или

- Bosutinib – 500 mg/дневно р.о. прием еднократно дневно, когато трите стандартни ТКИ не се считат за подходящи за приложение

или

- Ponatinib – 45 mg/дневно р.о., когато е налице непоносимост или нетолериране на лечението с Dasatinib и Nilotinib или когато е налице мутация T315I

4.2.1.3. Лечение на пациенти в <u>хронична фаза на ХМЛ, неотговарящи или нетолерираща</u> започнатото лечение с два или повече ТКИ:

- Ponatinib – 45 mg/дневно р.о., независимо дали е налице мутация T315I
- Asciminib – 40 mg два пъти дневно на гладно, през интервали от приблизително 12 часа

4.2.1.4. Лечение на ХМЛ във <u>фаза на обостряне</u> – осъществява се със следните ТКИ:

Втора и трета генерация ТКИ:

- Nilotinib – прием на гладно (най-малко 2 часа след и 1 час преди хранене)

  или
- Dasatinib – еднократен прием, независимо от хранителния режим

  или
- Bosutinib – еднократен прием

  или
- Ponatinib – р.о. еднократен прием

Първа генерация ТКИ (прилагат се, когато ТКИ от втора и трета генерация са противопоказани):

- Imatinib – еднократен прием по време на храна

4.2.1.5. Лечение на ХМЛ в хронична фаза и <u>мутация T315I</u>:

- Ponatinib – еднократен прием дневно

  или
- оценка за алогенна ТХСК

  или
- участие в клинично изпитване

4.2.1.6. Лечение на ХМЛ във <u>фаза на бластна трансформация</u> – осъществява се със следните ТКИ:

Втора и трета генерация ТКИ:

- Dasatinib – еднократен прием, независимо от хранителния режим

  или
- Bosutinib – еднократен прием

или

- Ponatinib – еднократен прием

Посочените ТКИ от втора и трета генерация се комбинират с индукционни режими за ОМЛ (при миелоидна бластна криза) и ОЛЛ (при лимфобластна бластна криза).

Изборът на ТКИ зависи от предшестващото лечение и резултата от мутационния анализ, ако такъв е извършен.

4.2.2. 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 кардиоваскуларния 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 Хипертония	**Ponatinib** **Nilotinib** **Asciminib**	• Мониториране на вентрикулна дисфункция чрез изследване на BNP • ЕКГ преди започване на лечението и през 3-6-месечен интервал • По време на лечението с Asciminib трябва редовно да се наблюдава за хипертония и други сърдечно-съдови рискови фактори и да се лекуват като се използват стандартни терапии

Белодробни	Плеврални изливи	**Dasatinib** (най-чести) **Imatinib** при висока доза (нисък риск) **Nilotinib** (нисък риск)	• Да се избягва при пациенти със сърдечни заболявания или хипертония (предиспозиция) • Преминаване на друг ТКИ • Лечение със стероиди и диуретици
	Белодробна хипертония (рядко)	**Dasatinib** (нисък риск)	• При липса на ефект от симптоматичното лечение преминаване към Bosutinib
	Пневмонит (рядко)	**Imatinib** (нисък риск)	• 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 КС р.о. 30 mg/дневно • При фатално протичане – трансплантация на черен дроб
Ендокринни и метаболитни нарушения	Хипергликемия	**Nilotinib**	• При пациенти с диабет да се прилага друг ТКИ • Стриктно мониториране на кръвна захар и гликозилиран Hb
	Липиден метаболизъм (хиперхолестеролемия)	**Nilotinib** **Ponatinib**	• Проследяване на холестерол; при надвишаване 6.2 mmol/L – лечение със статин
	Фосфатен и калциев метаболизъм: хипофосфатемия	**Imatinib**	• 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 да се приема по време на най-значимото хранене за деня • Приемане на антиеметици
	Коремна болка	**Imatinib** **Ponatinib**	• Спазмолитици

	Диспепсия	**Imatinib**	• Симптоматично лечение
	Диария	**Bosutinib** **Imatinib**	• Loperamide или други при първи симптом на диария
	Запек	**Nilotinib** **Imatinib** **Ponatinib**	• Подходяща диета • Слабителни
	Панкреатит	**Nilotinib** (висок риск) **Ponatinib** (нисък риск)	• При клинична изява – лечение от специалист (гастроентеролог, хирург)
			• При липса на клиника и само повишаване на амилаза/ липаза – редукция или временно спиране на лечението според степента на токсичност
		Asciminib	• Нивата на серумна липаза и амилаза трябва да се оценяват всеки месец по време на лечението с Asciminib или при клинични показания. Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на токсичност по отношение на панкреаса. Пациенти с анамнеза за панкреатит трябва да бъдат проследявани по-често. Ако повишените нива на серумна липаза и амилаза са придружени с коремни симптоми, лечението трябва временно да се прекъсне и да се обмисли провеждането на подходящи диагностични изследвания, за да се изключи панкреатит

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-клетъчна пролиферация и активация – вирусни инфекции, реактивация на хепатит В, CMV, туберкулоза	**Dasatinib** **Imatinib** **Nilotinib** **Asciminib**	• При рискови пациенти (възрастни, преболедували от вирусни инфекции или туберкулоза) – антивирусна профилактика • Преди да започнат лечение с Asciminib пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция. Носителите на HBV, които имат нужда от лечение с asciminib, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след края на лечението
Мускулоскелетни нарушения	Костни болки, артралгия, миалгия, крампи	**Imatinib** **Nilotinib Dasatinib**	• Проследяване ниво 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 КС лечение • Диуретична терапия при периорбитален едем • Преминаване на алтернативен ТКИ

Гинекологични странични явления	Менорагии Нерегулярен менструален 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 Повишаване ниво на креатинина	**Imatinib** (нисък риск) **Bosutinib** (нисък риск)	• Внимание за тумор лизис синдром • Мониториране нивото на креатинин • При пациент с изходно увредена бъбречна функция – най-подходящ ТКИ е Dasatinib

4.2.3. Втора и последваща линия на лечение на ХМЛ в хронична фаза – прилага се при резистентност или непоносимост от провежданата първа линия на терапия.

Втора генерация ТКИ:

- Nilotinib – прием на гладно (като втора линия лечение след Imatinib или след първа линия Nilotinib)

  или
- Dasatinib – еднократен прием, независимо от хранителния режим (като втора линия лечение след Imatinib)

  или
- Bosutinib – прием еднократно дневно

  или
- Ponatinib – 45 mg/дневно, когато е налице непоносимост на лечението с Dasatinib и Nilotinib, или когато е налице мутация T315I Инхибитор на BCR-ABL1 тирозин-киназа:
- Asciminib – прилага се при пациенти с ХМЛ в хронична фаза, лекувани с два или повече ТКИ

5. Оценка на терапевтичен отговор

5.1. Дефиниции на терапевтичен отговор

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

	Дефиниция	Мониториране
Хематологичен отговор	PLT <450 x 10^9/L, WBC<10 x 10^9/L, ДКК – липсват млади гранулоцити, базофили <5%, Липсва палпируема слезка	• Анамнеза • ПКК с микроскопска ДКК • Физикален статус с оценка на спленомегалия Изследват 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): Пълен (CCyR) Частичен (PCyR) Малък (MCyR) Минимален Липсва	 Липсват Ph (+)+ метафази 1 – 35% Ph (+)+ метафази 36 – 65% Ph (+)+ метафази 66 – 95% Ph (+)+ метафази >95% Ph (+)+ метафази	Цитогенетика се осъществява при диагностицирането, а след това само ако не е достъпно или е невъзможно молекулярно мониториране, съответно на 3-тия и 6-ия месец, след това на всеки 6 месеца до постигане и потвърждаване на пълна цитогенетична ремисия, после на всеки 12 месеца.
Молекулярен отговор (MO): Голям MO Дълбок MO Дълбок MO 4.0 Дълбок MO 4.5 Дълбок MO 5.0	 Голям MO : BCR-ABL1-ABL1 ≤0.1% MO 4.0: RT-PCR (+) с BCR-ABL1-ABL1 ≤0.01% (IS) или RT-PCR(-) при наличие на >10 000 ABL1 транскрипта MO 4.5: RT-PCR (+) с BCR-ABL1-ABL1 <0.0032% (IS) или RT-PCR(-) при наличие на >32 000 ABL1 транскрипта MO 5.0: RT-PCR (+) с BCR-ABL1-ABL1 ≤0.001% (IS) или RT-PCR(-) при наличие на >100 000 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 3-6 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 ГМО, 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
ГМО – голям молекулярен отговор

5.2. Задължителни изследвания за оценка на терапевтичен отговор

5.2.1. 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
- Bosutinib 400 mg p.o. еднократно дневно

5.2.2. 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 лекарствени продукти
- при липса на чувствителност при първоначалното лечение с Imatinib увеличаване на дозата на 800 mg/дневно

или

- смяна на ТКИ – включване на Nilotinib 400 mg два пъти дневно

или

- включване на Dasatinib 100 mg веднъж дневно

или

- включване на Bosutinib 400 mg еднократно дневно
- обсъждане за алогенна ТХСК

или

- включване в клинично проучване
- при пациенти на първоначално лечение с Dasatinib или Nilotinib – продължаване на лечението и нова преоценка на 6-ия месец или клинично изпитване.

5.2.3. Оценка на <u>6-ия месец</u>

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 лекарствени продукти,
- продължаване на лечението и нова преоценка на 12-ия 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 лекарствени продукти
- смяна на ТКИ с алтернативен (изключва се Imatinib) – Nilotinib 400 mg два пъти дневно или Dasatinib 100-150 mg веднъж дневно или Bosutinib 500 mg еднократно дневно

  или
- ако пациентът е започнал с Nilotinib, повишаване на дозата на 400 mg два пъти дневно

  или
- обсъждане за алогенна ТХСК

  или
- клинично проучване

5.2.3.2. 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 лекарствени продукти
- продължаване на лечението и нова преоценка на 12-ия 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 лекарствени продукти
- смяна на ТКИ с алтернативен (изключва се Imatinib) – Dasatinib 100 mg веднъж дневно или Nilotinib 400 mg два пъти дневно, или Bosutinib 500 mg еднократно дневно
- обсъждане на алогенна ТХСК
- **смяна на ТКИ с инхибитор на BCR-ABL1 тирозин-киназа Asciminib 40 mg два пъти дневно**

- клинично проучване

5.2.4. Оценка на 12-ия месец

5.2.4.1. 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, Dasatinib или Bosutinib

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

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

или

- повишаване дозата на използвания ТКИ (Imatinib до 800 mg/дневно или Nilotinib 2 x 400 mg/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 лекарствени продукти
- преминаване към Nilotinib 400 mg два пъти дневно или Dasatinib 100-150 mg веднъж дневно, или Bosutinib 500 mg еднократно дневно

или

- Ponatinib – 45 mg/дневно, когато е налице непоносимост или нетолериране на лечението с Dasatinib и Nilotinib, или когато е налице мутация T315I
- обсъждане на алогенна ТХСК

или

- участие в клинично проучване

5.2.4.2. При пациенти на втора и последваща линия лечение:

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

- продължаване на лечението със същите дози на Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib или Asciminib

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 лекарствени продукти
- 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 лекарствени продукти
- смяна на алтернативен ТКИ – Nilotinib 2 x 400 mg/дневно или Dasatinib 100-150 mg/дневно

или

- Bosutinib 500 mg/дневно (условия за повишаване на дозата до 600 mg/дневно: невъзможност за постигане на CHR до седмица 8 или невъзможност за постигане на CCyR до седмица 12)

или

- Ponatinib – 45 mg/дневно, когато е налице непоносимост на лечението с Dasatinib и Nilotinib или когато е налице мутация T315I

или

- **Смяна на ТКИ с инхибитор на BCR-ABL1 тирозин-киназа – Asciminib 40 mg два пъти дневно след употреба на два или повече ТКИ**

или

- алогенна ТХСК

или

- участие в клинично проучване

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

5.2.5.1. 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, Dasatinib или Bosutinib

При субоптимален отговор, който се отчита при клонална цитогенетична еволюция в 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 в Ph(+) клетки:

- проверка на комплайанса на пациента
- търсене на лекарствени взаимодействия с други лекарствени продукти
- увеличаване на дозата на Imatinib до 800 mg/дневно

или

- преминаване към Nilotinib 2 x 400 mg/дневно

или

- включване на Dasatinib 100 – 150 mg/дневно

или

- Bosutinib 500 mg веднъж дневно (условия за повишаване на дозата до 600 mg/дневно: невъзможност за постигане на CHR до седмица 8 или невъзможност за постигане на CCyR до седмица 12)

или

- Ponatinib – 45 mg/дневно

или

- обсъждане на алогенна ТХСК

или

- участие в клинично проучване

5.2.5.2. При пациенти на втора и последваща линия лечение:

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

- продължаване на лечението със същите дози на Nilotinib или Dasatinib, Bosutinib или Asciminib

При субоптимален отговор, който се приема при клонална ци-

тогенетична еволюция в Ph(-) клетки (-7 или 7q-) или BCR-ABL1 >0.1%:

- продължаване на лечението със същите дози на Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib **или Asciminib**
- 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 в Ph(+) клетки:

- проверка на комплайанса на пациента
- търсене на лекарствени взаимодействия с други лекарствени продукти
- 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/дневно

  или
- Asciminib – 40 mg два пъти дневно на гладно, през интервали от приблизително 12 часа

  или
- алогенна ТХСК при неуспех от втора линия лечение

  или
- участие в клинично проучване

6. Допълнителни аспекти

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

От 2017 г. в NCCN и ESMO са включени препоръки за спиране

на лечението при пациенти с Ph (+) ХМЛ след постигане на траен и дълбок молекулярен отговор (МО 4.5). Засега единственият ТКИ, за който ЕМА 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.

6.1.1. 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 2 x 300 mg дневно в продължение минимум на 3 години
- устойчив дълбок молекулярен отговор (МО 4.5), 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-ABL1 транскриптите ежемесечно в продължение на една година, след което веднъж на 6 седмици през втората и на всеки 12 седмици през следващите години
- нивата на BCR-ABL1 транскриптите се проследяват с количествен тест, валидиран по международната скала (IS) с чувствителност поне МО 4.5 (BCR-ABL1/ABL1 ≤0.0032% IS)
- при пациентите, които загубят МО4.0 (МО4=BCR-ABL1/ABL1 ≤0.01% IS), но не и ГМО (ГМО=BCR-ABL1/ABL1 ≤0.1% IS) по време на фазата без лечение, нивата на BCR-ABL1 транскриптите трябва да се проследяват на всеки две седмици, докато се върнат в интервала между МО4.0 и МО4.5; пациентите, които поддържат нива на транскриптите между ГМО и МО4.0 в продължение на минимум 4 последователни измервания, могат да се върнат към оригиналната схема на проследяване

6.1.2. Условия за подновяване на лечението с Nilotinib след загуба на трайно постигнат поне ГМО:

- пациентите, които загубят постигнатия ГМО, трябва да подновят лечението си в рамките на 4 седмици от момента на загуба ва ремисията; при тях нивата на BCR-ABL1 транскриптите трябва да се проследяват ежемесечно до установяване на ГМО и на всеки 12 седмици след това

6.2. 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 тромбоемболични усложнения. ПВ се свързва с патологични промени на молекулярно 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 WHO 5.0 ревизия 2022 / ICC 2022

Фази на заболяването**:**

- Продромна, пре-полицитемична – характеризира се с лекостепенна еритроцитоза, близка до ГРГ 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, сърбеж

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:

- Ехографско 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)

- 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 костномозъчен аспират за хромозомни цитогенетични аномалии – в ~20% от пациентите: +8, +9, del(20q), del(13q), del(9p)
- Изследвания, изключващи наличие на вторична еритроцитоза (артериалната кислородна сатурация, на белодробния и сърдечен статус и други)

3.3. Диагностични критерии на WHO 5.0 ревизия 2022 / ICC 2022

3.3.1. Критерии за полицитемия вера

Големи критерии:

1. Hb> 165 g/L при мъже и > 160 g/L при жени или хематокрит > 49% при мъже и > 48% при жени, или завишена еритроцитна маса >25% от средната нормална предиктивна стойност
2. Наличие на JAK2V617F или JAK2 екзон 12 мутация (с високочувствителни методи, чувствителност <1%, при негативни случаи се търси неканонична или атипична мутация в екзони 12 до 15)
3. Костномозъчна биопсия с хиперцелуларен костен мозък за възрастта с повишена пролиферация на трите кръвни редици

(панмиелоза), в т.ч. проминираща еритроидна и гранулоцитна, както и увеличен брой плеоморфни зрели мегакариоцити без атипизъм

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 може да не се изисква при значима абсолютна еритроцитоза: ниво на Hb>185 g/L при мъжете (хематокрит 55.5%) или Hb>165 g/L при жените (хематокрит 49.5%), ако са налице голям критерий 2 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

Вторична 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
- Лекарствени продукти: андрогенни стероиди, рекомбинантен еритропоетин
- Фамилна еритроцитоза: 2,3-дифосфоглицерат дефицит, мутации в EPO рецептора, синдром на Chuvash

3.3.3. Критерии за диагностициране на вторична пост-полицитемична миелофиброза

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

1. Документирана предшестваща PV
2. Костномозъчна фиброза степен 2 – 3 (по скала 0 – 3)

Допълнителни критерии (изискват се поне 2):

1. Анемия (под праговите стойности за пол, възраст, надморска височина) или значима загуба на необходимостта от флеботомия (в случаите, при които не се провежда системна циторедуктивна терапия), или на циторедуктивна терапия за еритроцитозата
2. Левко-еритробластна ПКК
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 2 от 3-те конституционални симптома: > 10% загуба на тегло за последните 6 месеца, обилни нощни изпотявания, необяснима температура (> 37.5ºC)

3.4. Оценка на риска

Оценка на риска за възникване на тромбози:

- 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 доза
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	• WBC ≥15 x 10^9/L (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	

MIPSS-PV (Мутация-адаптирана IPSS за ПВ)

Категория риск	Рискови фактори (тежест)
Нисък риск: 0-1	• WBC ≥15 x 10^9/L (1 точка) • Предходна тромбоза (1 точка) • Възраст: 67 години (2 точки) • Неблагоприятни мутации (SRSF2) (3 точки)
Междинен риск: 2-3	
Висок риск: ≥4	

4. Алгоритъм на лечение

4.1. Линии на лечение при пациенти с ПВ според риска

4.1.1. Лечение на пациенти с нисък риск **– 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 хематокритът <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

- 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

4.1.2. Антикоагуланти и антитромбоцитни средства

Включват се след поставяне на диагнозата, успоредно с флеботомията:

- Acetylsalicylic acid 81-100 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

4.1.3. Циторедуктивна терапия (както при висок риск):

Циторедуктивна терапия се прилага при:

- новопоявила се тромбоза или значимо кървене
- незадоволителни резултати или лоша поносимост към флеботомия (колапс, продължителна хипотония и др.)
- симптоматична или прогресираща спленомегалия
- прогресираща тромбоцитоза (PLT ≥1000 x 10^9/L) и/или левкоцитоза
- свързани със заболяването симптоми (сърбеж, нощни изпотявания, умора)

4.2.1. Лечение на пациенти с висок риск: Флеботомии за постигане на хематокрит <45% (виж т.4.1.1), антикоагуланти и антитромбоцитни средства (виж т.4.1.2), съвместно с циторедуктивна терапия:

I линия:

- Hydroxyurea*, дозира се индивидуално според броя на еритроцитите и тромбоцитите (средно от 1000 до 2500 mg/дневно)
- Peginterferon alfa-2b* в доза 100-400 μg през две седмици
- Ropeginterferon alpha-2b* – индициран при пациенти с ПВ без симптоматична спленомегалия. Стартова доза 100 μg (или от 50 μg при пациенти на друга циторедуктивна терапия) на всеки две седмици. Дозата може да бъде повишавана с 50 μg на всеки две седмици до максимална 500 μg, като предходната

циторедуктивна терапия се намалява постепенно до стабилизиране на хематологичните показатели (хематокрит <45%, тромбоцити <400 x 10^9/L и левкоцити <10 x 10^9/L).

II линия:

- Hydroxyurea*, дозира се индивидуално според броя на еритроцитите и тромбоцитите (средно от 1000 до 2500 mg/дневно)
- Ruxolitinib (при непоносимост или нетолериране на Hydroxyurea), прилага се обичайно по 10 mg двукратно дневно като дозата зависи от тромбоцитния брой

Дозировка и титриране на дозата на Ruxolitinib

- Препоръчителната начална доза Ruxolitinib при полицитемия вера е 10 mg, приети перорално два пъти дневно;
- Максималната препоръчителна начална доза при пациенти с PLT между 50 x 10^9/L и <100 x 10^9/L е 5 mg два пъти дневно;
- Дозата се титрира според отговора, като началната доза не трябва да се повишава в рамките на първите 4 седмици от лечението, а след това на интервали не по-малки от 2 седмици с максимум 5 mg два пъти дневно до максимална доза от 25 mg два пъти дневно;
- При спадане на PLT <100 x 10^9/L и на Hb<120 g/L трябва да се обмисли намаляване на дозата, като целта е да се избегне прекъсване на приложението;
- Препоръчително е намаляване на дозата, ако Hb<100 g/L;
- Препоръчва се постепенно понижение на дозата в продължение на 7-10 дни и избягване на внезапни прекъсвания. След прекъсване или спиране на лечението с Ruxolitinib симптомите на заболяването и спленомегалията могат да се появят отново след около една седмица.

Проследяване на терапията с Ruxolitinib

- Оценка на ПКК, включително ДКК трябва да се прави:
  - Преди да се започне лечение с Ruxolitinib;
  - В първите 3 мес. – на 2 седмици (ново)
  - След 3 мес. – ежемесечно до спиране на терапията (ново)
- Оценка преди начало на терапията и след 8-месечно лечение с Ruxolitinib на:

- Наличната симптоматика, свързана със заболяването с валидиран въпросник Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF);
- Размери на слезката, оценена чрез ехографско изследване или КАТ.

Критерии за преустановяване на лечението с Ruxolitinib

Налице са всички четири изброени критерия след 8-месечно лечение с Ruxolitinib:

- Липса на намаляване стойностите на хематокрита <45%
- Липса на подобрение на симптомите, свързани със заболяването
- Липса на повлияване (намаление или стациониране) на установената спленомегалия, измерено ехографски
- Липса на хематологичен отговор (контрол на хематокрита, тромбоцитния и левкоцитен брой)

Наличие на всеки един от изброените критерии по всяко време на лечението с Ruxolitinib:

- PLT <50 x 10^9/L
- ANC<1.0 x 10^9/L
- Hb<80 g/L
- Поява на друга неприемлива нехематологична токсичност, която не се повлиява от титриране на дозата, временно прекратяване на лечението или включване на допълнително симптоматично лечение

Прогресия на заболяването в остра левкемия или миелодиспластичен синдром.

5. Оценка на терапевтичен отговор

5.1. Общи критерии за ефективно лечение

- Контрол на хематокрита <45% при мъже и <42% при жени, постигане на постоянен тромбоцитен брой <400 x 10^9/L, липса на левкоцитоза
- Минимално прилагане на флеботомии
- Ако е била налице спленомегалия, нормализиране размера на слезката след 3-месечно лечение

5.2. Критерии:

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	
A	Трайно* подобрение на свързаните с болестта признаци, включително осезаема хепатоспленомегалия, значително подобрение на симптомите† и
B	Трайно* нормализиране на периферната кръвна картина, дефинирана като Ht по-ниска от 45% без флеботомии; брой на тромбоцитите ≤400 × 109/L, брой на белите кръвни клетки <10 × 109/L и
C	Без прогресиращо заболяване и липса на хеморагичен или тромботичен инцидент и
D	Хистологична ремисия на костен мозък, дефинирана като наличие на адаптирана към възрастта нормоцелуларитет при отсъствие на трилинейна хиперплазия и ретикулинова фиброза >степен 1
Парциална ремисия	
A	Трайна* резолюция на свързаните с болестта признаци, включително осезаема хепатоспленомегалия, значително подобрение на симптомите† и
B	Трайно* нормализиране на периферната кръвна картина, дефинирано като Ht < 45% без флеботомии; брой на тромбоцитите ≤400 × 10^9/L, брой на белите кръвни клетки <10 × 10^9/L и
C	Без прогресиращо заболяване и липса на хеморагичен или тромботичен инцидент и
D	Без хистологична ремисия на костния мозък, дефинирана като персистиране на трилинейна хиперплазия.
Липса на отговор	Всеки отговор, който не удовлетворява частична ремисия
Прогресивно заболяване	Трансформация в миелофиброза след PV, миелодиспластичен синдром или остра левкемия‡

Молекулярният отговор не се изисква за определяне на пълен отговор или частичен отговор. Оценката на молекулярния отговор изисква анализ на гранулоцити от периферна кръв. Пълният отговор се определя като премахване на съществуваща аномалия. Частичният отговор се прилага само за пациенти с най-малко 20% мутантен алелен товар в началото. Частичният отговор се определя като ≥ 50% намаление на алелния товар.

**Продължителност най-малко 12 седмици*

† Значително подобрение на симптомите (намаляване с ≥10 точки) при MPN-SAF TSS.10

‡За диагностика на миелофиброза след PV вижте критериите на IWG-MRT12; за диагностика на миелодиспластичен синдром и остра левкемия вижте критериите на WHO.

6. **Критерии за резистентност или непоносимост на лечението с Hydroxyurea** според ELN(Европейската левкемична мрежа) и IWG-MRT (Международна работна група за проучвания и лечение на миелопролиферативни неоплазми) при Полицитемия вера (ПВ) от ФТР от 18.10.24г.

От European LeukemiaNet 2021 recommendations:

Пациентите на хидроксиурея, трябва да се обмислят за преминаване към друго циторедуктивно лечение, ако показват недостатъчен клиничен отговор (**при ≥1,5 g на ден** в продължение на най-малко 4 месеца и без да съобщават за непоносимост), както е определено от поне един от следните критерии:

- Персистиращи, свързани със заболяването симптоми
- Персистираща тромбоцитоза
- Симптоматична или прогресираща спленомегалия
- Персистираща левкоцитоза
- Недостатъчен контрол на хематокрита

Критерии за РЕЗИСТЕНТНОСТ към Hydroxyurea (при доза поне 2000 mg/дн)	**Критерии за НЕПОНОСИМОСТ към Hydroxyurea**
Необходимост от флеботомия за поддържане на хематокрита <45%	ANC<1.0 x 10^9/L или PLT <100 x 10^9/L или Hb<100 g/L, при най-ниската доза на Hydroxyurea, необходима за постигане на пълен или частичен клинико-хематологичен отговор
или	
Неконтролирана миелопролиферация (PLT >400 x 10^9/L и WBC >10 x 10^9/L)	
или	или
Неуспешна редукция на масивна спленомегалия >50%, измерено чрез палпация или неуспешно пълно облекчение на симптомите, свързани със спленомегалия^	Наличие на язва на крака или друга неприемлива, нехематологична токсичност, свързана с Hydroxyurea след прилагане на каквато и да е доза Hydroxyurea

*^Преди стартиране на терапията, пациентите трябва да бъдат оценени за признаци и симптоми на инфекция и да бъде започнато съответното лечение, където е необходимо. Сериозните инфекции трябва да бъдат овладени преди стартиране на терапия*та *с RUXOLITINIB.*

ЕСЕНЦИАЛНА ТРОМБОЦИТЕМИЯ

1. Кратки общи и епидемиологични данни.

Есенциалната тромбоцитемия (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 (PLT >450 x 10^9/L) 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 женският пол. Болестността е висока поради продължителната преживяемост на пациентите.

2. Класификация

Класифицира се в категорията на Миелопролиферативните неоплазии съгласно критериите на WHO 5.0 ревизия 2022 / ICC 2022

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

3.1.1. Анамнеза

3.1.2. Клиничен преглед с:

- Общо състояние
- 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:

- Костномозъчна 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-ABL1, 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:

- Ехографско 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 WHO 5.0 ревизия 2022 / ICC 2022 за ET:

Големи критерии:

- Тромбоцити $\geq 450 \times 10^9/L$
- Костномозъчна биопсия с данни за пролиферация основно на мегакариоцитната редица, с увеличен брой на големи, зрели мегакариоцити с хиперлобулирани ядра, подобни на еленови рога, нарядко в големи клъстери <6 мегакариоцита; без значимо нарастване или олевяване на неутрофилната гранулоцитопоеза или на еритроцитопоезата, без значима фиброза. Много рядко се регистрира малко (1-ва степен) увеличаване на ретикулиновите фибри.
- Не се покриват критериите за приемане на следните диагнози: BCR-ABL1(+) ХМЛ, ПВ, Първична миелофиброза (ПМФ) или друга миелоидна неоплазия
- Наличие на JAK2 (при чувствителност на метода <1%), CALR или MPL (при чувствителност на метода 1-3%) мутации

Малки критерии:

- Наличие на друг клонален маркер (установен чрез цитогенетика или NGS)
- Липса на данни за реактивна тромбоцитоза

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

3.3.2. Критерии на WHO 5.0 ревизия 2022 / ICC 2022 за пост-ET миелофиброза

Задължителни критерии:

- Документирана предшестваща ЕТ
- Костномозъчна фиброза степен 2-3 (по скала 0-3)

Допълнителни критерии:

- Анемия (под ДРГ за пол, възраст; надморска височина) или спадане на Hb≥ 20 g/L, сравнен с базисното ниво
- Левкоеритробластна периферна кръвна картина
- Нарастване на спленомегалията, дефинирано или като нарастване на палпируемата слезка с > 5 см под ребрената дъга, или като поява на новопалпируема слезка
- Нарастване на LDH над ГРГ
- Поява на 2 от 3-те конституционални симптома: > 10% загуба на тегло за последните 6 месеца, нощни изпотявания, необяснима температура (> 37.5ºC).

Диагнозата пост-ЕТ миелофиброза изисква присъствие на всичките задължителни критерии и поне 2 допълнителни.

3.4. Оценка на риска

3.4.1. IPSET-R за тромбоза (Международен Прогностичен Скор за ЕТ-ревизиран)

Рискови фактори

- Възраст ≥60 г.
- Анамнеза за ТС
- Сърдечно-съдови рискови фактори
- JAK2 V617F

<u>Много нисък риск</u>:

Без данни за тромбоза, възраст ≤60 години, липса на JAK2 V617F/MPL мутация

<u>Нисък риск</u>:

Без данни за тромбоза, възраст ≤60 години, наличие на JAK2 V617F/MPL мутация

<u>Интермедиерен риск</u>:

Без данни за тромбоза, възраст >60 години, липса на JAK2 V617F/MPL мутация

<u>Висок риск</u>:

История за тромбоза или възраст >60 и наличие на JAK2 V617F/MPL мутация

3.4.2. MIPSS-ET (Международен Прогностичен Скор за ЕТ, базиран на мутационни маркери)

Рискови фактори:

Мъжки пол – 1 точка

Левкоцити $\geq 11x10^9$ /L – 1 точка

Неблагоприятни мутации (SRSF2, SF3B1, U2AF1, TP53) – 2 точки

Възраст >60 години – 4 точки

Нисък риск: 0-1 точки; **Интермедиерен риск:** 2-5 точки; **Висок риск:** ≥6 точки

4. Риск адаптирано лечение (IPSET-R)

4.1. Нисък и много нисък риск

Acetylsalicylic acid 100 mg (един или два пъти дневно) или наблюдение при липса на кардиоваскуларен риск (при наличие на екстремна тромбоцитоза или придобит von Willebrand синдром се избягва прилагане на антиагреганти)

4.2. Интермедиерен риск

Acetylsalicylic acid 100 mg (един или два пъти дневно) при липса на сърдечно-съдов риск

Acetylsalicylic acid 100 mg (един или два пъти дневно) и Hydroxyurea* при наличие на сърдечно-съдов риск

4.3. Висок риск

- **Hydroxyurea*** + Acetylsalicylic acid 100 mg (два пъти дневно при артериална тромбоза)
- 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.
- **Peginterferon-α*** – 100-500 μg на всеки 2-4 седмици средство на избор при млади пациенти и при бременни жени

- Ruxolitinib**
- **Антикоагулант при венозна тромбоза**

5. Оценка на терапевтичен отговор

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

Пълна ремисия	
A	Трайно повлияване на клиничните симптоми, хепато-спленомегалията
и	
B	Трайно нормализиране на периферната кръвна картина: PLT <400 x 10^9/L; Левкоцити <10 x 10^9/L, липса на левко-еритробластна картина в кръвта
и	
C	Липсват данни за прогресия и тромботични или хеморагични прояви
и	
D	Костномозъчна ремисия, определена 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
и	
B	Трайно нормализиране на периферната кръвна картина: PLT <400 x 10^9/L; WBC<10 x 10^9/L, липса на левко-еритробластна кръв
и	
C	Лисват данни за прогресия и тромботични или хеморагични прояви
и	
D	Без данни за костномозъчна ремисия, персистиране на мегакариоцитозата
Липса на отговор	Липсват данни за парциална ремисия
Прогресия	Трансформация към ПВ, пост ET-МФ, МДС, ОМЛ

6. Диспансеризация

ПЪРВИЧНА МИЕЛОФИБРОЗА

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Клонална миелопролиферативна неоплазма с характерни промени в костния мозък, от които доминира фиброзата. Бива първична и вторична (трансформация след ЕТ или ПВ).

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 WHO 5.0 ревизия 2022 / ICC 2022

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

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 аспират
- Молекулярно-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 LDH
- Биохимичен анализ: показатели на чернодробната и бъбречната функция, пикочна киселина, урея

Образни изследвания:

- Ехографско 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
- Фиброгастроскопия при съмнение за портална хипертония

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

3.3.1. Критерии на WHO 5.0 ревизия 2022 / ICC 2022 за пре-фибротична (ранна) фаза на ПМФ (2016 г.)

Големи критерии:

1. Костномозъчна биопсия с данни за пролиферация и атипизъм на мегакариоцитите при липса на ретикулинова фиброза (степен <2)*, в съчетание с повишена за възрастта костномозъчна клетъчност, съобразена с възрастта, гранулоцитна пролиферация и често потисната еритропоеза
2. 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***
3. Не покрива критериите на СЗО за BCR::ABL1(+) ХМЛ, ПВ, ЕТ, МДС или други миелоидни неоплазии

Малки критерии:

1. Анемия, която не е свързана с друго заболяване
2. Левкоцитоза $\geq 11 \times 10^9/L$
3. Палпируема спленомегалия
4. Завишени нива на LDH над горната референтна граница

Приемането на диагнозата „ранна ПМФ“ изисква присъствие на трите големи критерия и поне един малък критерий, потвърден в 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 за клонален маркер чрез цитогенетика или за честите съпътстващи мутации: например ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1(при възможност) чрез NGS*

****незначителна (степен 1) ретикулинова фиброза, придружаваща инфекции, автоимунни заболявания или други хронични възпалителни процеси, космatoклетъчна левкемия или други лимфоидни неоплазми, метастази или токсична миелопатия*

3.3.2. Диагностични критерии на WHO 5.0 ревизия 2022 / ICC 2022 за разгърната ПМФ

Големи критерии:

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

Малки критерии:

1. Анемия, която не е свързана с друго заболяване
2. Левкоцитоза $\geq 11 \times 10^9/L$
3. Палпируема спленомегалия
4. Завишени нива на LDH над горната референтна граница
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, потвърден в две последователни изследвания.

3.3.3. Диагностични критерии на СЗО за вторична МФ (WHO 2022)

Задължителни критерии:

- Костномозъчна фиброза в степен 2 или 3
- Предходно поставена диагноза ПВ или ЕТ

Допълнителни критерии:

1. Анемия*
2. Левкоеритробластоза
3. Палпируема спленомегалия: новооткрита или нарастване с над 5 см спрямо изходната
4. Развитие на поне 2 конституционални симптома: над 10% редукция на телесна маса през последните 6 месеца; нощно потене; необясним фебрилитет над 37.5
5. Завишени нива на LDH над ГРГ за съответната лаборатория

** За вторична миелофиброза след ПВ – липса на нужда от ексангвинотрансфузии или циторедуктивна терапия; за вторична след ЕТ – редукция в изходното ниво на хемоглобина с поне 20 g/l.*

Приемането на диагнозата вторична МФ изисква присъствие на двата задължителни критерия и поне два допълнителни.

Степени на костно-мозъчна фиброза (СЗО)

Степен	Описание на промените
0	Разпокъсан линеарен ретикулин, характерен за нормалния костен мозък
1	Рехава ретикулинова 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

3.4. Оценка на риска

3.4.1. 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):

- Hb<100 g/L
- Циркулиращи бласти ≥1%
- Наличие на конституционални симптоми
- Възраст >65 г.
- WBC>25 x 10^9/L

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

3.4.2. 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
1. Възраст (години)	<65	>65	
2. WBC	<25 x 10^9/L	>25 x 10^9/L	<100 g/L
3. Hb	>100 g/L		
4. Бласти в кръвта (%)	<1	>1	
5. Конституционални симптоми	**Няма**	**Има**	
6. PLT	>100 x 10^9/L	<100 x 10^9/L	
7. Неблагоприятен кариотип +8, -7, del(7q), del(5q), i17q, inv(3), -5/5q, 12p-, 11q23 rear	**Не**	**Да**	
8. Трансфузионна зависимост	**Не**	**Да**	

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
>4	Висок	1.3

3.4.3. MIPSS70 (мутация – адаптирана IPSS) за пациенти до 70 год.

Генетични параметри

- Наличие на 1 високорискова мутация – 1 точка
- Наличие на 2 високорискови мутации – 2 точки
- Наличие на CALR мутация тип 1 – 1 точка

Клинични параметри

- Hb <100 g/L – 1 точка
- PLT<100 x 10^9/L – 2 точки
- Циркулиращи бласти ≥2% – 1 точка
- Наличие на конституционални симптоми – 1 точка
- WBC>25 x 10^9/L – 2 точки
- Фиброза в костния мозък ≥2 – 1 точка

Рискова група	Брой прогностични фактори	Средна преживяемост (години)
Нисък риск	0-1	Не е достигната
Интермедиерен риск	2-4	6.3
Висок риск	≥5	3.1

3.4.4. MIPSS+ version 2.0 (Мутация и кариотип – адаптирана IPSS)

Генетични параметри

- Много високорисков кариотип – 4 точки
- Неблагоприятен кариотип +8, -7, del(7q), del(5q), i17q, inv(3), -5/5q, 12p-, 11q23 rear – 3 точки
- ≥2 много високорискови мутации (ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1, IDH2 и, в допълнение, за GIPSS и MIPSS70+ version 2.0, U2AF1Q157) – 3 точки
- 1 много високорискова мутация (ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1, IDH2 и, в допълнение, за GIPSS и MIPSS70+ version 2.0, U2AF1Q157) – 2 точки
- Наличие на CALR мутация тип 1 – 2 точки

Клинични параметри

- Тежка анемия (Hb <80 g/L за жени и <90 g/L за мъже) – 2 точки
- Средно тежка анемия (Hb 80-90.9 g/L за жени и 90-109 g/L за мъже) – 1 точка
- Циркулиращи бласти ≥2% – 1 точка
- Наличие на конституционални симптоми – 2 точки

Рискова група	Брой прогностични фактори	Средна преживяемост (години)
Много нисък риск	0	**Не е достигната**
Нисък риск	1-2	16.4
Интермедиерен риск	3-4	7.7
Висок риск	5-8	4.1
Много висок риск	≥9	1.8

3.4.5. GIPSS (генетично-вдъхновена прогностична рискова скала)

Генетични параметри

- Много високорисков кариотип – 2 точки
- Неблагоприятен кариотип +8, -7, del(7q), del(5q), i17q, inv(3), -5/5q, 12p-, 11q23 rear – 1 точка
- Наличие на CALR мутация тип 1 – 1 точка
- ASXL1 мутация – 1 точка
- SRSF2 мутация – 1 точка
- U2AF1Q157 мутация – 1 точка

Рискова група	Брой прогностични фактори	Средна преживяемост (години)
Нисък риск	0	26.4
Интермедиерен-1 риск	1	8
Интермедиерен-2 риск	2	4.2
Висок риск	≥3	2

3.4.6. MYSEC-PM (Рискова скала за пост ПВ и пост ЕТ миелофиброза)

Параметри:

Възраст при диагнозата – 0.15 х годините на пациента

Hb <110 g/L – 2 точки

Циркулиращи бласти ≥3% – 2 точки

Липса на CALR – 2 точки

PLT<150 x 10^9/L – 1 точка

Конституционални симптоми – 1 точка

Рискова група	Брой прогностични фактори
Нисък риск	<11
Интермедиерен риск 1	≥11
Интермедиерен риск 2	≥14 и <16
Висок риск	≥16

4. Алгоритъм на лечение

4.1. 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.

4.2. Лечение при пациент с нисък и междинен-1 риск

4.2.1. Без симптоми:

- Не се нуждаят от специфична терапия и се наблюдават, евентуално се включва Allopurinol при хиперурикемия
- Желателно е участие в клинични изпитвания на нови лекарствени продукти

4.2.2. Наличие на симптоми:

- Ruxolitinib
- Hydroxyurea*
- Peginterferon alfa-2a*

Pacritinib* (при тромбоцитен брой <50 Г/л)
Momelotinib* (категория 2B)
NCCN

- Клинични проучвания

4.3. Лечение при пациент с междинен-2 и висок риск

- **При PLT <50 x 10^9/L:**
  - Ако пациентът е кандидат за трансплантация – алогенна ТХСК
  - Ако пациентът не е кандидат за трансплантация – клинично проучване

Pacritinib* (категория 1) (одобрен само от FDA)
Momelotinib* (категория 2B)
NCCN

- **При PLT ≥50 x 10^9/L**
  - Ако пациентът е кандидат за трансплантация – алогенна ТХСК
  - Ако пациентът не е кандидат за трансплантация – Ruxolitinib, Fedratinib, клинично проучване
  - Fedratinib (категория 1)

Pacritinib* (категория 2B) (одобрен само от FDA)
Momelotinib* (категория 2A)
NCCN

4.3.1. JAK-инхибитори

4.3.1.1. 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 (PLT>200 x 10^9/L): 20 mg PO на 12 часа
- Начална доза (PLT 100-200 x 10^9/L): 15 mg PO на 12 часа
- Начална доза (PLT 50 до <100 x 10^9/L): 5 mg PO на 12 часа
- Дозата се титрира според отговора; да не надвишава 25 mg PO на 12 часа

Прекъсване на лечението: При PLT<50 x 10^9/L

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 часа, но да не надвишава 25 mg на 12 часа.
- 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.

4.3.1.2 Fedratinib (IA)

Индициран е за лечение на свързана със заболяването спленомегалия или при симптоматична болест при възрастни пациенти с първична, постполицитемична и посттромбоцитемична миелофиброза, които не са лекувани с Jak инхибитор или са били лекувани с Ruxolitinib

Дозиране:

Инициалната доза е 400 mg еднократно дневно за пациенти с PLT ≥50 x 10^9/L.

4.3.2. Алогенна ТХСК при пациенти на възраст <55 години

4.3.3. Участие в клинично проучване

4.4. Симптоматично лечение на определени категории пациенти

4.4.1. Лечение на анемията:

- Хемотрансфузии
- Thalidomide*/Lenalidomide* + Prednisolon (при възможност)
- Luspatercept**
- ESA*
- Danazol**

NCCN

4.4.2. Лечение на желязното свръхтоварване с хелаторна терапия:

- Deferoxamine*, Deferiprone* или Deferasirox*
- обичайно при кумулативна доза над 25 ед. еритроцитна маса

4.4.3. Симптоматична спленомегалия и екстрамедуларна хемопоеза:

- Hydroxyurea* 1000 – 1500 mg/дневно (ефектът настъпва 8-10 седмици след започване на лечението)
- Облъчване на слезката: при PLT>50 x 10^9/L, ниски дози интермитираща радиация – ниски дози – 100 cGy на всеки 1-3 месеца
- Лъчелечение: ниски дози – 50-100 cGy на всеки 1-3 месеца

4.4.4. Пациенти с 5q делеция:

- Лечение с Lenalidomide

4.5. Линии на лечение при пациенти в бластна трансформация

- Поддържащо лечение при лош статус
- При млади пациенти – полихимиотерапия за ОМЛ, Azacitidine

5. Оценка на терапевтичен отговор

5.1. 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:** Hb ≥100 g/L; ANC ≥1 x 10^9/L; PLT ≥100 x 10^9/L; <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:**Hb ≥100 g/L и < ГРГ; ANC ≥1 x 10^9/L и < ГРГ; PLT ≥100 x 10^9/L и < ГРГ; < 2% незрели миелоидни клетки ***или*** **Клиника:** Изчезване на клиничните симптоми, липса на сплено- и хепатомегалия, без екстрамедуларна хемопоеза Периферна кръв:Hb ≥85 <100 g/L; ANC ≥1 x 10^9/L и <ГРГ; PLT ≥50 и <100 x 10^9/L; <2% незрели миелоидни клетки **Костен мозък:** Нормоцелуларен; бласти <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 Hb с ≥20 g/L 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 приложен 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*** При 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 >1 x 10^9/L 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]
Молекулярна ремисия	Необходими са поне 2 изследвания от периферни неутрофили през 6 месеца Пълна ремисия: негативизиране на аномалиите Частична ремисия: ≥50% редукция на мутационния товар[г]
Цитогенетичен/ молекулярен рецидив	Повторна поява на цитогенетични или молекулярни абнормности, доказани чрез повтарящи се тестове

[а] Отговорът на слезката се оценява чрез MRI или CT
[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

Миелодиспластичният синдром 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: Hb<100 g/L; ANC <1.8 x 10^9/L; PLT <100 x 10^9/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 ПКК, но ≤5% и/или в костния мозък, 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

Съгласно WHO 5.0 ревизия 2022

	Бласти	Цитогенетика	Мутации
МДС с дефиниращи генетични аберации			
МДС с нисък брой бласти и изолирана del5q (MDS-5q)	<5% в костен мозък <2% в пер. кръв	Изолирана del5q или заедно с 1 друга аберация, различна от монозомия 7 или del7q	
МДС с нисък брой бласти и SF3B1 мутация (MDS-SF3B1)	<5% в костен мозък <2% в пер. кръв	Липса на del5q, монозомия 7 или комплексен кариотип	SF3B1
МДС с биалелна инактивация на TP53 (MDS-biTP53)	<20% в костен мозък и пер. кръв	Обикновено комплексен кариотип	≥2 мутации на TP53 или 1 мутация с данни за загуба на TP53 копие или LOH
МДС, дефинирани морфологично			
МДС с нисък брой бласти (MDS-LB)	<5% в костен мозък <2% в пер. кръв		
МДС, хипопластен (MDS-h)			

МДС със завишен брой бласти (MDS-IB)			
MDS-IB1	5-9% КМ или 2-4% ПК		
MDS-IB2	10-19% КМ или 5-19% ПК или А+		
МДС с фиброза (MDS-f)	5-19% КМ; 2-19% ПК		

Съгласно ICC 2022

	Линии с дисплазия	Цито-пения	Бласти	Цитогенетика	Мутации
MDS-SF3B1	≥1	0	<5%КМ <2%ПК	С изкл. на изолирана del(5q), -7/del(7q), abn3q26.2 или комплексен	SF3B1 (≥10% VAF) без мулти-хит TP53 или RUNX1
MDS-del(5q)	≥1	Thr	<5%КМ <2%ПК	del(5q) с ≤1 допълнителна с изкл. на -7/ del(7q)	С изкл. на мулти-хит TP53
MDS, NOS без дисплазия	0	0	<5%КМ <2%ПК	-7/del(7q) или комплексен	С изкл. на мулти-хит TP53 или SF3B1 (≥10% VAF)
MDS, NOS с 1-линейна дисплазия	1	0	<5%КМ <2%ПК	С изкл. на критериите за MDS-del(5q)	С изкл. на мулти-хит TP53, без критерии за MDS-SF3B1
MDS, NOS с мултилинейна дисплазия	≥2	0	<5%КМ <2%ПК	С изкл. на критериите за MDS-del(5q)	С изкл. на мулти-хит TP53, без критерии за MDS-SF3B1
MDS-EB	≥1	0	5-9%КМ 2-9%ПК	всяка	С изкл. на мулти-хит TP53
MDS/AML	≥1	0	10-19% КМ или ПК	С изкл. на дефиниращи ОМЛ	С изкл. на NPM1, bZIP CEBPA или TP53

3. Диагноза

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 гранулираността на неутрофилите (само в контекста на останалите нарушения, не като изолирана находка)
- 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
- LDH

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 алогенна ТХСК

- Вирусологични и микробиологични изследвания: CMV, HIV, HBV, HCV, 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; RUNX 1 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 костен 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 еритробласти, 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

3.4. Оценка на риска

3.4.1. Цитогенетична скала за оценка на риска (Schanz, 2012)

Прогностична група	Цитогенетични аномалии
Много добра	Загуба на Y хромозома,s del(11q)
Добра	Нормален кариотип, del(5q), del(12p), del(20q), наличие на две аномалии, вкл. del(5q)

Интермедиерна	del(7q), допълнителна хромозома 8, допълнителна хромозома 19, изохромозома 17q, наличие на една или две аномалии, неспецифични за другите групи, два или повече независими клона
Лоша	Загуба на хромозома 7 inv(3), t(3q), del (3q), наличие на две аномалии, едната от които загуба на хромозома 7 или del(7p), наличие на три или повече независими клона с некомплексни кариотипи
Много лоша	Комплексни (>3 аномалии)

3.4.2. СЗО адаптирана прогностична скоринг система (WPSS)

Точки				
	0	1	2	3
WHO	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-I	RAEB-II
*Кариотип	Нисък	Интермедиерен	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/

3.4.3. 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%	
Hb	≥100		80-100	<80			
PLT	≥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/

3.4.4 Ревизирана международна прогностична скоринг система-молекулярна (IPSS-M) https://mds-risk-model.com/

4. Алгоритъм на лечение

4.1. 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
- Алогенна ТХСК

4.2.Терапевтични подходи

4.2.1. 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 PLT <10 x 10^9/L.
- При пациенти, кандидати за алогенна ТХСК: 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 (EPO), Darbepoetin alfa**
- **(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 (Recombinant Human Epo) 40 000 – 60 000 U 1-2 пъти седмично подкожно
  - Darbepoetin alfa 150-300 μg/седмично или 500 μg през 21 дни подкожно
  - При отговор лечението продължава с постепенно намаляване на дозите до минимално ефективните

- При липса на ефект – добавяне на G-CSF 1-2 μg/kg 1-2 пъти седмично или Lenalidomide*

Отговор се очаква на 6-8-ата седмица. При отговор терапията продължава с постепенно намаляване на дозата до минимално ефективната. При липса на отговор лечението се спира и се продължава с поддържаща терапия или включване в клинични проучвания.

- При ЕРО ≤500 mU/mL и ринг сидеробласти ≥15%:
  - rHu EPO 40 000 – 60 000 U 1-2 пъти седмично подкожно + G-CSF 1-2 μg/kg 1-2 пъти/седмично (1B)
  - Darbepoetin alfa 150-300 μg седмично подкожно + G-CSF 1-2 μg/kg 1-2 пъти седмично (2A)

Отговор се очаква на 6-8-ата 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.

Luspatercept – еритроиден матуриращ агент

Прилага се при възрастни за лечението на трансфузионно зависима анемия поради много нискорискови, нискорискови и средно-рискови миелодиспластични синдроми (МДС).

Препоръчителната начална доза Luspatercept е 1.0 mg/kg, прилагана веднъж на всеки 3 седмици. При пациенти, които се нуждаят от трансфузия на еритроцитни концентрати след поне 2 последователни дози при началната доза 1.0 mg/kg, дозата трябва да се увеличи на 1.33 mg/kg. Ако пациентите се нуждаят от трансфузия на еритроцитни концентрати след поне 2 последователни дози при дозовото ниво 1.33 mg/kg, дозата трябва да се увеличи на 1.75 mg/kg. Увеличаването на дозата не трябва да става на интервал, по-малък от 6 седмици (2 приложения), и не трябва да се надвишава максималната доза 1.75 mg/kg на всеки 3 седмици. Дозата не трябва да се увеличава незабавно след отлагане на дозата. При пациенти с ниво на Hb >90 g/L преди приложението на дозата и все още непостигнали независимост от трансфузия, по преценка на лекаря може да се наложи увеличаване на дозата; рискът от повишаване на Hb над

целевия праг при съпътстваща трансфузия не може да се изключи. При загуба на отговор (т.е. независимост от трансфузия) при пациента дозата трябва да се увеличи с едно дозово ниво.

Намаляване и отлагане на дозата

В случай на повишаване на Hb >20 g/L в рамките на 3 седмици на лечение с Luspatercept при отсъствието на трансфузия, дозата на Luspatercept трябва да се намали с едно дозово ниво. Ако Hb е ≥115 g/L при отсъствието на трансфузия в рамките на поне 3 седмици, дозата трябва да се отложи, докато Hb стане ≤110 g/L. Ако има също така съпътстващо бързо повишаване на Hb (>20 g/L в рамките на 3 седмици при отсъствието на трансфузия), трябва да се обмисли намаляване на дозата с една стъпка (минимум 0.8 mg/kg) след отлагането на дозата. Дозата не трябва да се намалява под 0.8 mg/kg.

Хелатираща терапия

Принципи на хелатиращата терапия:

- При пациенти с нисък или интермедиерен-1 риск, с чернодробна и сърдечна дисфункция или кандидати за алогенна ТХСК
- При пациенти, които са получили или се очаква да получат >20 Е еритроцитен концентрат
- Цел на лечението: феритин <1 000 ng/mL
- При серумен феритин >1 000 ng/mL:
  - **Deferoxamine** в доза 25 – 40 mg/kg/дн в 12-часова подкожна инфузия 5-7 дни седмично
  - Алтернативно **Deferoxamine** 5-10 g с домашна помпа 4-5 дни от началото на всяка трансфузия
  - Продължителна 24-часова инфузия при пациенти с висок риск – феритин >2 500 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).

4.2.2. Хипометилиращи агенти (ДНК метилтрансферазни инхибитори)

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.

Decitabine*

Орален Decitabine/Cedazuridine*

NCCN

4.2.3. Модулатори на имунния отговор

Lenalidomide

- Показан е при пациенти с 5q синдром или трансфузионно зависими 5q негативни пациенти с нисък или интермедиерен-1 риск, чиято анемия не отговаря на първичната терапия. Режим на приложение:
  - 10 mg дневно за 21 дни на 4 седмици

или

  - 10 mg дневно при ANC >0.5 x 10^9/L, PLT >50 x 10^9/L

При появи на токсичност дозата може да бъде редуцирана до 5 mg дневно.

4.2.4. Химиотерапия

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

- При болни, подходящи за алогенна ТХСК, но без подходящ донор

или

- При пациенти, при които е необходима редукция на процента на бластите в костния мозък (до <10%) преди подготовка за алогенна ТХСК

Неинтензивна химиотерапия:

- ниски дози Cytarabine – 2 x 20 mg за 10 дни

4.2.5. Алогенна ТХСК

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

- При пациенти между 50-65 год., без коморбидност – алогенна ТХСК при немиелоаблативни кондициониращи режими

4.3. Критерии за назначаване на лечение

4.3.1. 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

4.3.1.1. Болните без клинично изявена цитопения остават под активно наблюдение

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

4.3.1.3. 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 <60 г., <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, Lenalidomide* (при възможност), включване в клиничните проучвания или алогенна ТХСК за отделни пациенти с интермедиерен-1 риск.
    - При липса на очакван отговор към имуносупресивна терапия (ИСТ) (LA-DR15 негативни): лечение с Azacitidine, Lenalidomide*, включване в клиничните проучвания. При липса на ефект след 6 курса Azacitidine или непоносимост – алогенна ТХСК за отделни пациенти с интермедиерен-1 риск (тежка цитопения) или клинично проучване.
  - При EPO <500 mU/mL
    - Лечение с рекомбинантен EPO/ Darbepoetin alfa ± ниски дози G-CSF. При липса на отговор до 3 месеца или загуба на отговор – лечение с Lenalidomide* + реком-

бинантен EPO/ Darbepoetin alfa ± ниски дози G-CSF. При липса на отговор след 4 месеца – Azacitidine, Decitabine*, включване в клиничните проучвания или алогенна ТХСК за отделни пациенти с интермедиерен-1 риск.

- При 5q синдром със или без една допълнителна цитогенетична аномалия – лечение с Lenalidomide
- 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 ТХСК на хемопоетични стволови клетки за избрани пациенти или включване в клинични проучвания.

4.3.2. 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

4.3.2.1. При пациенти с подходяща възраст, общо състояние, 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.

4.3.2.2. При рецидив или липса на отговор – алогенна ТХСК, Azacitidine, Decitabine* или клинично проучване

4.3.2.3. При невъзможност за осъществяване на алогенна ТХСК – Azacitidine, Decitabine*, клинично проучване. При липса на отговор – клинично проучване или поддържаща терапия.

Ivosidenib* при IDH1 мутация (одобрен само от **FDA)**

NCCN and FDA

5. Оценка на терапевтичен отговор

5.1. Дефиниции на терапевтичен отговор

5.1.1. Критерии на IWG (International Working Group) за отговор

Приложими са при пациенти, при които е провеждано лечение, целящо да промени хода на заболяването (алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки, интензивна химиотерапия и хипометилиращи агенти).

В допълнение на хематологичния и клиничния отговор лечението може да доведе и до цитогенетичен отговор – пълен, когато не се открива цитогенетичното нарушение от преди терапията и без поява на нови аберации, или частичен, когато се установява редукция на хромозомния дефект с ≥50%.

Категория отговор	Критерии за отговор (да продължава ≥4 седмици)
Пълна ремисия (CR): Костен мозък	≤5% бласти Нормална матурация на всички клетъчни линии
Пълна ремисия (CR): Периферна кръв	Hb ≥110 g/L ANC ≥1 x 10^9/L PLT ≥100 x 10^9/L Бласти – 0% Критериите за хематологично подобрение се отбелязват в допълнение към пълната костномозъчна ремисия.
Частична ремисия (PR)	Всички останали критерии за CR, с изключение на бластите, които са редуцирани с ≥50%, но остават >5% в костния мозък. Целуларитетът и морфологията са без практическо значение.
Стабилно заболяване (SD)	Неуспех за постигане поне на парциален отговор, но липса и на критерии за прогресия за период ≥8 седмици.
Неуспех	Смърт по време на лечението или прогресия, характеризираща се с влошаване на цитопенията, увеличаване на процента бласти в костния мозък или прогресия в по-напредната форма на МДС.
Рецидив след постигнат CR или PR	Поне един от следните критерии: ● Възстановяване на процента бласти преди лечението ● Редукция на WBC и/или PLTc≥50% спрямо максимално постигнатия отговор ● Редукция на Hb с ≥15g/L или трансфузионна зависимост
Прогресия на заболяването (PD)	При пациенти с: ● <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% • Наличие на един от следните критерии при липса на друго обяснение (инфекция, кървене, провеждана химиотерапия и др.): ○ Редукция на WBC и/или PLT с ≥50% спрямо максимално постигнатия отговор ○ Редукция на Hb с ≥20g/L ○ Трансфузионна зависимост

5.1.2. Критерии на IWG (International Working Group) за хематологично подобрение

Адаптирани са специално за пациенти, при които е провеждано лечение с растежни фактори, целта на което е да се подобрят цитопениите, без да се очаква ефект по отношение на хода на самото заболяване.

В практиката се формулират като стабилно заболяване с хематологично подобрение на еритроидната и/или тромбоцитната и/или неутрофилната линия.

Категория	Критерии за хематологично подобрение (да продължава ≥8 седмици)
Еритроидно хематологично подобрение при Hb<110 g/L преди лечение (HI-E)	Hb ≥150 g/L Намаляване на броя ерироцитни трансфузии с ≥4/8 седмици спрямо трансфузионните нужди преди стартиране на лечението
Тромбоцитно хематологично подобрение при PLT <100 x 10^9/L преди лечение (HI-P)	PLT – увеличаване на броя с ≥30 x 10^9/L, като започне от >20 x 10^9/L Увеличаване от под 20 x 10^9/L до над 20 x 10^9/L с поне 100%
Неутрофилно хематологично подобрение при ANC <1 x 10^9/L преди лечение (HI-N)	ANC – увеличаване на броя с ≥100% и над 0.5 x 10^9/L
Прогресия на заболяването или рецидив след хематологично подобрение	Поне един от следните критерии при липса на друго обяснение (инфекция, кървене, провеждана химиотерапия и др.): • Редукция на WBC и/или PLT с ≥50% спрямо максимално постигнатия отговор • Редукция на Hb с ≥15g/L • Трансфузионна зависимост

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧНИ/МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНИ НЕОПЛАЗИИ

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Миелодиспластичните/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 миелопролиферативна 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 наблюдават 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

WHO 5.0 ревизия 2022

- Хронична миеломоноцитна левкемия
- Миелодиспластична/миелопролиферативна неоплазия с неутрофилия
- Миелодиспластична/миелопролиферативна неоплазия с SF3B1 мутация и тромбоцитоза
- Миелодиспластична/миелопролиферативна неоплазия, неуточнена по друг начин

ICC 2022

- Хронична миеломоноцитна левкемия
- Клонална моноцитоза с неопределено значение
- Миелодиспластична/миелопролиферативна неоплазия с SF3B1 мутация
- Миелодиспластична/миелопролиферативна неоплазия с рингсидеробласти и тромбоцитоза, NOS

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 СЗО 2022:

- Диагностични критерии за хронична миеломоноцитна левкемия (ХММЛ)

Задължителни критерии:

1. Постоянна абсолютна (≥0,5 × 109/L) и относителна (≥10%) моноцитоза в ПК

2. Бласти <20% в ПК и КМ[a]

3. Не отговаря на диагностични критерии за хронична миелоидна левкемия или други миелопролиферативни неоплазми[б]

4. Не отговаря на диагностичните критерии за миелоидни/лимфоидни неоплазми с тирозин киназни сливания[c]

Допълнителни критерии:

1. Дисплазия, включваща ≥1 миелоидни линии[d]

2. Придобита клонална цитогенетична или молекулярна аномалия

3. Анормално разделяне на подгрупи моноцити от периферна кръв[e]

Изисквания за диагнозата

- Във всички случаи трябва да са налице задължителни критерии
- Ако моноцитозата е ≥ 1 × 109/L: трябва да бъдат изпълнени един или повече допълнителни критерии
- Ако моноцитозата е ≥0,5 и <1 × 109/L: допълнителни критерии 1 и 2 трябва да бъдат изпълнени

Подтипове ХММЛ

- Миелодиспластична (MD-CMML): WBC < 13 × 109/L
- Миелопролиферативна (MP-CMML): WBC ≥ 13 × 109/L (често се асоциира с активиращи RAS мутации и неблагоприятна прогноза)

Критерии за подгрупиране (на базата на процента бласти и промоноцити)

- CMML-1: <5% в ПК и <10% в КМ
- CMML-2: 5–19% в ПК и 10-19% в КМ

a) Бластите и бластните еквиваленти включват миелобласти, монобласти и промоноцити.

b) Миелопролиферативните неоплазми (МПН) могат да бъдат свързани с моноцитоза при представяне или по време на хода на заболяването; такива случаи могат да имитират CMML. В тези случаи документираната история на MPN изключва CMML. Наличието на характеристики на MPN в костния мозък и/или свързаните с MPN мутации (JAK2, CALR или MPL) поддържат MPN с моноцитоза, а не CMML.

c) Критерии за миелоидни/лимфоидни неоплазии със сливания на тирозин киназа трябва специално да се изключат в случаите с еозинофилия.

d) Морфологичната дисплазия трябва да присъства в ≥10% от клетките на хемопоетична линия в КМ.

e) Въз основа на откриване на повишени класически моноцити (>94%) в липса на известни активни автоимунни заболявания и/ или системно възпаление синдроми.

Диагностични критерии за атипична ХМЛ-МДС/МПН с неутрофилия според СЗО 2022:

- 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 – МДС/МПН с SF3B1 мутация и тромбоцитоза според СЗО 2022:

- Анемия, свързана с дисплазия на еритроидната линия, с или без мултилинеарна дисплазия, наличие на SF3B1 мутация

- Терминът МДС/ МПН с ринг сидеробласти остава в случаи на липса на SF3B1 мутация и ≥15% ринг сидеробласти, <1% бласти в ПК и <5% бласти в КМ
- Персистираща тромбоцитоза (PLT ≥450 x 10^9/L)
- 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

Диагностични критерии за ювенилна миеломоноцитна левкемия (ЮММЛ):

Клинични и хематологични критерии:

- Персистираща моноцитоза в периферна кръв ≥1 x 10^9/L
- <20% бласти в периферна кръв и костен мозък
- Спленомегалия
- Липса на BCR-ABL1
- Генетични изследвания (едно е достатъчно):
- Соматична мутация на PTPN11, KRAS, NRAS (FISH при възможност)
- Клинична диагноза на NF1 или NF1 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 хиперчувствителност при изследване за колонии
  - Хиперфосфорилация на STST5 (FISH при възможност)

3.4. Диагностични критерии съгласно ICC 2022:

Диагностични критерии за хронична миеломоноцитна левкемия (ХММЛ):

- Моноцитоза, дефинирана като моноцити ≥ 0,5×10^9/L и ≥10% от белите кръвни клетки

- Цитопения (прагове, същите като MDS)*
- Бласти (включително промоноцити) < 20% от клетките в кръвта и костния мозък
- Наличие на клоналност: абнормна цитогенетика и/или наличие на поне една свързана с миелоидна неоплазия мутация с най-малко 10% алелна честота
- В случаите без доказателства за клоналност:
  - моноцити ≥ $1,0\times10^9$/L и >10% от белите кръвни клетки
    и
  - повишени бласти (включително промоноцити) или морфологична дисплазия
    или
  - абнормен имунофенотип, съответстващ на ХММЛ – необходим за диагностицирането
- Изследване на костен мозък с морфологични находки, съответстващи на ХММЛ (хиперцелуларитет, дължащ се на миелоидна пролиферация, често с повишени моноцити), липса на диагностични характеристики на остра миелоидна левкемия, миелопролиферативна неоплазия или други състояния, свързани с моноцитоза
- Няма BCR-ABL1 или генетични аномалии на миелоидни/лимфоидни неоплазии с еозинофилия и фузии на гени на тирозин киназа

Диагностични критерии за атипична ХМЛ:

- Левкоцитоза ≥ 13×10^9/L, дължаща се на повишен брой неутрофили и техните прекурсори (промиелоцити, миелоцити и метамиелоцити), като последните съставляват ≥ 10% от левкоцитите
- Цитопения (прагове като при MDS)
- Бласти < 20% от клетките в кръвта и костния мозък
- Дисгранулопоеза, включително наличие на абнормни хипосегментирани и/или хиперсегментирани неутрофили ± абнормно струпване на хроматин
- Липса или минимална абсолютна моноцитоза; моноцитите представляват <10% от левкоцитите в периферната кръв

- Няма еозинофилия; еозинофилите съставляват <10% от левкоцитите в периферната кръв
- Хиперцелуларен костен мозък с гранулоцитна пролиферация и гранулоцитна дисплазия, със или без дисплазия в еритроидните и мегакариоцитните линии
- Няма BCR-ABL1 или генетични аномалии на миелоидни/лимфоидни неоплазми с еозинофилия и фузии на гени на тирозин киназа. Липсата на свързани с MPN драйверни мутации и наличието на SETBP1 мутации заедно с ASXL1 осигуряват допълнителна подкрепа за диагностициране на аХМЛ

Диагностични критерии за Миелодиспластична/миелопролиферативна неоплазия с SF3B1 мутация:

- Тромбоцитоза ≥ 450×10^9/L
- Анемия (прагът е същият като за MDS)
- Бласти < 1% в кръвта и < 5% в костния мозък
- Наличие на SF3B1 мутация (VAF >10%), изолирана или свързана с абнормна цитогенетика и/или други мутации, свързани с миелоидна неоплазия
- Няма анамнеза за скорошна цитотоксична терапия или терапия с растежен фактор, която би могла да обясни миелодиспластични/миелопролиферативни характеристики
- Няма BCR-ABL1 или генетични аномалии на миелоидни/лимфоидни неоплазми с еозинофилия и фузии на гени на тирозин киназа; няма t(3;3)(q21.3;q26.2), inv(3)(q21.3q26.2) или del(5q)
- Няма анамнеза за MPN, MDS или друга миелодиспластична/миелопролиферативна неоплазма

Диагностични критерии за МДС/ МПН с ринг сидеробласти и тромбоцитоза, NOS:

- Тромбоцитоза с брой на тромбоцитите ≥ 450×10^9/L
- Анемия, свързана с дисплазия на еритроидна линия, със или без многолинейна дисплазия и ≥ 15% ринг сидеробласти
- Бласти < 1% в кръвта и < 5% в костния мозък
- Наличие на клоналност: демонстрация на клонална цитогенетична аномалия и/или соматична мутация(и). При тяхно отсъствие – без анамнеза за скорошна цитотоксична терапия

или терапия с растежен фактор, която би могла да обясни миелодиспластични/миелопролиферативни характеристики

- Липса на SF3B1 мутация; няма BCR-ABL1 или генетични аномалии на миелоидни/лимфоидни неоплазми с еозинофилия и фузии на гени на тирозин киназа; няма t(3;3)(q21.3;q26.2), inv(3) (q21.3q26.2) или del(5q)
- Няма история на MPN, MDS или друг MDS/MPN

Диагностични критерии за МДС/ МПН, NOS:

- Миелоидна неоплазия със смесени миелопролиферативни и миелодиспластични характеристики, които не отговарят на критериите за други MDS/MPN, MDS, MPN
- Цитопения (прагове като при MDS)
- Бласти < 20% от клетките в кръвта и костния мозък
- Брой на тромбоцитите $\geq 450\times10^9$/L и/или брой на белите кръвни клетки $\geq 13\times10^9$/L
- Наличие на клоналност: демонстрация на клонална цитогенетична аномалия и/или соматична мутация(и). Ако клоналността не може да бъде определена, находките са персистирали и всички други причини (напр. анамнеза за цитотоксична терапия или терапия с растежен фактор или друга първична причина, която би могла да обясни миелодиспластични/миелопролиферативни характеристики) са изключени.
- Няма BCR-ABL1 или генетични аномалии на миелоидни/лимфоидни неоплазми с еозинофилия и фузии на гени на тирозин киназа; няма t(3;3)(q21.3;q26.2), inv(3)(q21.3q26.2), или del(5q)

3.5. Оценка на риска

CPSS (CMML specific scoring system)

	0	1	2
Бласти (%)	<10 % in BM and < 5 % in PB	10-19 % in BM or 5-19 % in PB	
WBC	До 13 x 109/L	> 13 x 109/L	
*Кариотип	Нисък	Интермедиерен	Висок
Трансфузионна зависимост	Не	Да	

**Нисък риск: нормален, -Y, del(5q), del(20q). Висок риск: тризомия 8, комплексен (≥ 3 аномалии) или аномалии на хромозома 7. Междинен: други*

аномалии. Зависимост от трансфузия на червени кръвни клетки (RBC), дефинирана като 1 трансфузия на RBC на всеки 8 седмици за период от 4 месеца.

CMML genetic score и CPSS-Mol

Точки		ASXL1	NRAS	RUNX1	SETBP1
0	Нисък	Немутирал	Немутирал	Немутирал	Немутирал
1	Интермедиерен	Мутирал	Мутирал	Na	Мутирал
2	Висок	Na	Na	Мутирал	Na
Цитогенетична рискова група					
Нисък	0				
Интермедиерен-1	1				
Интермедиерен-2	2				
Висок	>3				

Цитогенетичните рискови групи са определени съгласно Such et al: нисък, нормална и изолирана –Y; междинен, други аномалии; и висок, тризомия 8, комплексен кариотип (≥3 аномалии) и аномалии на хромозома 7.

Променливи и прогностични стойности на CPSS-Mol

	Генетични рискови групи	Бласти в КМ	Левкоцити	Трансфузионна зависимост
Точки	**Нисък**	< 5 %	< 13x109/L	Не
0	**Интермедиерен-1**	≥ 5 %	≥ 13x109/L	Да
1	**Интермедиерен-2**	Na	Na	Na
2	**Висок**	Na	Na	Na
3	**Нисък**			
CPSS-Mol				
Нисък				
Интермедиерен-1				
Интермедиерен-2				
Висок				

4. Алгоритъм на лечение

4.1. 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
- Алогенна ТХСК

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

4.2.Терапевтични подходи

4.2.1. Лечение на пациенти с ХММЛ

Алогенна ТХСК при ХММЛ 1 и ХММЛ 2:

- Провежда се лечение с цел постигане на пълен отговор преди алогенната ТХСК

Пациенти с ХММЛ 2 (10-29% бласти в костния мозък) и WBC <13 x 10^9/L:

- Azacitidine (като при пациенти с МДС)

Пациенти с ХММЛ 2 (10-19% бласти в костния мозък) и WBC >13 x 10^9/L:

- Hydroxyurea*
- Химиотерапия като при ОМЛ

Пациенти с ХММЛ 1 (5-9% бласти в костния мозък) и WBC <13 x 10^9/L:

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

Пациенти с ХММЛ 1 (5-9% бласти в костния мозък) и WBC >13 x 10^9/L:

- Hydroxyurea* при симптоматична ХММЛ
- Epo при анемия

4.2.2. Лечение на ювенилна миеломоноцитна левкемия (ЮММЛ)

- Алогенна ТХСК. При рецидив – втора алогенна ТХСК или донорска лимфоцитна инфузия (ДЛИ)

4.2.3. Лечение на МДС/МПН с неутрофилия

- Алогенна ТХСК
- Azacitidine (като при пациенти с МДС)
- Hydroxyurea
- Interferon

4.2.4. Лечение на МДС/МПН с SF3B1 мутация (МДС/ МПН с ринг сидеробласти)

Стратегии за лечение на RARS и циторедуктивна терапия при МПН

4.2.5. Лечение на МДС/МПН, неуточнен

Липсва консенсус за оптималното лечение на пациенти, неподходящи за алогенна ТХСК на хемопоетични стволови клетки:

- Алогенна ТХСК
- Azacitidine (като при пациенти с МДС)

5. Оценка на терапевтичен отговор – както 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 свързва със следните хематологични неопластични заболявания:

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

2. Класификация (СЗО – 2022 г.)

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 изследвания
- Ниво на серумна триптаза: над 20 ng/ml

Хистологични изследвания:

- Хистопатологична и имунохистохимична диагноза – базира се на изследване на костномозъчна 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+, CD30+ и/или CD2+

Молекулярно-генетични изследвания:

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

Образни методи:

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

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

Образни методи:

- CT
- MRI
- DEXA – за оценка на остеопения/остеопороза
- Ендоскопия с биопсия на ГИТ при наличие на гастроинтестинална симптоматика (с имунохистохимично изследване: CD117, CD25, триптаза и CD3, като контролен Т-клетъчен маркер)

Флоуцитометрично изследване

- При мастоклетъчна левкемия (CD34, CD117, CD25, CD30, CD2)

3.3. Диагностични критерии WHO 2022

Диагностични критерии за системна мастоцитоза:

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 (или всеки тип KIT мутация, водеща до лиганд-независима активация) 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 се поставя при изпълнение на:

1. Главния и поне един допълнителен критерий ИЛИ
2. При изпълнение на 3 допълнителни критерия

Диагностични критерии за различните варианти на системна мастоцитоза

1.	***Костномозъчна мастоцитоза (КММ)*** • Покрива критериите за СМ • Без В-симптоми**, без С-симптоми* и без данни за СМ със свързана хематологична неоплазия • Мастоцитното натоварване е слабо • Без кожни лезии • Костномозъчно засягане • Серумно ниво на триптаза <125ng/mL

2.	***Индолентна системна мастоцитоза (ИСМ)*** • Покрива критериите за СМ • Под 2 В-симптома, без С-симптоми* и без данни за СМ със свързана хематологична неоплазия • Мастоцитното натоварване е слабо и често съпътствано с кожни лезии
3.	***Тлееща системна мастоцитоза (ТСМ)*** • ИСМ, но с 2 или повече В-симптома**, без С-симптоми и без данни за СМ със свързана хематологична неоплазия • Често кожно засягане
4.	***Системна мастоцитоза със свързана хематологична неоплазия (СМ-СХН)*** • Покрива критериите за СМ • Покрива критериите за друга СЗО хематологична неоплазия (напр. МПН, МДС, МДС/МНП, ОМЛ, лимфом със или без кожно засягане • Подварианти в зависимост от типа на СМ: КММ-СХН, ИСМ-СХН, ТСМ-СХН, АСМ-СХН и МКЛ-СХН • Подварианти в зависимост от типа на хематологичната неоплазия: СМ със свързана миелоидна неоплазия, СМ със свързана лифоидна неоплазия
5.	***Агресивна системна мастоцитоза (АСМ)*** • Покрива критериите за СМ • 1 или повече С-симптоми* • Без данни за мастоклетъчна левкемия • Различни варианти на кожно засягане • Подварианти в зависимост от наличието на предхождаща мастоклетъчна неоплазия: първична АСМ, вторична АСМ • Подварианти в зависимост от наличието на свързана хематологична неоплазия: АСМ без СХН, АСМ-СХН • Подварианти в зависимост от белезите на прогресия: АСМ (<5% мастоцити в к. мозък), АСМ в трансформация (АСМ-Т) (5%-19% мастоцити в к. мозък)
6.	***Мастоклетъчна левкемия (МКЛ)*** • Покрива критериите за СМ • Костномозъчната биопсия показва дифузна инфилтрация, често компактна, от атипични, незрели мастоцити • Над 20% костномозъчна мастоцитна инфилтрация • Подварианти в зависимост от наличието на предхождаща мастоклетъчна неоплазия: първична МКЛ, вторична МКЛ • Подварианти в зависимост от наличието на свързана хематологична неоплазия: МКЛ без СХН, МКЛ-СХН • Подварианти в зависимост от наличието на органно засягане: хронична МКЛ (без С-симптоми**), остра МКЛ (с един или повече С-симптоми**) • Подварианти в зависимост от находката в периферната кръв: типична МКЛ (мастоцитите представляват 10% или повече от периферните бели кръвни клетки), алевкемична МКЛ (мастоцитите представляват под 10% от периферните бели кръвни клетки) • Често без кожно засягане

****С-симптоми** (изброените трябва да са свързани с мастоцитния клетъчен инфилтрат):*

- *Костномозъчна дисфункция, която се изявява от една или по-*

вече цитопении (ANC<1 x 10^9/L, Hb <100 g/L или PLT<100 x 10^9/L)

- *Палпируема хепатомегалия с нарушена чернодробна функция, асцит и/или портална хипертензия*
- *Палпируема спленомегалия с хиперспленизъм*
- *Малабсорбция със загуба на тегло, дължащи се на мастоцитни инфилтрати в гастроинтестиналния тракт*
- *Скелетно засягане с обширни остеолитични лезии (≥2 см) и/или патологични фрактури*

*****B-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)*
- *KIT D816V с вариантна алелна честота (VAF)≥ 10%*

3.4. Оценка на риска

Прогнозата зависи от подварианта на системната мастоцитоза:

- **Костномозъчна мастоцитоза** – фигурира като самостоятелен подвариант на системната мастоцитоза от 2022 г. КММ има по-добра прогноза от ИСМ и СММ. Средната 10-годишна преживяемост без прогресия при пациентите с КММ е 95.9%.
- **Индолентната системна мастоцитоза** – 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** – фигурира като самостоятелен подвариант на системната мастоцитоза от 2016 г. Прогнозата е по-малко благоприятна в сравнение с индолентната, но е по-благоприятна в сравнение с АСМ или МКЛ.

- **Системна мастоцитоза**, асоциирана с хематологична неоплазма, е на второ място по честота на СМ. Около 89% от случаите се 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** представлява по-малко от 10% от случаите на системна мастоцитоза. Прогнозата е неблагоприятна, средната преживяемост е 2-4 години.
- **Мастоклетъчната левкемия** е изключително рядко заболяване, по-малко от 1% от всички случаи на системна мастоцитоза. Прогнозата е изключително неблагоприятна, преживяемостта е няколко месеца.

3.4.1. Mayo Alliance прогностична система за мастоцитоза (MAPS)

Категория риск	Рискови фактори (тежест)
Нисък риск: ≤2	• Възраст >60 години (1 точка) • ACM срещу ИСМ/ССМ (2 точки) • PLT<150 x 10^9/L (1 точка) • Серумна алкална фосфатаза над ГРГ (1 точка) • Неблагоприятни мутации (ASXL1, RUNX1, NRAS) (1 точка)
Междинен риск-1: 3	
Междинен риск-2: 4	
Висок риск: ≥5	

3.4.2. Международна прогностична система за мастоцитоза (IPSM) за неавансирала системна мастоцитоза

Категория риск	Рискови фактори (тежест)
Нисък риск: 0	• Възраст ≥60 години (1 точка) • Алкална фосфатаза ≥100U/L (1 точка)
Междинен риск-1: 1	
Междинен риск-2: 2	

3.4.3. Международна прогностична система за мастоцитоза (IPSM) за авансирала системна мастоцитоза

Категория риск	Рискови фактори (тежест)
Авансирала СМ 1: -1 до 0	• Възраст ≥60 години (1 точка) • Триптаза ≥125 ng/mL (1 точка) • WBC> 16 x 10^9/L (1 точка) • Hb<110 g/L (1 точка) • PLT<100 x 10^9/L (1 точка) • Кожно ангажиране (-1 точка)
Авансирала СМ 2: 1	
Авансирала СМ 3: 2-3	
Авансирала СМ 4: 4 или 5	

3.4.4. Мутация-адаптиран риск скор за авансирала системна мастоцитоза (MARS)

Категория риск	Рискови фактори (тежест)
Нисък риск: 0-1	• Възраст >60 години (1 точка) • Hb<100 g/L (1 точка) • PLT<100 x 10^9/L (1 точка) • Една S/A/R (SRSF2, ASXL1 или RUNX1) мутация (1 точка) • ≥2 S/A/R мутации (2 точки)
Междинен риск: 2	
Висок риск: 3 или 5	

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

- Миелодиспластичен синдром или остра миелоидна левкемия (цитопении, увеличени нива на триптаза в кръвта*)
- Първична миелофиброза или есенциална тромбоцитемия (увеличен 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

Лечение при индолентна и тлееща мастоцитоза:

Наблюдение при асимптоматично заболяване

При симптоматика: Avapritinib при тромбоцити >50 Г/л;

Cladribine; Peginterferon-alfa****

NCCN

5.1. Циторедуктивно лечение – индицирано при АСМ, СМ-СХН и МКЛ

Може да се прилагат следните терапевтични протоколи:

- Монотерапия с Midostaurin* – 100 mg перорално два пъти дневно до прогресия или неприемлива токсичност
- Монотерапия с Avapritinib (при тромбоцити >50 x 10^9/L) – 200 mg перорално, веднъж дневно до прогресия или неприемлива токсичност
- Монотерапия с 2-chlorodeoxyadenosine/Cladribine**
- Терапевтичен протокол Peginterferon alfa-2a**±prednisone
- Монотерапия с Imatinib* – при АСМ без KIT мутации или неизвестен мутационен статус, ефективен при пациенти с FIP1L1/PDGRFA и еозинофилия

5.2. Алогенна ТХСК – 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
- КС 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)
- Omalizumab* (при изразена сърдечно-съдова или белодробна симптоматика)

- Кръвопреливане (при цитопении)
- Бифосфонати (при остеопороза, костни лезии, костна болка), Denosumab (при липса на отговор на бифосфонати или пациенти с контраиндикации за бифосфонат поради нарушена бъбречна функция)
- Лекарствени продукти, които са важни за ограничена група пациенти, неподдаващи се на стандартна терапия и условия за предписването им

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 АСМ 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 съобразена с отговора на асоциираната хематологична неоплазма. Критериите за оценка на отговора при мастоклетъчна левкемия трябва да се съобразят с критериите за отговор, използвани при остра левкемия.

Критерии за оценка на резултатите от терапията при АСМ: модифицирани Valent критерии (Mayo Clinic 2016)

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 поне1 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 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 началото на лечението.

[3] ≥ Степен 2 асцит (не оптимално контролиран с медикаментозна терапия) ИЛИ ≥ Степен 2 загуба на тегло ИЛИ ≥ Степен 2 остеопороза (обширни остеолитични лезии или патологични фрактури) ИЛИ ≥ Степен 2 анемия (Hb<100 g/L) ИЛИ тромбоцитопения (PLT<75 x 10^9/L) ИЛИ ≥ Степен 2 хипербилирубинемия или хипоалбуминемия, които са свързани със заболяването от началото (Степените са спрямо NCI CTC v3.0♦).

[4] Описание на костномозъчните 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, който 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 предвид трудността при разграничението на симптомите, свързани със заболяването, от 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 неоплазии, 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

2.1. Според критериите на СЗО 2022 се подразделя на следните категории:

- **Миелоидна неоплазма след цитотоксична терапия**
  напр. ОМЛ с *KMT2A::MLLT3* фузионен ген след цитотоксична терапия
- **Остра миелоидна левкемия с дефинирани генетични аномалии***
  Остра промиелоцитна левкемия с *PML::RARA* фузионен ген
  ОМЛ с *RUNX1::RUNX1T1* фузионен ген
  ОМЛ с *CBFB::MYH11* фузионен ген
  ОМЛ с *DEK::NUP214* фузионен ген
  ОМЛ с *RBM15::MRTFA* фузионен ген
  ОМЛ *с BCR::ABL1* фузионен ген
  ОМЛ с *KMT2A* пренареждане
  ОМЛ с *MECOM* пренареждане
  ОМЛ с *NUP98* пренареждане
  ОМЛ с *NPM1* мутация
  ОМЛ с *CEBPA* мутация
  ОМЛ, свързана с миелодисплазия
  ОМЛ с други дефинирани генетични аномалии
  ОМЛ с *RUNX1T3::GLIS2* фузионен ген
  ОМЛ с *KAT6A::CREBBP* фузионен ген
  ОМЛ с *FUS::ERG* фузионен ген
  ОМЛ с *MNX1::ETV6* фузионен ген
  ОМЛ с *NPM1:MLF1* фузионен ген

- **ОМЛ класифицирана според диференциацията**
  ОМЛ с минимална диференциация
  ОМЛ без матурация
  ОМЛ с матурация
  Остра базофилна левкемия
  Остра миеломоноцитна левкемия
  Остра моноцитна левкемия
  Остра еритроидна левкемия (единствената в тази група, която предхожда ОМЛ-МР)
- **Остра мегакариобластна левкемия**

**AML с дефиниращи генетични аномалии AML с BCR-ABL1 и AML с CEBPA мутация са единствените видове с определена генетична аномалия, които изискват най-малко 20% бласти за диагностика, за да се избегне припокриване с CML.*
Брой бласти под 20% се приема при някое от пренареждания, включващи KMT2A, MECOM и NUP98. AML с NPM1 мутация може да бъде диагностицирана независимо от броя на бластите.

- **Цитогенетични и молекулярни аномалии, определящи остра миелоидна левкемия, свързана с миелодисплазия – AML, myelodysplasia-related (AML-MR):**
  - **Определящи цитогенетични аномалии:**

  Комплексен кариотип (≥3 аномалии)
  5q делеция или загуба на 5q поради небалансирана транслокация
  Монозомия 7, делеция на 7q или загуба на 7q поради дисбалансирана транслокация
  11q делеция
  12p делеция или загуба на 12p поради небалансирана транслокация
  Монозомия 13 или 13q делеция
  17p делеция или загуба на 17p поради небалансирана транслокация
  Изохромозома 17q
  idic(X)(q13)
- **Дефиниращи соматични мутации:**
  ASXL1
  BCOR
  EZH2
  SF3B1

SRSF2
STAG2
U2AF1
ZRSR2

Този тип AML се определя като неоплазма с ≥20% бласти, експресиращи миелоиден имунофенотип и наличие на специфични цитогенетични и молекулярни аномалии, свързани с MDS, възникващи de novo или последващи известна история на MDS или MDS/MPN. За диагнозата AML-MR е необходимо наличието на една или повече от изброените цитогенетични или молекулярни аномалии.

Маркери за диференциация и критерии за типове остра миелоидна левкемия (AML), определени чрез диференциация.

Тип	Диагностични критерии*
AML с минимална диференциация	• бластите са отрицателни (<3%) за MPO и SBB чрез цитохимия • експресия на два или повече миелоидно-свързани антигена като CD13, CD33, CD117
AML без съзряване имунофенотипизиране	• ≥3% бласти, положителни за MPO (чрез имунофенотипизиране или цитохимия) или SBB и отрицателни за NSE от цитохимия • зреещите клетки от гранулоцитната линия съставляват <10% от ядрените клетки на костния мозък • експресия на два или повече миелоидно-свързани антигена като MPO, CD13, CD33 и CD117
AML с узряване	• ≥3% бласти, положителни за MPO (чрез имунофенотипизиране или цитохимия) или SBB чрез цитохимия • зреещите клетки от гранулоцитната линия съставляват ≥10% от клетките на костния мозък с ядра • клетките от моноцитната линия съставляват < 20% от клетките на костния мозък • експресия на два или повече миелоидно-свързани антигена като MPO, CD13, CD33 и CD117
Остра базофилна левкемия	• бласти и незрели/зрели базофили с метахромазия при оцветяване с толуидиново синьо
Остра миеломоноцитна левкемия	• ≥20% моноцити и техните прекурсори • ≥20% зрели гранулоцитни клетки • ≥3% от бластите, положителни за MPO (чрез имунофенотипизиране или цитохимия)
Остра моноцитна левкемия	• ≥80% моноцити и/или техни прекурсори (монобласти и/или промоноцити) • <20% зрели гранулоцитни клетки • бласти и промоноцити, експресиращи поне два моноцитни маркера, включително маркера, включително CD11c, CD14, CD36 и CD64 или NSE положителен резултат при цитохимия

Остра еритроидна левкемия	• ≥30% незрели еритроидни клетки (проеритробласти) • костен мозък с еритроидно преобладаване, обикновено ≥80% от клетъчността
Остра мегакариобластна левкемия	• бластите експресират поне един или повече от тромбоцитните гликопротеини CD41 (гликопротеин IIb), CD61 (гликопротеин IIIa) или CD42b (гликопротеин Ib)

**Споделените диагностични критерии включват:*

- *≥20% бласти в костен мозък и/или кръв (с изключение на остра еритроидна левкемия)*
- *Не са изпълнени критериите за типове AML с определени генетични изменения*
- *Не са изпълнени критериите за остра левкемия със смесен фенотип (релевантно за AML с минимална диференциация)*
- *Не отговаря на диагностичните критерии за миелоидна неоплазма след цитотоксична терапия*
- *Няма анамнеза за миелопролиферативна неоплазма*

BM костен мозък, MPO миелопероксидаза, NSE неспецифична естераза, PB периферна кръв, SBB Sudan Black B.

Миелоиден сарком

Миелоидният сарком представлява уникална тъканна проява на AML или трансформиран MDS, MDS/MPN или MPN. Случаи на de novo миелоиден сарком трябва да се изследват цялостно, включително с цитогенетични и молекулярни изследвания, за точна класификация и планиране на терапията. Молекулярно-генетичните промени при миелоиден сарком и съпътстваща костномозъчна инфилтрация съвпадат при ~70% от пациентите, което предполага, че миелоидният сарком може да произлиза от обща хемопоетична стволова клетка или прекурсор. Съответни генни мутации се откриват в подгрупа от пациенти с морфологично нормален костен мозък, което предполага ниско ниво на клонална миелоидна болест или клонална хемопоеза в костен мозък.

3. 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 костномозъчната натривка
- Повечето AML с дефиниращи генетични аномалии могат да бъдат диагностицирани
- <20% бласти
- В изброяването на бластите се включват миелобласти, монобласти и мегакариобласти
- При ОМЛ с моноцитен или миеломоноцитен вариант в броя на бластите се включват монобласти и промоноцити, но не и абнормните моноцити

Флоуцитометрично изследване според препоръките на ELN 2022

Експресия на клетъчно-повърхностни и цитоплазмени маркери за диагностика на AML и MPAL

Диагноза на ОМЛ	Цитоплазмени маркери
Прекурсорен маркер	CD34, CD117, HLA-DR
Миелоидни маркери	Цитоплазмена MPO, CD33, CD13
Миелоидни матурационни маркери	CD11b, CD15, CD64, CD65
Моноцитни маркери	CD14, CD36, CD64, CD4, CD38, CD11c
Мегакариоцитни маркери	CD41 (glycoprotein IIb/IIIa), CD61 (glycoprotein IIIa), CD36
Еритроидни маркери	CD235a (glycophorin A), CD71, CD36
Диагноза на MPAL	
Миелоидна линия	MPO (флоуцитометрия, ИХХ или цитохимия) или моноцитна диференциация (поне 2 от следните: неспецифична естераза чрез цитохимия, CD11c, CD14, CD64, лизозим), или поне 2 миелоидни маркера (CD177, CD33, CD13)

Диагноза на ОМЛ	Цитоплазмени маркери
Т-линия	Интензивна цитоплазмена експресия на CD3 (антитела към CD3 ε) или повърхностен CD3
В-линия[g]	Интензивна експресия на CD19 и поне един от следните: cCD79a, cCD22 или CD10, или слаба CD19 с поне два от следните силно експресирани маркера: CD79a, cCD22 или CD10
Основни MRD маркери	
	CD34, CD117, CD45, CD33, CD13, CD56, CD7, HLA-DR при моноцитна: CD64, CD11b, CD4 (допълнително)

Цитогенетични и молекулярно-генетични изследвания:

- Конвенционалният цитогенетичен анализ е задължителен при оценката на ОМЛ. Ако конвенционалната цитогенетика се провали, флуоресцентната in situ хибридизация е алтернатива за откриване на специфични аномалии като RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, KMT2A (MLL) и MECOM (EVI1) генни сливания или хромозомни аномалии, свързани с миелодисплазия, напр. от материал на хромозома 5q, 7q или 17p.
- Молекулярно-генетичното изследване трябва да скринира всички генетични аномалии, които определят болестните и рисковите категории или които са необходими за избор на таргетна терапия. Тези тестове могат да бъдат извършени чрез налични в търговската мрежа генни панели или платформи, като едновременно се тестват за мутации и пренареждания
- NGS при възможност
- За пациенти с мутант NPM1 и core-свързващ фактор (CBF)-AML се препоръчва да се извърши изходна молекулярна оценка чрез количествена полимеразна верижна реакция (qPCR) или капкова дигитална PCR (dPCR), за да се улесни мониторингът на MRD след лечението.

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

Имуногенетични изследвания:

- HLA типизиране

Образни изследвания:

- Рентгенография на гръден кош

- CT
- MRI
- ехоКГ
- ЕКГ

Вирусологични изследвания:

- HAV, HBV, HCV, 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, RUNX 1, TP53, АяSXL1

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.

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

2022 **ELN стратификация на риска при ОМЛ според генетичните абнормности** при диагноза*

Рискова категория†	**Генетичните абнормности**
Благоприятен	• t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1*::*RUNX1T1*†,‡ • inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22)/ *CBFB*::*MYH11*†,‡ • Мутация на *NPM1*†,§ без *FLT3*-ITD мутация • bZIP in-frame mutated *CEBPA*‖
Интермедиерен	• Мутация на *NPM1*†,§**с** *FLT3*-ITD мутация • Див тип *NPM1* с *FLT3*-ITD (без високорискови генетични аномалии) • t(9;11)(p21.3;q23.3)/*MLLT3*::*KMT2A*†,¶ • Цитогенетични и/или молекулярни аномалии некласифицирани като благоприятни или неблагоприятни • t(6;9)(p23.3;q34.1)/*DEK*::*NUP214* • t(v;11q23.3)/*KMT2A*-пренареждания# • t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR*::*ABL1* • t(8;16)(p11.2;p13.3)/*KAT6A*::*CREBBP* • inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/ *GATA2*, *MECOM(EVI1)*

Рискова категория†	Генетичните абнормности
Неблагоприятен	• t(3q26.2;v)/*MECOM*(*EVI1*)-пренареждания • −5 или del(5q); −7; −17/abn(17p) • Комплексен кариотип,** монозомален кариотип†† • Мутации на *ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, и/или ZRSR2*‡‡ • Мутация на *TP53*[a]

**Честотите, нивата на отговор и изходът трябва да се докладват по рискова категория и ако са налични достатъчни количества по конкретни, посочени генетични лезии.*

† Основно въз основа на резултати, наблюдавани при интензивно лекувани пациенти. Първоначалното определяне на риска може да се промени по време на курса на лечение въз основа на резултатите от анализите на измеримо остатъчно заболяване.

‡ Едновременната KIT и/или FLT3 генна мутация не променя категоризацията на риска.

§AML с мутация на NPM1 и цитогенетични аномалии с неблагоприятен риск се категоризират като неблагоприятен риск.

|| Само мутации в рамката, засягащи основния левцинов цип (bZIP) регион на CEBPA, независимо дали се появяват като моноалелни или двуалелни мутации, са свързани с благоприятен изход.

¶ Наличието на t(9;11)(p21.3;q23.3) има предимство пред редки, едновременни генни мутации с неблагоприятен риск.

 # С изключение на KMT2A частично тандемно дублиране (PTD).

*** Комплексен кариотип: ≥3 несвързани хромозомни аномалии в отсъствието на други, определящи класа, повтарящи се генетични аномалии; изключва хипердиплоидни кариотипове с три или повече тризомии (или полизомии) без структурни аномалии.*

†† Монозомален кариотип: наличие на две или повече отделни монозомии (с изключение на загуба на X или Y) или една-единствена автозомна монозомия в комбинация с поне една структурна хромозомна аномалия (с изключение на фактора, свързващ ядрото AML).

‡‡ За момента тези маркери не трябва да се използват като неблагоприятен прогностичен маркер, ако се срещат съвместно с подтипове AML с благоприятен риск.

a Мутация на TP53 при фракция на вариантни алели от най-малко 10%, независимо от алелния статус на TP53 (моно- или двуалелна мутация); TP53 мутациите са значително свързани с AML с комплексен и монозомен кариотип.

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 ехоКГ, като фракцията на изтласкване на лявата 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 ГРГ на лабораторията
  - Изчисленият креатининов клирънс трябва да бъде >50 мл/мин
  - Нивата на ASAT и ALAT трябва да бъдат ≤3 пъти над ГРГ; нивата на общия билирубин трябва да бъдат ≤2 пъти над ГРГ
- Пациенти в добро функционално състояние ECOG/WHO≤2, оценено съгласно критериите на Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG)
- Пациенти с проведен конвенционален цитогенетичен анализ и молекулярен профил, включващ изследване на BCR-ABL, RUNX 1-RUNX 1T1, 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 необходимите предпазни средства с цел избягване на бременност в хода на провежданото цитостатично лечение

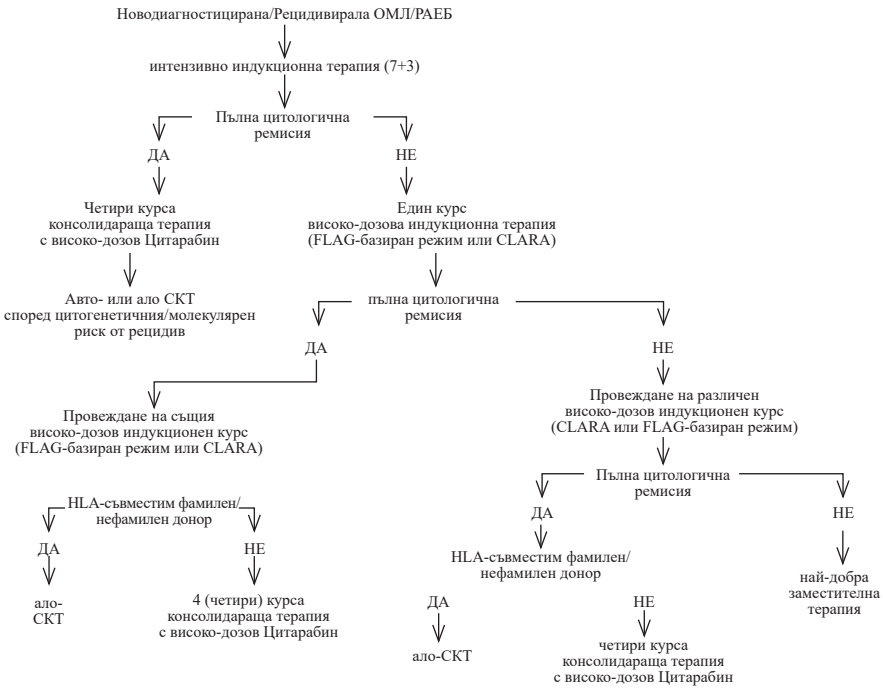
5.1.2. Не подлежат на интензивна терапия (изключващи критерии) – при тези пациенти се прилагат стандартни схеми за лечение на заболяването и неговите усложнения:

- Пациенти в лошо функционално състояние ECOG/WHO>2, оценено съгласно ECOG критериите
- Пациенти с фракция на изтласкване на лявата камера на сърцето <50%, установена посредством ехоКГ
- Наличие на органна недостатъчност: креатинин ≥1.5 пъти; ASAT или ALAT ≥2.5 пъти над ГРГ на лабораторията, което не се дължи на острата миелоидна левкемия; тежка сърдечна недостатъчност – клас III или IV съгласно критериите на Нюйоркската 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 HAV, HBV и HCV
- 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 поведение при пациенти с новодиагностицирана или рецидивирала остра миелоидна левкемия, които подлежат на интензивна терапия



5.2.1.1.1. Индукционна терапия

А. *При пациенти, подходящи за интензивна терапия:*

- Терапевтичен протокол 7 + 3/Daunorubicin, Idarubicin, Mitoxantrone/ (категория 1А)
- Терапевтичен протокол 7 + 3/Daunorubicin/+ Gemtuzumab ozagamicin при пациенти с CD33+ ОМЛ (индукционен режим)
- Терапевтичен протокол 7 + 3/Daunorubicin/ + Midostaurin при пациенти с FLT3-мутирала ОМЛ
- Терапевтичен протокол 7 + 3 + Quizartinib* при пациенти с FLT3-мутирала ОМЛ
- NCCN
- Терапевтичен протокол Високодозов Cytarabine в комбинация с Daunorubicin* и Etoposide (HiDAC + Daunorubicin* + Etoposide). Прилага се единствено при пациенти ≤45-годишна възраст.
- Терапевтичен протокол Venetoclax + Azacitidine

- Терапевтичен протокол Venetoclax + Decitabine*
- Терапевтичен протокол липозомална форма на Daunorubicin/ Cytarabine, индукционен режим – при пациенти с ОМЛ, свързана с лечение или с миелодисплазия-свързани промени

5.2.1.1.2. Ре-индукционни режими – прилагат се след изследване на костния мозък посредством аспират или биопсия на 14-21 ден от началото на индукционното лечение.

При значителна резидуална болест без наличие на хипоцелуларен костен мозък:

- Терапевтичен протокол HiDAC в продължение на 6 дни
- Терапевтичен протокол 7 + 3
- Терапевтичен протокол 7 + 3 + Midostaurin при пациенти с FLT3-мутирала ОМЛ
- Терапевтичен протокол 5+2 при пациенти >60 години
- Терапевтичен протокол липозомална форма на Daunorubicin/ Cytarabine, реиндукционен режим при пациенти с ОМЛ, свързана с лечение или с миелодисплазия-свързани промени

5.2.1.1.3. Консолидационна и поддържаща терапия

При пациенти с благоприятен риск:

- Терапевтичен протокол HiDAC в продължение на 3 дни
- Терапевтичен протокол с Cytarabine, Daunorubicin* и Gemtuzumab ozagamicin – консолидационен режим при пациенти с CD33+ ОМЛ, като се прилагат максимум 2 цикъла.

При пациенти с междинен и неблагоприятен риск:

- Алогенна ТХСК (родствен или съвместим неродствен донор)
- Терапевтичен протокол HiDAC в продължение на три дни, като се прилагат 3-4 курса
- Терапевтичен протокол с Cytarabine, Daunorubicin* и Gemtuzumab ozagamicin – консолидационен режим при пациенти с CD33+ ОМЛ, като се прилагат максимум 2 цикъла
- Терапевтичен протокол HiDAC + Midostaurin (при пациенти с FLT3 мутации), като се прилагат максимум четири курса. След приключване на консолидиращата терапия Midostaurin се прилага всеки ден до възникване на рецидив в продължение на до 12 цикъла през 28 дни всеки.

- Терапевтичен протокол липозомална форма на Daunorubicin/ Cytarabine консолидационен режим

При пациенти над 60-годишна възраст:

При пациенти с благоприятен цитогенетичен риск:

- Терапевтичен протокол 7 + 3
- Терапевтичен протокол Интермедиерно дозиран Cytarabine
- Терапевтичен протокол с Cytarabine, Daunorubicin* и Gemtuzumab ozagamicin – консолидационен режим при пациенти с CD33+ ОМЛ, като се прилагат максимум 2 цикъла

При пациенти с интермедиерен цитогенетичен риск:

- Терапевтичен протокол 7 + 3
- Терапевтичен протокол с Cytarabine, Daunorubicin* и Gemtuzumab ozagamicin – консолидационен режим при пациенти с CD33+ ОМЛ, като се прилагат максимум 2 цикъла
- Терапевтичен протокол HiDAC + Midostaurin при пациенти >65 години и с FLT3 мутации, като се прилагат максимум четири курса
- Монотерапия с перорален azacitidine

При пациенти с неблагоприятен цитогенетичен риск:

- Терапевтичен протокол липозомална форма на Daunorubicin/ Cytarabine, консолидационен режим
- **LDAC + venetoclax* (категория 2B)**
- **LDAC+glasdegib***
- **NCCN**

Поддържаща терапия:

- Onureg е показан като поддържаща терапия при възрастни пациенти с ОМЛ, които са постигнали пълна ремисия (CR) или пълна ремисия с непълно възстановяване на кръвната картина (CRi) след индукционна терапия със или без консолидиращо лечение и които не са кандидати за (вкл. тези, които решат да не пристъпят към) трансплантация на хематопоетични стволови клетки
- Терапевтичен протокол азацитидин – 300 mg перорално веднъж дневно от Ден 1-14, 28-дневен цикъл на лечение
- Лечението с Onureg трябва да продължи, докато не се наблюдават повече от 15% бласти в периферната кръв или костния

мозък или до неприемлива токсичност (вижте ръководството за промяна на схемата на дозиране за рецидив на заболяването)

Sorafenib (FLT3-ITD)**

- **Midostaurin (*FLT3*-ITD или TKD) (категория 2B)**
- **Gilteritinib (*FLT3*-ITD или TKD) (категория 2B)**
- **Quizartinib* (*FLT3*-ITD) (категория 2B)**
- **NCCN**

5.2.1.2. Алгоритъм на терапевтично поведение при пациенти с новодиагностицирана или рецидивирала остра миелоидна левкемия, които не подлежат на интензивна терапия

- Терапевтичен протокол Venetoclax + Azacitidine до прогресия или нежелана токсичност
- Терапевтичен протокол Venetoclax + Decitabine* до прогресия или нежелана токсичност
- Терапевтичен протокол с Azacitidine, като лечението се прилага до прогресия или неприемлива токсичност
- Терапевтичен протокол с Decitabine*, като лечението се прилага до прогресия или неприемлива токсичност
- Терапевтичен протокол Ivosidenib+ Azacitidine до прогресия или нежелана токсичност за лечение на възрастни пациенти с новодиагностицирана ОМЛ с R132 мутация на изоцитрат дехидрогеназа-1 (IDH1)
- Най-добро поддържащо лечение (Best supportive care) – Hydroxyurea и преливане на кръвни продукти

5.2.1.3. Алгоритъм на терапевтично поведение при пациенти с резистентна или рецидивирала ОМЛ

При подходящи за интензивно лечение пациенти:

- Клинично проучване
- Химиотерапия, последвана от алогенна ТХСК
- Терапевтичен протокол HiDAC в продължение на 6 дни (ако не е прилаган) ± митоксантрон
- Терапевтичен протокол HiDAC в продължение на 6 дни (ако не е прилаган) ± митоксантрон
- Терапевтичен протокол **MITO**FLAG или FLAG-Ida
- Терапевтичен протокол Clofarabine + Cytarabine + G-CSF

- Повторение на първоначалния индукционен режим, довел до пълна ремисия
- Терапевтичен протокол Gilteritinib при пациенти с рецидивирала/рефрактерна ОМЛ с FLT3-мутация

При неподходящи за интензивно лечение пациенти:

- Терапевтичен протокол с Gilteritinib (120 mg/дневно) при пациенти с рецидивирала/рефрактерна FLT3-мутирала остра миелоидна левкемия
- Терапевтичен протокол с Azacitidine или Decitabine на всеки 4 седмици, като лечението се прилага до прогресия или неприемлива токсичност.
- Терапевтичен протокол с нискодозиран Cytarabine на всеки 4 седмици, като лечението се прилага до прогресия или неприемлива токсичност
- Терапевтичен протокол с Gemtuzumab ozagamicin (при CD33+ ОМЛ)
- Enasidenib* /IDH2/
- NCCN
- Най-добро поддържащо лечение

5.2.1.4. Поддържащо лечение

Кръвни продукти:

- Преливане на обезлевкоцитени кръвни продукти
- Преливане на облъчени кръвни продукти при пациенти, които получават имуносупресивна терапия (т.е. Fludarabine, ТХСК)
- Препоръчителни прагове за трансфузия: изразена анемия (Hb ≤70-80 g/L) или клинично значима симптоматика, свързана с анемия; изразена тромбоцитопения (PLT<10 x 10^9/L)

Профилактика на туморен лизис синдром:

- Хидратация с диуреза
- Allopurinol
- Неврологична оценка преди всяка доза Cytarabine при пациенти, които получават HiDAC терапия (или тези с нарушена бъбречна функция) или средна доза Cytarabine при пациенти >60-годишна възраст поради риск от мозъчна токсичност. Оценката включва тестове за нистагъм, неясен говор и дисметрия.

- При пациенти, които проявяват бързо повишаващ се креатинин, дължащ се на туморен лизис, HiDAC трябва да се преустанови до нормализиране на креатинина.
- При пациенти, които развият мозъчна токсичност, Cytarabine трябва да се спре.

Растежни фактори

- Да се има предвид, че използването на G-SCF може да обърка интерпретацията при оценка на костния мозък. Приложението им трябва да се преустанови минимум 7 дни преди получаване на костен мозък за оценка на ремисията.

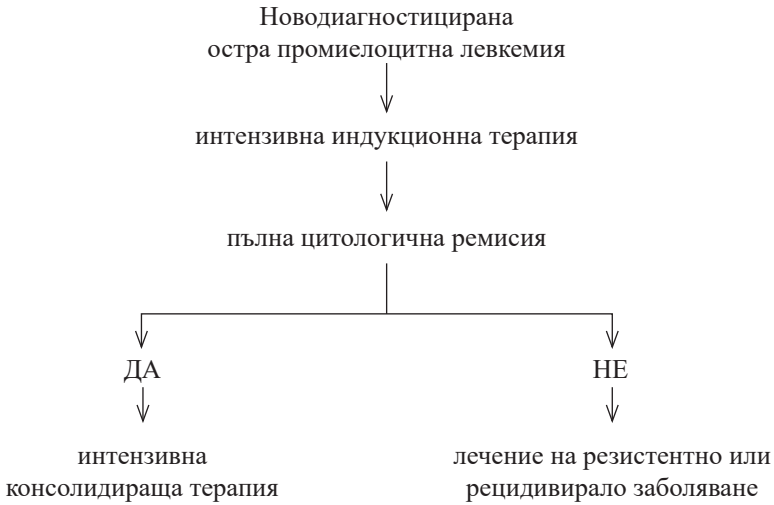
Антибиотици, антимикотици, антивирусни препарати

- Решенията относно употребата и избора на антибиотици трябва да се вземат въз основа на преобладаващите щамове и тяхната устойчивост към лекарства. Скрининг на цитомегаловирус (CMV) при пациенти, подходящи за ТХСК.

5.2.2. Терапевтично поведение при пациенти с остра промиелоцитна левкемия

5.2.2.1. Алгоритъм на терапевтично поведение при новодиагностицирани пациенти с остра промиелоцитна левкемия

Алгоритъм при остра промиелоцитна левкемия



А. При пациенти с нисък или интермедиерен риск:

Индукционно лечение:

- Терапевтичен протокол all trans ретиноева киселина (ATRA)* + Idarubicin индукционно лечение

  или

- Терапевтичен протокол ATRA* + Arsenic trioxide* индукционно лечение

Консолидационно лечение:

- Терапевтичен протокол ATRA* + Idarubicin+ Mitoxantrone консолидационно лечение ***или***
- Терапевтичен протокол ATRA* + Arsenic trioxide* консолидационно лечение

Поддържащо лечение:

- Терапевтичен протокол ATRA* + MTX+ 6-MP поддържащо лечение ***или***
- Терапевтичен протокол ATRA* + MTX+ 6-MP поддържащо лечение 1

Б. При пациенти с висок риск:

Индукционно лечение:

- Терапевтичен протокол ATRA* + Idarubicin индукционно лечение

  или

- Терапевтичен протокол ATRA* + Idarubicin + Arsenic trioxide* индукционно лечение

Консолидационно лечение:

- Терапевтичен протокол ATRA* + Idarubicin + Cytarabine консолидационно лечение 1, ATRA* + Mitoxantrone консолидационно лечение 2, ATRA* + Idarubicin + Cytarabine консолидационно лечение 3

  или

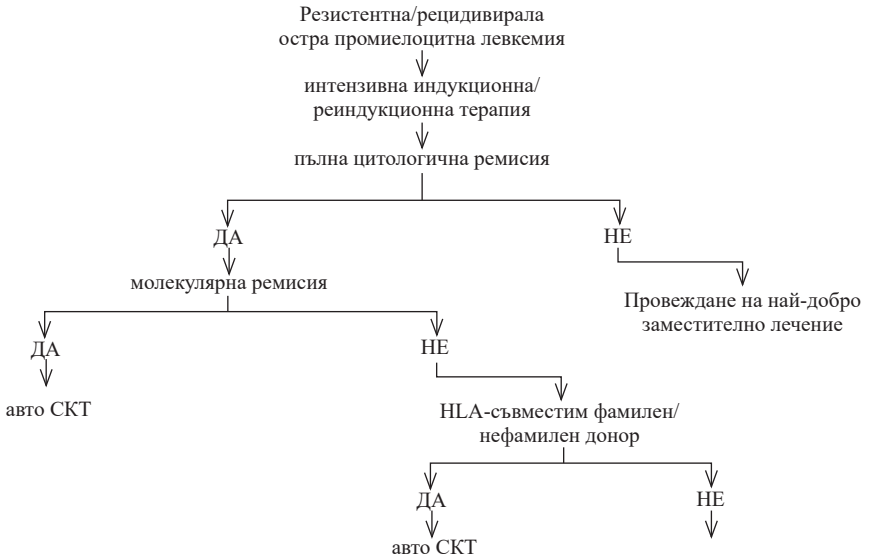
- Терапевтичен протокол ATRA* + Arsenic trioxide* консолидационно лечение 1

5.2.2.2. Интензивната реиндукционна терапия при пациенти с резистентна или рецидивирала остра промиелоцитна левкемия

- При ранен рецидив (<6 мес.) след прилагане на терапия

ATRA* + Arsenic trioxide* се прилага терапевтичен режим, съдържащ антрациклини (напр. ATRA* + Idarubicin индукционно лечение)

- При ранен рецидив (<6 мес.) след прилагане на терапия ATRA* + антрациклини се прилага терапевтичен режим, съдържащ ATRA* + Arsenic trioxide* (напр ATRA* + Arsenic trioxide* индукционно лечение)
- При късен рецидив (>6 мес.) след прилагане на Arsenic trioxide*-съдържащи режими се прилага терапевтичен режим, съдържащ ATRA* + Arsenic trioxide* (напр ATRA* + Arsenic trioxide* индукционно лечение)



5.2.2.3. Поддържащо лечение при остра промиелоцитна левкемия

Клинично изявена коагулопатия:

- Тромбоцитна трансфузия за поддържане на PLT ≥50 x 10^9/L
- Заместване на фибриноген с криопреципитат и ПЗП за поддържане на ниво от 150 mg/dL и PT и PTT близо до нормалните стойности
- Ежедневно наблюдение до отзвучаване на коагулопатията
- Избягване на използването на тунелен катетър или порт-а-кат

Синдром на диференциране:

- Повишено внимание за симптоматика на синдрома на диференциране (в т.ч. фебрилитет, WBC >10 x 10^9/L, затруднено дишане, хипоксемия, изливи)
- Dexamethasone при първи признаци или симптоми на дихателна недостатъчност
- Обсъжда се прекъсване на ATRA терапията до преодоляване на хипоксията
- При пациенти с висок риск – профилактика с кортикостероиди (Prednisone 0.5 mg/kg или Dexamethasone 10 mg). Ако пациентът развие синдрома на диференциация, Prednisone се замества с Dexamethasone 10 mg на всеки 12 часа до възстановяване.
- Циторедукция, Hydroxyurea, антрациклин

Растежни фактори:

- Не трябва да се използват по време на индукцията
- Само в отделни случаи при консолидация (животозастрашаващи инфекции, сепсис)

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 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 ● ANC ≥1.0 × 10^9/L ● PLT ≥100 × 10^9/L	
CR с непълно хематологично възстановяване (CRi)	● Налице са всички критерии за CR ● ANC <1.0 × 10^9/L ● PLT <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) ремисия (PR)	● Липсват бласти в периферната кръв ● Редукция на първоначалния брой бласти най-малко с 50% до 5%-25%	Използва се за клинични 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 високодозов Cytarabine)	Прието е, че режимите с високи дози cytarabine са най-добрият 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

През 2022 година бяха публикувани две алтернативни класификации на хематологичните неоплазии – 5-а ревизия на Класификацията на СЗО и Международна консенсусна класификация. Европейската асоциация по хематопатология препоръчва формулиране на диагнозата по номенклатурата и на двете класификации до намиране на консенсусно решение за тяхното обединяване. С оглед осигуряване на приемственост и плавен преход към новата номенклатура се предоставя съпоставителна таблица между досега действащата 4-та ревизия на Класификацията на СЗО и двете нови предложения.

Зрели В-клетъчни неоплазии

WHO HAEM4R	WHO HAEM5	ICC
Тумор-подобни лезии с В-клетъчна пролиферация		
Не са включени	Реактивни, богати на В-клетки лимфоидни пролиферации, които наподобяват лимфом	
Не са включени	IgG4 свързано заболяване	
Не са включени	Уницентрична болест на Castleman	
Не са включени	Идиопатична мултицентрична болест на Castleman	
Мултицентрична болест на Castleman	KSHV / HHV8 асоциирана мултицентрична болест на Castleman	Мултицентрична болест на Castleman
Не са включени		EBV положително полиморфно В-клетъчно пролиферативно нарушение, неопределено по друг начин
Неопластични и пренеопластични дребноклетъчни лимфоцитни пролиферации		
Хронична лимфоцитна левкемия / дребноклетъчен лимфоцитен лимфом (CLL / SLL)	Хронична лимфоцитна левкемия / дребноклетъчен лимфоцитен лимфом (CLL / SLL)	Хронична лимфоцитна левкемия / дребноклетъчен лимфоцитен лимфом (CLL / SLL)
Моноклонална В-клетъчна лимфоцитоза • CLL тип • Атипична CLL тип • Не-CLL type	Моноклонална В-клетъчна лимфоцитоза • Нискобройна или клонална В-клетъчна експанзия • CLL / SLL тип • Не-CLL / SLL тип	Моноклонална В-клетъчна лимфоцитоза • CLL тип • Не-CLL тип
В пролимфоцитна левкемия (B PLL)	Не е обособена нозологична единица	В пролимфоцитна левкемия (B PLL)
Лимфоплазмоцитен лимфом • Макроглобулинемия на Waldenström	Лимфоплазмоцитен лимфом • Макроглобулинемия на Waldenström • Макроглобулинемия не по типа на Waldenström	Лимфоплазмоцитен лимфом • Макроглобулинемия на Waldenström

Маргиналнозонови лимфоми		
Нодален маргиналнозонов лимфом	Нодален маргиналнозонов лимфом	Нодален маргиналнозонов лимфом
Педиатричен нодален маргиналнозонов лимфом *	Педиатричен нодален маргиналнозонов лимфом	Педиатричен нодален маргиналнозонов лимфом *
Екстранодален маргиналнозонов лимфом от мукозо-асоциирана лимфоидна тъкан (MALT)	Екстранодален маргиналнозонов лимфом от мукозо-асоциирана лимфоидна тъкан (MALT)	Екстранодален маргиналнозонов лимфом от мукозо-асоциирана лимфоидна тъкан (MALT)
Не е включен	Първичен кожен маргиналнозонов лимфом	Първично кожно маргиналнозоново лимфопролиферативно нарушение
Спленални В-клетъчни лимфоми/левкемии		
Спленален маргиналнозонов лимфом	Спленален маргиналнозонов лимфом	Спленален маргиналнозонов лимфом
Трихолевкемия	Трихолевкемия	Трихолевкемия
Трихолевкемия вариант*	Спленален В-клетъчен лимфом/левкемия в проминиращи нуклеоли (различен от трихолевкемия и включва предишната CD5 отрицателни В-пролимфицитна левкемия)	Трихолевкемия вариант *
Спленален дифузен В-клетъчен лимфом на червената пулпа*	Спленален дифузен В-клетъчен лимфом на червената пулпа	Спленален дифузен В-клетъчен лимфом на червената пулпа *
Фоликуларен лимфом		
In situ фоликуларна неоплазия	In situ фоликуларна В-клетъчна неоплазия	In situ фоликуларна неоплазия
Фоликуларен лимфом (FL)	Фоликуларен лимфом (определянето на степен при cFL не е задължително) • Класически фоликуларен лимфом (cFL) • Фоликуларен В-едроклетъчен лимфом (FLBL) • Фоликуларен лимфом с необичайни характеристики (uFL)	Фоликуларен лимфом (запазва се определянето на степен при FL с акцент върху 3A и 3B) • Фоликуларен лимфом • CD23-положителен лимфом от фоликулния център отрицателен за BCL2 пренареждания*
Педиатричен тип фоликуларен лимфом	Педиатричен тип фоликуларен лимфом	Педиатричен тип фоликуларен лимфом
Не е включен		Тестикуларен фоликуларен лимфом
Дуоденален тип фоликуларен лимфом	Дуоденален тип фоликуларен лимфом	Дуоденален тип фоликуларен лимфом
Първичен кожен лимфом от фоликулния център	Първичен кожен лимфом от фоликулния център	Първичен кожен лимфом от фоликулния център
Мантелноклетъчен лимфом		
In situ мантелноклетъчна неоплазия	In situ мантелноклетъчна неоплазия	In situ мантелноклетъчна неоплазия
Мантелноклетъчен лимфом	Мантелноклетъчен лимфом	Мантелноклетъчен лимфом
Левкемичен не-нодален мантелноклетъчен лимфом	Левкемичен не-нодален мантелноклетъчен лимфом	Левкемичен не-нодален мантелноклетъчен лимфом
Агресивни лимфоми, трансформирали се от В-клетъчни лимфоми с ниска степен		
Не е включен	Трансформации на индолентни В-клетъчни лимфоми	

В-едроклетъчни лимфоми		
Дифузен В-едроклетъчен лимфом, неопределен по друг начин (DLBCL), NOS	Дифузен В-едроклетъчен лимфом, неопределен по друг начин (DLBCL), NOS	Дифузен В-едроклетъчен лимфом, неопределен по друг начин (DLBCL), NOS
EBV положителна мукокутанна язва *	EBV положителна мукокутанна язва	EBV положителна мукокутанна язва
EBV положителен дифузен В-едроклетъчен лимфом, NOS	EBV положителен дифузен В-едроклетъчен лимфом	EBV положителен дифузен В-едроклетъчен лимфом, NOS
Дифузен В-едроклетъчен лимфом, асоцииран с хронично възпаление	Дифузен В-едроклетъчен лимфом, асоцииран с хронично възпаление	Дифузен В-едроклетъчен лимфом, асоцииран с хронично възпаление
Първичен В-едроклетъчен лимфом на централната нервна система	Първичен В-едроклетъчен лимфом от имунологично привилегировани места (нов термин, обхващащ DLBCL от ЦНС, витреоретина или тестис)	Първичен дифузен В-едроклетъчен лимфом на централната нервна система
Not included		Първичен дифузен В-едроклетъчен лимфом на тестис
Първичен кожен дифузен В-едроклетъчен лимфом, leg type	Първичен кожен дифузен В-едроклетъчен лимфом, leg type	Първичен кожен дифузен В-едроклетъчен лимфом, leg type
Интраваскуларен В-едроклетъчен лимфом	Интраваскуларен В-едроклетъчен лимфом	Интраваскуларен В-едроклетъчен лимфом
ALK положителен В-едроклетъчен лимфом	ALK положителен В-едроклетъчен лимфом	ALK положителен В-едроклетъчен лимфом
Плазмобластен лимфом	Плазмобластен лимфом	Плазмобластен лимфом
В-едроклетъчен лимфом с *IRF4* пренареждане	В-едроклетъчен лимфом с *IRF4* пренареждане	В-едроклетъчен лимфом с *IRF4* пренареждане
Първичен медиастинален В-едроклетъчен лимфом	Първичен медиастинален В-едроклетъчен лимфом	Първичен медиастинален В-едроклетъчен лимфом
В-клетъчен лимфом, некласифициран с характеристики между DLBCL и класически Ходжкинов лимфом	Медиастинален gray zone лимфом (случаите без медиастинално засягане се класифицират като DLBCL, NOS)	Медиастинален gray zone лимфом
Не е включен	Фибрин-асоцииран В-едроклетъчен лимфом	Фибрин-асоцииран В-едроклетъчен лимфом
Не е включен	В-едроклетъчен лимфом със свръхнатоварване с течности (преди включен в първично ефузионен лимфом)	HHV8 и EBV8 отрицателен първичен ефузионно основан лимфом *
В-едроклетъчен лимфом, богат на Т клетки / хистиоцити	В-едроклетъчен лимфом, богат на Т клетки / хистиоцити	В-едроклетъчен лимфом, богат на Т клетки / хистиоцити
Виж Ходжкинов лимфом	Виж Ходжкинов лимфом	Нодуларен В-клетъчен лимфом с лимфоцитно предоминиране (преименуван от Нодуларен Ходжкинов лимфом с лимфоцитно предоминиране)
Лимфоматоидна грануломатоза	Лимфоматоидна грануломатоза	Лимфоматоидна грануломатоза
KSHV / HHV8 асоциирани В-клетъчни лимфоидни пролиферации / лимфоми		
Първичен ефузионен лимфом	Първичен ефузионен лимфом	Първичен ефузионен лимфом
HHV8 положителен дифузен В-едроклетъчен лимфом, NOS	HHV8 положителен дифузен В-едроклетъчен лимфом	HHV8 положителен дифузен В-едроклетъчен лимфом, NOS

HHV8 положително герминотропно лимфопролиферативно нарушение	KSHV / HHV8 положително герминотропно лимфопролиферативно нарушение	HHV8 положително герминотропно лимфопролиферативно нарушение
В-клетъчни лимфоми с висока степен		
В-клетъчен лимфом с висока степен, NOS	В-клетъчен лимфом с висока степен, NOS	В-клетъчен лимфом с висока степен, NOS
В-клетъчен лимфом с висока степен с пренареждания на *MYC* и *BCL2* или *BCL6* г	Дифузен В-едроклетъчен лимфом/ В-клетъчен лимфом с висока степен с пренареждания на *MYC* и *BCL2* (предишният В-клетъчен лимфом с висока степен с пренареждания на *MYC* и *BCL6* се отнася към DLBCL, NOS)	В-клетъчен лимфом с висока степен с пренареждания на *MYC* и *BCL2*
	В-клетъчен лимфом с висока степен с пренареждания на *MYC* и *BCL6**	
Лимфом на Burkitt	Лимфом на Burkitt	Лимфом на Burkitt
Burkitt-подобен лимфом с 11q аберация*	В-клетъчен лимфом с висока степен с 11q аберация	В-едроклетъчен лимфом с 11q аберация*
Ходжкинови лимфоми		
Класически Ходжкинов лимфом • Нодуларна склероза • С богатство на лимфоцити • Смесен клетъчен състав • Лимфоцитно изчерпване	Класически Ходжкинов лимфом • Нодуларна склероза • С богатство на лимфоцити • Смесен клетъчен състав • Лимфоцитно изчерпване	Класически Ходжкинов лимфом • Нодуларна склероза • С богатство на лимфоцити • Смесен клетъчен състав • Лимфоцитно изчерпване
Нодуларен Ходжкинов лимфом с лимфоцитно предоминиране	Нодуларен Ходжкинов лимфом с лимфоцитно предоминиране	Пренаименован като Нодуларен В-клетъчен лимфом с лимфоцитно предоминиране; категоризиран като Неходжкинов лимфом
Плазмоклетъчни неоплазии и нозологични единици с парапротеини		
Солитарен плазмоцитом на костта	Солитарен плазмоцитом на костта	Солитарен плазмоцитом на костта
Екстраосален плазмоцитом	Екстраосален плазмоцитом	Екстраосален плазмоцитом
Плазмоклетъчен миелом	Плазмоклетъчен миелом	Мултиплен миелом (ММ), NOS
	ММ с рекурентни генетични аберации • ММ с транслокации на *CCND* семейство • ММ с транслокации на *MAF* семейство • ММ с транслокации на *NSD2* семейство • ММ с хипердиплоидия	
Плазмоклетъчна неоплазия с асоцииран паранеопластичен синдром • POEMS • TEMPI	Плазмоклетъчна неоплазия с асоцииран паранеопластичен синдром • POEMS • TEMPI • AESOP (нов синдром)	

IgM моноклонална гамапатия с неопределено значение	IgM моноклонална гамапатия с неопределено значение	• IgM моноклонална гамапатия с неопределено значение • IgM MGUS, плазмоклетъчен тип • IgM MGUS, NOS
Не-IgM моноклонална гамапатия с неопределено значение	Не-IgM моноклонална гамапатия с неопределено значение	Не-IgM моноклонална гамапатия с неопределено значение
Не е включена	Моноклонална гамапатия с бъбречно значение	Не е обособена нозология; клинично описание на подлежаща нозология (напр. MGUS)
Не е включена	Заболяване на студови аглутинини	Първично заболяване на студови аглутинини
Първична амилоидоза	Амилоидоза свързана и имуноглобулини (AL)	Амилоидоза свързана и имуноглобулини (AL)
	Локализирана AL амилоидоза	
Заболяване на отлагане на леки вериги и тежки вериги	Заболяване на отлагане на моноклонални имуноглобулини (пренаименовано)	Отлагане на леки вериги и тежки вериги
Заболяване на Mu тежки вериги	Заболяване на Mu тежки вериги	Заболяване на Mu тежки вериги
Заболяване на Gamma тежки вериги	Заболяване на Gamma тежки вериги	Заболяване на Gamma тежки вериги
Заболяване на Alpha тежки вериги	Заболяване на Alpha тежки вериги	Заболяване на Alpha тежки вериги
Лимфоидни пролиферации/лимфоми с имунен дефицит или дисрегулация		
Недеструктивен PTLD	Хиперплазии, настъпващи при имунен дефицит/дисрегулация	Плазмоцитна хиперплазия PTLD
	Флоридна фоликуларна хиперплазия PTLD	
	Инфекциозна мононуклеоза PTLD	
Полиморфно PTLD	Полиморфни лимфопролиферативни нарушения, настъпващи при имунен дефицит/дирегулация (нов термин, включващ различни етиологии)	Полиморфно PTLD
Other iatrogenic immunodeficiency associated lymphoproliferative disorders		Други лимфопролиферативни нарушения, асоциирани с ятрогенен имунен дефицит
Мономорфно PTLD	Лимфоми, развиващи се при имунен дефицит/дисрегулация (нов обобщаващ термин, включващ мономорфно PTLD, лимфоми, асоциирани с HIV инфекция и др.)	Мономорфно PTLD
Класически Ходжкинов лимфом PTLD		Класически Ходжкинов лимфом PTLD
Лимфоми, асоциирани с HIV инфекция		
Лимфопролиферативни заболявания, асоциирани с първични имунни нарушения	Лимфоидни пролиферации/лимфоми, асоциирани с вродени грешки в имунитета	

Зрели T/NK-клетъчни неоплазии

WHO HAEM4R	WHO HAEM5	ICC
Тумор-подобни лезии с Т-клетъчна пролиферация		
Не са включени	Болест на Kikuchi-Fujimoto	
Не са включени	Индолентна Т-лимфобластна пролиферация	
Не са включени	Автоимунен лимфопролиферативен синдром	
Зрели Т-клетъчни и NK-клетъчни левкемии		
Т-пролимфоцитна левкемия	Т-пролимфоцитна левкемия	Т-клетъчна пролимфоцитна левкемия
Т-клетъчна левкемия от големи гранулирани лимфоцити	Левкемия от Т-големи гранулирани лимфоцити	Т-клетъчна левкемия от големи гранулирани лимфоцити
Хронично лимфопролиферативно нарушение на NK клетки	Левкемия от NK-големи гранулирани лимфоцити	Хронично лимфопролиферативно нарушение на NK клетки
NK-лимфобластна левкемия/лимфом		Агресивна NK-клетъчна левкемия
Адултна Т-клетъчна левкемия/лимфом		Адултна Т-клетъчна левкемия/лимфом
Първични кожни Т-клетъчни лимфоми		
Първично кожно лимфопролиферативно нарушение от CD4-положителни малки и средни Т-клетки	Първично кожно лимфопролиферативно нарушение от CD4-положителни малки и средни Т-клетки	Първично кожно лимфопролиферативно нарушение от CD4-положителни малки / средни Т-клетки
Първичен кожен акрален CD8-положителен Т-клетъчен лимфом	Първично кожно акрално CD8-положително лимфопролиферативно нарушение	Първично кожно акрално CD8(+) лимфопролиферативно нарушение
Mycosis fungoides	Mycosis fungoides	Mycosis fungoides
Синдром на Sézary		Синдром на Sézary
Първично кожно CD30-положително Т-клетъчно лимфопролиферативно нарушение: лимфоматоидна папулоза	Първично кожно CD30-положително Т-клетъчно лимфопролиферативно нарушение: лимфоматоидна папулоза	Първично кожно CD30-положително Т-клетъчно лимфопролиферативно нарушение: лимфоматоидна папулоза
Първично кожно CD30-положително Т-клетъчно лимфопролиферативно нарушение: първичен кожен анапластичен едроклетъчен лимфом	Първично кожно CD30-положително Т-клетъчно лимфопролиферативно нарушение: първичен кожен анапластичен едроклетъчен лимфом	положително Т-клетъчно лимфопролиферативно нарушение: първичен кожен анапластичен едроклетъчен лимфом
Субкутанен панакутитоподобен Т-клетъчен лимфом	Субкутанен панакутитоподобен Т-клетъчен лимфом	Субкутанен панакутитоподобен Т-клетъчен лимфом
Първичен кожен gamma-delta Т-клетъчен лимфом	Първичен кожен gamma-delta Т-клетъчен лимфом	Първичен кожен gamma-delta Т-клетъчен лимфом
Първичен кожен CD8-положителен агресивен епидермотропен цитотоксичен Т-клетъчен лимфом	Първичен кожен CD8-положителен агресивен епидермотропен цитотоксичен Т-клетъчен лимфом	Първичен кожен CD8(+) агресивен епидермотропен цитотоксичен Т-клетъчен лимфом

	Първичен кожен периферен Т-клетъчен лимфом, NOS	
Интестинални Т-клетъчни и NK-клетъчни лимфоидни пролиферации и лимфоми		
Индолентно Т-клетъчно лимфопролиферативно нарушение на гастроинтестиналния тракт	Индолентен Т-клетъчен лимфом на гастроинтестиналния тракт	Индолентно клонално Т-клетъчно лимфопролиферативно нарушение на гастроинтестиналния тракт
	Индолентно NK-клетъчно лимфопролиферативно нарушение на гастроинтестиналния тракт	Индолентно NK-клетъчно лимфопролиферативно нарушение на гастроинтестиналния тракт
Т-клетъчен лимфом, асоцииран с ентеропатия	Т-клетъчен лимфом, асоцииран с ентеропатия	Т-клетъчен лимфом, асоцииран с ентеропатия
Мономорфен епителиотропен интестинален Т-клетъчен лимфом	Мономорфен епителиотропен интестинален Т-клетъчен лимфом	Мономорфен епителиотропен интестинален Т-клетъчен лимфом
Интестинален Т-клетъчен лимфом, NOS	Интестинален Т-клетъчен лимфом, NOS	Интестинален Т-клетъчен лимфом, NOS
Хепатоспленален Т-клетъчен лимфом		
Хепатоспленален Т-клетъчен лимфом	Хепатоспленален Т-клетъчен лимфом	Хепатоспленален Т-клетъчен лимфом
Анапластичен едроклетъчен лимфом		
ALK-положителен анапластичен едроклетъчен лимфом	Анапластичен едроклетъчен лимфом, ALK-положителен	Анапластичен едроклетъчен лимфом, ALK-положителен
ALK-отрицателен анапластичен едроклетъчен лимфом	Анапластичен едроклетъчен лимфом, ALK-отрицателен	Анапластичен едроклетъчен лимфом, ALK-отрицателен
Анапластичен едроклетъчен лимфом, асоцииран с гръдни импланти	Анапластичен едроклетъчен лимфом, асоцииран с гръдни импланти	Анапластичен едроклетъчен лимфом, асоцииран с гръдни импланти
Нодални лимфоми от Т-фоликуларни хелпери (TFH)		
Ангиоимунобластен Т-клетъчен лимфом	Нодален TFH-клетъчен лимфом, ангиоимунобластен тип	Лимфом от фоликуларни хелперни Т-клетки, ангиоимунобластен тип (Ангиоимунобластен Т-клетъчен лимфом)
Фоликуларен Т-клетъчен лимфом	Нодален TFH-клетъчен лимфом, фоликуларен тип	Лимфом от фоликуларни хелперни Т-клетки, фоликуларен тип
Нодален периферен Т-клетъчен лимфом с THF фенотип	Нодален TFH-клетъчен лимфом, NOS	Лимфом от фоликуларни хелперни Т-клетки, NOS

Други Т-клетъчни лимфоми		
Периферен Т-клетъчен лимфом, NOS	Периферен Т-клетъчен лимфом, NOS	Периферен Т-клетъчен лимфом, NOS
EBV-положителни нодални NK/T лимфоми		
	EBV-положителен нодален Т- и NK-клетъчен лимфом	Първичен нодален EBV-положителен Т-клетъчен/NK-клетъчен лимфом
Екстранодален NK/T-клетъчен лимфом, назален тип	Екстранодален NK/T-клетъчен лимфом	Екстранодален NK/T-клетъчен лимфом, назален тип
EBV-положителни Т- и NK-клетъчни лимфоидни пролиферации и лимфоми в детска възраст		
Тежка алергия при ухапване от комар	Тежка алергия при ухапване от комар	Тежка алергия при ухапване от комар
Hydroa vacciniforme-подобно лимфопролиферативно нарушение	Hydroa vacciniforme лимфопролиферативно нарушение	Hydroa vacciniforme лимфопролиферативно нарушение
Хронична активна EBV инфекция от Т- и NK-клетъчен тип, системна форма	Системна хронична активна EBV заболяване	EBV-положително Т-клетъчно/NK-клетъчно лимфопролиферативно нарушение в детска възраст
	Системен EBV-положителен Т-клетъчен лимфом в детска възраст	Системен EBV-положителен Т-клетъчен лимфом в детска възраст

ОСТРА ЛИМФОБЛАСТНА ЛЕВКЕМИЯ/ ЛИМФОБЛАСТЕН 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: 1.28/100 000 в Европа със значителни възрастови вариации (0.53 между 45-54-годишна възраст, около 1.0 между 55-74 г., 1.45 между 75-99-годишна възраст).

2. Класификация

WHO 5-а ревизия (2022)

В-лимфобластна левкемия/лимфом

WHO HAEM4R	WHO HAEM5
В-лимфобластна левкемия/лимфом, NOS	В-лимфобластна левкемия/лимфом, NOS
В-лимфобластна левкемия/лимфом с хипердиплоидия	В-лимфобластна левкемия/лимфом с хипердиплоидия
В-лимфобластна левкемия/лимфом с хиподиплоидия	В-лимфобластна левкемия/лимфом с хиподиплоидия
В-лимфобластна левкемия/лимфом с *iAMP21*	В-лимфобластна левкемия/лимфом с *iAMP21*
В-лимфобластна левкемия/лимфом с t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*	В-лимфобластна левкемия/лимфом с *BCR-ABL1* фузия
В-лимфобластна левкемия/ лимфом, *BCR-ABL1*-подобна*	В-лимфобластна левкемия/лимфом с *BCR-ABL1* – подобни характеристики
В-лимфобластна левкемия/лимфом с t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*	В-лимфобластна левкемия/лимфом с *ETV6-RUNX1*
Не е включена	В-лимфобластна левкемия/лимфом с *ETV6-RUNX1* – подобни характеристики
В-лимфобластна левкемия/лимфом с t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*	В-лимфобластна левкемия/лимфом с *TCF3-PBX1* фузия
Не е включена	В-лимфобластна левкемия/лимфом с *TCF3-HLFфузия*

B-лимфобластна левкемия/лимфом с t(v;1 1q23.3); *KMT2A* пренареждане	B-лимфобластна левкемия/лимфом с *KMT2A* пренареждане
B-лимфобластна левкемия/лимфом с t(5;14)(q31.1;q32.1); *IGH / IL3*	B-лимфобластна левкемия/лимфом с *IGH::IL3* фузия
B-лимфобластна левкемия/лимфом с други дефинирани генетични аберации	B-лимфобластна левкемия/лимфом с други дефинирани генетични аберации

T-лимфобластна левкемия/лимфом

WHO HAEM4R	WHO HAEM5
T-лимфобластна левкемия/лимфом	T-лимфобластна левкемия/лимфом, NOS
Лимфобластна левкемия от ранни T-клетъчни прекурсори (ETPL)	Лимфобластна левкемия/лимфом от ранни T-клетъчни прекурсори (ETPL)

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 бъбречната функция, 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 T-клетъчна линия, cyCD79a за B-клетъчна линия, cyMyeloperoxidase за миелоидна линия
  - Линейно-насочени антитела (не по-малко от две за линия) за потвърждаване на диагностичната насока: T-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-RUNX 1, TCF3-PBX 1 при В-клетъчни и SIL-TAL1 при Т-клетъчни ОЛЛ
- При възможност провеждане на NGS изследване за коректно определяне на рисковата група към диагноза.

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-PBX 1 фузионен протеин	**5**	**3**
t(7;19)(q22;p13)		**1**	**1**
t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABLфузионен протеин	**4**	**25**
t(12;21)	ETV6-RUNX 1 фузионен протеин	**22**	**2**
t(1;11)(q32;q23)	MLL (AF1) фузионен протеин	**1**	**1**
t(11;19)(q23;p13)	MLL-ENL фузионен протеин	**1**	**1**
Хипердиплоидност	(>50 chromosomes)	**25**	**6**
Хиподиплоидност	(<45 chromosomes)	**1**	**4**
Pro-B фенотип			
t(4;11)(q21;q23)	MLL-*AF4* фузионен протеин	**4**	**5**
T-клетъчен фенотип			
t(11;14)(p13p15;q11)	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
- Лумбална пункция
- CT на гръден кош, корем и малък таз

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- Оценка на сърдечна функция – ЕКГ, ехоКГ
- 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 ТХСК (включително HLA типизиране)
- HAV, HBV, HCV, HIV-1 тестове
- Биобанкиране

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

Интегрирана оценка на базата на морфология, имунофенотип, 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 алогенна ТХСК в първа пълна ремисия:

- **Възраст:**
  - Благоприятен < 35 г.
  - Неблагоприятен >35 г.
- **WBC:**
  - благоприятен: <30 x 10^9/L при В-ОЛЛ; <100 x 10^9/L при Т-ОЛЛ
  - неблагоприятен: >30 x 10^9/L при В-прекурсорна ОЛЛ; >100 x 10^9/L при Т-ОЛЛ
- **Имунофенотип:**
  - благоприятен: CD10+ при В-ОЛЛ
  - неблагоприятен: CD10- при В-ОЛЛ, ранна Т-прекурсорна ОЛЛ, зряла Т-кл. ОЛЛ при лечение по GMALL протокол;
- **Генетични нарушения, определящи стандартен риск:**
  - Хипердиплоидия (51-65 хромозоми)

- t(12;21)(p13;q22): ETV6::RUNX1
- t(1;19)(q23;p13.3): TCF3::PBX1
- DUX4 пренареждания
- PAX5 P80R

- **Генетични нарушения, определящи висок риск:**
  - t(9;22)/BCR-ABL1
  - t(4;11) или други аберации, засягащи MLL гена
  - Хиподиплоидия (<44 хромозоми)
  - TP53 мутация
  - IgH пренареждания
  - HLF пренареждания
  - ZNF384 пренареждания
  - MEF2D пренареждания
  - MYC пренареждания
  - BCR::ABL1-подобна ОЛЛ – аномалии, засягащи JAK-STAT пътя (CRLF2r, EPORr, JAK1/2/3r, TYK2r, мутации на SH2B3, IL7R, JAK1/2/3); аномалии от клас ABL (ABL1, ABL2, PDGFRA/B, FGFR пренареждания); други (NTRKr, FLT3r, LYNr, PTK2Br)
  - PAX5alt
  - интрахромозомна амплификация на хромозома 21 (iAMP21)
  - аномалии в IKZF1
  - комплексен кариотип
  - при Т-ОЛЛ – RAS/PTEN мутация и/или NOTCH1/FBXW7 див тип алели
- Динамика на терапевтичния отговор:
  - Лош отговор към кортикостероидна пре-фаза ≥1 x 10^9/L
  - Бласти в костния мозък ≥5% на ден 8-15
  - Постигане на пълна ремисия с >1 курс
  - Ниво на MRD след индукция – наличие на MRD, (FCMMRD>= 0.01% се приема за MRD (+) пол.) след индукция

(NCCN Guidelines, Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2024 – June 14, 2024)

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 20% и повече бласти в костния мозък, независимо от наличието на екстрамедуларното засягане.

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Диагностицирането на ОЛЛ е показание за започване на лечение

5.1.2. Критерии за избор на лечение – критериите за започване/провеждане на лечение варират. Цялостната терапевтична стратегия и протоколът на лечение се определят с Решение на Клиничната комисия по Хематология, която има право да не се съобрази изцяло с препоръките, посочени по-долу.

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 ехоКГ, като фракцията на изтласкване на лявата 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 е желателно да бъдат ≤1.5 пъти над ГРГ на лабораторията
  - Изчисленият креатининов клирънс е желателно да бъде >50 мл/мин

- Нивата на ASAT и ALAT трябва да бъдат ≤3 пъти над ГРГ; нивата на общия билирубин трябва да бъдат ≤2 пъти над ГРГ. Възможно е започване на интензивна терапия и при наличие на нарушения в някои от тези параметри, ако се прецени, че се дължат на левкемията.

- Пациенти в добро функционално състояние ECOG/WHO ≤3, оценено съгласно критериите на 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 необходимите 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 >3
- Пациенти с фракция на изтласкване на лява камера на сърцето <50%, установена посредством ехоКГ
- Наличие на органна недостатъчност: креатинин ≥1.5 пъти; ASAT или ALAT ≥2.5 пъти над ГРГ на лабораторията, което не се дължи на острата миелоидна левкемия; тежка сърдечна недостатъчност – клас III или IV съгласно критерии на 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 HAV, HBV и HCV
- Пациенти с висок коморбиден индекс

- Пациенти, които не са дали съгласие за интензивно лечение (NCCN Guidelines, Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2024 – June 14, 2024)

5.2. Линии на лечение. Цялостната терапевтична схема зависи от Решението на Клиничната комисия по Хематология по кой точно протокол ще се лекува пациентът. Придържането към конкретно избраната схема на лечение е задължително и е от фундаментално значение за успеха на терапията.

(NCCN Guidelines, Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2024 – June 14, 2024)

5.2.1. Префаза: (според съответния протокол)

- 5-7 дни кортикостероиди (Prednisone 20-60 mg дневно или Dexamethasone 6-16 mg дневно i.v. или p.o., самостоятелно или в комбинация с Vincristine, Cyclophosphamide)

5.2.2. Първа линия на лечение (индукция, консолидация)

5.2.2.1. Лечение на пациенти, подходящи за интензивно лечение:

5.2.2.1.1. Лечение на млади пациенти под 40-годишна възраст с t(9;22)/BCR-ABL1 и пациенти 40-65 години без значим коморбидитет

Индукционни режими:

- прилагат се тирозинкиназни инхибитори в комбинация с различни терапевтични протоколи (напр. GMALL 07/2003, GMALL 08/2013+ Imatinib, EsPhALL + Imatinib (само за пациенти до 40-годишна възраст), Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine + Imatinib, Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine + Dasatinib**, Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine + Ponatinib**, Nilotinib** + полихимиотерапия, CALGB 10701, GRAAPH + TKI), Blinatumomab** + TKI (dasatinib**) NCCN Guidelines, Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2024 – June 14, 2024)

Консолидация в зависимост от резултатите от контрол на терапевтичния отговор с изследване на МРБ (минимална резидуална болест):

- при МРБ (+) резултат – допълнителна полихимиотерапия/ таргетна терапия – Blinatumomab с цел негативиране на МРБ преди пристъпване към алогенна ТХСК при наличие на фа-

милен/нефамилен донор или продължаване по избрания протокол на лечение до намирането на донор

- при МРБ (-) резултат – алогенна ТХСК при наличие на фамилен/нефамилен донор или продължаване по избрания протокол на лечение до намирането на донор
- при непостигане на пълна ремисия – режими за пациенти с рефрактерна/рецидивирала ОЛЛ
- при непровеждане на ало-СКТ и MRD(-) neg. – поддържаща терапия – POMP + TKI; Vincristine + prednisone + TKI; TKI монотерапия (NCCN Guidelines, Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2024 – June 14, 2024)

Посттрансплантационно поддържащо лечение:

- тирозинкиназен инхибитор за поне 2 години (NCCN Guidelines, Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2024 – June 14, 2024)

5.2.2.1.2. Лечение на млади пациенти под 40-годишна възраст без t(9;22)/BCR-ABL1

Индукционни режими:

- в комбинация с различни терапевтични протоколи (GMALL 07/2003,GMALL 08/2013, PETHEMA ALL-96 (при пациенти < 30 г.), CALGB 10403, DFCIALL, базиран на DFCI протокол 00-01,Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine, GRAAL 2005, HOVON 70) (NCCN Guidelines, Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2024 – June 14, 2024)

Консолидация в зависимост от резултатите от контрол на терапевтичния отговор с изследване на МРБ:

- при МРБ(+) резултат – алогенна ТХСК при наличие на фамилен/нефамилен донор ± предхождащо лечение с Blinatumomab
- при МРБ(-) резултат или при липса на изследване – продължава полихимиотерапевтичният режим с последващо поддържащо лечение или алогенна ТХСК при наличие на фамилен/нефамилен донор (при пациенти с висок риск)
- при непостигане на пълна ремисия – режими за пациенти с рефрактерна/рецидивирала ОЛЛ

5.2.2.1.3. Лечение на възрастни пациенти 40-65-годишна възраст без t(9;22)/BCR-ABL1

Индукционни режими:

- в комбинация с различни терапевтични протоколи (GMALL 07/2003, GMALL 08/2013, Inotuzumabozogamicin** + mini-hyperCV*D, ECOG 1910, Hyper-CV*AD с високи дози MTX/ Cytarabine, CALGB 8811, GRAAL 2005) (NCCN Guidelines, Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2024 – June 14, 2024)

Консолидация в зависимост от резултатите от контрол на терапевтичния отговор с изследване на МРБ:

- при МРБ(+) резултат – алогенна ТХСК при наличие на фамилен/нефамилен донор ± предхождащо лечение с Blinatumomab
- при МРБ(-) резултат или при липса на изследване – продължава полихимиотерапевтичният режим с последващо поддържащо лечение или алогенна ТХСК при наличие на фамилен/ нефамилен донор (при пациенти с висок риск)
- при непостигане на пълна ремисия – режими за пациенти с рефрактерна/рецидивирала ОЛЛ

Лечение на пациенти с новодиагностицирана ОЛЛ, подходящи за интензивно лечение, се извършва съобразно следния алгоритъм:



5.2.2.2. Лечение на пациенти, неподходящи за интензивно лечение:

5.2.2.2.1. Лечение на възрастни пациенти над 65-годишна възраст или възрастни пациенти със значима коморбидност с t(9;22)/BCR-ABL1

Прилагат се следните терапевтични протоколи:

1. с ниска терапевтична интензивност – Imatinib + Prednisone, Dasatinib** + Prednisone. Тези режими се използват за индукционна терапия, като е необходимо прилагането на допълнително лечение.
2. с интермедиерна терапевтична интензивност – EWALL-Ph-001, CALGB 10701
3. с висока терапевтична интензивност – GMALL 07/2003 + TKI, GMALL 08/2013 + TKI,Hyper-CV*AD с високи дози MTX/ Cytarabine + Imatinib, Hyper-CV*AD с високи дози MTX/ Cytarabine + Dasatinib**, Hyper-CV*AD с високи дози MTX/ Cytarabine + Ponatinib**, като при всички режими дозата на Cytarabine е намалена на 1000 mg/m^2

При определени пациенти по преценка на лекуващия екип и наличие на подходящ донор може да се подходи към алогенна СКТ.

(NCCN Guidelines, Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2024 – June 14, 2024)

5.2.2.2.2. Лечение на възрастни пациенти над 65-годишна възраст или със значима коморбидност без t(9;22)/ BCR-ABL1

Прилагат се следните терапевтични протоколи:

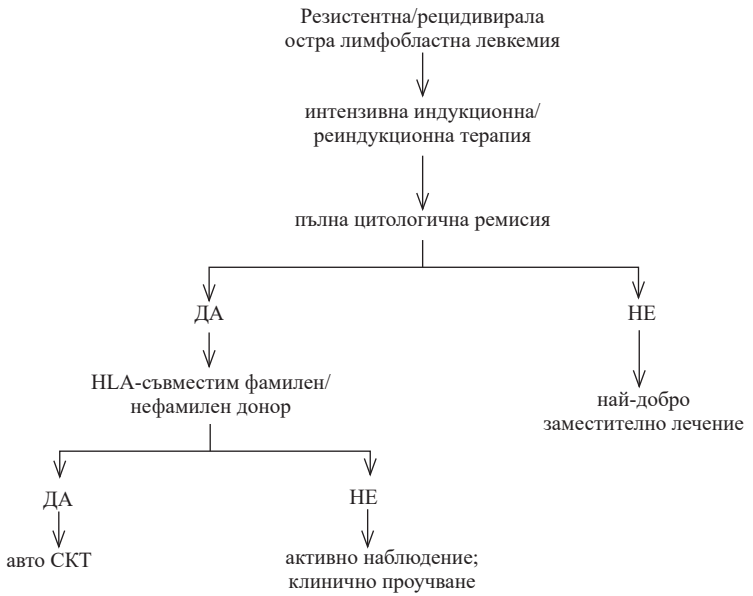
1. с ниска терапевтична интензивност – Vincristine* + Prednisone, POMP.
2. с интермедиерна терапевтична интензивност – GMALL 07/2003 при пациенти >55 г., ALLOLD07, EWALL, GRAALL
3. с висока терапевтична интензивност – Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine, като дозата на Cytarabine е намалена на 1000 mg/m^2, CALGB 9111, ECOG 1910

При определени пациенти по преценка на лекуващия екип и на-

личие на подходящ донор може да се подходи към алогенна СКТ.
(NCCN Guidelines, Acute lymphoblastic leukemia,
version 1.2024 – June 14, 2024)

5.2.3. Втора и последващи линии на терапия

Лечение на пациенти с резистентна или рецидивирала ОЛЛ се извършва съобразно следния алгоритъм:



5.2.3.1. Лечение на пациенти, подходящи за интензивно лечение

5.2.3.1.1. Лечение на млади и възрастни пациенти с t(9;22)/ BCR-ABL1:

- Прилагат се тирозинкиназни инхибитори (Imatinib 400 – 600 mg/ден; Dasatinib 140 или 2 x 70 mg/ден, Nilotinib 200 – 400 mg/ден, Ponatinib 45 mg/ден, FLAG-Ida, Blinatumomab**, Inotuzumabozogamicin**, Tisagenlecleucel* (пациенти <26 г. и с рефрактерно заболяване или 2 и повече рецидива и ползвани поне 2 линии TKI) Brexucabtageneautoleucel*, усилен HyperCVAD + TKI. (NCCN Guidelines, Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2024 – June 14, 2024)

- Използва се различна комбинация от тирозинкиназен инхибитор и терапевтичен протокол, различен от този, използван при лечението на новодиагностицирана ОЛЛ
- При наличие на донор се преминава към алогенна ТХСК

(NCCN Guidelines, Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2024 – June 14, 2024)

5.2.3.1.2. Лечение на млади и възрастни пациенти без t(9;22)/ BCR-ABL1:

- Blinatumomab
- Inotuzumab ozogamicin
- Tisagenlecleucel* (пациенти <26 г. и с рефрактерно заболяване или 2 и повече рецидива)
- Brexucabtagene autoleucel*
- Nelarabine монотерапия или Nelarabine, Etoposide, Cyclophosphamide (само при Т-ОЛЛ)
- Clofarabine монотерапия или в комбинация с други цитостатични средства (напр. Clofarabine, Cyclophosphamide, Etoposide)
- Cytarabine-съдържащи режими (напр. високи дози Cytarabine, Idarubicin, Methotrexate (MTX) i.t.)
- Fludarabine-съдържащи режими (напр. Ida-FLAG) при остра лимфобластна левкемия
- Използва се различен терапевтичен протокол от този, използван при новодиагностицирана ОЛЛ
- При наличие на донор се преминава към алогенна ТХСК

(NCCN Guidelines, Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2024 – June 14, 2024)

5.2.4.1. Лечение на пациенти, неподходящи за интензивно лечение

5.2.4.1.1. Лечение на възрастни пациенти над 65-годишна възраст с t(9;22)/BCR-ABL1:

- прилагат се тирозинкиназни инхибитори (Imatinib 400 – 600 mg/ден; Dasatinib 140 или 2 x 70 mg/ден, Nilotinib 200 – 400 mg/ден, Ponatinib 45 mg/ден, Bosutinib 2 x 400 mg/ден или 2 x 600 mg/ден) в комбинация с кортикостероиди и/или Vincristine*.

Използва се различна комбинация от тирозинкиназен инхибитор и терапевтичен протокол от тези, използвани при новодиагностицирана ОЛЛ.

5.2.4.1.2. Лечение на възрастни пациенти над 65-годишна възраст без t(9;22)/BCR-ABL1:

- прилагат се КС и/или Vincristine*, CALGB 9111. Използва се различен терапевтичен протокол от този, използван при новодиагностицирана ОЛЛ.

5.2.5. 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. Задължителна е профилактиката на PJP с TMP/SMX! (NCCN Guidelines, Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2024 – June 14, 2024)
- Приложението на G-CSF води до значително скъсяване на неутропенията, както и намаляване използването на антибиотици. Използването на растежния фактор трябва да бъде спряно минимум 7 дни преди извършване на контролно изследване на костния мозък, тъй като той може да доведе до грешна интерпретация на находката в костния мозък.
- Кръвни продукти:
  - Използване на свободни от левкоцити продукти за трансфузии
  - При възможност олъчени кръвни продукти
  - Прагове за трансфузия – хемотрансфузии при Hb $\leq$ 80 g/L; тромбоцитни концентрати за болни с PLT < 10 x 10^9/L. При прояви на кървене от гастроинтестиналния тракт или бял дроб е препоръчително тромбоцитният брой да достигне до >50 x 10^9/L и около 100 x 10^9/L при ЦНС хеморагии.
- Хиперлевкоцитоза, левкостаза – наблюдава се при WBC $\geq$ 100 x 10^9/L. Това е неблагоприятен прогностичен фактор и са с висок риск за ранна смърт. Обикновено при започване на префазата (включващо КС с или без друг медикамент) левкоцитният брой спада с бързи темпове, но съществува риск от тумор-лизис синдром.

- Профилактика на тумор-лизис синдром – наблюдава се обикновено при болни с WBC ≥ 100 x 10^9/L и представлява колекция на метаболитни нарушения като хиперурикемия, хиперфосфатемия, хиперкалиемия и хипокалциемия, 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-ия час след завършване на терапията.
- Болните на висока доза Cytarabine (особено тези с компрометирана бъбречна функция или болни над 60 години) са с риск за церебрална токсичност. Неврологично изследване за нистагъм, неясна реч и дисметрия трябва да предхождат всяка висока доза. При болни с бързо покачване на креатинина, резултат на туморната лиза, или които развиват церебрална токсичност, високата доза трябва да се преустанови и да не се прилага впоследствие. Белодробна токсичност с риск от развитие на дифузен интерстициален пневмонит и внезапен респираторен дистрес синдром, бързо прогресиращ до белодробен оток с рентгенографски данни за кардиомегалия.

5.2.6. Оценка и поведение при екстрамедуларна локализация

- Ефективната профилактика на ЦНС рецидив е основна част от лечението на ОЛЛ. Това включва:
  - интратекални апликации на MTX или „тройна комбинация“ MTX + Cytarabine + Dexamethasone
  - ЦНС облъчване с обща доза 20-24 Gy (според съответния протокол на лечение! в някои протоколи НЯМА профилактично ЦНС облъчване!) (NCCN Guidelines, Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2024 – June 14, 2024)
  - системна високодозова терапия с MTX и/или Cytarabine
- При тестикуларно ангажиране се предвижда облъчване до обща доза 24 Gy

6. Оценка на терапевтичен отговор

6.1. Критерии за терапевтичен отговор

Пълна хематологична ремисия:

- не се установяват левкемични клетки със светлинна микроскопия в костен мозък/периферна кръв/ликвор (в костния мозък <5% бласти)

Пълна молекулярна ремисия/ отрицателна МРБ (минимална резидуална болест):

- пациентът е в пълна хематологична ремисия
- неустановима МРБ с високо чувсвителни методи – имунофенотипизация на левкемично-асоциирани фенотипи или количествен RT-Q-PCR в костен мозък (чувствителност $\geq 10^{-4}$)

Молекулярен отговор / отговор по отношение на МРБ (по-малък от Пълна молекулярна ремисия):

- пациентът е в пълна хематологична ремисия, но не в пълна молекулярна ремисия
- ниски нива на МРБ <0.01%/10^{-4}, т.е. <1 бласт на 10 000 клетки
- установима резидуална болест между $10^{-3} – 10^{-4}$ чрез 8-12-цветна флоуцитометрия

Молекулярен неуспех (позитивна МРБ):

- пациентът е в пълна хематологична ремисия, но не в пълна молекулярна ремисия или молекулярен отговор
- измерими нива на МРБ $\geq$0.01%/10^{-4}, т.е. $\geq$1 бласт на 10 000 клетки
- установима резидуална болест между $10^{-3} – 10^{-4}$ чрез 8-12-цветна флоуцитометрия

Молекулярен рецидив (позитивиране на МРБ):

- пациентът е все още в пълна хематологична ремисия при постигната преди пълна молекулярна ремисия или молекулярен отговор
- загуба на постигната преди пълна молекулярна ремисия или молекулярен отговор и повишаване на МРБ $\geq$0.01%/10^{-4}, т.е. >1 бласт на 10 000 клетки
- установима резидуална болест между $10^{-3} – 10^{-4}$ чрез 8-12-цветна флоуцитометрия

Рецидив:

- Загуба на пълна ремисия
- Хематологичен рецидив – при бласти в костния мозък >5%
- Екстрамедуларен рецидив – при позитивиране на ЦНС или левкемично ангажиране на друга локализация

6.2. Вид изследвания за оценка на терапевтичен отговор

6.2.1. По време на индукционно и постредукционно лечение – за оценка на отговора след всеки курс на проведена терапия:

- ПКК и мануална ДКК
- Рутинна биохимия
- При негативиране на ДКК за наличие на бласти – костномозъчно изследване

6.2.2. След приключване на индукция и след приключване на постиндукционното лечение:

- ПКК и мануална ДКК
- Рутинна биохимия
- Костномозъчно изследване за оценка на редукцията на бластната популация и оценка на регенерацията на хемопоеза
- Молекулярно/имунофенотипно изследване за минимална резидуална болест (с RT-PCR при наличие на проследим молекулярен маркер в костен мозък или периферна кръв и/или 8-12-цветна флоуцитометрия при наличие на левкемично-асоциирани аберантни фенотипи)
- Ликвор за оценка на ЦНС ангажиране
- Физикален преглед за оценка на тестикуларен статус
- CT с венозен контраст или PET/CT на шия/гръден кош/корем/малък таз в случай на екстрамедуларно ангажиране

6.2.3. При постигане на ремисия:

- ПКК и мануална ДКК на 2 седмици през първите 2 години, след което на 3 месеца
- Рутинна биохимия на 2 седмици през първите 2 години, след което на 3 месеца
- Молекулярно/имунофенотипно изследване за минимална резидуална болест на 3 месеца за 5 години.
- CT с i.v. контраст или PET/CT на шия/гръден кош/корем/малък таз в случай на екстрамедуларно ангажиране на 6 месеца за първите 2 години, след което веднъж годишно до 5-ата година. (NCCN Guidelines, Acute lymphoblastic leukemia, version 1.2024 – June 14, 2024)

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 x 10^9/L 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 5/100 000, която нараства на >20/100 000 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

WHO класификация на хематолимфоидните тумори 5-о издание:

- Хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) / Дребноклетъчен лимфоцитен лимфом
- Моноклонална В-клетъчна лимфоцитоза, ХЛЛ тип
- Моноклонална В-клетъчна лимфоцитоза, не-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	Общо състояние по ECOG (04), 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	Включваща LDH, билирубин, серумни имуноглобулини, директен антиглобулинов тест
Вирусологичен статус	Анамнеза Серологични маркери за HBV и HCV

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 ДЛЛ • 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
FISH / PCR	17p del / p53 мутация
Ехография **CT** **PET/CT**	Корем: черен дроб, далак, лимфни възли Оценка на туморния товар / неясна симптоматика Суспектна хистологична трансформация
Тест 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 ≥5 000 клетки/μl в периферната кръв в продължение на най-малко 3 месеца, потвърдени флоуцитометрично
- Левкемичните клетки от кръвна натривка са с типична цито-

морфология – 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 <5 000 клетки/µl.

3.3.3. Моноклонална В-клетъчна лимфоцитоза с ХЛЛ фенотип

Идентифицирането на клонална В-клетъчна популация с фенотип на ХЛЛ в периферната кръв <5 000 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) – приложение №2.

Стадий	Рискова група	Характеристики	Средна преживяемост, год.
Стадий по Binet			
A	Нисък	Hb ≥100 g/L или PLT ≥100 x 10^9/L <3 лимфни области*	>10
B	Среден	Hb ≥100 g/L или PLT ≥100 x 10^9/L ≥3 лимфни области	>8
C	Висок	Hb <100 g/L или PLT <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 PLT <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 LDH, 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

Поне 3 несвързани хромозомни аномалии в повече от една клетка в кариотипа дефинират комплексен кариотип. Стандартен риск – нормален FISH, +12.

3.4.3. CLL-IPI 2021 – линк към скор калкулатор

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 костномозъчна 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 (>10 см 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
- IGVH мутационен статус
- бъбречната функция

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение пациенти без del(17P)/TP53 мутация

Предпочитани режими:

- Монотерапия с Acalabrutinib (категория 1) 2 x 100 mg/дневно до прогресия или неприемлива токсичност
- Терапевтичен протокол Acalabrutinib + Venetoclax (категория 1)
- Терапевтичен протокол Acalabrutinib + Venetoclax + Obinutuzumab (категория 1)
- Терапевтичен протокол Venetoclax + Obinutuzumab (категория 1)

- Монотерапия с Zanubrutinib (категория 1)
- Монотерапия с Ibrutinib (категория 1) 420 mg/дневно до прогресия или неприемлива токсичност
- Терапевтичен протокол Ibrutinib + Venetoclax (категория 1)

(ESMO guidelines, June 2024)

Други препоръчителни режими:

- Терапевтичен протокол Acalabrutinib + Obinutuzumab (категория 1)
- Терапевтичен протокол Bendamustine + Rituximab
- Терапевтичен протокол Chlorambucil + Obinutuzumab
- Терапевтичен протокол Ibrutinib + Rituximab/Obinutuzumab (категория 2B)
- Терапевтичен протокол FCR при пациенти с мутация на IGHV, възраст < 65 години и без значителни съпътстващи заболявания
- High-dose methylprednisolone (HDMP) + anti-CD20 **(категория 2B; категория 3 при пациенти <65 без значителен коморбидитет)**
- NCCN

Пациенти с del(17p)/TP53 мутация

Предпочитани режими:

- Acalabrutinib ± obinutuzumab (категория 1)
- Терапевтичен протокол Acalabrutinib + Venetoclax (категория 2a)
- Терапевтичен протокол Acalabrutinib+ Venetoclax + Obinutuzumab (категория 2a)
- Venetoclax + obinutuzumab (категория 1)
- Монотерапия с Zanubrutinib (категория 1)
- Монотерапия с Ibrutinib (категория 1)
- Терапевтичен протокол Ibrutinib + Venetoclax (категория 1)

(ESMO guidelines, June 2024)

Други препоръчителни режими:

- Ibrutinib + Rituximab/Obinutuzumab (категория 2b)
- High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituximab или obinutuzumab (категория 2b)
- Bendamustine + Rituximab
- Obinutuzumab**

NCCN

Пациенти в увредено общо състояние, независимо от мутационния статус

- Най-добри поддържащи грижи (BSC)

Нетолерантност към лечението при първа линия терапия при пациенти без del(17P)/TP53 мутация:

- При започване с 1-ва линия терапия с BTK инхибитор (BTKi) ± anti-CD20 MKA и при прояви на нетолерантност се преминава към Venetoclax ± anti-CD20 MKA или другBTKi
- При започване с 1-ва линия терапия с Venetoclax + anti-CD20 MKA и при нетолерантност /прогресия се преминава към BTK инхибитор

5.2.2. Втора и последваща линия на лечение

Пациенти без del(17P)/TP53 мутация

Предпочитани режими:

- Монотерапия Acalabrutinib (категория 1)
- Venetoclax +- rituximab (категория 1)
- Монотерапия с Zanubrutinib (категория 1)
- Монотерапия с Ibrutinib (категория 1)

(ESMO guidelines, June 2024)

Други препоръчителни режими:

- Монотерапия Venetoclax
- Ibrutinib* + venetoclax* (категория 2b)
- Ibrutinib + Bendamustine +Rituximab
- Повторно лечение с venetoclax+ Obinutuzumab след дълъг период на ремисия
- терапевтичен протокол Chlorambucil + Rituximab/ Obinutuzumab
- Chlorambucil - 0.1 mg/kg/дневно p.o. до прогресия
- Pirtobrutinib* **(одобрение само от FDA)**

NCCN

Пациенти с del(17p)/TP53 мутация

Предпочитани режими:

- Монотерапия Acalabrutinib (категория 1)
- Venetoclax + rituximab (категория 1)
- Монотерапия Venetoclax

- Монотерапия Ibrutinib (категория 1)
- Монотерапия с Zanubrutinib (категория 1)

Други препоръчителни режими:

- Lenalidomide** ± rituximab
- Ibrutinib + Bendamustine +Rituximab
- High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituximab
- Idelalisib* + Rituximab
- Pirtobrutinib* **(одобрение само от FDA)**

NCCN

Терапия при рецидив или рефрактерно заболяване след предишни BTK или Венетоклакс-базирани режими
• **Chimeric antigen receptor (CAR) T*-клетъчна терапия**
• **Lisocabtagene maraleucel (CD19-directed)* (одобрение само от FDA)**
• **Duvelisib*/след поне 2 предхождащи терапии/**
• **Idelalisib* ± rituximab**
• **Pirtobrutinib* (одобрение само от FDA)**
• **Ibrutinib* + venetoclax* (категория 2B)**
• **FCR**
• **Lenalidomide** ± rituximab**
• **Obinutuzumab****
• **Bendamustine+ rituximab (категория 2B при пациенти ≥65 или пациенти <65 г. със значителен коморбидитет)**
• **HDMP + anti-CD20 mAb(категория 2B)**
NCCN

Пациенти в увредено общо състояние, независимо от мутационния статус

Най-добри поддържащи грижи (BSC)

5.2.3. 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 когато спленектомията е противопоказана (доза 0.51Gy 3х седмично)
- Лъчетерапия на bulky лимфаденомегалия (203040Gy)

Автоложна ТХСК – не се прилага (I, A)

Алогенна ТХСК – 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 алогенната ТХСК е продължителното лечение с инхибитор.

5.2.4. Допълнително лечение на НЛР от терапията, ако е необходимо

Възпалителни усложнения	Антибиотично лечение; определяне на IgG и при ниво <5.0 g/L се прилага IVIG до достигане и поддържане на ниво IgG около 5.0 g/L
Антивирусна профилактика	При прилагане на пуринови аналози: Acyclovir PCP(sulfamethoxazole/trimethoprim) CMVмониториране – valganciclovir
Автоимунни цитопении	КС, спленектомия, rituximab, cyclosporine A, IVIg,Тромбопоетинови агонисти
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 ехографско изследване 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
ANC	>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 B				
PLT	>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%
Hb	>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 Без B-кл. нодули При хипоцелуларен к. м. – CRi	≥30% лимфоцити или наличие на B-лимфоидни нодули или не е изследван	Завишаване на лимфоцитите >30% над нормата	Без промяна

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 критерий от група A и B; PD – прогресиращо заболяване, при което е изпълнен поне по един критерий от група A и B; SD – стабилно заболяване, при което са изпълнени всички критерии.

7. Диспансеризация съгласно действащата наредба

При асимптомните пациенти без индикации за лечение или постигнали пълен или частичен терапевтичен отговор проследяването се извършва на всеки 36 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 4-та ревизирана ревизия (2016), 5-а ревизия (2022), ICC - 2022
Хетерогенна група нозологични категории, в т.ч.:

WHO HAEM4R	WHO HAEM5	ICC
Дифузен В-едроклетъчен лимфом, неопределен по друг начин (DLBCL), NOS	Дифузен В-едроклетъчен лимфом, неопределен по друг начин (DLBCL), NOS	Дифузен В-едроклетъчен лимфом, неопределен по друг начин (DLBCL), NOS
EBV положителна мукокутанна язва *	EBV положителна мукокутанна язва	EBV положителна мукокутанна язва
EBV положителен дифузен В-едроклетъчен лимфом, NOS	EBV положителен дифузен В-едроклетъчен лимфом	EBV положителен дифузен В-едроклетъчен лимфом, NOS
Дифузен В-едроклетъчен лимфом, асоцииран с хронично възпаление	Дифузен В-едроклетъчен лимфом, асоцииран с хронично възпаление	Дифузен В-едроклетъчен лимфом, асоцииран с хронично възпаление
Първичен В-едроклетъчен лимфом на централната нервна система	Първичен В-едроклетъчен лимфом от имунологично привилегировани места (нов термин, обхващащ DLBCL от ЦНС, витреоретина или тестис)	Първичен дифузен В-едроклетъчен лимфом на централната нервна система
Not included		Първичен дифузен В-едроклетъчен лимфом на тестис
Първичен кожен дифузен В-едроклетъчен лимфом, leg type	Първичен кожен дифузен В-едроклетъчен лимфом, leg type	Първичен кожен дифузен В-едроклетъчен лимфом, leg type
Интраваскуларен В-едроклетъчен лимфом	Интраваскуларен В-едроклетъчен лимфом	Интраваскуларен В-едроклетъчен лимфом

ALK положителен В-едроклетъчен лимфом	ALK положителен В-едроклетъчен лимфом	ALK положителен В-едроклетъчен лимфом
Плазмобластен лимфом	Плазмобластен лимфом	Плазмобластен лимфом
В-едроклетъчен лимфом с *IRF4* пренареждане	В-едроклетъчен лимфом с *IRF4* пренареждане	В-едроклетъчен лимфом с *IRF4* пренареждане
Първичен медиастинален В-едроклетъчен лимфом	Първичен медиастинален В-едроклетъчен лимфом	Първичен медиастинален В-едроклетъчен лимфом
В-клетъчен лимфом, некласифициран с характеристики между DLBCL и класически Ходжкинов лимфом	Медиастинален gray zone лимфом (случаите без медиастинално засягане се класифицират като DLBCL, NOS)	Медиастинален gray zone лимфом
Не е включен	Фибрин-асоцииран В-едроклетъчен лимфом	Фибрин-асоцииран В-едроклетъчен лимфом
Не е включен	В-едроклетъчен лимфом със свръхнатоварване с течности (преди включен в първично ефузионен лимфом)	HHV8 и EBV8 отрицателен първичен ефузионно основан лимфом *
В-едроклетъчен лимфом, богат на Т клетки / хистиоцити	В-едроклетъчен лимфом, богат на Т клетки / хистиоцити	В-едроклетъчен лимфом, богат на Т клетки / хистиоцити
Виж Ходжкинов лимфом	Виж Ходжкинов лимфом	Нодуларен В-клетъчен лимфом с лимфоцитно предоминиране (преименуван от Нодуларен Ходжкинов лимфом с лимфоцитно предоминиране)
Лимфоматоидна грануломатоза	Лимфоматоидна грануломатоза	Лимфоматоидна грануломатоза

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

Анамнеза с насоченост за В-симптоми

Клиничен преглед:

- Общо състояние
- 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 биопсичният

материал е недостатъчен, е необходимо провеждането на ребиопсия.

- Имунофенотипизация за диагностика на GC срещу non – GC произход. IHC панел: CD20, CD3, CD5, CD10, CD21, CD45, BCL2, BCL6, Ki67, IRF4/MUM1.

Хематологични и биохимични основни изследвания:

- ПКК, ДКК
- Показатели на чернодробната и бъбречната функция
- LDH и β2-микроглобулин
- HBV
- Тест за бременност при жени в детеродна възраст
- Изчисляване на IPI

Образни методи:

- PET/CT или CT
- 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, SOX 11
- In situ хибридизация (FISH/ CISH) за установяване на лимфомните субтипове: EBER – ISH, BCL2, BCL6, C-MYC, 11q
- MRI
- HIV, anti-HCV
- 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
- Адекватна костномозъчна биопсия (>1.6 см). Костномозъчната биопсия може да не е необходима при негативен PET/CT, ос-

вен в случаите на дефиниране на други В-клетъчни лимфоми.

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 стадийната система (Lugano модификация) – 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

- Диагнозата е основание за започване на лечение
- Стратегиите за лечение е необходимо да бъдат стратифицирани според възрастта, IPI, ECOG
- Необходима е профилактика на тумор лизис синдром.

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

5.2.1.1. Пациенти с локализирано заболяване стадий I и II (освен ексцесивна мезентериална болест)

Предпочитани режими:

- Терапевтичен протокол Rituximab + CHO*P +- IFRT (категория 1)
- Терапевтичен протокол Polatuzumabvedotin + R-CHP +- IFRT (категория 1) NCCN

Други препоръчителни режими:

- Терапевтичен протокол Rituximab + DA-EPO*CH +- IFRT

Пациенти с левокамерна дисфункция:

- Терапевтичен протокол Rituximab + DA-EPO*CH
- Терапевтичен протокол Rituximab + CEO*P

- Терапевтичен протокол Rituximab + GCV*P
- Rituximab-CD*O*P
- Rituximab-CEPP**(категория 2B) NCCN

Пациенти на възраст >80 години:

- Терапевтичен протокол Rituximab + mini CHO*P
- Терапевтичен протокол Rituximab + GCV*P
- Rituximab-CD*O*P
- Rituximab-CEPP** (категория 2B)
- R-CV*P (възрастни пациенти)

NCCN

5.2.1.2. Пациенти с генерализирано заболяване стадий III и IV (неблагоприятна прогноза – cMYC+-BCL2+-BCL6; DLBCL /HGBL, рефрактерна болест)

Предпочитани режими:

- Терапевтичен протокол Rituximab + DA-EPO*CH
- Терапевтичен протокол Polatuzumabvedotin + R-CHP
- Терапевтичен протокол Rituximab + CHO*P
- Терапевтичен протокол R-HyperCVAD
- Терапевтичен протокол R-CODOX-M/R-IVAC
- R-CHO*EP
- R-miniCHO*P (възрастни пациенти)
- R-CV*P (възрастни пациенти)

NCCN

Препоръчва се включване в клинични проучвания за пациенти с неблагоприятен молекулярен профил!

Извършва се ПЕТ-СТ преоценка след IV/VI курс в зависимост от стадия:

- Пациентите в пълна ремисия могат да довършат терапията с още 2/4 курса ХТ и/или ТГТ или да останат на наблюдение според рисковия профил при дебюта
- Пациентите с частичен отговор задължително завършват индукционната ХТ и подлежат на нова преоценка с ПЕТ-СТ
- Пациентите с данни за прогресия се стратифицират на кандидати за ТХСК и такива, които не са кандидати за ТХСК, след което се включват на втора и последващи линии терапия,

ТХСК, CAR-T* терапия или клинични проучвания след повторна стратификация

- Пациентите с ранен релапс (до 12 месеца) се стратифицират като кандидати за CAR-T* терапия и такива, които не са показни за CAR-T*
- Пациентите с късен релапс (над 12 месеца) се стратифицират като кандидати за авто/ало ТХСК и такива, които не са подходящи за ТХСК
- При успех от втора и последващи линии терапия пациентите остават на наблюдение. При неуспех от втора и последващи линии терапия пациентите провеждат палиативна терапия и „най-добра поддържаща грижа“.

5.2.2. Втора линия на лечение

Пациенти, подходящи за провеждане на автоложна ТХСК

Предпочитани терапевтични протоколи:

- Терапевтичен протокол DHAP ± Rituximab
- Терапевтичен протокол ICE ± Rituximab
- Терапевтичен протокол GDP ± Rituximab

Други препоръчани протоколи:

- Терапевтичен протокол ESHAP ± Rituximab
- Терапевтичен протокол MINE ± Rituximab
- Терапевтичен протокол GemOx* ± Rituximab
- Терапевтичен протокол VIHA ± Rituximab

Втора линия на лечение при релапс<12 месеца или първична рефрактерна болест:

CAR-T клетъчна терапия:

- Axicabtagene ciloleucel *(CD19-directed) (категория 1) Lisocabtagene maraleucel *(CD19-directed) (категория 1) Биспецифични антитела
- Epcoritamab*
- Glofitamab*

Трета линия на лечение:

CAR T-клетъчна терапия

- Axicabtagene ciloleucel* (CD19-directed)
- Lisocabtagene maraleucel *(CD19-directed)

- Tisagenlecleucel* (CD19-directed)

Биспецифични антитела

- Epcoritamab
- Glofitamab

Други препоръчителни режими:

Loncastuximab tesirine* – като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивирал или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) и високостепенен В-клетъчен лимфом (high-grade B-cell lymphoma, HGBL), като препоръчителната доза Loncastuximab tesirine е 0,15 mg/kg на всеки 21 дни за 2 цикъла, а след това 0,075 mg/kg на всеки 21 дни за последващите цикли до прогресия или неприемлива токсичност

- **Selinexor* (включва и пациенти с прогресия на заболяването след трансплантация или CAR-T терапия)**

NCCN

Пациенти, неподходящи за провеждане на високодозова химиотерапия и автоложна ТХСК

Прилагат се следните терапевтични протоколи:

Предпочитани терапевтични протоколи

- Терапевтичен протокол Polatuzumab vedotin + Bendamustin + Rituximab
- Терапевтичен протокол Tafasitamab + Lenalidomid

Препоръчителна премедикация за намаляване на риска от реакции, свързани с инфузията; трябва да се приложи 30 минути до 2 часа преди инфузията на Tafasitamab. При пациенти, които не получат реакции, свързани с инфузията, по време на първите 3 инфузии, премедикацията е по избор за последващи инфузии.

Дозировка: Препоръчителната доза Tafasitamab е 12 mg/kg, прилагана като интравенозна инфузия по следната схема:

- Цикъл 1: инфузия в ден 1, 4, 8, 15 и 22 от цикъла
- Цикли 2 и 3: инфузия в ден 1, 8, 15 и 22 от всеки цикъл
- Цикъл 4 до прогресия на заболяването: инфузия в ден 1 и 15 от всеки цикъл

Всеки цикъл е по 28 дни. В допълнение пациентите трябва да прилагат самостоятелно капсули леналидомид при препоръчителна

начална доза 25 mg дневно в дни 1 до 21 от всеки цикъл. Началната доза и последващите дози могат да бъдат коригирани според (КХП) на леналидомид.

Други препоръчани протоколи:

- Терапевтичен протокол GemOx* ± Rituximab
- Терапевтичен протокол CEO*P ± Rituximab
- Терапевтичен протокол DA-EPO*CH ± Rituximab
- Терапевтичен протокол GDP ± Rituximab
- Монотерапия с Pixantrone 50 mg/m^2 D1; D8; D15
- **Epcoritamab*** – прилага се до прогресия на заболяването или до настъпване на неприемлива токсичност – схема в приложението
- **Glofitamab*** като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом след две или повече линии на системна терапия. Необходимо е пациентите да получат 1 доза с Obinutuzumab**1000 mg, преди цикъл 1 от лечението с Glofitamab. Приложението на Glofitamab започва по схема на постепенно повишаване на дозата, която е предназначена за намаляване на риска от CRS и води до препоръчителната доза от 30 mg. Препоръчва се лечение с Glofitamab за максимум 12 цикъла до прогресия на заболяването или до неконтролируема токсичност. Всеки цикъл е 21 дни и се провежда съгласно КХП на продукта.
- **Loncastuximab-tesirine*** – препоръчителната доза Loncastuximab tesirine е 0,15 mg/kg на всеки 21 дни за 2 цикъла, а след това 0,075 mg/kg на всеки 21 дни за последващите цикли до прогресия или неприемлива токсичност
- **Rituximab****
- Brentuximab vedotin** при CD30+ заболяване
- Ibrutinib** (non-GCB DLBCL)
- Lenalidomide** ± rituximab (non-GCB DLBCL)
  NCCN
- Включване в клинични проучвания

5.2.3. Допълнително лечение на заболяването

5.2.3.1. Лечение при ЦНС ангажиране:

- Интратекални апликации с MTX и/или Cytarabine (4-8 дози) по време или след терапевтичния курс
- Системно приложение на високодозов MTX (3-3.5 g/m^2 в продължение на 2-4 цикъла) по време или след терапевтичния курс

6. Оценка на терапевтичен отговор

6.1. Дефиниции за терапевтичен отговор – Приложение №4

6.2. Провеждане на оценка

- PET/CT е препоръчителният 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-годишна възраст.

2. Класификация

СЗО класификация, 5-а ревизирана версия, 2022

Класифицира се в категорията Зрялоклетъчни В-клетъчни лимфоидни неоплазии

- EBV(+)
- EBV(-)

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

Анамнеза – с насоченост за В-симптоми

Клиничен преглед с:

- Общо състояние
- 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 чернодробната функция
- LDH, пикочна киселина, β2-микроглобулин
- HIV, HCV, HBV (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 >95%, EBER in situ хибридизация
- 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. FISH *IG-MYC*
- Лумбална пункция

Вирусологични изследвания:

- HIV
- Количествено изследване на EBV (RT-PCR) – около 30% от болните със спорадична и имунодефицитна форма 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 при левкемична изява)
- Молекулярно-генетичен анализ (при необходимост)
- Рентгенография глава и гръден кош – фас и профил

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 имунофенотипизация, 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**

3.4.2. Оценка на риска:

Нисък риск – пациенти, при които са налице всички от следните фактори:

- Нормално LDH
- Общо състояние 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
- Общо състояние 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

Задължителна профилактика на тумор лизис синдром (в III и IV КС около 25-30%) 3-7 дни преди индукционната терапия:

- Инфузии – Serum physiologicum 2-2.5 L дневно
- Алкализиране на урината
- Allopurinol 600 mg дневно
- Корекция на йонния баланс

5.2.1.1. Лечение на пациенти с нискорисков индекс под 60-годишна възраст

Прилагат се следните терапевтични протоколи:

- Терапевтичен протокол CO*DOX*-M ± Rituximab* (модифициран)
- Терапевтичен протокол Hyper-CV*AD с високи дози MTX/ Cytarabine ± Rituximab*

- Терапевтичен протокол DA-EPO*CH ± Rituximab*

5.2.1.2. Лечение на болни с високорисков индекс под 60-годишна възраст

Прилагат се следните терапевтични протоколи:

- Терапевтичен протокол Hyper-CV*AD с високи дози MTX/ Cytarabine ± Rituximab*
- Терапевтичен протокол CO*DOX*–M ± Rituximab* (модифициран), който се прилага алтернирaщо с IVAC ± Rituximab*
- Терапевтичен протокол DA-EPO*CH ± Rituximab* (протоколът включва интратекално прилагане на MTX)

5.2.1.3. Лечение на болни над 60-годишна възраст с нисък и висок риск

Прилагат се следните терапевтични протоколи:

- Терапевтичен протокол DA-EPO*CH ± Rituximab*

5.2.2. Втора линия на лечение:

- Терапевтичен протокол DA-EPO*CH ± Rituximab* (висок риск)
- Терапевтичен протокол ICE ± Rituximab* (интратекален MTX се прилага в случаите, когато не е използван като първа линия на терапия)
- Терапевтичен протокол IVAC ± Rituximab* (интратекален MTX се прилага в случаите, когато не е използван като първа линия на терапия)
- Терапевтичен протокол R/GDP

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. CT 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.

Честота – 0.5 до 1/100 000 на година. До момента в литературата са описани ~ 600 случая с възраст от 1 до 90 г., като средната възраст при HIV негативни (28%) е ~55 г., а при HIV позитивни (63%) ~ 42 г. 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% – гастроинтенстиналният тракт, при 6% – кожата. 65% от пациентите дебютират в III и IV стадий.

2. Класификация. Кратки общи и епидемиологични данни

СЗО класификация, 5-а ревизирана версия (2022) ICC-2022

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 устната кухина
- Насочено изследване на периферните лимфни области, вкл. Waldeyer's пръстен, черен дроб и далак
- Общо състояние 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.

- ИХХ: CD2, CD3, CD4, CD4, CD8, CD19, CD20, CD38, CD138, CD79a, PAX-5, Ki67, IRF-4/ MUM-1
  - Имунофенотипът е подобен на този при неоплазми от плазмени клетки, положителен за CD79a, IRF-4/MUM-1, BLIMP-1, CD38 и CD138
  - Неопластичните клетки са отрицателни за В-клетъчни маркери CD19, CD20 и PAX-5; въпреки това подгрупата може да бъде слабо положителна за CD45.
  - Някои случаи експресират Т-клетъчни маркери CD2 или CD4
  - Jorge J. Castillo, Michele Bibas, Roberto N. Miranda; The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood* 2015; 125 (15): 2323–2330.
- Костномозъчна биопсия

Лабораторни изследвания:

- ПКК с ДКК
- Биохимични изследвания: LDH, b2-microglobulin
- Обширен метаболитен панел, показатели на бъбречната и чернодробната функция
- Имуноелектрофореза на серум ± имунофиксация
- Вирусологични изследвания: EBV, HIV, CMV, HBV, HCV, HPV

Молекулярно-генетични изследвания при възможност

- около две трети от случаите имат MYC пренареждания, а незначителна подгрупа има MYC амплификация (Valera, Alexandra BSc et al. IG/MYC Rearrangements are the Main Cytogenetic Alteration in Plasmablastic Lymphomas. The American Journal of Surgical Pathology 34(11):p 1686-1694, November 2010).

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 на IgH, BCL-2, BCL-6 и MYC гена
- In situ хибридизация за BLIMP-1; EBER-EBV

- имунофенотипизиране 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 №2**

3.4.2. Оценка на риска по R-IPI – https://qxmd.com/calculate/calculator_64/diffuse-large-b-cell-lymphoma-prognosis-r-ipi

3.4.3. Неблагоприятни прогностични фактори:

- Възраст над 60 г.
- Лошо общо състояние
- Високо ниво на LDH
- Множествени екстранодуларни лезии
- Намаление на CD4+ лимфоцити под 0.2 x 10^9/L
- HIV, EBV – позитивни

4. Алгоритъм на лечение

4.1. Индикации за започване и избор на лечение

Лечение се започва веднага след диагноза и стадиране.

4.2. Линии на лечение

4.2.1. Първа линия на терапия:

- 6 курса по протокол R/EPO*CH коригирана доза (със или без Bortezomib **) с интратекална профилактика с всеки цикъл на EPOCH
- Консолидация с автоложна ТХСК в първа пълна ремисия Jorge J. Castillo, Michele Bibas, Roberto N. Miranda; The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood* 2015; 125 (15): 2323–2330.

- Алтернативни протоколи:
  - Терапевтичен протокол R/CO*DOX* – M, който се прилага алтернираща с IVAC
  - Терапевтичен протокол R/Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine

4.2.2. Втора линия на терапия

Прилагат се следните терапевтични протоколи:

- Терапевтичен протокол DHAP ± Rituximab*
- Терапевтичен протокол ICE ± Rituximab*
- Терапевтичен протокол GDP ± Rituximab*
- Терапевтичен протокол ESHAP ± Rituximab*
- Терапевтичен протокол MINE ± Rituximab*
- Терапевтичен протокол GemOx ± Rituximab*
- Терапевтичен протокол VIHA ± Rituximab*
- Автоложната ТХСК: Опитът с високодозова ХТ, последван от автоложна ТХСК в условията на рецидив, е доста ограничен, въпреки че има някои предположения, че персистираща пълна ремисия може да бъде постигната при заболяване, чувствително към химиотерапия (Cattaneo C, Re A, Ungari M, Peli A, Casari S, Castelnuovo F, Fisogni S, Lonardi S, Pellegrini V, Petullà M, Facchetti F, Rossi G. Plasmablastic lymphoma among human immunodeficiency virus-positive patients: results of a single center‘s experience. Leuk Lymphoma. 2015 Jan;56(1):267-9. doi: 10.3109/10428194.2014.911867. Epub 2014 Jun 16. PMID: 24712980).

Прилагат се следните терапевтични протоколи:

- Терапевтичен протокол GemOx* ± Rituximab*
- Терапевтичен протокол CEO*P ± Rituximab*
- Терапевтичен протокол DA-EPO*CH ± Rituximab*
- Терапевтичен протокол GDP ± Rituximab*

4.2.3. 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 Immunoglobulins при CD4+ лимфоцити под 0.2 x 10^9/L

5. Оценка на терапевтичен отговор.

5.1. Дефиниции за терапевтичен отговор – Виж DLBCL

5.2. Задължителни изследвания за оценка на терапевтичен отговор

CT 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

Първичният 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. В тумора се експресират маркери от герминативния център – BCL-6, CD10, както и негерминативно-центрови маркери – SHP-1, CD138, IRF-4. Установява се активация на NFkB и BCR/MYD88 патологичните пътища, както и делеция на локус 6p21.32 на HLA 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 представят като DLBCL, 10% са FL, Burkitt-like, Т-клетъчни. Медианата на възрастта на заболеваемост е 60 г. и 32 г. за HIV-позитивни. Мъжете боледуват по-често.

2. Класификация

СЗО класификация, 5-а ревизирана версия (2022)

Първичният ЦНС лимфом е отнесен към нозологията „Първичен В-едроклетъчен лимфом от имунологично привилегировани места“, с която се въвежда нова терминология, обхващаща DLBCL от ЦНС, витреоретина или тестис. **ICC-2022**

Първичен дифузен В-едроклетъчен лимфом на централната нервна система

3. Диагноза

3.1. Задължителни изследвания при поставяне на диагнозата

Анамнеза с насоченост за В-симптоми

Физикално изследване:

- Общо състояние по ECOG (0-4)
- Когнитивен статус
- Неврологичен статус
- Оценка на разпространение на заболяването в тестиси, лимфни възли, костен мозък, лептоменинги, ликвор

Морфологично и имунофенотипно изследване:

- Стереотаксична биопсия (отворена биопсия не се препоръчва, тъй като ЦНС лимфомът не се лекува оперативно)
- Имунохистохимия: CD10, CD19, CD20, CD138, CD79a, Ki67, IRF-4/ MUM-1
- Изследване на ликвор
- Костномозъчна биопсия

Лабораторни изследвания:

- ПКК с ДКК
- Биохимични изследвания: LDH, B2-microglobulin
- Обширен метаболитен панел, показатели на бъбречната и чернодробната функция
- Вирусологични изследвания EBV, HIV, CMV, HBV, HCV, HPV

Образни изследвания:

- CT на лицев череп, гръден кош и корем, малък таз
- Лимфом на очната ябълка – офталмологичен преглед с цветна карта на ретината

3.2. Допълнителни изследвания при поставяне на диагнозата при необходимост и възможност

- Молекулярно изследване за пренареждане на гените на IgH, BCL-2, BCL-6 и MYC гена
- In situ хибридизация за EBER-EBV
- имунофенотипизиране 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 с гадолин
- 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 екстранодални лимфоми на Ann Arbour – Виж Приложение №2

3.4.2. Оценка на риска по IPI – виж Приложение №3

3.4.3. Неблагоприятни прогностични фактори:

- Възраст над 60 г.
- ECOG статус над 3
- Високо ниво на LDH
- Множествени екстранодуларни лезии
- Намаление на CD4+ лимфоцити под 0.2 x 10^9/L
- HIV- и EBV-позитивни

4. Алгоритъм на лечение

4.1. Индикации за започване и избор на лечение

Лечение се започва веднага след диагноза и стадиране. Няма общоприет стандарт.

4.2. Линии на лечение

4.2.1. Пациенти под 65-годишна възраст без значими придружаващи заболявания – подходящи за осъществяване на пълен обем лечение (по изключение, след внимателна клинична преценка се допуска възрастова граница до 70 г. при липса на коморбидност и възможност за осъществяване на пълен обем лечение)

Индукционно лечение

Прилагат се терапевтични протоколи, базирани на високодозиран Метотрексат:

- Терапевтичен протокол MATRix (HD-MTX + HD Ara C + Rituximab + Thiotepa*) – на всеки 3 седмици до общо 4 курса с междинна оценка след втория курс и колекция на автоложни хемопоетични стволови клетки
- Терапевтичен протокол HD-MTX + HD Ara C + Rituximab – на всеки 3 седмици до общо 4 курса с междинна оценка след втория курс и колекция на автоложни хемопоетични стволови клетки

Консолидационно лечение

Прилагат се следните терапевтични протоколи:

- Високодозова химиотерапия TBC/Thiotepa, Busulfan, Cyclophsphamide/+PBSCT
- Терапевтичен протокол DeVIC – Dexamethasone + Etoposide

+ Ifosfamide + Carboplatin, последван от облъчване на целия мозък в доза 40 Gy

4.2.2. Пациенти над 70-годишна възраст или над 65 г. със значими коморбидности, които ги правят неподходящи за осъществяване на пълен обем лечение:

- Терапевтичен протокол HD-MTX + консолидация с Whole Brain Radiation Therapy (WBRT)
- WBRT, което обхваща горните два сегмента на гръбначния стълб, мозъчните хемисфери и двете очи в доза 23-35 Gy

5. Оценка на терапевтичен отговор

5.1. Дефиниции за терапевтичен отговор

- Съгласно International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma, 2005

	Образно изследване на мозъка	**Доза на кортико-стероиди**	**Изследване на очен статус**	**Цитологично изследване на ликвор**
Пълен отговор (CR)	Няма усилване на контраста	Не се прилага	В норма	отрицателно
Непотвърден CR (uCR)	Няма усилване на контраста Минимални отклонения	всяка всяка	В норма Минимални отклонения в ретиналния пигментен епител	отрицателно отрицателно
Частичен отговор (PR)	50% редукция Няма усилване на контраста	Не се взема предвид Не се взема предвид	Минимални отклонения в ретиналния пигментен епител или нормален Намалени витреални клетки или инфилтрати в ретината	отрицателно Персистиращо или суспектно ангажиране
Прогресия (PD)	25% увеличаване на лезията Всяка нова лезия (ЦНС или системна)	Не се взема предвид	Рецидивираща или новопоявила се очна лезия	Рецидивиращо или положително ангажиране

5.2. Задължителни изследвания за оценка на терапевтичен отговор

- MRI с гандолин (PET-CT опция) – на всеки 2 месеца по време

на активно лечение, не по-късно от 2 месеца след спиране на лечението за оценка на терапевтичния отговор и при промяна на терапията
- Неврологичен статус
- Когнитивен статус (психомоторна активност, способност за запаметяване)
- Детайлен офталмологичен преглед
- Лумбална пункция и цитологично изследване на ликвор
- На 6 месеца – следващите 3 години

6. Проследяване
- На 3 месеца първите 2 години – MRI + неврологичен статус
- На 6 месеца – следващите 3 години
- Един път годишно следващите 5 години

ИНТРАВАСКУЛАРЕН ЛИМФОМ

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Интраваскуларният 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 болестта зависят от специфичното органно засягане, като най-често се ангажират ЦНС и кожата. 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 – интраваскуларният лимфом е рядко заболяване с честота 1/1 000 000 на година. Описано е при пациенти между 34-90 години с медиана на заболеваемост 70 г. Мъжете и жените боледуват еднакво. Има свидетелства, че болестта се среща по-често в азиатската популация, като вариант, асоцииращ се с хемофагоцитоза, се среща най-често в Япония.

2. Класификация

СЗО класификация, 5-а ревизирана версия, 2022 / ICC-2022

3. Диагноза

3.1. Задължителни изследвания при поставяне на диагнозата

Анамнеза с насоченост за В-симптоми

Физикално изследване:

- Общо състояние 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 чернодробната 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 на IgH, BCL-2, BCL-6 и MYC гена
- In situ хибридизация за EBER-EBV
- Имунофенотипизиране 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 екстранодални лимфоми на Ann Arbour. Виж Приложение №2

3.4.2. Оценка на риска по IPI – виж Приложение №3

3.4.3. Неблагоприятни прогностични фактори:

- Възраст над 60 г.
- Лошо общо състояние
- Високо ниво на LDH
- Множествени екстранодуларни лезии
- Намаление на CD4+ лимфоцити под 0.2 x 10^9/L
- HIV, EBV – позитивни

4. Алгоритъм на лечение

4.1. Индикации за започване и избор на лечение

Лечение се започва веднага след диагноза и стадиране. Няма общоприет стандарт.

4.2. Линии на лечение

Ниво на достоверност	**2A**
I линия	CHO*P
II линия	Ifosfamide Thiotepa* Procarbazine* Vincristine* Автоложна ТХСК Rituximab – 25 mg/IT веднъж седмично до 5 апликации Carmustine*

Ниво на достоверност	**2A**
I линия	CHO*P± Rituximab DA-EPO*CH HD- MTX 3-8 g/m2 при ЦНС засягане
II линия	Pro-MACE-CytaBOM ± Rituximab R-DHAP, R-ICE Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine ± Rituximab m-BACOD ± Rituximab Автоложна ТХСК – при млади пациенти

4.3. Профилактика и лечение на усложнения:

- Антиретровирусна терапия при HIV-позитивни
- Ganciclovir при EBV-позитивни
- Valaciclovir за VZV/HSV
- Противогъбична профилактика
- Колонистимулиращи фактори в период на цитопения
- Вливане на Immunoglobulins, normal human при CD4+ лимфоцити под 0.2 x 10^9/L

5. Оценка на терапевтичен отговор

5.1. Дефиниции за терапевтичен отговор – Виж DLBCL

5.2. Задължителни изследвания за оценка на терапевтичен отговор

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 5.0 ревизия 2022 година / ICC-2022

- In situ мантелноклетъчна неоплазия
- Мантелноклетъчен лимфом
- Левкемичен не-нодален мантелноклетъчен лимфом

Морфологични варианти:

- Бластоиден
- Плеоморфен
- Дребноклетъчен

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

Анамнеза с насоченост за В-симптоми

Клиничен преглед:

- Общо състояние 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 – HBV, HCV, HIV

Морфологични и имунофенотипни изследвания:

- ексцизионна биопсия – материал от лимфен възел или орган/ тъкан;
- имунофенотипизация: CD20, CD3, CD5, CyclinD1, CD10, CD23, Ki-67, SOX 11

Образни и други стадиращи методи:

- CT и/или PET/CT

- Костномозъчна биопсия ± 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 ограничени стадии I/II преди локална радиотерапия
- Цитогенетика /FISH/PCR: t (11;14), t (14;18)
- Гастроинтестиналната 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, ТХСК)
- 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, лошо общо състояние 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 (ГРГ)	WBC (x 10^9/L)
0	<50	0.1	<0.67	<6700
1	50-59		0.67-0.99	6700-9999
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 ГРГ.

- Ki-67 антиген е най-често приложимият допълнителен биомаркер за преценка на клетъчната пролиферация и биологичен рисков фактор
- МРБ 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 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

Първа линия терапия стадий I или стадий II по съседство, без "bulky":

- Лъчетерапия involved field (30-36 Gy) и/или индукционна химиотерапия

Първа линия терапия стадий I и стадий II не по съседство и без "bulky":

- индукционна химиотерапия или наблюдение при строго селектирани случаи

5.2.1.1. Първа линия терапия стадий II (bulky) и стадий III-IV

5.2.1.1.1. При пациенти, кандидати за автоложна ТХСК:

Предпочитани режими:

- R*DHAP (rituximab*, dexamethasone, cytarabine) + платина (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin)
- Алтернириращи R*CHOP/R*DHAP (rituximab*, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)/(rituximab*, dexame-

thasone, cytarabine, cisplatin)
- Терапевтичен протокол NORDIC
- Rituximab*, bendamustine последван от rituximab*, висока доза cytarabine

Други препоръчителни режими:
- Bendamustine + rituximab*
- Hyper CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone алтернириращи се с високодозоран methotrexate и cytarabine) + rituximab*

Консолидация след интензивна терапия:
- Високодозова терапия с последваща автоложна ТХСК
- Поддържаща терапия след ТХСК или агресивна индукционна терапия – ковалентен ВТК *х 2 години (категория 2А за Ibrutinib; категория 2В за Acalabrutinib* или Zanubrutinib*/+Rituximab* на всеки 8 седмици за 3 години) NCCN

5.2.1.1.2. При пациенти, които не са кандидати за автоложна ТХСК

Предпочитани режими:
- Bendamustine + rituximab*
- VR*-CAP (bortezomib, rituximab*, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone)
- R*CHOP
- Lenalidomide* (continuous) + rituximab*

Други препоръчителни режими:
- Acalabrutinib*+Rituximab* NCCN
- R*BAC500 (rituximab*, bendamustine, cytarabine)
- терапевтичен протокол с Temsirolimus в препоръчителна доза 175 mg, инфузирана за 30-60 минути веднъж седмично за 3 седмици, последвано от седмични дози 75 mg в инфузия 30-60 минути.
- Поддържаща терапия с Rituximab* на всеки 8 седмици за 2-3 години след R-CHOP (категория 1) или R-Bendamustine NCCN

5.2.2. Втора и последваща линии на лечение

Предпочитани режими:

- Ibrutinib ± rituximab*
- Acalabrutinib* (FDA)
- Lenalidomide* + rituximab*
- Zanabrutinib* (FDA)

Полезни режими при определени обстоятелства:

- Bendamustine + rituximab*
- Bendamustine + rituximab* + cytarabine (RBAC500)
- Bortezomib* ± rituximab*
- GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) + rituximab*
- Ibrutinib + venetoclax*
- R*DHA (rituximab*, dexamethasone, cytarabine) + платина (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin)
- Venetoclax*+Rituximab*
- Pirtobrutinib**

NCCN

5.2.2.1. Втора линия консолидация:

- Алогенна ТХСК (немиелоаблативна или миелоаблативна) при определени случаи
- Anti CD19 – CAR-T* клетъчна терапия
- Brexubactageneautoleucel* (утвърден от EMA – след 2 линии на лечение и FDA)
- Lisocabtagene maraleucel*

NCCN

6. Оценка на терапевтичен отговор

6.1. Дефиниции за терапевтичен отговор – Приложение №4.

6.2. Провеждане на оценка

- PET/CT е препоръчителният стандарт за оценка на отговора към лечение на MCL. 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 промяна 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.
- СТ по избор на всеки 3-6 месеца за 2 години (УЗД за намаление на рентгеновата експозиция), след което на всеки 6-12 месеца 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). Честота: 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 5.0 ревизия 2022 година / ICC 2022

WHO HAEM5	ICC 2022
In situ фоликуларна В-клетъчна неоплазия	In situ фоликуларна неоплазия
Фоликуларен лимфом (определянето на степен при cFL не е задължително) • Класически фоликуларен лимфом (cFL) • Фоликуларен В-едроклетъчен лимфом (FLBL) • Фоликуларен лимфом с необичайни характеристики (uFL)	Фоликуларен лимфом (запазва се определянето на степен при FL с акцент върху 3A и 3B) • Фоликуларен лимфом • CD23-положителен лимфом от фоликулния център, отрицателен за BCL2 пренареждания*
Педиатричен тип фоликуларен лимфом	Педиатричен тип фоликуларен лимфом
	Тестикуларен фоликуларен лимфом
Дуоденален тип фоликуларен лимфом	Дуоденален тип фоликуларен лимфом
Първичен кожен лимфом от фоликулния център	Първичен кожен лимфом от фоликулния център

Степени в зависимост от броя на центробластите (ICC 2022)

- 1 степен: 0-5 центробласта на поле с голямо увеличение
- 2 степен: 6-15 центробласта на поле с голямо увеличение
- 3A степен: > 15 центробласта на поле с голямо увеличение с наличие на центроцити
- 3B 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 B-симптоми

Клиничен преглед:

- Общо състояние по 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 бъбречната функция
- HBV, HCV, HIV

Хистопатологична и имунохистохимична диагноза:

- Диагнозата се базира на ексцизионна биопсия на лимфен възел или орган с възможност за имунохистохимично изследване
- Маркери за имунофенотипизация: CD20, CD3, CD5, CD10, CD45, CD23, bcl-2, bcl-6, Ki67, MUM1, CyclinD1, χ/λ
- Костномозъчно изследване

Образни методи:

- CT на гръден кош и корем, малък таз

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- Серумна електрофореза и количествено имуноглобулини
- ехоКГ (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 имунофенотипизация ± 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 Приложение №2.

Прогностични системи и стратификация на риска – виж Приложение №3.

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

4.1. Стадиране

Прилага се Ann Arbor Лугано модификация стадийната система – виж Приложение №2.

4.2. Стратификация на риска:

- **FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index)** – система, при която пациентите се класифицират в 3 прогностични групи в зависимост от наличието на следните прогностични фактори: възраст >60 години; клиничен стадий по Ann Arbour III/IV; Hb<120 g/L; повишено серумно ниво на LDH, 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 тумор-на маса с диаметър ≥7 cm, B-симптоми, спленомегалия, плеврални изливи или асцит, цитопении (WBC<1 x 10^9/L и/ или PLT<100 x 10^9/L, левкемизация на >5 x 10^9/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 „watch and wait“ 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

Прилагат се следните терапевтични подходи:

Без индикации за започване на лечение: наблюдение

С индикации за започване на лечение (предпочитани режими):

- Лъчетерапия IF (involved field) в доза 24-36 Gy при пациенти с нисък риск (grade 1-2).
- Монотерапия с rituximab (предпочитан режим)
- Bendamustine + Obinutuzumab или Rituximab
- CHO*P + Obinutuzumab или Rituximab
- CV*P + Obinutuzumab или Rituximab
- Lenalidomide* + Rituximab

Други режими (напреднала възраст и пациентите с изразен коморбидитет):

- Монотерапия с rituximab (предпочитан режим)
- Chlorambucil ± rituximab (препоръчителен режим)
- Cyclophosphamide ± rituximab (препоръчителен режим)

Консолидация след първа линия на лечение:

- Rituximab x 375 mg/m^2 се продължава със същата доза през 8-12 седмици за 2 години. Obinutuzumab x 1000 mg на ден 1 през 8 седмици, за 2 години.

5.2.2. Втора линия на терапия

Предпочитани режими:

- Bendamustine + Obinutuzumab или Rituximab
- CHO*P + Obinutuzumab или Rituximab
- CV*P + Obinutuzumab или Rituximab
- Lenalidomide* + Rituximab

Други препоръчителни режими:

- Lenalidomide*
- Lenalidomide* + Obinutuzumab
- Obinutuzumab
- Rituximab

Други режими (напреднала възраст и пациентите с изразен коморбидитет):

- **Монотерапия с rituximab (предпочитан режим)**
- Chlorambucil ± rituximab (препоръчителен режим)
- Cyclophosphamide ± rituximab (препоръчителен режим)
- Tazemetostat*

Високодозова химиотерапия с автоложна ТХСК или алогенна ТХСК: (по-често немиелоаблативна) при млади пациенти с висок риск (кратка първа ремисия). Оптималният срок за автоложна ТХСК е втора и трета ремисия. При случаи с няколко рецидива се обмисля алогенна ТХСК. *NCCN Version 2.2024 — April 30, 2024*

5.2.3. Трета и последваща линия на терапия

Предпочитани режими:

Т-клетъчни терапии

Биспецифични МКА

- Epcoritamab*
- Mosunetuzumab* – при пациенти с постигнат пълен отговор не е необходимо по-нататъшно лечение след 8 цикъла. При пациенти, при които е постигнат частичен отговор или имат стабилно заболяване в отговор на лечението с Mosunetuzumab след 8 цикъла, трябва да се приложат допълнително 9 цикъла на лечение (общо 17 цикъла), освен ако пациентът не получи неприемлива токсичност или прогресия на заболяването.

CAR-T-клетъчна терапия* CD19 – насочена

Други предпочитани режими

EZH2 инхибитор

- Tazemetostat*

BTK инхибитор

- Zanubrutinib* + Obinutuzumab

Алогенна ТХСК при селектирани случаи. *NCCN Version 2.2024 — April 30, 2024*

6. Оценка на терапевтичен отговор

6.1. Дефиниции за терапевтичен отговор – Приложение 4

6.2. Провеждане на оценка на терапевтичен отговор:

- PET/CT е препоръчителният стандарт за оценка на отговора към лечение на FL. Базира се на визуална оценка по критериите на Deauville – 5-точкова скала.
- Оценка по Deauville (Lugano 2014), виж Приложение №4
- Провежда се междинно и след приключване на терапевтичен обем и преценка за промяна на терапията

7. Диспансеризация съгласно действащата наредба

МАРГИНАЛНОЗОНОВИ 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 5.0 ревизирана версия 2022 / ICC 2022

WHO HAEM4	WHO HAEM5	ICC 2022
с		
Нодален маргиналнозонов лимфом	Нодален маргиналнозонов лимфом	Нодален маргиналнозонов лимфом
Педиатричен нодален маргиналнозонов лимфом *	Педиатричен нодален маргиналнозонов лимфом	Педиатричен нодален маргиналнозонов лимфом *
Екстранодален маргиналнозонов лимфом от мукозо-асоциирана лимфоидна тъкан (MALT)	Екстранодален маргиналнозонов лимфом от мукозо-асоциирана лимфоидна тъкан (MALT)	Екстранодален маргиналнозонов лимфом от мукозо-асоциирана лимфоидна тъкан (MALT)
Не е включен	Първичен кожен маргиналнозонов лимфом	Първично кожно маргиналнозоново лимфопролиферативно нарушение
Спленални В-клетъчни лимфоми/левкемии		
Спленален маргиналнозонов лимфом	Спленален маргиналнозонов лимфом	Спленален маргиналнозонов лимфом

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

Анамнеза с насоченост за В-симптоми

Клиничен преглед:

- Общо състояние
- Насочено изследване на периферните лимфни области, вкл. Waldeyer's пръстен, черен дроб и далак
- Физикално изследване, включително и екстранодални локализации (очи; кожа, щитовидна жлеза)

Хематологични и биохимични основни изследвания:

- ПКК, ДКК
- Показатели на чернодробната и бъбречната функция
- LDH и β2-микроглобулин
- HIV, HCV, HBV
- 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
  - Изследване за Helicobacter Pylori

Образни методи

- CT

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 MZL del(7q)
- Молекулярна генетика за откриване на маркери за клоналност (IGH)
- MYD88 мутационен статус за разграничаване на болест на Валденщрьом (WM) от MZL
- Ако Helicobacter pylori е (+), се провежда FISH или PCR за t(11;18) с цел идентифициране на пациентите, които е малко вероятно да отговорят на ерадикиращата антибиотична терапия

- PET-CT при съмнителна CT (съмнение за трансформация към лимфом с висока степен на малигненост)
- Ендоскопска ултрасонография
- ехоКГ 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 лимфни възли	IIE	T1-3 N1 M0	перигастрични лимфни възли
	IIE2 = отдалечени лимфни възли	IIE	T1-3 N2 M0	по-отдалечени лимфни възли
Стадии IIE	Проникване 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 (напр. 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 клиничен стадий
- трансформация
- повишена LD
- локализация на процеса с орган-специфични дисфункци

3.4.3. Прогностична оценка на MALT – IPI (прогностичен индекс) IELSG-19

- високи стойности 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. Първа линия на лечение на стомашни МАЛТ-лимфоми

- Лечението започва с ерадикация на Helicobacter pylori, независимо от стадия
- Резултатът от терапията трябва да бъде верифициран ендоскопски най-рано 4 седмици след приключването ѝ

5.2.1.1. Лечение на болни с локализирано заболяване (I и II-1):

- При пациенти в ранен стадий на заболяването, които са H. pylori (+) и t(11;18) отрицателни, се провежда с ерадикация на Helicobacter pylori (категория 1b)
- При пациенти в ранен стадий на заболяването, които са H. pylori (+) и t(11;18) положителни или са H. pylori (-), се провежда лъчелечение или монотерапия с Rituximab*

5.2.1.2. Лечение на болни с генерализирано заболяване (II-2, II – E, IV КС):

Прилагат се следните терапевтични протоколи:

- Терапевтичен протокол монотерапия с Rituximab*
- Терапевтичен протокол Rituximab* + Bendamustine
- Терапевтичен протокол Rituximab* + CHO*P
- Терапевтичен протокол Rituximab* + CV*P

5.2.1.3. Втора и последваща линия на лечение на стомашни МАЛТ-лимфоми:

Прилагат се следните терапевтични протоколи:

- Терапевтичен протокол Obinutuzumab* + Bendamustine
- Терапевтичен протокол Rituximab* + Bendamustine
- Терапевтичен протокол Rituximab* + CHO*P
- Терапевтичен протокол Rituximab* + Lenalidomide*
- Монотерапия с Zanubrutinib

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)
- Лъчелечение (20-30 Gy)
- Монотерапия с Rituximab.

5.2.2.2. Стадий III/IV при екстранодално засягане или засягане на множество лимфни възли:

Прилагат се следните терапевтични протоколи:

- Терапевтичен протокол Rituximab* + Bendamustine
- Терапевтичен протокол Rituximab* + CHO*P
- Терапевтичен протокол Rituximab* + CV*P

5.2.2.3. Втора и последващи линии на терапия

Прилагат се следните терапевтични протоколи:

- Терапевтичен протокол Obinutuzumab* + Bendamustine
- Терапевтичен протокол Rituximab* + Bendamustine
- Терапевтичен протокол Rituximab* + CHO*P
- Терапевтичен протокол Rituximab* + Lenalidomide*

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: Hb <100 g/L или ANC<1×10^9/L или прогресивна тромбоцитопения или прогресивно нодално засягане или автоимунна хемолитична анемия

5.2.3.3. Терапевтични подходи

- Монотерапия с Rituximab *

5.2.4. Лечение на нодален маргиналнозонов лимфом

5.2.4.1. Първа линия на лечение:

Използват се следните терапевтични протоколи:

- Монотерапия с Rituximab*
- Терапевтичен протокол Rituximab*+ Bendamustin
- Терапевтичен протокол Rituximab* + CHO*P
- Терапевтичен протокол Rituximab*+ CV*P

5.2.4.2 Втора и последващи линии на терапия

Прилагат се следните терапевтични протоколи:

- Терапевтичен протокол Obinutuzumab* + Bendamustine
- Терапевтичен протокол Rituximab* + Bendamustine
- Терапевтичен протокол Rituximab* + CHO*P
- Терапевтичен протокол Rituximab* + Lenalidomide*

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 лимфоепителни 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 Hb >120 g/L, PLT >100 x 10^9/L, ANC>1.5 x 10^9/L, липса на малигнени клетки в костния мозък, доказано флоуцитометрично
- **Липса на отговор или прогресия на заболяването:** липса на подобрение или влошаване на заболяването

6.3. 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 (КОСМАТОКЛЕТЪЧНА ЛЕВКЕМИЯ)

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Трихолевкемията 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 5.0 ревизия 2022 / ICC 2022

- Трихолевкемия

В ДД: Трихолевкемия вариант * (ICC 2022) / Спленален В-клетъчен лимфом/левкемия в проминиращи нуклеоли (различен от трихолевкемия и включва предишната CD5 отрицателна В-пролимфоцитна левкемия) (WHO HAEM5)

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

Анамнеза с насоченост за В-симптоми

Клиничен преглед:

- Общо състояние
- Насочено изследване на слезка, периферните лимфни области

Хематологични и биохимични основни изследвания:

- ПКК, ДКК
- Показатели на чернодробната и бъбречната функция
- LDH и β2-микроглобулин
- Костномозъчна биопсия с оценка на фиброзата – чрез оцветяване за ретикулни влакна
- Имунофенотипизиране: CD19, CD20, CD10, CD5, CD11c, CD22, CD25, CD103, CD123, CyclinD1, CD200
- Ехографско изследване на коремните органи
- Молекулярно изследване на мутации на BRAF p.V600E (NP_004324.2)
- 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 рефрактерност 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, CD5, CD10±, CD22+; CD103+, CD25+, CD11c+, CD200+, BRAF V600(+)

3.3.2. Трихолевкемия (вариант): за разлика от класическия вариант се характеризира със CD25-; CD123-; CD200±, BRAF V600(-)

3.4. 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:

- наличие на системни симптоми от заболяването
- анемия с Hb<110 g/L
- PLT $\leq 100 \times 10^9$/L
- неутропения с ANC $\leq 1.0 \times 10^9$/L

- прогресираща левкоцитоза с висок брой (WBC >20 x 10^9/L) трихолевкоцити
- повтарящи се животозастрашаващи рекурентни инфекции
- прогресираща симптоматична спленомегалия
- прогресираща лимфоцитоза или лимфаденопатия
- неочаквана редукция на тегло (>10% за предходните 6 мес.)
- ексцесивна умора

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

- монотерапия с Cladribine
- монотерапия с Pentostatin*
- Терапевтичен протокол Cladribine + Rituximab*
- Спленектомия
- Vemurafenib**+-Rituximab* – при увредени пациенти и пациенти с активна инфекция, които не могат да толерират пуринови аналози

5.2.2. Втора и последваща линия на лечение

Рецидив <24 месеца след 1-ва линия терапия:

- Алтернативен пуринов аналог (Cladribine или Pentostatin*) + Rituximab*
- Пегилиран интерферон-α-2a*
- **Moxetumomab Pasudotox- анти-CD22** антитяло при R/R заболяване, които са получили поне 2 или повече системни терапии, включително лечение с пуринови аналози
- Клинично изпитване
- **Vemurafenib**+-Rituximab*** – при увредени пациенти и пациенти с активна инфекция, които не могат да толерират пуринови аналози
- Монотерапия с Ритуксимаб *

Рецидив ≥ 24 месеца след 1-ва линия терапия:

- Повторна терапия с използвания с пуринов аналог (Cladribine или Pentostatin*) + Rituximab*
- Алтернативен пуринов аналог (Cladribine или Pentostatin*) + Rituximab*
- **Moxetumomab Pasudotox- анти-CD22** антитяло при R/R за-

боляване, които са получили поне 2 или повече системни терапии, включително лечение с пуринови аналози

- Vemurafenib**+-Rituximab* – при увредени пациенти и пациенти с активна инфекция, които не могат да толерират пуринови аналози
- Монотерапия с Ритуксимаб *

Прогресия след терапия за R/R заболяване:

- Ibrutinib**
- Zanubrutinib**
- Venetoclax**+-Rituximab*

NCCN

6. Оценка на терапевтичен отговор

Оценка на терапевтичния отговор	Костномозъчно изследване се провежда не по-рано от 4 месеца след терапия с Cladribine или след 8-9 курса с 2'deoxycoformycin(DCF). Оценка на костномозъчния статус при лечение с други медикаменти се извършва след достигане на близък до нормалния брой показатели от периферната кръвна картина и липса на спленомегалия от физикален статус.
ПЪЛЕН ОТГОВОР	Близък до нормалния брой клетки в периферната кръвна картина: Hb >110 g/L (без трансфузия); PLT >100 x 10^9/L; ANC >1.5 x 10^9/L. Регресия на спленомегалията при физикален преглед. Липса на морфологични данни за трихолимфоцити в натривката от периферната 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.
СТАБИЛНА БОЛЕСТ	След лечение пациенти, които не покриват данни за ремисия, се оценяват като стабилна болест. Стабилното заболяване не се приема за отговор.
ПРОГРЕСИЯ НА БОЛЕСТТА	Пациенти с увеличаване на органомегалията с 25% или с 25% влошаване на хематологичните показатели. Промените при последните трябва да бъдат отдиференцирани от свързаните с миелосупресивната терапия.
РЕЦИДИВ НА БОЛЕСТ	Морфологичен рецидив е нова поява на трихолимфоцити в периферната кръв, костния мозък или в двата чрез цитологични оцветявания при липса на хематологичен рецидив. Хематологичен рецидив се дефинира като нова поява на цитопения(и), както при дефинираните параметри по-горе за пълен/частичен отговор. При морфологичен рецидив няма нужда от лечение, при хематологичен рецидив – решение за започване на терапия. Рецидивът се базира на оценката на няколко параметри, 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 5.0 ревизирана версия 2022 / ICC 2022

Лимфоплазмоцитен лимфом

- Макроглобулинемия на Waldenström
  - MYD88 p.L265P (NP_002459.2) (+)
  - MYD88 p.L265P (NP_002459.2) (-)
- Макроглобулинемия не по типа на Waldenström (WHO HAEM5) – 5%
  - IgG или IgA моноклонален протеин
  - Несекретиращ лимфоплазмоцитен лимфом
  - IgM лимфоплазмоцитен лимфом без костномозъчно ангажиране

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:

- Общо състояние
- 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 бъбречната функция
- 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
- CT 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
- Свободни леки вериги
- 24 ч протеинурия
- Молекулярно изследване за мутация MYD88 p.L265P (NP_002459.2)
- CXCR4 за пациенти, при които се обсъжда лечение с Ibrutinib
- Скрининг за придобита Болест на фон Вилебранд
- Тропонин и NT pro-BNT
- Електромиография
- Анти-MAG и анти-GM антитела (при полиневропатия)
- Консултация с офталмолог (fundus paraproteinemicus при IgM >30 g/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/WM:

- 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
- Костномозъчна инфилтрация от дребни лимфоцити, лимфоплазмоцити, плазматични клетки, еозинофили
- Дифузен, интерстициален или нодуларен тип костномозъчна 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

IPSSWM Международна прогностична система за Макроглобулинемия на Валденщрьом

Рискова група	Стадий 1 (нисък риск)	Стадий 2 (интермедиерен риск)	Стадий 3 (висок риск)
Рискови фактори	0-1 (без възраст)	Възраст или 2	=/>3
Обща преживяемост – 5 г.	87%	68%	36%

IPSSWM – Прогностични фактори:

- Възраст >65 г.
- Hb <115 g/L
- Тромбоцити <100 x 10^9/L
- B_2M >4 mg/L
- IgM >70 g/L

Други прогностични фактори:

- Повишено LDH
- Нисък серумен албумин
- ANC<1.5 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

5.1.1. Клинични показания за започване на лечение:

- Фебрилитет, нощни изпотявания, загуба на тегло, астеноадинамия
- Хипервискозитет
- Лимфаденомегалия – симптоматична или с >5 см
- Симптоматична хепатомегалия и/или спленомегалия
- Симптоматична органомегалия и/или екстранодална инфилтрация
- Периферна полиневропатия във връзка с WM

5.1.2. Лабораторни показания за започване на лечение:

- Симптоматична криоглобулинемия

- Студово-аглутинационна болест
- Автоимунна хемолитична анемия/имунна тромбоцитопения
- Нефропатия във връзка с WM
- Амилоидоза, асоциирана с WM
- Hb <100 g/L
- PLT<100 x 10^9/L
- IgM >60 g/L

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

- Самостоятелно нивото на IgM не се използва като индикатор за започване на лечение
- Плазмафереза – за бързо овладяване на хипервискозен синдром паралелно със системно лечение. При възможност селективна имуноадсорбция на IgM парапротеина. Внимание! Плазмаферезата се прави преди започването на лечение с моноклонални антитела.

Прилагат се следните терапевтични протоколи:

- Терапевтичен протокол Ibrutinib + Rituximab* (категория 1)
- Терапевтичен протокол монотерапия с Ibrutinib – при пациенти, неподходящи за имунохимиотерапия
- Монотерапия с Zanubrutinib (категория 1) – при пациенти, неподходящи за имунохимиотерапия
- Терапевтичен протокол Rituximab* + Bendamustine
- Терапевтичен протокол Bortezomib* + Dexamethasone + Rituximab*
- Терапевтичен протокол Rituximab* + Cyclophosphamide + Dexamethasone

5.2.2. Втора и последващи линии на терапия

Прилагат се следните терапевтични протоколи:

- Монотерапия с Ibrutinib (категория 1)
- Монотерапия с Zanubrutinib (категория 1)
- Терапевтичен протокол Rituximab* + Bendamustine
- Терапевтичен протокол Bortezomib* + Dexamethasone + Rituximab*
- Терапевтичен протокол Rituximab* + CHOP

- Прилагане на автоложна или алогенна ТХСК при селектирани млади пациенти с химиочувствителен рецидив

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 (СТ), 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 субективните симптоми
PD	Повишение над 25% от М-градиента с нарастване на лимфоаденомегалия, засилване на В-симптомите и другите изяви на болестта

6.1. Задължителни изследвания за оценка и мониториране на терапевтичен отговор

- Изследват се степен на к.м. инфилтрация (к.м. отговор), ниво на IgM и показатели за активност, лимфоаденомегалия чрез образни методи – СТ (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 10% от болните с НХЛ. Заболяването е рядко в детска възраст. По-често боледуват мъжете като съотношението мъже:жени е 2:1. Географски преобладават в Азия и Мексико. (NCCN Guidelines, T-cell lymphomas, version 4.2024 – May 28, 2024)

2. Класификация

WHO 5.0 ревизия 2022 / ICC 2022

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:

- Общо състояние
- Изследване на периферните лимфни възли, черен дроб и слезка, както и кожни промени или назофаринкс

Лабораторни изследвания:

- ПКК и ДКК
- Биохимичен анализ: показатели на чернодробната и бъбречната 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
- Имунохистохимично изследване, в което могат да се използват: CD20, CD3, CD5, CD10, CD4, CD8, CD2, CD7, CD30, ALK, CD56, CD23, bcl6, Ki-67, CD21, TCRγ, TCRδ PD-1/CD279, TRBC1 за дефиниране на клоналност
- Имунофенотипизация посредством флоуцитометрия може да

включва kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20, CD30, CD4, CD8, CD7, CD2; TCRαβ, TCRɣδ, TRBC1

- При съмнение за TFH фенотип допълнително CXCL13, ICOS

Инструментални:

- CT/при възможност PET/CT за оценка на евентуални екстранодални зони

(NCCN Guidelines, T-cell lymphomas, version 4.2024 – May 28, 2024)

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- MRI на ЦНС при индикации
- Морфологично изследване на ликвор
- Биопсия на кожа при индикации
- Вирусология HIV, количествен PCR за EBV
- Изследване на костния мозък (миелограма, трепанобиопсия)
- Цитогенетично изследване/FISH изследване за DUSP22-IRF4 и TP63 пренареждания
- Молекулярно-генетичен анализ за клонални пренареждания на TCR
- Тест за бременност при жени в детеродна възраст
- ISH за EBER-EBV в биопсичен материал

(NCCN Guidelines, T-cell lymphomas, version 4.2024 – May 28, 2024)

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 №2)

3.4.2. Прогностични системи: използват се International Prognostic Index (IPI) или Age-Adjusted International Prognostic Index (aaIPI) (Приложение) или модификацията за Т-клетъчни лимфоми (PIT), при PTCL-NOS може да се използва специфичната скала по Federico et al. Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). A new prognostic model developed by the International T cell Project Network, 2018

При пациенти с AITL е уместно използването на AITL score по Advani et al. Outcomes and prognostic factors in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: final report from the international T-cell Project, 2021

(NCCN Guidelines, T-cell lymphomas, version 4.2024 – May 28, 2024)

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. Общо състояние по ECOG 2-4	група 3	2
4. Костномозъчна 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

Прилагат се следните терапевтични протоколи:

Brentuximab vedotin+CHP при CD30(+) (CD30+ се счита при положително имуномаркиране на поне 10% от малигнената популация) лимфоми +/- ISRT (предпочитан режим при ALCLALK(+) pos.)

(NCCN Guidelines, T-cell lymphomas, version 4.2024 – May 28, 2024)

- Терапевтичен протокол CHO*P +/- ISRT
- Терапевтичен протокол CHO*EP +/- ISRT
- Терапевтичен протокол DA-EPO*CH +/- ISRT
- При пациенти с EATL може да се използва и т.нар. Newcastleregimen (CHOP + IVE алтернириращи с интермедиерни дози MTX)
- При пациенти, неподходящи за интензивна терапия – участие в клинично изпитване, Brentuximabvedotin монотерапия,

Bendamustine, Gemcitabine, Cyclophosphamide +/- Etoposide

(NCCN Guidelines, T-cell lymphomas, version 4.2024 – May 28, 2024)

5.2.1.2. Първа линия на лечение при болни с T-LGLL (Large Granular Lymphocytic Leukemia)

- При индикации за лечение (ANC <0.5 G/L или <1.5 G/L, но с рекурентни инфекции; Hgb < 100 g/L и/или трансфузионна зависимост; Plt < 50 G/L; автоимунни прояви, налагащи терапия; симптоматична спленомегалия; ПАХ, дължаща се на LGLL; изразена B-симптоматика)
  - Нискодозов MTX +/- кортикостероиди
  - Перорален Cyclophosphamide** +/- кортикостероиди (особено при анемичен синдром)
  - Cyclosporine** +/- кортикостероиди
  - При неуспех на първата линия терапия може да се избере друг режим от посочените или да се приложи Alemtuzumab** или Ruxolitinib**

(NCCN Guidelines, T-cell lymphomas, version 4.2024 – May 28, 2024)

5.2.1.3. Първа линия на лечение при болни с T-PLL (T-cell prolymphocytic leukemia)

- При симптоматично заболяване:
- Alemtuzumab** IV
- Fludarabine**/Mitoxantrone**/Cyclophosphamide** + Alemtuzumab** IV
- Alemtuzumab** IV + Pentostatin**

При постигане на отговор и намиране на подходящ донор е препоръчително преминаване към алогенна СКТ.

(NCCN Guidelines, T-cell lymphomas, version 4.2024 – May 28, 2024)

5.2.1.4. Първа линия на лечение при болни с ATLL (Adult T-cell leukemia/lymphoma)

- Smoldering субтип със симптоматика – терапия, насочена към кожните лезии или Zidovudine** + IFNα**
- Хроничен субтип:
- Нисък интермедиерен риск – клинично изпитване или Zidovudine** + IFNα**
- Висок риск – Zidovudine** + IFNα** или системна терапия

(DA-EPOCH, BV+CHP при CD30+ позитивни случаи, CHOEP, hyper-CVAD)

- Остър субтип – системна терапия (DA-EPOCH, BV+CHP при CD30+ позитивни случаи, CHOEP, hyper-CVAD) или Zidovudine** + IFNα**
- Лимфомен субтип – системна терапия (DA-EPOCH, BV+CHP при CD30+ позитивни случаи, CHOEP, hyper-CVAD)

При постигане на отговор и наличие на донор – пациентите с висок риск хроничен субтип, остър и лимфомен подтип са индицирани за преминаване към алогенна СКТ.

(NCCN Guidelines, T-cell lymphomas, version 4.2024 – May 28, 2024)

5.2.1.5. Първа линия на лечение при болни с BIA-ALCL (breast implant associated ALCL)

- Локализирано заболяване – хирургична ексцизия, при непълно отстраняване може да се обсъди провеждане на лъчелечение.
- Дисеминирано заболяване (стадий II-IV) – системна терапия (BV, BV+CHP, CHOP, CHOEP), при постигане на CR поведението е като при системен ALCL, ALK (-) neg.

(NCCN Guidelines, T-cell lymphomas, version 4.2024 – May 28, 2024)

5.2.1.6. Първа линия на лечение при болни с HSTCL (hepatosplenic T-cell lymphoma)

- ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide), при неуспех могат да се използват другите режими от групата високодозови протоколи.

При постигане на отговор (CR, PR) и наличие на донор се преминава към алогенна СКТ.

(NCCN Guidelines, T-cell lymphomas, version 4.2024 – May 28, 2024)

5.2.2. Втора и последващи линии на терапия

При кандидати за автоложна ТХСК се прилагат следните високодозови терапевтични протоколи:

- Терапевтичен протокол DHAP
- Терапевтичен протокол ESHAP
- Терапевтичен протокол GDP
- Терапевтичен протокол GemOx*
- Терапевтичен протокол ICE

Уместно е след първия високодозов курс да се извърши мобилизацията и събирането на хемопоетичните стволови клетки, а след втория да се извърши оценка на терапевтичния отговор и да се премине към автоложно СКТ.

При пациенти с рефрактерно/рецидивирало заболяване е уместно провеждането на високодозов режим и колекция на ХСК.

При хемосензитивно заболяване и непровеждана на първа линия автоложна СКТ това е препоръчаният терапевтичен подход.

При неуспех от високодозовия режим и/или провеждана АСКТ на първа линия се препоръчва преминаване към алогенна СКТ при наличие на подходящ донор.

Изброените високодозови режими могат да се използват и при пациенти със съответните системни Т-клетъчни лимфоми, при които първата линия терапия е претърпяла неуспех след решение на Клиничната комисия по Хематология.

(NCCN Guidelines, T-cell lymphomas, version 4.2024 – May 28, 2024)

При неподходящи за високодозова терапия и автоложна ТХСК:

- Участие в клинично изпитване
- Монотерапия с Brentuximab vedotin при CD30(+) лимфоми
- Монотерапия с Bendamustine
- Лъчетерапия

(NCCN Guidelines, T-cell lymphomas, version 4.2024 – May 28, 2024)

5.2.3. Допълнително лечение на НЛР от терапията

Профилактика на усложнения:

- Профилактира се тумор лизис синдром с адекватна хидратация и Allopurinol
- Задължително е приложението на антиеметици
- Прилагат се растежни фактори на хемопоезата за корекция на гранулоцитния брой и анемията – G-CSF и Epo
- 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 (стабилно заболяване, прогресия) се преминава към терапевтичен подход за резистентно/рецидивирало заболяване – втора линия на терапия.
- След завършване на лечението също се извършват рестадиращи процедури. Ако пациентът е CT или PET/CT позитивен – преминава се към лечение на рефрактерно/рецидивирало заболяване (при преценка от лекуващия екип е възможно провеждане на нова биопсия преди промяна на лечението, особено при пациенти с AITL).
- При пълен терапевтичен отговор групата пациенти под 70 години при липса на значим коморбидитет и преценка на трансплантационния екип подлежат на високодозова терапия с последваща автоложна ТХСК. При случаите на HSTCL – алогенна ТХСК.
- Болните с ALCL ALK(+) остават под наблюдение до поява на рецидив. При пациенти с ALCLALK (+) с висок рисков индекс може да се обсъди провеждане на високодозова терапия и последваща автоложна СКТ.

(NCCN Guidelines, T-cell lymphomas,
version 4.2024 – May 28, 2024)

7. Диспансеризация – съгласно действащата наредба

РЕДКИ T/NK КЛЕТЪЧНИ ЛИМФОМИ

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Този тип лимфоми са предоминантно екстранодални форми с произход от NK клетки или цитотоксични 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 5.0 ревизия 2022 / ICC 2022

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

Анамнеза за B-симптоми – фебрилитет над 38°C, редукция на тегло над 10% за 6-месечен период и обилни нощни изпотявания

Клиничен преглед:

- Общо състояние

Изследване на периферните лимфни възли, черен дроб и слезка, кожни промени и назофаринкс/тонзили/горни дихателни пътища, при мъже – тестиси (NCCN Guidelines, T-cell lymphomas, version 4.2024 – May 28, 2024)

Лабраторни изследвания:

- ПКК и ДКК
- Биохимичен анализ: показатели на чернодробната и бъбречната 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
- Типичният фенотип за NK-клетъчни ENKTLeCD20-, CD2+, cCD3e+ (surfaceCD3-), CD4-, CD5-, CD7-/+, CD8-/+, CD43+, CD45RO+, CD56+, MS-94, TCRαβ-, TCRδγ-, (EBER)+ и пози-

тивна реакция за цитотоксични гранули (TIA-1+, granzymeB+). Типичният фенотип за Т-клетъчни ENKTLeCD2+, cCD3+, surfaceCD3+, вариабилна позитивност за CD4/CD5/CD7/CD8, TCRαβ+ или TCRδγ+, EBV-EBER+ и позитивна реакция за цитотоксични гранули.

- Изследване на костния мозък – аспират + трепанобиопсия

Инструментални и стадиращи:

- CT/PET/CT на глава, шия, гръден кош и корем и малък таз + MPT на назофаринкс, твърдо небце, носна кухина и anteriorfossa

(NCCN Guidelines, T-cell lymphomas, version 4.2024 – May 28, 2024)

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- MRI на ЦНС
- 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/имунохистохимия + имунофенотипизация ± изследване за клонални пренареждания.

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

3.4.1. Стадиране

Уместно е използване на TNM модификацията за стадиране на ENKTL по Yun et al.

3.4.2. Прогностични системи: използват се PINK или PINK-E (когато е налице количествено измерване на EBV-DNA вирусен товар)

(NCCN Guidelines, T-cell lymphomas, version 4.2024 – May 28, 2024)

4. Диференциална диагноза, когато е приложимо

5. Алгоритъм на лечение

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

Тези лимфоми са с агресивно протичане. При избора на лечение са определящи следните фактори: възраст, коморбидност, стадий и PINK.

5.2. Линии на лечение

Лечението на екстранодалния T/NK клетъчен лимфом се осъществява по следния начин:

А. Предпочитани режими:

Прилагат се следните терапевтични протоколи:

- Терапевтичен протокол – модифициран SMIL*E, последван от 45 Gy лъчелечение
- Терапевтичен протокол – P-GemOx*2 цикъла, след което RT и нови 2-4 цикъла P-GemOx*
- Терапевтичен протокол DDGP
- Терапевтичен протокол – Aspa*MetDex
- RT + DeVIC (dexamethasone, etoposide, ifosfamide, carboplatin) x 3
- GELAD (gemcitabine, etoposide, pegaspargase, dexamethasone) x 2 + RT + 2 x GELAD

При постигане на CR може да се премине към консолидация с автоложна СКТ (при определени случаи и алогенна СКТ).

(NCCN Guidelines, T-cell lymphomas, version 4.2024 – May 28, 2024)

Б. Препоръчани режими:

Прилагат се следните терапевтични протоколи при неуспех на аспаргиназа-базираните режими:

- Pembrolizumab/Nivolumab*
- Терапевтичен протокол DHAP
- Терапевтичен протокол ESHAP
- Терапевтичен протокол GemOx*
- Монотерапия с Brentuximab vedotin
- Секвенциална хеморадиация с последваща ХТ +/- РТ

При постигане на отговор на втора линия терапия и наличие на подходящ донор е уместно пациентите да се насочат към провеждане на алогенна СКТ.

При пациенти, неподходящи за интензивна терапия, могат да се включат в клинично изпитване или да се премине към локална лъчетерапия.

NB! Пациентите с агресивна NK-клетъчна левкемия са показани за лечение с аспаргиназа-базиран режим, посочен за ENKTL, след което подлежат на консолидация с алогенна СКТ.

(NCCN Guidelines, T-cell lymphomas,
version 4.2024 – May 28, 2024)

6. Оценка на терапевтичен отговор

- Оценка по Deauville (Lugano 2014), виж Приложение №4
- PET/CT е препоръчителният стандарт за оценка на отговора към лечение. Базира се на визуална оценка по критериите на Deauville – 5-точкова скала, Приложение №4.

7. Диспансеризация съгласно действащата наредба

КОЖНИ Т-КЛЕТЪЧЕН И NK-КЛЕТЪЧНИ ЛИМФОМИ

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Определение – кожните лимфоми представляват хетерогенна група от Т-/NK-клетъчни неоплазии, които 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 5.0 ревизия 2022 / ICC 2022

Първични кожни Т-клетъчни лимфоми		
WHO HAEM4R	**WHO HAEM5**	**ICC**
Първично кожно лимфопролиферативно нарушение от CD4-положителни малки и средни Т-клетки	Първично кожно лимфопролиферативно нарушение от CD4-положителни малки и средни Т-клетки	Първично кожно лимфопролиферативно нарушение от CD4-положителни малки / средни Т-клетки
Първичен кожен акрален CD8-положителен Т-клетъчен лимфом	Първично кожно акрално CD8-положително лимфопролиферативно нарушение	Първично кожно акрално CD8(+) лимфопролиферативно нарушение
Mycosis fungoides	Mycosis fungoides	Mycosis fungoides
Синдром на Sézary	Синдром на Sézary	Синдром на Sézary
Първично кожно CD30-положително Т-клетъчно лимфопролиферативно нарушение: лимфоматоидна папулоза	Първично кожно CD30-положително Т-клетъчно лимфопролиферативно нарушение: лимфоматоидна папулоза	Първично кожно CD30-положително Т-клетъчно лимфопролиферативно нарушение: лимфоматоидна папулоза
Първично кожно CD30-положително Т-клетъчно лимфопролиферативно нарушение: първичен кожен анапластичен едроклетъчен лимфом	Първично кожно CD30-положително Т-клетъчно лимфопролиферативно нарушение: първичен кожен анапластичен едроклетъчен лимфом	Положително Т-клетъчно лимфопролиферативно нарушение: първичен кожен анапластичен едроклетъчен лимфом
Субкутанен панакутитоподобен Т-клетъчен лимфом	Субкутанен панакутитоподобен Т-клетъчен лимфом	Субкутанен панакутитоподобен Т-клетъчен лимфом
Първичен кожен gamma-delta Т-клетъчен лимфом	Първичен кожен gamma-delta Т-клетъчен лимфом	Първичен кожен gamma-delta Т-клетъчен лимфом

Първичен кожен CD8-положителен агресивен епидермотропен цитотоксичен Т-клетъчен лимфом	Първичен кожен CD8-положителен агресивен епидермотропен цитотоксичен Т-клетъчен лимфом	Първичен кожен CD8(+) агресивен епидермотропен цитотоксичен Т-клетъчен лимфом
	Първичен кожен периферен Т-клетъчен лимфом, NOS	

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

Анамнеза с насоченост за B-симптоми

Клиничен преглед:

- Общо състояние
- 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 бъбречната функция
- LDH и β2-микроглобулин
- HIV, 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
- Имунофенотипизиране 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. TRBC1 за дефиниране на клоналност

Образни методи

- CT

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- Костномозъчна биопсия (не се изисква за стадиране, само

при документиране на висцерална болест при подозрение на ангажиране 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 морфологично 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	
T0	Липса на клинично подозрителни лезии
T1	Ограничени петна, папули, плаки с площ <10% от кожата
T2	Ограничени петна, папули, плаки с площ ≥10% от кожата
T3	Един или повече тумори (над 1см в дм)
T4	Конфлуираща еритема ≥80% от BSA
Нодули	
N0	Липса на клинично значими периферни ЛВ (не е нужна биопсия)
N1	Увеличени периферни ЛВ; хистопатология DutchGr1/NCILN 0-2
N2	Увеличени периферни ЛВ; хистопатология DutchGr2/NCILN 3
N3	Увеличени периферни ЛВ; хистопатология DutchGr3-4/NCILN 4
NX	Увеличени периферни ЛВ; без хистологична верификация
Висцерална	
M0	Липсва ангажиране на вътрешни органи
M1	Ангажиране на вътрешни органи (хистологично верифицирано)
MX	Ангажирането на вътрешни органи не е потвърдено или опровергано от хистологично и/или от образна диагностика
Кръв	
B0	Липсва ангажиране: ≤5% от Ly в ПК са атипични
B1	Нисък туморен обем: ≥5% от Ly в ПК са атипични, неизпълняващи критерии за B2
B2	Висок туморен обем: ≥1 000 µl Sezary клетки с позитивен клон
BX	Не може да се определи ангажиране на кръвта количествено

NCCN Version 2.2024 — May 6, 2024

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 60 г.
- 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 – large cell transformation)

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 A) или комбинирана терапия, при рефрактерност – системна терапия (категория B), нови лекарствени продукти и клинични проучвания

Стадий IIB:

- с ограничено засягане – локално лечение, локална лъчетерапия, системна терапия (категория A)
- с генерализирано засягане, трансформация и/или фоликулотропен вариант – системна терапия (категория 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 ТХСК

Стадий IV:

- Sezary синдром – системна терапия (категория A), комбинирана терапия, при рефрактерност – системна терапия (категория B), клинични проучвания, обсъждане за алогенна ТХСК
- Non-Sezary – системна терапия (категория B или C) ± локална лъчетерапия, при рефрактерност – клинични проучвания, обсъждане за алогенна ТХСК

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:

Предпочитани режими:

- Bexarotene
- Монотерапия с Brentuximab vedotin при CD30(+) лимфоми
- интерферон*
- ретиноиди
- екстракорпорална фотофереза*
- MTX <100 mg седмично

Други препоръчани режими:

- Gemcitabin
- Chlorambucil, Etoposide, Cyclophosphamide, MTX >100 mg седмично

5.2.3. Комбинирана терапия

Локална + системна терапия:

- Фототерапия* + ретиноиди
- Фототерапия* + интерферон*
- Фототерапия + фотофереза*
- TSEB + фотофереза*
- Mogamulizumab*

Системна + системна:

- Ретиноиди + интерферон*
- Фотофереза* + ретиноиди
- Фотофереза* + интерферон*
- Фотофереза* + ретиониди + интерферон*

NCCN Version 2.2024 — May 6, 2024

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 хетерогенна група от В-клетъчни неоплазии, които първично засягат кожата.

Епидемиология: Честота – 20% от първичните кожни лимфоми.

2. Класификация

WHO 5.0 ревизия 2022 / ICC 2022

- 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:

- Общо състояние
- 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 бъбречната функция
- 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 в зависимост 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

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.burgdorferi при PCMZL
- PET/CT по преценка

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

Диагнозата се базира на интегрирана морфологично и имунофенотипно изследване, съпоставено към оценка на кожните промени.

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

T1	**Ограничено кожно засягане:** T1a-единична лезия с дм под 5 см T1b-единична лезия над 5 см
T2	**Регионално кожно засягане: множество лезии в 1 или 2 съседни области** T2a-лезии, ограничени в област с дм под 15 см T2b-лезии, ограничени в област с дм от 15 до 30 см T2c-лезии, ограничени в област с дм над 30 см
T3	**Генерализирано кожно засягане:** T3a-множество лезии в 2 несъседни области T3b-множество лезии в над 3 области
N0	Липса на клинично значими ЛВ
N1	1 област периферни ЛВ, дрениращa областта на кожно засягане
N2	2 или повече области периферни ЛВ или области ЛВ, които не дренират областта на кожно засягане
N3	Ангажиране на централни ЛВ
NX	Клинично значима лимфаденопатия, но без патологична IHC
M0	Липсват лезии освен кожните
M1	Наличие на извънкожно ангажиране
MX	Висцерално ангажиране не е потвърдено или опровергано от хистологична и/или от образна диагностика *NCCN Version 2.2024 – May 6, 2024*

4. Алгоритъм на лечение

4.1. 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

4.2. Линии на лечение

4.2.1. 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 лекарствени продукти
- Антибиотик – само в случай на доказване на B. burgdorferi инфекция

Втора линия – като при Маргиналнозонов лимфом

4.2.2. Първичен 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 лекарствени продукти

Втора линия терапия – както при лечение на Фоликуларен лимфом

4.2.3. Първичен кожен DLBCL, Leg-тип

Първа линия терапия

- При солитарни лезии/локална болест – R -CHO*P ± лъчетерапия, R -CV*P ± лъчетерапия, клинични проучвания
- При мултифокално засягане – R-CHO*P, клинични проучвания

Втора линия терапия – виж лечение на рефрактерен дифузен В-едроклетъчен лимфом

5. Оценка на терапевтичен отговор

По общоприетите правила за лимфоми

6. Диспансеризация съгласно действащата наредба

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 мъжкият пол (75%); 2) по-рядко се наблюдават B-симптоми, bulky-формации и ангажиране на медиастинални, 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 B-лимфоцити и други реактивни клетки (основно реактивни T-лимфоцити). 4) 3-5% от случаите могат да трансформират в дифузен B-едроклетъчен лимфом.

2. Класификация

WHO 5.0 ревизия 2022

Нодуларен лимфом на Ходжкин с лимфоцитно преобладаване

ICC 2022

Пренаименуван като Нодуларен B-клетъчен лимфом с лимфоцитно предоминиране; категоризиран като Неходжкинов лимфом

Имуноморфологични модели на растеж (WHO 5.0 ревизия 2022) – неблагоприятно прогностично значение на модели C-D-E

Модел A – класически B-клетъчен нодуларен

Модел B – серпигинозен/свързан помежду си

Модел C – проминентни екстранодуларни LP клетки

Модел D – нодуларен, богат на T-клетки

Модел E – дифузен, подобен на THRLBCL/DLBCL

Модел F – дифузен, прояден от молци, богат на B-клетки

3. Критерии за поставяне на диагноза

3.1. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

Анамнеза с насоченост за B-симптоми

Клиничен преглед:

- Общо състояние
- 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 бъбречната функция
- 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 B-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 костномозъчно изследване)
- ЕхоКГ с ФИ

3.2. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- CT, MRI в определени зони на интерес
- 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.

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

Прилага се Ann Arbor – стадиращата система (Приложение №2). Няма отделна, специфична за НХЛЛП прогностична система. Счита се, че костномозъчното засягане е асоциирано с агресивен ход на болестта.

4. Оценка на терапевтичен отговор

Оценка по Deauville (Lugano 2014), виж приложението

5. Алгоритъм на лечение

5.1. Линии на лечение

5.1.1. Първа линия на лечение

- Стадии IA, IIA (без bulky-формации): лъчетерапия тип "involved site" или активно наблюдение
- Стадии IA, IIA (с bulky-формации), IB, IIB прилагат се следните терапевтични подходи: терапевтични протоколи Rituximab* + AB*V*D*, Rituximab* + CV*P, Rituximab* + CHO*P (3-4 цикъла) и лъчетерапия тип "involved site"
- Стадии III, IV – прилагат се следните терапевтични подходи: терапевтични протоколи Rituximab* + AB*V*D*, Rituximab* + CV*P, Rituximab* + CHO*P (6-8 цикъла) ± лъчетерапия тип "involved site"

5.1.2. Втора линия на лечение

5.1.2.1. Първично рефрактерна болест – дефинира се като прогресия в:

- хода на индукцията с невъзможност за индуциране на ремисия
- първите 3 месеца след края на лечението

5.1.2.2. Рецидив на болестта

NB! Изисква се хистологична верификация на заболяването!

<u>При доказана трансформация</u> в агресивен В-клетъчен лимфом – използват се схемите за лечение на В-клетъчни лимфоми

<u>При липса на трансформация</u> поведението е в зависимост от тежестта на заболяването:

- Асимптоматични пациенти с малък туморен обем могат да бъдат оставени под активно наблюдение
- Терапевтичен протокол – монотерапия с Rituximab*

- При пациенти, подходящи за високодозова химиотерапия и последваща автоложна ТХСК, се прилагат следните терапевтични протоколи: DHAP + Rituximab*, ICE + Rituximab*, IGEV + Rituximab*, Bendamustine + Rituximab*. Могат да се използват и следните терапевтични протоколи Rituximab* + AB*V*D*, Rituximab* + CV*P, Rituximab* + CHO*P единствено в случаите, когато не са били използвани като първа линия на лечение

5.1.3. Допълнително лечение на заболяването – виж класически Ходжкинов лимфом

6. Оценка на терапевтичен отговор – виж класически Ходжкинов лимфом

7. Диспансеризация съгласно действащата наредба

7.1. Активно проследяване през първите 5 години посредством:

- ПКК, СУЕ, биохимия – всеки 3 месеца в първата година, след това на 6 месеца до третата година, след което веднъж годишно
- СТ – всеки 6-и 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-годишна възраст и/или 8-10 г. 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 г.

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 5.0 ревизия 2022 / ICC 2022

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:

- Общо състояние
- 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 бъбречната функция
- 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 костномозъчно 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 AB*V*D* и B*EACO*P*P
- 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 (Приложение №2)

3.4.2. Прогностични системи и стратификация на риска

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

- Серумно ниво на албумин под 40 g/L
- Hb<105 g/L
- Мъжки пол
- IV клиничен стадий
- Възраст >45 години
- WBC>15 x 10^9/L
- Лимфоцити под 0.6 x 10^9/L или под 8% от левкоцитния брой

Прогностични фактори при пациенти в I и II стадий:

- Bulky disease се дефинира като медиастинална маса, по-голяма от 1/3 от интраторакалния диаметър (при рентгенография) или по-голяма 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 СТ.
- СУЕ ≥50 mm/h при липса на други причини за това
- Ангажиране на повече от 3 анатомотопографски зони
- Наличие на В-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, В-симптоми, екстранодално засягане, СУЕ >50 mm/h
- 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
- 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 предпочитаният 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 (ранен благоприятен, без bulky формации) – прилага се терапевтичен протокол AB*V*D* (2 цикъла), след което се провежда PET/CT изследване с цел оценка на терапевтичния отговор.

При постигане на оптимален терапевтичен отговор (Deauville score 1-3, установен посредством PET/CT изследване) след проведени 2 цикъла по протокол AB*V*D* се провеждат още 1-2 цикъла терапевтичен протокол AB*V*D* ± лъчетерапия-20-30 Gy тип involved-site след завършване на химиотерапията.

Deauville 1-2: лъчетерапия-20 Gy тип involved-site /GHSG/
AB*V*D*x1 +30Gy /RAPID/ NCCN
AB*V*D*x2/CALGB/
Deauville 3: лъчетерапия-20 Gy тип involved-site /GHSG/
AB*V*D*x2 +30Gy /RAPID/NCCN
AV*D*x4 /RATHL/

При липса на постигане на оптимален терапевтичен отговор (Deauville score 4, установен посредством PET/CT изследване) след проведени 2 цикъла по протокол AB*V*D* се прилагат още 2 допълнителни курса (общо 4 цикъла) по терапевтичен протокол AB*V*D*, след което се провежда повторно PET/CT изследване:

- При постигане на оптимален терапевтичен отговор (Deauville score 1-3) след проведени 4 цикъла по протокол AB*V*D* се извършва лъчетерапия 30 Gy тип involved-site
- При липса на постигане на оптимален терапевтичен отговор (Deauville score 4-5, установен посредством PET/CT изследване) след проведени 4 цикъла по протокол AB*V*D*

се извършва хистологична верификация на заболяването и се пристъпва към провеждане на втора линия на лечение.

При липса на постигане на оптимален терапевтичен отговор (Deauville score 5, установен посредством PET/CT изследване) след проведени 2 цикъла по протокол AB*V*D* се извършва хистологична верификация на заболяването и се пристъпва към провеждане на втора линия на лечение.

5.2.1.2. Стадий I, II (ранен неблагоприятен, с bulky формации) – прилага се терапевтичен протокол AB*V*D* (2 цикъла), след което се провежда PET/CT изследване с цел оценка на терапевтичния отговор.

escB*EACO*P*Px2+ABVDx2+30Gy /GHSG/

При пациенти >60 години A(B)*V*D*x4+30Gy/GHSG/

При постигане на оптимален терапевтичен отговор (Deauville score 1-3, установен посредством PET/CT изследване) след проведени 2 цикъла по протокол AB*V*D* се провеждат още 2 цикъла терапевтичен протокол AB*V*D* в комбинация с лъчетерапия 30 Gy, тип involved-site след завършване на химиотерапията.

При липса на постигане на оптимален терапевтичен отговор (Deauville score 4-5, установен посредством PET/CT изследване) след проведени 2 цикъла по протокол AB*V*D* се прилагат 2 цикъла по терапевтичен протокол, ескалиран B*EACO*P*P, след което се провежда повторно PET/CT изследване:

- При постигане на оптимален терапевтичен отговор (Deauville score 1-3) след проведени 4 цикъла химиотерапия – 2 по протокол AB*V*D* и 2 – ескалиран B*EACO*P*P, се провеждат допълнително 2 цикъла по протокол, ескалиран B*EACO*P*P в комбинация с лъчетерапия 30 Gy, тип involved-site след завършване на химиотерапията
- При липса на постигане на оптимален терапевтичен отговор (Deauville score 4-5, установен посредством PET/CT изследване) след проведени 4 цикъла химиотерапия – 2 по протокол AB*V*D* и 2 – ескалиран B*EACO*P*P, се извършва хистологична верификация на заболяването и се пристъпва към провеждане на втора линия на лечение.

- При стадий IIB с рискови фактори- BrEACAD*D – брентуксимаб ведотин, етопозид, циклофосфамид, доксорубицин, дакарбазин, дексаметазон.
- Първа линия на лечение за стадий IIB с рискови фактори, HL стадий III или стадий IV в BrEACADD – брентуксимаб ведотин, етопозид, циклофосфамид, доксорубицин, дакарбазин, дексаметазон.

5.2.1.3. Стадий III-IV – възможни са следните терапевтични подходи:

Прилагане на 4-6 цикъла по протокол, ескалиран B*EACO*P*P като начална терапия при напреднала болест при пациенти под 60 г. с IPS >4+30 Gy при резидуална маса GHSG

Прилагане на терапевтичен протокол Brentuximab vedotin в комбинация с AV*D* (BV + AV*D*) като начална терапия при възрастни пациенти с нелекуван CD30+ Ходжкинов лимфом в стадий III и IV за 6 курса

- Прилага се терапевтичен протокол AB*V*D* (2 цикъла), след което се провежда PET/CT изследване с цел оценка на терапевтичния отговор

При постигане на оптимален терапевтичен отговор (Deauville score 1-3, установен посредством PET/CT изследване) след проведени 2 цикъла по протокол AB*V*D* се провеждат още 4 цикъла терапевтичен протокол AV*D*.

При липса на постигане на оптимален терапевтичен отговор (Deauville score 4-5, установен посредством PET/CT изследване) след проведени 2 цикъла по протокол AB*V*D* се прилагат 3 цикъла по терапевтичен протокол, ескалиран B*EACO*P*P, след което се провежда повторно PET/CT изследване:

- При постигане на оптимален терапевтичен отговор (Deauville score 1-3) след проведени 5 цикъла химиотерапия – 2 по протокол AB*V*D* и 3 – ескалиран B*EACO*P*P, се провежда допълнително 1 цикъл по протокол, ескалиран B*EACO*P*P
- При липса на постигане на оптимален терапевтичен отговор (Deauville score 4-5, установен посредством PET/CT

изследване) след проведени 5 цикъла химиотерапия – 2 по протокол AB*V*D* и 3 – ескалиран B*EACO*P*P, се извършва хистологична верификация на заболяването и се пристъпва към провеждане на втора линия на лечение.

Други препоръчани режими:
Nivolumab++AV*Dx6/категория 2B/
BrECAP*P 4-6 цикъла +ISRT

- GHSG

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
- първите 3 месеца след края на лечението

5.2.2.2. Рецидив на болестта

NB! Изисква се хистологична верификация на заболяването!

Основни принципи:

- II линия (salvage) химиотерапия ± лъчетерапия се провежда с цел редуциране на туморния обем или постигане на пълна ремисия при възможност
- При пациенти, подходящи за автоложна ТХСК: високодозова ХТ с последваща автоложна ТХСК – прилагат се следните терапевтични протоколи:
  - Терапевтичен протокол DHAP
  - Терапевтичен протокол Bendamustine + Gemcitabine + Vinorelbine
  - Терапевтичен протокол ICE
  - Терапевтичен протокол IGEV
- При пациенти, неподходящи за ТХСК: лечение със спасяваща терапия
  Bendamustine
  BV
  Pembrolizumab
  Nivolumab
- ISRT

5.2.3. Трета и последваща линия на лечение

Използват се следните терапевтични протоколи:

- Монотерапия с Brentuximab vedotin – до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност
- Монотерапия с Pembrolizumab – до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност
- Монотерапия с Nivolumab – до прогресия на заболяването или поява на неприемлива токсичност
- Монотерапия с Bendamustine
- Терапевтичен протокол – "C-MO*P*P"
- Терапевтичен протокол – "GCD"
- Терапевтичен протокол – "GemOx"
- Терапевтичен протокол – "MINE"
- Терапевтичен протокол – "Mini B*EAM"
- Алогенна стволовоклетъчна трансплантация

5.2.4. Допълнително лечение на заболяването

- Обичайно се провежда в рамките на комбинирани режими с включване на лъчетерапия
- При комбинираните режими дозите варират от 30 до 36 Gy при „bulky disease" и от 20 до 30 Gy при липса на „bulky" заболяване
- При самостоятелно приложение на лъчетерапия дозите са 30-36 Gy.
- Техники, съгласно International Lymphoma Oncology Group (ILROG):
  - **„Involved-field" лъчетерапия (IFRT)** – включва ангажираните анатомични лимфни региони, определени чрез CT
  - „**Involved-node" лъчетерапия (INRT)** – включва ангажирания лимфен възел и се прилага само когато възелът е определен с информативни образни изследвания (PET/CT или PET/MRI)
  - **„Involved-site" лъчетерапия (ISRT)** – препоръчва се при стадирани пациенти с PET/CT или PET/MRI и включва ангажираните лимфни възли и осигурителна зона в околните тъкани
  - **„Extended-field" лъчетерапия (EFRT)** – за пациенти, при които началното стадиране не е проведено с доста-

тъчно информативни образни изследвания. Аналог на облъчване на диподдиафрагмата с мантелни полета и/ или обратен „У“

6. Оценка на терапевтичен отговор

Рестадиране с PET/CT (или CT) на първа линия на лечение се провежда след 2-ри/4-ти курс. Резултатът определя избора на по-нататъшната терапевтична схема. Последващо рестадиране се провежда след приключване на лечението.

При пациенти с Deauville score 5 е препоръчителна хистологична верификация (ребиопсия) в края на лечението; 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
- CT – всеки 6-и 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-годишна възраст и/или 8-10 г. 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 г.

МУЛТИПЛЕН МИЕЛОМ

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Мултипленият миелом е малигнено заболяване на плазматичните клетки с нисък пролиферативен потенциал, които акумулират в костния мозък и секретират структурно хомогенни Ig или фрагменти от тях. Ангажира предимно костната и бъбречната система и протича с разнообразен клиничен спектър от асимптоматични до агресивни форми.

Епидемиологични данни:15-20% от малигнените хемопатии; средна възраст 65 г.; 75% от болните са над 70 г. 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 5.0 ревизия 2022 / ICC 2022

Плазмоклетъчни неоплазии и нозологични единици с парапротеини		
WHO HAEM4R	**WHO HAEM5**	**ICC**
Солитарен плазмоцитом на костта	Солитарен плазмоцитом на костта	Солитарен плазмоцитом на костта
Екстраосален плазмоцитом	Екстраосален плазмоцитом	Екстраосален плазмоцитом
Плазмоклетъчен миелом	Плазмоклетъчен миелом	Мултиплен миелом (ММ), NOS
		ММ с рекурентни генетични аберации • ММ с транслокации на *CCND* семейство • ММ с транслокации на *MAF* семейство • ММ с транслокации на *NSD2* семейство ММ с хипердиплоидия
Плазмоклетъчна неоплазия с асоцииран паранеопластичен синдром • POEMS • TEMPI	Плазмоклетъчна неоплазия с асоцииран паранеопластичен синдром • POEMS • TEMPI AESOP (нов синдром)	

IgM моноклонална гамапатия с неопределено значение	IgM моноклонална гамапатия с неопределено значение	• IgM моноклонална гамапатия с неопределено значение • IgM MGUS, плазмоклетъчен тип IgM MGUS, NOS
Не-IgM моноклонална гамапатия с неопределено значение	Не-IgM моноклонална гамапатия с неопределено значение	• Не-IgM моноклонална гамапатия с неопределено значение
Не е включена	Моноклонална гамапатия с бъбречно значение	• Не е обособена нозология; клинично описание на подлежаща нозология sis (напр. MGUS)
Не е включена	Заболяване на студови аглутинини	• Първично заболяване на студови аглутинини
Първична амилоидоза	Амилоидоза свързана и имуноглобулини (AL)	• Амилоидоза свързана и имуноглобулини (AL)
		• Локализирана AL амилоидоза
Заболяване на отлагане на леки вериги и тежки вериги	Заболяване на отлагане на моноклонални имуноглобулини (пренаименувано)	• Отлагане на леки вериги и тежки вериги
Заболяване на Mu тежки вериги	Заболяване на Mu тежки вериги	• Заболяване на Mu тежки вериги
Заболяване на Gamma тежки вериги	Заболяване на Gamma тежки вериги	• Заболяване на Gamma тежки вериги
Заболяване на Alpha тежки вериги	Заболяване на Alpha тежки вериги	• Заболяване на Alpha тежки вериги

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 Ca^{2+}
- общ белтък, албумин, количествено имуноглобулини
- LDH, β2-микроглобулин
- протеинурия – количествено 24 ч

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+, су 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 скрининг за ММ и другите плазмоклетъчни заболявания, служи за оценка и мониториране на терапевтичния отговор, има и прогностично значение)

Образни методи:

- Рентгенография на плоски кости, вкл. гръдна клетка
- CT на цяло тяло с ниска доза
- CT 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)

Цитогенетичен 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%)
- t (14;20)
- del 13
- del 17p13
- 1q21 амплификация
- del 1p

Образни методи:

- PET/CT
- MRI

Други допълнителни изследвания:

- Изследване за амилоидоза
- NT-proBNT
- HLA типизиране при селектирани, високорискови пациенти

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на базата на: Критерии на International Myeloma Working Group 2014 г.

Диагнозата се приема при наличие на ≥10% клонални плазмоцити в костния мозък или доказано с биопсия костно или екстрамедуларно засягане от плазмоцитом и ≥1 от следните критерии:

А. Доказателства за органно увреждане (CRAB):

- **Хиперкалциемия:** серумен Ca >0.25 mmol/L (>1 mg/dl) по-висок от ГРГ или >2.75 mmol/L (>11 mg/dl)
- **Бъбречна недостатъчност:** креатининов клирънс <40 ml/min или серумен креатинин >177 μmol/L (>2 mg/dl)
- **Анемия:** Hb>20 g/L под ДРГ или Hb<100 g/L
- **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 (slim CRAB):

- ≥60% клонални плазмоцити в костния мозък
- κ/λ съотношение ≥100 (моноклонална спрямо хетерогенната лека верига) или абсолютна стойност на моноклоналната ЛВ >100 mg/L
- >1 фокални лезии ≥5 mm, установени чрез MRI

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

3.4.1. Стадийни системи

Durie&Salmon стадийна система (DS)

I клиничен стадий *(туморна маса <0.6 X $10^{12}/m^2$)*	**II клиничен стадий** *(туморна маса 0.6-1.2 x $10^{12}/m^2$)*	**III клиничен стадий** *(туморна маса >1.2 x $10^{12}/m^2$)*
Наличие на всички от изброените критерии: - Hb>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 стадий	Наличие на един или повече от изброените критерии - Hb<85 g/L - М-градиент: IgG >70 g/L, IgA >50 g/L - BJ протеинурия >12 /24^h - Серумен Ca >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 del 17p Нормални стойности на LDH	Други възможни комбинации	ISS-III или наличие на: t(4;14), t(14;16) и del 17p или повишени стойности на LDH

3.4.2. Неблагоприятни прогностични фактори: R-ISS III (MYEL-B 2 of 2)

- ECOG>2
- β2-микроглобулин >5.0 mg/dl, албумин <3.0 mg/dl, LDH >600 UI, CRP >15, креатинин >400 μmol/L, Hb <80 g/L, PLT <50 x 10^9/L
- III КС (Durie&Salmon), изразени костни лезии
- Екстрамедуларна (мекотъканна) локализация
- Циркулиращи плазматични клетки
- Цитогенетични аномалии/ молекулярни аномалии – del1p32 t (4;14), t (14;16), t(14:20), del17p13, 1q21 амплификация; MYC-транслокация, високорисков генетичен профил
- Пациент-специфични фактори: възраст над 70 г., коморбидност, вкл. сърдечна, дихателна, бъбречна

4. Диагностични критерии на отделните форми

Несекретиращ миелом:

- липса на моноклонален протеин, другите критерии са изпълнени

Тлеещ „Smoldering“ миелом: Следва да бъдат изпълнени едновременно следните два критерия:

- М-компонент IgG >30 g/L, IgA >10 g/L, BJ протеин >500 mg/24 часа
- Клонална плазмоцитна инфилтрация 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

Моноклонална гамопатия с неопределено значение (MGUS):

- Серумен М протеин <30 g/L
- Клонални плазматични клетки в костния мозък <10%
- Липса на органна увреда (CRAB) или амилоидоза

IgM – Моноклонална гамопатия с неопределено значение (MGUS-IgM):

- Серумен М-протеин IgM <30 g/L
- Липса на данни за анемичен синдром, конституционални 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 увреда (CRAB) или амилоидоза
- Клонални плазматични клетки в костния мозък <10%
- Уринен М-протеин <500 mg/24 часа

Плазмоклетъчна левкемия (60% първична и 40% вторична):

- циркулиращи плазмоцити > 5% в ДКК

Солитарен плазмоцитом (разгледан отделно)

Солитарен плазмоцитом с минимално костномозъчно 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 ТХСК в зависимост от възрастта под или над 65-70 г. и придружаващите заболявания
- Режимите за I линия се структурират на базата на следните комбинации:
  - протеазомния инхибитор Bortezomib и имуномодулаторите Lenalidomide или Thalidomide* с кортикостероиди (Dexamethasone, Methylprednisolone, Prednisolone)
  - протеазомния инхибитор Bortezomib с алкилиращите агенти Cyclophosphamide или Melphalan* и кортикостероиди (Dexamethasone, Methylprednisolone, Prednisolone)
  - моноклоналното анти-CD38 антитяло Daratumumab в комбинация с протеазомен инхибитор Bortezomib, алкилиращ агент – Melphalan* или имуномодулаторите Lenalidomide или Thalidomide* с кортикостероиди (Dexamethasone, Methylprednisolone, Prednisolone)

- Трикомпонентните режими се предпочитат пред двукомпонентните. При силно увредени пациенти се започва с двукомпонентен режим и при подобряване на общото състояние се добавя трети медикамент.
- При подходящи пациенти терапевтичният отговор от първа линия се консолидира с високодозова терапия и автоложна ТХСК.
- Стандарт за високодозова терапия (кондициониращ режим) с последваща автоложна ТХСК е Melphalan* 200 mg/m2 или Melphalan* 140 mg/m2 (при индикации за редукция на дозата).
- Втора автоложна ТХСК при пациенти с висок риск от рецидив (R-ISSIII, високо рискови цитогенетични аберации, екстрамедуларно заболяване)
  - Оптимално се извършва в рамките на 6 месеца от първата автоложна ТХСК
  - Cavo M et al.: ASH 59th Annual Meeting, Abstract 397, 2017; Gagelmann, Nico et al. Biology of Blood and Marrow Transplantation, Volume 25, Issue 11, 2134 - 2142
- Консолидиращата 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 съвременен терапевтичен стандарт, независимо дали е проведена ТХСК.

5.2. Линии на лечение

5.2.1. Първа линия на лечение

5.2.1.1. ПОДХОДЯЩИ ЗА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПАЦИЕНТИ:

- Терапевтичен протокол Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone – категория 1
- Терапевтичен протокол Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone – протоколът се прилага при пациенти с бъбречна недостатъчност
- Терапевтичен протокол Bortezomib + Thalidomide* + Dexamethasone – категория 1
- Терепевтичен протокол Daratumumab + Bortezomib + Thalidomide* + Dexamethasone

- Терапевтичен протокол Bortezomib + Doxorubicin + Dexamethasone
- Терапевтичен протокол VDT*-PACE

Поддържащо лечение за пациенти, понесли автоложна ТХСК:

- Lenalidomide 10-15 mg Д1-21 – категория 1
- Bortezomib 1.3 mg/m^2 Д1, Д4, Д8 и Д11 през три месеца
- Bortezomib 1.3mg/m2 Д1, Д15
- Bortezomib + Lenalidomide ± Dexamethasone – може да се използва само при високорискови пациенти с множествен миелом

5.2.1.2. ПРИ НЕПОДХОДЯЩИ ЗА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПАЦИЕНТИ:

- Терапевтичен протокол Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone – категория 1
- Терапевтичен протокол Daratumumab + Lenalidomide + Dexamethasone – категория 1
- Терапевтичен протокол Daratumumab + Bortezomib + Melphalan* + ГКС – категория 1
- Терапевтичен протокол Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone – протоколът се прилага при пациенти с бъбречна недостатъчност
- Терапевтичен протокол Lenalidomide + нискодозов Dexamethasone – категория 1
- Терапевтичен протокол Bortezomib + Dexamethasone
- Терапевтичен протокол Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone (VRD-lite)

Поддържащото лечение за пациенти, които не са понесли автоложна ТХСК, се провежда както при пациенти, понесли автоложна ТХСК:

- Lenalidomide 10-15 mg Д1-21 – категория 1
- Bortezomib 1.3 mg/m^2 Д1, Д4, Д8 и Д11 през три месеца
- Bortezomib 1.3mg/m2 Д1, Д15
- Bortezomib + Lenalidomide ± Dexamethasone – може да се използва само при високорискови пациенти с множествен миелом

5.2.2. Втора и последваща линия на лечение

А. Лечение на пациенти с рецидив на ММ и проведени 1-3 предшестващи линии терапия:

При късен рецидив може да бъде повторен терапевтичният режим, приложен на първа линия и довел до терапевтичен отговор. Предпочитат се трикомпонентни режими, които включват лекарства или класове лекарства, на които пациентът не е бил изложен или не е бил изложен поне в последните 6 месеца.

При пациенти, чувствителни на Bortezomib и/или Lenalidomide, се прилагат следните терапевтични протоколи:

- Терапевтичен протокол Ixazomib +Lenalidomide + Dexamethasone – категория 1
- Терапевтичен протокол Daratumumab + Lenalidomide + Dexamethasone – категория 1
- Терапевтичен протокол Daratumumab + Bortezomib + Dexamethasone – категория 1
- Терапевтичен протокол Bortezomib +Lenalidomide + Dexamethasone

При пациенти, рефрактерни на Bortezomib, се прилагат следните терапевтични протоколи:

- Терапевтичен протокол Daratumumab +Lenalidomide + Dexamethasone – категория 1
- Терапевтичен протокол Carfilzomib + Dexamethasone – категория 1
- Терапевтичен протокол Carfilzomib + Lenalidomide + Dexamethasone – категория 1
- Терапевтичен протокол Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethasone – категория 1
- Терапевтичен протокол Daratumumab + Carfilzomib + Dexamethasone – категория 1
- Терапевтичен протокол Isatuximab + Pomalidomide + Dexamethasone – категория 1
- Терапевтичен протокол Carfilzomib + Pomalidomide + Dexamethasone*
- Терапевтичен протокол Daratumumab + Pomalidomide +

Dexamethasone (категория 1) – след поне 1 линия терапия, която включва Lenalidomide и протеазомен инхибитор

При пациенти, рефрактерни на Lenalidomide се прилагат следните терапевтични протоколи:

- Терапевтичен протокол Daratumumab + Bortezomib + Dexamethasone – категория 1
- Терапевтичен протокол Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethasone – категория 1
- Терапевтичен протокол Daratumumab + Carfilzomib + Dexamethasone – категория 1
- Терапевтичен протокол Carfilzomib + Dexamethasone – категория 1
- Терапевтичен протокол Carfilzomib + Pomalidomide + Dexamethasone*
- Терапевтичен протокол Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone (категория 1) – след поне 1 линия терапия, която включва Lenalidomide и протеазомен инхибитор

При пациенти, които са получили поне две предшестващи линии лечение, включващи леналидомид и протеазомен инхибитор и са показали прогресия на заболяването по време на последната терапия, се използват следните протоколи:

- Терапевтичен протокол Isatuximab + Pomalidomide + Dexamethasone – категория 1
- Терапевтичен протокол Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone – категория 1
- Терапевтичен протокол Pomalidomide + Dexamethasone
- Терапевтичен протокол Pomalidomide + Bortezomib + Dexamethasone
- Терапевтичен протокол Daratumumab
- Терапевтичен протокол Carfilzomib + Dexamethasone
- Терапевтичен протокол Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethasone

При пациенти, които са получили най-малко три предходни терапии, включващи имуномодулиращо средство, протеазомен инхибитор и анти-CD38 антитяло и са показали прогресия на заболяването по време на последната терапия, се използват следните терапевтични възможности:

- Teclistamab
- Talqetamab*
- Elranatamab

Анти-BCMA насочена CAR T-клетъчна терапия:

- Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel)* (категория 1) – след поне една предходна линия, включваща имуномодулатор и протеазомен инхибитор и рефрактерност на леналидомид
- Idecabtagene vicleucel (Ida-cel)*(категория 1) – след две предходни линии, включително имуномодулатор, анти-CD38 моноклонално антитяло и протеазомен инхибитор

При пациенти с агресивен множествен миелом се прилагат следните терапевтични протоколи:

- Терапевтичен протокол DCEP
- Терапевтичен протокол VDT*-PACE
- Терапевтичен протокол Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethasone

Отложена автоложна ТХСК, която може да бъде първа или повторна.

Б. Лечение на пациенти с релапс на ММ и проведени повече от 3 предшестващи линии лечение се прилагат следните терапевтични протоколи и лекарствени средства:

При пациенти, които са получили най-малко три предходни терапии, включващи имуномодулиращо средство, протеазомен инхибитор и анти-CD38 антитяло и са показали прогресия на заболяването по време на последната терапия, се използват следните терапевтични възможности:

- Teclistamab*
- Talqetamab*
- Elranatamab*
- Ciltacabtagene autoleucel*
- Idecabtagene vicleucel*

Други протоколи:

- Терапевтичен протокол Bendamustine
- Терапевтичен протокол Bendamustine + Bortezomib + Dexamethasone

- Терапевтичен протокол Bendamustine + Carfilzomib + Dexamethasone
- Терапевтичен протокол Bendamustine + Lenalidomide + Dexamethasone
- Високодозиран или фракциониран Cyclophosphamide
- Терапевтичен протокол Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethasone
- пациенти, рефрактерни на Lenalidomide и Bortezomib
- пациенти, рефрактерни на Lenalidomide и чувствителни на протеазомни инхибитори

След четвърта линия лечение:

- Belantamab mafodotin*

5.2.3. Терапевтично поведение при отделните клинични форми

Лечение на екстрамедуларен (мекотъканен) миелом:

- Средство на избор – RT 45 Gy (involved field)
- 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 CT и/или MRI 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 мулти-

плен 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 предлагат започване на терапия с Lenalidomide + Dexa (PETHEMA)

Лечение на POEMS синдром – основни методи:

- Лъчетерапия при пациенти с изолирани костни поражения
- Системна терапия:
  Lenalidomide + Dexamethasone
  Bortezomib + Dexamethasone
  Melphalan + Dexamethasone
  Cyclophosphamide + Dexamethasone
  Pomalidomide + Dexamethasone
- Автоложна ТХСК при показаните пациенти

Лечение на плазмоклетъчната левкемия – по препоръките за високорисков ММ

5.2.4. Допълнително лечение на НЛР от терапията, ако е необходимо

5.2.4.1. 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, креатининов клирънс, електролити, количество свободни леки вериги, електрофореза на 24-часова (степен А).

Профилактика и лечение на бъбречни усложнения:

- Избягват се и се коригира дозата на всички нефротоксични, дехидратиращи и рентген-контрастни лекарствени продукти, особено в условията на лековерижна протеинурия и начална бъбречна недостатъчност: нестероидни провотивовъзпалителни средства, аминоглюкозидни антибиотици, антивиралните (acyclovir) и антимикотични лекарствени продукти (Ampho-B), ACE-инхибитори, салиуретици, цитостатици (Platinium), бифосфонати

- Адекватно парентерално или перорално оводняване, включително и през нощта. Цели се отделяне на урина 100-150 мл/ч
- Алкализиране на урината
- Лечение на насложената уроинфекция
- Избягване на манипулации в долните етажи на отделителната система
- Коригиране на т.нар. обратими елементи на бъбречната недостатъчност: хиперурикемия (диета+Allopurinol), хиперкалциемията, алкално-киселинното равновесие, диселектролитемията
- Плазмафереза
- Хемодиализа в комбинация с антимиеломна терапия. Антимиеломната терапия не се отлага, а се провежда паралелно с хемодиализата

Антимиеломна терапия при пациенти с мултиплен миелом и БН:

- Терапевтичните режими, базирани на Bortezomib и Daratumumab, са основни терапевтични средства (степен А)
- Високи дози Dexamethason (степен В)
- Thalidomide* е ефективен при пациенти с мултиплен миелом с БН и не са необходими модификации на дозата (степен В)
- Lenalidomide е ефективен 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 и разреждане на приема
- При пациенти с БН е възможна високодозова терапия (с Melphalan* 100 mg/m^2 до 140 mg/m^2) с автоложна ТХСК (степен С)
- Carfilzomib може да се прилага при пациенти с креатининов клирънс >15 mL/min

5.2.4.2. Лечение и профилактика на костните усложнения

При пациенти с активен мултиплен миелом, които провеждат антимиеломна терапия с или без рентгенологично доказани остеолитични огнища:

- Zolenronic acid 4-8mg i.v. през 28 дни
- Denosumab 1.7 mg s.c. през 28 дни

Продължителност на лечението с бифосфонати и Denosumab:

- В продължение на 24 месеца, веднъж месечно или през 3 месеца
- При пациенти с пълна или частична ремисия лечението се преустановява
- При възобновяване на активната химиотерапия бифосфонатите също се възобновяват

При лечение с бифосфонати и Denosumab е необходимо да се проследява за остеонекроза на челюстта

Палиативна RT, хирургическа декомпресия, ортопедично лечение:

- при тежка изявена осалгия и ограничени движения
- патологични вертебрални и невертебрални фрактури
- компресия на medula spinalis
- кифопластика
- ограничение на физическото натоварване, предпазни колани и корсети
- задължителен рентгенологичен/ CT 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
- Furosemide – 40-80 mg i.v.
- Methylprednisolone – 20-30 mg /6h i.v.
- Zolenronic acid – 8 mg i.v. + 500 ml инфузия или Denosumab 120 mkg iv

Профилактика и лечение на анемията – приложение на Epo или Erythropoetin удължено полуживот (пегилиран) при:

- Hb<100 g/L
- Hb между 100 – 110 g/L с прогресиращи симптоми, свързани с анемията

Лечение на инфекциозните усложнения:

- Антихерпесна и антимикотична профилактика, IVIG при тежка хипогамаглобулинемия

Лечение на тромботичните усложнения при лечение с Thalidomide*, Lenalidomide, Pomalidomide и Carfilzomib:

- При болни със стандартен тромбоемболичен риск – антиагреганти
- При болни с висок тромбоемболичен риск – нискомолекулен хепарин, инхибитори на FXa, варфаринови антикоагуланти

6. Оценка на терапевтичен отговор

6.1. Дефиниции на терапевтичен отговор

International Myeloma Group Response Criteria*(2a) 2011

Терапевтичен отговор	Критерии
sCR (строг пълен отговор)	• Нормално съотношение κ : λ • Отсъствие на клонални плазмоцити чрез имунохистохимия или имунофлуоресцентна методика + изискванията за пълен отговор
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 КМ • 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/24 часа
PR (частичен отговор)	• ≥50% намаление на серумния М-градиент и намаление на уринния М-градиент с ≥90% или ≤200 mg/24 часа • 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
SD (стабилна болест)	Не покрива критериите за CR, VGPR, PR или прогресия
PD (прогресия)	• ≥ 25% нарастване в сравнение с най-добрия постигнат отговор на един от следните показатели: ○ нарастване на серумния парапротеин (абсолютно повишение >5 g/L) ○ нарастване на уринния парапротеин (>200 mg/24 часа) • При лековерижни варианти – нарастване разликата между клоналната и хетерогенната ЛВ (в абсолютна стойност ≥ 10 mg/dL) • Нарастване % плазматични клетки в костния мозък, абсолютно нарастване > 10% • Нови остеолитични огнища и/или мекотъканни формации или нарастване на размера на съществуващи такива • Хиперкалциемия (коригиран серумен Ca > 11.5 mg/dL (2.65 mmol/L)

Клиничен релапс	Клиничният релапс се дефинира като нарастване на биомаркерите за туморен обем или показателите за крайна органна увреда (CRAB): • Нови остеолитични огнища или мекотъканни формации • Нарастване с ≥50% на съществуващите такива (>1см в диаметър като абсолютна стойност) • Хиперкалциемия > 11,5 mg/dL (2,65 mmol/L) • Спад на Hb >20g/l (1.25mmol/l) • Повишаване на серумния креатинин с 2 mg/dL или повече 177 mmol/L

International Myeloma Group Response Criteria*(2a) 2016

Терапевтичен отговор	Критерии
Трайно негативна МРБ(-)	МРБ(-) в костен мозък, потвърдено чрез next-generation flow и/или NGS и чрез образни методи, потвърдено през период от 1 г. Следващите изследвания се прилагат за определяне на продължителността на отговора, напр. МРБ(-) след 5 г.
МРБ(-) чрез NGF	Липса на фенотипно аберантни (клонални) плазматични клетки в КМ 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 КМ аспират чрез NG секвениране. Клоналността се дефинира като по-малко от две идентични ДНК последователности. LymphosightVR platform или друг валидиран метод с чувствителност мин 10^{-5}
МРБ(-) чрез 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

СОЛИТАРЕН МИЕЛОМ

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Солитарният плазмоцитом на костта е локализиран тумор от малигнен клон плазматични клетки без данни за генерализиране на процеса.

Кратки общи и епидемиологични данни:

- 1-2% от плазмоклетъчните неоплазии
- по-чест е при мъжете (65%)
- средна възраст при поставяне на диагнозата – 55 г.
- 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-ата година

2. Класификация

WHO ревизия 5 от 2022

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 Ca^{2+}
- общ белтък, албумин, количествено имуноглобулини
- LDH, β2-микроглобулин
- протеинурия – количествено

Цитоморфологична, хистологична, ИХХ, флуоцитометрична 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

Образни методи:

- Рентгенография на плоски кости, вкл. гръдна клетка
- CT на цяло тяло с ниска резолюция
- 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 костномозъчно 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 туморна маса >5 см
- персистиране на М-градиента >1 г.
- абнормно съотношение на свободните леки вериги
- поликлонална супресия на Ig
- остеопения

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

Оценка на рисковите фактори:

- размер на туморна маса >5 см
- персистиране на М-градиента >1 г.
- 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 солитарната Ту-маса с негативни биохимични и образни изследвания

СОЛИТАРЕН ПЛАЗМОЦИТОМ

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Солитарният плазмоцитом на костта е локализиран тумор от малигнен клон плазматични клетки без данни за генерализиране на процеса.

Кратки общи и епидемиологични данни:

- 1-2% от плазмоклетъчните неоплазии
- по-чест е при мъжете (65%)
- средна възраст при поставяне на диагнозата – 55 г.
- 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-ата 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 Ca^{2+}
- 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

Образни методи:

- Рентгенография на плоски кости, вкл. гръдна клетка
- CT на цяло тяло с ниска резолюция
- 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 костномозъчно 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

3.4. Оценка на стадий / риск / тежест

Оценка на рисковите фактори:

- размер на туморна маса >5 см
- персистиране на М-градиента >1 г.
- 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 солитарната Ту-маса с негативни биохимични и образни изследвания

AL-АМИЛОИДОЗА

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Системната 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 1/1 000 000. Средна възраст 64 г., 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

- Мас-спектрометрия за субтипизиране на амилоида
- 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
- Имунофиксация на серумен и уропротеин за М-градиент
- Количествено свободни леки вериги (FLC) и съотношението κ:λ
- FISH на плазматични клетки от костен мозък

3.2. Изследвания при оценка за органна увреда при AL-амилоидоза

Орган	Показател
Сърце	NT-proBNP (или BNP), сърдечен тропонин Ехокардиография, вкл. strain imaging ЕКГ, холтер ЕКГ Сърдечен MRI (при показания) 99mTc-DPD или PYP скан за изключване на сърдечна не-AL-амилоидоза
Бъбреци	24 ч протеинурия Серумен креатинин и оценка на гломерулната филтрация
Черен дроб	Билирубин, АСАТ, АЛАТ, ГГТ, АФ, ПТВ, СХЕ Ехография, КАТ Еластография
Нервна система	Неврологичен статус Изследване на нервната проводимост Изследване на автономната нервна система

КТ на цяло тяло с ниска доза на цяло тяло или FDG PET/CT

3.3. Диагностични критерии:

3.3.1. Доказване на амилоид в тъканна биопсия (засегнат орган, мастна тъкан, костен мозък):

- Оцветяване с Конго рот
- Електронно-микроскопско изследване

3.3.2. Доказване на лековерижен произход на амилоида:

- Имунохистохимия, мас-спектрометрия, имунофлуоресценция
- М-градиент в серум +/- урина
- Клонална пролиферация на плазматични клетки в костния мозък
- Панел изследвания за миелом и болести на плазматичната редица (миелограма, електрофореза, ИФ, FLC, FISH, костни лезии)

3.3.3. Уточняване на формата на AL-амилоидозата – системна или локализарана

3.3.4. При системната форма – определяне степента на органно засягане

3.4. 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.

Показател	Прогностично ниво	Точки
cTnT или hs-CTnT	>0.025ng/ml >40 pg/ml	1
NT-proBNT	>1800 pg/ml	1
FLC съотношение	>180 mg/l	1

Стадий 1 – 0 т.; Стадий 2 – 1 т.; Стадий 3 – 2 т.; Стадий 4 – 3 т.

4. Алгоритъм на лечение

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

Основни принципи: лечението е базирано на две основни и успоредно провеждащи се терапевтични стратегии:

- потискане на плазмоцитна инфилтрация, респ. лековерижната продукция
- симптоматично лечение на разнообразните органни усложнения и дисфункции

4.2. Линии на лечение

4.2.1. Първа линия на лечение

ПОДХОДЯЩИ И НЕПОДХОДЯЩИ ЗА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПАЦИЕНТИ

Препоръчват се следните терапевтични режими:

- Терапевтичен протокол Daratumumab + Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone*
- Терапевтичен протокол Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone
- Терапевтичен протокол Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone

- Терапевтичен протокол Bortezomib + Melphalan* + Prednisone
- Терапевтичен протокол Melphalan* + Prednisone

В хода на лечението се прави динамична преоценка за възможността за автоложна ТХСК.

4.2.2. Втора и последваща линия на лечение

Препоръчват се следните терапевтични режими:

- При пациенти с няколко годишен период на ремисия може да се приложи терапевтичният режим, използван като първа линия на лечение
- Терапевтичен протокол Daratumumab
- Терапевтичен протокол Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone
- Терапевтичен протокол Cyclophosphamide + Lenalidomide + Dexamethasone
- Терапевтичен протокол Lenalidomide + Dexamethasone
- Терапевтичен протокол Ixazomib + Dexamethasone
- Терапевтичен протокол Ixazomib + Lenalidomide + Dexamethasone
- Терапевтичен протокол Lenalidomide + Cyclophosphamide + Dexamethasone
- Терапевтичен протокол Pomalidomide + Dexamethasone

4.2.3. 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-честият 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

5. Оценка на терапевтичен отговор

Терапевтичен отговор	Критерии
Хематологичен: **CR** **VGPR** **PR**	• Негативни данни за М-градиент в серум/урина чрез имунофиксация • Нормално съотношение к:л • Без плазматични клетки в КМ • 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 ≥0.5 g/L
Сърце	• понижение дебелината на интравентрикуларния септум с 2 mm • повишение на фракцията на изтласкване с 20% • понижение на NT-ProBNP ≥30% (min 300 ng/L)
Черен дроб	• понижение с 50% на алкалната фосфатаза • понижение на чернодробните размери с поне 2 см

БОЛЕСТ НА CASTLEMANN

1. Кратки общи и епидемиологични данни

Болестта на Castleman (БК) представлява група хетерогенни лимфопролиферативни заболявания. БК най-често се представя 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). Има 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

WHO 5.0 ревизия 2022

- Уницентрична болест на Castleman
- Идиопатична мултицентрична болест на Castleman
- KSHV / HHV8 асоциирана мултицентрична болест на Castleman

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, HBV; HCV; HHV8

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; EBV
- Pneumocystis jirovencii, Toxoplasma gondii, микобактериални инфекции
- FCM: CD10, CD20, CD5, CD23, CD19, kappa, lambda
- Тест за бременност
- ехоКГ
- Серумни IL6, IL10, VEGF

3.3. Диагностични критерии. Диагнозата се приема на база-та 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 – симптомни пациенти

5.2.1. Първа линия на лечение:

- Хирургично
- Лъчелечение
- Rituximab* + Prednisone ± Cyclophosphamide или емболизация

5.2.2. Втора линия на лечение:

- Локална терапия (Хирургично, лъчелечение или емболизация)
- Системна терапия (Rituximab* ± Cyclophosphamide)

5.3. Лечение на мултицентрична болест на Кастелман

5.3.1. Първа линия на лечение:

- Rituximab* + Prednisone
- CHO*P, CV*AD, CV*P ± Rituximab*
- Thalidomide*, Cyclophosphamide, Prednisone
- Rituximab* монотерапия
- Liposomal Doxorubicin*+- Prednisone

5.3.2. Втора и последваща линии на лечение:

- Монотерапия (Etoposide, Vinblastin*, Ganciclovir, ако HHV8+)
- Комбинирана терапия (CHO*P, CV*AD, CV*P)
- Liposomal Doxorubicin*+- Prednisone
- Lenalidomide*+± Rituximab*
- HDT+Автоложна ТХСК
- Siltuximab*/tocilizumab*(HHV8-, HIV-)

6. Оценка на терапевтичен отговор – както при НХЛ

ЧАСТ 4. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА ХЕМОПОЕТИЧНИ СТВОЛОВИ КЛЕТКИ

МОБИЛИЗАЦИЯ

Мобилизацията на периферни хемопоетични стволови клетки е част от трансплантационната програма при автоложна и алогенна ТХСК. Целта на мобилизацията е осигуряване на преминаването на достатъчен брой хемопоетични стволови клетки (ХСК) или обозначавани като CD34+ клетки от костния мозък в периферната кръв. Тези клетки могат да бъдат колекционирани и съхранени в достатъчен брой за осигуряване на хематопоетична регенерация.

Таргетната доза на периферните стволови клетки (ПХСК) за успешна трансплантация е: при автоложна ТХСК – минимална 2 x 10^6 клетки/кг тегло и оптимална 5 x 10^6 клетки/кг. При пациенти с миелом се изисква по-висок добив, с оглед осъществяване на т.нар. „тандем“ автоложна ТХСК или над 4 x 10^6 клетки/кг.

При алогенна ТХСК: оптимална > 4 x 10^6 клетки/кг и максимална 6 x 10^6 клетки/кг. При по-ниска доза съществува опасност от неприхващане на присадката (engraftment failure).

1. Мобилизационни стратегии за ТХСК при възрастни пациенти

1.1. Мобилизация само с растежен фактор (G-CSF)

1.1.1. Общи принципи:

- особено подходяща при пациенти с мултиплен миелом, провели не повече от 1 линия терапия, липса на терапия с Melphalan* или лекувани с над 4 цикъла Lenalidomide
- дневна доза 10-16 μg/кг G-CSF s.c. и приложение в 1 или 2 приема
- оптимален добив е възможен, когато G-CSF е приложен 3 часа преди аферезната процедура
- начало на мониториране на нивото на CD34+ от ден 4-ти на G-CSF
- начало на аферезните процедури на ден 5-и от G-CSF или на следващата сутрин след вечерното приложение на Plerixafor

1.1.2. Оптимален миелоиден растежен фактор, дозов режим (ниво IA):

- Filgrastim 10 μg/кг/ден s.c., единична доза, с афереза на 5-и ден
- Pegfilgrastim 12 μg s.c., единична доза, афереза след измерен адекватен брой ПХСК
- Plerixafor*240 μg/кг + 10 μg/кг Filgrastim s.c., с апликацията на Plerixafor вечерта преди аферезата на ден 5-и
- Оптимално е разпределение в двукратен дневен прием

1.2. Мобилизация с химиотерапия (ХТ) и растежен фактор (G-CSF)

1.2.1. Вид химиотерапия:

- Лимфоми – специфична, според заболяването: DHAP, ICE, ESHAP и др.
- Миелом – Cyclophosphamide** в доза 1.5 g/m^2 (ниска доза) или до 3-4 g/m^2; Ara-C**1.6-2 g/m^2 дни 1-2
- Мобилизационен режим при мултиплен миелом с Vinorelbine** 30mg/m2 (максимална доза 60 mg) + G-CSF (Samaras P, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Jan;21(1):74-80. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.09.020. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25278456).

1.2.2. Приложение на растежния фактор (ниво IA):

- Filgrastim 5-10 μg/кг/ден s.c., единична дневна доза, започнат най-рано 24 ч. след завършване на ХТ
- Pegfilgrastim 6-12 μg/кг/ден s.c., еднократна доза на 5-и ден след ХТ

1.2.3. Общи правила:

- мониторирането на нивото на CD34+ започва от ден 8-10-и след ХТ или когато броят на WBC се повиши >1 000/μl
- аферезата започва в деня, когато броят на периферните CD34+ клетки е над 20/μl или когато WBC> 5.0x10^9 /l и тромбоцитите > 75x10^9/l, обикновено на ден 14-15-и от началото на ХТ. Ниво на CD34+ над 10/μl може да е адекватно при съответен WBC брой.

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 афереза • При ремобилизация: XT+ 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	• По-добър добив при единична дневна доза • Няма достатъчно данни за препоръки	C C	Необходими допълнителни изследвания за доказване на максималната доза растежен фактор
При пациенти с тромбоцитопения преди афереза	• Преливане на тромбоцитни концентрати при тромбоцити <30 x 10^9/L преди афереза • Алогенни донори – след 2-дневни аферези, тромбоцити не по-ниски от <75 x 10^9/L	C	
Стойност на WBC, при която се преустановява G-CSF	WBC >100 x 10^9/L след G-CSF и >75 x 10^9/L след Plerixafor (според практиката на много центрове)	C	Теоретични препоръки за предпазване от руптура на далак, без точни данни за WBC стойности
Биоподобни G-CSF за целите на мобилизация	Понастоящем няма достатъчно данни за препоръки	C	

2. Мобилизационни стратегии при донори за алогенна ТХСК:

2.1. Препоръчителен растежен фактор:

- Filgrastim – 10 μg/кг/ден s.c., единична дневна доза или 5μg/кг/ ден s.c., 2 х дневно; афереза на ден +5
- Lenograstim – 10 μg/кг/ден s.c.
- Pegfilgrastim – 6-12 **μg/кг/ден s.c.**

2.2. Лоши мобилизатори

2.2.1. Определение:

- Когато след мобилизация с G-CSF (10 μg/кг) или с XT + G-CSF 5 μg/кг циркулиращите CD34+ остават < 20/μl в продължение на 6 дни

- Когато добивът на CD34+ от 3 аферези е < 2 x 10^6/кг тегло 20 дни след мобилизация с ХТ+ G-CSF

2.2.2. Рискови фактори

Два от основните критерии:

- напреднало заболяване след повече от 2 линии ХТ
- костномозъчно засягане > 30%

Други критерии:

- >60-годишна възраст
- >2 линии на терапия
- предходна експозиция на алкилиращи агенти
- предходна лъчетерапия
- предходно лечение с Lenalidomide, Fludarabine или други пуринови аналози, Melphalan
- тромбоцитен брой < 100 x 10^9/l – не е рисков фактор за извършване на афереза, тромбоцитен брой < 30 x 10^9/l е рисков фактор
- предходна автоложна или алогенна ТХСК
- висок хемоглобин и нисък WBC брой преди мобилизация

2.2.3. Стратегии за преодоляване на лошата мобилизация, повторна мобилизация:

- левкафереза с голям обем
- добавяне на Plerixafor към стандартната мобилизационна програма
- повторна мобилизация след 2-4-седмичен интервал

КОНДИЦИОНИРАЩИ РЕЖИМИ

Кондициониращи режими при автоложна трансплантация

1. Множествен миелом:

- Кондициониращ режим Melphalan
- Тандемна трансплантация при пациенти с висок риск:
  Авто-авто: TMI (*total marrow irradiation*) – Melphalan
  Авто-ало: кондициониращ режим Bendamustin + Melphalan/TMI
- Рефрактерен/рецидивирал ММ: Gemcitabine + Busulfan + Melphalan

2. НХЛ

- Кондициониращ режим BEAM или R-BEAM
- Кондициониращ режим BeEAM
- Кондициониращ режимTEAM
- Кондициониращ режим ThiotepaTTEAMCy/TBI

3. ЦНС лимфом

- Thiotepa (TT) + Carmustin
- Thiotepa (TT) + Busulfan
- Thiotepa (TT) + Busulfan + Cyclophosphamide

4. Карцином на тестиса – тандемна трансплантация: Carboplatin/Cyclophosphamide/Etoposide – Carboplatin/Cyclophosphamide/TT

5. Сарком на Юинг (Ewing Sa) – Bu/Mel (Busulfan + Melphalan)

КОНДИЦИОНИРАЩИ РЕЖИМИ ПРИ АЛОГЕННА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

1. Миелоаблативни режими:

- Кондиционираш режим “Busulfan* + Cyclophosphamide”
- Кондиционираш режим “Busulfan* + Fludarabine”
- Cy/TBI
- TBI /VP
- AraC/TBI
- Cy/VP/TBI
- TBI/TT*/Cy
- TMI/VP/Cy
- TMI/Bu
- Clo – Flu/Cy/TBI
- Bu/Cy/Mel
- Flu/TBI
- Flu/AraC/TBI/Cy/VP
- BuFluMel

2. Кондиционираш режими с редуцирана интензивност (RIC)

- Кондиционираш режим Fludarabine + Busulfan
- Flu/Cy
- Кондиционираш режим Fludarabine + Melphalan
- Кондиционираш режим Fludarabine + Treosulfan
- Кондиционираш режим Fludarabine + TBI
- Flu/Bu/TT
- Flu/Bu/Cy
- Кондиционираш режим Fludarabine + Cyclophosphamide + TBI
- Кондиционираш режим Melphalan + Thiotepa* + Fludarabine + ATG
- Cy/TBI
- TTEC
- Кондиционираш режим FLAMSA RIC-Busulfan
- Кондиционираш режим FLAMSA RIC-TBI
- Секвенциален Melphalan-RIC
- Clo – Flu/Cy/TBI

3. Немиелоаблативни режими

- TBI – 1-2 Gy
- Flu/TBI
- Flu/Cy
- TLI/ATG

Съкращения: ОМЛ – остра миелоидна левкемия; ОЛЛ – остра лимфобластна левкемия; ХЛЛ –хронична лимфоцитна левкемия; ХМЛ – хронична миелоидна левкемия; НХЛ – Неходжкинов лимфом; ММ – мултиплен миелом; TBI – целотелесно облъчване; TLI – цялостно облъчване на лимфните вериги; TMI – total marrow irradiation – цялостно облъчване на костномозъчните пространства; BEAM – BCNU/Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan; TEAM – Thiotepa, Etoposide, Cytarabine, Melphalan; TEC – Rituximab, Treosulfan*, Etoposide, Carboplatin; Bu – Busulfan, Flu – Fludarabine; TT – Thiotepa*, R – Rituximab; Cy – Cyclophosphamide; Clo* – Clofarabine; FLAMSA – Fludarabine, Amsacrine Ara-C (в рамките на т.нар. „sequential conditioning“, т.е. ХТ, продължаваща непосредствено с кондициониращ режим); ATG – антитимоцитен глобулин

БОЛЕСТ НА ПРИСАДКАТА СРЕЩУ ПРИЕМАТЕЛЯ (GRAFT VERSUS HOST DISEASE – GVHD)

ОСТРА ФОРМА НА GVHD

GVHD е синдром, при който имунокомпетентните клетки на донора разпознават и атакуват имунни таргети на тъканите при имунокомпроментирания реципиент. Протича с хетерогенна клинична картина, при острата форма с приоритетно засягане на кожата, лигавиците, гастроинтестиналния тракт (ГИТ), черния дроб, а хроничната може да се прояви като системно авто- (в случая алоимунно) заболяване. (EBMT Handbook, 2019) Хронологично острата форма е със симптоми, възникващи до 100 дни от трансплантацията, а хроничната форма – с клиника след 100-ия ден. Вече е възприето, че времевият интервал след ТХСК не е строго определящ (симптомите след RIC кондициониране или след DLI могат да се появят след ден 100, както и симптоми на острата и хронична форма могат да съществуват съвместно или да се припокриват, т.нар. overlap, late acute и др.). Съвременната класификация изглежда така:

Остра GVHD

- класическа остра (classic acute), начало <100 дни след ТХСК, с типични за остра форма прояви и без прояви на хронична
- персистираща, рецидивираща или с късно начало (persistent, recurrent, late onset), с характеристики като класическата, но с начало >100-ия ден

Хронична GVHD

- класическа хронична (classic chronic), без времеви интервал след ТХСК, без типични за острата форма, а само с такива на хроничната прояви
- Overlap синдром – пак без времеви интервал, с прояви както на остра, така и на хронична GVHD

GvHD е клинична диагноза и не е задължително провеждането на биопсия от съответния орган за доказването ѝ. Определя се от констелацията от клинични симптоми, обема и последователността на органно и тъканно засягане. Комбинацията от засягане на кожа, черен дроб и ГИТ оформят класическия клиничен синдром на

острата GvHD. (EBMT Handbook, 2019) Честотата на острата форма варира между 10-80%, като симптоми се развиват около 30-40 дни след трансплантацията. (EBMT Handbook, 2019)

The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies 8th edition 2024

Стадиране

Стадий	Кожа	Черен дроб	ГИТ
0	без обрив	билирубин <35 µmol/L	-
I	Макулопапулозен обрив <25% от кожата на тялото без определени симптоми	билирубин 35 – 50 µmol/L	диария >500-1000 ml/ дневно, гадене и повръщане
II	Макулопапулозен обрив, хиперемия, сърбеж и/или други симптоми >25% от кожата с локална десквамация на епитела	билирубин 51 – 100 µmol/L	диария >1000-1500 ml/дневно, гадене, повръщане
III	Генерализирана еритродермия, макулопапулозен обрив с кожни ерупции и булозни формации с или без десквамация на епитела >50% от кожата	билирубин 101 – 255 µmol/L	диария >1500 ml/ дневно, гадене и повръщане
IV	Генерализиран ексфолиативен дерматит с булозни ерупции	билирубин >255 µmol/L	диария >1500 ml дневно, гадене и повръщане, илеус, ± кървене от ГИТ

Да се добави горен ГИТ като белег на засягане на горен ГИТ при остро GvHD.
Съответните стадии са 0 – без или интермитентно гадене/повръщане/анорексия.
Стадий I – постоянно/персистиращо гадене/повръщане/анорексия.

(Naymagon et al. Acute graft-versus-host disease of the gut: considerations for the gastroenterologist, 2017)

Налични са включително и електронни апликации за прецизно определяне на стадий и тежест на острата GvHD *(Schoemans et al. Bone Marrow Transplant. 2018;53:490–4.)*

Крайният стадий се определя на базата на отделните резултати за съответните органи и е както следва:

I – стадий 1-2 кожно засягане, без горен/долен ГИТ и черен дроб

II – стадий 3 кожно засягане с/или стадий 1 черен дроб с/или стадий 1 горен ГИТ с/или стадий 1 долен ГИТ

III – стадий 2-3 черен дроб с/или стадий 2-3 долен ГИТ със стадий 0-3 кожа с/или стадий 0-1 горен ГИТ
IV – стадий 4 кожа и/или черен дроб и/или долен ГИТ със/без стадий 0-1 горен ГИТ

(Przepiorka, Consensus Conference on Acute GVHD Grading, 1995)

1.2. Критерии за поставяне на диагноза

1.3. Задължителни изследвания за поставяне на диагнозата

- Ежедневен контрол на кръвна картина и биохимични показатели и оценка на дерматологичен статус/честота, консистенция и обем на дефекациите (Thomas'hematopoietic stem cell transplantation, 6th edition, 2016)

1.4. Допълнителни изследвания за поставяне на диагнозата

- Диагностична фиброгастроскопия, фиброколоноскопия, ректосигмоидоскопия, кожно-лигавична биопсия, в по-редки случаи чернодробна биопсия. (Thomas'hematopoietic stem cell transplantation, 6th edition, 2016)

1.5. Диагностични критерии

Диагнозата се приема на базата на съответните клинични изяви на GvHD, подкрепено с параклинични констелации. (Thomas'hematopoietic stem cell transplantation, 6th edition, 2016)

1.6. Профилактика:

Превантивните терапии са насочени срещу клетки и медиатори на имунната реакция – най-вече алореактивните Т-лимфоцити.

Обработка на трансплантата:

- Избирателна селекция на CD34+ и значително ($<1x10^5$CD3+ клетки при HLA-съвместима трансплантация и $<5 x 10^3$CD3+ клетки при хапло-СКТ. Тези дози на CD3+ клетки дават възможност да НЕ се провежда посттрансплантационна имуносупресия като профилактика на GvHD) (EBMT Handbook, 2019, Luzniketal. Randomized Phase III BMT CTN Trial of Calcineurin Inhibitor-Free Chronic Graft-Versus-Host Disease Interventions in Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies, 2021) отстраняване на останалите клетки с/без частично, дозирано връщане на част от Т-клетките на следващ етап.

- Парциална in vitro α/β Т-клетъчна деплеция
- Инфузия на in vitro експандирана популация Т-регулаторни лимфоцити
- Деплеция на Т *naïve* лимфоцити

Имуносупресивни режими:

- Cyclosporine(CSA) от ден (-3), (-1) или (+5), в зависимост от кондициониращия режим, в доза 2 x 1.5 mg/kg/i.v. на ден (или като продължителна 24-часова инфузия в доза 3 mg/kg/i.v. дневно). Задължително следене на серумна концентрация ежеседмично с таргетно ниво през първия месец след трансплантацията 200 – 300 mcg/L. При преминаване към перорален прием доза 2 x 2.5 – 3 mg/d/p.os. Таргетното ниво в месеците след 1-вия е 100-200 mcg/L. При липса на GvHD (с изключение на лек кожен обрив) намаляването на дозата може да започне от 4-тия месец след трансплантацията. Обичайната продължителност на приема на калциневринов инхибитор е 6 месеца след трансплантацията. В зависимост от типа на заболяване, вида на трансплантата, риска от рецидив или от GvHD, степента на химеризъм, нивото на минимална резидуална болест, приложението може да бъде 3-4 месеца.
- Tacrolimus**(TAC) от ден (-3), (-1) или (+5) в зависимост от кондициониращия режим в доза 0.02 – 0.03 mg/kg/i.v. дневно (обикновено 24-часова инфузия). При преминаване към перорален прием дозата 0.05-0.06 mg/kg дневно (двукратен прием). Таргетно ниво 10-15 ng/mL в 1-ия месец след трансплантацията, след което 5-10 ng/mL. Другите съображения, относно редуцирането на дозата и общата продължителност на приема, са както при Cyclosporine. (Bolaños-Meade et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide Based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis, 2023)
- MTX**, обичайна доза 15 mg/m^2/i.v. bolus ден +1, след което 10 mg/m^2/i.v. bolus на ден +3, +6 и +11. Възможно е и приложението на по-ниски дози, както и пропускане на дозата на ден +11. Обичайно 24 часа след всеки прием на MTX** се препоръчва прием на калциев фолинат (левковорин). Дозите са 3 x 15 mg/i.v./bolus на ден +2 (поне 24 часа след приема на MTX**) и 4 x 15 mg/i.v./bolus на ден +4, +7, +12. (Penack et al. Prophylaxis and management of graft

versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2020)

- MMF** (микофенолат мофетил) от ден (+1) или (+5) в зависимост от кондициониращия режим, обикновено трикратен дневен прием по 10-15 mg/kg p.os или i.v*. Най-често приемът се спира до ден +35-40 или се адаптира според цялостния имуносупресивен режим, заболяването, типа донор, риска от рецидив и GvHD. (Penack et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2020)
- Стандартната GVHD профилактика след миелоаблативен кондициониращ режим се състои от CSA или TAC** + MTX** (при HLA съвместими сиблинги) или от CSA ± MMF** след RIC. При RIC режими се прилага и комбинацията Sirolimus**(SIR) + CSA + MMF** (виж по-долу). При HLA съвместими или несъвместими неродствени донори е стандарт приложението или на ATG или на PT-Cy към GvHD профилактичния режим поради високата честота на хронично GvHD. (Penack et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2024)

Деплеция *in vivo:*

- ATG (антитимоцитен глобулин, Thymoglobuline**) 2.5-5 mg/kg/i.v. обща доза в 2-3 дни при MSD (съвместим сиблинг) и 4.5-6 mg/kg/i.v. обща доза в 2-3 дни при MUD (съвместим нефамилен донор). Grafalon** 30 mg/kg/i.v. обща доза, разпределена в 3 дни при MSD и 60 mg/kg/i.v, разпределена в 3 дни при MUD. Възможно е и прилагането на по-ниски дози Grafalon** (15-35 mg/kg/i.v. обща доза) (Binkertetal. Lower dose anti-thymocyte globulin for GvHD prophylaxis results in improved survival after allogeneic stem cell transplantation, 2015). Обикновено ATG се прилага преди инфузията на трансплантата, но някои подготвителни режими включват приложение и в дните след това.

- Деплеция с посттрансплантационен циклофосфамид (PT-Cy) – класическа имуносупресия при хаплоидентична ТХСК (т. нар. Baltimore's PT-Cy профилактика): Cy** 50 mg/kg (ден +3 и +4), последвано от ден +5 от CSA или TAC** + MMF**. Друг режим включва Cy на ден +3 и +5 с включване на CSA от ден −1 или 0, следван от MMF** от ден +1. PT-Cy** се прилага и при съвместими и несъвместими неродствени и родствени донори – PT-Cy** + TAC**/Cyc + MMF**. (Penack et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2024)
- Нови имуносупресивни медикаменти и комбинирани режими: Sirolimus** към стандартна GVHD профилактика (калциневринов инхибитор/MTX**) след миелоаблативни и RIC режими – Sirolimus** + PT-Cy** +/- MMF** (CNI-free режим) след миелоаблативно кондициониране (Grecoetal. Posttransplantation Cyclophosphamide- and Sirolimus-Based GraftVersus-Host-Disease Prophylaxis in Allogeneic Stem Cell Tra, 2021) и Siro**+MMF** + Cyclosporine при немиелоаблативни режими (Sandmaieretal. Addition of sirolimus to standard cyclosporine plus mycophenolate mofetil-based graft-versus-host disease prophylaxis for patients after unrelated non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation: a multicentre, randomised, phase 3 trial, 2019)
- Abatacept*

1.7. Лечение:

- Grade 1 кожен – локални КС – clobetasone 0.05% – 2-3 пъти дневно за поне 7 дни.
- Grade 2 кожен +/-само със засягане на горен ГИТ – 0.8 mg/kg дневно Methylprednisolone i.v. или p.o. (средство на избор е Methylprednisolone, но се допуска и Prednisone в еквивалентна доза – 1 mg Prednisone = 0.8 mg Methylprednisolone)
- Grade 2-4 – 2 mg/kg/дневно Methylprednisolone i.v. (Prednisone в еквивалентна доза) за 7-14 дни с последваща постепенна редукция (40-50% отговор)

- При засягане на ГИТ от GvHD се препоръчва добавяне на Budesonide 9 mg дневно p.o. или Beclomethasone 1.3 – 2 mg/4 пъти дневно към системната терапия с КС
- Задължително е оптимизиране на приема на калциневриновия инхибитор/сиролимус при лечението на остро GvHD.
- Не се препоръчва редуциране на дозата на КС в първата седмица от терапията. Препоръчва се венозен прием и средство на избор е Methylprednisolone. По изключение се допуска Prednisone. При възможност и отшумяване на симптомите на GvHD може да се премине към перорален прием.
- Редуцирането на дозата на КС трябва да става бавно, съобразно отговора към терапията.

(Penack et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2020)

При постигане на пълен отговор, уместно е дозата на КС да бъде редуцирана до 10% от началната към ден 28 от началото на терапията. Друга схема за редуциране на дозата е с 0.15-0.2 mg/kg на всеки 3-5 дни според отговора от лечението. При достигане на доза от 16-24 mg/дневно Methylprednisolone е уместно забавяне на скоростта на редукция на дозата. Процесът на намаляване на дозата следва да се адаптира при всеки отделен случай. При обостряне на симптомите след редукция – връщане към ефективната доза и по-бавна редукция.

1.8. При липса на отговор на първа линия (прогресия, в рамките на 3-5 дни от лечението или непълен отговор на 7-14 ден, или стероид рефрактерен GvHD) са показани следните терапевтични подходи:

A. Ruxolitinib е единственият препарат с категория 1 препоръка според NCCN и одобрен от FDA за тази индикация. Първоначална доза 2 x 5 mg/d/p.o., при липса на спад в изходния неутрофилен и/или тромбоцитен брой с > 50% в първите 3 дни, дозата следва да се увеличи на 2 x 10 mg/d/p.o. Приложението на системни КС, калци-

невринов инхибитор, локални КС може да бъде продължено заедно с приема на Ruxolitinib. При липса на токсичност дозата не бива да се намалява преди ден +56 от началото на лечението. Уместно е спазването на препоръките от протокола на рандомизираното фаза 3 проучване *(Zeiser et al. 2020*), както и на FDA при провеждане на терапия с Ruxolitinib.

В. Втора линия (*Wolff, D.,et al. Bone Marrow Transplant 56, 2079–2087 (2021)*)**:**

- Ruxolitinib
- Екстракорпорална фотофереза
- ATG** – Thymoglobilin в доза 1-2 mg/kg/i.v.
- IL-2 инхибитори**
- Клетъчни терапии – напр. мезенхимни стромални клетки и други – т.нар. decidua stromal cells (DSCs) от плацента, както и плазма-обогатени
- Трансплантация на фекална микробиота (ГИТ тежка стероидно резистентна GvHD)

(Penack et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, 2020)

ХРОНИЧНА ФОРМА GVHD (CGVHD)

1. Общи положения, епидемиологични данни, особености

Хроничната GVHD започва обикновено между 3 месеца и 2 години след ТХСК, но е възможно по-ранно начало (1 месец) или сливане с картината на острата форма. cGVHD е главната причина за късна, несвързана със заболяването, морбидност и смъртност след ТХСК (при около 50%). Засяга около 50% (30-70%) от алогенно трансплантираните и честотата ѝ се увеличава през последното десетилетие, паралелно с нарастване на възрастовата граница на пациентите и броя неродствени и частично съвместими ТХСК, приложението на RIC и периферните стволово-клетъчни ТХСК (ПХСК). При деца честотата е по-ниска (6-40%) и нараства с възрастта. Хроничната

cGVHD има протективен ефект спрямо риска от рецидив на малигненото заболяване. При педиатрични пациенти, трансплантирани по повод немалигнени заболявания (висок процент индикации), тя е крайно нежелано усложнение, което определя интензивността и продължителността на имуносупресивната терапия.

Основните рискови фактори за cGVHD и при възрастни, и при деца са: неродствени и/или ненапълно съвместими донори, ПХСК като трансплантат, по-възрастни донори ((>12 години), женски пол на донор за мъж-реципиент и най-важното – наличието и тежестта на остра GVHD.

Класическата cGVHD се класифицира по тежест по критерии на обем и типично засегнатите кожа, очи, орална лигавица, гастроинтестинален тракт, черен и бял дроб, гениталии, стави и сухожилия. Могат да бъдат засегнати обаче и други органи и системи с атипични симптоми на cGVHD. Чести прояви са: имунни цитопении, полисерозит, бъбречно засягане, прояви от ЦНС и от периферната нервна система, миозит, автоимунен тиреоидит. Клиничните симптоми и находките при деца са подобни на тези при възрастни.

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 или 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 дневно Или ангажиране на белия дроб с 1 точка (ФЕО1 60-79% или наличие на задух)
Тежък	Поне 1 орган с 3 точки, например: ○ >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 Пълният списък на измененията и тяхното стадиране е отразено в посочената референция – Jagasia et al. 2015

Jagasia MH, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versushost disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21:389.e1–401.e1

	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 в 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	Лекостепенни кожни изменения, асимптомни	Склеротични изменения по половите органи с дискомфорт и сухота	Авансирали склеротични изменения по половите органи, улцерации, вторични инфекции

Ако липсват сигурни клинични диагностични критерии, се налага хистологично потвърждение, особено в случаите на ГИТ, чернодробни, белодробни и неспецифични кожни изменения за изключване на други токсични и инфекциозни усложнения. Хистологична диагноза е силно препоръчителна, но не е задължителна, при всички случаи на cGVHD.

3. Алгоритъм на лечение

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

Лечението на GVHD се структурира на базата на стадия на заболяването. Леките форми (1-2 стадий) не изискват системно лечение и добре се повлияват от локално действащи кортикостероиди. При тежки форми може да се премине по-бързо към комбинирана терапия със системни кортикостероиди и препарати от 2-ра линия.

3.2. Линии на лечение

3.3. Локално лечение – при леки и локализирани прояви на cGVHD

Локални стероидни кремове:

- Desonide 0.05%
- Triamcinolone 0.1%
- Flucinonide 0.5%

- Clobetasol 0.05%

Нерезорбируеми перорални кортикостероиди:

- Budesonide – 3 mg po x 3/дневно (обща доза 9 mg/ден)
- Beclomethasone – 2 mg/всеки 6 часа

Авансиралите (генерализирани форми) изискват системно и в повечето случаи комбинирано системно лечение поради тежката изява на заболяването.

Обикновено системна имуносупресивна терапия се започва при moderate-severe с GvHD.

При moderate може да се започне само с КС и оптимизиране дозата на основния имуносупресор, ако пациентът е без никаква имуносупресия, е уместно да се проведе курсът само с кортикостероид, при неуспех се преминава към включване и на втори имуносупресивен агент – най-често CNI.

При severe cGvHD е уместно започване на КС + CNI +/- локален КС.

(EBMT Handbook, 2019)

3.4. Първа линия на системно лечение

Системни кортикостероиди:

- Methylprednisolon 1-2 mg/kg
- Prednisone в съответната на Methylprednisolone доза
- **Обикновено инициалната доза на КС се задържа за поне 14 дни.**

  След отчитане на обективно подобрение може да се премине към схема за редукция съгласно Flowers et al., 2015 (Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. Blood. 2015 Jan 22;125(4):606-15. doi: 10.1182/blood-2014-08-551994. Epub 2014 Nov 14. PMID: 25398933; PMCID: PMC4304105)

3.5. Втора линия на системно лечение

Комбинации на кортикостероиди с:

Системни калциневринови препарати:

- Tacrolimus** (TAC) 0.05-0.06 mg/kg/p.os, при приложение i.v. – 0.02-0.03 mg/kg. Оптималните терапевтични концентрации варират между 5-10 ng/ml.

- Cyclosporine A (CSA) 3 mg/kg. Оптималните терапевтични концентрации варират между 150-250 mcg/L.

JAK2 инхибитори – Ruxolitinib* – единствена одобрена от EMA и FDA терапия за втора линия при cGvHD:

- Ruxolitinib (виж при остра GvHD) първа оценка от лечението се извършва на ден +28. След спиране на КС и постигнат CR/PR, може да се започне редукция на Ruxolitinib* с 50% на дозата на всеки 2 месеца (при липса на тласък на GvHD). Лечението да се провежда съгласно протокола от проучването на Zeiser et al. (Zeiser R, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med. 2021 Jul 15;385(3):228-238. doi: 10.1056/NEJMoa2033122. PMID: 34260836.)

Антиметаболити:

- MMF** – 15 mg/kg в 2 или 3 пъти дневно до максимална доза 3000 mg дневно
- Methotrexate**

M-TOR инхибитори:

- Sirolimus** – натоварваща доза 6 mg/p.os на ден 1, след което 2 mg/d/p.os. Първо ниво на ден +5 от началото на лечението – очакваното ниво е ½ от това, което ще се постигне поради дългия полуживот на медикамента. Таргетно ниво 5-10 ng/mL. (Maziarz et al. Blood and marrow transplant handbook, 2021, Montoro et al. Uniform graft-versus-host disease prophylaxis with posttransplant cyclophosphamide, sirolimus, and mycophenolate mofetil following hematopoietic stem cell transplantation from haploidentical, matched sibling and unrelated donors, 2019)

Анти-CD20 антитяло:

- Rituximab** – 4 ежеседмични апликации x 375 mg/m2

Bruton's тирозинкиназен инхибитор:

- Ibrutinib* – одобрен от FDA като 2-ра линия терапия, след неуспех на поне 1 (една) предходна. Дозата е 420 mg/d/p.os, веднъж дневно. (според КХП на FDA)

Тирозинкиназен инхибитор:

- Imatinib**

Екстракорпорална фотофереза:

- комбинация между левкафереза и фотодинамична терапия, при която кръвта на пациента се обработва с 8-метоксипсорален, последван от ултравиолетова радиация, след което се реинфузира. Целта е да се постигне имуномодулация чрез левкоцитна апоптоза и фагоцитоза на апоптотичните клетки от антиген-представящите клетки. Обикновено фотоферезата се комбинира с друга системна терапия (напр. калциневринов или JAK-инхибитор).

3.6. Трета линия на системно лечение:

Терапия с ROCK-инхибитори – Belumosudil (Rezurock)* – одобрен от FDA за 3-та линия терапия при неуспех на поне 2 (две) предходни линии.

- **Дозата е 200 mg/d/p.os веднъж дневно, с храна.** (според КХП на FDA)

Терапия с IL-2 антитела:

- Daclizumab**
- Basiliximab**

Анти-IL-6-рецепторно антитяло:

- Tocilizumab** – 8 mg/kg всеки 3-4 седмици до постигане на пълен отговор, след което 4 mg/kg за 3-4 седмици

Инхибитори на аденозин деаминазата:

- Pentostatin** – 1.5 mg/m2 от 1 до 3 ден и от 15 до 17 ден

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

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.

Анти-CD52 антитяло:

- Alemtuzumab**

Алфа-1-антитрипсин

- Zemaira/Respreeza

TNF-α инхибитор

Thalidomide**

Cyclophosphamide** (като пулс терапия или в ниска доза)

3.7. Допълнително лечение при GVHD

Терапията на GVHD е свързана с допълнителна профилактика и лечение на различни по вид компликации в ранния посттрансплантационен период, най-често инфекциозни усложнения – вирусни, бактериални, микотични, Pneumocystis jirovecii. Имунокомпрометираното състояние е предпоставка за реактивация на CMV, EBV, HHV6, ADV и BKV (полиома вируси) със съответни лабораторни констелации и клинична картина. Мониторирането, профилактиката и лечението на инфекциите е свързано с подобряване на преживяемостта на трансплантираните пациенти.

3.7.1. BKV – инфекция (особено при високи дози Cy и при PT-Cy)

Съгласно препоръките на ECIL (*European Conference on Infections in Leukemia*) диагнозата BKV хеморагичен цистит се поставя на базата на диагностична триада, включваща клинични характеристики на цистит, хематурия степен 2 и BKV в урина ≥7 log10/ml. Наличието на 10 000 copies/mL в плазма е типично за тежкия BKV и обикновено налага лечение със Cidofovir**.

Превантивни мерки: хиперхидратация +/– Mesna; – налице е само in-vitro активност срещу BKV, няма клинични данни за ефективността им. Не се препоръчват от международните гайдлайни. (EBMT Handbook 2019, 2024)

Лечение:

- Уместно е поставянето на трипътен катетър и постоянни промивки със студен NaCl 0.9% (bladderirrigation).
- Cidofovir** i.v./може и интравезикално. Първа линия терапия според препоръките. Дозира се или 5 mg/kg/i.v./седмично с Probenicid или 1 mg/kg/i.v/3 пъти седмично без Probenicid.

Посочените по-долу терапевтични подходи са с недоказана ефективност (освен вирус-специфичните Т-лимфоцити) и не са застъпе-

ни в препоръките за лечение на това усложнение. Въпреки това, при липса на терапевтична алтернатива, могат да се прилагат след преценка на ползите/рисковете от лекуващия екип и информирано съгласие от страна на пациента.

- Leflunomide**
- вирус специфични цитотоксични Т-лимфоцити (CTLs)*
- Мезенхимни стромални клетки**
- Интравенозни имуноглобулини (IVIG) **
- Интравезикална терапия: фибриново лепило, богата на тромбоцити плазма
- Оперативно лечение

3.7.2. Профилактика и лечение на CMV инфекция при стриктно количествено мониториране на вирусен товар чрез PCR

Антивирусни лекарствени продукти за профилактика:

- Letermovir* в доза 480 mg/d/p.o. (или 240 mg/d/p.o. при прием с Cyclosporine) от деня на трансплантацията (най-късно от ден +28 след нея) до ден +100 при серопозитивен реципиент, независимо от статуса на донора

Забележка: пациентите, приемащи профилактично Letermovir*, се нуждаят и от Aciclovir 2x800 mg/d/p.os за HSV/VZV профилактика в продължение на поне 12 месеца след трансплантацията. (Emerging Transplant Infections Michele I. Morris Camille Nelson Kotton Cameron R. Wolfe Editors Clinical Challenges and Implications, 2021)

CMV терапия при безсимптомна CMV реактивация (CMV инфекция) и/или CMV синдром:

1. Индукция – Ganciclovir** 2 x 5 mg/kg/i.v. дневно за 7-14 дни (обикновено поне 10 дни) или Foscarnet** 2 x 60 mg/kg/i.v. дневно за поне 10 дни. Valgancyclovir** 2x900 mg/d/p.os за поне 10 дни. Цели се негативиране на CMVDNA. (Emerging Transplant Infections Michele I. Morris Camille Nelson Kotton Cameron R. Wolfe Editors Clinical Challenges and Implications, 2021, Einsele et al. How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, 2020)

2. Поддържаща доза – след Ganciclovir** индукция – продължаване с 5 mg/kg/i.v. дневно след Foscarnet** индукция – 60 mg/kg/i.v. дневно след Valgancyclovir** – 2 x 450 mg/d/p.os. Терапията продължава до втори негативен PCR за CMV DNA. Отстоянието между първия и втория PCR е разумно да бъде поне 5 дни. При повторно негативиране на репликацията може да се премине към т.нар. вторична профилактика с Letermovir**. (Emerging Transplant Infections Michele I. Morris Camille Nelson Kotton Cameron R. Wolfe Editors Clinical Challenges and Implications, 2021)

При резистентност:

- Cidofovir** 5 mg/kg/i.v. седмично за 2 седмици (индукционна фаза), след което 5 mg/kg/i.v. на всеки 2 седмици (поддържаща фаза)
- Maribavir* – единственият препарат, индициран за лечение на рефрактерна CMV инфекция при алогенно трансплантирани пациенти. Дозата е 2 x 400 mg/d/p.os за 8 седмици. Да се спазва протоколът съгласно проучването на Avery et al. 2022 и КХП на продукта.
- Ganciclovir** и Foscarnet** – в комбинация при дози, равни на ½ от тези при самостоятелна терапия на резистентна CMV виремия
- Leflunomide** – при резистентна CMV виремия
- При втора, трета и последваща линия терапия на CMV виремия/инфекция е уместно редуциране на имуносупресията, ако това е възможно.

CMV заболяване

Ganciclovir и Foscarnet, при резистентност – Maribavir* или Cidofovir**

1. Ganciclovir** 2x5 mg/kg/iv/дневно за поне 14 дни. В зависимост от органната локализация на CMV заболяването продължителността на индукцията и поддържащата терапия са различни.

2. Foscarne**t 2 x 90 mg/kg/iv/дневно за поне 14 дни. Важат същите принципи като при Ganciclovir**.

(Soubani, editor Pulmonary and Critical Care Considerations of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, 2023)

2. Maribavir* е доказано по-ефективен от другите алтернативи и по-малко токсичен при резистентна CMV инфекция, както и с по-добър токсичен профил. Дозите са както при CMV инфекция. *(Avery et al. 2022)*

3. Алтернативи при токсичност/непоносимост или резистентност/неповлияване са също:

Cidofovir** в дози, посочени по-горе

Комбинация от Ganciclovir** и Foscarnet** в пълни дози

4. При CMV пневмония е уместно добавянето на високи дози IVIG* (0.5 mg/kg/d/i.v. през ден за 7-14 дни) към терапията с антивирусен препарат

(Soubani, editor Pulmonary and Critical Care Considerations of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, 2023)

3.7.3. Профилактика и лечение на EBV-инфекция

Стриктно количествено мониториране чрез PCR и следене за възникване на PTLD (посттрансплантационни лимфопролиферативни неоплазии, свързани с EBV-инфекция) с CT, MRI, PET скенер, ендоскопия, биопсия.

Превантивна терапия

1. Не е установен праг на виремия, при който да се започне превантивна терапия. Въпреки това са налични ориентировъчни стойности с препоръчителни прагове от 1000 цяла кръв, 10 000 плазма или 40 000 EBV копия/mL серум. По-съществена от точния брой копия е скоростта на нарастване на копията и рисковите фактори при пациента (серология на донор и реципиент, типът донор, типът имуносупресивен протокол, актуалното ниво на имуносупресия) като индикация за прилагане на терапия. (Styczynski et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines, 2016)

2. Rituximab** 375 mg/m^2/i.v. веднъж седмично до негативиране на EBV, обикн. за 1-4 седмици

3. Rituximab** трябва да се комбинира, при възможност, с редуциране на имуносупресията

Доказана EBV-PTLD

1. Rituximab** 375 mg/m^2/i.v. седмично за 4 седмици, при необходимост и по-дълго, до негативиране на EBV виремията и обратно развитие на заболяването

2. Редукция на имуносупресията, при възможност

3. При неповлияване е уместно приложението на специфична анти-EBV Т-клетъчна терапия (CTLs) или неспецифични неселектирани DLI от донора (ако е EBV-серопозитивен)

4. Възможно е и прилагането на Rituximab** + системна химиотерапия

5. Tabelecleucel* (*EMA,2022*) – т.нар.*"off-the-shelf"* EBV-вирус специфични Т-лимфоцити от други дарители

6. При ЦНС-PTLD:

- Rituximab** – системно в споменатите вече дозови схеми +/- интратекално, в седмична доза 10-30 mg, разтворени в 3-10 mL физиологичен разтвор. Инициалната доза е 10 mg за интратекално приложение. Премедикацията е същата, както за системен Rituximab**. При липса на тежки НЛР, всяка седмица се увеличава дозата с по 10 mg, до достигане на 30 mg/i.th. (Czyzewski et al. Intrathecal therapy with rituximab in central nervous system involvement of post-transplant lymphoproliferative disorder, 2012)
- EBV-вирус специфични Т-лимфоцити*
- ЦНС ирадиация
- системна химиотерапия, самостоятелно или комбинирана с Rituximab, по протоколи за ЦНС лимфоми (*Czyzewski et al. 2013*)

(Styczynski et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines, 2016)

3.7.4. Профилактика и лечение на гъбичкови инфекции и на Pneumocystis jirovecii пневмония

(Summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia, Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, December 2018)*

Променената епидемиология на гъбичковите инфекции и съвременните диагностични методи и лекарствени препарати налагат нов подход за превенцията и ранното лечение на опортюнистичните инфекции при имунокомпрометираните алогенно трансплантирани пациенти. Антигъбичковата профилактика редуцира нуждата от емпирично лечение. Емпиричното превантивно лечение намалява риска от инвазивните гъбичкови инфекции и редуцира TRM.
Автоложно трансплантираните пациенти са с нисък риск от инвазивни гъбичкови инфекции и при тях не се налага профилактика. Прием на Fluconazole 400 mg се предвижда само за превенция на лигавична кандидоза през неутропеничната фаза (B-III). Профилактика при алогенно трансплантирани се провежда или от началото на кондициониращия режим, или при настъпване на неутропенията. Според актуализирани препоръки на ECIL:

Профилактика:

- Fluconazol 400 mg po/ден (при **ниска честота** на аспергилусни инфекции <5%)

При **висока честота** на регистрирани системни гъбичкови инфекции в отделението – по-интензивна и насочена профилактика:

- Posaconazole натоварваща доза 2x300 mg през първите 24 часа и 300 mg/дневно след това (A-I)
- Voriconazole 400 mg po/ден (B-II)
- Isavuconazole в доза 6 x 200 mg/p.os през 8 часа (натоварваща доза), след което 200 mg/d/p.os (B-II) (КХП на продукта)
- Micafungin 50 mg i.v./ден (B-I при ниска честота и C-I при висока)
- Липозомален Amphotericin B (Ambisome*) (B-II)

(Stemler et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: 2022 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO), 2023)

Във фазата на възстановена хемопоеза и при GVHD (висок риск от аспергилус инфекции):

- Не се препоръчва профилактика с Fluconazol (ECIL)

- Posaconazole – средство на избор (A-I)
- Могат да се прилагат също mold-активни триазоли – Voriconasole в доза 2 x 4 mg/kg/d/p.os (натоварваща доза от 2 x 6 mg/kg/d/p.os Д1) или Isavuconasole в доза 6 x 200 mg/p.os през 8 часа (натоварваща доза), след което 200 mg/d/p.os

(Stemler et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: 2022 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO), 2023)

Емпирично лечение: (*Mercier and Maertens 2017)*

При персистиращ фебрилитет 4-7 дни въпреки лечение с комбинация от широкоспектърни антибиотици. Задължителна е диагностиката с визуализиращи методи и лабораторни тестове. Често терапията се определя от комбинираната клинична оценка и наличните диагностични тестове – галактоманан тест, микробиологични посявки, PCR от проби, CT на предилекционни или симптоматични локализации. В центрове с ограничени възможности за визуализиращи техники и микологични изследвания, препоръките на ECIL (A-I) са за:

- Caspofungin 70 mg натоварваща доза, следвано от 50 mg/ден ***или***
- липозомален Amphotericin B (Ambisome*) 3 mg/kg
- Voriconazole или Isavuconazole също могат да се прилагат при т.нар. емпиричен подход. Дозите са дадени по-долу.

(EBMT Handbook 2019)

Диагностично-ориентираното (т.нар. *diagnostic-driven*) **превантивно лечение** предполага рутинни диагностични скринингови тестове двукратно седмично при високорискови пациенти.

Лечение на инвазивните гъбичкови инфекции

Инвазивна аспергилоза (aspergillosis):

- Първа линия:
- Voriconazole 2x6 mg/кг/i.v. през 1-вия ден, следвано от 2x4 mg/кг/i.v. (A-I)

- Isavuconazole (A-I)
- Алтернатива на първа линия – липозомален Amphotericin B (Ambisome*)-3 mg/kg/d/i.v.
- Не се препоръчва като 1-ва линия комбинация от азоли и ехинокандини, освен при тежка клинична картина, където е уместно приложението на комбинация от Voriconazole + Anidulafungin
- Продължителност на терапията 6-12 седмици, следвано от вторична профилактика при продължаваща имуносупресия

(Patterson et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America, 2016)

Мукормикоза (mucormycosis):

- Средство на избор липозомален Amphotericin B (Ambisome*) 5–10 mg/kg i.v.
- Перорален Posaconazole или Isavuconazole за продължаване на лечението амбулаторно, след първоначална стабилизация. Isavuconazole е показан за лечение на рефрактерни мукормикози. Posaconazole също е медикамент на избор при терапия на резистентна мукормикоза. (EBMT Handbook 2019)

Инвазивна кандидоза:

- Средство на избор – ехинокандини* – Anidulafungin, Caspofungin, Micafungin – на практика са с почти еднакъв профил на безопасност и терапевтични индикации.

(Tissot et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients, 2017)

Pneumocystis jirovecii пневмония (PJP)

Профилактика

- Първична с Trimethoprim (TMP)/sulfamethoxazole 2-3 пъти/седм., в доза според TMP еквивалент 320-640 mg/дневно. Провежда се през целия рисков период (от началото на хемопоетичната регенерация до преустановяване на имуносупресията, но поне 6 месеца)
- Вторична алтернатива при липса на толеранс към първичната

- Pentamidine* аерозолен или i.v.
- Atovaquone*
- Dapsone*

Лечение – обикновено 3 седмици, след което се продължава с профилактика:

- Средство на избор – високи дози i.v. Trimethoprim/ sulfamethoxazole. TMP-SMX (8-12 mg/kg/i.v./d trimethoprim, 2-3 инфузии, максимална дневна доза trimethoprim – 960 mg) (Tammaetal. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections, 2023). След успешен контрол се преминава към р.о. прием.
- Алтернативно, при лоша поносимост – комбинация от Primaquine и Clindamycin
- По индикации – допълнение с кортикостероиди (*Maschmeyer et al. 2016*)

Профилактика и лечение на синусоидален обструктивен синдром или вено-оклузивна болест (SOS/VOD)

Тежко следтрансплантационно усложнение (5–15%), засягащо черния дроб. Симптомите са хепатомегалия, съпроводена с болков синдром в горен десен абдоминален квадрант, иктер, асцит и увеличаване на телесното тегло, рефрактерна тромбоцитопения. Дължи се на оклузия на чернодробните венули (синусоидална обструкция) от ендотелна увреда и субендотелен едем, обструкция на кръвния ток и портална хипертония, водещи до бърза хепатоцелуларна некроза. Смъртността без лечение е много висока, особено при тежките (severe) и много тежки (verysevere) случаи.

Критерии за диагноза:

Baltimore критерии

А. серумен билирубин >34 μmol/L през първите 21 дни след трансплантацията

и

Б. поне 2 от следните:

- хепатомегалия
- >5% покачване на телесното тегло

- асцит

Seattle критерии

Два от следните критерия през първите 20 дни от трансплантацията:

- серумен билирубин >34 μmol/L
- хепатомегалия с болка в горен десен абдоминален квадрант
- >2% покачване на телесното тегло от изходните стойности

EBMT критерии, съобразени с нуждата от по-ранна диагноза, както и с късната изява на VOD (след ден +21):

- Асоциация на хипербилирубинемия с 2 от следните симптоми – болезнена хепатомегалия, нарастване на тегло >5% и/или асцит се счита за клинично изявен SOS/VOD
- хистологично или хемодинамично доказан SOS/VOD се счита за доказан
- вероятен SOS/VOD – ≥2 от следните 5 критерия: хипербилирубинемия (>34 mcmol/L), болезнена хепатомегалия, нарастване на тегло >5%, асцит и/или ехографски или от еластометрия данни за хемодинамични чернодробни промени.

Критерии при деца:

Усложнението е по-често (15-30%). Не е задължително наличието, както и споменатите нива на хипербилирубинемия. Достатъчни са 2 други критерия от следните:

- консумативна, трансфузионно рефрактерна тромбоцитопения, без друга причина
- 3-дневно нарастване на тегло, резистентно на приложение на диуретици или нарастване с >5% от изходното тегло
- хепатомегалия
- асцит
- увеличаващи се стойности на билирубина

Критерии за тежест на протичане (EBMT)

	Лека	**Средно тежка**	**Тежка**	**Много тежка**
Интервал от ТХ до симптомите	>7 дни	5-7 дни	≤ 4дни	По всяко време
Билирубин (μmol/L)	≥34 до <50	≥50 до <86	≥86 до <137	≥137

Скорост на нарастване на билирубин		Удвояване за 48 часа		
ASAT, ALAT (в пъти спрямо изходните стойности)	≤ 2	>2 до ≤ 5	>5 до ≤ 8	>8
Нарастване на тегло (%)	<5	≥5 до <10	≥5 до <10	≥10
Креатинин (в пъти спрямо изходните стойности)	<1.2	≥1.2 до <1.5	≥1.5 до <2	≥2

Профилактика и лечение:

- профилактика с урзодеоксихолевата киселина* до ден+90, доза 12 mg/kg в два приема. Медикаментът е препоръчан от EBMT. (Mohty et al. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group, 2019)
- Единственият препарат за лечение е Defibrotide в доза 25 mg/кг/ден за минимум 21 дни или по-дълго – до обратно развитие на симптомите (препоръки *Mohty et al. 2020*). Лечението следва да започва възможно най-бързо при много тежките, тежките и при средно тежките форми, независимо от това дали се касае за вероятен, клинично изявен или доказан SOS/VOD. При леките степени се прилага интензивно проследяване за преценка на необходимостта от Defibrotide.
- Methylprednisolone в доза 2 x 0.5 mg/kg/d/i.v. за 7 дни не е препоръчан от EBMT, но може да е единствено налично средство за лечение, за което има публикувани данни – Beihany et al. 2007 (Al Beihany et al. Successful treatment of hepatic veno-occlusive disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by early administration of a short course of methylprednisolone. Bone Marrow Transplant. 2008 Feb;41(3):287-91. doi: 10.1038/sj.bmt.1705896. Epub 2007 Nov 5. PMID: 17982501.)

Лечение на тромботична микроангиопатия, свързана с трансплантация (TA-TMA)

Тромботичната микроангиопатия е потенциално смъртоносно усложнение, свързано с ендотелна увреда, активиране на комплемента, консумативна тромбоцитопения и коагулопатия. Честотата на услож-

нението е неустановена, обикновено варира между 5-15% (в зависимост от критерии, изследвана популация и т.н.) (EBMT Handbook 2019) при алогенни и <1% при автоложни трансплантации до ден +100. В някои случаи настъпването му се свързва с токсичност на калциневринови инхибитори. Септични състояния, остра GVHD, високодозова химиотерапия, напреднала възраст, женски пол, немиелоаблативни кондициониращи режими, виремия от CMV and HHV-6 се считат за свързани с директна ендотелна токсичност и тригер за развитието на TA-TMA. (*Elsallabi et al. 2016*).

Клиниката се характеризира с микроангиопатична Coombs-негативна хемолитична анемия с шизоцити в периферна кръвна натривка, тромбоцитопения, висока LDH, нисък хаптоглобин, нужда от интензивен трансфузионен режим. Налице е таргетно органно увреждане – най-вече бъбречно, но и сърдечно и белодробно (30%), както и ГИТ, и ЦНС.

Лечение:

- субституция с кръвни продукти
- Преустановяване на калциневриновите инхибитори и замяна с друга имуносупресия (Sirolimus). Друга опция е преминаване към кортикостероиди и/или MMF**. (EBMT Handbook 2019)
- Инхибитори на комплемента – Eculizumab** (*Rosenthal 2016*) – употребата му при пациенти с TA-TMA е подкрепена с най-много и положителни данни относно ефикасността (Lazana Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy in the Context of Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Where We Stand , 2023, EBMT Handbook 2019, 2024)
- Narsoplimab** (очаква се скорошно approval от FDA с тази индикация)
- Rituximab**
- Defibrotide**
- TPE – неубедителни данни, но при липса на другите методи за лечение. Ключово е навременното приложение. (EBMT Handbook 2019)

ЧАСТ 5. ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ №1

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОТОКОЛИ

ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ (ХМЛ)

Първа линия на лечение на новооткрита ХМЛ в хронична фаза

“Imatinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Imatinib	400 mg/ден	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia | NEJM

“Nilotinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Nilotinib	2 x 300 mg/ден	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis | Leukemia (nature.com)

“Dasatinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Dasatinib	100 mg/ден	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Bosutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bosutinib	400 mg/ден	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

Лечение на ХМЛ във фаза на обостряне

“Nilotinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Nilotinib	2 x 400 mg/ден	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

Nilotinib in patients with Ph (+) chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results | Leukemia (nature.com)

“Dasatinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Dasatinib	140 mg/ден	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Bosutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bosutinib	500 mg/ден	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced

leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors – PMC (nih.gov)

“Ponatinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ponatinib	45 mg/ден	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome – positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Imatinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Imatinib	600 mg/ден	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

Лечение на ХМЛ във фаза на бластна трансформация

“Dasatinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Dasatinib	140 mg/ден	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study – Saglio – 2010 – Cancer – Wiley Online Library

“Bosutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bosutinib	500 mg/ден	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors – PMC (nih.gov)

“Ponatinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ponatinib	45 mg/ден	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

Втора и последстваща линия на лечение на ХМЛ в хронична фаза

“Nilotinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Nilotinib	2 x 400 mg/ден	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study | Leukemia (nature.com)

“Dasatinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Dasatinib	100 mg/ден	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034 – PMC (nih.gov)

“Bosutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bosutinib	500 mg/ден	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib – PMC (nih.gov)

“Ponatinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ponatinib	45 mg/ден	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome–positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Asciminib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Asciminib	2 x 40 mg/ден	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

Първа линия на лечение на пациенти с високорискова ПВ

“Hydroxyurea”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Hydroxyurea	25 mg/kg/ден (начална доза) 10 mg/kg/ден (поддържаща доза)	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

Treatment of Polycythemia Vera With Hydroxyurea and Pipobroman: Final Results of a Randomized Trial Initiated in 1980 | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Peginterferon alfa-2b*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Peginterferon alfa-2b*	100-400 µg	s.c.	През две седмици до поява на резистентност или неприемлива токсичност

Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study – The Lancet Haematology

Втора линия на лечение на пациенти с високорискова ПВ

“Hydroxyurea”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Hydroxyurea	25 mg/kg/ден (начална доза) 10 mg/kg/ден (поддържаща доза)	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

Treatment of Polycythemia Vera With Hydroxyurea and Pipobroman: Final Results of a Randomized Trial Initiated in 1980 | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Ruxolitinib*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ruxolitinib*	2 x 10 mg (начална доза)	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

* Дозата на Ruxolitinib може да се увеличи до нормализиране на броя на Leu и Plt, както и да се поддържа ниво на HCT<45%
Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera | NEJM

ЕСЕНЦИАЛНА ТРОМБОЦИТЕМИЯ (ET)

“Hydroxyurea”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Hydroxyurea	15 mg/kg/ден (начална доза)*	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

* Поддържащата доза на Hydroxyurea се определя така, че да се поддържа тромбоцитния брой <600 000 /mm^3
Hydroxyurea for Patients with Essential Thrombocythemia and a High Risk of Thrombosis | NEJM

“Anagrelide”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Anagrelide	2 x 0.5 mg/ден (начална доза)*	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

* Последващата доза на Anagrelide се определя от тромбоцитния брой, като максималната дневна доза не трябва да превишава 2,5 mg.
Anagrelide in essential thrombocythemia: Efficacy and long-term consequences in young patient population – ScienceDirect

ПЪРВИЧНА МИЕЛОФИБРОЗА

"Ruxolitinib"

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ruxolitinib	2 x 20 mg* (начална доза)	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

* Дозата на Ruxolitinib се определя от нивото на тромбоцитния брой.
Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis | Leukemia (nature.com)

"Hydroxyurea"

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Hydroxyurea	500 mg (начална доза)*	p.o.	Ежедневно до поява на резистентност или неприемлива токсичност

* Поддържащата доза на Hydroxyurea се определя от ефективността на препарата и поносимостта от страна на пациента.
Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients | SpringerLink

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ (МДС)

Растежни фактори

"Epoetin alfa"

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Epoetin alfa	450 IU/kg*	s.c.	Ежеседмично

*Максималната доза на Epoetin alfa е 40 000 IU.
A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin-α in anemic patients with low-risk MDS | Leukemia (nature.com)

“Darbepoetin alfa*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Darbepoetin alfa	150-300 µg	s.c.	Ежеседмично

Darbepoetin alfa for the treatment of anemic patients with low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes - Annals of Oncology

“Darbepoetin alfa*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Darbepoetin alfa	500 µg	s.c.	През 21 дни

A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes – PMC (nih.gov)

Хелатираща терапия

“Deferoxamine”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Deferoxamine	40 mg/kg/дн	s.c.	5 дни в седмицата

Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload – PubMed (nih.gov)

“Deferasirox”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Deferasirox	14 mg/kg/дн	p.o.	ежедневно

Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload – PubMed (nih.gov)

Хипометилиращи агенти

“Azacitidine” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Azacitidine	75 mg/m^2/дн	s.c.	1-7

Further Analysis of Trials With Azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndrome: Studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

Модулатори на имунния отговор

“Lenalidomide” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Lenalidomide	10 mg/дн	p.o.	1-21

Lenalidomide in the Myelodysplastic Syndrome with Chromosome 5q Deletion | NEJM

Имуносупресивно лечение

“ATG + Cyclosporine A + G-CSF”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ATG (заешки)	3.5 mg/kg	i.v.	1-5
Cyclosporine A	5 mg/kg	p.o.	1-180
G-CSF	5 µg/kg	s.c.	1-180

Phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, cyclosporine and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndrome | Leukemia (nature.com)

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧНИ/ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНИ НЕОПЛАЗИИ

“Hydroxyurea”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Hydroxyurea	1000-4000 mg/дн	p.o.	ежедневно

A Randomized Trial of Hydroxyurea Versus VP16 in Adult Chronic Myelomonocytic Leukemia - ScienceDirect

СИСТЕМНА МАСТОЦИТОЗА

“Монотерапия с Midostaurin*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Midostaurin*	2 x 100 mg/дн	p.o.	ежедневно (до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност)

Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis | NEJM

“Монотерапия с Avapritinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Avapritinib	200 mg/дн	p.o.	ежедневно (до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност)

Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial | Nature Medicine

“Монотерапия с 2-chlorodeoxyadenosine/Cladribine* ” (в продължение на макс. 9 курса)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
2-CdA/Cladribine*	0.14 mg/kg/дн	i.v. или s.c.	1-5

Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Монотерапия с Interferon alfa-2B*”
(в продължение на 6 месеца)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Interferon alfa-2B*	1-5 000 000 U/дн	s.c.	ежедневно

Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-α: results of a multicentre phase II trial on 20 patients – Casassus – 2002 – British Journal of Haematology – Wiley Online Library

“Монотерапия с Imatinib*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Imatinib*	400 mg/дн	p.o.	ежедневно

Phase II study of imatinib mesylate as therapy for patients with systemic mastocytosis – PubMed (nih.gov)

ОСТРИ МИЕЛОИДНИ ЛЕВКЕМИИ

I. ИНДУКЦИОННА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ, ПОДЛЕЖАЩИ НА ИНТЕНЗИВНА ХИМИОТЕРАПИЯ

А. Индукционна терапия при пациенти под 60-годишна възраст

При пациенти с благоприятен цитогенетичен риск:

“7 + 3”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	100-200 mg/m^2	i.v.	1-7
Idarubicin или	12 mg/m^2	i.v.	1-3 или
Mitoxantrone или	12 mg/m^2	i.v.	1, 3, 5
Daunorubicin*	60-90 mg/m^2	i.v.	1-3

“7 + 3 + Gemtuzumab ozagamicin” – индукционен режим

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	200 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-7
Daunorubicin*	60 mg/m^2	i.v. (30 min)	1-3
Gemtuzumab ozagamicin	3 mg/m^2 (до максимум един флакон от 5 mg дневно)	i.v. (2 h)	1, 4, 7

Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial | Haematologica

При пациенти с интермедиерен и неблагоприятен цитогенетичен риск:

“7 + 3”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	100-200 mg/m^2	i.v.	1-7
Idarubicin или	12 mg/m^2	i.v.	1-3 или
Mitoxantrone или Daunorubicin*	12 mg/m^2 60-90 mg/m^2	i.v. i.v.	1, 3, 5 1-3

“7 + 3 + Gemtuzumab ozagamicin” – индукционен режим

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	200 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-7
Daunorubicin*	60 mg/m^2	i.v. (30 min)	1-3
Gemtuzumab ozagamicin	3 mg/m^2 (до максимум един флакон от 5 mg дневно)	i.v. (2 h)	1, 4, 7

Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial | Haematologica

“7 + 3 + Midostaurin” – максимум 2 индукционни цикъла

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	200 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-7
Daunorubicin*	60 mg/m^2	i.v. (30 min)	1-3
Midostaurin	2 x 50 mg	p.o.	8-21

Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation | NEJM

“HiDAC + Daunorubicin*+ Etoposide”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	2 x 3 000 mg/m^2	i.v. (3 h)	1, 3, 5, 7
Daunorubicin*	50 mg/m^2	i.v. (5 min)	1, 3, 5
Etoposide	50 mg/m^2	i.v. (1 h)	1-5

High-Dose Cytarabine in Induction Treatment Improves the Outcome of Adult Patients Younger Than Age 46 Years With Acute Myeloid Leukemia: Results of the EORTC-GIMEMA AML-12 Trial | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

Б. При пациенти над 60-годишна възраст

При пациенти с благоприятен цитогенетичен риск:

“7 + 3”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	100-200 mg/m^2	i.v.	1-7
Idarubicin или	12 mg/m^2	i.v.	1-3 или
Mitoxantrone или	12 mg/m^2	i.v.	1, 3, 5
Daunorubicin*	60-90 mg/m^2	i.v.	1-3

“7 + 3 + Gemtuzumab ozagamicin” – индукционен режим

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	200 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-7
Daunorubicin*	60 mg/m^2	i.v. (30 min)	1-3
Gemtuzumab ozagamicin	3 mg/m^2 (до максимум един флакон от 5 mg дневно)	i.v. (2 h)	1, 4, 7

Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial | Haematologica

При пациенти с интермедиерен цитогенетичен риск:

“7 + 3”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	100-200 mg/m^2	i.v.	1-7
Idarubicin	12 mg/m^2	i.v.	1-3
или			или
Mitoxantrone	12 mg/m^2	i.v.	1, 3, 5
или			
Daunorubicin*	60-90 mg/m^2	i.v.	1-3

“7 + 3 + Gemtuzumab ozagamicin” – индукционен режим

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	200 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-7
Daunorubicin*	60 mg/m^2	i.v. (30 min)	1-3
Gemtuzumab ozagamicin	3 mg/m^2 (до максимум един флакон от 5 mg дневно)	i.v. (2 h)	1, 4, 7

Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial | Haematologica

“7 + 3 + Midostaurin” – максимум 2 индукционни цикъла

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	200 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-7
Daunorubicin*	60 mg/m^2	i.v. (30 min)	1-3
Midostaurin	2 x 50 mg	p.o.	8-21

Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation | NEJM

При пациенти с неблагоприятен цитогенетичен риск:

“Venetoclax+ Azacitidine”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Venetoclax*	100 mg ден 1 200 mg ден 2 400 mg ден 3 и след това	p.o.	1-28
Azacitidine	75 mg/m^2	s.c./ i.v.	1-7

Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia | NEJM

“Venetoclax+ Decitabine*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Venetoclax	100 mg ден 1 200 mg ден 2 400 mg ден 3 и след това	p.o.	1-28
Decitabine*	20 mg/m^2	i.v.	1-10

Venetoclax with Decitabine Versus Intensive Chemotherapy in Acute Myeloid Leukemia: A Propensity Score Matched Analysis Stratified by Risk of Treatment-related Mortality – PMC (nih.gov)

При пациенти с ОМЛ, свързана с лечение или с миелодисплазия-свързани промени

"Липозомална форма на Daunorubicin/Cytarabine" индукционен режим

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Първи курс			
Daunorubicin	44 mg/m^2	i.v. (90 min)	1, 3, 5
Cytarabine	100 mg/m^2	i.v. (90 min)	1, 3, 5
Втори курс (при необходимост)			
Daunorubicin	44 mg/m^2	i.v. (90 min)	1, 3
Cytarabine	100 mg/m^2	i.v. (90 min)	1, 3

CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

В. Реиндукционни режими

"HiDAC" в продължение на 6 дни

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	2 x 3 000 mg/m^2	i.v. (2 h)	1-6 (при пациенти ≤50 г.)
Cytarabine	2 x 2 000 mg/m^2	i.v. (2 h)	1-6 (при пациенти >50 г.)

A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Southwest Oncology Group Study – ScienceDirect

"7 + 3"

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	100-200 mg/m^2	i.v.	1-7
Idarubicin или	12 mg/m^2	i.v.	1-3 или
Mitoxantrone или	12 mg/m^2	i.v.	1, 3, 5
Daunorubicin*	60-90 mg/m^2	i.v.	1-3

“7 + 3 + Midostaurin” – максимум 2 индукционни цикъла

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	200 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-7
Daunorubicin*	60 mg/m^2	i.v. (30 min)	1-3
Midostaurin	2 x 50 mg	p.o.	8-21

Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation | NEJM

“Липозомална форма на Daunorubicin/Cytarabine” – реиндукционен режим

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Първи курс			
Daunorubicin	44 mg/m^2	i.v. (90 min)	1, 3
Cytarabine	100 mg/m^2	i.v. (90 min)	1, 3

CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

II. КОНСОЛИДАЦИОННА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ, ПОДЛЕЖАЩИ НА ИНТЕНЗИВНА ХИМИОТЕРАПИЯ

А. Консолидационна терапия при пациенти под 60-годишна възраст

При пациенти с благоприятен цитогенетичен риск:

“HiDAC” в продължение на 3 дни

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	2 x 3 000 mg/m^2	i.v. (3 h)	1, 3, 5

Intensive Postremission Chemotherapy in Adults with Acute Myeloid Leukemia | NEJM

“Cytarabine, Daunorubicin* и Gemtuzumab ozagamicin – консолидационен режим”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Първи курс			
Cytarabine	2 x 1 000 mg/m^2	i.v.	1-4
Daunorubicin*	60 mg/m^2	i.v.	1
Gemtuzumab ozagamicin	3 mg/m^2 (до максимум един флакон от 5 mg дневно)	i.v.	1
Втори курс			
Cytarabine	2 x 1 000 mg/m^2	i.v.	1-4
Daunorubicin*	60 mg/m^2	i.v.	1-2
Gemtuzumab ozagamicin	3 mg/m^2 (до максимум един флакон от 5 mg дневно)	i.v.	1

Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study – The Lancet

При пациенти с междинен и неблагоприятен цитогенетичен риск:

“HiDAC” в продължение на 3 дни

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	2 x 3 000 mg/m^2	i.v. (3 h)	1, 3, 5

Intensive Postremission Chemotherapy in Adults with Acute Myeloid Leukemia | NEJM

“HiDAC + Midostaurin”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	2 x 3 000 mg/m^2	i.v.	1, 3, 5 (при пациенти ≤65 г.)
	2 x 1 000 mg/m^2	i.v.	1, 3, 5 (при пациенти >65 г.)
Midostaurin	2 x 50 mg	p.o.	8-21

Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation | NEJM

Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

"Cytarabine, Daunorubicin* и Gemtuzumab ozagamicin – консолидационен режим"

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Първи курс			
Cytarabine	2 x 1 000 mg/m^2	i.v.	1-4
Daunorubicin*	60 mg/m^2	i.v.	1
Gemtuzumab ozagamicin	3 mg/m^2 (до максимум един флакон от 5 mg дневно)	i.v.	1
Втори курс			
Cytarabine	2 x 1 000 mg/m^2	i.v.	1-4
Daunorubicin*	60 mg/m^2	i.v.	1-2
Gemtuzumab ozagamicin	3 mg/m^2 (до максимум един флакон от 5 mg дневно)	i.v.	1

Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study – The Lancet

"Липозомална форма на Daunorubicin/Cytarabine" консолидационен режим

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Daunorubicin	29 mg/m^2	i.v. (90 min)	1, 3
Cytarabine	65 mg/m^2	i.v. (90 min)	1, 3

CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

Б. Консолидационна терапия при пациенти над 60-годишна възраст

При пациенти с благоприятен цитогенетичен риск:

“7 + 3”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	100-200 mg/m^2	i.v.	1-7
Idarubicin или	12 mg/m^2	i.v.	1-3 или
Mitoxantrone или	12 mg/m^2	i.v.	1, 3, 5
Daunorubicin*	60-90 mg/m^2	i.v.	1-3

“Интермедиерно-дозиран Cytarabine”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	2 x 1 000 mg/m^2	i.v. (3 h)	1, 3, 5

A Novel Effective and Safe Consolidation for Patients Over 60 Years with Acute Myeloid Leukemia | Clinical Cancer Research | American Association for Cancer Research (aacrjournals.org)

“Cytarabine, Daunorubicin* и Gemtuzumab ozagamicin – консолидационен режим”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Първи курс			
Cytarabine	2 x 1 000 mg/m^2	i.v.	1-4
Daunorubicin*	60 mg/m^2	i.v.	1
Gemtuzumab ozagamicin	3 mg/m^2 (до максимум един флакон от 5 mg дневно)	i.v.	1
Втори курс			
Cytarabine	2 x 1 000 mg/m^2	i.v.	1-4
Daunorubicin*	60 mg/m^2	i.v.	1-2
Gemtuzumab ozagamicin	3 mg/m^2 (до максимум един флакон от 5 mg дневно)	i.v.	1

Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study – The Lancet

“Монотерапия с перорален azacitidine” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Перорален azacitidine	300 mg/ден	p.o.	1-14

The QUAZAR AML-001 Maintenance Trial: Results of a Phase III International, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of CC-486 (Oral Formulation of Azacitidine) in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

При пациенти с интермедиерен цитогенетичен риск:

“7 + 3”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	100-200 mg/m^2	i.v.	1-7
Idarubicin или	12 mg/m^2	i.v.	1-3 или
Mitoxantrone или Daunorubicin*	12 mg/m^2 60-90 mg/m^2	i.v. i.v.	1, 3, 5 1-3

“Cytarabine, Daunorubicin* и Gemtuzumab ozagamicin – консолидационен режим”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Първи курс			
Cytarabine	2 x 1 000 mg/m^2	i.v.	1-4
Daunorubicin*	60 mg/m^2	i.v.	1
Gemtuzumab ozagamicin	3 mg/m^2 (до максимум един флакон от 5 mg дневно)	i.v.	1
Втори курс			
Cytarabine	2 x 1 000 mg/m^2	i.v.	1-4
Daunorubicin*	60 mg/m^2	i.v.	1-2
Gemtuzumab ozagamicin	3 mg/m^2 (до максимум един флакон от 5 mg дневно)	i.v.	1

Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study – The Lancet

“HiDAC + Midostaurin”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	2 x 3 000 mg/m^2	i.v.	1, 3, 5 (при пациенти ≤65 г.)
	2 x 1 000 mg/m^2	i.v.	1, 3, 5 (при пациенти >65 г.)
Midostaurin	2 x 50 mg	p.o.	8-21

Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation | NEJM

Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Монотерапия с перорален azacitidine” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Перорален azacitidine	300 mg/ден	p.o.	1-14

The QUAZAR AML-001 Maintenance Trial: Results of a Phase III International, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of CC-486 (Oral Formulation of Azacitidine) in Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

При пациенти с неблагоприятен цитогенетичен риск:

“Липозомална форма на Daunorubicin/Cytarabine” – консолидационен режим

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Daunorubicin	29 mg/m^2	i.v. (90 min)	1, 3
Cytarabine	65 mg/m^2	i.v. (90 min)	1, 3

CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

III. ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ, НЕПОДЛЕЖАЩИ НА ИНТЕНЗИВНА ХИМИОТЕРАПИЯ

“Venetoclax+ Azacitidine”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Venetoclax*	100 mg ден 1 200 mg ден 2 400 mg ден 3 и след това	p.o.	1-28
Azacitidine	75 mg/m^2	s.c./ i.v.	1-7

Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia | NEJM

“Venetoclax+ Decitabine*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Venetoclax	100 mg ден 1 200 mg ден 2 400 mg ден 3 и след това	p.o.	1-28
Decitabine*	20 mg/m^2	i.v.	1-10

Venetoclax with Decitabine Versus Intensive Chemotherapy in Acute Myeloid Leukemia: A Propensity Score Matched Analysis Stratified by Risk of Treatment-related Mortality – PMC (nih.gov)

“Azacitidine” през 28 дни

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Azacitidine	75 mg/m^2	s.c.	1-7

Azacitidine in adult patients with acute myeloid leukemia – Science Direct

“Decitabine*” през 28 дни

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Decitabine*	20 mg/m^2	i.v.	1-5

Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

IV. ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С РЕЗИСТЕНТНА ИЛИ РЕЦИДИВИРАЛА ОМЛ, ПОДЛЕЖАЩИ НА ИНТЕНЗИВНА ХИМИОТЕРАПИЯ

"HiDAC" в продължение на 6 дни

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	2 x 3 000 mg/m^2	i.v. (2 h)	1-6 (при пациенти ≤50 г.)
Cytarabine	2 x 2 000 mg/m^2	i.v. (2 h)	1-6 (при пациенти >50 г.)

A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Southwest Oncology Group Study – ScienceDirect

"HiDAC в продължение на 6 дни + митоксантрон

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	2 x 3 000 mg/m^2	i.v. (2 h)	1-6 (при пациенти ≤50 г.)
Cytarabine	2 x 2 000 mg/m^2	i.v. (2 h)	1-6 (при пациенти >50 г.)
Mitoxantrone	10 mg/m^2	i.v.	7-9

A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Southwest Oncology Group Study – Science

"FLAG"

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	1- до ANC >0.5 x 10^9/L
Fludarabine	30 mg/m^2	i.v. (30 min)	2-6
Cytarabine	2 000 mg/m^2	i.v. (4 h)	2-6 (4 часа след началото на Fludarabine)

Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia (wiley.com)

“FLAG-Ida”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	1- до ANC >0.5 x 10^9/L
Fludarabine	30 mg/m^2	i.v.	2-6
Cytarabine	2 000 mg/m^2	i.v.	2-6 (4 часа след началото на Fludarabine)
Idarubicin	8 mg/m^2	i.v.	2-4

Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia – Parker – 1997 – British Journal of Haematology – Wiley Online Library

“Clofarabine + Cytarabine + G-CSF”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Clofarabine	40 mg/m^2	i.v.(1 h)	1-5
Cytarabine	1 000 mg/m^2	i.v.(3 h)	1-5 (3 часа след края на Clofarabine)

Clofarabine Plus Cytarabine Compared With Cytarabine Alone in Older Patients With Relapsed or Refractory Acute Myelogenous Leukemia: Results From the CLASSIC I Trial | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Gilteritinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gilteritinib	120 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност

Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1–2 study – ScienceDirect

V. ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С РЕЗИСТЕНТНА ИЛИ РЕЦИДИВИРАЛА ОМЛ, НЕПОДЛЕЖАЩИ НА ИНТЕНЗИВНА ХИМИОТЕРАПИЯ

“Gilteritinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gilteritinib	120 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност

Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1–2 study – ScienceDirect

“Venetoclax+ Azacitidine”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Venetoclax*	100 mg ден 1 200 mg ден 2 400 mg ден 3 и след това	p.o.	1-28
Azacitidine	75 mg/m^2	s.c./ i.v.	1-7

Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia | NEJM

“Venetoclax+ Decitabine*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Venetoclax	100 mg ден 1 200 mg ден 2 400 mg ден 3 и след това	p.o.	1-28
Decitabine*	20 mg/m^2	i.v.	1-10

Venetoclax with Decitabine Versus Intensive Chemotherapy in Acute Myeloid Leukemia: A Propensity Score Matched Analysis Stratified by Risk of Treatment-related Mortality – PMC (nih.gov)

“Azacitidine” през 28 дни

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Azacitidine	75 mg/m^2	s.c.	1-7

Azacitidine in adult patients with acute myeloid leukemia – Science Direct

“Decitabine*” през 28 дни

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Decitabine*	20 mg/m^2	i.v.	1-5

Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

ОСТРА ПРОМИЕЛОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ

При пациенти с нисък или интермедиерен риск

➢ ***Индукционно лечение:***

“ATRA* + Idarubicin индукционно лечение”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ATRA*	45 mg/m^2	p.o.	до ремисия, но <90 дни
Idarubicin	12 mg/m^2	i.v.	2, 4, 6, 8 (възраст <70 г.)
Idarubicin	12 mg/m^2	i.v.	2, 4, 6 (възраст >70 г.)

Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“ATRA* + Arsenic trioxide* индукционно лечение”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ATRA*	45 mg/m^2	p.o.	до ремисия, но <60 дни
Arsenic trioxide*	0.15 mg/kg	i.v. (2 h)	

Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia | NEJM

➢ ***Консолидационно лечение:***

“ATRA* + Idarubicin + Mitoxantrone консолидационно лечение”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
1$^{-ва}$ консолидация			
ATRA*	45 mg/m^2	p.o.	1-15
Idarubicin	5 mg/kg	i.v.	1-4 (при нисък риск)
Idarubicin	7 mg/kg	i.v.	1-4 (при интермедиерен риск)
2$^{-ра}$ консолидация			
ATRA*	45 mg/m^2	p.o.	1-15
Mitoxantrone	10 mg/m^2	i.v.	1-3
3$^{-та}$ консолидация			
ATRA*	45 mg/m^2	p.o.	1-15
Idarubicin	12 mg/ m^2	i.v.	1 (при нисък риск)
Idarubicin	12 mg/ m^2	i.v.	1, 2 (при интермедиерен риск)

Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“ATRA* + Arsenic trioxide* консолидационно лечение” (на всеки 8 седмици, до 4 цикъла)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ATRA*	45 mg/m^2	p.o.	1-14; 28-42
Arsenic trioxide*	0.15 mg/kg	i.v.	1-5, 8-12, 15-19, 22-26

Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia | NEJM

➢ ***Поддържащо лечение:***

“ATRA* + MTX + 6-MP поддържащо лечение” в продължение на 2 години

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ATRA*	45 mg/m^2	p.o.	1-15 (през 3 месеца)
MTX	15 mg/m^2	i.m.	седмично
6-MP	50 mg/m^2	p.o.	ежедневно

Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“ATRA* + MTX + 6-MP поддържащо лечение 1” в продължение на 2 години (8 цикъла)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ATRA*	45 mg/m^2	p.o.	1-14
MTX	15 mg/m^2	p.o	15-90
6-MP	50 mg/m^2	p.o.	15-90

All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4) | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

При пациенти с висок риск

➢ ***Индукционно лечение:***

“ATRA* + Idarubicin индукционно лечение”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ATRA*	45 mg/m^2	p.o.	до ремисия, но <90 дни
Idarubicin	12 mg/m^2	i.v.	2, 4, 6, 8 (възраст <70 г.)
Idarubicin	12 mg/m^2	i.v.	2, 4, 6 (възраст >70 г.)

Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“ATRA + Idarubicin + Arsenic trioxide* индукционно лечение”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ATRA*	45 mg/m^2	p.o.	1-36
Idarubicin	12 mg/m^2	i.v.	2, 4, 6, 8 (до 60-годишна възраст)
Idarubicin	9 mg/m^2	i.v.	2, 4, 6, 8 (възраст 61-70 г.)
Idarubicin	6 mg/m^2	i.v.	2, 4, 6, 8 (възраст >70 г.)
Arsenic trioxide*	0.15 mg/kg	i.v.	9-36

All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4) | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

➢ ***Консолидационно лечение:***

“ATRA* + Idarubicin + Cytarabine консолидационно лечение 1”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ATRA*	45 mg/m^2	p.o.	1-15
Idarubicin	5 mg/m^2	i.v.	1, 2, 3, 4
Cytarabine	1 000 mg/m^2	i.v.	1, 2, 3, 4

Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“ ATRA* + Mitoxantrone + консолидационно лечение 2”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ATRA*	45 mg/m^2	p.o.	1, 2, 3, 4, 5
Mitoxantrone	10 mg/m^2	i.v.	1, 2, 3, 4, 5

Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“ATRA* + Idarubicin + Cytarabine консолидационно лечение 3”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ATRA*	45 mg/m^2	p.o.	1-15 ден
Idarubicin	12 mg/m^2	i.v.	1
Cytarabine	150 mg/m^2	s.c.	1, 2, 3, 4

Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“ATRA* + Arsenic trioxide* консолидационно лечение 1”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
ATRA*	45 mg/m^2	p.o.	1-28
Arsenic trioxide*	0.15 mg/kg	i.v.	1-28
Цикъл 2			
ATRA*	45 mg/m^2	p.o.	1-7, 15-21, 29-35
Arsenic trioxide*	0.15 mg/kg	i.v.	1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 29-33

All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4) | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

➢ ***Поддържащо лечение:***

“ATRA* + MTX + 6-MP поддържащо лечение” в продължение на 2 години

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ATRA*	45 mg/m^2	p.o.	1-15 (през 3 месеца)
MTX	15 mg/m^2	i.v.	седмично
6-MP	50 mg/m^2	p.o.	ежедневно

Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“ATRA* + MTX + 6-MP поддържащо лечение 1” в продължение на 2 години (8 цикъла)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ATRA*	45 mg/m^2	p.o.	1-14
MTX	15 mg/m^2	p.o	15-90
6-MP	50 mg/m^2	p.o.	15-90

All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4) | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

А. Първа линия на лечение

1. При пациенти без del(17P)/TP53 мутация

“Монотерапия с Ibrutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ibrutinib	420 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия или неприемлива токсичност

Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia | Blood Advances | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Aclabrutinb + Venetoclax” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-14			
Acalabrutinib	2 x100 mg	p.o.	1-28
Цикъл 3			
Acalabrutininb	2 x 100 mg	p.o.	1-28
Venetoclax	20 mg	p.o.	1-7
Venetoclax	50 mg	p.o.	8-14
Venetoclax	100 mg	p.o.	15-21
Venetoclax	200 mg	p.o.	22-28
Цикъл 4-14			
Aclabrutininb	2 x100 mg	p.o.	1-28
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28

Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia | NEJM

“Aclabrutinb + Venetoclax + Obinutuzumab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-14			
Acalabrutinib	2 x100 mg	p.o.	1-28

Цикъл 2			
Acalabrutinib	2 x100 mg	p.o.	1-28
Obinutuzumab	100 mg	i.v.	1
Obinutuzumab	900 mg	i.v.	2
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	8, 15
Цикъл 3			
Acalabrutininb	2 x 100 mg	p.o.	1-28
Obimutuzumab	1000 mg	i.v.	1
Venetoclax	20 mg	p.o.	1-7
Venetoclax	50 mg	p.o.	8-14
Venetoclax	100 mg	p.o.	15-21
Venetoclax	200 mg	p.o.	22-28
Цикъл 4-7			
Aclabrutininb	2 x100 mg	p.o.	1-28
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	1
Цикъл 7-14			
Aclabrutininb	2 x100 mg	p.o.	1-28
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28

Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia | NEJM

“Venetoclax + Obinutuzumab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Venetoclax	20 mg	p.o.	22
Obinutuzumab	100 mg	i.v.	1
Obinutuzumab	900 mg	i.v.	2
Obinutuzumab	1 000 mg	i.v.	8, 15
Цикъл 2			
Venetoclax	50 mg	p.o.	1-7
Venetoclax	100 mg	p.o.	8-14
Venetoclax	200 mg	p.o.	15-21
Venetoclax	400 mg	p.o.	22-28
Obinutuzumab	1 000 mg	i.v.	1

Цикъл 3-6			
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28
Obinutuzumab	1 000 mg	i.v.	1
Цикъл 7-12			
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28

Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial – PubMed (nih.gov)

“Монотерапия с Acalabrutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Acalabrutinib	2 x 100 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия или неприемлива токсичност

Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial – PubMed (nih.gov)

“Монотерапия с Zanubrutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Zanubrutinib	2 x 160 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия или неприемлива токсичност

Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial – The Lancet Oncology

“Acalabrutinib + Obinutuzumab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Acalabrutinib	2 x 100 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия или неприемлива токсичност
Цикъл 2			
Obinutuzumab	100 mg	i.v.	1
Obinutuzumab	900 mg	i.v.	2
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	8, 15

Цикъл 3-7			
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	1

Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia – PubMed (nih.gov)

“Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Fludarabine	25 mg/m^2	i.v.	1-3
Cyclophosphamide	250 mg/m^2	i.v.	1-3
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Цикъл 2-6			
Fludarabine	25 mg/m^2	i.v.	1-3
Cyclophosphamide	250 mg/m^2	i.v.	1-3
Rituximab	500 mg/m^2	i.v.	1

Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial – PubMed (nih.gov)

“Bendamustine + Rituximab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	0
Bendamustine	90 mg/m^2	i.v.	1-2
Цикъл 2-6			
Rituximab	500 mg/m^2	i.v.	1
Bendamustine	90 mg/m^2	i.v.	1-2

First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial – PubMed (nih.gov)

“Chlorambucil + Obinutuzumab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Chlorambucil	0.5 mg/kg	p.o.	1, 15
Obinutuzumab	100 mg	i.v.	1
Obinutuzumab	900 mg	i.v.	2
Obinutuzumab	1 000 mg	i.v.	8, 15
Цикъл 2-6			
Chlorambucil	0.5 mg/kg	p.o.	1, 15
Obinutuzumab	1 000 mg	i.v.	1

Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study | Leukemia (nature.com)

“Ibrutinib + Obinutuzumab*” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Obinutuzumab	100 mg	i.v.	1
Obinutuzumab	900 mg	i.v.	2
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	8,15
Цикъл 2-6			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	1

First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial – PMC (nih.gov)

“Ibrutinib + Rituximab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Цикъл 2			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Rituximab	50 mg/m^2	i.v.	1
Rituximab	325 mg/m^2	i.v.	2

Цикъл 3-7			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Цикъл 8 и последващ (до прогресия или неприемлива токсичност)			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28

Long term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CCL: updated results of the E1912 trial.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427411/

“Ibrutinib + Venetoclax” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-3			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Цикъл 4			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Venetoclax	20 mg	p.o.	1-7
Venetoclax	50 mg	p.o.	8-14
Venetoclax	100 mg	p.o.	15-21
Venetoclax	200 mg	p.o.	22-28
Цикъл 5-15			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28

Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

2. **При пациенти с del(17P)/TP53 мутация**

“Монотерапия с Ibrutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ibrutinib	420 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия или неприемлива токсичност

Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia | Blood Advances | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Venetoclax + Obinutuzumab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Venetoclax	20 mg	p.o.	22
Obinutuzumab	100 mg	i.v.	1
Obinutuzumab	900 mg	i.v.	2
Obinutuzumab	1 000 mg	i.v.	8, 15
Цикъл 2			
Venetoclax	50 mg	p.o.	1-7
Venetoclax	100 mg	p.o.	8-14
Venetoclax	200 mg	p.o.	15-21
Venetoclax	400 mg	p.o.	22-28
Obinutuzumab	1 000 mg	i.v.	1
Цикъл 3-6			
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28
Obinutuzumab	1 000 mg	i.v.	1
Цикъл 7-12			
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28

Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial – PubMed (nih.gov)

“Монотерапия с Acalabrutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Acalabrutinib	2 x 100 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия или неприемлива токсичност

Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial – PubMed (nih.gov)

“Aclabrutinb + Venetoclax” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-14			
Acalabrutinib	2 x100 mg	p.o.	1-28
Цикъл 3			
Acalabrutininb	2 x 100 mg	p.o.	1-28
Venetoclax	20 mg	p.o.	1-7
Venetoclax	50 mg	p.o.	8-14
Venetoclax	100 mg	p.o.	15-21
Venetoclax	200 mg	p.o.	22-28
Цикъл 4-14			
Aclabrutininb	2 x100 mg	p.o.	1-28
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28

Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia | NEJM

“Aclabrutinb + Venetoclax + Obinutuzumab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-14			
Acalabrutinib	2 x100 mg	p.o.	1-28
Цикъл 2			
Acalabrutinib	2 x100 mg	p.o.	1-28
Obinutuzumab	100 mg	i.v.	1
Obinutuzumab	900 mg	i.v.	2
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	8, 15
Цикъл 3			
Acalabrutininb	2 x 100 mg	p.o.	1-28
Obimutuzumab	1000 mg	i.v.	1
Venetoclax	20 mg	p.o.	1-7
Venetoclax	50 mg	p.o.	8-14
Venetoclax	100 mg	p.o.	15-21
Venetoclax	200 mg	p.o.	22-28

Цикъл 4-7			
Aclabrutininb	2 x100 mg	p.o.	1-28
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	1
Цикъл 7-14			
Aclabrutininb	2 x100 mg	p.o.	1-28
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28

Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia | NEJM

“Монотерапия с Zanubrutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Zanubrutinib	2 x 160 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия или неприемлива токсичност

Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial – The Lancet Oncology

“Acalabrutinib + Obinutuzumab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Acalabrutinib	2 x 100 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия или неприемлива токсичност
Цикъл 2			
Obinutuzumab	100 mg	i.v.	1
Obinutuzumab	900 mg	i.v.	2
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	8, 15
Цикъл 3-7			
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	1

Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus

obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia – PubMed (nih.gov)

“Високодозов Methylprednisolone + Rituximab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Methylprednisolone	1 g/m^2	i.v.	1-3
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22

Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia – PubMed (nih.gov)

“Ibrutinib + Rituximab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Цикъл 2			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Rituximab	50 mg/m^2	i.v.	1
Rituximab	325 mg/m^2	i.v.	2
Цикъл 3-7			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Цикъл 8 и последващ (до прогресия или неприемлива токсичност)			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28

Long-Term Results of Alliance A041202 Show Continued Advantage of Ibrutinib-Based Regimens Compared with Bendamustine Plus Rituximab (BR). https://doi.org/10.1182/blood-2021-153146
Long term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CCL: updated results of the E1912 trial. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427411/

“Ibrutinib + Venetoclax” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-3			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Цикъл 4			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Venetoclax	20 mg	p.o.	1-7
Venetoclax	50 mg	p.o.	8-14
Venetoclax	100 mg	p.o.	15-21
Venetoclax	200 mg	p.o.	22-28
Цикъл 5-15			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28

Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

Б. Втора и последваща линия на лечение

1. **При пациенти без del(17P)/TP53 мутация**

“Монотерапия с Ibrutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ibrutinib	420 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия или неприемлива токсичност

Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia | Blood Advances | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Venetoclax + Rituximab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 0			
Venetoclax	20 mg	p.o.	1-7
Venetoclax	50 mg	p.o.	8-14
Venetoclax	100 mg	p.o.	15-21
Venetoclax	200 mg	p.o.	22-28
Venetoclax	400 mg	p.o.	29-35
Цикъл 1			
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Цикъл 2-6			
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28
Rituximab	500 mg/m^2	i.v.	1
Цикъл 7-24			
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28

Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study – PMC (nih.gov)

“Монотерапия с Venetoclax”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Venetoclax	20 mg	p.o.	1-7
Venetoclax	50 mg	p.o.	8-14
Venetoclax	100 mg	p.o.	15-21
Venetoclax	200 mg	p.o.	22-28
Venetoclax	400 mg	p.o.	29 – до прогресия или неприемлива токсичност

Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study – PubMed (nih.gov)

“Монотерапия с Acalabrutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Acalabrutinib	2 x 100 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия или неприемлива токсичност

Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial – PubMed (nih.gov)

“Монотерапия с Zanubrutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Zanubrutinib	2 x 160 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия или неприемлива токсичност

Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with the BTK inhibitor zanubrutinib: phase 2, single-arm, multicenter study | Journal of Hematology & Oncology | Full Text (biomedcentral.com)

“Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Fludarabine	25 mg/m^2	i.v.	1-3
Cyclophosphamide	250 mg/m^2	i.v.	1-3
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Цикъл 2-6			
Fludarabine	25 mg/m^2	i.v.	1-3
Cyclophosphamide	250 mg/m^2	i.v.	1-3
Rituximab	500 mg/m^2	i.v.	1

Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial – PubMed (nih.gov)

“Idelalisib* + Rituximab”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Idelalisib*	2 x 150 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия или неприемлива токсичност
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Rituximab	500 mg/m^2	i.v.	15, 29, 43, 57, 85, 113, 141

Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Ibrutinib + Rituximab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Цикъл 2			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Rituximab	50 mg/m^2	i.v.	1
Rituximab	325 mg/m^2	i.v.	2
Цикъл 3-7			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Цикъл 8 и последващ (до прогресия или неприемлива токсичност			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28

Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trialhttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427411/

2. **При пациенти с del(17P)/TP53 мутация**

“Монотерапия с Ibrutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ibrutinib	420 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия или неприемлива токсичност

Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia | Blood Advances | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Venetoclax + Rituximab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 0			
Venetoclax	20 mg	p.o.	1-7
Venetoclax	50 mg	p.o.	8-14
Venetoclax	100 mg	p.o.	15-21
Venetoclax	200 mg	p.o.	22-28
Venetoclax	400 mg	p.o.	29-35
Цикъл 1			
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Цикъл 2-6			
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28
Rituximab	500 mg/m^2	i.v.	1
Цикъл 7-24			
Venetoclax	400 mg	p.o.	1-28

Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study – PMC (nih.gov)

“Монотерапия с Venetoclax”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Venetoclax	20 mg	p.o.	1-7
Venetoclax	50 mg	p.o.	8-14
Venetoclax	100 mg	p.o.	15-21
Venetoclax	200 mg	p.o.	22-28
Venetoclax	400 mg	p.o.	29 – до прогресия или неприемлива токсичност

Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study – PubMed (nih.gov)

“Монотерапия с Acalabrutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Acalabrutinib	2 x 100 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия или неприемлива токсичност

Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial – PubMed (nih.gov)

“Монотерапия с Zanubrutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Zanubrutinib	2 x 160 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия или неприемлива токсичност

Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with the BTK inhibitor zanubrutinib: phase 2, single-arm, multicenter study | Journal of Hematology & Oncology | Full Text (biomedcentral.com)

“Idelalisib* + Rituximab”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Idelalisib*	2 x 150 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия или неприемлива токсичност
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Rituximab	500 mg/m^2	i.v.	15, 29, 43, 57, 85, 113, 141

Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Високодозов Methylprednisolone + Rituximab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Methylprednisolone	1 g/m^2	i.v.	1-3
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22

Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia – PubMed (nih.gov)

“Ibrutinib + Bendamustine + Rituximab”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	2-28
Bendamustine	70 mg/m^2	i.v.	2-3
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Цикъл 2-6			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28
Bendamustine	70 mg/m^2	i.v.	1-2
Rituximab	500 mg/m^2	i.v.	1
Цикъл 7 и последващ (до прогресия или неприемлива токсичност)			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	1-28

Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30315239/

А. Първа линия на лечение

1. При пациенти без наличие на тежки придружаващи заболявания

“Polatuzumabvedotin+ R-CHP” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Polatuzumabvedotin	1.8 mg/kg	i.v.	1
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5
Цикъл 7-8			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma | NEJM

“Rituximab + CHO*P” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	40 mg/m^2	i.v.	1-5

Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d‘Etudes des Lymphomes de l‘Adulte – PMC (nih.gov)

“Rituximab + DA-EPO*CH” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	10 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Etoposide	50 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Vincristine*	0.4 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	5
Methylprednisolone	2 x 60 mg/m^2	i.v.	1-5
Filgrastim	5 μg/kg/ден	s.c.	6 – до ANC>5000/μL

A Prospective Multicenter Phase 2 Study of Dose-Adjusted-EPOCH-R in Untreated MYC-Rearranged Aggressive B-cell Lymphoma – PMC (nih.gov)

“Rituximab + ACVB*P” (през 14 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Cyclophosphamide	1 200 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	75 mg/m^2	i.v.	1
Vindesine	2 mg/m^2	i.v.	1, 5
Bleomycin*	10 mg	i.v.	1, 5
Prednisone	60 mg/m^2	i.v.	1-5
Filgrastim	5 μg/kg	i.v.	6-13

Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial – ScienceDirect

2. **При пациенти с левокамерна дисфункция**

“Rituximab + DA-EPO*CH” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	10 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Etoposide	50 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Vincristine*	0.4 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	5
Methylprednisolone	2 x 60 mg/m^2	i.v.	1-5

Filgrastim	5 μg/kg/ден	s.c.	6 – до ANC>5000/μL

A Prospective Multicenter Phase 2 Study of Dose-Adjusted-EPOCH-R in Untreated MYC-Rearranged Aggressive B-cell Lymphoma – PMC (nih.gov)

“Rituximab + CEO*P” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Etoposide	50 mg/m^2 100 mg/m^2	i.v. i.v.	1 2-3
Prednisone	100 mg/m^2	i.v.	1-5

Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines – PMC (nih.gov)

“Rituximab + GCV*P” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Gemcitabine	750 mg/m^2	i.v.	1, 8
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	i.v.	1-5
Цикъл 2			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Gemcitabine	875 mg/m^2	i.v.	1, 8
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	i.v.	1-5
Цикъл 3-6			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Gemcitabine	1 000 mg/m^2	i.v.	1, 8
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1

Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	i.v.	1-5

De Novo Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma With Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Gemcitabine, and Prednisolone in Patients With Cardiac Comorbidity: A United Kingdom National Cancer Research Institute Trial | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

3. **При пациенти на възраст >80 години**

“Rituximab + mini CHO*P” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Cyclophosphamide	400 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	25 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	40 mg/m^2	p.o.	1-5

Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial – ScienceDirect

“Rituximab + GCV*P” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Gemcitabine	750 mg/m^2	i.v.	1, 8
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	i.v.	1-5
Цикъл 2			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Gemcitabine	875 mg/m^2	i.v.	1, 8
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	i.v.	1-5

Цикъл 3-6			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Gemcitabine	1 000 mg/m^2	i.v.	1, 8
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	i.v.	1-5

De Novo Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma With Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Gemcitabine, and Prednisolone in Patients With Cardiac Comorbidity: A United Kingdom National Cancer Research Institute Trial | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

4. **При пациенти с наличие на противопоказания за прилагане на Rituximab**

“CHO*P” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Methylprednisolon	40 mg/m^2	i.v.	1-5

Chemotherapy Alone Compared with Chemotherapy plus Radiotherapy for Localized Intermediate- and High-Grade Non-Hodgkin‘s Lymphoma | NEJM

“CHO*EP” (през 14 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Etoposide	100 mg/m^2	i.v.	1-3
Prednisone	100 mg/m^2	i.v.	1-5

Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1) – ScienceDirect

“DA-EPO*CH” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Doxorubicin	10 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Etoposide	50 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Vincristine*	0.4 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	5
Methylprednisolone	2 x 60 mg/m^2	i.v.	1-5
Filgrastim	5 µg/kg/ден	s.c.	6 – до ANC>5000/µL

A Prospective Multicenter Phase 2 Study of Dose-Adjusted-EPOCH-R in Untreated MYC-Rearranged Aggressive B-cell Lymphoma – PMC (nih.gov)

Б. Втора и последващи линии на лечение

1. **При пациенти, подходящи за провеждане на автоложна ТХСК**

“DHAP ± Rituximab” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4
Cisplatin	100 mg/m^2	i.v. (24 h)	1
Cytarabine	2 x 2 g/m^2	i.v.	2
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

Quick Reference Guide - MRSA Topical Eradication (england.nhs.uk)

“ICE ± Rituximab” (през 14 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ifosfamid	5 g/m^2	i.v.	2
MESNA	5 g/m^2	i.v.	2
Etoposide	100 mg/m^2	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	i.v.	7-14
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“GDP ± Rituximab” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gemcitabine	1 000 mg/m^2	i.v.	1, 8
Cisplatin	75 mg/m^2	i.v.	1
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1-4
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12 | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“ESHAP ± Rituximab” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Etoposide	40 mg/m^2	i.v.	1-4
Methylprednisolone	500 mg	i.v.	1-5
Cisplastin	25 mg/m^2	i.v.	1-4
Cytarabine	2 g/m^2	i.v.	5
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study | Haematologica

“MINE ± Rituximab” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ifosfamide	1 330 mg/m^2	i.v.	1-3
MESNA	1 330 mg + 500 mg на 4-ти час	i.v.	1-3
Etoposide	65 mg	i.v.	1-3
Mitoxantrone	8 mg/m^2	i.v.	1
Rituximab	400 mg/m^2	i.v.	1

Mitoxantrone/Ifosfamide/Etoposide Salvage Regimen with Rituximab for In Vivo Purging in Patients with Relapsed Lymphoma – ScienceDirect

“GemOx ± Rituximab” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gemcitabine	1 000 mg/m^2	i.v.	1, 14
Oxaliplatin	100 mg/m^2	i.v.	1, 14
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial | Haematologica

“VIHA ± Rituximab” (през 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	i.v.	1, 2, 3
MESNA	2 600 mg/m^2	i.v.	1, 2, 3
Cytarabine	2 x 1 500 mg/m^2	i.v.	1, 2
Filgrastim	5 µg/kg	i.v.	7-12
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

Therapeutic and Mobilizing Activity of a Vinorelbine, Ifosfamide and Cytarabine Regimen (VIHA) as Salvage Regimen In Resistant/Relapse Non Hodgkin Lymphoma (NHL) - ScienceDirect

2. **При пациенти, неподходящи за провеждане на автоложна ТХСК**

“GemOx ± Rituximab” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gemcitabine	1 000 mg/m^2	i.v.	1, 14
Oxaliplatin	100 mg/m^2	i.v.	1, 14
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial | Haematologica

“CEO*P ± Rituximab” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Etoposide	50 mg/m^2 100 mg/m^2	i.v. i.v.	1 2-3
Prednisone	100 mg/m^2	i.v.	1-5
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines – PMC (nih.gov)

“DA-EPO*CH ± Rituximab” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Doxorubicin	10 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Etoposide	50 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Vincristine*	0.4 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	5
Methylprednisolone	2 x 60 mg/m^2	i.v.	1-5
Filgrastim	5 μg/kg/ден	s.c.	6 – до ANC>5000/μL
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

A Prospective Multicenter Phase 2 Study of Dose-Adjusted-EPOCH-R in Untreated MYC-Rearranged Aggressive B-cell Lymphoma – PMC (nih.gov)

“GDP ± Rituximab” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gemcitabine	1 000 mg/m^2	i.v.	1, 8
Cisplatin	75 mg/m^2	i.v.	1
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1-4
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12 | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Pixantrone монотерапия” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Pixantrone	50 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15

Pixantrone in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: A real-life, retrospective, multicenter trial on behalf of the “RTL” (Regional Tuscan Lymphoma network) – Cencini – 2022 – European Journal of Haematology – Wiley Online Library

“Polatuzumab vedotin + Bendamustin + Rituximab” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Polatuzumab vedotin	1.8 mg/kg max 240 mg/цикъл	i.v.	1
Bendamustin	90 mg/m^2	i.v.	1-2
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Tafasitamab + Lenalidomid” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Tafasitamab	12 mg/kg	i.v.	1, 4, 8, 15, 22
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1-21
Цикъл 2-3			
Tafasitamab	12 mg/kg	i.v.	1, 8, 15, 22
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1-21
Цикъл 4-12			
Tafasitamab	12 mg/kg	i.v.	1, 15
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1-21

След стратификация монотерапия Tafasitamab до прогресия или неприемлива токсичност.

Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma | Haematologica

Епкоритамаб /INNTepkinly/ трябва да се прилага съгласно следната схема на прилагане на 28-дневни цикли.

Схема на прилагане – 0,16 mg е въвеждащата доза, 0,8 mg е междинната доза и 48 mg е пълната доза. Tepkinly трябва да се прилага до прогресия на заболяването или до настъпване на неприемлива токсичност.

Ежеседмично Цикъл 1

- ден 1, доза **епкоритамаб (mg)** – 0,16 mg (Първа дозова стъпка)
- ден 8, доза **епкоритамаб (mg)** – 0,8 mg (Втора дозова стъпка)
- ден 15, доза **епкоритамаб (mg)** – 48 mg (Първа пълна доза)
- ден 22, доза **епкоритамаб (mg)** – 48 mg

Ежеседмично Цикли 2 – 3

- ден 1, доза **епкоритамаб (mg)** – 48 mg
- ден 8, доза **епкоритамаб (mg)** – 48 mg
- ден 15, доза **епкоритамаб (mg)** – 48 mg
- ден 22, доза **епкоритамаб (mg)** – 48 mg

На всеки две седмици Цикли 4 – 9

- ден 1, доза **епкоритамаб (mg)** – 48 mg
- ден 15, доза **епкоритамаб (mg)** – 48 mg

На всеки четири седмици Цикли 10 +

- ден 1, доза **епкоритамаб (mg)** – 48 mg

Монотерапия с Glofitamab (през 21 дни)*

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1 (Предварително лечение и постепенно повишаване на дозата)			
Предварително лечение с Obinutuzumab	1 000 mg	i.v.	Ден 1
Glofitamab	2,5 mg за 4 часа**	i.v.	Ден 8
	10 mg за 4 часа**	i.v.	Ден 15
Цикъл 2			
Glofitamab	30 mg за 4 часа**	i.v.	Ден 1
Цикъл 3 до 12			
Glofitamab	30 mg за 2 часа***	i.v.	Ден 1
* След две или повече линии на системна терапия. ** При пациенти, които са получили CRS при предишната си доза Columvi, продължителността на инфузията може да бъде удължена до 8 часа. *** По преценка на лекуващия лекар, ако предишната инфузия е понесена добре. Ако пациентът е получил CRS при предишна доза, продължителността на инфузията трябва да се запази на 4 часа.			

Dickinson MJ et al. Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med.2022;387 (24);2220-2231
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1742.htm

Glofitamab в комбинация с Gemcitabin и Oxaliplatin (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1 (Предварително лечение и стъпаловидно повишаване на дозата)			
Предварително лечение с Obinutuzumab	1 000 mg	i.v.	Ден 1
Gemcitabin	1000 mg/m^2 [а]	i.v.	Ден 2
Oxaliplatin	100 mg/m^2 [а]	i.v.	
Glofitamab	2,5 mg за 4 часа[б]	i.v.	Ден 8
	10 mg за 4 часа[б]	i.v.	Ден 15

Цикъл 2			
Glofitamab	30 mg за 4 часа[б,в]	i.v.	Ден 1
Gemcitabin	1000 mg/m^2 [а,в]	i.v.	
Oxaliplatin	100 mg/m^2 [а,в]	i.v.	
Цикъл 3 до 8			
Glofitamab	30 mg за 2 часа[в,г]	i.v.	Ден 1
Gemcitabin	1000 mg/m^2 [а,в]	i.v.	
Oxaliplatin	100 mg/m^2 [а,в]	i.v.	
Цикъл 9 – 12			
Glofitamab	30 mg за 2 часа[г]	i.v.	Ден 1

[а] Цикли 1-8: Приложете Gemcitabin преди Oxaliplatin.
[б] При пациенти, получили CRS при предходната доза Columvi, времето на инфузията може да бъде удължено до 8 часа.
[в] Цикли 2-8: Приложете Columvi преди Gemcitabin и Oxaliplatin. Gemcitabin и Oxaliplatin могат да се прилаган в Ден 1 или 2.
[г] Продължителността на инфузията може да бъде намалена до 2 часа по преценка на лекуващия лекар, ако при предходната инфузия поносимостта е била добра. Ако пациентът е получил CRS при предходна доза, продължителността на инфузията трябва да се поддържа на 4 часа.

Abramson J, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. Lancet 2024; 404 (10466): 1940-1954.

Овладяване на синдрома на освобождаване на цитокини след лечение с Glofitamab чрез прилагане на Tocilizumab

ЛИМФОМ НА БЪРКИТ

А. Първа линия на лечение

1. **При пациенти с нискорисков индекс под 60-годишна възраст**

“CO*DOX*-M ± Rituximab” (модифициран)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v. (5-10 min)	1, 10
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Cyclophosphamide	800 mg/m^2	i.v. (30 min)	1-2
Cytarabine	50 mg	i.t.	1
MTX	12 mg	i.t.	1
MTX	3 000 mg/m^2	i.v. (4 h)	10
Calcium folinate	200 mg/m^2	i.v. (15 min)	11
Calcium folinate	15 mg/m^2	i.v. (15 min)	11 (през 6 часа до сер. ниво на MTX <0.05 μmol/L)
Filgrastim	5 μg/kg	s.c.	+13 до WBC >1 x 10^9/L

Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt‘s lymphoma: a retrospective analysis – ScienceDirect

“Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine± Rituximab”**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл А (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл В)			
Cyclophosphamide	2 x 300 mg/m^2	i.v. (3 h)	1-3
MESNA	600 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-3 (стартира се 1 час преди началото на Cyclophosphamide)
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4, 11-14
MTX	12 mg	i.t.	2
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	4, 11
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v. (24 h)	4
Cytarabine	100 mg	i.t.	7
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1, 11

Цикъл В (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл А)			
MTX	1000 mg/m^2	i.v. (24 h)	1
Calcium leucovorin	50 mg	p.o.	Стартира се 12 часа след края на MTX
Calcium leucovorin	15 mg	p.o.	През 6 часа – 8 дози до серумно ниво на MTX <0.1 μM
MTX	12 mg	i.t.	2
Cytarabine	2 x 3 000 mg/m^2	i.v. (3 h)	2-3
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	2, 8
Cytarabine	100 mg	i.t.	7

Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia – Thomas – 2006 – Cancer – Wiley Online Library

“DA-EPO*CH ± Rituximab” (през 21 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1, 5
Doxorubicin	10 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Etoposide	50 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Vincristine*	0.4 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	5
Prednisone	2 x 60 mg/m^2	p.o.	1-5
Filgrastim	5 μg/kg/ден	s.c.	6 – до ANC>5000/μL

Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org). Прилагат се три цикъла на лечение.

2. **При пациенти с високорисков индекс под 60-годишна възраст**

“Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine± Rituximab”**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл А (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл В)			
Cyclophosphamide	2 x 300 mg/m^2	i.v. (3 h)	1-3
MESNA	600 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-3 (стартира се 1 час преди началото на Cyclophosphamide)

Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4, 11-14
MTX	12 mg	i.t.	2
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	4, 11
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v. (24 h)	4
Cytarabine	100 mg	i.t.	7
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1, 11
Цикъл В (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл А)			
MTX	1000 mg/m^2	i.v. (24 h)	1
Calcium leucovorin	50 mg	p.o.	Стартира се 12 часа след края на MTX
Calcium leucovorin	15 mg	p.o.	През 6 часа – 8 дози до серумно ниво на MTX <0.1 μM
MTX	12 mg	i.t.	2
Cytarabine	2 x 3 000 mg/m^2	i.v. (3 h)	2-3
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	2, 8
Cytarabine	100 mg	i.t.	7

Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia – Thomas – 2006 – Cancer – Wiley Online Library

"CO*DOX*-M ± Rituximab**" (модифициран)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v. (5-10 min)	1, 10
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Cyclophosphamide	800 mg/m^2	i.v. (30 min)	1-2
Cytarabine	50 mg	i.t.	1
MTX	12 mg	i.t.	1
MTX	3 000 mg/m^2	i.v. (4 h)	10
Calcium folinate	200 mg/m^2	i.v. (15 min)	11
Calcium folinate	15 mg/m^2	i.v. (15 min)	11 (през 6 часа до сер. ниво на MTX <0.05 μmol/L)
Filgrastim	5 μg/kg	s.c.	+13 до WBC >1 x 10^9/L

Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis – ScienceDirect

“IVAC ± Rituximab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ifosfamide	1 500 mg/m^2	i.v. (3 h)	1-5
MESNA	3 x 500 mg/m^2	i.v. (15 min)	1-5 (преди Ifosfamide, след това 4 и 8 часа след началото на Ifosfamide)
Etoposide	60 mg/m^2	i.v. (1 h)	1-5
Cytarabine	2 x 2 000 mg/m^2	i.v.	1, 2
MTX	12 mg	i.t.	5
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	+7 до WBC >1 x 10^9/L
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt‘s lymphoma: a retrospective analysis – ScienceDirect

“DA-EPO*CH ± Rituximab”** (през 21 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	10 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Etoposide	50 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Vincristine*	0.4 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	5
Prednisone	2 x 60 mg/m^2	p.o.	1-5
Filgrastim	5 µg/kg/ден	s.c.	6 – до ANC>5000/µL

Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org). Прилагат се шест цикъла на лечение.

3. **При пациенти над 60-годишна възраст**

“DA-EPO*CH ± Rituximab” (висок риск) (през 21 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	10 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Etoposide	50 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Vincristine*	0.4 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	5
Prednisone	2 x 60 mg/m^2	p.o.	1-5
Filgrastim	5 μg/kg/ден	s.c.	6 – до ANC>5000/ μL

Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org). Прилагат се шест цикъла на лечение.

Б. Втора линия на лечение

“DA-EPO*CH ± Rituximab” (висок риск) (през 21 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	10 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Etoposide	50 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Vincristine*	0.4 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	5
Prednisone	2 x 60 mg/m^2	p.o.	1-5
Filgrastim	5 μg/kg/ден	s.c.	6 – до ANC>5000/ μL

Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org). Прилагат се шест цикъла на лечение.

“IVAC ± Rituximab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ifosfamide	1 500 mg/m^2	i.v. (3 h)	1-5
MESNA	3 x 500 mg/m^2	i.v. (15 min)	1-5 (преди Ifosfamide, след това 4 и 8 часа след началото на Ifosfamide)
Etoposide	60 mg/m^2	i.v. (1 h)	1-5
Cytarabine	2 x 2 000 mg/m^2	i.v.	1, 2
MTX	12 mg	i.t.	5
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	+7 до WBC >1 x 10^9/L
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt‘s lymphoma: a retrospective analysis – ScienceDirect

ПЪРВИЧЕН ЛИМФОМ НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

А. Първа линия на лечение

1. **При пациенти под 65-годишна възраст без значими придружаващи заболявания**

➢ ***Индукционно лечение*:**

“HD-MTX + HD Ara C + Rituximab + Thiotepa*” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	0, 5
MTX	3.5 g/m^2	i.v.	1
Cytarabine	2 x 2 g/m^2	i.v.	2-3
Thiotepa*	30 mg/m^2	i.v.	4

High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant compared with conventional chemotherapy for consolidation in newly diagnosed primary CNS lymphoma – a randomized phase III trial (MATRix) | BMC Cancer | Full Text (biomedcentral.com)

“HD-MTX + HD Ara C + Rituximab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
MTX	3.5 g/m^2	i.v.	2
Cytarabine	4.4 g/m^2	i.v.	2-3

Treatment with methotrexate, rituximab, and cytosine arabinoside followed by autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma: A single-center experience – PubMed (nih.gov)

- ***Консолидационно лечение*:**

“DeVIC (Dexamethasone + Etoposide + Ifosfamide + Carboplatin)” – 2 курса през 28 дни

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Dexamethasone	2 x 20 mg	i.v.	1-3
Etoposid	100 mg/m^2	i.v.	1-3
Ifosfamide	1 500 mg/m^2	i.v.	1-3
Carboplatina	300 mg/m^2	i.v.	1

Comparing the Efficacy of DeVIC Therapy and High-dose Methotrexate Monotherapy with Whole-brain Radiation Therapy for Newly-diagnosed Primary Central Nervous System Lymphoma: A Single Institution Study | Anticancer Research (iiarjournals.org)

2. **При пациенти със значими придружаващи заболявания**

- ***Индукционно лечение*:**

“HD-MTX”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
MTX	3.5 g/m^2	i.v.	1, 15, 29, 53, 67

Comparing the Efficacy of DeVIC Therapy and High-dose Methotrexate Monotherapy with Whole-brain Radiation Therapy for Newly-diagnosed Primary Central Nervous System Lymphoma: A Single Institution Study (iiarjournals.org)

➢ ***Консолидационно лечение*:**

Облъчване на целия мозък в доза 40 Gy в продължение на 4 седмици. Comparing the Efficacy of DeVIC Therapy and High-dose Methotrexate Monotherapy with Whole-brain Radiation Therapy for Newly-diagnosed Primary Central Nervous System Lymphoma: A Single Institution Study (iiarjournals.org)

МАНТЕЛНОКЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ

А. Първа линия на лечение

1. **При пациенти под 65-годишна възраст без значими придружаващи заболявания**

➢ ***Индукционно лечение:***

“Nordic Protocol (Maxi-CHO*P и високо-дозов Cytarabine)”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1: Maxi-CHO*P-21			
Cyclophosphamide	1 200 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	75 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	2 mg/m^2	i.v.	1
Prednisolone	100 mg/m^2	p.o.	1-5
Цикъл 2 и 4: R-High Dose Cytarabine			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Cytarabine	2 x 3 000 mg/m^2	i.v.	1-2 (при пациенти ≤60 г.)
Cytarabine	2 x 2 000 mg/m^2	i.v.	1-2 (при пациенти >60 г.)
Цикъл 3 и 5: R- Maxi- CHO*P -21			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Cyclophosphamide	1 200 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	75 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	2 mg/m^2	i.v.	1
Prednisolone	100 mg/m^2	p.o.	1-5
Мобилизация на стволови клетки			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1, 9

Cytarabine	2 x 3 000 mg/m^2	i.v.	1-2 (при пациенти ≤60 г.)
Cytarabine	2 x 2 000 mg/m^2	i.v.	1-2 (при пациенти >60 г.)

Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo–purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“DHAP± Rituximab”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4
Cytarabine	2 x 2 000 mg/m^2	i.v.	2
Cisplatin	100 mg/m^2	i.v. (24 h)	1
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1

Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma | NEJM

“Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine± Rituximab”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл А (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл В)			
Cyclophosphamide	2 x 300 mg/m^2	i.v. (3 h)	2-4
MESNA	600 mg/m^2	i.v. (24 h)	2-4 (стартира се 1 час преди началото на Cyclophosphamide)
Dexamethasone	40 mg	i.v.	2-5, 12-15
Vincristine*	1.4 mg/m^2 max 2 mg	i.v.	5, 11
Doxorubicin	16.6 mg/m^2/ден	i.v. (72 h)	5-7
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1
Цикъл В (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл А)			
MTX	200 mg/m^2	i.v. (2 h)	2
MTX	800 mg/m^2	i.v. (22 h)	2
Calcium leucovorin	50 mg	p.o.	Стартира се 12 часа след края на MTX

Calcium leucovorin	15 mg	p.o.	През 6 часа – 8 дози до серумно ниво на MTX <0.1 μM
Cytarabine	2 x 3 000 mg/m^2	i.v. (3 h)	3-4 (при пациенти ≤60 г.)
Cytarabine	2 x 1 000 mg/m^2	i.v. (3 h)	3-4 (при пациенти >60 г.)
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1

High Rate of Durable Remissions After Treatment of Newly Diagnosed Aggressive Mantle-Cell Lymphoma With Rituximab Plus Hyper-CVAD Alternating With Rituximab Plus High-Dose Methotrexate and Cytarabine | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“CHO*P ± Rituximab, алтернираща с “DHAP ± Rituximab”**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-2 (през 21 дни)			
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	40 mg/m^2	i.v.	1-5
Цикъл 3			
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	40 mg/m^2	i.v.	1-5
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1
Цикъл 4-6			
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4
Cytarabine	2 x 2 000 mg/m^2	i.v.	2
Cisplatin	100 mg/m^2	i.v. (24 h)	1
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1

CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d‘Etude des Lymphomes de l‘Adulte – ScienceDirect

2. **При пациенти със значими придружаващи заболявания**

“Rituximab + Bendamustine” (през 28 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1
Bendamustine	90 mg/m^2	i.v.	1-2

Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Acalabrutininb + Rituximab + Bendamustine” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Acalabrutinib	2 x 100 mg	p.o.	1-28
Цикъл 1-6			
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1
Bendamustine	90 mg/m^2	i.v.	1-2
Цикъл 8-30 през цикъл (пациенти с PR/CR)			
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1

Acalabrutinib plus Bendamustine and Rituximab in untreated mantle cell lymphoma: results from the phase 3, double-blind, placebo-controlled echo trial

“VR-CAP” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2	i.v.	1, 4, 8, 11
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Prednisone	100 mg/m^2	p.o.	1

Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients

with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study – ScienceDirect

“Rituximab + CHO*P” (през 21 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-8			
Rituximab**	375 mg/m^2 (max 750 mg)	i.v.	1
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5

Treatment of Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma | NEJM

“R-BAC” (през 28 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1
Bendamustine	70 mg/m^2	i.v.	2-3
Cytarabine	800 mg/m^2	i.v.	2-4

Combination of Rituximab, Bendamustine, and Cytarabine for Patients With Mantle-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Ineligible for Intensive Regimens or Autologous Transplantation | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Модифициран Hyper-CV*AD” (през 28 дни) и поддържащо лечение с Rituximab

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл А (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл В)			
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1
Cyclophosphamide	2 x 300 mg/m^2	i.v.	1-3
Doxorubicin	25 mg/m^2/ден	i.v. (24 h)	1-2
Vincristine	2 mg	i.v.	3
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1-4
Filgrastim	5 μg/kg/day	s.c.	5 – до ANC >4 000/mm^3

Цикъл B (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл A)			
MTX	200 mg/m^2	i.v. (2 h)	2
MTX	800 mg/m^2	i.v. (22 h)	2
Calcium leucovorin	50 mg	p.o.	Стартира се 12 часа след края на MTX
Calcium leucovorin	15 mg	p.o.	През 6 часа – 8 дози до серумно ниво на MTX <0.1 μM
Cytarabine	2 x 3 000 mg/m^2	i.v. (3 h)	3-4 (при пациенти ≤60 г.)
Cytarabine	2 x 1 000 mg/m^2	i.v. (3 h)	3-4 (при пациенти >60 г.)
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1

High Rate of Durable Remissions After Treatment of Newly Diagnosed Aggressive Mantle-Cell Lymphoma With Rituximab Plus Hyper-CVAD Alternating With Rituximab Plus High-Dose Methotrexate and Cytarabine | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

Поддържащо лечение при пациенти с постигната частична или пълна ремисия			
Цикъл 1			
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	Ежеседмично – 4 дози
Цикъл 2			
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	Веднъж на 6 месеца – 4 дози

Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: a pilot study from the Wisconsin Oncology Network – ScienceDirect

Б. Втора линия на лечение

“Монотерапия с Ibrutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ibrutinib	560 mg/ден	p.o.	до прогресия или неприемлива токсичност

Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Lenalidomide + Rituximab” (през 28 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Lenalidomide	25 mg	p.o.	1-21
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22
Цикъл 2-6			
Lenalidomide	25 mg	p.o.	1-21
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial – ScienceDirect

“ Rituximab + Bendamustine” (през 28 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1
Bendamustine	90 mg/m^2	i.v.	1-2

Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial – The Lancet Oncology

“Acalabrutininb + Rituximab + Bendamustine” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Acalabrutinib	2 x 100 mg	p.o.	1-28
Цикъл 1-6			
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1
Bendamustine	90 mg/m^2	i.v.	1-2
Цикъл 8-30 през цикъл (пациенти с PR/CR)			
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1

Acalabrutinib plus Bendamustine and Rituximab in untreated mantle cell lymphoma: results from the phase 3, double-blind, placebo-controlled echo trial

“Монотерапия с Acalabrutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Acalabrutinib	2 x 100 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия или неприемлива токсичност

Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial | THE LANCET

“Rituximab + Bortezomib**” (през 21 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-5: Индукционно лечение			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1, 8
Bortezomib	1.3 mg/m^2	i.v.	1, 4, 8, 11
Цикъл 6 и последващ: Поддържащо лечение на 6 месеца до 2 години			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22
Bortezomib	1.3 mg/m^2	i.v.	1, 8

Phase 2 trial of rituximab and bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell and follicular lymphoma – Baiocchi – 2011 – Cancer – Wiley Online Library

“R-BAC500” (през 28 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1
Bendamustine	70 mg/m^2	i.v.	1-2
Cytarabine	500 mg/m^2	i.v.	1-3

Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy – McCulloch – 2020 – British Journal of Haematology – Wiley Online Library

➢ ***Консолидационно лечение*:**

“Монотерапия с Rituximab” (през 8 седмици)
(в продължение на 3 години)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1

Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma | NEJM

“Монотерапия с Rituximab” (през 8 седмици)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1

Treatment of Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma | NEJM

ФОЛИКУЛАРЕН ЛИМФОМ

А. Първа линия на лечение

➢ ***Индукционно лечение***

1. **При пациенти в локализирани стадии (I и II) с малък туморен обем и болни в напреднала възраст**

“Монотерапия с Rituximab”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22

Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

2. **При пациенти с голям туморен обем или симптоматични пациенти**

“Rituximab + Bendamustine” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Bendamustine	90 mg/m^2	i.v.	1, 2
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Obinutuzumab + Bendamustine” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Bendamustine	90 mg/m^2	i.v.	1, 2
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	1, 8, 15
Dexamethasone	20 mg	i.v.	1, 8, 15
Цикъл 2-6			
Bendamustine	90 mg/m^2	i.v.	1, 2
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	1
Dexamethasone	20 mg	i.v.	1

Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma | NEJM

“Rituximab + CHO*P” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5

Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP)

significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Obinutuzumab + CHO*P ” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	1, 8, 15
Цикъл 2-6			
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	1
Цикъл 7-8			
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	1

Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma | NEJM

“Rituximab + CV*P” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Obinutuzumab + CV*P” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	1, 8, 15
Цикъл 2-8			
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	1

Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma | NEJM

“Rituximab + Lenalidomide*” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Lenalidomide	20 mg	p.o.	2-22

Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma | NEJM

➢ ***Поддържащо лечение***

“Rituximab” (през 8 седмици, в продължение на 2 години – 12 дози)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Obinutuzumab” (през 8 седмици, в продължение на 2 години – 12 дози)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	1

Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma | NEJM

Б. Втора линия на лечение

“Монотерапия с Rituximab”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22

Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Rituximab + Bendamustine” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Bendamustine	120 mg/m^2	i.v.	2-3
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

Bendamustine-120 plus rituximab therapy for relapsed or refractory follicular lymphoma: a multicenter phase II study – PubMed (nih.gov)

“Obinutuzumab + Bendamustine” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Bendamustine	90 mg/m^2	i.v.	1, 2
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	1, 8, 15
Цикъл 2-6			
Bendamustine	90 mg/m^2	i.v.	1, 2
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	1

Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial – The Lancet Oncology

“Rituximab + CHO*P” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5

Rituximab Maintenance Treatment of Relapsed/Resistant Follicular Non-Hodgkin‘s Lymphoma: Long-Term Outcome of the EORTC 20981 Phase III Randomized Intergroup Study | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Obinutuzumab + CHO*P ” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5
Obinutuzumab	1600 mg	i.v.	1, 8
Цикъл 2-6			
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5
Obinutuzumab	800 mg	i.v.	1

Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000) | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Rituximab + Lenalidomide*” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22
Lenalidomide	20 mg	p.o.	1-21
Цикъл 2-5			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Lenalidomide	20 mg	p.o.	1-21

AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

➢ ***Поддържащо лечение***

“Монотерапия с Rituximab”
(през 12 седмици, в продължение на 2 години – 8 дози)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

Rituximab Maintenance Treatment of Relapsed/Resistant Follicular Non-Hodgkin‘s Lymphoma: Long-Term Outcome of the EORTC 20981 Phase III Randomized Intergroup Study | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Монотерапия с Obinutuzumab”
(през 8 седмици, в продължение на 2 години – 12 дози)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Obinutuzumab	1000 mg	i.v.	1

Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial – PubMed (nih.gov)

В. Трета и последваща линия на лечение

“Монотерапия с Mosunetuzumab*” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Mosunetuzumab*	1 mg	i.v.	1
Mosunetuzumab*	2 mg	i.v.	8
Mosunetuzumab*	60 mg	i.v.	15
Цикъл 2			
Mosunetuzumab*	60 mg	i.v.	1
Цикъл 3-17			
Mosunetuzumab*	30 mg	i.v.	1

При постигнат пълен отговор се провеждат 8 цикъла, при постигнат частичен отговор или стабилно заболяване се провеждат 17 цикъла. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study – The Lancet Oncology

МАРГИНАЛНОЗОНОВ ЛИМФОМ

А. Първа линия на лечение

“Монотерапия с Rituximab”**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22

Rituximab extended schedule or retreatment trial for low tumour burden non-follicular indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402 – Williams – 2016 – British Journal of Haematology – Wiley Online Library

“Rituximab + Bendamustine” (през 28 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Bendamustine	90 mg/m^2	i.v.	1, 2
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1

Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Rituximab + CHO*P” (през 21 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5

Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial – The Lancet

“Rituximab + CV*P” (през 21 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1

Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

Б. Втора и последваща линия на лечение

“Obinutuzumab + Bendamustine” (през 28 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Bendamustine	90 mg/m^2	i.v.	1, 2
Obinutuzumab**	1000 mg	i.v.	1, 8, 15

Цикъл 2-6			
Bendamustine	90 mg/m^2	i.v.	1, 2
Obinutuzumab**	1000 mg	i.v.	1

Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Rituximab + Bendamustine” (през 28 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Bendamustine	90 mg/m^2	i.v.	2-3
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1

Rituximab plus bendamustine is active in pretreated patients with extragastric marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) | SpringerLink

“Монотерапия с Zanubrutinib*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Zanubrutinib*	2 x 160 mg/ден	p.o.	Ежедневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност

The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma | Clinical Cancer Research | American Association for Cancer Research (aacrjournals.org)

“Rituximab + CHO*P” (през 21 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5

Activity of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin/mitoxantrone, vincristine and prednisone in patients with relapsed MALT lymphoma – PubMed (nih.gov)

"Rituximab + Lenalidomide**" (през 28 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Lenalidomide**	20 mg/m^2	p.o.	1-21
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22
Цикъл 2-5			
Lenalidomide**	20 mg/m^2	p.o.	1-21
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1

AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

ТРИХОЛЕВКЕМИЯ

А. Първа линия на лечение

"Cladribine*"

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cladribine*	0.14 mg/kg	s.c.	1-5

Prospective long-term follow-up after first-line subcutaneous cladribine in hairy cell leukemia: a SAKK trial | Blood Advances | American Society of Hematology (ashpublications.org)

"Pentostatin*" (през 14 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Pentostatin*	4 mg/m^2	i.v.	1

Long-term follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatin – ScienceDirect

“Cladribine* + Rituximab”**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cladribine*	0.15 mg/kg	s.c.	1-5
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

Randomized Phase II Study of First-Line Cladribine With Concurrent or Delayed Rituximab in Patients With Hairy Cell Leukemia | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

Б. Втора и последваща линия на лечение

“Cladribine* + Rituximab”**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cladribine*	5.6 mg/m^2	s.c.	1-5
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	31, 38, 45, 52, 59, 66, 73, 80

Long-term durable remission by cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukaemia: update of a phase II trial – PMC (nih.gov)

ЛИМФОПЛАЗМОЦИТЕН ЛИМФОМ

А. Първа линия на лечение

“Ibrutinib + Rituximab”**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Седмица 1-4			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	Дневно до прогресия или неприемлива токсичност
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22
Седмица 5-16			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	Дневно до прогресия или неприемлива токсичност
Седмица 17-20			
Ibrutinib	420 mg	p.o.	Дневно до прогресия или неприемлива токсичност
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22

Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström’s Macroglobulinemia | NEJM

“Монотерапия с Ibrutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ibrutinib	420 mg	p.o.	Дневно до прогресия или неприемлива токсичност

Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in treatment-naive patients with Waldenstrom macroglobulinemia | Leukemia (nature.com)

“Монотерапия с Zanubrutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Zanubrutinib	2 x 160 mg	p.o.	Дневно до прогресия или неприемлива токсичност

A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Rituximab + Bendamustine” (през 28 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Bendamustine	90 mg/m^2	i.v.	1, 2
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1

Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial – PubMed (nih.gov)

“Bortezomib + Dexamethasone + Rituximab**” (през 28 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-4			
Bortezomib**	1.3 mg/m^2	i.v.	1, 4, 8, 11
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1, 4, 8, 11
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	11

Primary Therapy of Waldenström Macroglobulinemia With Bortezomib, Dexamethasone, and Rituximab: WMCTG Clinical Trial 05-180 | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Rituximab + Cyclophosphamide+ Dexamethasone” (през 28 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Cyclophosphamide	100 mg/m^2	p.o.	1-5
Dexamethasone	20 mg	i.v.	1
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1

Primary Treatment of Waldenström Macroglobulinemia With Dexamethasone, Rituximab, and Cyclophosphamide | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

Б. Втора и последваща линия на лечение

“Монотерапия с Ibrutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ibrutinib	420 mg	p.o.	Дневно до прогресия или неприемлива токсичност

Ibrutinib in Previously Treated Waldenström’s Macroglobulinemia | NEJM

“Монотерапия с Zanubrutinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Zanubrutinib	2 x 160 mg	p.o.	Дневно до прогресия или неприемлива токсичност

A Phase II Trial of the Bruton Tyrosine-Kinase Inhibitor Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed/Refractory Waldenström Macroglobulinemia | Clinical Cancer Research | American Association for Cancer Research (aacrjournals.org)

“Rituximab + Bendamustine” (през 28 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Bendamustine	90 mg/m^2	i.v.	1, 2
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1

Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia – PubMed (nih.gov)

“Bortezomib + Rituximab**” (през 28 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1, 4			
Bortezomib**	1.6 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22
Цикъл 2-3, 5-6			
Bortezomib**	1.6 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15

Phase II Trial of Weekly Bortezomib in Combination With Rituximab in Relapsed or Relapsed and Refractory Waldenström Macroglobulinemia | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Rituximab + CHOP” (през 21 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-4 (8)			
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1

The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG) – PubMed (nih.gov)

ЧЕСТИ Т-КЛЕТЪЧНИ ЛИМФОМИ (ПЕРИФЕРЕН Т-КЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ)

А. Първа линия на лечение

“Brentuximab vedotin + Cyclophosphamide + Doxorubicin + Prednisone” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6 (8)			
Brentuximab vedotin	1.8 mg/kg	i.v.	1
Cyclophoshamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5

Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial – The Lancet

“CHO*P” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5

Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“CHO*EP” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1

Etoposide	100 mg/m^2	i.v.	1-3
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5

Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“DA-EPO*CH ” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Doxorubicin	10 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Etoposide	50 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Vincristine*	0.4 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	5
Prednisone	60 mg/m^2	p.o.	1-5
Filgrastim	5 μg/kg/ден	s.c.	6 – до ANC>5000/μL

Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: a multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707 | Haematologica

Б. Втора линия на лечение

“DHAP”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4
Cytarabine	2 x 2 000 mg/m^2	i.v.	2
Cisplatin	100 mg/m^2	i.v. (24 h)	1

Effective Salvage Therapy for Lymphoma With Cisplatin in Combination With High-Dose Ara-C and Dexamethasone (DHAP) - ScienceDirect

“ESHAP” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Etoposide	40 mg/m^2	i.v.	1-4
Methylprednisolone	500 mg	i.v.	1-5
Cisplastin	25 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-4
Cytarabine	2 g/m^2	i.v.	5

ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“GDP” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gemcitabine	1000 mg/m^2	i.v.	1, 8
Cisplatin	70 mg/m^2	i.v.	1
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1-4

Salvage chemotherapy of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphomas: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial – PubMed (nih.gov)

“GemOx” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gemcitabine	1 000 mg/m^2	i.v.	1, 14
Oxaliplatin	100 mg/m^2	i.v.	1, 14

Sci-Hub | GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. European Journal of Haematology, 80(2), 127–132 | 10.1111/j.1600-0609.2007.00996.x

“Монотерапия с Brentuximab vedotin” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-16			
Brentuximab vedotin	1.8 mg/kg	i.v.	1

Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Монотерапия с Bendamustine” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Bendamustine	120 mg/m^2	i.v.	1-2

Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial – PubMed (nih.gov)

РЕДКИ T/NK-КЛЕТЪЧНИ ЛИМФОМИ (ЕКСТРАНОДАЛЕН T/NK-ЛИМФОМ)

А. Първа линия на лечение

“Модифициран SMIL*E” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-2 (4)			
Methotrexate	2000 mg/m^2	i.v.	1
Ifosfamide	1500 mg/m^2	i.v.	2-4
Etoposide	100 mg/m^2	i.v.	2-4
L-asparaginase*	1500 U/m^2	i.v.	7
Dexamethasone	40 mg	i.v.	2-4
Ca Folinat	4 x 25 mg	i.v.	2-4
Mesna	300 mg/m^2	i.v.	2-4

Modified SMILE (mSMILE) and Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) for extranodal NK-T lymphoma nasal type in a single center population. – PMC (nih.gov)

“P-GEMOX” (през 14 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-4 (8)			
Gemcitabine	1250 mg/m^2	i.v.	1
Oxaliplatin	85 mg/m^2	i.v.	1
Pegaspergase	2500 U/m^2	i.v.	1

Analysis of the efficacy and safety of a combined gemcitabine, oxaliplatin and pegaspargase regimen for NK/T-cell lymphoma | Oncotarget

“Aspa*MetDex” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1–3 (6)			
Methotrexate	3000 mg/m^2	i.v.	1
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1-4
L-asparaginase*	6000 U/m^2	i.v.	2, 4, 6, 8
Ca Folinat	4 x 15 mg	i.v.	2-4

Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

Б. Втора линия на лечение

“Монотерапия с Brentuximab vedotin” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Brentuximab vedotin	1.8 mg/kg	i.v.	1 (до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност)

Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“DHAP”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4
Cytarabine	2 x 2000 mg/m^2	i.v.	2
Cisplatin	100 mg/m^2	i.v. (24 h)	1

Effective Salvage Therapy for Lymphoma With Cisplatin in Combination With High-Dose Ara-C and Dexamethasone (DHAP) – ScienceDirect

“ESHAP” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Etoposide	40 mg/m^2	i.v.	1-4
Methylprednisolone	500 mg	i.v.	1-5
Cisplastin	25 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-4
Cytarabine	2 g/m^2	i.v.	5

ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“GDP” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gemcitabine	1000 mg/m^2	i.v.	1, 8
Cisplatin	70 mg/m^2	i.v.	1
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1-4

Salvage chemotherapy of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphomas: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial – PubMed (nih.gov)

“GemOx” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gemcitabine	1000 mg/m^2	i.v.	1, 14
Oxaliplatin	100 mg/m^2	i.v.	1, 14

Sci-Hub | GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. European Journal of Haematology, 80(2), 127–132 | 10.1111/j.1600-0609.2007.00996.x

КОЖНИ ЛИМФОМИ (АДУЛТНА Т-КЛЕТЪЧНА ЛЕВКЕМИЯ/ЛИМФОМ)

А. Първа линия на лечение

“Brentuximab vedotin + Cyclophosphamide + Doxorubicin + Prednisone ” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6 (8)			
Brentuximab vedotin	1.8 mg/kg	i.v.	1
Cyclophoshamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5

Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial – The Lancet

“DA-EPO*CH ” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Doxorubicin	10 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Etoposide	50 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Vincristine*	0.4 mg/m^2	i.v. (96 h)	1-4
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	5
Prednisone	60 mg/m^2	p.o.	1-5
Filgrastim	5 μg/kg/ден	s.c.	6 – до ANC>5000/μL

Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: a multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707 | Haematologica

“CHO*EP” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1

Etoposide	100 mg/m^2	i.v.	1-3
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5

Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

Б. Втора линия на лечение

“DHAP”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4
Cytarabine	2 x 2000 mg/m^2	i.v.	2
Cisplatin	100 mg/m^2	i.v. (24 h)	1

Effective Salvage Therapy for Lymphoma With Cisplatin in Combination With High-Dose Ara-C and Dexamethasone (DHAP) – ScienceDirect

“ESHAP” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Etoposide	40 mg/m^2	i.v.	1-4
Methylprednisolone	500 mg	i.v.	1-5
Cisplastin	25 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-4
Cytarabine	2 g/m^2	i.v.	5

ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“GDP” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gemcitabine	1000 mg/m^2	i.v.	1, 8
Cisplatin	70 mg/m^2	i.v.	1
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1-4

Salvage chemotherapy of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) for patients with relapsed or refractory peripheral T-cell

lymphomas: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial – PubMed (nih.gov)

“GemOx” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gemcitabine	1000 mg/m^2	i.v.	1, 14
Oxaliplatin	100 mg/m^2	i.v.	1, 14

Sci-Hub | GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. European Journal of Haematology, 80(2), 127–132 | 10.1111/j.1600-0609.2007.00996.x

“Монотерапия с Brentuximab vedotin” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-16			
Brentuximab vedotin	1.8 mg/kg	i.v.	1

Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Монотерапия с Lenalidomide” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Lenalidomide	25 mg	p.o.	Ежедневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност

Multicenter Phase II Study of Lenalidomide in Relapsed or Recurrent Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: ATLL-002 | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

НОДУЛАРЕН ЛИМФОМ НА ХОДЖКИН С ЛИМФОЦИТНО ПРЕОБЛАДАВАНЕ

А. Първа линия на лечение

“Rituximab + AB*V*D*” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22
Doxorubicin	25 mg/m^2	i.v.	1, 15
Bleomycin*	10 mg/m^2	i.v.	1, 15
Vinblastine*	6 mg/m^2	i.v.	1, 15
Dacarbazine*	375 mg/m^2	i.v.	1, 15
Цикъл 2 и последващи			
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	25 mg/m^2	i.v.	1, 15
Bleomycin*	10 mg/m^2	i.v.	1, 15
Vinblastine*	6 mg/m^2	i.v.	1, 15
Dacarbazine*	375 mg/m^2	i.v.	1, 15

“Rituximab + CHO*P” (през 21 дни)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Rituximab**	375 mg/m^2	i.v.	1
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisone	100 mg	p.o.	1-5

Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte–predominant Hodgkin lymphoma | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

А. Първа линия на лечение

“AB*V*D*” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Doxorubicin	25 mg/m^2	i.v.	1, 15
Bleomycin*	10 mg/m^2	i.v. (10 min)	1, 15
Vinblastine*	6 mg/m^2	i.v. (5-10 min)	1, 15
Dacarbazine*	375 mg/m^2	i.v. (30 min)	1, 15

Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin‘s Lymphoma | NEJM

“Ескалиран B*EACO*P*P” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Doxorubicin	35 mg/m^2	i.v.	1
Etoposide	200 mg/m^2	i.v. (1 h)	1-3
Cyclophosphamide	1250 mg/m^2	i.v. (1 h)	1
MESNA	3 x 250 mg/m^2	i.v. (15 min)	1 (преди Ifosfamide, след това 4 и 8 часа след началото на Ifosfamide)
Procarbazine*	100 mg/m^2	p.o.	1-7
Prednisone	40 mg/m^2	p.o.	1-14
Bleomycin*	10 mg/m^2	i.v. (10 min)	8
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2.0 mg)	i.v. (5-10 min)	8

Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin‘s Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“AV*D*” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Doxorubicin	25 mg/m^2	i.v.	1, 15
Vinblastine*	6 mg/m^2	i.v.	1, 15
Dacarbazine*	375 mg/m^2	i.v.	1, 15

Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin’s Lymphoma | NEJM

“BV + AV*D*” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-6			
Brentuximab vedotin	1.2 mg/kg	i.v.	1, 15
Doxorubicin	25 mg/m^2	i.v	1, 15
Vinblastin*	6 mg/m^2	i.v	1, 15
Dacarbazine*	375 mg/m^2	i.v	1, 15

Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial – ScienceDirect

“ BrEACAD*D “(през 21дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-**6**			
Brentuximab vedotin	1.8 mg/kg	i.v.	0
Etoposide	150 mg/m^2	i.v.	1-3
Cyclophosphamide	1250 mg/m^2	i.v.	1
Doxorubicin	40 mg/m^2	i.v	1
Dacarbazine*	250mg/m^2	i.v	2-3
Dexamethasone	40mg	p.o.	1-4

Ако в даден цикъл при пациенти, получаващи лечение по схема с BrECADD, настъпят едно или повече събития, дозата се редуцира с едно ниво надолу и се прилага през следващите няколко цикъла.

Ниво на дозата	Cyclophosphamide (C)	Doxorubicin (A)	Etoposide (E)	Dacarbazine* (D)	Dexamethasone (D)
4 (начална доза)	1250 mg/m^2	40 mg/m^2	150 mg/m^2	250 mg/m^2	40 mg
3	1100 mg/m^2	40 mg/m^2	125 mg/m^2	250 mg/m^2	40 mg
2	950 mg/m^2	40 mg/m^2	100 mg/m^2	250 mg/m^2	40 mg
1	800 mg/m^2	40 mg/m^2	100 mg/m^2	250 mg/m^2	40 mg
Изходно ниво (най-ниска доза)	650 mg/m^2	35 mg/m^2	100 mg/m^2	250 mg/m^2	40 mg

Б. Втора линия на лечение

“DHAP”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-2			
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4
Cytarabine	2 x 2000 mg/m^2	i.v.	2
Cisplatin	100 mg/m^2	i.v. (24 h)	1
G-CSF	5 µg/kg	s.c.	4-13

Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine:an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin’s disease – Annals of Oncology

“Bendamustine + Gemcitabine + Vinorelbine” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-4			
Gemcitabine	800 mg/m^2	i.v.	1, 4
Vinorelbine	20 mg/m^2	i.v.	1
Bendamustine	90 mg/m^2	i.v.	2-3
Prednisolone	100 mg	p.o.	1-4

Bendamustine in Combination With Gemcitabine and Vinorelbine Is an Effective Regimen As Induction Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Final Results of a Multicenter Phase II Study | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“ICE” (през 14 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ifosfamid	3 x 1666 mg/m^2	i.v.	1-3
MESNA	3 x 4000 mg/m^2	i.v.	1-3
Etoposide	100 mg/m^2	i.v.	1-3
Carboplatin	5 x (5 x [креат. клирънс + 25]) не повече от 800 mg/ дневно	i.v.	1
Filgrastim	5 µg/kg	i.v.	7-14

Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin‘s and Hodgkin‘s lymphoma (annalsofoncology.org)

“IGEV” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ifosfamide	2000 mg/m^2	i.v.	1-4
MESNA	2600 mg/m^2	i.v.	1-4
Gemcitabine	800 mg/m^2	i.v.	1, 4
Vinorelbine	20 mg/m^2	i.v.	1
Prednisolone	100 mg	p.o.	1-4

Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin’s lymphoma | Haematologica

В. Трета и последваща линия на лечение

“Монотерапия с Brentuximab vedotin” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-16			
Brentuximab vedotin	1.8 mg/kg	i.v.	1

Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin‘s Lymphoma | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Монотерапия с Pembrolizumab” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-32			
Pembrolizumab	200 mg	i.v.	1

Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Монотерапия с Nivolumab” (през 14 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Nivolumab	3 mg/kg	i.v.	1

Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Монотерапия с Bendamustine” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bendamustine	120 mg/m^2	i.v.	1, 2

Phase II Study of Bendamustine in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“C-MO*P*P” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cyclophosphamide	650 mg/m^2	i.v.	1
Vincristine*	1.4 mg/m^2 (max 2.0 mg)	i.v.	1
Procarbazine*	100 mg/m^2	p.o.	1-7
Prednisone	40 mg/m^2	p.o.	1-7

Prolonged Initial Remission in Patients with Nodular Mixed Lymphoma | Annals of Internal Medicine (acpjournals.org)

“GCD” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gemcitabine	1000 mg/m^2	i.v.	1, 8
Cisplatin	75 mg/m^2	i.v.	1
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4

Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory

Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12 | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“GemOx” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gemcitabine	1000 mg/m^2	i.v.	1, 8
Oxaliplatin	100 mg/m^2	i.v.	1

Gemcitabine and oxaliplatinum: an effective regimen in patients with refractory and relapsing Hodgkin lymphoma – PMC (nih.gov)

“MINE” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ifosfamide	1330 mg/m^2	i.v.	1-3
MESNA	1330 mg + 500 mg на 4-тия час	i.v.	1-3
Etoposide	65 mg	i.v.	1-3
Mitoxantrone	8 mg/m^2	i.v.	1

A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas (annalsofoncology.org)

“Mini B*EAM*” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Carmustine*	60 mg/m^2	i.v.	1
Etoposide	75 mg/m^2	i.v.	2-5
Cytarabine	2 x 100 mg/m^2	i.v.	2-5
Melphalan*	30 mg/m^2	i.v.	6

Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin‘s disease – Martín – 2001 – British Journal of Haematology – Wiley Online Library

А. Първа линия на лечение

1. Подходящи за трансплантация пациенти

“Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Lenalidomide	25 mg	p.o.	1-14
Dexamethasone	20 mg	p.o.	1-2, 4-5 , 8-9, 11-12

Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial – ScienceDirect

“Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Cyclophosphamide	300 mg/m^2	p.o.	1, 8, 15, 22
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1-4, 9-12, 17-20

Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CyBorD) induction for newly diagnosed multiple myeloma: High response rates in a phase II clinical trial – PMC (nih.gov)

“Bortezomib + Thalidomide* + Dexamethasone” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Thalidomide*	100 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1-4, 9-12

Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for patients with symptomatic multiple myeloma – Kaufman – 2010 – Cancer – Wiley Online Library

“Daratumumab + Bortezomib + Thalidomide* + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-2			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1, 8, 15, 22
или			
Daratumumab	1 800 mg	s.c.	1, 8, 15, 22
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Thalidomide*	100 mg	p.o.	1-28
Dexamethasone	20 mg	p.o.	1-2, 8-9, 15-16, 22-23
Цикъл 3-6			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1, 15
или			
Daratumumab	1 800 mg	s.c.	1, 15
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Thalidomide*	50-100 mg	p.o.	1-28
Dexamethasone	20 mg	p.o.	1-2, 8-9, 15-16, 22-23

Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study – ScienceDirect

Схема на прилагане на DARZALEX в комбинация с бортезомиб, леналидомид и дексаметазон ([VRd]; 4-седмичен цикъл на лечение)

Фаза на лечение	Седмици	Схема
Индукция	Седмици 1 до 8	веднъж седмично (общо 8 дози)
	Седмици 9 до 16[а]	на всеки две седмици (общо 4 дози)
Спиране за високодозова химиотерапия и ASCT		
Консолидация	Седмици 17 до 24[б]	на всеки две седмици (общо 4 дози)
Поддържащо лечение	От седмица 25 нататък до прогресия на заболяването[в]	на всеки четири седмици

а Първата доза от схемата на прилагане на всеки 2 седмици се дава на седмица 9.
б Седмица 17 съответства на повторното стартиране на лечението след възстановяване от ASCT.
в DARZALEX може да бъде преустановен при пациенти, постигнали отрицателно MRD, което е устойчиво в продължение на 12 месеца, които са били на поддържащо лечение в продължение на най-малко 24 месеца.

Дексаметазон трябва да се прилага в доза 40 mg на дни 1-4 и дни 9-12 от всеки 28-дневен цикъл по време на фазата на индукционно и консолидационно лечение (цикли 1-6).
За дозата и схемата на прилагане на лекарствените продукти, прилагани с DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение, вижте точка 5.1 и съответната Кратка характеристика на продукта.
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2312054

“Bortezomib + Doxorubicin + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Doxorubicin	20 mg/m^2	i.v.	1, 4
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1-4

Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma – ScienceDirect

“VDT*-PACE” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Индукция			
Bortezomib	1 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Thalidomide*	200 mg	p.o.	4-7
Dexamethasone	40 mg	p.o.	4-7
Cyclophosphamide	400 mg/m^2	i.v.	4-7
Etoposide	40 mg/m^2	i.v.	4-7
Cisplatin	10 mg/m^2	i.v.	4-7
Doxorubicin	10 mg/m^2	i.v.	4-7
Консолидация 1: 6 седм до 4 мес след трансплантация			
Bortezomib	1 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Thalidomide*	200 mg	p.o.	1-4
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1-4
Cyclophosphamide	300 mg/m^2	i.v.	1-4
Etoposide	30 mg/m^2	i.v.	1-4
Cisplatin	7.5 mg/m^2	i.v.	1-4
Doxorubicin	7.5 mg/m^2	i.v.	1-4

Консолидация 2: 2–4 мес след консолидация 1			
Bortezomib	1 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Thalidomide*	200 mg	p.o.	1-4
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1-4
Cyclophosphamide	300 mg/m^2	i.v.	4-7
Etoposide	30 mg/m^2	i.v.	4-7
Cisplatin	7.5 mg/m^2	i.v.	4-7
Doxorubicin	7.5 mg/m^2	i.v.	4-7

Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3 – Barlogie – 2007 – British Journal of Haematology – Wiley Online Library

2. Неподходящи за трансплантация пациенти

“Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Lenalidomide	25 mg	p.o.	1-14
Dexamethasone	20 mg	p.o.	1-2, 4-5 , 8-9, 11-12

Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial – ScienceDirect

“Darzalex+ Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone” през 21 дни)

Седмици	Схема
Седмици 1 до 6	веднъж седмично (общо 6 дози)
Седмици 7 до 24[a]	на всеки три седмици (общо 6 дози)
От седмица 25 нататък до прогресия на заболяването[б]	на всеки четири седмици

a Първата доза от схемата на прилагане на всеки 3 седмици се дава на седмица 7.

b Първата доза от схемата на прилагане на всеки 4 седмици се дава на седмица 25.

Дексаметазон трябва да се прилага в доза 20 mg на дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 от всеки 21-дневен цикъл от цикли 1-8. При пациенти > 75 години или с поднормено тегло (BMI < 18,5) дексаметазон може да се прилага в доза 20 mg на дни 1, 4, 8 и 11.
За дозата и схемата на прилагане на лекарствените продукти, прилагани с DARZALEX инжекционен разтвор за подкожно приложение, вижте точка 5.1 и съответната Кратка характеристика на продукта.
https://www.nature.com/articles/s41591-024-03485-7#Abs11

“Daratumumab + Lenalidomide + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-2			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1, 8, 15, 22
или			
Daratumumab	1 800 mg	s.c.	1, 8, 15, 22
Lenalidomide	25 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22
Цикъл 3-6			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1, 15
или			
Daratumumab	1 800 mg	s.c.	1, 15
Lenalidomide	25 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22
Цикъл 7 и последващ – до прогресия или токсичност			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1
или			
Daratumumab	1 800 mg	s.c.	1
Lenalidomide	25 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22

Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma | NEJM

“Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Cyclophosphamide	300 mg/m^2	p.o.	1, 8, 15, 22
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1-4, 9-12, 17-20

Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CyBorD) induction for newly diagnosed multiple myeloma: High response rates in a phase II clinical trial – PMC (nih.gov)

“Lenalidomide + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Lenalidomide	25 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22

Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma | NEJM

“Daratumumab + Bortezomib + Melphalan* + Prednisone” (през 42 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1, 8, 15, 22, 29, 35
или			
Daratumumab	1 800 mg	s.c.	1, 8, 15, 22, 29, 35
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32
Melphalan*	9 mg/m^2	i.v.	1-4
Prednisone	60 mg/m^2	p.o.	1-4
Цикъл 2-9			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1, 22
или			
Daratumumab	1 800 mg	s.c.	1, 22
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 8, 22, 29
Melphalan*	9 mg/m^2	i.v.	1-4
Prednisone	60 mg/m^2	p.o.	1-4

Цикъл 10 и последващ – до прогресия или токсичност (през 28 дни)			
Daratumumab	16 mg/kg	i.v.	1
или			
Daratumumab	1 800 mg	s.c.	1

Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma | NEJM

“Bortezomib + Dexamethasone” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-4			
Bortezomib	1.3 mg/m^2	i.v.	1, 4, 8, 11
Dexamethasone	20 mg	p.o.	1-2, 4-5, 8-9, 11-12
Цикъл 5-8			
Bortezomib	1.3 mg/m^2	i.v.	1, 4, 8, 11
Dexamethasone	20 mg	p.o.	1-2, 4-5

Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone (VRD-lite)” (през 35 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Индукционно лечение (през 35 дни) Цикъл 1-9			
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 8, 15, 22
Lenalidomide	15 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	20 mg	p.o.	1-2, 8-9, 15-16, 22-23 (≤75 г.)
Dexamethasone	20 mg	p.o.	1, 8, 15, 22 (>75 г.)
Консолидиращо лечение (през 28 дни) Цикъл 10-15			
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 15
Lenalidomide	15 mg	p.o.	1-21

A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma – O‘Donnell – 2018 – British Journal of Haematology – Wiley Online Library

“Isatuximab + Bortezomib +Lenalidomide +Dexamethasone”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Четири Индукционни Цикъла (6 седмици на цикъл)			
Цикъл 1			
Isatuximab	10 mg/kg т.т.	i.v.	1, 8, 15, 22, 29
Bortezomib Lenalidomide#	1.3 mg/m2 25 mg	s.c. p.o.	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32 от 1 до 14 ден и от 22 до 35 ден
Dexamethasone	20 mg	p.o. or i.v.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32, и 33 ден [или на дните 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29, и 32 при пациенти ≥75 години])
Цикъл 2-4			
Isatuximab	10 mg/kg т.т.	i.v.	1, 15, 29
Bortezomib	1.3 mg/m2	s.c.	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 и 32
Lenalidomide#	25 mg	p.o.	от 1 до 14 ден и от 22 до 35 ден
Dexamethasone	20 mg	p.o. or i.v.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32, и 33 ден [или на дните 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29, и 32 при пациенти ≥75 години])
Продължаващо лечение с **IsaRd**			
Цикъл 5- 17			
Isatuximab	10 mg/kg т.т.	i.v.	1 и 15 ден
Lenalidomide	25 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	20 mg	p.o. or i.v.	1, 8, 15, 22
Цикъл 18+			
Isatuximab	10 mg/kg т.т.	i.v.	1
Lenalidomide	25 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	20 mg	p.o. or i.v.	1, 8, 15, 22

в случай че GFR е 30 до <60 ml в минута на 1,73 m^2 , дозата на lenalidomide трябва да бъде намалена на 10 mg дневно

Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma | New England Journal of Medicine

Б. Втора линия на лечение

I. Лечение на пациенти с ранен рецидив на ММ и проведени 1-3 предшестващи терапии

1. Пациенти, чувствителни на действието на Bortezomib и/или Lenalidomide

“Ixazomib + Lenalidomide + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Ixazomib	4 mg	p.o.	1, 8, 15
Lenalidomide	25 mg/m^2	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22

Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study – The Lancet Oncology

“Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Lenalidomide	25 mg	p.o.	1-14
Dexamethasone	20 mg	p.o.	1-2, 4-5 , 8-9, 11-12

Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial – ScienceDirect

“Daratumumab + Lenalidomide + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-2			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1, 8, 15, 22
или			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1, 8, 15, 22
Lenalidomide	25 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22

Цикъл 3-6			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1, 15
или			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1, 15
Lenalidomide	25 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22
Цикъл 7 и последващ – до прогресия или токсичност			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1
или			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1
Lenalidomide	25 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22

Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma | NEJM

“Daratumumab + Bortezomib + Dexamethasone” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-3			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1, 8, 15
или			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1, 8, 15
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Dexamethasone	20 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12
Цикъл 4-8			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1
или			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Dexamethasone	20 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12
Цикъл 9 и последващ – до прогресия или неприемлива токсичност през 28 дни			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1
или			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1

Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

2. Пациенти, резистентни на действието на Bortezomib

“Daratumumab + Lenalidomide + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-2			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1, 8, 15, 22
или			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1, 8, 15, 22
Lenalidomide	25 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22
Цикъл 3-6			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1, 15
или			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1, 15
Lenalidomide	25 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22
Цикъл 7 и последващ – до прогресия или токсичност			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1
или			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1
Lenalidomide	25 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22

Overall Survival With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (POLLUX): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Carfilzomib + Lenalidomide + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Carfilzomib	20 mg/m^2	i.v.	1-2
	27 mg/m^2	i.v.	8, 9, 15, 16
Lenalidomide	25 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o./i.v.	1, 8, 15, 22
Цикъл 2-12 и последващ – до прогресия или токсичност			
Carfilzomib	27 mg/m^2	i.v.	1, 2, 15, 16
Lenalidomide	25 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	20 mg	p.o./i.v.	1, 8, 15, 22

Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma | NEJM

“Isatuximab* + Carfilzomib + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Isatuximab*	10 mg/kg т.т.	i.v.	1, 8, 15, 22
Carfilzomib	20 mg/m^2	i.v.	1, 2
	56 mg/m^2	i.v.	8, 9, 15, 16
Dexamethasone	20 mg	p.o./i.v.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23
Цикъл 2 и последващ – до прогресия или токсичност			
Isatuximab*	10 mg/kg т.т	i.v.	1, 15
Carfilzomib	56 mg/m^2	i.v.	1, 2, 8, 9, 15, 16
Dexamethasone	20 mg	p.o./i.v.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23

Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial – The Lancet

“Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-2			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1, 8, 15, 22
Pomalidomide	4 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22
Цикъл 3-6			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1, 15
Pomalidomide	4 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22
Цикъл 7 и последващ – до прогресия или неприемлива токсичност			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1
Pomalidomide	4 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22

Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO); an open-label.randomised.phase 3 trial – The Lancet Oncology

3. Пациенти, резистентни на действието на Lenalidomide

“Daratumumab + Bortezomib + Dexamethasone” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-3			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1, 8, 15
или			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1, 8, 15
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Dexamethasone	20 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12
Цикъл 4-8			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1
или			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Dexamethasone	20 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12
Цикъл 9 и последващ до прогресия или неприемлива токсичност през 28 дни			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1
или			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1

Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Isatuximab* + Carfilzomib + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Isatuximab*	10 mg/kg т.т.	i.v.	1, 8, 15, 22
Carfilzomib	20 mg/m^2	i.v.	1, 2
	56 mg/m^2	i.v.	8, 9, 15, 16
Dexamethasone	20 mg	p.o./i.v.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23

Цикъл 2 и последващ – до прогресия или токсичност			
Isatuximab*	10 mg/kg т.т	i.v.	1, 15
Carfilzomib	56 mg/m^2	i.v.	1, 2, 8, 9, 15, 16
Dexamethasone	20 mg	p.o./i.v.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23

Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial – The Lancet

“Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-2			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1, 8, 15, 22
Pomalidomide	4 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22
Цикъл 3-6			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1, 15
Pomalidomide	4 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22
Цикъл 7 и последващ – до прогресия или неприемлива токсичност			
Daratumumab	1 800 mg	s.c.	1
Pomalidomide	4 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22

Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial – The Lancet Oncology

“Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethasone” (през 28 дни)

	Цикъл 1											
	Седмица 1			Седмица 2			Седмица 3			Седмица 4		
	Ден 1	Ден 2	Дни 3-7	Ден 8	Ден 9	Дни 10-14	Ден 15	Ден 16	Дни 17-21	Ден 22	Ден 23	Дни 24-28
Kyprolis (mg/m²)[a]	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Дексаметазон (mg/m²)[6]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Даратумумаб (интравенозно ИЛИ подкожно)												
i.v. приложение (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
s.c. приложение (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	Цикъл 2											
	Седмица 1			Седмица 2			Седмица 3			Седмица 4		
	Ден 1	Ден 2	Дни 3-7	Ден 8	Ден 9	Дни 10-14	Ден 15	Ден 16	Дни 17-21	Ден 22	Ден 23	Дни 24-28
Kyprolis (mg/m²)[a]	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Дексаметазон (mg/m²)[6]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Даратумумаб (интравенозно ИЛИ подкожно)												
i.v. приложение (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
s.c. приложение (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	Цикли 3-6											
	Седмица 1			Седмица 2			Седмица 3			Седмица 4		
	Ден 1	Ден 2	Дни 3-7	Ден 8	Ден 9	Дни 10-14	Ден 15	Ден 16	Дни 17-21	Ден 22	Ден 23	Дни 24-28
Kyprolis (mg/m²)[a]	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Дексаметазон (mg/m²)[6]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Даратумумаб (интравенозно ИЛИ подкожно)												
i.v. приложение (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
s.c. приложение (mg)	1800	-	-	-	-	-	1800	-	-	-	-	-
	Цикли 7 и всички следващи цикли											
	Седмица 1			Седмица 2			Седмица 3			Седмица 4		
	Ден 1	Ден 2	Дни 3-7	Ден 8	Ден 9	Дни 10-14	Ден 15	Ден 16	Дни 17-21	Ден 22	Ден 23	Дни 24-28
Kyprolis (mg/m²)[a]	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Дексаметазон (mg/m²)[6]	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Даратумумаб (интравенозно ИЛИ подкожно)												
i.v. приложение (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
s.c. приложение (mg)	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Daratumumab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial
https://ashpublications.org/blood/article/134/5/421/273899/Daratumumab-plus-carfilzomib-and-dexamethasone-in

4. Пациенти, които са преминали предшестващи терапии, включващи леналидомид и протеазомен инхибитор, и са показали прогресия на заболяването по време на последната терапия

“Isatuximab + Pomalidomide + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1			
Isatuximab	10 mg/kg т.т	i.v.	1, 8, 15, 22
Pomalidomide	4 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg[#]	p.o./i.v.	1, 8, 15, 22
Цикъл 2 и последващ – до прогресия или токсичност			
Isatuximab	10 mg/kg т.т	i.v.	1, 8, 15, 22
Pomalidomide	4 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg[#]	p.o./i.v.	1, 8, 15, 22

[#] 20 mg при пациенти на възраст ≥75 години

Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study – The Lancet

“Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-2			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1, 8, 15, 22
Pomalidomide	4 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22
Цикъл 3-6			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1, 15
Pomalidomide	4 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22
Цикъл 7 и последващ – до прогресия или неприемлива токсичност			
Daratumumab	1 800 mg	s.c.	1
Pomalidomide	4 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22

Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial – The Lancet Oncology

“Pomalidomide + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Pomalidomide	4 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22

Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial – The Lancet Oncology

5. Пациенти, които са преминали предшестващи терапии, включващи имуномодулатор и протеазомен инхибитор, и са показали прогресия на заболяването по време на последната терапия

“Pomalidomide + Bortezomib + Dexamethasone” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-8			
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Pomalidomide	4 mg	p.o.	1-14
Dexamethasone	20 mg#	p.o.	1-2, 4-5, 8-9, 11-12
Цикъл 9 и последващ			
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 8
Pomalidomide	4 mg	p.o.	1-14
Dexamethasone	20 mg#	p.o.	1-2, 8-9

#10 mg при пациенти на възраст ≥75 години

Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial – The Lancet Oncology

“Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-2			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1, 8, 15, 22
Pomalidomide	4 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22
Цикъл 3-6			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1, 15
Pomalidomide	4 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22
Цикъл 7 и последващ – до прогресия или неприемлива токсичност			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1
Pomalidomide	4 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22

Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial – The Lancet Oncology

“Daratumumab” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-2			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1, 8, 15, 22
или			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1, 8, 15, 22
Цикъл 3-6			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1, 15
или			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1, 15
Цикъл 7 и последващ – до прогресия или токсичност			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1
или			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1

Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial – PubMed (nih.gov)

6. Пациенти с агресивен множествен миелом

“Dexamethasone + Cyclophosphamide + Etoposide + Cisplatin” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1-4
Cyclophosphamide	400 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-4
Etoposide	40 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-4
Cisplatin	10 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-4

(43) DCEP (dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin) is an effective regimen for peripheral blood stem cell collection in multiple myeloma | Enrica Morra and G. Pinotti – Academia.edu

“VDT*-PACE” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Индукция			
Bortezomib	1 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Thalidomide*	200 mg	p.o.	4-7
Dexamethasone	40 mg	p.o.	4-7
Cyclophosphamide	400 mg/m^2	i.v.	4-7
Etoposide	40 mg/m^2	i.v.	4-7
Cisplatin	10 mg/m^2	i.v.	4-7
Doxorubicin	10 mg/m^2	i.v.	4-7
Консолидация 1: 6 седм. до 4 мес. след трансплантация			
Bortezomib	1 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Thalidomide*	200 mg	p.o.	1-4
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1-4
Cyclophosphamide	300 mg/m^2	i.v.	1-4
Etoposide	30 mg/m^2	i.v.	1-4
Cisplatin	7.5 mg/m^2	i.v.	1-4
Doxorubicin	7.5 mg/m^2	i.v.	1-4
Консолидация 2: 2-4 мес. след консолидация 1			
Bortezomib	1 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Thalidomide*	200 mg	p.o.	1-4
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1-4
Cyclophosphamide	300 mg/m^2	i.v.	4-7
Etoposide	30 mg/m^2	i.v.	4-7

Cisplatin	7.5 mg/m^2	i.v.	4-7
Doxorubicin	7.5 mg/m^2	i.v.	4-7

Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3 – Barlogie – 2007 – British Journal of Haematology – Wiley Online Library

II. Лечение на пациенти с късен рецидив на ММ и проведени повече от 3 предшестващи терапии

"Bendamustine" (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bendamustine	100 mg/m^2	i.v.	1-2

The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy – PubMed (nih.gov)

"Teclistamab*"

Схема на прилагане	Ден	Доза[а]	
Схема на прилагане със стъпаловидно покачване на дозата[а]	Ден 1	Доза 1 (от схемата за стъпаловидно повишаване)	0,06 mg/kg еднократна доза
	Ден 3[б]	Доза 2 (от схемата за стъпаловидно повишаване)	0,3 mg/kg еднократна доза
	Ден 5[в]	Първа поддържаща доза	1,5 mg/kg еднократна доза
Схема на прилагане веднъж седмично[а]	Една седмица след първата терапевтична доза и веднъж седмично след това[г]	Последващи поддържащи дози	1,5 mg/ kg веднъж седмично

а. Дозата се основава на действителното телесно тегло и трябва да се прилага подкожно.
б. Стъпаловидно повишаване на доза 2 може да се приложи между 2 до 7 дни след стъпаловидно повишаване на доза 1.
в. Първата поддържаща доза може да се приложи между 2 до 7 дни след стъпаловидно повишаване на доза 2. Това е първата пълна терапевтична доза (1,5 mg/kg).
г. Поддържайте минимум пет дни между поддържащите дози, прилагани веднъж седмично.

Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma | NEJM

Схема на прилагане на TALQUETAMAB

Схема на приложение	Фаза	Ден	Доза на TALVEY[а]
Схема с приложение веднъж седмично	Фаза на стъпаловидно повишаване на дозата	Ден 1	0,01 mg/kg
		Ден 3[б]	0,06 mg/kg
		Ден 5[б]	0,4 mg/kg
	Терапевтична фаза	След това веднъж седмично[в]	0,4 mg/kg
Схема с приложение веднъж на 2 седмици	Фаза на стъпаловидно повишаване на дозата	Ден 1	0,01 mg/kg
		Ден 3[б]	0,06 mg/kg
		Ден 5[б]	0,4 mg/kg
	Терапевтична фаза	2 до 7 дни след дозата 0,4 mg/kg и на всеки 2 седмици след това[в]	0,8 mg/kg

а. Въз основа на действителното телесно тегло, като се прилага подкожно.

б. Дозата може да се приложи между 2 и 4 дни след предходната доза, а може да се приложи до 7 дни след предходната доза, за да отзвучат нежеланите реакции.

в. Поддържайте минимален интервал от 6 дни между седмичните дози и минимален интервал от 12 дни между двуседмичните (на всеки 2 седмици) дози.

Talquetamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma
https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%201/384/491033/Talquetamab-a-G-Protein-Coupled-Receptor-Family-C

AL-АМИЛОИДОЗА

А. Първа линия на лечение

1. Подходящи за трансплантация пациенти

“Daratumumab + Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-2			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1, 8, 15, 22
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 8, 15, 22

Cyclophosphamide	300 mg/m^2	p.o./i.v.	1, 8, 15, 22
Dexamethasone	40 mg[#]	p.o.	1, 8, 15, 22
Цикъл 3-6			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1, 15
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 8, 15, 22
Cyclophosphamide	300 mg/m^2	p.o./i.v.	1, 8, 15, 22
Dexamethasone	40 mg[#]	p.o.	1, 8, 15, 22
Цикъл 7 и последващ			
Daratumumab	1800 mg	s.c.	1

[#] 20 mg при пациенти на възраст >70 години

Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c.	1, 8, 15
Lenalidomide	5-15 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	20 mg	p.o.	1, 8, 15, 22

Primary treatment of light-chain amyloidosis with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone | Blood Advances | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Cyclophosphamide	300 mg/m^2	p.o.	1, 8, 15, 22
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22

Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

2. Неподходящи за трансплантация пациенти

“Bortezomib + Melphalan* + Dexamethasone”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-2 (през 28 дни)			
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Melphalan*	0.22 mg/kg	p.o.	1-4
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1-4
Цикъл 3-8 (през 35 дни)			
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 8, 15, 22
Melphalan*	0.22 mg/kg	p.o.	1-4
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1-4

Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Bortezomib + Melphalan* + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Melphalan*	0.22 mg/kg	p.o.	1-4
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1-4

Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

Б. Втора и последваща линия на лечение

“Daratumumab”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-2			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1, 8, 15, 22
Цикъл 3-6			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1, 15
Цикъл 7 и последващ – до прогресия или токсичност (през 28 дни)			
Daratumumab	16 mg/kg т.т.	i.v.	1

Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bortezomib	1.3 mg/m^2	s.c./i.v.	1, 4, 8, 11
Cyclophosphamide	300 mg/m^2	p.o.	1, 8, 15, 22
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22

Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Cyclophosphamide + Lenalidomide + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cyclophosphamide	500 mg	p.o.	1, 8, 15
Lenalidomide	15 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22

A phase II trial of cyclophosphamide, lenalidomide and dexamethasone in previously treated patients with AL amyloidosis | Haematologica

“Lenalidomide + Dexamethasone” (през 28 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Lenalidomide	5-25 mg	p.o.	1-21
Dexamethasone	10-40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22

Lenalidomide and dexamethasone for systemic AL amyloidosis following prior treatment with thalidomide or bortezomib regimens – Mahmood – 2014 – British Journal of Haematology – Wiley Online Library

А. Първа линия на лечение на пациенти, подходящи за интензивно лечение

1. Лечение на млади пациенти под 40-годишна възраст с t(9;22)/BCR-ABL

➢ ***Индукционни режими***

“GMALL 07/2003” + Imatinib

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ПРЕИНДУКЦИОННА ФАЗА - MTX(ith)/Dexa/Cyclo			
MTX	15 mg	i.t.	1
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o. или i.v.	1-5
Cyclophosphamide	200 mg/m^2	i.v.	3-5
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	от 1 до ANC >1000/ul
ИНДУКЦИЯ I – DEXA/VCR/ASP			
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o.	6-7, 13-16
Imatinib	600 mg/ден	p.o.	6-20
Vincristine*	2 mg	i.v.	6, 13, 20
Pegasparaginase	2 000 U/m^2 max 3750 U	i.v.	20
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	от 6 до ANC >1000/ul
При пациенти на възраст >55 години: дозата на daunorubicin се редуцира на 30 mg/m^2 и на pegasparaginase 1000 U/m^2.*			
ИНДУКЦИЯ II – MTX(ith)/ARAC/CYCLO/6-MP (седмица 4-7; ден 26-53)			
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	26, 46
MTX	15 mg	i.t.	28, 35, 42
Cytarabine	75 mg/m^2	i.v.	28–31, 35–38, 42–45
6-mercaptopurine	160 mg/m^2	p.o.	33–53
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	от 26 до ANC >1 000/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 (ARAC/DEXA/ETOPO/MTX/VDS, седмица 11, ден 71)			
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o.	1-5
Vindesine	3 mg/m^2	i.v.	1
MTX	1500 mg/m^2	i.v.	1
Etoposide phosphate	250 mg/m^2	i.v.	4-5
Cytarabine	2 x 2000 mg/m^2	i.v.	5
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	7–16 (до мобилизация на авто-СК)
MTX	15 mg	i.t.	12
Cytarabine	40 mg	i.t.	12
Dexamethasone	4 mg	i.t.	12
Максимална абсолютна доза Vindesine 5 mg.			
При пациенти със стандартен риск терапевтичната схема включва: консолидация II (високодозов MTX/ASP), ре-индукция I и II, консолидация III–VI.			
КОНСОЛИДАЦИЯ II, III, VI (високодозов MTX/ASP, седмици 16-18, 30-32, 46-48)			
6-Mercaptopurine	60 mg/m^2	p.o.	1-7, 15-21
MTX	1500 mg/m^2	i.v.	1, 15
Pegasparaginase	2000 U/m^2 max 3750 U	i.v.	2, 16
РЕ-ИНДУКЦИЯ I (VDS/DXR, седмици 22-23).			
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1, 7
Vindesin	3 mg/m^2	i.v.	1, 7
Prednisolone	3 x 20 mg/m^2	p.o.	1-14
Максимална абсолютна доза Vindesine 5 mg.			
РЕ-ИНДУКЦИЯ II (Arac/Cyclo/Thioguanin, седмици 24-25).			
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	1
Cytarabine	75 mg/m^2	i.v.	3-6, 10-13
6-Tioguanin	60 mg/m^2	p.o.	1-14

КОНСОЛИДАЦИЯ IV (VM26/ARAC, седмица 36)			
Cytarabine	1000 mg/m^2	i.v.	1, 3, 5
MTX	15 mg	i.t.	6
Cytarabine	40 mg	i.t.	6
Dexamethasone	4 mg	i.t.	6
КОНСОЛИДАЦИЯ V (CYCLO/ARAC, седмица 41)			
Cyclophosphamide	1 000 mg/m^2	i.v.	1
Cytarabine	500 mg/m^2	i.v.	1
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Пациенти с висок или много висок риск се разделят допълнително на две подгрупи в зависимост от възможността за намиране на донор за алогенна ТХСК – /налични контраиндикации за алогенна ТХСК: 1. Без възможност за извършване на алогенна ТХСК: консолидация II в зависимост от линейната принадлежност на левкемичния клон: при Т-клетъчен фенотип – CLAEG; при В-клетъчен фенотип – FLAG-Ida, последвана от автоложна ТХСК или продължаване на терапията в схема, идентична на тази при пациенти с нисък риск (ре-индукция I и II, консолидация III–VI).			
КОНСОЛИДАЦИЯ II висок риск – Т-клетъчна ОЛЛ (CLAEG – седмица 16).			
Cladribine*	0.2 mg/m^2	i.v.	1–5
Etoposide	60 mg/m^2	i.v.	1–5
Cytarabine	1500 mg/m^2	i.v.	1–5
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	от 6 до ANC >1 000 /µl
КОНСОЛИДАЦИЯ II висок/много висок риск – В-прекурсорна ОЛЛ (FLAG-Ida – седмица 16).			
Idarubicin	10 mg/m^2	i.v.	1, 3
Fludarabine	30 mg/m^2	i.v.	1–5
Cytarabine	2000 mg/m^2	i.v.	1–5
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	от 7 до ANC >1 000 /µl

ИНТЕНЗИФИЦИРАНА ПОДДЪРЖАЩА ТЕРАПИЯ		
CYCLO/ARAC	консолидация V	58 седмица
VM26/ARAC	консолидация IV	66 седмица
HD-MTX/ASP	консолидация II	74 седмица
CYCLO/ARAC	консолидация V	82 седмица
VM26/ARAC	консолидация IV	90 седмица
HD-MTX/ASP	консолидация II	104 седмица

След реиндукция, между консолидация III–VI, и до определяне но MRD базираната рискова група, е подходящо пациентите да получават поддържаща терапия в ниски дози.			
6-Mercaptopurin	60 mg/m^2	p.o.	дни 1-28
MTX	20 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22

"EsPhALL + Imatinib"

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Протокол IB			
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	1, 28
6-Mercaptopurine	60 mg/m^2	p.o.	1-28
Cytarabine	75 mg/m^2	s.c.	3-6, 10-13, 17-20, 24-27
Vincristine*	2 mg	i.v.	4, 11
MTX	12 mg	i.t.	3, 7
Imatinib	300 mg/m^2	p.o.	1-28
Консолидационен блок HR1			
Dexamethasone	20 mg/m^2	p.o/ i.v.	1-5
Vincristine	1.5 mg/m^2 max 2 mg	i.v.	1, 6
MTX	5000 mg/m^2	i.v.	1
MTX	12 mg	i.t.	1
Cytarabine	30 mg	i.t.	1
Prednisone	10 mg	i.t.	1
Cyclophosphamide	200 mg/m^2	i.v.	2-4
Cytarabine	2000 mg/m^2	i.v.	5
L-Asparaginase	25 000 U/m^2	i.m.	6
Imatinib	300 mg/m^2	p.o.	6-20
Консолидационен блок HR2			
Dexamethasone	20 mg/m^2	p.o/ i.v.	1-5
Vindesine	3 mg/m^2	i.v.	1, 6
MTX	5 000 mg/m^2	i.v.	1
MTX	12 mg	i.t.	1

Cytarabine	30 mg	i.t.	1
Prednisone	10 mg	i.t.	1
Ifosfamide	800 mg/m^2	i.v.	2-4
Daunorubicin	30 mg/m^2	i.v.	5
L-Asparaginase	25 000 U/m^2	i.m.	6
Imatinib	300 mg/m^2	p.o.	6-20
Консолидационен блок HR3			
Dexamethasone	20 mg/m^2	p.o/ i.v.	1-5
Cytarabine	2000 mg/m^2	i.v.	1-2
MTX	12 mg	i.t.	1
Cytarabine	30 mg	i.t.	1
Prednisone	10 mg	i.t.	1
Vepeside	100 mg/m^2	i.v.	3-5
L-Asparaginase	25 000 U/m^2	i.m.	6
Imatinib	300 mg/m^2	p.o.	6-20
Реиндукционен протокол I			
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o.	1-21
Vincristine	1.5 mg/m^2 max 2 mg	i.v.	8, 15, 22, 29
Doxorubicin	25 mg/m^2	i.v.	8, 15, 22, 29
L-Asparaginase	10 000 U/m^2	i.m.	8, 11, 15, 18
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	36
6-Thioguanine	60 mg/m^2	p.o.	36-49
Cytarabine	75 mg/m^2	s.c.	38-41, 45-48
MTX	12 mg	i.t.	38, 45
Imatinib	300 mg/m^2	p.o.	36-63
Междинно поддържащо лечение			
6-Mercaptopurine	50 mg/m^2	p.o.	1-29
MTX	20 mg/m^2	p.o.	8, 15, 22, 29
ЦНС облъчване			
Реиндукционен протокол II			
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o.	1-21
Vincristine	1.5 mg/m^2 max 2 mg	i.v.	8, 15, 22, 29
Doxorubicin	25 mg/m^2	i.v.	8, 15, 22, 29
L-Asparaginase	10 000 U/m^2	i.m.	8, 11, 15, 18
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	36
6-Thioguanine	60 mg/m^2	p.o.	36-49
Cytarabine	75 mg/m^2	s.c.	38-41, 45-48
Imatinib	300 mg/m^2	p.o.	36-63

Продължително поддържащо лечение			
6-Mercaptopurine	50 mg/m^2	p.o.	До Д728 от диагнозата
MTX	20 mg/m^2	p.o.	До Д728 от диагнозата

Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study – ScienceDirect

“Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine+ Imatinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл А (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл В)			
Cyclophosphamide	2 x 300 mg/m^2	i.v. (3 h)	1-3
MESNA	600 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-3
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4, 11-14
MTX	12 mg	i.t.	2
Vincristine*	2 mg	i.v.	4, 11
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	4
Cytarabine	100 mg	i.t.	7 или 8
Imatinib	400 mg/ден	p.o.	1-14
Цикъл В (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл А)			
MTX	1 000 mg/m^2	i.v. (24 h)	1
Calcium leucovorin	50 mg	i.v. (15 min)	Стартира се 12 часа след края на MTX
Calcium leucovorin	15 mg	i.v. (15 min)	През 6 часа – 8 дози до серумно ниво на MTX <0.05 μM
MTX	12 mg	i.t.	2
Cytarabine	2 x 3 000 mg/m^2	i.v. (3 h)	2-3 (при пациенти ≤60 г.)
Cytarabine	100 mg	i.t.	7 или 8
Imatinib	400 mg/ден	p.o.	1-14
Поддържаща терапия – в продължение на 13 месеца			
Vincristine	1.4 mg/m^2 max 2 mg	i.v.	1 (всеки месец)
Prednisone	200 mg	p.o.	1-5 (всеки месец)
Imatinib	600 mg/ден	p.o.	Ежедневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност

Treatment of Philadelphia chromosome–positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine + Dasatinib” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл А (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл В)			
Cyclophosphamide	2 x 300 mg/m^2	i.v. (3 h)	1-3
MESNA	600 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-3
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4, 11-14
MTX	12 mg	i.t.	2
Vincristine*	2 mg	i.v.	4, 11
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	4
Cytarabine	100 mg	i.t.	7 или 8
Dasatinib	100 mg/ден	p.o.	1-14
Цикъл В (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл А)			
MTX	1000 mg/m^2	i.v. (24 h)	1
Calcium leucovorin	50 mg	i.v. (15 min)	Стартира се 12 часа след края на MTX
Calcium leucovorin	15 mg	i.v. (15 min)	През 6 часа – 8 дози до серумно ниво на MTX <0.05 μM
MTX	12 mg	i.t.	2
Cytarabine	2 x 3000 mg/m^2	i.v. (3 h)	2-3 (при пациенти ≤60 г.)
Cytarabine	100 mg	i.t.	7 или 8
Dasatinib	100 mg/ден	p.o.	1-14
Поддържаща терапия – в продължение на 24 месеца			
Vincristine	1.4 mg/m^2 max 2 mg	i.v.	1 (всеки месец)
Prednisone	200 mg	p.o.	1-5 (всеки месец)
Dasatinib	100 mg/ден	p.o.	Ежедневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност

First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome–positive (Ph (+)) acute lymphoblastic leukemia | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine + Ponatinib” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл А (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл В)			
Cyclophosphamide	2 x 300 mg/m^2	i.v. (3 h)	1-3
MESNA	600 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-3
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4, 11-14
MTX	12 mg	i.t.	2
Vincristine*	2 mg	i.v.	4, 11
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	4
Cytarabine	100 mg	i.t.	7 или 8
Ponatinib	45 mg/ден	p.o.	1-14
Цикъл В (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл А)			
MTX	1000 mg/m^2	i.v. (24 h)	1
Calcium leucovorin	50 mg	i.v. (15 min)	Стартира се 12 часа след края на MTX
Calcium leucovorin	15 mg	i.v. (15 min)	През 6 часа – 8 дози до серумно ниво на MTX <0.05 μM
MTX	12 mg	i.t.	2
Cytarabine	2 x 3000 mg/m^2	i.v. (3 h)	2-3 (при пациенти ≤60 г.)
Cytarabine	100 mg	i.t.	7 или 8
Ponatinib	45 mg/ден	p.o.	1-7
Поддържаща терапия – в продължение на 24 месеца			
Vincristine	1.4 mg/m^2 max 2 mg	i.v.	1 (всеки месец)
Prednisone	200 mg	p.o.	1-5 (всеки месец)
Ponatinib	15-30 mg/ден	p.o.	Ежедневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност

Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study – ScienceDirect

“Nilotinib + полихимиотерапия”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Индукционен курс			
Prednisone	60 mg/m^2	p.o.	1-14
или			
Prednisone	48 mg/m^2	i.v.	1-14
Daunorubicin*	90 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-3
Vincristine*	2 mg	i.v.	1, 8
Nilotinib	2 x 400 mg	p.o.	8 – до старта на ТХСК или до края на 24-месечна поддържаща терапия
Консолидационен курс А – цикъл 1			
Daunorubicin*	45 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-2
Vincristine*	2 mg	i.v.	1, 8
Prednisone	60 mg/m^2	p.o.	1-14
Nilotinib	2 x 400 mg	p.o.	
Консолидационен курс В – цикли 2 и 4			
Cytarabine	2000 mg/m^2	i.v. (2 h)	1-4
Etoposide	150 mg/m^2	i.v. (3 h)	1-4
Nilotinib	2 x 400 mg	p.o.	
Консолидационен курс С – цикли 3 и 5			
MTX	220 mg/m^2	i.v. (bolus)	1-2; 15-16
MTX	60 mg/m^2/час	i.v. (36 h)	1-2; 15-16
Leucovorin	50 mg/m^2	i.v.	През 6 часа за 3 дози
Leucovorin		p.o.	До серумен MTX <0.05 μmol/L
Nilotinib	2 x 400 mg	p.o.	
Поддържаща терапия			
Nilotinib	2 x 400 mg	p.o.	в продължение на 24 месеца
ЦНС профилактика			
MTX	15 mg	i.t.	През и след индукцията
Hydrocortisone	50 mg	i.t.	През и след индукцията

Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“CALGB 10701”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Курс I (индукция)			
Dasatinib	140 mg/ден	p.o.	1 - непрекъснато
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o./ i.v.	1-7
Курс IIA _(при ≤20% лимфобласти на Д15, установени чрез трепанобиопсия)			
Dasatinib	140 mg/ден	p.o.	1 - непрекъснато
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o./ i.v.	1-7
Курс IIB (при >20% лимфобласти на Д15, установени чрез трепанобиопсия)			
Dasatinib	140 mg/ден	p.o.	1 - непрекъснато
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o./ i.v.	1-7
Vincristine	2 mg	i.v.	1, 8, 15
Daunorubicin	30 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15
Курс III (при липса на пълна ремисия на Д22, установено чрез трепанобиопсия)			
Dasatinib	140 mg/ден	p.o.	1 - непрекъснато
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o./ i.v.	1-7
Vincristine	2 mg	i.v.	1, 8
Daunorubicin	30 mg/m^2	i.v.	1, 8
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	1
G-CSF		s.c.	до ANC >1,000/μL
Курс IV (прилага се след курс IIA или III, след постигане на пълна ремисия на Д22)			
Dasatinib	140 mg/ден	p.o.	Прилага се непрекъснато след като серумен MTX <0.05 μM
Vincristine	2 mg	i.v.	1, 15, 29
MTX	500 mg/m^2	i.v.	1, 15, 29
Ca folinat	4 x 25 mg/m^2	p.o. (през 6h)	1-2, 15-16, 29-30
MTX	15 mg/m^2	i.t.	1, 15, 29
Курс V (прилага се след курс IIA или III, след постигане на пълна ремисия на Д22)			
• Алогенна ТХСК – при пациенти с наличие на съвместим HLA-донор			
• Автоложна ТХСК – при пациенти без наличие на съвместим HLA-донор			
• При пациенти >70 години или неподходящи за алогенна или автоложна ТХСК			
Etoposide	10 mg/kg/ден	i.v. (24 h)	1-4
Cytarabine	2 x 2 000 mg/m^2	i.v.	1-4
G-CSF	5 μg/kg/ден	s.c.	Д 14 до ANC >1,000/μL

Курс VI (прилага се след курс V)			
• Алогенна ТХСК – от Д+30 - Dasatinib 50-100 mg/ден p.o. в продължение на 12 месеца			
• Автоложна ТХСК – от Д+30 - Dasatinib 100 mg/ден p.o. в продължение на 12 месеца			
• При пациенти >70 год. или неподходящи за алогенна или автоложна ТХСК – за 12 месеца			
Dasatinib	100 mg/ден	p.o.	ежедневно
Vincristine	2 mg	i.v.	1 (през 28 дни)
Dexamethasone	10 mg/ден	p.o./ i.v.	1-5 (през 28 дни)
6-mercaptopurine	60 mg/m^2/ден	i.v.	ежедневно
MTX	20 mg/m^2	p.o.	1 (ежеседмично)

Dasatinib and dexamethasone followed by hematopoietic cell transplantation for adults with Ph-positive ALL – PMC (nih.gov)

2. Лечение на възрастни пациенти 40-65-годишна възраст с t(9;22)/BCR-ABL

➢ ***Индукционни режими***

"GMALL 07/2003" + Imatinib

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ПРЕИНДУКЦИОННА ФАЗА – MTX(ith)/Dexa/Cyclo			
MTX	15 mg	i.t.	1
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o. или i.v.	1-5
Cyclophosphamide	200 mg/m^2	i.v.	3-5
Filgrastim	5 μg/kg	s.c.	от 1 до ANC >1000/ul
ИНДУКЦИЯ I – DEXA/VCR/ASP			
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o.	6-7, 13-16
Imatinib	600 mg/ден	p.o.	6-20
Vincristine*	2 mg	i.v.	6, 13, 20
Pegasparaginase	2000 U/m^2 max 3750 U	i.v.	20
Filgrastim	5 μg/kg	s.c.	от 6 до ANC >1 000/ul
При пациенти на възраст >55 години: дозата на daunorubicin се редуцира на 30 mg/m^2 и на pegasparaginase 1000 U/m^2.*			
ИНДУКЦИЯ II – MTX(ith)/ARAC/CYCLO/6-MP (седмица 4-7; ден 26-53)			
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	26, 46
MTX	15 mg	i.t.	28, 35, 42
Cytarabine	75 mg/m^2	i.v.	28-31, 35-38, 42-45
6-mercaptopurine	160 mg/m^2	p.o.	33-53

Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	от 26 до ANC >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 (ARAC/DEXA/ETOPO/MTX/VDS, седмица 11, ден 71)			
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o.	1-5
Vindesine	3 mg/m^2	i.v.	1
MTX	1500 mg/m^2	i.v.	1
Etoposide phosphate	250 mg/m^2	i.v.	4-5
Cytarabine	2 x 2000 mg/m^2	i.v.	5
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	7-16 (до мобилизация на авто-СК)
MTX	15 mg	i.t.	12
Cytarabine	40 mg	i.t.	12
Dexamethasone	4 mg	i.t.	12
Максимална абсолютна доза Vindesine 5 mg.			
При пациенти на възраст >55 години: дозата на MTX се редуцира на 1000 mg/m^2 и на Cytarabine 2 x 1000 mg/m^2.			
При пациенти със стандартен риск терапевтичната схема включва: консолидация II (високодозов MTX/ASP), ре-индукция I и II, консолидация III-VI.			
КОНСОЛИДАЦИЯ II, III, VI (високодозов MTX/ASP, седмици 16-18, 30-32, 46-48)			
6-Mercaptopurine	60 mg/m^2	p.o.	1-7, 15-21
MTX	1500 mg/m^2	i.v.	1, 15
Pegasparaginase	2000 U/m^2 max 3750 U	i.v.	2, 16
При пациенти на възраст 55-65 години: дозата на MTX се редуцира на 1000 mg/m^2 и на pegasparaginase 1000 IU/m^2.			
РЕ-ИНДУКЦИЯ I (VDS/DXR, седмици 22-23)			
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1, 7
Vindesin	3 mg/m^2	i.v.	1, 7
Prednisolone	3 x 20 mg/m^2	p.o.	1-14
Максимална абсолютна доза Vindesine 5 mg.			

РЕ-ИНДУКЦИЯ II (Arac/Cyclo/Thioguanin, седмици 24-25)			
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	1
Cytarabine	75 mg/m^2	i.v.	3-6, 10-13
6-Tioguanin	60 mg/m^2	p.o.	1-14
КОНСОЛИДАЦИЯ IV (VM26/ARAC, седмица 36)			
Cytarabine	1000 mg/m^2	i.v.	1, 3, 5
MTX	15 mg	i.t.	6
Cytarabine	40 mg	i.t.	6
Dexamethasone	4 mg	i.t.	6
КОНСОЛИДАЦИЯ V (CYCLO/ARAC, седмица 41)			
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	1
Cytarabine	500 mg/m^2	i.v.	1
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Пациенти с висок или много висок риск се разделят допълнително на две подгрупи в зависимост от възможността за намиране на донор за алогенна ТХСК –/налични контраиндикации за алогенна ТХСК: *1. Без възможност за извършване на алогенна ТХСК: консолидация II в зависимост от линейната принадлежност на левкемичния клон: при Т-клетъчен фенотип – CLAEG; при В-клетъчен фенотип – FLAG-Ida, последвана от автоложна ТХСК или продължаване на терапията в схема, идентична на тази при пациенти с нисък риск (ре-индукция I и II, консолидация III–VI).*			
КОНСОЛИДАЦИЯ II висок риск – Т-клетъчна ОЛЛ (CLAEG – седмица 16)			
Cladribine*	0.2 mg/m^2	i.v.	1-5
Etoposide	60 mg/m^2	i.v.	1-5
Cytarabine	1500 mg/m^2	i.v.	1-5
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Filgrastim	5 μg/kg	s.c.	от 6 до ANC >1000 /μl
КОНСОЛИДАЦИЯ II висок/много висок риск – В-прекурсорна ОЛЛ (FLAG-Ida – седмица 16).			
Idarubicin	10 mg/m^2	i.v.	1, 3
Fludarabine	30 mg/m^2	i.v.	1-5

Cytarabine	2 000 mg/m^2	i.v.	1-5
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Filgrastim	5 μg/kg	s.c.	от 7 до ANC >1 000 /μl
ИНТЕНЗИФИЦИРАНА ПОДДЪРЖАЩА ТЕРАПИЯ			
CYCLO/ARAC	консолидация V		58 седмица
VM26/ARAC	консолидация IV		66 седмица
HD-MTX/ASP	консолидация II		74 седмица
CYCLO/ARAC	консолидация V		82 седмица
VM26/ARAC	консолидация IV		90 седмица
HD-MTX/ASP	консолидация II		104 седмица
След реиндукция, между консолидация III–VI, и до определяне на MRD базираната рискова група, е подходящо пациентите да получават поддържаща терапия в ниски дози.			
6-Mercaptopurin	60 mg/m^2	p.o.	дни 1-28
MTX	20 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22

“Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine + Imatinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл А (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл В)			
Cyclophosphamide	2 x 300 mg/m^2	i.v. (3 h)	1-3
MESNA	600 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-3
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4, 11-14
MTX	12 mg	i.t.	2
Vincristine*	2 mg	i.v.	4, 11
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	4
Cytarabine	100 mg	i.t.	7 или 8
Imatinib	400 mg/ден	p.o.	1-14
Цикъл В (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл А)			
MTX	1000 mg/m^2	i.v. (24 h)	1
Calcium leucovorin	50 mg	i.v. (15 min)	Стартира се 12 часа след края на MTX
Calcium leucovorin	15 mg	i.v. (15 min)	През 6 часа – 8 дози до серумно ниво на MTX <0.05 μM
MTX	12 mg	i.t.	2
Cytarabine	2 x 3000 mg/m^2	i.v. (3 h)	2-3 (при пациенти ≤60 г.)

Cytarabine	2 x 1000 mg/m^2	i.v. (3 h)	2-3 (при пациенти >60 г.)
Cytarabine	100 mg	i.t.	7 или 8
Imatinib	400 mg/ден	p.o.	1-14
Поддържаща терапия – в продължение на 13 месеца			
Vincristine	1.4 mg/m^2 max 2 mg	i.v.	1 (всеки месец)
Prednisone	200 mg	p.o.	1-5 (всеки месец)
Imatinib	600 mg/ден	p.o.	Ежедневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност

Treatment of Philadelphia chromosome–positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

"Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine + Dasatinib" (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл А (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл В)			
Cyclophosphamide	2 x 300 mg/m^2	i.v. (3 h)	1-3
MESNA	600 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-3
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4, 11-14
MTX	12 mg	i.t.	2
Vincristine*	2 mg	i.v.	4, 11
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	4
Cytarabine	100 mg	i.t.	7 или 8
Dasatinib	100 mg/ден	p.o.	1-14
Цикъл В (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл А)			
MTX	1000 mg/m^2	i.v. (24 h)	1
Calcium leucovorin	50 mg	i.v. (15 min)	Стартира се 12 часа след края на MTX
Calcium leucovorin	15 mg	i.v. (15 min)	През 6 часа – 8 дози до серумно ниво на MTX <0.05 μM
MTX	12 mg	i.t.	2
Cytarabine	2 x 3000 mg/m^2	i.v. (3 h)	2-3 (при пациенти ≤60 г.)
Cytarabine	2 x 1000 mg/m^2	i.v. (3 h)	2-3 (при пациенти >60 г.)
Cytarabine	100 mg	i.t.	7 или 8
Dasatinib	100 mg/ден	p.o.	1-14

Поддържаща терапия – в продължение на 24 месеца			
Vincristine	1.4 mg/m^2 max 2 mg	i.v.	1 (всеки месец)
Prednisone	200 mg	p.o.	1-5 (всеки месец)
Dasatinib	100 mg/ден	p.o.	Ежедневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност

First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome–positive (Ph (+)) acute lymphoblastic leukemia | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

"Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine+ Ponatinib" (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл А (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл В)			
Cyclophosphamide	2 x 300 mg/m^2	i.v. (3 h)	1-3
MESNA	600 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-3
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4, 11-14
MTX	12 mg	i.t.	2
Vincristine*	2 mg	i.v.	4, 11
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	4
Cytarabine	100 mg	i.t.	7 или 8
Ponatinib	45 mg/ден	p.o.	1-14
Цикъл В (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл А)			
MTX	1000 mg/m^2	i.v. (24 h)	1
Calcium leucovorin	50 mg	i.v. (15 min)	Стартира се 12 часа след края на MTX
Calcium leucovorin	15 mg	i.v. (15 min)	През 6 часа – 8 дози до серумно ниво на MTX <0.05 μM
MTX	12 mg	i.t.	2
Cytarabine	2 x 3000 mg/m^2	i.v. (3 h)	2-3 (при пациенти ≤60 г.)
Cytarabine	2 x 1000 mg/m^2	i.v. (3 h)	2-3 (при пациенти >60 г.)
Cytarabine	100 mg	i.t.	7 или 8
Ponatinib	45 mg/ден	p.o.	1-7

Поддържаща терапия – в продължение на 24 месеца			
Vincristine	1.4 mg/m^2 max 2 mg	i.v.	1 (всеки месец)
Prednisone	200 mg	p.o.	1-5 (всеки месец)
Ponatinib	15-30 mg/ден	p.o.	Ежедневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност

Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study – ScienceDirect

“Nilotinib + полихимиотерапия”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Индукционен курс			
Prednisone	60 mg/m^2	p.o.	1-14
или			
Prednisone	48 mg/m^2	i.v.	1-14
Daunorubicin*	90 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-3
Vincristine*	2 mg	i.v.	1, 8
Nilotinib	2 x 400 mg	p.o.	8 – до старта на ТХСК или до края на 24-месеч-на поддържаща терапия
Консолидационен курс А – цикъл 1			
Daunorubicin*	45 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-2
Vincristine*	2 mg	i.v.	1, 8
Prednisone	60 mg/m^2	p.o.	1-14
Nilotinib	2 x 400 mg	p.o.	
Консолидационен курс В – цикли 2 и 4			
Cytarabine	2000 mg/m^2	i.v. (2 h)	1-4
Etoposide	150 mg/m^2	i.v. (3 h)	1-4
Nilotinib	2 x 400 mg	p.o.	
Консолидационен курс С – цикли 3 и 5			
MTX	220 mg/m^2	i.v. (bolus)	1-2; 15-16
MTX	60 mg/m^2/час	i.v. (36 h)	1-2; 15-16
Leucovorin	50 mg/m^2	i.v.	През 6 часа за 3 дози
Leucovorin		p.o.	До серумен MTX <0.05 μmol/L
Nilotinib	2 x 400 mg	p.o.	

Поддържаща терапия			
Nilotinib	2 x 400 mg	p.o.	в продължение на 24 месеца
ЦНС профилактика			
MTX	15 mg	i.t.	През и след индукцията
Hydrocortisone	50 mg	i.t.	През и след индукцията

Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“CALGB 10701”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Курс I (индукция)			
Dasatinib	140 mg/ден	p.o.	1 - непрекъснато
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o./ i.v.	1-7
Курс IIA _(при ≤20% лимфобласти на Д15, установени чрез трепанобиопсия)			
Dasatinib	140 mg/ден	p.o.	1 - непрекъснато
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o./ i.v.	1-7
Курс IIB (при >20% лимфобласти на Д15, установени чрез трепанобиопсия)			
Dasatinib	140 mg/ден	p.o.	1 - непрекъснато
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o./ i.v.	1-7
Vincristine	2 mg	i.v.	1, 8, 15
Daunorubicin	30 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15
Курс III (при липса на пълна ремисия на Д22, установено чрез трепанобиопсия)			
Dasatinib	140 mg/ден	p.o.	1 - непрекъснато
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o./ i.v.	1-7
Vincristine	2 mg	i.v.	1, 8
Daunorubicin	30 mg/m^2	i.v.	1, 8
Cyclophosphamide	1 000 mg/m^2	i.v.	1
G-CSF		s.c.	до ANC >1,000/μL
Курс IV (прилага се след курс IIA или III, след постигане на пълна ремисия на Д22)			
Dasatinib	140 mg/ден	p.o.	Прилага се непрекъснато след като серумен MTX <0.05 μM
Vincristine	2 mg	i.v.	1, 15, 29
MTX	500 mg/m^2	i.v.	1, 15, 29
Ca folinat	4 x 25 mg/m^2	p.o. (през 6h)	1-2, 15-16, 29-30
MTX	15 mg/m^2	i.t.	1, 15, 29

Курс V (прилага се след курс IIA или III, след постигане на пълна ремисия на Д22)			
• Алогенна ТХСК – при пациенти с наличие на съвместим HLA-донор			
• Автоложна ТХСК – при пациенти без наличие на съвместим HLA-донор			
• При пациенти >70 години или неподходящи за алогенна или автоложна ТХСК			
Etoposide	10 mg/kg/ден	i.v. (24 h)	1-4
	5 mg/kg/ден	i.v. (24 h)	1-4 (при пациенти >65 г.)
Cytarabine	2 x 2000 mg/m^2	i.v.	1-4
	2 x 1000 mg/m^2	i.v.	1-4 (при пациенти >65 г.)
G-CSF	5 μg/kg/ден	s.c.	Д 14 до ANC >1,000/μL
Курс VI (прилага се след курс V)			
• Алогенна ТХСК – от Д+30 – Dasatinib 50-100 mg/ден p.o. в продължение на 12 месеца			
• Автоложна ТХСК – от Д+30 – Dasatinib 100 mg/ден p.o. в продължение на 12 месеца			
• При пациенти >70 г. или неподходящи за алогенна или автоложна ТХСК – за 12 месеца			
Dasatinib	100 mg/ден	p.o.	ежедневно
Vincristine	2 mg	i.v.	1 (през 28 дни)
Dexamethasone	10 mg/ден	p.o./ i.v.	1-5 (през 28 дни)
6-mercaptopurine	60 mg/m^2/ден	i.v.	ежедневно
MTX	20 mg/m^2	p.o.	1 (ежеседмично)

Dasatinib and dexamethasone followed by hematopoietic cell transplantation for adults with Ph-positive ALL – PMC (nih.gov)

3. Лечение на млади пациенти под 40-годишна възраст без t(9;22)/BCR-ABL

➢ ***Индукционни режими***

“GMALL 07/2003”

INN	**Стандартна доза**	**Начин на приложение**	**Дни на приложение**
ПРЕИНДУКЦИОННА ФАЗА – MTX(ith)/Dexa/Cyclo			
MTX	15 mg	i.t.	1
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o. или i.v.	1-5
Cyclophosphamide	200 mg/m^2	i.v.	3-5
Filgrastim	5 μg/kg	s.c.	от 1 до ANC >1000/ul
ИНДУКЦИЯ I – DEXA/VCR/DNR/ASP			
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o.	6-7, 13-16
Daunorubicin*	45 mg/m^2	i.v.	6-7, 13-14
Vincristine*	2 mg	i.v.	6, 13, 20

Pegasparaginase	2000 U/m^2 max 3750 U	i.v.	20
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	от 6 до ANC >1000/ul
ИНДУКЦИЯ II – MTX(ith)/ARAC/CYCLO/6-MP (седмица 4-7; ден 26-53)			
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	26, 46
MTX	15 mg	i.t.	28, 35, 42
Cytarabine	75 mg/m^2	i.v.	28-31, 35-38, 42-45
6-mercaptopurine	160 mg/m^2	p.o.	33-53
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	от 26 до ANC >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 (ARAC/DEXA/ETOPO/MTX/VDS, седмица 11, ден 71)			
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o.	1-5
Vindesine	3 mg/m^2	i.v.	1
MTX	1 500 mg/m^2	i.v.	1
Etoposide phosphate	250 mg/m^2	i.v.	4-5
Cytarabine	2 x 2 000 mg/m^2	i.v.	5
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	7-16 (до мобилизация на авто-СК)
MTX	15 mg	i.t.	12
Cytarabine	40 mg	i.t.	12
Dexamethasone	4 mg	i.t.	12
Максимална абсолютна доза Vindesine 5 mg.			
При пациенти със стандартен риск терапевтичната схема включва: консолидация II (високодозов MTX/ASP), ре-индукция I и II, консолидация III-VI.			
КОНСОЛИДАЦИЯ II, III, VI (HD-MTX/ASP, седмици 16-18, 30-32, 46-48)			
6-Mercaptopurine	60 mg/m^2	p.o.	1-7, 15-21
MTX	1500 mg/m^2	i.v.	1, 15
Pegasparaginase	2000 U/m^2 max 3750 U	i.v.	2, 16
РЕ-ИНДУКЦИЯ I (VDS/DXR, седмици 22-23)			
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1, 7

Vindesin	3 mg/m^2	i.v.	1, 7
Prednisolone	3 x 20 mg/m^2	p.o.	1-14
Максимална абсолютна доза Vindesine 5 mg.			
РЕ-ИНДУКЦИЯ II (Arac/Cyclo/Thioguanin, седмици 24-25)			
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	1
Cytarabine	75 mg/m^2	i.v.	3-6, 10-13
6-Tioguanin	60 mg/m^2	p.o.	1-14
КОНСОЛИДАЦИЯ IV (VM26/ARAC, седмица 36)			
Cytarabine	1000 mg/m^2	i.v.	1, 3, 5
MTX	15 mg	i.t.	6
Cytarabine	40 mg	i.t.	6
Dexamethasone	4 mg	i.t.	6
КОНСОЛИДАЦИЯ V (CYCLO/ARAC, седмица 41)			
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	1
Cytarabine	500 mg/m^2	i.v.	1
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Пациенти с висок или много висок риск се разделят допълнително на две подгрупи в зависимост от възможността за намиране на донор за алогенна ТХСК –/налични контраиндикации за алогенна ТХСК: 1. Без възможност за извършване на алогенна ТХСК: консолидация II в зависимост от линейната принадлежност на левкемичния клон: при Т-клетъчен фенотип – CLAEG; при В-клетъчен фенотип – FLAG-Ida, последвана от автоложна ТХСК или продължаване на терапията в схема, идентична на тази при пациенти с нисък риск (ре-индукция I и II, консолидация III-VI).			
КОНСОЛИДАЦИЯ II висок риск – Т-клетъчна ОЛЛ (CLAEG – седмица 16)			
Cladribine*	0.2 mg/m^2	i.v.	1-5
Etoposide	60 mg/m^2	i.v.	1-5
Cytarabine	1500 mg/m^2	i.v.	1-5
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	от 6 до ANC >1000 /µl

КОНСОЛИДАЦИЯ II висок/много висок риск – В-прекурсорна ОЛЛ (FLAG-Ida – седмица 16).			
Idarubicin	10 mg/m^2	i.v.	1, 3
Fludarabine	30 mg/m^2	i.v.	1-5
Cytarabine	2 000 mg/m^2	i.v.	1-5
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	от 7 до ANC >1000 /µl
ИНТЕНЗИФИЦИРАНА ПОДДЪРЖАЩА ТЕРАПИЯ			
CYCLO/ARAC	консолидация V		58 седмица
VM26/ARAC	консолидация IV		66 седмица
HD-MTX/ASP	консолидация II		74 седмица
CYCLO/ARAC	консолидация V		82 седмица
VM26/ARAC	консолидация IV		90 седмица
HD-MTX/ASP	консолидация II		104 седмица
След реиндукция, между консолидация III-VI, и до определяне на MRD базираната рискова група, е подходящо пациентите да получават поддържаща терапия в ниски дози.			
6-Mercaptopurin	60 mg/m^2	p.o.	дни 1-28
MTX	20 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22

“PETHEMA ALL-96”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Индукционен курс			
Vincristine*	2 mg	i.v.	1, 8, 15, 22
Daunorubicin*	30 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22
Prednisone	60 mg/m^2	i.v. или p.o	1-27
Prednisone	30 mg/m^2	i.v. или p.o	28-35
L-asparaginase*	10 000 U/m^2	s.c.	16-20, 23-27
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	36
Тройна комбинация^		i.t.	1, 29
Консолидация 1:			
6-mercaptopurine	50 mg/m^2	p.o.	1-7
MTX	1500 mg/m^2	i.v. (24 h)	1, 28, 56
Teniposide	2 x 150 mg/m^2	i.v.	14, 42
Cytarabine	2 x 500 mg/m^2	i.v.	14-15, 42-43

Тройна комбинация^		i.t.	1, 28, 56
Консолидация 2/ реиндукция			
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o./ i.v.	1-14
Dexamethasone	5 mg/m^2	p.o./ i.v.	15-21
Vincristine*	2 mg	i.v.	1, 8, 15
Daunorubicin*	30 mg/m^2	i.v.	1, 2, 8, 9
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o.	1-14
Cyclophosphamide	600 mg/m^2	i.v.	1, 15
L-asparaginase*	10 000 U/m^2	i.m./ i.v.	1-3, 15-17
Тройна комбинация^		i.t.	1, 15
Поддържащо лечение – 1 + реиндукционно лечение (до седмица 52)			
Поддържащо лечение – 1			
MTX	20 mg	i.m.	до седмица 52
6-mercaptopurine	50 mg/m^2	p.o.	до седмица 52
Реиндукционно лечение (през 28 дни)			
Vincristine*	2 mg	i.v.	1
Prednisone	60 mg/m^2	p.o.	1-7
L-asparaginase*	20 000 U/m^2	i.m./ i.v.	1
Тройна комбинация^		i.t.	1
Поддържащо лечение – 2 (седмици 53-104)			
MTX	20 mg	i.m.	
6-mercaptopurine	50 mg/m^2	p.o.	

^тройна комбинация – MTX 15 mg, Cytarabine 30 mg, Dexamethasone 4 mg
ejh_778 102..110 (prbb.org)

“Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл А (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл В)			
Cyclophosphamide	2 x 300 mg/m^2	i.v. (3 h)	1-3
MESNA	600 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-3
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4, 11-14
MTX	12 mg	i.t.	2
Vincristine*	2 mg	i.v.	4, 11
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	4
Cytarabine	100 mg	i.t.	8

Цикъл B (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл A)			
MTX	1000 mg/m^2	i.v. (24 h)	1
Calcium leucovorin	50 mg	i.v. (15 min)	Стартира се 12 часа след края на MTX
Calcium leucovorin	15 mg	i.v. (15 min)	През 6 часа – 8 дози до серумно ниво на MTX <0.05 μM
MTX	12 mg	i.t.	2
Cytarabine	2 x 3000 mg/m^2	i.v. (3 h)	2-3 (при пациенти ≤60 г.)
Cytarabine	100 mg	i.t.	8
Methylprednisolone	2 x 50 mg/дн	i.v.	1-3

Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia – Kantarjian – 2004 – Cancer – Wiley Online Library

“GRAAL 2005”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Кортикостероидна префаза			
Prednisone	60 mg/m^2	p.o.	-7 до -1
MTX	15 mg	i.t.	-7 до -4
Индукционен курс			
Rituximab	375 mg/m^2/ден	i.v.	1, 7
Prednisone	60 mg/m^2	p.o.	1-14
Vincristine*	2 mg	i.v.	1, 8, 15, 22
Daunorubicin*	50 mg/m^2	i.v.	1-3
Daunorubicin*	30 mg/m^2	i.v.	15-16
L-asparaginase*	6 000 U/m^2	i.v.	8, 10, 12, 20, 22, 24, 26, 28
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1, 15
Lenograstim	263 μg/m^2	i.v./ s.c.	+18 до WBC >1 x 10^9/L
Спасителна реиндукционна терапия			
Rituximab	375 mg/m^2/ден	i.v.	1, 7
Idarubicine	12 mg/m^2	i.v.	1-3
Cytarabine	2 000 mg/m^2	i.v.	1-4
Lenograstim	263 μg/m^2	i.v.	+9 до WBC >1 x 10^9/L

Интерфаза -1			
Vincristine*	2 mg	i.v.	1
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1
ПЪРВА КОНСОЛИДАЦИОННА ФАЗА			
Rituximab	375 mg/m^2/ден	i.v.	1, 29
Блок 1			
Cytarabine	2 x 2000 mg/m^2	i.v.	1-2
Dexamethasone	10 mg	p.o.	1-2
L-asparaginase*	10 000 U/m^2	i.v.	3
Lenograstim	263 µg/m^2	i.v./ s.c.	7-13
Блок 2			
Vincristine*	2 mg	i.v.	15
MTX	3000 mg/m^2	i.v.	15
6-mercaptopurine	60 mg/m^2	i.v.	15-21
L-asparaginase*	10 000 U/m^2	i.v.	16
Lenograstim	263 µg/m^2	i.v./ s.c.	22-27
Блок 3			
MTX	25 mg/m^2	i.v.	29
Cyclophosphamide	500 mg/m^2	i.v.	29-30
Etoposide	75 mg/m^2	i.v.	29-30
Lenograstim	263 µg/m^2	i.v./ s.c.	+31 до WBC >1 x 10^9/L
ВТОРА КОНСОЛИДАЦИОННА ФАЗА			
Rituximab	375 mg/m^2/ден	i.v.	1, 29
Блок 4 като блок 1			
Блок 5 като блок 2			
Блок 6 като блок 3			
Късна интензификация (при настъпване на пълна ремисия след първия курс)			
Rituximab	375 mg/m^2/ден	i.v.	1, 7
Prednisone	60 mg/m^2	i.v.	1-14
Vincristine*	2 mg	i.v.	1, 8, 15, 22
Daunorubicin*	30 mg/m^2	i.v.	1-3
Daunorubicin*	30 mg/m^2	i.v.	15-16
L-asparaginase*	6000 U/m^2	i.v.	8, 10, 12, 18, 20, 22, 24, 26, 28
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	15
Lenograstim	263 µg/m^2	i.v./ s.c.	+18 до WBC >1 x 10^9/L

Късна интензификация (при късно настъпване на пълна ремисия)			
Rituximab	375 mg/m^2/ден	i.v.	1, 7
Idarubicin	9 mg/m^2	i.v.	1-3
Cytarabine	2 x 2 000 mg/m^2	i.v.	1-4
Lenograstim	263 μg/m^2	i.v.	+9 до ANC >1 x 10^9/L
ТРЕТА КОНСОЛИДАЦИОННА ФАЗА			
Rituximab	375 mg/m^2/ден	i.v.	1, 29
Блок 7 ***като блок 1***			
Блок 8 ***като блок 2***			
Блок 9 ***като блок 3***			
Поддържаща терапия 1-12 месец			
Rituximab	375 mg/m^2/ден	i.v.	1 (месеци 1, 3, 5, 7, 9, 11)
Vincristin	2 mg	i.v.	1
Prednisone	40 mg/m^2/ден	p.o.	1-7
Поддържаща терапия 1-24 месец			
6-mercaptopurine	60 mg/m^2	p.o.	ежедневно
Methotrexate	25 mg	p.o.	седмично
ЦНС профилактика			
тройна комбинация*		i.t.	1, 8 на първа индукция 29 на блокове 3 и 6 1 и 8 на късна интензификация
тройна комбинация*		i.t.	
тройна комбинация*		i.t.	
Краниално облъчване	15 Gy	RT	Преди алогенна ТХСК
Краниално облъчване	24 Gy	RT	При липса на ТХСК
6-mercaptopurine	60 mg/m^2	p.o.	Ежедневно по време на RT

* тройна комбинация – MTX 15 mg, Cytarabine 40 mg и Methylprednisolone 40 mg

Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia | NEJM

“HOVON 70”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Префаза			
Prednisone	60 mg/m^2, разделени на 2 дневни дози	p.o	1-7
MTX	15 mg	i.t	1
Индукция			
Prednisone	40 mg/m^2, разделени на 3 дневни дози	p.o	8-28 (намаляване до 0 mg за 7 дни)
Vincristine*	1.5 mg/m2 (max 2 mg)	i.v	8, 15, 22, 29
Daunorubicin*	40 mg/m^2	i.v	8, 15, 22
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v	8
L-Asparaginase*	6000 IU/m^2	i.v	8, 10, 12, 15, 17, 19, 22, 24, 26
G-CSF	150 µg/m^2	s.c.	В деня на ANC <0.5 x 10^9/L до ANC >1.0 x 10^9/L или D43
MTX	15 mg	i.t	8, 15, 22
Консолидация А			
6-Thioguanine*	60 mg/m^2	p.o	1-21
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v	1, 15
Cytarabine	60 mg/m^2, разделени на 2 дневни дози	s.c.	1, 2, 8, 9, 15, 16
MTX	15 mg	i.t	1, 15
Консолидация В			
Prednisone	40 mg/m^2, разделени на 3 дневни дози	p.o	29-35
Vincristine*	1.5 mg/ m^2 (max 2 mg)	i.v	29, 43
6-Mercaptopurine	50 mg/m^2	p.o	29-49
MTX	5000 mg/m^2	i.v	29, 43
MTX	25 mg/m^2	p.o	36
MTX	15 mg	i.t	29, 43 на 24-тия час след високите дози MTX

Интензификация 1А			
Dexamethasone	10 mg/m^2, разделени на 3 дневни дози.	p.o	1-14, след това намаляване до 0 mg за 7 дни
Vindesine	3 mg/m^2, максимум 4 mg	i.v	1, 8, 15
Adriamycine*	25 mg/m^2	i.v	1, 8, 15
L-Asparaginase*	6000 IU/m^2	i.v	4, 6, 8, 10, 12, 15
MTX	15 mg	i.t	1, 15
Интензификация 1В			
6-Thioguanine*	60 mg/m^2	p.o	29-49
Etoposide	150 mg/m^2	i.v	29, 36, 43
Cytarabine	60 mg/m^2, разделени на 2 дневни дози	s.c.	29, 30, 36, 37, 43, 44
MTX	15 mg	i.t	29
Интерфаза А			
Prednisone	40 mg/m^2, разделени на 3 дневни дози	p.o	1-7
Vincristine*	1.5 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v	1, 15
6-Mercaptopurine	50 mg/m^2	p.o	1-22
MTX	5 000 mg/m^2	i.v	1, 15
MTX	25 mg/m^2	p.o	8, 22
MTX	15 mg	i.t	1, 15 на 24-тия час от високите дози MTX
Интерфаза В			
Prednisone	40 mg/m^2, разделени на 3 дневни дози	p.o	29-35
Vincristine*	1.5 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v	29, 43
6-Mercaptopurine	50 mg/m^2	p.o	29-49
MTX	5000 mg/m^2	i.v	29, 43
MTX	25 mg/m^2	p.o	36
MTX	15 mg	i.t	29, 43 на 24-тия час от високите дози MTX
ЦНС облъчване в случаите на ЦНС засягане към диагнозата.	24 Gy	RT	40-55

Интензификация IIA			
Prednisone	40 mg/m^2, разделени на 3 дневни дози	p.o	1-14, с намаляване до 0 mg за 7 дни
Vincristine*	1.5 mg/m^2 (max 2 mg)	i.v	1, 8, 15
Daunorubicin*	30 mg/m^2	i.v	1, 8, 15
L-Asparaginase*	6000 IU/m^2	i.v	4, 6, 8, 10, 12, 15
MTX	15 mg	i.t	1
Интензификация IIB			
6-Thioguanine*	60 mg/m^2	p.o	29-49
Cyclophosphamide	1 000 mg/m^2	i.v	29
Cytarabine	60 mg/m^2, разделен на 2 дневни дози	s.c.	29, 30, 36, 37, 43, 44
MTX	15 mg	i.t	29
Поддържащо лечение – 2 години от 1 ден на префазата на протокола или до рецидив			
6-Mercaptopurine	75 mg/m^2	p.o	Дневно
MTX	25 mg/m^2	p.o	Седмично

ho70pro.pdf (hematologie-amc.nl)

➢ ***Консолидационни режими***

“Blinatumomab” (през 6 седмици)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-4			
Blinatumomab	15 µg/ден*	i.v.	1-28

* прилага се в непрекъсната инфузия

Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

4. Лечение на възрастни пациенти 40-65-годишна възраст без t(9;22)/BCR-ABL

➢ ***Индукционни режими***

“GMALL 07/2003”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ПРЕИНДУКЦИОННА ФАЗА – MTX(ith)/Dexa/Cyclo			
MTX	15 mg	i.t.	1
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o. или i.v.	1-5
Cyclophosphamide	200 mg/m^2	i.v.	3-5
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	от 1 до ANC >1000/ul
ИНДУКЦИЯ I – DEXA/VCR/DNR/ASP			
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o.	6-7, 13-16
Daunorubicin*	45 mg/m^2	i.v.	6-7, 13-14
Vincristine*	2 mg	i.v.	6, 13, 20
Pegasparaginase	2000 U/m^2 max 3750 U	i.v.	20
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	от 6 до ANC >1 000/ul
При пациенти на възраст >55 години: дозата на daunorubicin се редуцира на 30 mg/m^2 и на pegasparaginase 1000 U/m^2.*			
ИНДУКЦИЯ II – MTX(ith)/ARAC/CYCLO/6-MP (седмица 4-7; ден 26-53)			
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	26, 46
MTX	15 mg	i.t.	28, 35, 42
Cytarabine	75 mg/m^2	i.v.	28-31, 35-38, 42-45
6-mercaptopurine	160 mg/m^2	p.o.	33-53
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	от 26 до ANC >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 (ARAC/DEXA/ETOPO/MTX/VDS, седмица 11, ден 71)			
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o.	1-5
Vindesine	3 mg/m^2	i.v.	1
MTX	1 500 mg/m^2	i.v.	1
Etoposide phosphate	250 mg/m^2	i.v.	4-5

Cytarabine	2 x 2000 mg/m^2	i.v.	5
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	7-16 (до мобилизация на авто-СК)
MTX	15 mg	i.t.	12
Cytarabine	40 mg	i.t.	12
Dexamethasone	4 mg	i.t.	12
Максимална абсолютна доза Vindesine 5 mg.			
При пациенти на възраст >55 години: дозата на MTX се редуцира на 1000 mg/m^2 и на Cytarabine 2 x 1000 mg/m^2.			
При пациенти със стандартен риск терапевтичната схема включва: консолидация II (високодозов MTX/ASP), ре-индукция I и II, консолидация III-VI.			
КОНСОЛИДАЦИЯ II, III, VI (HD-MTX/ASP, седмици 16-18, 30-32, 46-48)			
6-Mercaptopurine	60 mg/m^2	p.o.	1-7, 15-21
MTX	1500 mg/m^2	i.v.	1, 15
Pegasparaginase	2000 U/m^2 max 3750 U	i.v.	2, 16
При пациенти на възраст 55-65 години: дозата на MTX се редуцира на 1000 mg/m^2 и на pegasparaginase 1000 IU/m^2.			
РЕ-ИНДУКЦИЯ I (VDS/DXR, седмици 22-23)			
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1, 7
Vindesin	3 mg/m^2	i.v.	1, 7
Prednisolone	3 x 20 mg/m^2	p.o.	1-14
Максимална абсолютна доза Vindesine 5 mg.			
РЕ-ИНДУКЦИЯ II (Arac/Cyclo/Thioguanin, седмици 24-25)			
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	1
Cytarabine	75 mg/m^2	i.v.	3-6, 10-13
6-Tioguanin	60 mg/m^2	p.o.	1-14
КОНСОЛИДАЦИЯ IV (VM26/ARAC, седмица 36)			
Cytarabine	1000 mg/m^2	i.v.	1, 3, 5
MTX	15 mg	i.t.	6
Cytarabine	40 mg	i.t.	6
Dexamethasone	4 mg	i.t.	6

КОНСОЛИДАЦИЯ V (CYCLO/ARAC, седмица 41)			
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	1
Cytarabine	500 mg/m^2	i.v.	1
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Пациенти с висок или много висок риск се разделят допълнително на две подгрупи в зависимост от възможността за намиране на донор за алогенна ТХСК –/налични контраиндикации за алогенна ТХСК: *1. Без възможност за извършване на алогенна ТХСК: консолидация II в зависимост от линейната принадлежност на левкемичния клон: при Т-клетъчен фенотип – CLAEG; при В-клетъчен фенотип – FLAG-Ida, последвана от автоложна ТХСК или продължаване на терапията в схема, идентична на тази при пациенти с нисък риск (ре-индукция I и II, консолидация III-VI).*			
КОНСОЛИДАЦИЯ II висок риск – Т-клетъчна ОЛЛ (CLAEG – седмица 16)			
Cladribine*	0.2 mg/m^2	i.v.	1-5
Etoposide	60 mg/m^2	i.v.	1-5
Cytarabine	1500 mg/m^2	i.v.	1-5
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	от 6 до ANC >1000 /µl
КОНСОЛИДАЦИЯ II висок/много висок риск – В-прекурсорна ОЛЛ (FLAG-Ida – седмица 16)			
Idarubicin	10 mg/m^2	i.v.	1, 3
Fludarabine	30 mg/m^2	i.v.	1-5
Cytarabine	2 000 mg/m^2	i.v.	1-5
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	от 7 до ANC >1000 /µl
ИНТЕНЗИФИЦИРАНА ПОДДЪРЖАЩА ТЕРАПИЯ			
CYCLO/ARAC	консолидация V		58 седмица
VM26/ARAC	консолидация IV		66 седмица
HD-MTX/ASP	консолидация II		74 седмица
CYCLO/ARAC	консолидация V		82 седмица
VM26/ARAC	консолидация IV		90 седмица
HD-MTX/ASP	консолидация II		104 седмица

След реиндукция, между консолидация III-VI и до определяне на MRD базираната рискова група, е подходящо пациентите да получават поддържаща терапия в ниски дози.			
6-Mercaptopurin	60 mg/m^2	p.o.	дни 1-28
MTX	20 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22

"Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine" (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл А (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл В)			
Cyclophosphamide	2 x 300 mg/m^2	i.v. (3 h)	1-3
MESNA	600 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-3
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4, 11-14
MTX	12 mg	i.t.	2
Vincristine*	2 mg	i.v.	4, 11
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	4
Cytarabine	100 mg	i.t.	8
Цикъл В (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл А)			
MTX	1000 mg/m^2	i.v. (24 h)	1
Calcium leucovorin	50 mg	i.v. (15 min)	Стартира се 12 часа след края на MTX
Calcium leucovorin	15 mg	i.v. (15 min)	През 6 часа – 8 дози до серумно ниво на MTX <0.05 μM
MTX	12 mg	i.t.	2
Cytarabine	2 x 3000 mg/m^2	i.v. (3 h)	2-3 (при пациенти ≤60 г.)
Cytarabine	100 mg	i.t.	8
Methylprednisolone	2 x 50 mg/дн	i.v.	1-3

Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia – Kantarjian – 2004 – Cancer – Wiley Online Library

“CALGB 8811”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Курс I – ИНДУКЦИЯ (28 дни)			
Cyclophosphamide	1200 mg/m^2	i.v.	1
Daunorubicin*	45 mg/m^2	i.v.	1-3
Vincristine	2 mg	i.v.	1, 8, 15, 22
Prednisone	60 mg/m^2	i.v./ p.o.	1-21
L-asparaginase*	6000 U/m^2	s.c./ i.m.	5, 8, 11, 15, 18, 22
Курс II – Ранна консолидация (28 дни): макс. 2 курса през 28 дни			
MTX	15 mg/m^2	i.t.	1
Cyclophosphamide	1 000 mg/m^2	i.v.	1
6-mercaptopurine	60 mg/m^2	p.o.	1-14
Cytarabine	75 mg/m^2	s.c.	1-4, 8-11
Vincristine*	2 mg	i.v.	15, 22
L-asparaginase*	6000 U/m^2	s.c.	15, 18, 22, 25
Курс III – ЦНС профилактика и междинно поддържащо лечение (12 седмици)			
Краниално облъчване	2400 cGy	RT	1-12
MTX	15 mg	i.t.	1, 8, 15, 22, 29
6-mercaptopurine	60 mg/m^2	p.o.	1-70
MTX	20 mg/m^2	p.o.	36, 43, 50, 57, 64
Курс IV – Късна интензификация (8 седмици)			
Doxorubicin	30 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15
Vincristine*	2 mg	i.v.	1, 8, 15
Dexamethasone	10 mg/m^2/ден	p.o.	1-14
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	29
6-Thioguanine	60 mg/m^2	p.o.	29-42
Cytarabine	75 mg/m^2	s.c.	29-32, 36-39
Курс V – Удължено поддържащо лечение (до 24 месеца след поставяне на диагнозата)			
Vincristine*	2 mg	i.v.	1 през 28 дни
Prednisone	60 mg/m^2/ден	p.o.	1-5 през 28 дни
MTX	20 mg/m^2	p.o.	1, 8, 15, 22
6-mercaptopurine	60 mg/m^2	p.o.	1-28

A Five-Drug Remission Induction Regimen With Intensive Consolidation for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811 – ScienceDirect

“GRAAL 2005”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Кортикостероидна префаза			
Prednisone	60 mg/m^2	p.o.	-7 до -1
MTX	15 mg	i.t.	-7 до -4
Индукционен курс			
Rituximab	375 mg/m^2/ден	i.v.	1, 7
Prednisone	60 mg/m^2	p.o.	1-14
Vincristine*	2 mg	i.v.	1, 8, 15, 22
Daunorubicin*	50 mg/m^2	i.v.	1-3
Daunorubicin*	30 mg/m^2	i.v.	15-16
L-asparaginase*	6000 U/m^2	i.v.	8, 10, 12, 20, 22, 24, 26, 28
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1, 15
Lenograstim	263 µg/m^2	i.v./ s.c.	+18 до WBC >1 x 10^9/L
Спасителна реиндукционна терапия			
Rituximab	375 mg/m^2/ден	i.v.	1, 7
Idarubicine	12 mg/m^2	i.v.	1-3
Cytarabine	2 mg/m^2	i.v.	1-4
Lenograstim	263 µg/m^2	i.v.	+9 до WBC >1 x 10^9/L
Интерфаза -1			
Vincristine*	2 mg	i.v.	1
Dexamethasone	40 mg	p.o.	1
ПЪРВА КОНСОЛИДАЦИОННА ФАЗА			
Rituximab	375 mg/m^2/ден	i.v.	1, 29
Блок 1			
Cytarabine	2 x 2000 mg/m^2	i.v.	1-2
Dexamethasone	10 mg	p.o.	1-2
L-asparaginase*	10 000 U/m^2	i.v.	3
Lenograstim	263 µg/m^2	i.v./ s.c.	7-13
Блок 2			
Vincristine*	2 mg	i.v.	15
MTX	3000 mg/m^2	i.v.	15
6-mercaptopurine	60 mg/m^2	i.v.	15-21
L-asparaginase*	10 000 U/m^2	i.v.	16
Lenograstim	263 µg/m^2	i.v./ s.c.	22-27

Блок 3			
MTX	25 mg/m^2	i.v.	29
Cyclophosphamide	500 mg/m^2	i.v.	29-30
Etoposide	75 mg/m^2	i.v.	29-30
Lenograstim	263 μg/m^2	i.v./ s.c.	+31 до WBC >1 x 10^9/L
ВТОРА КОНСОЛИДАЦИОННА ФАЗА			
Rituximab	375 mg/m^2/ден	i.v.	1, 29
Блок 4 като блок 1			
Блок 5 като блок 2			
Блок 6 като блок 3			
Късна интензификация (при настъпване на пълна ремисия след първия курс)			
Rituximab	375 mg/m^2/ден	i.v.	1, 7
Prednisone	60 mg/m^2	i.v.	1-14
Vincristine*	2 mg	i.v.	1, 8, 15, 22
Daunorubicin*	30 mg/m^2	i.v.	1-3
Daunorubicin*	30 mg/m^2	i.v.	15-16
L-asparaginase*	6000 U/m^2	i.v.	8, 10, 12, 18, 20, 22, 24, 26, 28
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	1
Cyclophosphamide	750 mg/m^2	i.v.	15
Lenograstim	263 μg/m^2	i.v./ s.c.	+18 до WBC >1 x 10^9/L
Късна интензификация (при късно настъпване на пълна ремисия)			
Rituximab	375 mg/m^2/ден	i.v.	1, 7
Idarubicin	9 mg/m^2	i.v.	1-3
Cytarabine	2 x 2 000 mg/m^2	i.v.	1-4
Lenograstim	263 μg/m^2	i.v.	+9 до ANC >1 x 10^9/L
ТРЕТА КОНСОЛИДАЦИОННА ФАЗА			
Rituximab	375 mg/m^2/ден	i.v.	1, 29
Блок 7 като блок 1			
Блок 8 като блок 2			
Блок 9 като блок 3			
Поддържаща терапия 1-12 месец			
Rituximab	375 mg/m^2/ден	i.v.	1 (месеци 1, 3, 5, 7, 9, 11)
Vincristin	2 mg	i.v.	1
Prednisone	40 mg/m^2/ден	p.o.	1-7
Поддържаща терапия 1-24 месец			
6-mercaptopurine	60 mg/m^2	p.o.	ежедневно
Methotrexate	25 mg	p.o.	седмично

ЦНС профилактика			
тройна комбинация*		i.t.	1, 8 на първа индукция 29 на блокове 3 и 6 1 и 8 на късна интензификация
тройна комбинация*		i.t.	
тройна комбинация*		i.t.	
Краниално облъчване	15 Gy	RT	Преди алогенна ТХСК
Краниално облъчване	24 Gy	RT	При липса на ТХСК
6-mercaptopurine	60 mg/m^2	p.o.	Ежедневно по време на RT

* тройна комбинация – MTX 15 mg, Cytarabine 40 mg и Methylprednisolone 40 mg

Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia | NEJM

➢ ***Консолидационни режими***

“Blinatumomab” (през 6 седмици)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1-4			
Blinatumomab	15 μg/ден*	i.v.	1-28

* прилага се в непрекъсната инфузия

Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

5. Лечение на пациенти, неподходящи за интензивно лечение над 65-годишна възраст с t(9;22)/BCR-ABL1

➢ ***с ниска терапевтична интензивност***

“Imatinib + Prednisone”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ПРЕФАЗА			
Prednisone	10-40 mg/m^2	p.o.	1-7
ИНДУКЦИОННА ФАЗА			
Imatinib	800 mg/m^2	p.o.	1-45
Prednisone	40 mg/m^2	p.o.	1-45

Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome–positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

"Dasatinib + Prednisone"

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ПРЕФАЗА			
Prednisone	10-60 mg/m^2	p.o.	1-7
ИНДУКЦИОННА ФАЗА			
Dasatinib	2 x 70 mg/m^2	p.o.	1-84
Prednisone	60 mg/m^2 max 120 mg/ден	p.o.	1-24; намаляване и спиране до Д32

Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

➢ ***с междинна терапевтична интензивност***

"EWALL-Ph-001"

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ПРЕФАЗА			
Dexamethasone	10 mg/ден	i.v./ p.o.	-7 до -3
ИНДУКЦИЯ			
Dasatinib	140 mg/ден	p.o.	1-28
Vincristine	2 mg 1 mg	i.v. i.v.	1 1 (при пациенти >70 г.)
Dexamethasone	40 mg/ден	i.v./ p.o.	1-2
	20 mg/ден	i.v./ p.o.	1-2 (при пациенти >70 г.)
КОНСОЛИДАЦИЯ – цикъл А (през 28 дни; 3 цикъла, които се редуват с цикъл В)			
Dasatinib	100 mg/ден	p.o.	1-28
MTX	1000 mg/m^2 500 mg/m^2	i.v. i.v.	1 1 (при пациенти >70 г.)
Asparaginase	10 000 U/m^2	i.m.	2
	5000 U/m^2	i.m.	2 (при пациенти >70 г.)

КОНСОЛИДАЦИЯ – цикъл В (през 28 дни; 3 цикъла, които се редуват с цикъл А)			
Dasatinib	100 mg/ден	p.o.	1-28
Cytarabine	2 x 1000 mg/m^2 2 x 500 mg/m^2	i.v. i.v.	1, 3, 5 1, 3, 5 (при пациенти >70 г.)
ПОДДЪРЖАЩО ЛЕЧЕНИЕ (до 24 месеца от поставяне на диагнозата)			
Dasatinib	100 mg/ден	p.o.	1 – до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност
6-Mercaptopurine	60 mg/m^2	p.o.	1-28 (през месец)
MTX	25 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22 (през месец)
Vincristine	2 mg 1 mg	i.v. i.v.	1 (през 3 месеца) 1 (при пациенти >70 г.) (през 3 месеца)
Dexamethasone	40 mg/ден	i.v./ p.o.	1-2 (през 3 месеца)
	20 mg/ден	i.v./ p.o.	1-2 (при пациенти >70 г.) (през 3 месеца)

Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome–positive ALL | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“CALGB 10701”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Курс I (индукция)			
Dasatinib	140 mg/ден	p.o.	1 - непрекъснато
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o./ i.v.	1-7
Курс IIA _(при ≤20% лимфобласти на Д15, установени чрез трепанобиопсия)			
Dasatinib	140 mg/ден	p.o.	1 - непрекъснато
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o./ i.v.	1-7
Курс IIB (при >20% лимфобласти на Д15, установени чрез трепанобиопсия)			
Dasatinib	140 mg/ден	p.o.	1 - непрекъснато
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o./ i.v.	1-7
Vincristine	2 mg	i.v.	1, 8, 15
Daunorubicin	30 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15
Курс III (при липса на пълна ремисия на Д22, установено чрез трепанобиопсия)			
Dasatinib	140 mg/ден	p.o.	1 - непрекъснато
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o./ i.v.	1-7

Vincristine	2 mg	i.v.	1, 8
Daunorubicin	30 mg/m^2	i.v.	1, 8
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	1
G-CSF		s.c.	до ANC >1,000/μL
Курс IV (прилага се след курс IIA или III, след постигане на пълна ремисия на Д22)			
Dasatinib	140 mg/ден	p.o.	Прилага се непрекъснато след като серумен MTX <0.05 μM
Vincristine	2 mg	i.v.	1, 15, 29
MTX	500 mg/m^2	i.v.	1, 15, 29
Ca folinat	4 x 25 mg/m^2	p.o. (през 6h)	1-2, 15-16, 29-30
MTX	15 mg/m^2	i.t.	1, 15, 29
Курс V (прилага се след курс IIA или III, след постигане на пълна ремисия на Д22)			
• Алогенна ТХСК – при пациенти с наличие на съвместим HLA-донор			
• Автоложна ТХСК – при пациенти без наличие на съвместим HLA-донор			
• При пациенти >70 години или неподходящи за алогенна или автоложна ТХСК			
Etoposide	5 mg/kg/ден	i.v. (24 h)	1-4
Cytarabine	2 x 1000 mg/m^2	i.v.	1-4
G-CSF	5 μg/kg/ден	s.c.	Д 14 до ANC >1,000/μL
Курс VI (прилага се след курс V)			
• Алогенна ТХСК – от Д+30 – Dasatinib 50-100 mg/ден p.o. в продължение на 12 месеца			
• Автоложна ТХСК – от Д+30 – Dasatinib 100 mg/ден p.o. в продължение на 12 месеца			
• При пациенти >70 г. или неподходящи за алогенна или автоложна ТХСК – за 12 месеца			
Dasatinib	100 mg/ден	p.o.	ежедневно
Vincristine	2 mg	i.v.	1 (през 28 дни)
Dexamethasone	10 mg/ден	p.o./ i.v.	1-5 (през 28 дни)
6-mercaptopurine	60 mg/m^2/ден	i.v.	ежедневно
MTX	20 mg/m^2	p.o.	1 (ежеседмично)

Dasatinib and dexamethasone followed by hematopoietic cell transplantation for adults with Ph-positive ALL – PMC (nih.gov)

➢ ***с висока терапевтична интензивност***

“Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine + Imatinib”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл А (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл В)			
Cyclophosphamide	2 x 300 mg/m^2	i.v. (3 h)	1-3
MESNA	600 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-3
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4, 11-14
MTX	12 mg	i.t.	2
Vincristine*	2 mg	i.v.	4, 11
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	4
Cytarabine	100 mg	i.t.	7 или 8
Imatinib	400 mg/ден	p.o.	1-14
Цикъл В (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл А)			
MTX	1000 mg/m^2	i.v. (24 h)	1
Calcium leucovorin	50 mg	i.v. (15 min)	Стартира се 12 часа след края на MTX
Calcium leucovorin	15 mg	i.v. (15 min)	През 6 часа – 8 дози до серумно ниво на MTX <0.05 μM
MTX	12 mg	i.t.	2
Cytarabine	2 x 1000 mg/m^2	i.v. (3 h)	2-3 (при пациенти >60 г.)
Cytarabine	100 mg	i.t.	7 или 8
Imatinib	400 mg/ден	p.o.	1-14
Поддържаща терапия – в продължение на 13 месеца			
Vincristine	1.4 mg/m^2 max 2 mg	i.v.	1 (всеки месец)
Prednisone	200 mg	p.o.	1-5 (всеки месец)
Imatinib	600 mg/ден	p.o.	Ежедневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност

Treatment of Philadelphia chromosome–positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine + Dasatinib” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл А (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл В)			
Cyclophosphamide	2 x 300 mg/m^2	i.v. (3 h)	1-3
MESNA	600 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-3
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4, 11-14
MTX	12 mg	i.t.	2
Vincristine*	2 mg	i.v.	4, 11
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	4
Cytarabine	100 mg	i.t.	7 или 8
Dasatinib	100 mg/ден	p.o.	1-14
Цикъл В (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл А)			
MTX	1000 mg/m^2	i.v. (24 h)	1
Calcium leucovorin	50 mg	i.v. (15 min)	Стартира се 12 часа след края на MTX
Calcium leucovorin	15 mg	i.v. (15 min)	През 6 часа – 8 дози до серумно ниво на MTX <0.05 μM
MTX	12 mg	i.t.	2
Cytarabine	2 x 1000 mg/m^2	i.v. (3 h)	2-3 (при пациенти >60 г.)
Cytarabine	100 mg	i.t.	7 или 8
Dasatinib	100 mg/ден	p.o.	1-14
Поддържаща терапия – в продължение на 24 месеца			
Vincristine	1.4 mg/m^2 max 2 mg	i.v.	1 (всеки месец)
Prednisone	200 mg	p.o.	1-5 (всеки месец)
Dasatinib	100 mg/ден	p.o.	Ежедневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност

First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome–positive (Ph (+)) acute lymphoblastic leukemia | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine + Ponatinib” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл А (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл В)			
Cyclophosphamide	2 x 300 mg/m^2	i.v. (3 h)	1-3
MESNA	600 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-3
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4, 11-14
MTX	12 mg	i.t.	2
Vincristine*	2 mg	i.v.	4, 11
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	4
Cytarabine	100 mg	i.t.	7 или 8
Ponatinib	45 mg/ден	p.o.	1-14
Цикъл В (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл А)			
MTX	1000 mg/m^2	i.v. (24 h)	1
Calcium leucovorin	50 mg	i.v. (15 min)	Стартира се 12 часа след края на MTX
Calcium leucovorin	15 mg	i.v. (15 min)	През 6 часа – 8 дози до серумно ниво на MTX <0.05 μM
MTX	12 mg	i.t.	2
Cytarabine	2 x 1000 mg/m^2	i.v. (3 h)	2-3 (при пациенти >60 г.)
Cytarabine	100 mg	i.t.	7 или 8
Ponatinib	45 mg/ден	p.o.	1-7
Поддържаща терапия – в продължение на 24 месеца			
Vincristine	1.4 mg/m^2 max 2 mg	i.v.	1 (всеки месец)
Prednisone	200 mg	p.o.	1-5 (всеки месец)
Ponatinib	15-30 mg/ден	p.o.	Ежедневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност

Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study – ScienceDirect

6. Лечение на пациенти, неподходящи за интензивно лечение над 65-годишна възраст без t(9;22)/BCR-ABL1

➢ *с интермедиерна терапевтична интензивност*

“GMALL 07/2003”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ПРЕИНДУКЦИОННА ФАЗА – MTX(ith)/Dexa/Cyclo			
MTX	15 mg	i.t.	1
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o. или i.v.	1-5
Cyclophosphamide	200 mg/m^2	i.v.	3-5
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	от 1 до ANC >1000/ul
ИНДУКЦИЯ I – DEXA/VCR/DNR/ASP			
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o.	6-7, 13-16
Daunorubicin*	30 mg/m^2	i.v.	6-7, 13-14
Vincristine*	2 mg	i.v.	6, 13, 20
Pegasparaginase	1000 U/m^2 max 3750 U	i.v.	20
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	от 6 до ANC >1000/ ul
ИНДУКЦИЯ II – MTX(ith)/ARAC/CYCLO/6-MP (седмица 4-7; ден 26-53)			
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	26, 46
MTX	15 mg	i.t.	28, 35, 42
Cytarabine	75 mg/m^2	i.v.	28-31, 35-38, 42-45
6-mercaptopurine	160 mg/m^2	p.o.	33-53
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	от 26 до ANC >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 (ARAC/DEXA/ETOPO/MTX/VDS, седмица 11, ден 71)			
Dexamethasone	10 mg/m^2	p.o.	1-5
Vindesine	3 mg/m^2	i.v.	1
MTX	1000 mg/m^2	i.v.	1
Etoposide phosphate	250 mg/m^2	i.v.	4-5
Cytarabine	2 x 1000 mg/m^2	i.v.	5

Filgrastim	5 μg/kg	s.c.	7-16 (до мобилизация на авто-СК)
MTX	15 mg	i.t.	12
Cytarabine	40 mg	i.t.	12
Dexamethasone	4 mg	i.t.	12
Максимална абсолютна доза Vindesine 5 mg.			
При пациенти със стандартен риск терапевтичната схема включва: консолидация II (високодозов MTX/ASP), ре-индукция I и II, консолидация III-VI.			
КОНСОЛИДАЦИЯ II, III, VI (HD-MTX/ASP, седмици 16-18, 30-32, 46-48)			
6-Mercaptopurine	60 mg/m^2	p.o.	1-7, 15-21
MTX	1000 mg/m^2	i.v.	1, 15
Pegasparaginase	1000 U/m^2 max 3750 U	i.v.	2, 16
РЕ-ИНДУКЦИЯ I (VDS/DXR, седмици 22-23)			
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	1, 7
Vindesin	3 mg/m^2	i.v.	1, 7
Prednisolone	3 x 20 mg/m^2	p.o.	1-14
Максимална абсолютна доза Vindesine 5 mg.			
РЕ-ИНДУКЦИЯ II (Arac/Cyclo/Thioguanin, седмици 24-25)			
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	1
Cytarabine	75 mg/m^2	i.v.	3-6, 10-13
6-Tioguanin	60 mg/m^2	p.o.	1-14
КОНСОЛИДАЦИЯ IV (VM26/ARAC, седмица 36)			
Cytarabine	1000 mg/m^2	i.v.	1, 3, 5
MTX	15 mg	i.t.	6
Cytarabine	40 mg	i.t.	6
Dexamethasone	4 mg	i.t.	6
КОНСОЛИДАЦИЯ V (CYCLO/ARAC, седмица 41)			
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	1
Cytarabine	500 mg/m^2	i.v.	1
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1

Пациенти с висок или много висок риск се разделят допълнително на две подгрупи в зависимост от възможността за намиране на донор за алогенна ТХСК –/налични контраиндикации за алогенна ТХСК: *1. Без възможност за извършване на алогенна ТХСК: консолидация II в зависимост от линейната принадлежност на левкемичния клон: при Т-клетъчен фенотип – CLAEG; при В-клетъчен фенотип – FLAG-Ida, последвана от автоложна ТХСК или продължаване на терапията в схема, идентична на тази при пациенти с нисък риск (ре-индукция I и II, консолидация III-VI).*			
КОНСОЛИДАЦИЯ II висок риск – Т-клетъчна ОЛЛ (CLAEG – седмица 16)			
Cladribine*	0.2 mg/m^2	i.v.	1-5
Etoposide	60 mg/m^2	i.v.	1-5
Cytarabine	1500 mg/m^2	i.v.	1-5
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	от 6 до ANC >1000 /µl
КОНСОЛИДАЦИЯ II висок/много висок риск – В-прекурсорна ОЛЛ (FLAG-Ida – седмица 16)			
Idarubicin	10 mg/m^2	i.v.	1, 3
Fludarabine	30 mg/m^2	i.v.	1-5
Cytarabine	2000 mg/m^2	i.v.	1-5
MTX	15 mg	i.t.	1
Cytarabine	40 mg	i.t.	1
Dexamethasone	4 mg	i.t.	1
Filgrastim	5 µg/kg	s.c.	от 7 до ANC >1000 /µl
ИНТЕНЗИФИЦИРАНА ПОДДЪРЖАЩА ТЕРАПИЯ			
CYCLO/ARAC	консолидация V		58 седмица
VM26/ARAC	консолидация IV		66 седмица
HD-MTX/ASP	консолидация II		74 седмица
CYCLO/ARAC	консолидация V		82 седмица
VM26/ARAC	консолидация IV		90 седмица
HD-MTX/ASP	консолидация II		104 седмица
След реиндукция, между консолидация III-VI, и до определяне на MRD базираната рискова група, е подходящо пациентите да получават поддържаща терапия в ниски дози.			
6-Mercaptopurin	60 mg/m^2	p.o.	дни 1-28
MTX	20 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15, 22

“ALLOLD07”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ПРЕФАЗА			
Dexamethasone	10 mg/m^2	i.v.	-5 до -1
ИНДУКЦИЯ 1			
Vincristine	1 mg	i.v.	1, 8
Idarubicin	10 mg	i.v.	1-2, 8-9
Dexamethasone	10 mg/m^2	i.v.	1-2, 8-11
ИНДУКЦИЯ 2			
Cyclophophamide	300 mg/m^2	i.v.	15-17
Cytarabine	60 mg/m^2	i.v.	16-19, 23, 26
КОНСОЛИДАЦИЯ – цикъл А (max 3 цикъла, които се редуват с цикъл В)			
MTX	1000 mg/m^2	i.v. (24 h)	1
Asparaginase	10 000 U/m^2	i.v.	2
КОНСОЛИДАЦИЯ – цикъл В (max 3 цикъла, които се редуват с цикъл А)			
Dasatinib	100 mg/ден	p.o.	1-28
Cytarabine	2 x 1000 mg/m^2	i.v.	1, 3, 5
ПОДДЪРЖАЩО ЛЕЧЕНИЕ (до 24 месеца от поставяне на диагнозата)			
6-Mercaptopurine	60 mg/m^2	i.v.	ежедневно
MTX	25 mg/m^2	i.m.	веднъж седмично
РЕИНДУКЦИОННО ЛЕЧЕНИЕ (до 24 месеца от поставяне на диагнозата)			
Vincristine	1 mg	i.v.	1 (през 3 месеца)
Dexamethasone	40 mg/ден	i.v./ p.o.	1-2 (през 3 месеца)

Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: Results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group – ScienceDirect

➢ *с висока терапевтична интензивност*

“Hyper-CV*AD с високи дози MTX/Cytarabine” (през 21 дни)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл А (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл В)			
Cyclophosphamide	2 x 300 mg/m^2	i.v. (3 h)	1-3
MESNA	600 mg/m^2	i.v. (24 h)	1-3
Dexamethasone	40 mg	i.v.	1-4, 11-14
MTX	12 mg	i.t.	2
Vincristine*	2 mg	i.v.	4, 11
Doxorubicin	50 mg/m^2	i.v.	4
Cytarabine	100 mg	i.t.	8
Цикъл В (през 21 дни, максимум 4 цикъла, редуващи се с цикъл А)			
MTX	1000 mg/m^2	i.v. (24 h)	1
Calcium leucovorin	50 mg	i.v. (15 min)	Стартира се 12 часа след края на MTX
Calcium leucovorin	15 mg	i.v. (15 min)	През 6 часа – 8 дози до серумно ниво на MTX <0.05 μM
MTX	12 mg	i.t.	2
Cytarabine	2 x 1000 mg/m^2	i.v. (3 h)	2-3
Cytarabine	100 mg	i.t.	8
Methylprednisolone	2 x 50 mg/дн	i.v.	1-3

Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia – Kantarjian – 2004 – Cancer – Wiley Online Library

“CALGB 9111”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Курс I – ИНДУКЦИЯ (28 дни)			
Cyclophosphamide	800 mg/m^2	i.v.	1
Daunorubicin*	30 mg/m^2	i.v.	1-3
Vincristine	2 mg	i.v.	1, 8, 15, 22
Prednisone	60 mg/m^2	i.v./ p.o.	1-21
L-asparaginase*	6000 U/m^2	s.c./ i.m.	5, 8, 11, 15, 18, 22
Курс II – Ранна консолидация (28 дни): макс. 2 курса през 28 дни			
MTX	15 mg/m^2	i.t.	1
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	1
6-mercaptopurine	60 mg/m^2	p.o.	1-14
Cytarabine	75 mg/m^2	s.c.	1-4, 8-11
Vincristine*	2 mg	i.v.	15, 22
L-asparaginase*	6 000 U/m^2	s.c.	15, 18, 22, 25
Курс III – ЦНС профилактика и междинно поддържащо лечение (12 седмици)			
Краниално облъчване	2400 cGy	RT	1-12
MTX	15 mg	i.t.	1, 8, 15, 22, 29
6-mercaptopurine	60 mg/m^2	p.o.	1-70
MTX	20 mg/m^2	p.o.	36, 43, 50, 57, 64
Курс IV – Късна интензификация (8 седмици)			
Doxorubicin	30 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15
Vincristine*	2 mg	i.v.	1, 8, 15
Dexamethasone	10 mg/m^2/ден	p.o.	1-14
Cyclophosphamide	1000 mg/m^2	i.v.	29
6-Thioguanine	60 mg/m^2	p.o.	29-42
Cytarabine	75 mg/m^2	s.c.	29-32, 36-39
Курс V – Удължено поддържащо лечение (до 24 месеца след поставяне на диагнозата)			
Vincristine*	2 mg	i.v.	1 през 28 дни
Prednisone	60 mg/m^2/ден	p.o.	1-5 през 28 дни
MTX	20 mg/m^2	p.o.	1, 8, 15, 22
6-mercaptopurine	60 mg/m^2	p.o.	1-28

A Randomized Controlled Trial of Filgrastim During Remission Induction and Consolidation Chemotherapy for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: CALGB Study 9111 – ScienceDirect

Б. Втора и последваща линия на лечение на пациенти, подходящи за интензивно лечение

1. Лечение на пациенти с t(9;22)/BCR-ABL1

“Blinatumomab” (през 6 седмици)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ИНДУКЦИОННО ЛЕЧЕНИЕ			
Цикъл 1			
Blinatumomab	9 µg/ден*	i.v.	1-7
Blinatumomab	28 µg/ден*	i.v.	8-29
Цикъл 2			
Blinatumomab	28 µg/ден*	i.v.	1-28
КОНСОЛИДАЦИОННО ЛЕЧЕНИЕ (при постигане на пълна ремисия)			
Цикъл 1-3			
Blinatumomab	28 µg/ден*	i.v.	1-28

* прилага се в непрекъсната инфузия

Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome–Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Inotuzumab ozogamicin”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1 (през 21 дни)			
Inotuzumab ozogamicin	0.8 mg/m^2	i.v.	1
Inotuzumab ozogamicin	0.5 mg/m^2	i.v.	8, 15
Цикъл 2-6 (през 28 дни)			
Inotuzumab ozogamicin	0.8 mg/m^2	i.v.	1
Inotuzumab ozogamicin	0.5 mg/m^2	i.v.	8, 15
При пациенти с постигната пълна цитологична ремисия			
Inotuzumab ozogamicin	0.5 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15

Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia | NEJM

2. Лечение на пациенти без t(9;22)/BCR-ABL1

“Blinatumomab” (през 6 седмици)

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
ИНДУКЦИОННО ЛЕЧЕНИЕ			
Цикъл 1			
Blinatumomab	9 μg/ден*	i.v.	1-7
Blinatumomab	28 μg/ден*	i.v.	8-29
Цикъл 2			
Blinatumomab	28 μg/ден*	i.v.	1-28
КОНСОЛИДАЦИОННО ЛЕЧЕНИЕ (при постигане на пълна ремисия)			
Цикъл 1-3			
Blinatumomab	28 μg/ден*	i.v.	1-28

* прилага се в непрекъсната инфузия

Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome–Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“Inotuzumab ozogamicin”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Цикъл 1 (през 21 дни)			
Inotuzumab ozogamicin	0.8 mg/m^2	i.v.	1
Inotuzumab ozogamicin	0.5 mg/m^2	i.v.	8, 15
Цикъл 2-6 (през 28 дни)			
Inotuzumab ozogamicin	0.8 mg/m^2	i.v.	1
Inotuzumab ozogamicin	0.5 mg/m^2	i.v.	8, 15
При пациенти с постигната пълна цитологична ремисия			
Inotuzumab ozogamicin	0.5 mg/m^2	i.v.	1, 8, 15

Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia | NEJM

“Nelarabine - монотерапия”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Nelarabine	1500 mg/m^2	i.v.	1, 3, 5

High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Nelarabine, Etoposide, Cyclophosphamide”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Nelarabine	650 mg/m^2	i.v.	1-5
Etoposide	100 mg/m^2	i.v.	7-11
Cyclophosphamide	440 mg/m^2	i.v.	7-11

Nelarabine, cyclosphosphamide and etoposide for adults with relapsed T-cell acute lymphoblastic leukaemia and lymphoma – Luskin – 2016 – British Journal of Haematology – Wiley Online Library

“**Clofarabine монотерапия” (през 3-6 седмици)**

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Clofarabine	40 mg/m^2	i.v.	1-5

Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia – ScienceDirect

“Clofarabine, Cyclophosphamide и Etoposide”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Clofarabine	40 mg/m^2	i.v.	1-5
Etoposide	100 mg/m^2	i.v.	1-5
Cyclophosphamide	440 mg/ m^2	i.v.	1-5

Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia – Locatelli – 2009 – British Journal of Haematology – Wiley Online Library

“Високи дози Cytarabine, Idarubicin, MTX i.t.”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Cytarabine	3000 mg/m^2	i.v.	1-5
MTX	6 mg/m^2	i.t.	2, 4
Idarubicin	40 mg/m^2	i.v.	3
G-CSF	2 x 5 µg/kg	s.c.	7 до ANC >5 x 10^9/L

A single, high dose of idarubicin combined with cytarabine as induction therapy for adult patients with recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia – Weiss – 2002 – Cancer – Wiley Online Library

“Ida-FLAG”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fludarabine	30 mg/m^2	i.v.	1-5
Cytarabine	2000 mg/m^2	i.v.	1-5
Idarubicin	10 mg/ m^2	i.v.	1-3
G-CSF	5 µg/kg	s.c.	6 до ANC >1.5 x 10^9/L

FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia | SpringerLink

„Enrylase“

Enrylase е показан като компонент от полихимиотерапевтичен режим за лечение на остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) и лимфобластен лимфом (ЛБЛ) при възрастни и педиатрични пациенти (1 месец и повече), които са развили свръхчувствителност или тихо инактивиране към аспарагиназа, получена от E. coli.

Дозировка и начин на приложение: Enrylaze трябва да се предписва и прилага от лекари и здравни специалисти с опит в употребата на антинеопластични продукти. При прилагане на Enrylaze трябва да има на разположение подходящо оборудване за реанимация и други средства, необходими за лечение на анафилаксия.

Дозировка. Препоръчителната доза Enrylaze е: – На всеки 48 часа • 25 mg/m^2 интрамускулно или интравенозно или – понеделник/сряда/петък • 25 mg/m^2 интрамускулно в понеделник и сряда и 50 mg/m^2 интрамускулно в петък; или • 25 mg/m^2 интравенозно в понеделник и сряда и 50 mg/m^2 интрамускулно в петък; или • 25 mg/m^2 интраве-

нозно в понеделник и сряда и 50 mg/m^2 интравенозно в петък.

Дозата Enrylaze се прилага в mg/m^2, а не в единици/m^2, както при други аспарагиназни препарати. Enrylaze не е взаимозаменяем с други продукти, съдържащи кризантаспаза, за завършване на цикъл на лечение.

КОНДИЦИОНИРАЩИ РЕЖИМИ ПРИ АВТОЛОЖНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Множествен миелом

“Melphalan*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Melphalan*	200 mg/m^2 140 mg/m^2 100 mg/m^2	i.v.	-1

Melphalan 200 mg/m^2 versus melphalan 100 mg/m^2 in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

Melphalan 140 mg/m^2 or 200 mg/m^2 for autologous transplantation in myeloma: results from the Collaboration to Collect Autologous Transplant Outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT Chronic Malignancies Working Party | Haematologica

“Bendamustine + Melphalan*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bendamustine	200 mg/m^2	i.v.	-4, -3
Melphalan*	100 mg/m^2	i.v.	-2, -1

Adding bendamustine to melphalan before ASCT improves CR rate in myeloma vs. melphalan alone: A randomized phase-2 trial | Bone Marrow Transplantation (nature.com)

“Gemcitabine + Busulfan + Melphalan*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Gemcitabine	75 mg/m^2	i.v. (bolus)	-8, -3
Gemcitabine	1800 mg/m^2	i.v. (3 h)	-8, -3
Busulfan*	100 mg/m^2	i.v.	-8, -7, -6, -5
Melphalan*	60 mg/m^2	i.v.	-3, -2

Phase 2 Clinical Trial of High-Dose Gemcitabine/Busulfan/Melphalan for Autologous Stem-Cell Transplantation in Relapsed/Refractory Myeloma: Matched-Pair Comparison with Melphalan – PMC (nih.gov)

Неходжкинови лимфоми

“B*EAM*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Carmustine*	300 mg/m^2	i.v.	-7
Etoposide	200 mg/m^2	i.v.	-6, -5, -4, -3
Cytarabine	400 mg/m^2	i.v.	-6, -5, -4, -3
Melphalan*	140 mg/m^2	i.v.	-2

A Comparison of the Conditioning Regimens BEAM and FEAM for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Lymphoma: An Observational Study on 1038 Patients From Fondazione Italiana Linfomi (astctjournal.org)

“R-B*EAM*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Rituximab	375 mg/m^2	i.v.	-19, -12
Carmustine*	300 mg/m^2	i.v.	-6
Etoposide	100 mg/m^2	i.v.	-5, -4, -3, -2
Cytarabine	2 x 100 mg/m^2	i.v.	-5, -4, -3, -2
Melphalan*	140 mg/m^2	i.v.	-1

Phase III Randomized Study of Rituximab/Carmustine, Etoposide, Cytarabine, and Melphalan (BEAM) Compared With Iodine-131 Tositumomab/BEAM With Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results From the BMT CTN 0401 Trial | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

“BeEAM*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Bendamustine	200 mg/m^2	i.v.	-7, -6
Etoposide	200 mg/m^2	i.v.	-5, -4, -3, -2
Cytarabine	2 x 200 mg/m^2	i.v.	-5, -4, -3, -2
Melphalan*	140 mg/m^2	i.v.	-1

BeEAM conditioning regimen is a safe, efficacious and economical alternative to BEAM chemotherapy | Scientific Reports (nature.com)

ЦНС лимфоми

“Thiotepa + Busulfan + Cyclophosphamide”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Thiotepa*	250 mg/m^2	i.v.	-9; -8; -7
Busulfan*	0.67-0.8 mg/kg	i.v. (през 6 h)	-6 до -4
Cyclophosphamide	60 mg/kg	i.v.	-3; -2

High-dose chemotherapy with thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation for patients with primary central nervous system lymphoma in first complete remission – DeFilipp – 2017 – Cancer – Wiley Online Library

КОНДИЦИОНИРАЩИ РЕЖИМИ ПРИ АЛОГЕННА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

➢ ***Миелоаблативни режими***

“Busulfan* + Cyclophosphamide”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Busulfan*	0.8 mg/kg (през 6 h)	i.v. (2 h)	-7, -6, -5, -4 (16 дози)
Cyclophosphamide	60 mg/kg	i.v.	-3; -2

Linearity and Stability of Intravenous Busulfan Pharmacokinetics and the Role of Glutathione in Busulfan Elimination (astctjournal.org)

“Busulfan* + Fludarabine”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Busulfan*	3.2 mg/kg	i.v. (2 h)	-6, -5, -4
Fludarabine	30 mg/m^2	i.v.	-6, -5, -4

Hematopoietic stem-cell transplantation from unrelated donors in elderly patients (age >55 years) with hematologic malignancies: older age is no longer a contraindication when using reduced intensity conditioning – PubMed (nih.gov)

“Busulfan*-Thiotepa*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Busulfan*	4 mg/kg	i.v.	-8 до -5
Thiotepa*	5 mg/kg	i.v.	-4; -3

“T*B*C-1”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Busulfan*	3.2-9.6 mg/kg	i.v.	-6 до -4
Thiotepa*	250-300 mg/m^2	i.v.	-8; -7
Cyclophosphamide	2 g/m^2	i.v.	-3; -2

“Carmustine* -Thiotepa*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Carmustine*	400 mg/m2	i.v.	-6
Thiotepa*	5 mg/kg	i.v.	-5; -4

“Carmustine* -Thiotepa*” 10

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Carmustine*	400 mg/m2	i.v.	-6
Thiotepa*	2 x 5 mg/kg	i.v.	-5; -4

“Flu/Bu*/ATG* RIC”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fludarabine	30 mg/m^2	i.v.	-5, -4, -3, -2, -1
Busulfan*	0.8 mg/kg x 4	i.v.	-4, -3
ATG*	2.5 mg/kg	i.v.	-2, -1
Cyclosporine A	3 mg/kg	i.v.	-4, -3, -1, на ден 0 дозата се титрира

- ***Кондициониращи режими с редуцирана интензивност***

“Fludarabine + Busulfan*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fludarabine	40 mg/m^2	i.v. (1 h)	-6, -5, -4, -3
Busulfan*	130 mg/m^2	i.v. (3 h)	-6, -5, -4 , -3

Once Daily IV Busulfan and Fludarabine (IV Bu-Flu) Compares Favorably with IV Busulfan and Cyclophosphamide (IV BuCy2) as Pretransplant Conditioning Therapy in AML/MDS – PMC (nih.gov)

“Fludarabine + Melphalan*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fludarabine	30-40 mg/m^2	i.v. (1 h)	-5, -4, -3, -2
Melphalan*	70 mg/m^2	i.v. (45 min)	-3, -2

Reduced-intensity fludarabine/melphalan confers similar survival to busulfan/fludarabine myeloablative regimens for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplasia – PMC (nih.gov)

“Fludarabine + Treosulfan*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fludarabine	30 mg/m^2	i.v.	-6, -5, -4, -3, -2
Treosulfan*	10 000 mg/m^2	i.v.	-4, -3, -2

Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial – The Lancet Haematology

“Fludarabine + TBI”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fludarabine	30 mg/m^2	i.v.	-4, -3, -2
TBI	2 Gy		0

Fludarabine/2 Gy TBI is Superior to 2 Gy TBI as Conditioning for HLA-Matched Related HCT: A Phase III Randomized Trial – PMC (nih.gov)

“Fludarabine + Cyclophosphamide + TBI”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fludarabine	30 mg/m^2	i.v.	-6, -5, -4, -3, -2
Cyclophosphamide	14.5 mg/kg	i.v.	-6, -5
TBI	2 Gy		-1
Cyclophosphamide	50 mg/kg	i.v.	+3, +4

Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts | Blood | American Society of Hematology (ashpublications.org)

“Melphalan* + Thiotepa* + Fludarabine + ATG*”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Melphalan*	140 mg/m^2	i.v.	-8
Thiotepa	10 mg/m^2	i.v.	-7
Fludarabine	160 mg/m^2	i.v.	-6, -5, -4, -3
ATG	1.5 mg/kg	i.v.	-6, -5, -4, -3

Reduced-intensity conditioning using fludarabine, melphalan and thiotepa for adult patients undergoing haploidentical SCT – PMC (nih.gov)

“Flu/Cy/ATG”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fludarabine	25 mg/m^2	i.v.	-5, -4, -3, -2, -1
Cyclophosphamide	60 mg/kg	i.v.	-7, -6
ATG	10 mg/kg	i.v.	-5, -4, -3, -2

Cyclosporine A	3 mg/kg	i.v.	от -1
MTX	20 mg/ m^2	i.v.	от +1
MTX	10 mg/ m^2	i.v.	+3, +6, +11

“Bu*/Cy - haplo”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Busulfan*	3.2 mg/kg	i.v.	-7, -6, -5, -4
Cyclophosphamide	60 mg/kg/50 mg/kg	i.v.	-3, -2, +3, +4
ATG*	10 mg/kg	i.v.	-5, -4, -3, -2
Mesna	75 mg/kg /65 mg/kg	i.v.	-3, -2, +3, +4
MMF	15 mg/kg	p.o.	от +4
Tacrolimus	2 mg/дневно	p.o.	от +4

“Bu*/Thio*/Cy”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Busulfan*	0.8 mg/kg x 4	i.v.	-10, -9, -8, -7
Thiotepa*	10 mg/kg	i.v.	-6
Mesna	15 mg/kg /65 mg/kg	i.v.	5, -4, -3, -2
Cyclosporine A	3 mg/kg	i.v.	от -1
MTX	20 mg/m^2	i.v.	от +1
MTX	10 mg/m^2	i.v.	+3, +6, +11

“FLAMSA RIC – Busulfan”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fludarabine	30 mg/m^2	i.v.	-12, -11, -10, -9
Amsacrine*	100 mg/m^2	i.v.	-12, -11, -10, -9
Cytarabine	2 000 mg/m^2	i.v.	-12, -11, -10, -9
Busulfan	0.8 mg/kg (през 6 h)	i.v.	-5, -4
Cyclophosphamide	40-60 mg/kg	i.v.	-3, -2

Conditioning with fludarabine and treosulfan compared to FLAMSA-RIC in allogeneic stem cell transplantation for myeloid malignancies: a retrospective single-center analysis | SpringerLink

“FLAMSA RIC – TBI”

INN	Стандартна доза	Начин на приложение	Дни на приложение
Fludarabine	30 mg/m^2	i.v.	-12, -11, -10, -9
Amsacrine*	100 mg/m^2	i.v.	-12, -11, -10, -9
Cytarabine	2000 mg/m^2	i.v.	-12, -11, -10, -9
TBI	4 Gy		-5
Cyclophosphamide	40-60 mg/kg	i.v.	-4, -3

Sequential Regimen of Chemotherapy, Reduced-Intensity Conditioning for Allogeneic Stem-Cell Transplantation, and Prophylactic Donor Lymphocyte Transfusion in High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome | Journal of Clinical Oncology (ascopubs.org)

The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7th edition.

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 Rituximab 1600 mg s.c. се приема за еквивалент на 500 mg/m^2/дневно, приложени i.v.

При невъзможност за приложение на Doxorubicin се допуска заместване с друг лекарствен продукт от групата на антрациклините: Daunorubicin*, Epirubicin, Idarubicin, Mitoxantrone в еквивалентни дози.

5.2.5. Допълнително лечение на НЛР от терапията

- Стриктно следене и регулиране на водния баланс – при отделена урина под 100 ml/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 mmol/kg 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

5.2.6. Анемия вследствие на миелосупресия: стимулиращи еритропоезата агенти (ESA) – при Hb<110 g/L или спад с над 20 g/L от изходното ниво в хода на химиотерапията.

Прилагат се:

- Epoetin alfa – 150 U/kg 3 пъти седмично s.c.
- Epoetin alfa – 40 000 U седмично s.c.
- Darbepoetin alfa – 2.25 μg/kg седмично s.c
- Darbepoetin alfa – 300-500 μg на 3 седмици s.c.

Трансфузии на еритроцитна маса – при индикации, с цел поддържане на ниво на Hb>70 g/L или по-високо при пациенти с изразена коморбидност.

5.2.7. Тромбоцитопения вследствие на миелосупресия – трансфузия на тромбоцитна маса при клинично изявено кървене или при PLT <10 x 10^9/L (<20 x 10^9/L, ако пациентът е фебрилен).

5.2.8. Гранулоцитопения / агранулоцитоза вследствие на миелосупресия – терапия с G-CSF и GM-CSF - G-CSF: прилагат се до възстановяване на неутрофилния брой в доза:

- Filgrastim – 5 μg/kg/дневно-s.c или бавно i.v.;
- Lenograstim – 150 μg/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.

5.2.9. 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 лекарствени продукти.

5.2.10. 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 μg/kg i.v. /дневно или 2 mg p.o. един час преди химиотерапията или 2 x 1 mg p.o./дневно.
  - Palonosetron – 250 μg еднократно 30 мин преди химиотерапията и др.
- Кортикостероиди:
  - Dexamethasone – 8 mg/m2 болус преди началото на терапията, впоследствие по 16 mg/m2, 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 на всеки 6 часа.
- Допаминови антагонисти: Metoclopramide – орално или i.v..; При остро повръщане 1-2 mg/kg/доза на всеки 2-6 часа. Отложено повръщане: 0.5 mg/kg/доза или 30 mg i.v. на всеки 4-6 часа за 3–5 дни.

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 лимфоми 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 в зависимост от хистологията и броя на неблагоприятните прогностични фактори.

Категоризирането на “A” срещу “B” в зависимост 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 Международният прогностичен индекс (International Prognostic Index, IPI), който категоризира пациентите в 4 рискови групи в зависимост 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	Липсват 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 5 mm x 5 mm като зададена стойност. Когато вече не е видима – 0 x 0 mm. За възел >5 mm x 5 mm, 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 стойности, 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
	Таргетни възли / нодални маси, екстранодални лезии	Степен 4 или 5 без значима промяна в натрупването на FDG спрямо изходни стойности, 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+ фокуси при 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 >2 см. 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 етиологията на новите лезии, са необходими биопсия или контролен PET/CT	Поява на предишни изчезнали лезии. Нов възел >1.5 см по който и да е диаметър. Нова екстранодална лезия >1.0 см по всяка ос ; ако <1.0 см в която и да е ос, наличието ѝ 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 костномозъчна 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 PET/CT не се препоръчва [V, C].

ПРИЛОЖЕНИЕ №5

ФОРМУЛЯР ЗА ОЦЕНКА НА СИМПТОМИТЕ НА МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНА НЕОПЛАЗИЯ

[Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score – MPN-SAF TSS]

Симптом	**Оценка от 1 до 10** **0 – липсва;** **10 – най-тежкия симптом, който можете да си представите**
Моля, оценете умората си (отпадналост, изтощение), като оградите числото, което най-точно отговаря на най-тежкото ниво на умора през последните 24 часа	(липсва) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (най-тежко)
Оградете цифрата, която най-точно отговаря на степента, до която ви е затруднил всеки един от следните симптоми през изминалата седмица.	
Бързо засищане, докато се храните (ранно засищане)	(липсва) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (най-тежко)
Коремно неразположение	(липсва) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (най-тежко)
Липса на активност	(липсва) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (най-тежко)
Проблеми с концентрацията в сравнение с нивата преди поставяне на диагнозата	(липсва) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (най-тежко)
Изтръпване / тръпнене (в ръцете и краката)	(липсва) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (най-тежко)
Нощно изпотяване	(липсва) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (най-тежко)
Сърбеж	(липсва) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (най-тежко)
Костна болка (дифузна, различна от ставна или артритна болка)	(липсва) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (най-тежко)
Висока температура (>37.8°)	(липсва) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (най-тежко)
Непреднамерена загуба на тегло през последните 6 месеца	(липсва) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (най-тежко)

ПРИЛОЖЕНИЕ №6

ФОРМУЛЯР ИНФОРМАЦИЯ НА ПАЦИЕНТА ОТНОСНО СПИРАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ С ТИРОЗИН-КИНАЗНИ ИНХИБИТОРИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С PH(+) ХРОНИЧНА МИЕЛОГЕННА ЛЕВКЕМИЯ

_____

Лечебно заведение

Имена на пациента: _____

ИЗ №: _____

Име на лекаря, разяснил информацията: _____

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА И ФОРМУЛЯР ЗА ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ

Моля, прочетете внимателно следната информация и отделете време, за да зададете въпросите, които имате във връзка с преустановяване на лечението Ви с медикамента Нилотиниб. Лекуващият лекар ще Ви обясни информацията в настоящия документ, която не сте разбрал.

Уважаеми господине/госпожо,

Вашето лечение за хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) с ***нилотиниб*** е довело до много добро повлияване на болестта Ви, до степен, че е възможно безопасно да се спре лечението с ***нилотиниб*** за неопределено време.

Добро повлияване от лечението означава, че в тялото Ви е останал много малък брой левкемични клетки от ХМЛ. Това състояние се определя като молекулярен отговор 4.0 ($MR^{4.0}$). При пациенти, които са провели лечение с ***нилотиниб*** в продължение на поне три години и имат $MR^{4.0}$ в продължение на най-малко една година, ле-

чението с ***нилотиниб*** **може да бъде спряно** и пациентът да остане под наблюдение до момента, в който отново се открие повишаване на броя клетки, характерни за болестта ХМЛ (ако такъв настъпи).

Преди да се съгласите лечението Ви да бъде спряно, трябва да знаете какви са рисковете и ползите, за да можете да вземете правилното за Вас информирано решение. Този процес се нарича „информирано съгласие".

Настоящият формуляр за съгласие Ви дава информация за това, при какви условия лечението с ***нилотиниб*** ще бъде спряно, какви контролни изследвания ще бъдат извършвани и през какъв интервал от време ще трябва да провеждате консултация с лекуващия Ви лекар. Прочетете внимателно информацията и я обсъдете с когото желаете. Това лице може да бъде Ваш приятел или роднина. След като се запознаете с информацията за изследванията, които ще бъдат направени, в случай че решите да преустановите лечението си, ще бъдете помолен/а да подпишете настоящия формуляр.

ВАШЕТО ЛЕЧЕНИЕ С НИЛОТИНИБ

Нилотиниб е разработен, за да спре образуването на необичаен белтък (наречен „BCR-ABL"), който е причина за растежа на левкемичните клетки в кръвта Ви. Това лекарство е одобрено от здравните власти за лечение на хора с Вашето заболяване. Прекъсването на лечението с ***нилотиниб***, след като е продължило поне три години и е довело до постигане на добър молекулярен отговор 4.0 ($MR^{4.0}$), който се е задържал поне през последната една година, също е **одобрено от здравните власти.**

Състоянието на постигнат продължителен добър отговор към лечението се нарича ремисия. По-нататък ще използваме този термин доста често. Когато постигнатият добър отговор позволява спиране на лечението с ***нилотиниб***, говорим за ремисия без лечение.

МОЛЯ, ИМАЙТЕ ПРЕДВИД, ЧЕ РЕМИСИЯТА БЕЗ ЛЕЧЕНИЕ НЕ ОЗНАЧАВА НАПЪЛНО ИЗЛЕКУВАНО ЗАБОЛЯВАНЕ. В ТЕЗИ СЛУЧАИ БОЛЕСТТА Е СТАБИЛНО ПОТИСНАТА И Е НАПРАВИЛА ПРОДЪЛЖИТЕЛНА ПАУЗА, ПРЕЗ КОЯТО НЕ СЕ НАЛАГА ДА ПРИЕМАТЕ НИЛОТИНИБ.

КАКЪВ Е РИСКЪТ ОТ СПИРАНЕ НА НИЛОТИНИБ (ФАЗА НА РЕМИСИЯ БЕЗ ЛЕЧЕНИЕ)

При някои пациенти спирането на приема на ***нилотиниб*** може да предизвика подновяване на растежа на левкемичните клетки. Затова Вашият лекар често ще изследва кръвта Ви, за да следи отблизо нивото на левкемичните клетки. В клинични изпитвания, когато приемът на ***нилотиниб*** е започван отново, броят на левкемичните клетки бързо е намалявал до много ниски нива при всички пациенти.

КАКВИ ИЗСЛЕДВАНИЯ И ПРЕГЛЕДИ ЩЕ СА НЕОБХОДИМИ ПО ВРЕМЕ НА РЕМИСИЯТА БЕЗ ЛЕЧЕНИЕ

След като сте навлезли във фазата на ремисия без лечение, ще посещавате Вашия лекар, както е отбелязано по-долу:

- Всеки месец през първите 6 месеца след спиране на лечението;
- През 1 месец през следващите 6 месеца (от шести до дванадесети месец след спиране на лечението);
- На всеки 3 месеца през втората и третата година след спиране на лечението.

По време на тези визити ще бъдете помолен/а да дадете кръвна проба, за да се провери състоянието на Вашето заболяване (чрез броя на кръвните клетки и количеството на протеина BCR-ABL). Всеки път ще Ви бъдат вземани около 10 ml (около една лъжица) кръв. Това често лабораторно изследване се прави, за да е сигурно, че лекуващият Ви лекар следи стриктно нивото на BCR-ABL в кръвта Ви, както и за да се започне, ако е необходимо, отново лечение на ХМЛ с ***нилотиниб***.

Възможно е да бъдете помолен/а да дадете допълнителна кръвна проба в рамките на следващите 4 седмици, ако пробата Ви се загуби/увреди по време на транспортиране до лабораторията или ако не е с достатъчно добро качество, за да бъде изследвана (например, недостатъчен генетичен материал за анализ в количеството взета кръв).

Ако през времето, когато сте във фазата на ремисия без лечение, някое кръвно изследване покаже, че се увеличава количеството на левкемични клетки в кръвта Ви, Вашият лекар ще Ви помоли отново да започнете лечението с ***нилотиниб***.

КАКВИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ МОГАТ ДА ВЪЗНИКНАТ ПРИ СПИРАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО ВИ С НИЛОТИНИБ

При около една четвърт от пациентите, които са постигнали траен дълбок молекулярен отговор, преустановяване на лечението с ***нилотиниб*** може да доведе до оплаквания от необясними болки в мускулите, болка в ръка или крак, болки в ставите, гръбнака или в костите. Тези нежелани реакции се проявяват в рамките на година след преустановяване на лечението и са свързани с тъй нар. „синдром на отнемането“. Те не са свързани с допълнителни увреждания на Вашето здраве. При появата им, моля, потърсете съвет от лекуващия Ви лекар.

ПОВТОРНО ЛЕЧЕНИЕ С НИЛОТИНИБ

Ако по време на ремисията без лечение лабораторните изследвания покажат загуба на добър отговор (две последователни измервания в интервал от поне 4 седмици, отчитащи загуба на $MR^{4.0}$) или загуба на голям молекулярен отговор (MMR=BCR-ABL/ABL ≤0.1%IS), Вие трябва да подновите лечението си в рамките на 4 седмици от момента, в който се разбере, че е настъпила загуба на ремисията.

Ако трябва отново да започнете лечение с ***нилотиниб***, ще бъдете помолен/а да посетите лекуващия Ви лекар в деня, в който започнете да приемате ***нилотиниб***, с последващо посещение 6 седмици по-късно и след това на всеки 3 до 6 месеца.

В първия Ви ден от повторното лечение с ***нилотиниб*** и на всяко 3-месечно посещение при лекуващия Ви лекар ще преминавате преглед и кръвен тест за обичайни лабораторни изследвания и за анализ за BCR-ABL. Всеки път ще Ви се вземат около 10 ml кръв (около една супена лъжица). Целта е да се осигури стриктно наблюдение на нивото на левкемичните клетки в кръвта Ви. Може да ви бъдат направени допълнително кардиограма или рентгенови изследвания, ако лекарят смята, че са необходими.

Ако в някакъв момент се установи, че Вашето ниво на BCR-ABL е над определена граница (>0.1%), което означава, че не постигате голям молекулярен отговор, ще се направи по-нататъшна оценка за проверка нивото на кръвните клетки във Вашия костен мозък и

евентуално за генетичен мутационен анализ, за да се гарантира, че ***нилотиниб*** е правилното лечение за Вашето заболяване.

КАКВИ СА ОТГОВОРНОСТИТЕ НА ПАЦИЕНТА

По време на ремисия без лечение е много важно да спазвате назначения Ви график за контролни прегледи и лабораторни изследвания, както и указанията на лекуващия Ви лекар.

С подписването на настоящия формуляр за съгласие Вие декларирате:

- Че сте информиран/а, относно задължението си да спазвате указанията на лекаря и да провеждате всички планирани прегледи и лабораторни изследвания.
- В случай, че не спазвате назначения график за контролни прегледи и провеждане на лабораторните изследвания, лекуващият Ви лекар не носи отговорност за евентуално влошаване на състоянието Ви, дължащо се на напредване на болестта ХМЛ.

Вие ще получите копие от настоящия документ за информирано съгласие и можете да поискате допълнителна информация от лекуващия Ви лекар или негов представител.

Потвърждавам, че прочетох информацията за пациента и давам доброволно съгласие за преустановяване на лечението с нилотиниб.

- ☐ Получих достатъчно информация за своето състояние, характера на планираните изследвания, както и за възможните рискове и нежелани реакции. Имах възможност да задавам въпроси и получих задоволителен отговор на всичките си въпроси.
- ☐ Разбирам, че преустановяването на лечението с ***нилотиниб*** е доброволно и че мога да оттегля съгласието си по всяко време, без да посочвам причина и без това да се отрази на медицинските грижи за мен или на законните ми права.
- ☐ Потвърждавам, че получих копие от „Информация за пациента и Формуляр за информирано съгласие“.

Пациент:		
Име с печатни букви (попълва се от пациента)	*Подпис*	*Дата (попълва се от пациента)*

Лекуващ лекар или медицинско лице, предоставило информацията и провело обсъждането на информираното съгласие:

- Потвърждавам, че информирах пациента, подписал декларацията за информирано съгласие, за характера, изискванията, рисковете и ползите от преустановяване на лечението с ***нилотиниб***, доколкото ми позволяват възможностите. Потвърждавам, че пациентът, подписал декларацията за информирано съгласие, я подписа по собствена воля и без принуда. Никакъв медицински, говорен или образователен проблем не попречи на разбирането на декларацията за информирано съгласие от негова страна.

_____	_____	_____
Име	Подпис	Дата

Законен представител (ако е приложимо):

_____	_____	_____
Име	Подпис	Дата

ПРИЛОЖЕНИЕ №7

ТАБЛИЦА ЗА СЪОТВЕТСТВИЕ НА ДЕФИНИЦИИТЕ ЗА ТЕРАПЕВТИЧЕН ОТГОВОР СПОРЕД КАТЕГОРИЯТА НА ЗЛОКАЧЕСТВЕНИТЕ ХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

	Остра миелоидна левкемия	**Хронична миелоидна левкемия**	**Миелофиброза**	**Остра лимфобластна левкемия**	**Хронична лимфоцитна левкемия**	**Лимфом (в т.ч. Ходжкинов)**	**Миелом**
Пълен терапевтичен отговор (имунологично/ молекулярно доказан) с ?J;5= B5@0?52B8G5= >B3>2>@	Молекулярна пълна ремисия	Дълбок молекулярен отговор ≤0.0032% BCR-ABL/ABL = ≥4.5 log редукция	Пълен отговор	Пълна молекулярна ремисия/ отрицателна МРБ (минимална резидуална болест)	Пълна ремисия	Пълен отговор	Строг пълен отговор и пълен отговор
Много добър частичен терапевтичен отговор	Пълна морфологична ремисия	Голям молекулярен отговор ≤0.1% BCR-ABL/ ABL = ≥3.0 log редукция		Молекулярен отговор/ отговор по отношение на МРБ (по-малък от Пълна молекулярна ремисия)		-	Много добър частичен терапевтичен отговор
Частичен терапевтичен отговор	Пълна морфологична ремисия с непълно хематологично възстановяване ***или*** Морфологично липсваща левкемия	Молекулярен отговор ≤10.0% BCR-ABL/ ABL = 1.0 log редукция (оптимален за 3-ти месец от лечението) Молекулярен отговор ≤1.0% BCR-ABL/ ABL = 2.0 лога редукция (оптимален за 6-и месец от лечението) – съответства на пълен цитогенетичен отговор	Частичен отговор	Пълна хематологична ремисия	Частична ремисия	Частичен отговор	Частичен отговор
Клинично подобрение	Частична ремисия	Пълен хематологичен отговор	Клинично подобрение ***Или*** Подобрение на анемия ***Или*** Отговор по отношение на слезка ***Или*** Отговор по отношение на симптоми			-	-

Стабилна болест или стацио-ниране (без ремисия, но без прогресия) с ?@>3@5A8O =0 1>;5ABB0			Стабилна болест	Молекулярен неуспех ***или*** Молекулярен рецидив	Стабилна болест	Стабилна болест	Стабилна болест
Рецидив	Индукционен неуспех ***или*** рецидив след пълна ремисия	Невъзможност за постигане на отговор ***или*** загуба на постигнат хематологичен, цитогенетичен или на голям молекуля-рен отговор	Рецидив	Рефрактерно заболяване ***или*** Рецидив	Рецидив	Рецидив	-
Прогресия		Фаза на акцелерация ***или*** бластна криза	Прогресия	Прогресия**	Прогресия	Прогресия	Прогре-сия
Непоносимост към прилаганото лечение	Приложим за всички нозологични категории						
Неуточнен	Приложим за всички нозологични категории						

Остра лимфобластна левкемия: **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2022 – April 4, 2022

Остра миелоидна левкемия: **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2022 – January 13, 2023

В-клетъчни лимфоми: **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-cell Lymphomas. Version 5.2022 – July 12, 2022.

Хронична лимфоцитна левкемия/ Дребноклетъчен лимфоцитен лимфом: **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2023 – August 30, 2022.

Хронична миелогенна левкемия: **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic Myeloid Leukemia. Version 1.2023 – August 5, 2022.

Космато-клетъчна левкемия: **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Hairy Cell Leukemia. Version 1.2023 – August 30, 2022.

Лимфом на Ходжкин: **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Hodgkin Lymphoma. Version 2.2023 – November 8, 2022.

Множествен миелом: **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Multiple Myeloma. Version 3.2023 – December 8, 2022.

Миелодиспластични синдроми: **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myelodysplastic Syndromes. Version 1.2023 – September 12, 2022.

Миелопролиферативни неоплазии: **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Myeloproliferative Neoplasms. Version 3.2022 – August 11, 2022.

Първични кожни лимфоми: **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Primary Cutaneous Lymphomas. Version 1.2023 – January 5, 2023.

Системна лековерижна амилоидоза: **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Systemic Light Chain Amyloidosis. Version 2.2023 – November 28, 2022.

Системна мастоцитоза: **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Systemic Mastocytosis. Version 2.2022 – October 18, 2022.

Т-клетъчни лимфоми: **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). T-Cell Lymphomas. Version 1.2023 – January 5, 2023.

Лимфоплазматичен лимфом: **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Lymphoplasmacytic Lymphoma. Version 1.2023 – July 6, 2022.

ПРИЛОЖЕНИЕ №8

КРИТЕРИИ ЗА ОЦЕНКА НА ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНОСТ НА МЕДИКАМЕНТИ С НОВ INN

1. Критерии за оценка на терапевтична ефективност на лекарствени продукти с нов INN при лечение на пациенти с Ph(+) хронична миелогенна левкемия

Дефиниции за терапевтичен отговор	**1. Хематологичен отговор** Пълен хематологичен отговор: • Пълно нормализиране на ПКК с WBC <10 x 10^9/L и ANC >1.5 x 10^9/L • PLT >100, но <450 x 10^9/L • Липса в ДКК на промиелоцити и бласти • Без болестни симптоми, палпируема слезка и екстрамедуларен ангажимент **2. Молекулярен отговор:** Дълбок молекулярен отговор (МО) : Дефинира се, когато при две последователни изследвания на кръвни проби при адекватна чувствителност (>10^4), нивото на транскриптите е, както следва: • дълбок МО 4.0: RT-PCR(+)-пол. с *BCR-ABL1/ABL1* ≤0.01% (IS) или RT-PCR(-)-отр. при наличие на >10 000 *ABL1* транскрипта • дълбок МО 4.5: RT-PCR(+)-пол. с *BCR-ABL1/ABL1* ≤0.0032% (IS) или RT-PCR(-)-отр. при наличие на >32 000 *ABL1* транскрипта • дълбок МО 5.0: RT-PCR(+)-пол. с *BCR-ABL1/ABL1* ≤0.001% (IS) или RT-PCR(-)-отр. при наличие на >100 000 *ABL1* транскрипта Голям молекулярен отговор: • Съотношението *BCR-ABL1/ABL1* е ≤0.1% според международна скала (IS, International Scale). **3. Цитогенетичен отговор (при изследвани поне 20 метафазни пластинки):** • Пълен: Липса на Ph(+) метафази • Частичен: 1-34% Ph(+) метафази • Малък: 35-65% Ph(+) метафази • Минимален: 65-95% Ph(+) метафази • * Голям: 0-35% Ph(+) метафази (пълен + частичен)

Вид изследвания за оценка на терапевтичен отговор	**1. Мониториране на хематологичния отговор** • пълна кръвна картина – ПКК, • микроскопско диференциално броене – ДКК; • физикален статус с оценка на спленомегалията; • анамнеза Изследва се на всеки 15 дни до постигане на пълна хематологична ремисия, след това на всеки 3 месеца. **2. Мониториране на молекулярния отговор** • количествен RT-Q-PCR за *BCR-ABL1* транскрипти в периферна кръв • Молекулярно-генетичният отговор (RT-Q-PCR) се изследва на всеки 3 месеца до постигане на голям молекулярен отговор, след това през 3-6 месеца. **3. Мониториране на цитогенетичния отговор** • чрез конвенционална кариотипизация на костен мозък Цитогенетичен анализ се провежда само ако не е достъпно изследване на молекулярен отговор, на 3-тия и 6-ия месец, след това на всеки 6 месеца до постигане и потвърждаване на пълна цитогенетична ремисия, после на всеки 12 месеца при невъзможност за молекулярно мониториране.
End-points (параметри) за оценка на терапевтична ефективност	**В края на периода на наблюдение следва да се оцени:** **А. % пациенти, при които е постигнат отговор:** 1. % пациенти с пълен хематологичен отговор 2. % пациенти с молекулярен отговор: 2.1. Дълбок молекулярен 2.2. Голям молекулярен 3. % пациенти с цитогенетичен отговор (представен като % от броя изследвани чрез конвенционална кариотипизация пациенти само в случаите, когато това изследване е било приложимо) 3.1. Пълен цитогенетичен 3.2. Голям цитогенетичен **В. Преживяемост** 1. **Преживяемост, свободна от прогресия** (от датата на стартиране на терапия с *„лекарствен продукт с нов INN“* до загуба на постигнат терапевтичен отговор или смърт) 2. **Обща преживяемост** (от датата на стартиране на терапия с *„лекарствен продукт с нов INN“* до летален изход, независимо от причината и връзката с основното заболяване)

2. Критерии за оценка на терапевтична ефективност на лекарствени продукти с нов INN при лечение на пациенти с остра лимфобластна левкемия

Дефиниции за терапевтичен отговор	**1. Пълна хематологична ремисия:** не се установяват левкемични клетки със светлинна микроскопия в костен мозък/периферна кръв/ликвор (в костния мозък <5% бласти) **2. Пълна молекулярна ремисия/ отрицателна МРБ (**минимална резидуална болест): • пациентът е в пълна хематологична ремисия; • неустановима МРБ с високо чувствителни методи – имунофенотипизация на левкемично-асоциирани фенотипи или количествен RT-Q-PCR в костен мозък (чувствителност $\geq 10^{-4}$) **3. Молекулярен отговор/ отговор по отношение на МРБ** (по-малък от Пълна молекулярна ремисия): • пациентът е в пълна хематологична ремисия, но не в пълна молекулярна ремисия; • ниски нива на МРБ <0.01%/10^{-4}, т.е. <1 бласт на 10 000 клетки • установима резидуална болест между 10^{-3} – 10^{-4} чрез 8-12-цветна флоуцитометрия **4. Молекулярен неуспех (позитивна МРБ):** • пациентът е в пълна хематологична ремисия, но не в пълна молекулярна ремисия или молекулярен отговор; • измерими нива на МРБ ≥0.01%/10^{-4}, т.е. ≥1 бласт на 10 000 клетки • установима резидуална болест между 10^{-3} – 10^{-4} чрез 8-12-цветна флоуцитометрия **5. Молекулярен рецидив (позитивиране на МРБ):** • пациентът е все още в пълна хематологична ремисия при постигната преди пълна молекулярна ремисия или молекулярен отговор; • Загуба на постигната преди пълна молекулярна ремисия или молекулярен отговор и повишаване на МРБ ≥0.01%/10^{-4}, т.е. >1 бласт на 10 000 клетки • установима резидуална болест между 10^{-3} – 10^{-4} чрез 8-12-цветна флоуцитометрия **6. Рецидив:** • Загуба на пълна ремисия • Хематологичен рецидив – при бласти в костния мозък >5% • Екстрамедуларен рецидив – при позитивиране на ЦНС или левкемично ангажиране на друга локализация

Вид изследвания за оценка на терапевтичен отговор	**По време на индукционно и постредукционно лечение – за оценка на отговора след всеки курс на проведена терапия** • ПКК и мануална ДКК • Рутинна биохимия • При негативиране на ДКК за наличие на области – костномозъчно изследване **След приключване на индукция и след приключване на пост-индукционното лечение** • ПКК и мануална ДКК • Рутинна биохимия • Костномозъчно изследване за оценка на редукцията на бластната популация и оценка на регенерацията на хемопоеза • Молекулярно и/или имунофенотипно изследване за минимална резидуална болест (с RT-PCR при наличие на проследим молекулярен маркер в костен мозък или периферна кръв и/или 8-12-цветна флоуцитометрия при наличие на левкемично-асоциирани аберантни фенотипи) • Ликвор за оценка на цнс ангажиране • Физикален преглед за оценка на тестикуларен статус • СТ с I.V. контраст или PET/CT на шия/гръден кош/корем/малък таз – само при пациенти, при които е налице екстрамедуларно ангажиране **При постигане на ремисия** • ПКК и мануална ДКК на 2 седмици през първите 2 години, след което на 3 месеца • Рутинна биохимия на 2 седмици през първите 2 години, след което на 3 месеца • Молекулярно/имунофенотипно изследване за минимална резидуална болест на 3 месеца • СТ с I.V. контраст или PET/CT на шия/гръден кош/корем/малък таз в случай на екстрамедуларно ангажиране
End-points (параметри) за оценка на терапевтична ефективност	**В края на периода на наблюдение следва да се оцени:** **А. % пациенти, при които е постигнат отговор:** 1. % пациенти, при които е постигната пълна хематологична ремисия 2. % пациенти, при които е постигната пълна молекулярна ремисия/ отрицателна МРБ (минимална резидуална болест): 3. % пациенти, при които е постигнат молекулярен отговор/ отговор по отношение на МРБ (по-малък от Пълна молекулярна ремисия): 4. % пациенти, при които се установява молекулярен неуспех (позитивна МРБ): 5. % пациенти, при които е регистриран молекулярен рецидив (позитивиране ма МРБ): 6. % пациенти, при които е регистриран рецидив (хематологичен и/или екстрамедуларен) **Б. Преживяемост** 1. Преживяемост свободна от прогресия (от датата на стартиране на терапия с *„лекарствен продукт с нов INN“* до загуба на постигнат терапевтичен отговор) 2. Обща преживяемост (от датата на стартиране на терапия с *„лекарствен продукт с нов INN“* до летален изход, независимо от причината и връзката с основното заболяване)

3. Критерии за оценка на терапевтична ефективност на лекарствени продукти с нов INN при лечение на пациенти с хронична лимфоцитна левкемия

Дефиниции за терапевтичен отговор	**Критерии за терапевтичен отговор при лечение на хронична лимфоцитна левкемия (съгласно IWCLL с модификации)**	
	1. Пълен отговор:	
	Лимфаденомегалия	Лимфни възли не по-големи от 1.5 см
	Размер на черен дроб и/или далак	Нормални размери
	Конституционални симптоми	Липсват
	Полиморфо-нуклеарни WBC	>1.5 x 10^9/L
	Циркулиращи клонални В-лимфоцити	липсват
	PLT	>100 x 10^9/L
	Hb	>110 g/L (без хемотрансфузия и без еритропоетин)
	Костен мозък	Нормоцелуларен, < 30% лимфоцити, без В-лимфоидни нодули
	2. Частичен отговор:	
	Лимфаденомегалия	Намаление ≥50%
	Размер на черен дроб и/или далак	Намаление ≥50%
	Конституционални симптоми	Налице са някои
	Полиморфо-нуклеарни WBC	>1.5 x 10^9/L или >50% увеличение над изходното ниво
	Циркулиращи клонални В-лимфоцити	Намаление ≥50% от изходното ниво
	PLT	>100 x 10^9/L или увеличение с ≥50% над изходното ниво
	Hb	>110 g/L или увеличение с ≥50% над изходното ниво
	Костен мозък	50% редукция на костномозъчната инфилтрация или В-лимфоидни нодули
	3. Стабилно заболяване Без промяна – не отговаря на критериите за пълен/частичен отговор или прогресия.	
	4. Прогресия	
	Лимфаденомегалия	Увеличение ≥50%
	Размер на черен дроб и/или далак	Увеличение ≥50%
	Конституционални симптоми	Налице са някои
	Полиморфо-нуклеарни WBC	Малък брой
	Циркулиращи клонални В-лимфоцити	Увеличение ≥50% над изходното ниво***
	PLT	Намаление с ≥50% от секундерното изходно ниво
	Hb	Намаление с >20 g/L от секундерното изходно ниво
	Костен мозък	Увеличение на лимфоцитите >30% от нормалното

Вид изследвания за оценка на терапевтичен отговор	1. Анамнеза и физикален преглед (с внимание за лимфаденомегалия, спленомегалия, бледост и др.) – на 3 месеца 2. ПКК с мануална ДКК – ежемесечно 3. Имунофенотипно изключване на В-клетъчна инфилтрация в периферна кръв чрез ≥4-цветна флоуцитометрия – на 6 месеца 4. Костномозъчно изследване с имунофенотипно изключване на В-клетъчна инфилтрация чрез ≥4-цветна флоуцитометрия или имунохистохимия – веднъж годишно при пациентите, които покриват всички останали критерии за пълен отговор 5. CT или MRI за оценка на лимфни възли, слезка, черен дроб и др. само по преценка на клиничния лекар при наличие на основателни клинични индикации
End-points (параметри) за оценка на терапевтична ефективност	**В края на периода на наблюдение следва да се оцени:** **А. % пациенти, при които е постигнат отговор:** 7. % пациенти, при които е постигнат пълен отговор 8. % пациенти, при които е постигнат частичен отговор 9. % пациенти, при които е постигнато стабилно заболяване **Б. Преживяемост** 1. **Преживяемост, свободна от прогресия** – PFS, progression free survival (от датата на стартиране на терапия с *„лекарствен продукт с нов INN“* до обективна загуба на терапевтичен отговор или смърт) 2. **Обща преживяемост** – OS, overall survival (от датата на стартиране на терапия с *„лекарствен продукт с нов INN“* до летален изход, независимо от причината и връзката с основното заболяване)

4. Критерии за оценка на терапевтична ефективност на лекарствени продукти с нов INN при лечение на пациенти с миелом

Дефиниции за 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 имунохистохимия или имунофлуоресцентна 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/24 часа
	PR (частичен отговор)	• ≥50% намаление на серумния М-градиент и намаление на уринния М-градиент с ≥90% или ≤200 mg/24 часа • 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% понижение на серумния моноклонален протеин и 50-89% понижение на уринния моноклонален протеин (24-часова екскреция) • >50% намаление на размера на костните лезии или мекотъканните формации
	SD (стабилна болест)	• Не покрива критериите за CR, VGPR, PR или прогресия
	PD (прогресия)	При един или повече от следните критерии: • >25% нарастване на серумния парапротеин (>5 g/L) в сравнение с най-добрия постигнат терапевтичен отговор • >25% нарастване на уринния парапротеин (>200 mg/24 часа) • >10 mg/dl повишение на разликата между лековерижната екскреция на клоналната /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 (рецидив)	При един или повече от следните критерии: • Новопоявили се мекотъканни формации или остеолитични огнища или нарастване с 50% (>1 cm) на стари екстрамедуларни формации и остеолитични огнища • Понижение на Нв ≥20 g/L • Повишение на серумния Cr ≥200 μmol/L • Повишение на серумния Ca ≥2.65 mmol/L • Серумен хипервискозитет

Вид изследвания за оценка на терапевтичен отговор	1. Анамнеза и физикален преглед – на 3 месеца 2. ПКК с мануална ДКК – на 3 месеца 3. Биохимия (в т.ч. креатинин, калций, β2-microglobulin) – на 3 месеца 4. Имуноелектрофореза + имунофиксация или FLC (свободни леки вериги) в серум и урина – на 3 месеца 5. Костномозъчно изследване за наличие на клонални плазмоцити – на 6-12 месеца при пациенти, при които са налице критериите за ≥много добър частичен отговор 6. Образно изследване за оценка на костни лезии и/или екстрамедуларни инфилтрати – по преценка на клиничния лекар в случай на симптоматика и в края на периода на наблюдение
End-points (параметри) за оценка на терапевтична ефективност	**В края на периода на наблюдение следва да се оцени:** **А. % пациенти, при които е постигнат отговор:** 10. % пациенти, при които е постигнат пълен отговор 11. % пациенти, при които е постигнат частичен отговор 12. % пациенти, при които е постигнато стабилно заболяване 13. % пациенти, при които е регистрирана прогресия **Б. Преживяемост** 1. **Преживяемост, свободна от прогресия** – PFS, progression free survival (от датата на стартиране на терапия с *„лекарствен продукт с нов INN“* до обективна загуба на терапевтичен отговор или смърт) 2. **Обща преживяемост** – OS, overall survival (от датата на стартиране на терапия с *„лекарствен продукт с нов INN“* до летален изход, независимо от причината и връзката с основното заболяване)

5. Критерии за оценка на терапевтична ефективност на лекарствени продукти с нов INN при лечение на пациенти с лимфом

Дефиниции за терапевтичен отговор	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 5 mm x 5 mm като зададена стойност. Когато вече не е видима – 0 x 0 mm. За възел >5 mm x 5 mm, 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 стойности, 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+ фокуси при 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 $\geq$50% от PPD при надир, както и нарастване на LDi или SDi спрямо надир с 0.5 см за лезии $\leq$2 см и с 1.0 см за лезии >2 см. 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 етиологията на новите лезии, са необходими биопсия или контролен PET/CT	Поява на предишни изчезнали лезии. Нов възел >1.5 см по който и да е диаметър. Нова екстранодална лезия >1.0 см по всяка ос; ако <1.0 см в която и да е ос, наличието ѝ 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
Вид изследвания за оценка на терапевтичен отговор	- Анамнеза и физикален преглед (с внимание за лимфаденомегалия, спленомегалия, бледост и др.) – на 3 месеца през първите две години, на 6 месеца през третата година - ПКК с мануална ДКК – на 3 месеца през първите две години, на 6 месеца през третата година - Биохимия (в т.ч. урея, креатинин, показатели на чернодробна функция, LDH, β2-microglobulin) – на 3 месеца през първите две години, на 6 месеца през третата година - Образно изследване ➢ препоръчително PET/CT, базиран на визуална оценка по критериите на Deauville, при невъзможност или по преценка – CT с контраст – междинна оценка след 4-ти курс и след приключване на пълния обем лечение ➢ CT – веднъж годишно или по преценка на клиничния лекар при наличие на основателни клинични индикации - Костномозъчно изследване с имунофенотипно изключване на В-клетъчна инфилтрация чрез ≥4-цветна флоуцитометрия или имунохистохимия – само по преценка на клиничния лекар
End-points (параметри) за оценка на терапевтична ефективност	**В края на периода на наблюдение следва да се оцени:** **А. % пациенти, при които е постигнат отговор:** - % пациенти, при които е постигнат пълен отговор - % пациенти, при които е постигнат частичен отговор - % пациенти, при които е постигнато стабилно заболяване - % пациенти, при които е регистрирана прогресия **Б. Преживяемост** 1. Преживяемост, свободна от прогресия – PFS, progression free survival (от датата на стартиране на терапия с „лекарствен продукт с нов INN“ до обективна загуба на терапевтичен отговор или смърт) 2. Обща преживяемост – OS, overall survival (от датата на стартиране на терапия с „лекарствен продукт с нов INN“ до летален изход, независимо от причината и връзката с основното заболяване)