

II изменето издание/ јануари 2025

# ВОДИЧИ

ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА  
**МАЛИГНИ И БЕНИГНИ ХЕМАТОЛОШКИ ЗАБОЛУВАЊА**



Здружение за хематологија на Македонија

**Уредници**

проф. д-р Ирина Пановска-Ставридис  
ас. д-р Невенка Ридова

**Рецензенти**

проф. д-р Лидија Чевреска  
проф. д-р Александар Стојановиќ  
проф. д-р Борче Георгиевски  
проф. д-р Димитар Ефремов  
проф. д-р Злате Стојановски  
вон. проф. д-р Александра Пивкова-Вељановска  
вон. проф. д-р Сања Трајкова  
вон. проф. д-р Светлана Крстевска-Балканов  
д-р Мартин Ивановски

**Лектура**

Билјана Ивановска

Скопје, Јануари 2025

# Содржина

|                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| КРАТЕНКИ                                                                                                        | 7  |
| КРАТЕНКИ НА ПРОТОКОЛИ:                                                                                          | 12 |
| ДИЈАГНОСТИЧКИ ПРИСТАП И ПРОЦЕДУРИ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ                                                                |    |
| СО ЛИМФОМИ                                                                                                      | 15 |
| ЕПИДЕМИОЛОШКО ЗНАЧЕЊЕ НА НАЦИОНАЛНИТЕ ВОДИЧИ:                                                                   | 15 |
| КЛУЧНИ ПОЕНТИ ВО ДИЈАГНОСТИЧКИОТ ПРИСТАП КОН ЛИМФОМИТЕ - АКТУЕЛНА КЛИНИЧКА ПРАКТИКА                             | 15 |
| ПАТОХИСТОЛОШКА ДИЈАГНОЗА НА ЛИМФОМ                                                                              | 22 |
| <sup>18</sup> Ф- ФДГ- ПЕТ/КТКАЈ ХЕМАТОЛОШКИ МАЛИГНИ ЗАБОЛУВАЊА                                                  | 28 |
| ТУМОРОИДНИ ЛЕЗИИ СО Б-КЛЕТОЧНА ПРЕДОМИНАЦИЈА                                                                    | 31 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА БОЛЕСТА НА КАСТЕЛМАН (CASTLEMAN DISEASE)                                   | 31 |
| НЕОПЛАЗМИ ОД Б-КЛЕТОЧЕН ПРЕКУРЗОР                                                                               | 33 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА Б-КЛЕТОЧНА АКУТНА ЛИМФОБЛАСТНА ЛЕУКЕМИЈА (Б-АЛЛ)                           | 33 |
| НЕОПЛАЗМИ СО ПОТЕКЛО ОД ЗРЕЛИ ЛИМФОЦИТИ                                                                         | 39 |
| НЕОПЛАСТИЧНИ ПРОЛИФЕРАЦИИ ОД МАЛИ ЛИМФОЦИТИ                                                                     | 39 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ХРОНИЧНА ЛИМФАТИЧНА ЛЕУКЕМИЈА (ХЛЛ)                                        | 39 |
| СПЛЕНИЧНИ Б-КЛЕТОЧНИ ЛИМФОМИ И ЛЕУКЕМИИ                                                                         | 46 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ЛЕУКЕМИЈА НА ВЛАКНЕСТИ КЛЕТКИ (ХЦЛ)                                        | 46 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА СПЛЕНИЧЕН ЛИМФОМ ОД МАРГИНАЛНАТА ЗОНА                                      | 49 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ЛИМФОПЛАЗМОЦИТЕН ЛИМФОМ (ЛПЛ) / МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЈА WALDENSTRÖM (ВМ)        | 51 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ЕКСТРАНОДАЛЕН Б-КЛЕТОЧЕН ЛИМФОМ ОД МАРГИНАЛНАТА ЗОНА (ЕМЗЛ)                | 53 |
| ГАСТРИЧЕН МАЛТ-ЛИМФОМ                                                                                           | 53 |
| НЕГАСТРИЧНИ НЕКУТАНИ МАЛТ-ЛИМФОМИ                                                                               | 58 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА НОДАЛНИ ЛИМФОМИ ОД МАРГИНАЛНАТА ЗОНА (NODAL MARGINAL ZONE LYMPHOMA - NMZL) | 61 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ФОЛИКУЛАРЕН ЛИМФОМ (ФЛ)                                                    | 65 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА КЛЕТОЧНИОТ ЛИМФОМ MANTL (МКЛ)                                              | 69 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ТРЕТМАН НА ДИФУЗЕН КРУПНОКЛЕТОЧЕН Б-ЛИМФОМ                                             | 73 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ВИСОКО РИЗИЧЕН НЕ-ХОЧКИНОВ Б ЛИМФОМ                                        | 81 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА БУРКИТОВ ЛИМФОМ                                                            | 85 |
| ЕПИДЕМИОЛОГИЈА, ИНЦИДЕНЦА И ПАТОГЕНЕЗА                                                                          | 85 |
| ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ПРИМАРЕН ЛИМФОМ НА ЦЕНТРАЛЕН НЕРВЕН СИСТЕМ                                     | 87 |



|                                                                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ХОЏКИН ЛИМФОМ                                                                                                   | 90  |
| ТЕРАПИЈА НА НОДУЛАРЕН ХОЏКИН ЛИМФОМ СО ЛИМФОЦИТНА ПРЕДОМИНАЦИЈА, ПРЕИМЕНУВАН ВО НОДУЛАРЕН Б- КЛЕТОЧЕН ЛИМФОМ СО ЛИМФОЦИТНА ПРЕДОМИНАЦИЈА             | 93  |
| ТЕРАПИЈА НА РЕЛАПСЕН КХЛ                                                                                                                             | 94  |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ТРЕТМАН НА МУЛТИПЕН МИЕЛОМ                                                                                                  | 97  |
| НЕОПЛАЗМИ ОД Т-КЛЕТОЧЕН ПРЕКУРЗОР                                                                                                                    | 108 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА Т-КЛЕТОЧНА АКУТНА ЛИМФОБЛАСТНА ЛЕУКЕМИЈА (Т-АЛЛ)                                                                | 108 |
| НЕОПЛАЗМИ СО ПОТЕКЛО ОД ЗРЕЛИ Т-ЛИМФОЦИТИ И ЗРЕЛИ НК-ЛИМФОЦИТИ                                                                                       | 110 |
| ЛЕУКЕМИИ ОД ЗРЕЛИ Т-ЛИМФОЦИТИ ИЛИ ЗРЕЛИ НК-ЛИМФОЦИТИ                                                                                                 | 110 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА Т-ПРОЛИМФОЦИТНА ЛЕУКЕМИЈА                                                                                    | 110 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА Т-КЛЕТОЧНА ЛЕУКЕМИЈА НА ГОЛЕМИ ГРАНУЛИРАНИ ЛИМФОЦИТИ                                                         | 112 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА АДУЛТНА Т-КЛЕТОЧНА ЛЕУКЕМИЈА/ЛИМФОМ                                                                          | 115 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ТРЕТМАН НА ПРИМАРНИ КУТАНИ Т-КЛЕТОЧНИ ЛИМФОМИ                                                                            | 118 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ МИКОЗИС ФУНГОИДЕС/СЕЗАРИ СИНДРОМ                                                                                | 118 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ХЕПАТОСПЛЕНИЧЕН Т-КЛЕТОЧЕН ЛИМФОМ (ХСТКЛ)                                                                       | 121 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ ПЕРИФЕРНИ Т-КЛЕТОЧНИ ЛИМФОМИ                                                                                    | 123 |
| ДИЈАГНОЗА:                                                                                                                                           | 123 |
| ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА АНАПЛАСТИЧЕН ЛИМФОМ НА ГОЛЕМИ КЛЕТКИ АСОЦИРАН СО ИМПЛАНТИ НА ГРАДИ                                                  | 127 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ТРЕТМАН НА ЕКСТРАНОДАЛЕН NATURAL KILLER/КЛЕТКИ ПРИРОДНИ УБИЈЦИ /Т-КЛЕТОЧЕН ЛИМФОМ                                           | 130 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ТРЕТМАН НА МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНИ НЕОПЛАЗМИ                                                                                 | 132 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕУКЕМИЈА (СМЛ)                                                                           | 132 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ТРЕТМАН НА ВИСТИНСКА ПОЛИЦИТЕМИЈА                                                                                        | 136 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ТРЕТМАН НА ЕСЕНЦИЈАЛНА ТРОМБОЦИТОЗА                                                                                      | 140 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ТРЕТМАН НА ПРИМАРНА МИЕЛОФИБРОЗА                                                                                         | 144 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ТРЕТМАН НА МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕН СИНДРОМ                                                                                     | 151 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ТРЕТМАН НА АКУТНА МИЕЛОБЛАСТНА ЛЕУКЕМИЈА                                                                                 | 157 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА АКУТНА ПРОМИЕЛОЦИТНА ЛЕУКЕМИЈА                                                                               | 164 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА АВТОЛОГНА И АЛОГЕНА ТРАНСПЛАНТАЦИЈА НА ХЕМАТОПОЕТСКИ МАТИЧНИ КЛЕТКИ                                                                     | 168 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА АВТОЛОГНА ТРАНСПЛАНТАЦИЈА НА ХЕМАТОПОЕТСКИ МАТИЧНИ КЛЕТКИ                                                                               | 169 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА АЛОГЕНА ТРАНСПЛАНТАЦИЈА НА ХЕМАТОПОЕТСКИ МАТИЧНИ КЛЕТКИ                                                                                 | 170 |
| ГРАФТ ВЕРЗУС ДОМАЌИН БОЛЕСТ (ГВХБ)                                                                                                                   | 171 |
| БАКТЕРИСКИ ИНФЕКЦИИ КАЈ ТРАНСПЛАНТИРАНИ БОЛНИ                                                                                                        | 173 |
| ФУНГАЛНИ ИНФЕКЦИИ КАЈ ТРАНСПЛАНТИРАНИ ПАЦИЕНТИ                                                                                                       | 176 |
| ЕКСТРАКОРПОРАЛНА ФОТОФЕРЕЗА                                                                                                                          | 177 |
| ВАСКУЛАРНИ ПРИСТАПИ КАЈ ТРАНСПЛАНТИРАНИ БОЛНИ                                                                                                        | 179 |
| ТРАНСФУЗИСКА ПОДДРШКА КАЈ ТРАНСПЛАНТИРАНИ БОЛНИ                                                                                                      | 180 |
| ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИСКИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНИ СИНДРОМИ                                                                                                    | 182 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ХЕМОРАГИЧЕН ЦИСТИТИС КОМПЛИКАЦИЈА ПРИ АЛОГЕНА ТРАНСПЛАНТАЦИЈА                                                                           | 184 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ВАКЦИНАЦИЈА НА ТРАНСПЛАНТИРАНИ БОЛНИ                                                                                                    | 187 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ПРЕВЕНЦИЈА НА РЕЛАПС НА БОЛЕСТА ПО АЛОГЕНА ТХМК СО ЛЕКОВИ                                                                               | 188 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ТРЕТМАН НА НЕСАКАНИТЕ ЕФЕКТИ ОД ТЕРАПИЈАТА СО БИСПЕЦИФИЧНИ АНТИТЕЛА И ХИМЕРИЧЕН АНТИГЕН РЕЦЕПТОР КАР-Т-КЛЕТОЧНА ТЕРАПИЈА | 194 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА АПЛАСТИЧНА АНЕМИЈА (АА)                                                                                         | 198 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА ФЕБРИЛНА НЕУТРОПЕНИЈА                                                                                        | 205 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА ИМУНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЈА (ИТП)                                                                                 | 209 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ТРЕТМАН НА АВТОИМУНА ХЕМОЛИТИЧКА АНЕМИЈА – АИХА                                                                          | 214 |
| ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА СТЕКНАТА ТРОМБОТИЧНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЧНА ПУРПУРА (ТПП)                                                         | 221 |
| АПЕНДИКС                                                                                                                                             | 225 |

**Почитувани,**

Со особена чест го претставуваме второто обновено и проширено издание на „Водичите за дијагноза и лекување на малигни и бенигни хематолошки заболувања“- Здружение за хематологија на Македонија.

Овој труд е резултат на долгогодишната посветеност и заедничките напори на експерти од областа, со цел да се унапредат дијагностиката и терапијата на пациентите со малигни и бенигни хематолошки болести.

Нашата иницијатива почна со јасно дефинирана цел – да ги обновиме и да ги дополниме постојните Водичи, приспособувајќи ги на современите медицински стандарди и на потребите на нашата клиничка практика. На почетокот на 2024 година го почнавме процесот на ревизија и изработка на нови Водичи, кои ќе овозможат подобрување на исходот од лекувањето преку прецизна дијагностика и оптимален третман.

Оваа иницијатива се надоврзува на првите Водичи издадени во 2022 година, но брзиот развој на медицинската наука наложи нивно ажурирање и проширување со дополнителни сегменти за плазма клеточните дискразии, миелоидните малигни заболувања и најчестите бенигни хематолошки состојби.

Во рамките на проектот беа организирани едукативни работилници насочени кон интернисти, лекари од примарната здравствена заштита и студенти по медицина, со цел да се подобри дијагностичкиот процес и навремено да се упатат пациентите. И покрај предизвиците во реализацијата, особено во делот на рецензирањето на водичите, остануваме посветени на заедничката мисија – создавање и имплементација на квалитетни и актуелни стандарди за третман.

Изразувам искрена благодарност до сите кои дадоа личен придонес во овој значаен проект – од авторите и рецензентите до сите колеги кои со својата стручност и посветеност помогнаа во изработката на овие Водичи. Се надеваме дека тие ќе бидат драгоцен ресурс за медицинската заедница и ќе придонесат кон подобрување на здравствената заштита на пациентите со хематолошки заболувања во нашата земја.

**Со почит,**

**Проф. д-р Ирина Пановска Ставридис**

**Претседател на Здружението за хематологија на Македонија**



## КРАТЕНКИ

**<sup>18</sup>Ф- ФДГ- ПЕТ/КТ**– <sup>18</sup>F- Флуороеоксиглукоза – Позитрон емисиона томографија/  
Компјутеризирана томографија

**АА** – апластична анемија

**АБИ** – Акутна бубрежна инсуфициенција

**АИТКЛ** – Ангиоимунобластичен Т-клеточен лимфом (*Angioimmunoblastic T-cell lymphoma*)

**АИХА** – Автоимуна хемолитичка анемија

**АККЛ**– Анапластичен крупноклеточен лимфом (*Anaplastic large-cell lymphoma*)

**АКЛА** – антикардиолипински антитела

**АЛ** – амилоидоза

**АЛБ** – апсолутен лимфоцитен број

**АЛК** – Анапластичен лимфом киназа (*Anaplastic Lymphoma Kinase*)

**АЛЛ** – Акутна лимфобластна леукемија

**АЛТ** – аланин трансаминаза

**АМИ** – акутен миокарден инфаркт

**АМЛ** – Акутна миелоидна леукемија

**АНА** – антинуклеарни антитела

**АНБ** – апсолутен неутрофилен број

**АНКЛ** – агресивна НК-клеточна леукемија

**АНЦА** – антинеутрофилни цитоплазматски антитела

**АПМЛ** – Акутна промиелоцитна леукемија

**аПТТ** – активирано парцијално тромбопластинско време (*aPTT – activated partial thromboplastin time*)

**АТГ** – антитимоцитен глобулин

**АТЛЛ** – Адутна Т-клеточна леукемија/лимфом

**АФС** – антифосфолипиден синдром

**АФФ** – атријална фибрилација/флатер

**Б- АЛЛ** – Б-клеточна акутна лимфобластна леукемија

**БКР** - Б клеточен рецептор

**ВIA-ALCL** (*Breast implant- associated Anaplastic large-cell lymphoma*) - Анапластичен крупноклеточен лимфом асоциран со имплант на дојка

**БЈ** – Bence Jones протеин

**БКИ** – Брутен Тирозин Киназа Инхибитор

**БЛ** – Буркитов лимфом

**БМИ** – (*Body Mass Index*) - индекс на телесна маса

**БПХ** – бенигна хиперплазија на простата

**БТК** – Брутен Тирозин Киназа

**ВЗВ** – Варичела Зостер Вирус

**ВМ** – Макроглобулинемија Валденстром- (*Waldenstrom macroglobulinemia*)

**ВОБ** – вено-оклузивна болест

**ВП** – Вистинска полицитемија

**ВТЕ** -венски тромбоемболизам  
**ГВЛ** – графт верзус леукемија  
**ГВХБ** – Графт верзус хост болест – (*Graft versus host disease*)  
**Г-КСФ** – гранулоцитно- колоно- стимулирачки фактор  
**ДАТ** – директен антиглобулински тест  
**ДВТ** – длабока венска тромбоза  
**ДИК** – дисеминирана интраваскуларна коагулација  
**ДКБЛ** – дифузен крупноклеточен Б- лимфом  
**ДЛИ** – донаторска лимфоцитна инфузија- (*Donor lymphocyte infusion*)  
**ДМ** – дијабетес мелитус  
**ДНК** – дезоксирибонуклеинска киселина  
**ЕАТКЛ** - Т-клеточен лимфом асоциран со ентеропатија - (*Enteropathy-associated T-cell Lymphoma*)  
**ЕБВ** – Епштејн-Бар вирус (*Ebstein Barr Virus*), хуман херпес вирус 4  
**ЕЕГ** - електроенцефалографија  
**ЕКГ** – електрокардиограм  
**ЕКФ** – екстракорпорална фотофереза  
**ЕМЗЛ** – екстранодален Б-клеточен лимфом од маргиналната зона  
**ЕНКЛ** - Екстранодален НК-клеточен лимфом  
**ЕТ** – есенцијална тромбоцитоза  
**ЕФ** – ежекциона фракција  
**ЕТП** (*Early T-cell precursor*) – ран Т-клеточен прекурзор  
**ЕПО** –Еритропоетин  
**ИАТ** – индиректен антиглобулински тест  
**Иг** – Имуноглобулин  
**ИГХВ** – (*Immunoglobulin Heavy chain variable region genes*) – Варијабилни региони на тешките имуноглобулински ланци  
**ИКАНС** - Имуно-ефекторски клетки Асоцирана Невротоксичност Синдром - (*ICANS – Immune effector cell- associated neurotoxicity syndrome*)  
**ИНР** – интернационален однос (*INR – international ratio*)  
**ИО** – интермедиерен одговор  
**ИТК** – интензитет на трансплантирачки кондиционирачки протокол  
**ИТП** – имуна тромбоцитопенична пурпура  
**ИХХ** - имунохистохемија  
**ЈАК 2** - Јанус киназа 2  
**КАР-Т** – терапија со химерични антигени на рецептори - (*Chimeric Antigen Receptor*)  
**КР** – комплетна ремисија  
**КРАБ** – хирерКалцемија, Ренална болест, анемија, коскена болест – (*Hypercalcemia, Renal disease, Anemia, Bone disease*)  
**КТ** – компјутеризирана томографија  
**КТКЛ** – кутан Т-клеточен лимфом - (*Cutaneous T-cell lymphoma*)  
**кХЛ** – класична форма на Хочкинов лимфом  
**ЛДХ** – лактат дехидрогеназа

**ЛМЛ** - лимфом на мали лимфоцити (*Small lymphocytic Lymphoma*)  
**ЛП** – лимфоцитна преминација - (*Lymphocytic predominance*)  
**ЛПЛ** - лимфоплазмоцитиден лимфом - (*Lymphoplasmacytic Lymphoma*)  
**МАК** - миелоаблативен протокол за кондиционирање  
**МАЛТ** - Мукоза- асоцирано лимфно ткиво (*Mucosa associated lymphoid tissue*)  
**МАХА** – микроангиопатска хемолитичка анемија  
**МБЛ** – Моноклонална Б-клеточна лимфоцитоза  
**МГ** – моноклонална гамопатија  
**МДН** – миелодиспластични неоплазми  
**МДС** – миелодиспластични синдроми  
**МЕИТКЛ** – мономорфен епителотрофен интестинален Т-клеточен лимфом  
**МЗЛ** – лимфом од маргинална зона- (*Marginal zone lymphoma*)  
**МКЛ** –клеточен лимфом Мантил - *Mantle cell Lymphoma*  
**ММ** -мултипен миелом  
**моАт** – моноклонално антителио  
**МПН** – миелопротиферативна неоплазма  
**МПО** - миелопероксидаза  
**МРИ** – магнетна резонанца  
**МСК** – мезенхимални стромални клетки  
**МФ** – микозиз фунгоидес  
**МРБ** – минимална резидуална болест- (*Minimal residual disease*)  
**НГС** – ново генерациско секвенционирање  
**НК** (*Natural Killer*) – Клетки природни убијци  
**НЛП-ХЛ** – Хочкинов лимфом со нодуларна лимфоцитна преминација- (*Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma*)  
**НМАК** – немиелоаблативен протокол за кондиционирање  
**НМЗЛ** - Нодален Б-клеточен лимфом од маргинална зона  
**НСАИЛ** – нестероидни антиинфламаторни лекови  
**НХЛ** - Нехочкин-ов лимфом  
**п** – површински маркер (имунофенотипизација)  
**ПВР** – полимеразно верижна реакција  
**ПКЛ** – плазма клеточна леукемија  
**ПЛЦНС** – примарен лимфом на централен нервен систем  
**ПМКБЛ** – примарен медијастинален крупноклеточен Б-лимфом  
**ПМФ** – Примарна миелофиброза  
**ПНХ** – Пароксизмална ноќна хемоглобинурија  
**ПР** – парцијална ремисија  
**ПТ** – протромбинско време (*PT – protrombin time*)  
**ПТКЛ** – периферен Т-клеточен лимфом - (*Peripheral T-cell lymphoma*)  
**ПТЛП** – пост-трансплантација лимфопролиферативно заболување  
**ПУВА** – псорален- ултравиолетови зраци терапија  
**Р/Р** – релапсна/рефрактерна болест  
**РЕС** – ретикулоендотелен систем

**РИК** – кондиционирање со редуциран интензитет – (*Reduced Intesity Conditionung*)  
**РНК** – рибонуклеинска киселина  
**РоТ** - радиотерапија  
**РТ** – реверзна транскриптаза  
**РТГ** – нативна рендгенографија  
**РТК** – кондиционирање со редуцирана токсичност - (*Reduced Toxicity Conditioning*)  
**РФ** – реуматоиден фактор  
**СЗО** – Светска Здравствена Организација  
**СЛЕ** – системски лупус еритематозус  
**СМЗЛ** – спленичен лимфом на маргинална зона - (*Splenic Marginal zone lymphoma*)  
**СММ** – смолдеринг мултипен миелома – (*Smouldering Multiple Myeloma*)  
**СОС** – синдром на оклузија на синусуидални крвни садови  
**СОЦ** – синдром на ослободување на цитокини (*Cytokine release syndrome*)  
**СС** – Сезари Синдром (*Sezary Syndrome*)  
**ССП** – свежо смрзната плазма  
**т** - транслокација  
**Т-АЛЛ** – Т-клеточна акутна лимфобластна леукемија  
**ТГЛ** – Т- гранулирани лимфоцити  
**ТИА** – транзиторна исхемична атака  
**ТИАБ** – Тенкоиглена аспирациона биопсија  
**ТКГЛЛ** – Т-клеточна леукемија на големи гранулирани лимфоцити  
**ТКИ** – тирозин киназа инхибитори  
**ТКЛЛ** – Т-клеточна пролифмоцитна леукемија  
**ТКР** – Т-клеточен рецептор  
**ТЛС** – синдром на туморска лиза - (*Tumor lysis syndrome*)  
**ТМА** – тромботична микроангиопатија  
**ТПЕ** – терапевска размена на плазма (*TPE – therapeutic plasma exchange*)  
**ТПО** – Тромбопоетин  
**ТТ** – тромбинско време (*TT – thrombin time*)  
**ТТП** – тромботична тромбоцитопенична пурпура  
**ТХМК** – трансплантација на хематопоеетски матични клетки  
**УЗ** – Ултразвук  
**ФАБ** -Француско-Американска – Британска класификација  
**FISH** – флуоросцентна ин ситу хибридирација  
**ФЛ**- фоликуларен лимфом - (*Follicular Lymphoma*)  
**ФН** – фебрилна неутропенија  
**ФТКЛ** – фоликуларен Т-клеточен лимфом  
**Фх** – Филадельфија хромозом  
**ХБВ** – Хепатит Б ("В") вирус  
**ХБИ** – хронична бубрежна инсуфициенција  
**ХГБЛ** - (*High grade B-cell Lymphoma*)- Високоризичен Б-клеточен лимфом  
**ХЕЛЛП** – хемолиза, елевирани хепатални ензими, тромбоцитопенија (*HELLP – Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet counts*)

**ХИВ** – Вирус на хумана имунодефициенција  
**ХЛ** – Хочкинов лимфом – (*Hodgkin Lymphoma*)  
**ХЛА** – Хуман леукоцитен антиген (*Human Leukocyte Antigen*)  
**ХЛЛ** – Хронична лимфоцитна леукемија  
**ХМК** – хематопоеетски матични клетки  
**ХМЛ** – Хронична миелоична леукемија  
**ХММЛ** – Хронична миеломоноцитна леукемија  
**ХОББ** – хронична опструктивна белодробна болест  
**ХПА** – хумани тромбоцитни антигени – *Human Platelet Antigen (HPA)*  
**ХПВ** – хуман папилома вирус  
**ХСВ** – Херпрес симплекс вирус  
**ХТА** – артериска хипертензија  
**ХТЛВ** – Хуман Т-лимфотропен вирус  
**ХУС** – хемолитичко-уремичен синдром  
**ХЦ** – хеморагичен цистит  
**ХЦВ** – Хепатит Ц ("C") вирус  
**ХЦЛ** – *Hairy Cell Leukemia* – Леукемија на влакнести клетки  
**ХЦЛ-В** – *Hairy-cell Leukemia variant* – Леукемија на влакнести клетки – варијанта  
**ц** – цитоплазматски маркер (имунофенотипизација)  
**ЦВИ** – цереброваскуларен инсулт  
**ЦВК** – централен венски катетер  
**ЦМВ** – цитомегаловирус  
**ЦНС** – Централен нервен систем  
**ЦРП** – Ц ("C") реактивен протеин  
**ЦСТ** – цереброспинална течност

## КРАТЕНКИ НА ПРОТОКОЛИ:

**ABVD** – Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine  
**ALLOLO07** - vincristine, dexamethasone, idarubicin, cyclophosphamide, cytarabine, methotrexate и L-asparaginase  
**AVD** - Doxorubicin, Vinblastine, Dacarbazine  
**BACOPP** - bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone  
**BD-R** – Bortezomib, Dexamethasone, Rituximab  
**BEACOPP** (ескалиран) - Bleomycin, Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone  
**BEAM** - Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan  
**B-G** – Bendamustine, Obinutuzumab  
**B-R** – Bendamustine, Rituximab  
**BFM (Berlin-Frankfurt-Münster)** - cyclophosphamide, vincristine, daunorubicin, dexamethasone, cytarabine, methotrexate, **pegaspargase** и prednisone  
**BV-AVD** – **Brentuximab Vedotin**, Doxorubicin, Vinblastine, Dacarbazine  
**BV – CHP** - **Brentuximab Vedotin**, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Prednisone  
**CALGB 10701**: TKI + dexamethasone, vincristine, daunorubicin, methotrexate, etoposide, cytarabine  
**CALGB 10403**: daunorubicin, vincristine, prednisone, и **pegaspargase**  
**CALGB 8811 Larson**: daunorubicin, vincristine, prednisone, **pegaspargase** и cyclophosphamide  
**CALGB 91119**: cyclophosphamide, daunorubicin, vincristine, prednisone и **pegaspargase**  
**CBV** - Carmustine, etoposide, cyclophosphamide – *протокол за кондиционирање*  
**COG AALL0232**: daunorubicin, vincristine, prednisone и **pegaspargase**  
**COG AALL0434**: daunorubicin, vincristine, prednisone, **pegaspargase** ± **nelarabine**  
**CEOP± R** - Cyclophosphamide, Etoposide, Vincristine, Prednisone ± rituximab  
**CEPP** - Cyclophosphamide, Etoposide, Prednisone, Procarbazine  
**CHOEP** - Cyclophosphamide, Doxorubicin, Etoposide, Vincristine, Prednisone  
**CHOP** - Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone  
**CODOX-M ± R** - Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Cytarabine, Methotrexate ± rituximab  
**CVP (COP)** - Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone  
**CTD** – Cyclophosphamide, Thalidomide, Dexamethasone  
**DA** – Daunorubicin, Cytarabine  
**DA-EPOCH-R** – (DA - Дозно адаптиран) -Etoposide, Prednisone, Vincristine, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Rituximab  
**Dara** – **Daratumumab**  
**Dara-KRD** – **Daratumumab, Karfilzomib, Lenalidomide**, Dexamethasone  
**Dara- VTD** – **Daratumumab, Bortezomib, Thalidomide**, Dexamethasone  
**Dara- VRD** - **Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide**, Dexamethasone  
**DCEP** – Dexamethasone, Cyclophosphamide, Etoposide, Cisplatin  
**DDGP** – Dexamethasone, Cisplatin, Gemcitabine, **pegaspargase**  
**DeAngelis** – интермедиерни дози на Methotrexate, радиотерапија, Cytarabine  
**DeVIC** – Dexamethasone, Etoposide, Ifosfamide, Carboplatin

**DFCI ALL** : doxorubicin, vincristine, prednisone, high-dose methotrexate и **pegaspargase**.

**DHAP ± R**- Cisplatin, Cytarabine, Dexamethasone ± Rituximab

**DHAX ± R**- Cisplatin, Cytarabine, Oxaliplatin\* ± Rituximab

**ECOG1910**: daunorubicin, vincristine, prednisone, **pegaspargase** (индукциона фаза I); и cyclophosphamide, cytarabine и 6-MP (индукциона фаза II) + Blinatumomab ± rituximab

**ESHAP ± R** -Etoposide, Methylprednisolone, Cytarabine, Cisplatin ± rituximab

**EWALL** - TKI co vincristine, dexamethasone, methotrexate, cytarabine, asparaginase

**FC** - Fludarabine, Cyclophosphamide

**FCG** - Fludarabine, Cyclophosphamide, Obinutuzumab

**FCR** - Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab

**FMC** - Fludarabine, Mitoxantrone\*, Cyclophosphamide

**FLAG-Ida** – Fludarabine, Cytarabine, G-CSF, Idarubicin

**G** – Obinutuzumab

**G-CHOP** – Obinutuzumab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone

**G-CVP** – Obinutuzumab, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone

**G-DHAP** – Obinutuzumab, Cisplatin, Cytarabine, Dexamethasone

**G-ESHAP** – Obinutuzumab, Etoposide, Methylprednisolone, Cytarabine, Cisplatin

**GCVP ± R** – Gemcitabine, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone ± rituximab

**GDP ± R**- Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin ± rituximab

**GMALL**- idarubicin + dexamethasone + vincristine + cyclophosphamide + cytarabine ± rituximab

**GEMOX ± R**– Gemcitabine, Oxaliplatin\* ± rituximab

**GRAALL**: doxorubicin + vincristine + dexamethasone + cytarabine + cyclophosphamide

**GRAALL-2005**: daunorubicin, vincristine, prednisone, **pegaspargase** и cyclophosphamide ± rituximab

**GRAALL-2014**: daunorubicin, vincristine, prednisone; **pegaspargase** ± **nelarabine**

**GVD** – Gemcitabine, Vinorelbin, липозомален doxorubicin\*

**HD-ARAC** (HD- High dose) - високи дози на Cytarabine

**HDMP** (HD- High dose) високи дози на Methylprednisolone

**HD-MTX**(HD- High dose) -високи дози на Methotrexate

**HD-MTX - AraC**- високи дози на Methotrexate и Cytarabine

**Hyper-CVAD ± R**- cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, и dexamethasone ± rituximab

**ICE ± R** - Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide, ± rituximab

**IVAC ± R** –Ifosfamide, Cytarabine, Etoposide, Methotrexate ± rituximab

**IVE** - Ifosfamide, Etoposide, Epirubicin\*

**KRD** – **Karfilzomib**, **Lenalidomide**, Dexamethasone

**Linker 4**: daunorubicin, vincristine, **pegaspargase** и prednisone ± rituximab

**MATRix** - Methotrexate, Cytarabine, Thiotepa, Rituximab

**MBVP ± R** – Methotrexate, Etoposide, Carmustine, Prednisone ± rituximab

**MINE** - Mesna, Ifosfamide, Mitoxantrone, Etoposide

**MRC UKALLXII/ECOG2993**: daunorubicin, vincristine, prednisone, **Pegaspargase** индукциона фаза I) и cyclophosphamide, cytarabine и 6-MP (индукциона фаза II).

**MPT** – Melphalan, Prednisone, Thalidomide  
**MPV ± R** - Methotrexate, Procarbazine, Vincristine ± rituximab  
**P-GEMOX – pegaspargase**, Gemcitabine, Oxaliplatin\*  
**PACE** – Doxorubicin, Cisplatin, Cyclophosphamide, Etoposide  
**PAD – Bortezomib**, Doxorubicin, Dexamethasone  
**PEP-C** -Prednisone, Cyclophosphamide, Etoposide, Procarbazine  
**PETHEMA ALL-96**: daunorubicin, vincristine, prednisone, **pegaspargase**  
**Pola-BR** –Polatuzumab, Bendamustine, Rituximab  
**Pola-R-CHP** – Polatuzumab, Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Prednisone  
**POMP** – Prednisone, Vincristine, Metotrexate и 6-Mercaptopurine  
**PVAG**- prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine  
**R** -rituximab  
**R-BAC** - Rituximab, Bendamustine, Cytarabine  
**R-CD** – Rituximab, Cyclophosphamide, Dexamethasone  
**R-CHOEP** -Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Etoposide, Vincristine, Prednisone  
**R-CHOP** – Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone  
**R-CVP** - Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone  
**R-HDMP** - Rituximab, високи дози на Methylprednisolone  
**RCD – Lenalidomide**, Cyclophosphamide, Dexamethasone  
**RD – Lenalidomide**, Dexamethasone  
**SMILE** – Dexamethasone, Metotrexate, Ifosfamide, Asparaginase, Etoposide  
**TEAM** - Thiotepa, Etoposide, Cytarabine, Melphalan - *џројџокол за кондиционирање*  
**TECAM- Thiotepa**, etoposide, cyclophosphamide, cytarabine, и melphalan – *џројџокол за кондиционирање*  
**V-R – Bortezomib**, Rituximab  
**VAD+C** - Vincristine, Doxorubicin, Dexamethasone, Chlorambucil  
**VCD – Bortezomib**, Cyclophosphamide, Dexamethasone  
**VR – Bortezomib**, Dexamethasone  
**VCTD - Bortezomib**, Cyclophosphamide, Thalidomide, Dexamethasone  
**VEPEMB**-vinblastine, cyclophosphamide, prednisolone,procarbazine, etoposide, mitoxantrone\*, bleomycin  
**VIPD** – Etoposide, Ifosfamide, Cisplatin, Dexamethasone  
**VMP – Bortezomib**, Melphalan, Prednisone  
**VRD – Bortezomib, Lenalidomide**, Dexamethasone  
**VR-CAP** – Rituximab, **Bortezomib**, Cyclophosphamide, Doxorubcin, Prednisolone  
**VTD – Bortezomib**, Thalidomide, Dexamethasone  
**USC/MSKCC ALL** : daunorubicin, vincristine, prednisone и methotrexate, **pegaspargase**

Забелешка: Лековите кои се означени со задебелен фронт се лекови кои се достапни на условен буџет од ФЗОМ.

\* Лекот не е достапен во РС Македонија

\*\* Лекот е достапен во РС Македонија, но не за наведената индикација

## ДИЈАГНОСТИЧКИ ПРИСТАП И ПРОЦЕДУРИ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ЛИМФОМИ

проф. д-р Ирина Пановска Ставридис

ас. д-р Невенка Ридова

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет,  
Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

### Епидемиолошко значење на националните водичи:

Лимфомите претставуваат хетерогена група на малигни заболувања, кои меѓу себе се разликуваат според клеточното потекло, клиничките карактеристики и биолошкото однесување. Според глобалните статистики, во светот се дијагностицира 1 нов случај на лимфом на секои 90 секунди. Општо земено, лимфомот претставува седмо по честота малигно заболување, кое подеднакво се јавува кај двата пола, но инциденцата расте и се менува со возраста:

- Лимфомот претставува четврто по честота малигно заболување кај лицата на возраст од 25-40 години, а петто најчесто кај постарите лица на возраст од 50-75 години.
- Дополнително, во изминатите педесет години се бележи континуиран раст од 3-4% на инциденцата годишно, со проценета годишна инциденца од 2,6/100.000 до 3,2/100.000 жители.

Ревидираното петто издание на Класификацијата на лимфоидните неоплазми на СЗО од 2022 година<sup>1</sup> издвојува над 25 типови на Б-клеточни лимфоми и над 15 поттипови на лимфоми од Т-клеточно потекло. Овие поттипови се прикажани во табела бр.1 и табела бр. 2, прикажани во прилог.

- Сепак, 90% од новодијагностицираните лимфоми отпаѓаат на Б-клеточните лимфоми. Меѓу нив, најчести типови се дифузен крупноклеточен Б-лимфом и фоликуларен лимфом со поединечна застапеност од 30%. Според националните статистики, околу 40% од новите пациенти со лимфом на годишно ниво имаат ДКБЛ, 25% ФЛ, а околу 20% се останати типови на Б-клеточни лимфоми.

### Клучни поенти во дијагностичкиот пристап кон лимфомите - актуелна клиничка практика

- **Дефинитивната дијагноза на лимфомите се поставува само со хистопатолошка анализа на туморското ткиво.**
- Имајќи ги предвид многубројните поттипови на лимфоми, чии морфолошки и имунохистохемиски карактеристики можат да се препокриваат, дијагностиката е честопати комплексна и бара дополнителни иследувања на туморското ткиво.
- Лимфомите се презентираат со неспецифична симптоматологија и клиничка слика, што многу често е причина за задоцнета и неконзистентна дијагноза.
- Интегралниот дел во иницијалната дијагностичка обработка на пациентите со лимфоми е одредувањето на стадиумот, која вклучува лабораториски, радиодијагностички и радионуклеидни методи и други анализи.
- Кај сите поттипови на лимфоми, задолжителни се основни стандарни дијагностички процедури. Во одредени ситуации, одредени типови на лимфоми бараат дополнителни дијагностички иследувања.

Основни стандарни дијагностички процедури кај сите типови на лимфоми  
Иницијалната обработка на новодијагностицираните пациенти со лимфом, задолжително треба да вклучува:

**1. Анамнестички податоци** – Особено внимание треба да се обрне на:

- Симптоми – интензитет, траење на промените
- **Присуство на Б-симптоми:**
  - о Покачена телесна температура над 38°C;
  - о Ноќно потење и
  - о Губење на телесна тежина над 10% од основната тежина за период од 6 месеци.
- Други општи симптоми кои можат да бидат асоцирани со лимфомите – чешање по кожа, слабост, истоштеност.
- Други симптоми, кои се манифестираат асоцирани со засегнати органи или органски системи, се– дисфагија, диспнеја, кашлица, повраќање, олигурија, епигастрична и абдоминална болка, патолошки фрактури, невролошка симптоматологија.
- Други болести и минати акутни или хронични болести, оперативни зафати.
- Фамилијарна анамнеза за малигни болести.
- Редовна терапија или терапија која претходно ја добивал пациентот.
- Навики – пушење, злоупотреба на алкохол и дроги.
- Познати алергии.
- Професионална анамнеза со акцент на случајна, еднократна или долготрајна експозиција на хемиски и физички материји.

**2. Клинички преглед**

- Општ статус со внимателен и детален преглед на сите периферни лимфни регии кои се достапни на палпација, вклучувајќи го и Waldeyer-овиот прстен, хепарот и слезенката.
- Клиничкиот преглед треба да се спроведе во следниве регии: нухални, ретро-аурикуларни, преаурикуларни, субмандибуларни, сублингвални, ментални, цервикални, супраклавикуларни, инфраклавикуларни, аксиларни, кубитални, епитрохлеарни феморални, ингвинални, поплитеални. Субмандибуларните и ингвиналните лимфни јазли се најчесто од бенигна природа. Супраклавикуларни и цервикални лимфни јазли можат често да укажуваат на малигна болест. Генерализираната лимфаденопатија, исто така, е високо суспектна за малигна природа. Квалитативните својства на бенигно и малигно променети лимфни јазли се дадени во табела бр. 4, прикажана во прилог.
- Најчесто, зголемените лимфни јазли со кои се презентираат пациентите се од бенигна природа. Но, секогаш, при наод на зголемени лимфни јазли, освен локализацијата на промените, треба да се опишат **следниве карактеристики:**
  - о Големина – генерално за значајно зголемени лимфни јазли се сметаат оние со дијаметар >1cm, додека дијаметар >2cm поставува сомнение за малигно променет лимфен јазол.
  - о Времетраење - малигно променетите лимфни јазли генерално имаат анамнеза за појава пред >2 недели.
  - о Конзистенција – цврстите лимфни јазли со гумена конзистенција повеќе одат во прилог на малигно променети лимфни јазли.
  - о Подвижност – малигно променетите лимфни јазли почесто се фиксирани за подлогата и тешко подвижни.
  - о Граници и форма - малигно променетите лимфни јазли имаат почесто топчеста до ирегуларна форма со нејасни рабови.

- o Болка - малигно променетите лимфни јазли најчесто се безболни. Чувството на болка се јавува при притисок на нервните структури.
- o **Овие карактеристики често отстапуваат.** На пример, и бенигните и малигните жлезди сепак се со големина  $d > 1,5$  cm, или брзорастечките лимфоми често пати имаат мека и еластична конзистенција.
- Детален преглед на други органи и органски системи.
- Процена на општата состојба на пациентот.
  - o **Одредување на перформанс статус**, кој претставува семиквантитативен параметар за проценка на степенот на онеспособеност и инвалидитет. Овој параметар, освен за проценка на општото здравје, се користи и за проценка за подобност на терапија, избор на терапија и проценка на ефект на терапија. Постојат повеќе системи, од кои најпознат и клинички најапликативен е Karnofsky скор системот и поновата и скратена верзија на ЕКОГ скоринг систем (Eastern Cooperative Oncology Group Performace Status), кој е прикажан во табела бр. 5, дадена во прилог.

### 3. Лабораториски анализи

- Седиментација
- Комплетна крвна слика со периферна размаска
- Комплетни проширени биохемиски анализи, кои треба да вклучат: гликемија, деградациони продукти – уреа, креатинин, мочна киселина, електролитен статус, хепатални ензими – трансаминази, алкална фосфатаза и гама-ГТ, билирубин – тотален, директна и индиректна фракција, протеински статус – тотални протеини, албумини, глобулини.
- ЦРП, особено во диференцијална дијагноза на воспалителна промена.
- **ЛДХ** – прогностичко значење и е вклопен во дел од скоринг системите за некои типови на лимфоми.
- **$\beta 2$  микроглобулин** - прогностичко значење и дел од скоринг системи кај некои типови на лимфоми.
- Тестови на хемостаза: ПТ (протромбинско време); аПТТ (активирано парцијално тромбoplastинско време) и ТТ (тромбинско време), Д-димери, фибриноген.
- Специфични протеини при сомнение за одредени типови на лимфоми – квантификација на имуноглобулински тешки и лесни ланци во серум и урина (имуноглобулински класи – ИгА, ИгГ, ИгМ, kappa/lambda) кај лимфоплазмоцитoidни лимфоми, одредување на парапротеин и електрофореза на протеини, БЈ (Bence Jones) во урина.
- Кумбс-ов (Coombs) тест, одредување на антиеритроцитни антитела, ретикулоцити, хаптоглобин при сомнение за хемолиза во склоп на лимфопролиферативно заболување.
- **Задолжителна вирусна серологија за ХИВ; ХБВ и ХЦВ, која најмалку треба да ги вклучи следниве лабораториски параметри: HIVag, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV, чие значење е детално опишано во продолжение.**
  - o Кај пациенти кои имаат анамнеза за претходна инфекција со ХБВ треба да се тестира и HBsAg. Доколку е позитивен, се препорачува одредување на број на копии на вирусот со ПВР, во консултација со инфектолог.
  - o Задолжителна консултација со инфектолог кај пациентите со позитивен антиген на ХБВ за поставување терапија.
  - o Кај пациентите со позитивен anti-HBc потребна е консултација со инфектолог за поставување профилатичка антивирусна терапија во тек на имуно/хемотерапија, која самата по себе претставува ризик фактор за вирусна реактивација.

- Кај одредени пациенти за процена на срцева функција, особено кај пациенти со кардиомиопатија од рестриктивен тип и срцева слабост со зачувана ежекциона фракција, може да се користи вредноста на натриуритичен пептид (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide).

#### **4. Препораки за скрининг за ХБВ пред третман со имунотерапија/ имуно-хемотерапија**

Пациентите кои треба да примаат имунотерапија со моноклонални антители имаат особено висок ризик од реактивација на инфекција со ХБВ. Но, покрај нив, групи со зголемен ризик се пациентите кај кои се планира системска полихемотерапија, терапија со високи дози на кортикостероиди или хемотерапија со антрациклини. Со цел да се дефинира потребата од антивирусна профилакса пред започнување на имунотерапија со или без хемотерапија, мора да се знае природниот тек на хроничната ХБВ инфекција, кој е прикажан во табела бр. 6. Актуелните препораки на *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *Американското здружение за клиничка онкологија (ASCO)*, како и *Американското здружение за гастроентерохепатологија (AGA)* и *Европската асоцијација за истражувања на црн дроб (EASL)* препорачуваат тестирање само на HBsAg и anti-HBc во скрининг процедура и anti-HBs и ХБВ-ДНК со ПВР само при позитивна серологија за HBsAg. Сепак, за одредување на фазата на хронична инфекција кај пациенти со зголемен ризик од реактивација на ХБВ, освен наведените маркери, потребно е дополнително тестирање и на HBeAg и anti-HBe<sup>2</sup>.

- Доколку пациентот е уредно вакциниран, потребно е одредување на титар на anti-HBs антители пред започнување со терапија. За доволна заштита се смета титар >10 и.е./мл.
- Кај пациентите со серологија во прилог на мината или хронична инфекција со ХБВ, на можноста од реактивација на ХБВ треба да се размислува при изолирано зголемување на АЛТ >100 и.е/мл или пораст за три пати во однос на претходна контрола.
- При сомнение за реактивација, треба да се одреди број на копии на ХБВ со ПВР.
- Значењето на задолжителните серолошки тестови е прикажано во табела бр. 7.
- Препораките за антивирусна профилакса и терапија се прикажани во табела бр.8. Тука се наведени препораките кои пациенти се кандидати за антивирусна профилакса, лекот од избор и должината на траење на профилаксата.
- Пациентите кои добиваат антивирусна профилакса првата апликација на моноклонално антители треба да се одложи по 4 недели од започната антивирусна терапија.
- Антивирусната терапија се аплицира во текот на целата терапија и до 6 месеци по завршување на хемотерапија, односно 12 месеци по завршување на имунотерапија со Б-деплетирачка терапија.

#### **5. Иследувања на лимфен јазол/ туморска маса**

- Првичниот чекор е клинички преглед и детален опис според насоките погоре на изменетиот лимфен јазол.
- Доколку постои клиничко и лабораториско сомнение за лимфен јазол од бенигна инфективна природа, се препорачува антибиотски третман, кој задолжително ги покрива Грам- позитивните коки, во траење од најмалку 7 дена и опсервација.
- Доколку нема одговор или при прогресија на промените, може да се направи тенкоиглена аспирациска биопсија.
- Кај променетите лимфни јазли со сомнение за малигни карактеристики првиот чекор кој ја насочува понатамошната дијагностика е тенкоиглена аспирациска биопсија.

- **Тенкоиглената аспирациска биопсија (ТИАБ)** е цитолошки метод и овој метод не е доволен за поставување дијагноза за лимфом. Постојат 5 класификациони цитолошки групи. Класификациона група 1 во најголем дел од случаите исклучува малигна природа и ја исклучува потребата од понатамошни дијагностички процедури на лимфниот јазол. Кај класификациона група 2-5 потребно е биопсија на лимфен јазол. Оваа метода има висока специфичност во дијагностиката на лимфомите, до 80%. Цитолошките наоди се прикажани во прилог во табела бр. 9.
  - о Во одредени ситуации, во комбинација со кор биопсија, може да биде диференцијално дијагностичка метода, но надополнета со соодветни дијагностички методи (молекуларни методи за преуредување на Б- и Т-клеточен рецептор или цитогенетски иследувања – кариотип или флуоросцентна ин ситу хибридизација (FISH) за познати хромозомски транслокации, на пр. кај Буркитов лимфом)3.
- **Дефинитивната дијагноза на лимфом се поставува со патохистолошка обработка на биоптичен примерок од променетиот лимфен јазол или туморско тикво. За комплетна дијагностика е потребно најмалку 1 парафински блок.**
- Постојат 3 основни типови на биопсија:
  - о **Ексцизиона биопсија** – најчесто користена метода во дијагностиката на лимфомите. Ексцизионата биопсија на лимфен јазол претставува мала хируршка процедура, со која се отстранува лимфниот јазол во целост. Погодна е за лимфните јазли кои се периферно достапни и се изведува генерално под локална анестезија.
  - о **Инцизиона биопсија** – слична процедура на ексцизионата биопсија со тоа што на овој начин се отстранува само дел од лимфниот јазол, а не во целост. Се применува кај големи лимфни јазли кои се отечени, фиксирани и кај кои целосното отстранување не е возможно.
  - о **Кор биопсија** – или иглена биопсија. Најголем дел од пациентите со лимфом се презентираат со периферна лимфаденопатија, но сепак и до 30% од пациентите можат да немаат периферни лимфни јазли. Овој метод може да се користи кај оваа група на пациенти, каде што лимфните јазли се тешко достапни и се изведува под контрола на радиометода (најчесто КТ или ултразвук). Примерокот кој се обезбедува со оваа метода често пати може да биде инсуфициентен за дијагноза. Процедурата е краткотрајна и трае околу половина час, се изведува под локална анестезија.
  - о **Лапароскопска или отворена хируршка биопсија** – Поретко, доколку со претходните методи не е можно земање примерок, единствен начин за биопсија е со хируршки пристап – лапароскопски или со отворена хируршка биопсија. Најчесто при тешко достапни локализации во торакс и абдомен, над ’рбетен мозок.
  - о **Други методи** – гастроскопија, бронхоскопија кај специфични локализации.

Дијагностичкиот алгоритам кон лимфаденопатија е прикажан во прилог во табела бр. 10.

**Хистопатолошката анализа на лимфомите зависи од морфологијата и имунохистохемијата, анализирани од искусен хематопатолог, надополнети со молекуларни анализи за точна класификација на поттиповите:**

1. **Базична патологија** - основна морфолошка анализа со боене со Hematoxilin – Eosin.

- 2. Имунохистохемиска анализа** – основна алатка во дијагнозата. Препорачаниот основен имунохистохемски панел за лимфоми треба да вклучи боења за следниве маркери: **CD20; CD5; CD10; CD3; BCL-2; BCL-6; ki67**. Експресијата на овие маркери се препокрива кај различни поттипови лимфоми. Подеталните маркери за дијагнозата на најчестите типови на лимфоми се дадени во соодветните поглавја. Овде би ги издвоиле:
- a. Cyclin D кај mantle-cell лимфоми
  - b. C-MYC кај агресивни лимфоми
- 3. Молекуларни анализи** – за додијагностицирање на поттипови во одредени ситуации:
- a. Преуредувања на имуноглобулински секвенци ИГХВ – Б-клеточен рецептор. Докажувањето на моноклонална Б-клеточна популација особено може да биде важно во диференцијалната дијагноза на Хочкинови и други типови на Нехочкинови лимфоми.
  - b. Преуредувања на ТКР – потврда за Т клеточно потекло на туморските клетки-докажување на моноклонална Т-клеточна популација.
  - c. Преуредувања на гените во BCL-2 и BCL-6 кај MYC+ крупноклеточни лимфоми во дијагноза на двоен удар („double hit“)/троен удар („triple hit“) лимфом во услови кога цитогенетски анализи и молекуларни генетски методи не се достапни.
  - d. Освен со цитогенетски анализи и FISH, ПБР методата може да овозможи идентификација на транслокации асоцирани со одредени поттипови на лимфоми (на пр., t(14;18) кај фоликуларни лимфоми или t(8;14) кај Буркитов лимфом).
- 6. Одредување на стадиум** – претставува одредување на локација и степен на проширеност на болеста, кој може да инкорпорира и прогностички информации специфични за одредени типови на лимфоми. Иницијалниот стадиум претставува основа за процена на одговорот на терапија.
- Класичниот анатомски стадиум на лимфомите се базира на Ann-Arbour класификација, која дефинира 4 стадиуми, прикажани во прилог во табела бр. 11. Оваа класификација ги дели дополнително пациентите според присуството или отсуството на Б-симптоми (А- отсуство; В-присуство), која има најголема важност кај Хочкиновите лимфоми.
  - Стадиумот на болеста повеќе претставува ризик фактор, кој е дел од скоринг системите (на пр., International Prognostic Index – IPI, Follicular Lymphoma International Prognostic Index - FLIPI). Овие индекси се опишани во соодветните поглавја.
  - **Во последните 20 години <sup>18</sup>Ф- ФДГ- ПЕТ/КТ стана стандардна метода за одредување стадиум и процена на одговор кај најголем дел од лимфомите, иако не е официјално инкорпорирана во Ann-Arbour класификацијата<sup>4</sup>.**
    - o Кај Хочкиновите лимфоми златен стандард за одредување на стадиумот и процена на одговор на терапија.
    - o Кај Не-Хочкиновите лимфоми златен стандард кај ФДГ-авидните нодални типови на лимфоми, што претставува најголем дел од лимфомите. Според Lugano- консензусот<sup>4</sup> не се препорачува кај следниве хистолошки поттипови на лимфоми:
      - ХЛЛ/ЛМЛ
      - Лимфоплазмацитоиден лимфом ( Макроглобулинемија Waldenström)
      - Микозис фунгоидес
      - Лимфоми од маргинална зона
      - *Се препорачува при сомнение за трансформација во агресивен B-клеточен лимфом.*
      - **Кај овие типови на лимфоми одредувањето на стадиумот се прави со КТ со контраст.**

**Лугано-класификацијата, прикажана во прилог во табела бр. 12, препорачува модификација на Ann-Arbour класификацијата и поделба на пациентите во две групи – лимитирана и напредната болест. Слезенката, тонзилите и Валдејеровиот крајничен јрстен се сметаат за нодални регии.**

- **Патохистолошката анализа на биоптичен примерок од коскена срцевина** претставува стандарден метод во иницијалната обработка на пациентите со лимфоми. Покажува висока сензитивност кај најголем дел од лимфомите. Не се препорачува рутински во отсуство на ПЕТ/КТлезии кај Хочкиновите лимфоми и ДКБЛ.
- Дополнително, може да се направи имунофенотипизација со проточна цитометрија од аспират од коскена срцевина или периферна крв кај одредени типови на лимфоми – на пример, ХЛЛ/ЛМЛ лимфоми или сомнение за леукемизиран лимфом.
- Овие примероци, во зависност од типот на лимфомот, можат да се анализираат и со специфични молекуларни анализи.

#### **7. Други дијагностички иследувања:**

- Електрокардиографија со одредување на ежекциона фракција – препорачано кај сите пациенти пред започнување со терапија, а особено кај пациентите кај кои се планира терапија со кардиотоксични лекови, како антрациклини.
- Тестирање за Хеликобактер пилори кај гастрични лимфоми со уреа дишен тест, одредување на антиген во фецес или со серологија.
- Иследувања на ликвор кај пациенти со примарни ЦНС лимфоми, сомнение за ЦНС инфилтрација, лимфоми кои имаат висока тенденција за ЦНС инфилтрација – лимфобластен лимфом, Буркитов лимфом, како и кај пациентите кои добиваат хемотераписки протоколи кои вклучуваат профилактичка апликација на интратекална терапија. Овие иследувања вклучуваат биохемиски и цитолошки анализи на ликвор, а по индикација и молекуларни анализи.
- Иследувања на ефузии, особено при сомнение за малигни изливи – биохемиски, микробиолошки, цитолошки и молекуларни анализи при индикација.

#### **Користена литература:**

1. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* **36**, 1720–1748 (2022)
2. Tsai, Y.-F.; Hsu, C.-M.; Hsiao, H.-H. Management of Hepatitis B Virus Reactivation in Malignant Lymphoma Prior to Immunosuppressive Treatment. *J. Pers. Med.* **2021**, *11*, 267.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas 2022 Version 3.2022; April 25, 2022
4. Cheson BD, FISHER RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):3059-68.

## ПАТОХИСТОЛОШКА ДИЈАГНОЗА НА ЛИМФОМ

проф. д-р Гордана Петрушевска

Институт за патологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

Дијагнозата на неоплазмите што потекнуваат од зрелите Б-клетки се поставува со патохистолошка анализа на хируршки отстранет лимфен јазол во целина или на целото туморско ткиво доколку локализацијата на туморот е екстранодална. Дијагнозата и суптипизацијата на лимфомите е интегративен, мултидисциплинарен процес, кој често, освен хистопатолошки и имунохистохемиски испитувања, опфаќа и молекуларни анализи. Доколку во самата хистопатолошка лабораторија нема искусен и специјализиран хематопатолог, примерокот треба да се испрати во специјализирана хематопатолошка лабораторија во која ќе се направи соодветна ИХХ анализа и ќе се постави дијагноза според Класификацијата на лимфоидните неоплазми на СЗО од 2016 година, а ревидирана во 2022 година.

### Препораки за хематологот/онкологот:

- Ексцизиска биопсија на целиот лимфен јазол (по можност најголемиот и највидливо патолошки изменет лимфен јазол, според процена на надлежен лекар).
- Ендоскопски примероци (најмалку 5).
- Иглена биопсија („core“, со широка игла) се изведува во исклучителни случаи, кога туморското ткиво е тешко достапно или ако клиничката состојба на пациентот не дозволува екстирпација на лимфниот јазол или на туморското ткиво. Тенкоиглена аспирациска биопсија не се препорачува во дијагнозата на лимфопрлиферативните болести.
- Екстрипираниот примерок мора да се достави до патохистолошката лабораторија во соодветен контејнер со 10% неутрален пуфериран формалин, во количество кое е 10 пати поголемо од примерокот за биопсија. (Во договор со надлежниот патолог, доколку постојат услови, свеж, нефиксиран примерок, без формалин, во соодветен, добро затворен сад, ставен на мраз, треба да се достави до патохистолошката лабораторија најдоцна 60 минути од моментот на екстирпација).
- Секое шише со примерок мора да биде означено на адекватен начин, т. е. напишете го името и презимето на пациентот и бројот на примерокот (флакони), доколку има повеќе од едно.
- Пополнете патохистолошки упат на кој, покрај името и презимето на пациентот, возраста, како и основните идентификациски податоци, ќе бидат евидентирани и основните податоци за болеста, вредностите на последната лабораториска анализа и крвната слика, податоци за претходната биопсија или болест (најдобро е упатот да го издаде хематолог-онколог што побарал екстирпација на лимфниот јазол).

### Во патохистолошката лабораторија:

- Макроскопска анализа на лимфниот јазол или на туморското ткиво.
- Примерокот се дисецира на примероци со дебелина до 5 мм.
- Секој примерок треба поединечно да се вкалапи во еден калап (доколку лимфниот јазол не е поголем од 3 цм, ткивото треба да се вкалапи во целина, во соодветен број калапи).

- Свеж примерок, со големина од 1 цм или помала, треба да се дисецира на исечоци со дебелина до 5 мм. Ако примерокот е поголем, тогаш треба да се земе поголем дел од примерокот за обработка, дел да се зачува за микробиолошка анализа, а дел да се замрзне за идни имунофенотипски или молекуларни анализи.
- Оптимално е да се фиксира примерокот во 10% неутрален пуфериран формалин, од 24 до 48 часа (фиксацијата во формалин со времетраење од најмалку 12 часа, додека продолжената фиксација подолга од 48 часа може да има негативен ефект врз ИХХ боења и да се оневозможи евентуална молекуларна анализа).
- Дехидрација, ксилол, импрегнација со парафин.
- Направете пресеци со дебелина од 3 до 4 микрони.
- Покрај стандардното боење со хематоксилин-еозин (HE), се претпочита да се подготвуваат и хистохемиски боења – *Gimsa*, *Periodic acid-Schiff (PAS)*, како и боење за ретикулин (*Gordon-Sweet*).
- Врз основа на морфолошката анализа на примероците, потребно е да се избере најрепрезентативниот калап со примерокот на кој ќе се врши дополнителна ИХХ анализа со панелот, во согласност со диференцијалната дијагноза (за да се направи соодветна анализа и споредба при изборот на панел на антитела, потребно е да се издвојат антителата кај кои се очекуваат и позитивни и негативни сигнали) (табела бр. 13 и табела бр. 14, во прилог).

### Дијагностика

- Патохистолошкиот извештај врз основа на морфолошката анализа треба да биде достапен 5 работни дена по доставувањето на примерокот во лабораторијата.
- Целосниот извештај со ИХХ и можни дополнителни анализи, како што се флуоросцентна ин ситу хибридизација (FISH) и ПБР, треба да биде јасен, со детален морфолошки опис и анализа на одговорот на туморското ткиво на маркерите од ИХХ анализата.
- Дефинитивната дијагноза се поставува мултидисциплинарно, со правење корелација на макроскопски, морфолошки, имунофенотипски и генетски анализи.

**Забелешка:** Поставувањето дијагноза за лимфом на смрзнати исечоци е несигурно и треба да се избегнува, освен во ретки случаи, кога е потребен побрз одговор: одредување постапка за лекување на пациентот, кога е потребно да се анализираат замрзнатите препарати и допирни препарати. Поставувањето дијагноза за лимфом на биопсија на коскената срцевина е несигурна постапка и служи, пред сè, за одредување на стадиумот на болеста кај претходно дијагностициран лимфом.

### Хронична лимфоцитна леукемија (ХЛЛ)

ХЛЛ е малигно прогресивно заболување, кое е резултат на пролиферација и акумулација на клонови на морфолошки зрели, но имунолошки променети и некомпетентни Б-лимфоцити во коскената срцевина, периферната крв, лимфните јазли, слезината и во другите органи. Со методот на **проточна цитометрија** се утврдува имунофенотипот специфичен за ХЛЛ: *Matutes* скор  $\geq 4$  (табела бр. 15, прилог). **Генетски карактеристики:** Кај околу 80 % од пациентите со ХЛЛ, барем една од следните хромозомски аберации може да се евидентира со помош на FISH: делеција на долгиот крак на хромозомот 13 (*del 13q14*), трисомија на хромозомот 12 (*chr12+*), делеција на долгиот крак на хромозомот 11 (*del 11p22*) и делеција на краткиот крак на хромозомот 17 (*del 17p13*). Пациентите со *del 13q14* обично имаат добра прогноза, додека оние со *del 17p13* покажуваат рефрактерност на третман со стандардни протоколи на имунохемотерапија и имаат пократко севкупно преживување. Стандардниот третман за овие пациенти е инхибитор на БКР или инхибитор на *bcl-2*.

### Леукемија на влакнести клетки (ХЦЛ)

Индолентна неоплазма на мали зрели Б-лимфоидни клетки, која најчесто ја зафаќа периферната крв, коскената срцевина и црвената пулпа на слезината. Туморските клетки имаат овално јадро, изобилна цитоплазма со карактеристични влакнести продолжетоци на цитоплазмата. **Имунохистохемиски**, клетките на туморот експримираат CD19, CD20, CD22, Annexin A1, DBA 44, BRAF V600E. Користејќи го методот на **проточна цитометрија**, клетките на туморот експресираат, освен антигените на Б-клетките, и CD103, CD25, CD11c, додека CD5 е негативен. **Генетски карактеристики**: Во повеќето случаи е присутна **мутација на BRAF-онкогенот** (BRAF V600E).

**ХЦЛ-варијанта** имунофенотипски се разликува од класичната леукемија на влакнестите клетки. Имено, клетките се јасно CD19+, CD20+, FMC7+, CD22+, CD11c+, често CD103+, но се негативни на CD25 и CD123, како и на Annexin A.

### Лимфоплазмоцитен лимфом (ЛПЛ)

Ситноклеточната неоплазма е составена од мали лимфоцити, плазмацитоидни лимфоцити и плазма клетки. Во типични случаи ја инфилтрира коскената срцевина, но и периферната крв, лимфните јазли и слезината. **Имунофенотипски**, лимфоцитната компонента ги изразува Б-клеточните антигени: CD19, CD20, CD79α, PAX-5, додека плазмоцитната компонента изразува цитоплазматски имуноглобулини, како и други маркери за плазмоцитна диференцијација, CD138 и MUM-1, додека CD5, CD23 се негативни. **Генетски карактеристики**: Генетска мутација на MYD88 (L265P) кај околу 90% од пациентите (иако не е специфична).

### Лимфом од маргиналната зона (МЗЛ)

Туморското ткиво е составено од морфолошки хетерогена популација на мали Б-лимфоидни клетки: тип центроцити, моноцитоидни клетки, мали лимфоцити и ретки клетки од типот на центробласти и имунобласти. Туморските клетки на МЗЛ се со следниот **имунофенотип**: CD19+, CD20+, CD79α+, CD5-, CD10-, CD23-, Cyclin D1-, Bcl-6-. Во случај на екстранодална локализација на лимфом при биопсија на желудникот (екстранодален лимфом на маргиналната зона, МАЛТ), потребно е секогаш да се нагласи присуството или отсуството на инфекција со Хеликобактер пилори. **Генетски карактеристики**: Кај МАЛТ -лимфомот се опишани трисомија 3, 12 и 8, транслокации t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32), (14;8)(q32;q21) и t(3;14)(p14;q32).

### Фоликуларен лимфом (ФЛ)

Неоплазмата е составена од Б-клетки на фоликуларни центри, со присуство на центроцити и центробласти, кои растат, главно, во форма на униформни, густо поставени фоликули. Врз основа на просечниот број центробласти, на 10 видни полиња со микроскопско зголемување со голема моќност (40 пати) (eng. hpf – high power microscopic field), ФЛ се класифицирани во три хистолошки поттипови:

- степен 1: 0–5 центробласти/hpf;
- степен 2: 6–15 центробласти/hpf;
- степен 3А: > 15 центробласти/hpf, но присутни се и ретки центроцити;
- степен 3В: > 15 центробласти/hpf, не се забележани центроцити.

**Имунофенотипски**: Клетките изразуваат пан Б-клеточни антигени (CD19, CD20, CD79α), мембрански имуноглобулин, Bcl-2, CD10 и Bcl-6. ФЛ е типично CD5– и CD43–. **Генетски карактеристики**: Транслокација t(14;18)(q32;q21) е присутна во повеќето случаи.

### Клеточен лимфом Mantle (МКЛ)

Лимфомот на клетките од покровната зона потекнува од Б-клетките на покровната зона на лимфниот фоликул и се состои од мономорфни мали и средни клетки со неправилни јадра, оскудна цитоплазма и незабележливи јадра. **Имунофенотипски** на ткивните пресеци, клетките на овој лимфом изразуваат пан Б-клеточни антигени (CD19, CD20, PAX-5, CD79α), CD5+, Cyclin D1+, CD43+, SOX 11+, додека CD10–, CD23–. Леукемичната презентација може да се анализира **со проточна цитометрија** со минимален панел на мембрански: CD19, CD20, CD5, CD23, CD79β, CD200, и во специјализирани лаборатории нуклеарен Cyclin D1. **Генетски карактеристики:** Речиси во сите случаи реципрочната транслокација t(11;14) (q13;q32) е присутна.

### Дифузен крупноклеточен Б-лимфом (ДКБЛ)

Дифузна пролиферација на крупни и средни по големина туморски Б-клетки, со големи јадра, кои се два или повеќе пати поголеми од малите лимфоцити. Најголемиот број случаи на ДКБЛ спаѓаат во категоријата *ионаку некласифицирани*. Морфолошките варијанти на ДКБЛ се: центробластични, имунобластни, анапластични, со одредени ретки морфолошки варијанти. **Имунохистохемиски**, туморските клетки изразуваат антигени на Б-клетките (CD19, CD20, PAX 5, CD79α). Други маркери што се користат во дијагнозата и поттипизацијата се: CD10, Bcl-6, Bcl-2, IRF4/MUM 1, CD138, Bcl-2, MYC, CD30, Cyclin D1, EBB, Ki67. Во некои случаи е можно губење на еден или на повеќе Б-фенотипски маркери. Околу 10 % од ДКБЛ се CD5+. Неопходно е да се наведе клеточното потекло на ДКБЛ (герминално или негерминално) во патохистолошките наоди со помош на имунохистохемискиот алгоритам (Hans). Ако CD10+ е во ≥ 30 % од клетките, ДКБЛ припаѓа на типот од герминално потекло. Случаите што се CD10–, Bcl-6+, но MUM-1 – исто така, припаѓаат на типот од герминално потекло. Случаите што се MUM-1+, со или без израз на Bcl-6, припаѓаат на типот од негерминално потекло. Во патохистолошките наоди е неопходно да се наведе резултатот од ИХХ анализа на CD5, Мус и Bcl-2, кои служат како прогностички фактори. Се покажа дека протеинската експресија на CD5, како и истовремената протеинска експресија на Мус и Bcl-2, претставува лош прогностички параметар (кај т.н. двојно позитивни „double positive“ или двојно експримирачки „double expressor“ лимфом). Се препорачува рутинска употреба на FISH за откривање алтерации MYC и BCL2. **Генетски карактеристики:** BCL-2 преуредување во 20 % од случаите, BCL-6 преуредување во 30 %, BCL-6 мутација во 70 % и преуредување MYC во 10 %.

### Примарен медијастинален крупноклеточен Б-лимфом (ПМКБЛ)

Ова е специфичен поттип ДКБЛ, чии клетки потекнуваат од тимусот. Туморските клетки се полиморфни, центробласти, имунобласти, можат да бидат анапластични или да наликуваат на Reed Sternberg-ови клетки. Интерстициската фиброза често е присутна во туморското ткиво, што му дава на туморот специфичен морфолошки изглед. **Имунохистохемиски**, клетките на туморот експресираат Б-клеточни антигени (CD19, CD20, PAX 5, CD79α), CD23+ (70 %), CD10 (25 %), Bcl-6 (60 %), CD30+ (70 %). **Генетски карактеристики:** Амплификацијата на зоната 9p24 (REL-ген) е молекуларно специфична мутација во ПМКБЛ, што доведува до зголемена експресија на лигандот PD-L1 и активирање на JAK2/STAT5 сигнална патека.

### Примарен ДКБЛ на ЦНС

Тоа е примарен лимфом што се јавува во мозокот, во 'рбетниот мозок, во лептоменингеалните структури и во интраокуларните структури. Примарниот ДКБЛ на ЦНС ги исклучува лимфомите на дурата, како и случаите со системско, секундарно

ширење во ЦНС. Туморското ткиво расте дифузно, со зони на периваскуларен тип на раст, составени од клетки од центробласти и имунобласти. **Имунохистохемиски**, туморските клетки изразуваат Б-клеточни антигени (CD19, CD20, PAX 5, CD79α), Bcl-2, BCL-6 во 60–80 %, и MUM-1 во 90 %, додека CD10 е негативен. Речиси сите имунокомпромитирани пациенти се ЕБВ+ и ЕБВ-енкодирани мали молекули на РНК (EBER+). **Генетски карактеристики:** Околу 50 % од случаите покажуваат мутации на генот BCL6.

### **Буркитов лимфом (БЛ)**

Агресивната лимфоидна неоплазма често се презентира со екстранодални локализации. Туморското ткиво е со дифузен, монотипен начин на раст, составено од клетки со умерена големина, овални или кружни јадра, растресит хроматин, со неколку забележливи мали јадра. Цитоплазмата е базофилна и обично содржи липидни вакуоли. Митотичниот и апоптотичниот индекс се високи, со појава на многубројни макрофаги, кои ги фагоцитираат апоптотични остатоци, така што ткивото на туморот има изглед на starry sky (свездено небо). **Имунофенотипски**, клетките на туморот покажуваат позитивитет на Б-клеточни антигени (CD19, CD20), CD10, Bcl-6 и CD43. Туморските клетки се Bcl-2 негативни (или слабо позитивни во околу 20 % од случаите). Ki-67 е позитивен во речиси 100 % од туморските клетки. **Генетски карактеристики:** Карактеристична транслокација t(8;14)(q24;q32) која го вклучува генот MYC .

### **Лимфом на Б-клетки со висок ризик (High grade B-cell Lymphoma - ХГБЛ)**

Класификацијата на СЗО во оваа група ги вклучува:

1. ХГБЛ со преуредување MYC и BCL2 и/или BCL6, откриени со FISH („double hit“ или лимфоми со „triple hit“).

2. ХГБЛ, поинаку неклассифицирани (без „double hit“ или „triple hit“ – исто така, определен со FISH). Оваа група лимфоми може да има преуредување на MYC.

Морфолошката слика во двете групи на ХГБЛ може да биде бластоидна (но, TdT-, Cyclin D1-), да изгледа како БЛ, ДКБЛ или „неклассифицирана“ ДКБЛ/БЛ.

### **Хочкинов лимфом (ХЛ)**

Постојат две основни подгрупи на Хочкиновиот лимфом:

1. **Нодуларната лимфоцитна преминација** (НЛП-ХЛ) е варијанта на ХЛ што се разликува од класичниот ХЛ.

НЛП-ХЛ е индолентна неоплазма од Б-клетки со потекло од герминативниот центар, во најголем дел со нодуларен раст. Доминантната клеточната популација во јазлите се состои од мали реактивни лимфоцити и хистиоцити. Присутен е мал број неопластични клетки од типот на центробласти со мултилобулирани јадра, таканаречени „порсоп“ (пуканки) или лимфоцитни преминажни ЛП-клетки. **Имунохистохемиски**, ЛП-клетките се LCA+, CD20+, CD15–, CD30–, Bcl-6+, Oct-2+, BOB-1+, CD10–, ЕБВ–.

2. **Класичниот Хочкинов лимфом** (кХЛ) е клонална, малигна лимфопролиферативна болест со потекло од Б-клетката од герминативниот центар. Хистопатолошката дијагноза се поставува со идентификација на присуството на Reed-Sternberg-ови клетки и на нивните варијанти, кои се **имунохистохемиски** CD30+ и CD15+, со соодветен реактивен инфилтрат составен од мали лимфоцити, плазма-клетки, хистиоцити и еозинофили.

**Користена литература:**

1. Jaffe ES, Arber DA, Campo E, Harris Lee N, Quintanilla-Fend L. Hematopathology, 2nd ed. Elsevier; 2017.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms, Blood. 2016; 127:2375-2390.
3. Ok C.Y., Medeiros L.J. High-grade B-cell lymphoma: A term re-purposed in the revised WHO classification. Pathology. 2020; 52:68–77.

## **<sup>18</sup>Ф- ФДГ- ПЕТ/КТКАЈ ХЕМАТОЛОШКИ МАЛИГНИ ЗАБОЛУВАЊА**

проф. д-р Ана Угринска

д-р Славко Тасевски

Универзитетски институт за Позитронско-емисиона томографија  
– Скопје

### **Индикации за <sup>18</sup>Ф- ФДГ- ПЕТ/КТкај лимфони**

<sup>18</sup>Ф- ФДГ-ПЕТ/КТ е вклучена во дијагностичките протоколи кај сите лимфони што покажуваат прифат на <sup>18</sup>Ф- ФДГ. Кај лимфомите што не покажуваат прифат на <sup>18</sup>Ф-ФДГ се користи КТ или МРИ.

<sup>18</sup>Ф- ФДГ-ПЕТ/КТ може да се користи за одредување на стадиумот пред почетокот на терапијата, за процена на одговорот на терапија во текот на терапијата (интерим скен) и по завршувањето на терапијата. Во одредени клинички ситуации се користи и за следење на болеста и дијагноза на рецидив.

### **1. Хочкиновлимфом**

#### **о Одредување на стадиумот**

Спроведувањето коскена биопсија кај овој тип лимфом, доколку се употребува <sup>18</sup>Ф- ФДГ-ПЕТ/КТ -скен, не е потребно. При достапност, коскената биопсија се применува задолжително.

#### **о Процена на одговор на терапијата**

- Интерим <sup>18</sup>Ф- ФДГ-ПЕТ/КТ -скен: Се применува секогаш по примени 2 циклуса хемотерапија (ABVD или ескалиран BEACOPP протокол), без оглед на почетниот стадиум на болеста. Се прави со цел да се исклучи прогресија во тек на третман и соодветно да се менаџира третманот.
- На крај на третман - <sup>18</sup>Ф- ФДГ-ПЕТ/КТ -скен: Се применува кај пациенти во напредната фаза на болеста, по завршување на хемотерапијата, со цел евалуирање на резидуални маси.
- о **Следење на болеста** - Се употребува <sup>18</sup>Ф- ФДГ-ПЕТ/КТ -скен само при клиничко сомнение за релапс.

### **2. Дифузен крупноклеточен Б-лимфом (ДКБЛ):**

#### **о Одредување на стадиумот**

Строго препорачано за евалуација на болеста пред започнување на третманот. При негативен <sup>18</sup>Ф- ФДГ- ПЕТ/КТна коскената срцевина, потребно е да се направи биопсија.

#### **о Процена на одговор на терапијата**

- Интерим <sup>18</sup>Ф- ФДГ- ПЕТ/КТ -скен: Интерим <sup>18</sup>Ф-ФДГ- ПЕТ/КТ -скен: Водење на терапијата врз основа на интерим <sup>18</sup>Ф-ФДГ- ПЕТ/КТ би можело да се користи по поминати три до четири циклуси од терапија [V,V]. Обично се употребува КТ, но може да се користи и ПЕТ/КТ, ако е достапно. Менување на третманот врз база на резултатот од интерим ПЕТ/КТ скенот не е препорачливо, освен при случаи на јасни докази за прогресија.
- <sup>18</sup>Ф-ФДГ- ПЕТ/КТ скен на крај од третман: Препорачано по завршување на терапијата. Висока негативна предиктивна вредност, но ниска позитивна предиктивна вредност. Затоа е потребно да се направи <sup>18</sup>Ф-ФДГ- ПЕТ/КТ - скен

минимум 5–6 недели по завршувањето на терапијата. При сомнение за позитивен резултат, можно е да се направи и биопсија.

- о **Следење на болеста:** Не се препорачува рутинска употреба на  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ/КТ - скен.

### 3. Фоликуларен лимфом (ФЛ)

- о Се препорачува за одредување на стадиумот на болеста на нодални и екстранодални лезии, особено за детерминирање на локализирана болест (стадиум I и II) со цел примена на радиотерапија.
- о Интерим  $^{18}\text{F}$ -ФДГ- ПЕТ/КТ не се употребува.
- о  $^{18}\text{F}$ -ФДГ- ПЕТ/КТ на крај на третманот се препорачува со цел процена на прогнозата на болеста, бидејќи позитивноста на ПЕТ (со примена на Deauville скор скалата) идентификува мала група на пациенти (20-25%) со лоша прогноза.
- о Процена на релапс: Се детектира лезијата со висок прифат на ФДГ, со цел нејзина биопсија и потврдување на релапсот.

### 4. ХЛЛ/ЛМЛ

- о  $^{18}\text{F}$ -ФДГ- ПЕТ/КТ се користи само при сомнение за Richter-ова трансформација, каде што  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-позитивните промени подлежат на биопсија.

### 5. Лимфоми од маргиналната зона (МЗЛ)

- о Може да се користи во случај кога:
  - се планира локален радијационен третман кај пациенти во ран стадиум;
  - кога клиничките и/или лабораториските податоци укажуваат на висок степен на трансформација, дополнително со цел утврдување на местото на биопсија [IV;B].
- о Улогата на  $^{18}\text{F}$ -ФДГ- ПЕТ/КТ - скенот кај спленичниот лимфом на маргиналната зона (СМЗЛ) е неутврдена и обично стадиумот се одредува со КТ. Ултразвукот може да даде дополнителни информации на КТ со цел детектирање на спленични фокални лезии. ПЕТ/КТ може да се користи при сомнение за високоградусна трансформација.

### 6. Периферен Т-клеточен лимфом (ПТКЛ)

- о Препорачано за одредување на стадиумот, интерим  $^{18}\text{F}$ -ФДГ- ПЕТ/КТ (процена на хемосензитивност) и  $^{18}\text{F}$ -ФДГ- ПЕТ/КТ на крај на третман (детекција на резидуална болест).
- о Рутинска примена за следење на болеста со  $^{18}\text{F}$ -ФДГ- ПЕТ/КТ не се препорачува.

### 7. Кутан Т-клеточен лимфом (КТКЛ)

- о Употребата на  $^{18}\text{F}$ -ФДГ- ПЕТ/КТ е опционална кај пациенти со ран стадиум на микозиз фунгоидес.
- о Кај кутаните лимфоми со предоминантна субкутана презентација,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ/КТ- скенот е важен за утврдување на распространетоста на болеста.

### 8. Макроглобулинемија Waldenstrom

- о  $^{18}\text{F}$ -ФДГ- ПЕТ/КТ е од корист само при трансформација во агресивен лимфом или сомнение за друга неоплазма, каде што, при позитивен наод, потребно е да се направи биопсија;
- о Не се користи  $^{18}\text{F}$ -ФДГ- ПЕТ/КТ за процена на одговор од третман.

### 9. Клеточен лимфом Mantle

- Стадиум на болеста: Метода од избор особено кај пациентите со стадиум I и II, пред локализирана радиотерапија.

## КРИТЕРИУМИ ЗА ИНТЕРПРЕТАЦИЈА НА <sup>18</sup>Ф-ФДГ- ПЕТ/КТ КАЈ ЛИМФОМИТЕ

Најчесто користен критериум за интерпретација е скалата Девил (Deauville) (табела бр. 16, прилог). Таа користи градација на прифатот на <sup>18</sup>Ф-ФДГ во споредба со физиолошкиот прифат во медијастинумот и во црниот дроб. Скалата е база врз која се прави процена на метаболниот одговор на терапија според класификацијата Lugano (табела бр. 17, прилог). При интерпретација на <sup>18</sup>Ф-ФДГ- ПЕТ/КТ кај пациентите кај кои се користи имуномодулаторна терапија е потребна претпазливост поради можност за постоење псевдопрогресија. Поради тоа се користи модификацијата на класификацијата Lugano, LYRIC (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria). LYRIC го воведува поимот интермедиерен одговор (ИО). При ваков наод е потребно да се потврди наодот со контролен скен или со биопсија. Механизмите и клиничките импликации на ИО при користење различни видови имуномодулаторна терапија сè уште се предмет на истражувања (табела бр. 18, прилог).

### Користена литература:

1. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(3):298-308.
2. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, et al. ESMO guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Follicular Lymphoma (FL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Ann Oncol.* 2013;24(3):561-576.
3. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(July):v91-v102.
4. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(May):iv19-iv29.
5. Cheson BD, FISHER RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3067.
6. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: General perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol.* 2018;29(3):544-562.
7. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, et al. Esmo consensus conferences: Guidelines on malignant lymphoma. Part 2: Marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2013;24(4):857-877.
8. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(June):v108-v115.
9. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(June):iv30-iv40.
10. Albano, D., Bertagna, F., Dondi, F., et al. The Role of 2-[<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT in Detecting Richter Transformation in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review. (2021) *Radiation*, 1(1), 65–76.
11. Hoppe, R. T., Advani, R. H., Ai, W. Z., et al. (2020). Hodgkin lymphoma, version 2.2020. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 18(6), 755–781.
12. Zucca, E., Arcaini, L., Buske, C., et al. (2020). Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 31(1), 17–29.
13. Dreyling, M., Campo, E., Hermine, O., et al (2017). Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28, iv62–iv71.

## Тумороидни лезии со Б-клеточна преминација

### ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА БОЛЕСТА НА КАСТЕЛМАН (CASTLEMAN DISEASE)

д-р Дијана Миловска

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет,  
Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

**Дефиниција:** Болеста на Кастелман е ретка болест што ги зафаќа лимфните јазли. Позната е како хиперплазија на лимфните јазли. Се класифицира како лимфопролиферативно заболување, кое предизвикува пролиферација на лимфни клетки и поради тоа честопати се поистоветува со лимфопролиферативната неоплазма. Болеста на Кастелман може да се појави локализирано или во дисеминирана форма.

**Постојат два вида:**

1. уницентрична болест
2. локализирана и мултицентрична/дисеминирана болест

**Клиничка слика:** Уницентричниот вид многу често е асимптоматски. Доколку се појават лимфни јазли, тие се најчесто во градниот кош или во абдоменот, па симптомите најчесто се поврзани со тешкотии во дишењето, губење на телесната тежина, замор, изобилно препотување и анемија.

**Мултицентричен вид:** во оваа форма се засегнати повеќе лимфни јазли и најчесто се придружени со треска, ноќно препотување, губење апетит и телесна тежина, мачнина, повраќање, анемија и хепатоспленомегалија.

**Етиологија:** Непозната, многу често инфекциите со херпес вирус се поврзуваат со појавата на болеста на Кастелман, кој се поврзува и со појавата на Капоши саркомот. Склоност кон појава имаат и имунокомпромитирани пациенти со ХИВ. Просечна возраст на појава на уницентричната форма е 30–40 години, додека кај мултицентричната форма е 50–60 години.

**Дијагноза:** Физикалниот преглед е прв и основен метод со кој при палпација може да се открие периферна лимфаденопатија. Анализа на хемограм и биохемиски иследувања. РТГ, КТ или МРИ помагаат во откривањето на дисеминираните лимфни јазли. Следен чекор е биопсија на лимфниот јазол, со која може да се потврди или да се исклучи заболувањето.

**Лекување:**

1. Уницентрична болест – третманот кај оваа форма најчесто е со хируршко отстранување на лимфниот јазол. Доколку локализацијата на лимфниот јазол е на место што е тешко достапно за екстирпација, третманот е со радиотерапија.

2. Третманот кај мултицентричната форма е значително потежок, бидејќи заболувањето е ретко и со неспецифична симптоматологија.

- Хируршкиот третман не е опција за лекување.
- Најчесто користени методи на лекување се оние со употреба на кортикостероиди. Нивната долготрајна употреба може да ја намали опасноста од инфекцијата, но, од друга страна, долготрајната употреба на кортикостероиди доведува до појава на артериска хипертензија, дијабетес мелитус, остеопороза.
- Хемотерапијата може да биде од корист бидејќи кај некои пациенти се постигнува ремисија (протоколи: Rituximab + CHOP, CVAD, CVP). Доколку пациентот не е кандидат за агресивна хемотерапија, може да се третира само со

имунотерапија со Rituximab. Антивирусните лекови најчесто ја инхибираат активностa на хуманиот херпес вирус тип 8. За таа цел се употребуваат виростатици, кои се достапни и на нашата клиника: Gancyclovir, Valgancyclovir. По завршување на третманот, потребно е да се направи реевалуација и, доколку има одговор на терапијата, потребно е пациентот да се следи со посебен осврт на **ТАФРО-синдромот**:

- тромбоцитопенија;
- анасарка;
- треска;
- бубрежна дисфункција;
- органомегагија.

#### **Лекување на Р/Р болест:**

Во зависност од општата состојба на пациентот, постојат две опции:

- асимптоматска болест без органска инсуфициенција – се употребува Rituximab + хемотераписки модалитети што не се користени претходно;
- Фулминантна болест со органска инсуфициенција – опции за третман се: Моно-терапија со Etoposide, Vinblastine, Doxorubicin.
- Доколку има прогресија на основното заболување, индицирана е ребиопсија за да се исклучи трансформација во ДКБЛ. Доколку се потврди истата дијагноза, се употребува комбинација од Rituximab + Bortezomib<sup>\*\*</sup>; Rituximab + Thalidomide, Rituximab + Lenalidomide<sup>\*\*</sup>. Автологната ТХМК доаѓа предвид ако со некој од тераписките модалитети се постигне позитивен одговор во лекувањето.

**Компликации:** Болеста на Кастелман доведува до зголемен ризик за појава на лимфом, Капоши сарком, откажување на повеќе органи како резултат на тешки инфекции, кои можат да завршат фатално.

#### **Користена литература:**

1. Abramson JS. Diagnosis and Management of Castleman Disease. J Natl Compr Canc Netw. 2019 Nov;17(11.5):1417-1419.
2. Lomas OC, Streetly M, Pratt G, Cavet J, Royston D, Schey S, Ramasamy K; British Society for Haematology (BSH) Committee. The management of Castleman disease. Br J Haematol. 2021 Nov;195(3):328-337.

## Неоплазми од Б-клеточен прекурзор

### ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА Б-КЛЕТОЧНА АКУТНА ЛИМФОБЛАСТНА ЛЕУКЕМИЈА (Б-АЛЛ)

ас.д-р Марија Попова Лабачевска

в.проф д-р Сања Трајкова

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет,  
Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

**Дефиниција:** Акутната лимфобластна леукемија (АЛЛ) е хетерогена хематолошка малигна болест која се одликува со пролиферација на незрели лимфоидни клетки во коскена срцевина, периферна крв и други органи.

**Епидемиологија:** Просечна возраст на јавување на АЛЛ е 17 години, 53.5% од пациентите се дијагностицираат на возраст помала од 20 години, 29,6% на возраст од 45 години и само околу 13.7% од пациентите на возраст од 65 години или постари. АЛЛ кај возрасните опфаќа 20% од акутните леукемии, а 76-80% од акутните леукемии во детска возраст. Инциденцата на АЛЛ во светот изнесува 4.75 на 100,000 лица.

#### Дијагностичка обработка на пациенти со АЛЛ:

- Анамнеза и физикален преглед;
- Крвна слика и периферна рзмаска со боење по Wright–Giemsa;
- За да се постави дијагноза, неопходно е присуство на  $\geq 20\%$  лимфобласти во коскена срцевина потврдени со помош на проточна цитометрија (табела бр.20, прилог), морфолошка процена со боење по Wright–Giemsa, молекуларни анализи, кариотипизација.;
- Биохемиски лабораториски анализи за процена на ТЛС, ДИК, вирусни маркери;
- РТ-ПВР за квантитативно и квалитативно одредување на *BCR/ABL* транскрипт (вклучувајќи одредување и на p210 и p190);
- НГС за патолошки мутации;
- Ехокардиографија со ЕФ;
- Евалуација за достапност на дарители, во согласност со возраст на пациентот;
- КТ/МРИ на глава во случај на невролошка симптоматологија;
- КТ на граден кош и абдомен и
- Лумбална пункција (процена на ЦНС статус) со интратекална хемотерапија.

#### Фактори кои определуваат висок ризик:

- Возраст  $>40/55/65$ ;
- Општ статус- ЕКОГ поени  $>1$ ;
- Број на леукоцити  $\geq 30 \times 10^9 /L$ ;
- Имунофенотип-про Б/рана Б-АЛЛ;
- Цитогенетика (табела 21, прилог);
- Зафаќање на ЦНС;
- Недоволен одговор на кортикостероиди;
- $\geq 5\%$  бласти на ден +8,+15;
- Позитивна МРБ;
- $> 1$  циклус до постигнување КР и

- АЛЛ која е поврзана со претходна хемотерапија или друга основна хематолошка болест е асоцирана со неповолна прогноза.

### **Процена на одговор кон терапија:**

#### Комплетна ремисија:

- Нема циркулирачки лимфобласти или екстрамедуларна болест. Нема лимфаденопатија, спленомегалија, тестикуларна маса/ЦНС зафатеност, зафатеност на кожа/гингиви.
- Постигната трилиниска хематопоеза и присуство на <5% бласти во анализираниот коскена срцевина.
- АНБ  $\geq 1 \times 10^9/\text{Л}$ .
- Тромбоцити  $\geq 100 \times 10^9/\text{Л}$ .

#### КР со парцијално хематопоезско закрепнување

- Ги исполнува сите критериуми за КР освен параметри во крвна слика (тромбоцити  $\geq 50 \times 10^9/\text{Л}$  и АНБ  $\geq 0,5 \times 10^9/\text{Л}$ )

#### КР со некомплетно хематолошко закрепнување

- Ги исполнува сите критериуми за КР, но без закрепнување на број на тромбоцити или АНБ (тромбоцити  $< 100 \times 10^9/\text{Л}$ , АНБ  $\geq 1 \times 10^9/\text{Л}$ , тромбоцити  $\geq 100 \times 10^9/\text{Л}$  и АНБ  $< 1 \times 10^9/\text{Л}$ ).

#### Состојба без морфолошки присутна болест

- Бласти <5%, без присутна екстрамедуларна форма на болест.
- АНБ  $< 0,5 \times 10^9/\text{Л}$ , тромбоцити  $< 5 \times 10^9/\text{Л}$ .
- Коскена срцевина со  $\geq 10\%$  целуларност.

#### Апластична коскена срцевина

- <10% целуларност

#### Рефрактерна болест

- неспособност за КР по индукциона хемотерапија

#### Прогресија на болеста

Појава на циркулирачки бласти или зголемување од најмалку 25% на апсолутниот број на циркулирачки или бласти во коскената срцевина или развој на екстрамедуларна болест.

#### Релапс на болеста

Повторно појавување на бласти во крвта или коскената срцевина (>5%) или на кое било екстрамедуларно место по постигната КР.

**Минимална резидуална болест:** Процена на МРБ се однесува на присуство на леукемични клетки кои се под прагот на детекција со конвенционална морфолошка проценка. Најчесто користени методи се имунофенотипизацијата за детекција на леукемични клетки со праг на сензитивност од  $1 \times 10^{-4}$  (0.01%), и ПВР анализите со цел детекција на клонални преуредувања во БКР и ТКР генските локуси, РТ-квантитативна ПВР за детекција на BCR/ABL1 транскрипт, како и НГС базирани анализи. МРБ проценка се спроведува по комплетирање на индукцијата, на крајот од консолидационата терапија, и дополнителни временски точки според протоколот кој се користи.

\*Фреквенцијата на МРБ мониторинг може да се зголеми кај пациенти со молекуларен релапс.

**Тераписки пристап:** Алгоритам за терапија на пациенти соBCR/ABL1 (Фх) негативна АЛЛ е прикажан на табела 22, а алгоритам за терапија на пациенти соBCR/ABL1 (Фх) позитивна АЛЛ на табела 23.

### **Прволиниска терапија**

#### **Пациенти од 15 до 39 годишна возраст со Фх+ АЛЛ**

- EsPhALL протокол: ТКИ + Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) протокол
- ТКИ + hyper-CVAD, алтернативно со високи дози methotrexate и cytarabine
- CALGB 10701 протокол
- Blinatumomab\*\* + ТКИ
- ТКИ + кортикостероиди

#### **Возрасни пациенти под 65 години без посебни коморбидитети со Фх+ АЛЛ**

- ТКИ + hyper-CVAD, наизменично со високи дози methotrexate и cytarabine
- CALGB 10701 протокол
- Blinatumomab\*\* + ТКИ
- ТКИ + кортикостероиди
- ТКИ + vincristine + dexamethasone

**Терапија на одржување:** ТКИ се додава на терапијата на одржување. Месечно vincristine/ prednisone (2-3 години). Може да се додаде неделно methotrexate + дневно 6-mercaptopurine (6-МР) ако добро се толерира. ТКИ терапијата треба да продолжи барем до завршување на терапијата на одржување.

#### **Пациенти ≥ 65 години или АЛЛ пациенти со значајни коморбидитети со Фх+ АЛЛ**

- Терапија со слаб интензитет:
  - ТКИ + кортикостероиди
  - ТКИ + vincristine + dexamethasone
  - ТКИ
- Терапија со умерен интензитет:
  - EWALL протокол
  - CALGB 10701
- Терапија со висок интензитет:
  - ТКИ + HyperCVAD со редуцирани дози на cytarabine до 1 г/м<sup>2</sup>
- Blinatumomab\*\* + ТКИ

#### **Препораки за третман на пациенти од 15 до 39 годишна возраст со Фх– АЛЛ**

- Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) протокол
- CALGB 10403
- COG AALL0232 протокол: за пациенти ≤21 годишна возраст
- DFCI ALL протокол: doxorubicin
- Hyper-CVAD
- Blinatumomab\*\*
- Linker 4-протокол од 4 лека
- ECOG1910: + Blinatumomab corituximab за CD20 позитивна болест
- USC/MSKCC ALL протокол базиран наCCG-1882 протокол (за≥18 години)
- **Inotuzumab ozogamicin\*** + mini-hyper-CVD ± Blinatumomab\*\*

Изборот на терапија е во зависност од возраста и општиот статус и коморбидитетите на пациентот. Кај адолесценти и млади адулти (15-39 години) се преферира BFM протоколот.

**Препораки за третман навозрасни пациенти со Фх- АЛЛ под 65 години без посебни коморбидитети**

- CALGB 8811 Larson протокол
- GRAALL-2005 протокол за пациенти до 60 годишна возраст
- Hyper-CVAD, со rituximab за CD20 позитивна болест
- USC/MSKCC ALL протокол базиран наCCG-1882 протокол: за пациенти до 60 годишна возраст
- Blinatumomab
- ECOG1910 протокол
- Inotuzumab ozogamicin\* + mini-hyper-CVD ± Blinatumomab\*\*
- MRC UKALLXII/ECOG2993 протокол

**Терапија на одржување:**Доколку се постигне КР и пациентот е МРБ негативен со низок ризик, се поставува на терапија на одржување во период од 2-3 години со месечна апликација наvincristine/prednisone.Неделно methotrexate + дневно6-mercaptopurine (6-MP).Blinatumomab наизменично со POMP протокол.

**Препораки за третман на возраснипациенинад 65 години или пациенти со значајни коморбидитети со Фх- АЛЛ**

- Терапија со слаб интензитет:
  - Vincristine + prednisone и
  - POMP протокол.
- Терапија со умерен интензитет:
  - GMALL протокол;
  - PETHEMA-базиран протокол;
  - ALLOLD07 протокол;
  - GRAALL протокол;
  - модифициран DFCI 91-01 протокол;
  - **Inotuzumab ozogamicin\*** + mini-hyperCVD за Б-АЛЛ.
- Терапија со висок интензитет:
  - Hyper-CVAD со редуцирани дози cytarabine до 1 г/м<sup>2</sup>;
  - CALGB 91119
- Blinatumomab\*\*

**Алогена трансплантација на хематопоеетски матични клетки-кај пациенти со високо ризична АЛЛ**

Пациенти кои постигнале КР со позитивна МРБ продолжуваат со комплетирање на 4 циклуси Hyper-CVAD или BFM протокол за висок ризик и потоа се упатуваат на алогена ТХМК. Фактори кои условуваатда се продолжи лекувањето со алогена трансплантација во прва КР се:

- ЦНС зафаќање;
- комплексен кариотип (>5 промени);
- ниска хиподиплоидија;
- касно постигнување на КР со касно исчезнување на бласти во периферна размаска на временските точки за процена на 8-м и 15-ти ден;
- леукоцити >30 x 10<sup>9</sup>/Л и
- KMT2Aили TCF3:PBX1 фузионен ген.

Кај BCR/ABL1+ Б-АЛЛ, ТКИ треба да се администрира континуирано, и по спроведување на алогена ТХМК во период не пократок од една година; се препорачува продолжен мониторинг на BCR/ABL1.

### **Дијагностичка обработка и терапија на екстрамедуларно зафаќање**

Лумбална пункција и класификација на ЦНС статус:

1. ЦНС-1: отсуство на лимфобласти во ЦСТ;
2. ЦНС-2: леукоцити < 5 микролитар со присутни лимфобласти и
3. ЦНС-3: леукоцити ≥5/микролитар со присутни лимфобласти.

Сите пациенти со АЛЛ треба да примат ЦНС профилакса без разлика на иницијалниот ЦНС статус. ЦНС насочената терапија може да вклучи кранијално зрачење, интратекална хемотерапија (metotrexat, cytarabine, кортикостероиди) и/или системска хемотерапија.

Кај пациенти со иницијално тестикуларно зафаќање кое не е комплетно повлечено по хемотерапија, потребно е радиотерапија во доза од 24 Гр со 2.0 Гр/фракција.

\*Доколку пациентот има леукемични клетки во периферна крв и лумбалната пункција е трауматска со леукоцити ≥5/микролитар во ЦСТ и бласти, потребно е да се спореди односот леукоцити/еритроцити во ЦСТ со односот леукоцити/еритроцити во периферна крв. Ако односот во ЦСТ е најмалку за два пати повисок од оној во периферна крв, тогаш класификацијата е ЦНС-3, а ако не тогаш е ЦНС-2.

### **Терапија на рефрактерна/релапсна АЛЛ**

Пациенти со доцен релапс на болеста (над 3 години од поставување дијагноза), може да се третираат со истиот протокол со кој се постигнала КР. Кај пациенти со изолиран тестикуларен или ЦНС релапс, потребно е да се даде и системска терапија покрај радиотерапија.

### **Протоколи кои се препорачуваат кај релапс на Фх+ В-АЛЛ:**

- ТКИ (dasatinib\*\*, imatinib\*\*, ponatinib\*\*, nilotinib\*\* или bosutinib\*) во комбинација со протокол кој претходно не е примен;
- Blinatumomab + ТКИ;
- **Inotuzumab ozogamicin\*** + ТКИ и
- Tisagenlecleucel\* (за пациенти помлади од 26 години и рефрактерна болест или кои не реагираат на 2 ТКИ и со ≥2 релапси).

Кај сите пациенти со Ph+ В-АЛЛ релапс, неопходно е да се спроведе тестирање за мутации на киназниот домен на ABL-1 (табела бр. 24, во прилог).

Кај сите пациенти доколку возраста и општиот статус дозволуваат, треба да се спроведе ТХМК.

### **Протоколи кои се препорачуваат кај релапс на Фх- Б-АЛЛ:**

Истиот тераписки пристап важи и за рефрактерни/релапсни Фх- Б-АЛЛ пациенти, без ТКИ.

*\*Адолесценџи и млади адулџи се сметаат лица на возраст помеѓу 15-39 годишна возраст.*

*\*\*Blinatumomab-во МКД со условен буџет достапен кај сите релапсни форми на АЛЛ*

### **Користена литература**

1. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. Mayo Clin Proc 2005;80:1517-1527
2. Howlader N NA, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review 1975-2018. National Cancer Institute 2021
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021;71:7-33.
4. Esparza SD, Sakamoto KM. Topics in pediatric leukemia--acute lymphoblastic leukemia. MedGenMed 2005;7:23.
5. Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. Lancet Oncol 2001;2:429-436.
6. Whitlock JA. Down syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2006;135:595-602.
7. Swaminathan M, Bannon SA, Routbort M, et al. Hematologic malignancies and Li-Fraumeni syndrome. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2019;5.
8. Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. Br J Cancer 1994;70:969-972.
9. [Guideline] National Comprehensive Cancer Network. Acute Myeloid Leukemia. NCCN. Version 4.2023

## НЕОПЛАЗМИ СО ПОТЕКЛО ОД ЗРЕЛИ ЛИМФОЦИТИ

## НЕОПЛАСТИЧНИ ПРОЛИФЕРАЦИИ ОД МАЛИ ЛИМФОЦИТИ

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ХРОНИЧНА ЛИМФАТИЧНА ЛЕУКЕМИЈА (ХЛЛ)

в.проф д-р Сања Трајкова

ас.д-р Невенка Ридова

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

ХЛЛ е хронично лимфопролиферативно заболување, кое се карактеризира со моноклонална пролиферација и акумулација на морфолошки зрели, но имунолошки дисфункционални Б лимфоцити во периферна крв, секундарните лимфоидни ткива и коскена срцевина. ХЛЛ е најчеста леукемија во западниот свет со годишна инциденца од 4,6/100 000 жители и морталитет од 1,1/100 0000 жители, според статистиките на SEER. ХЛЛ има растечка инциденца на возраст над 65 години со средна возраст на дијагноза од 72 години. Само 10% од пациентите се на возраст под 55 години. Постои наследна генетска подложност за ХЛЛ со шесткратно до деветократно зголемен ризик за членовите на семејството на пациентите со ХЛЛ. Рутински скрининг не се препорачува во општата популација, ниту кај членови од семејството на пациентите со ХЛЛ.

### 1. Препораки за дијагноза на ХЛЛ

#### 1.1. Основни иследувања:

- Иницијалната обработка ги вклучува сите клинички и лабораториски иследувања, кои се детално опишани во делот за дијагностички пристап и процедури кај пациентите со лимфопролиферативни заболувања;
- Серумско ниво на имуноглобулини: ИгА, ИгГ, ИгМ;
- Директен и индиректен Кумбс-ов тест;
- Хаптоглобин пред започнување на терапија;
- Задолжителна вирусна серологија за ХИБ; ХБВ и ХЦВ HCV и
- $\beta 2$  микроглобулин (од прогностичко значење).

#### 1.2 Дијагностички критериуми за ХЛЛ:

- Присуство на моноклонални Б лимфоцити  $\geq 5 \times 10^9/\text{Л}$  во периферната крв во период не пократок од 3 месеци. Леукемичните клетки се карактеристично мали, зрели лимфоцити со тесна граница на цитоплазмата и густи јадра со делумно агрегиран хроматин, отсуство на јадренца, услов е  $<55\%$  од клетките да бидат атипични, крупни лимфоцити или пролимфоцити. Gumprecht-овите сенки кои се резултат на целуларен дебрис, се асоцирани со ХЛЛ.
- Клоналност на Б лимфоцитите, потврдена со проточна цитометрија.
- Типичен имунофенотип за ХЛЛ: коекспресија на CD5+ со Б-клеточни маркери: CD19, CD20, CD23 и рестрикција на еден лесен имуноглобулински ланец кап-па ( $\kappa$ ) или ламбда ( $\lambda$ ).
- Задолжителниот минимален панел треба да содржи: CD19, CD5, CD23, CD20,  $\kappa$  и  $\lambda$ .

- Дополнителен панел за диференцијална дијагноза: CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10, ROR1
  - o CD43 е негативен кај леукемизиран МЗЛ
  - o CD200 е негативен кај МКЛ
  - o Некои пациенти со ХЛЛ можат да се CD23- или со слаба експресија на CD23, а од друга страна, пациентите со МКЛ можат да имаат експресија на CD23 - диференцијација со циклин Д1, односно t(11,14).

*\*Забелешка:*

- Лимфом на мали лимфоцити (ЛМЛ) има присуство на лимфаденопатија и/или спленомегалија со моноклонална Б лимфоцитоза во периферната крв, која не надминува  $5 \times 10^9$ /Л. Дијагнозата се потврдува со хистопатолошка анализа на биопсија на лимфен јазол со имунохистохемиска анализа.
- Моноклонална Б лимфоцитоза (МБЛ) се дефинира како присуство на моноклонални Б лимфоцити  $< 5 \times 10^9$ /Л која перзистира  $> 3$  месеци, во отсуство на симптоми и знаци на ХЛЛ.

### 1.3 Други иследувања од прогностичко значење и за избор на терапија:

- Молекуларна анализа за детекција на мутацискиот статус на ИГХВ;
- Молекуларни еквиваленти на хромозомски абнормалности одредени со мултипла лигациски-зависна амплификација на сонди (MLPA) или со ФИСХ (делеција 11q, делеција 13q, делеција 17p, тризомија 12 и мутации во NOTCH1, SF3B1, BIRC3 гените);
- TP53 секвенционирање;
- Радиодијагностика - ЕХО на абдоминални органи, РТГ на бели дробови, КТ на граден кош и абдомен - пред започнување на терапија и процена на ризик од синдром на туморски распад;
- Биопсија на коска не е препорачана рутинска анализа - индицирана само при појава на цитопенија или неконклузивен фенотип.

**2. Одредување на стадиум на болеста:** Се користат три системи за степенување: Rai, Binet и модифициран Rai. Стадиумите според системите се прикажани во табели 25 и 26 во додатокот.

### 3. Препораки за третман на ХЛЛ

#### 3.1. Препораки за започнување на третман кај ХЛЛ

- Симптоматска болест со појава на:
- губење на телесна тежина  $> 10\%$  од базална тежина за 6 месеци;
- слабост со ЕКОГ  $< 2$ ;
- зголемена телесна температура ( $38^\circ\text{C}$ ) врзана за леукемија подолго од 2 недели, без знаци за инфекција;
- нокно потење подолго од 1 месец без знаци за инфекција;
- Прогресивно зафаќање на коскена срцевина со појава на анемија и тромбоцитопенија;
- Автоимуна анемија и тромбоцитопенија кои не реагираат на кортикостероидна терапија;
- Прогресивна или симптоматска спленомегалија ( $> 6\text{cm}$  под лев ребрен лак);
- Масивна или симптоматска лимфаденопатија ( $> 10\text{cm}$ );
- Прогресивна лимфоцитоза дефинирана како зголемување за  $50\%$  во период од 2 месеца или дуплирачко време на лимфоцити пократко од 6 месеци и
- Симптоматско или функционално екстранодално зафаќање (кожа, бубрези, бели дробови итн).

Асимтоматски пациенти со RAI 0- II или Binet A и Б и без горе наведените индикации не се лекуваат, независно од молекуларниот статус. Се контролираат со следење (watch and wait) на 3 месеци во првата година, а потоа на периоди од 3-12 месеци со проверка на крвна слика, периферна размаска и клинички преглед.

### 3.2. Избор на системска терапија

Се базира на присуството на 17p делеција и/или TP53 статусот. Алгоритмот за терапија на пациенти со ХЛЛ без делеција 17p или TP 53 мутација е прикажан на табела 27 и 28 во додаток.

**Препораки за прволиниска терапија за пациенти без делеција 17p или TP53 мутација е:**

**1. За пациенти < 65 години во добра општа состојба (CIRS score <6) со мутирани ИГХВ**

- Стандард: имунохемотерапија (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamide) (R-FC)
- Алтернативна имунохемотерапија: Bendamustine + анти-CD20 моАт (Rituximab, **Obinutuzumab**);

**2. За пациенти < 65 години во добра општа состојба ( CIRS score <6) со немутирани ИГХВ**

- о Хемоимунотерапија: FC + Rituximab/**Obinutuzumab**; Bendamustine + анти-CD20 моАт Rituximab/**Obinutuzumab**; **Obinutuzumab** + Chlorambucil
- **Ibrutinib**
- **Venetoclax**
- **Venetoclax + Obinutuzumab**

**3. За пациенти > 65 години или пациенти во лоша општа состојба, независно од возраста (CIRS score >6), кои не се кандидати за агресивна хемоимунотерапија:**

- о Хемоимунотерапија: **Obinutuzumab** + Chlorambucil; Bendamustine + анти-CD20 моАт (Rituximab, **Obinutuzumab**)
- о Methylprednisolone во високи дози + моАт (Rituximab, **Obinutuzumab**) –ако е потребна брза контрола на болеста
- о **Ibrutinib**
- о **Obinutuzumab + Venetoclax**
- о Алтернативен БТК Инхибитор: Acalabrutinib\*
- о Монотерапија со анти-CD20 моноклонално антителио
- о Монотерапија со Chlorambucil

**Препораки за второ и третолиниска терапија за пациенти без делеција 17p или TP 53 мутација, независно од возраст:**

- о **Venetoclax + Obinutuzumab**
- о Acalabrutinib\*
- о Zanubrutinib\*
- о **Ibrutinib**
- о **Venetoclax**
- о **Venetoclax + Ibrutinib**
- о повторен обид со хемоимунотерапија доколку ремисијата со претходна терапија траела над 2 години кај пациенти кои се фит за хемоимунотерапија.

**Препорака за релапсна или рефрактерна болест по претходна терапија со БТК инхибитор и терапија базирана на Venetoclax:**

- o (KAP) T-клеточна терапија\*: Lisocabtagene maraleucel (CD19- насочена)
- o Инхибитори на мали молекули\*: Duvelisib\*, Idelalisib \*± Rituximab, Pirtobrutinib\*
- o Хемоимунотерапија кај фит пациенти (FCR, Bendamustine + Rituximab/Obinutuzumab)
- o Lenalidomide\* ± Rituximab
- o Methylprednisolone во високи дози + моАт

Препораките за рефрактерна/релапсна болест се дадени на табела 28 во додаток.

**Препораки за прволиниска терапија за пациентисо делеција 17p или TP 53 мутација, независно од возраста:**

- **Venetoclax + Obinutuzumab**
- **Ibrutinib**
- **Ibrutinib + Venetoclax**
- Acalabrutinib\* ± **Obinutuzumab**
- Zanubrutinib\*
- кога БКИ и Venetoclax не се достапни или се контраиндицирани, алтернативно може да се користи хемоимунотерапија, според препораките дадени погоре во зависност од мутациониот статус и општата состојба на пациентите.

**Препорака за второ и третолиниска терапија за пациенти со делеција 17p или TP 53 мутација е:**

- **Venetoclax + Obinutuzumab** – кај пациентите кои добивале претходно Ibrutinib
- **Venetoclax** - кај пациентите кои добивале претходно Ibrutinib
- **Ibrutinib** - кај пациентите кои добивале претходно Venetoclax
- Алтернативен БКИ: Acalabrutinib\*, Zanubrutinib\*, Pirtobrutinib\* - претходна терапија со Ibrutinib
- **Ibrutinib + Venetoclax**

\*Забелешка: За релапс по период на ремисија >2 години, терапијата со анти-CD20 моАт+ **Venetoclax** може да се повтори

**Препорака за релапсна или рефрактерна болест по претходна терапија со БТК инхибитор или терапија базирана на Venetoclax.**

- o (KAP) T-клеточна терапија\*: Lisocabtagene maraleucel (CD19- насочена)
- o Инхибитори на мали молекули\*: Duvelisib\*, Idelalisib \*± Rituximab, Pirtobrutinib\*
- o Хемоимунотерапија кај фит пациенти (FCR, Bendamustine + Rituximab/Obinutuzumab)
- o Lenalidomide\*\* ± Rituximab
- o Methylprednisolone во високи дози + моАт

Алгоритамот за терапија на пациенти со ХЛЛсо делеција 17p или TP 53 мутација е прикажан на табела 29 во додаток.

Процена на терапевски одговор се врши 2 месеца по примената терапија според критериумите дадени во табела 31 во додаток. Мониторирање на МРБ се препорачува само во клиничка студија.

### 3.3. Рихтер трансформација

Клиничко сомнение за трансформација има при следниве ситуации: појава на Б-симптоми (значајно губење на телесна тежина, покачени телесни температури), брзо зголемување на лимфен јазол > 3цм, покачување на ЛДХ и хиперкалцемија. При сомнение за Рихтер трансформација потребна е потврда со хируршка биопсија на лимфен јазол или друго зафатено ткиво. Одредување на стадиум на болеста и идентификација на лимфен јазол за биопсија се прави со <sup>18</sup>ФДГ-ПЕТ скен. Со оглед на различната прогноза на клонално поврзаната (clonally-related) и клонално неповрзаната (clonally-unrelated) Рихтер трансформација, неопходно е да се направи секвенционирање на ИГХВ гените на примерок од биопсираниот материјал. Терапијата на пациентите со клонално неповрзана трансформација во ДКБЛ или ХЛ е иста како за споменатите ентитети, опишани во соодветните поглавја. Поради лошиот одговор на стандардна терапија за ДКБЛ кај пациенти со клонално поврзана Рихтер трансформација, се препорачува комбинација на хемотерапија со новите таргетирани терапии (на пр. **Venetoclax** + R-CHOP или **Venetoclax** + DA-EPOCH-R) или имунотерапија со CAR-T-клеточна терапија или биспецифични антитела.

### 3.4. Супортивна нега кај ХЛЛ Антиинфективна профилакса

- Се препорачува за време на третманот и потоа (ако се толерира) за пациенти кои примаат PI3K инхибитори, пурински аналог или хемоимунотерапија, базирана на bendamustine и БКИ со зголемен ризик од опортунистичка инфекција.
- Профилакса на херпес вирус со асyclovir или еквивалент.
- Pneumocystis jiroveci профилакса со sulfamethoxazole/trimethoprim.
- Мониторинг за габична инфекција.
- Кај неутропенија, индуцирана од venetoclax, потребна е профилакса со флуорокинолони и антимикотична профилакса.
- Антивирусна профилакса со Entecavir\* или Lamivudine за ХБВ кај пациенти со висок ризик од реактивација и скрининг за вирусни хепатити пред започнување на терапија.
- Се претпочита Entecavir\*, а да се избегнува Lamivudine поради ризик од резистенција. Други препорачани лекови се Adefovir\*, Telbivudine\* и Tenofovir\*.
- Квантификација на ХБВ со ПБР само ако еден од скрининг тестовите е позитивен.
- Третман на активна инфекција ХБВ со Tenofovir\*.
- Одреден антивирусен третман за Ковид-19 (на пример, nirmatrelvir/ritonavir) има значителни интеракции со супстратите на CYP3A како БКИ и venetoclax. Затоа овие лекови треба да се прекинат додека пациентот прима антивирусен третман.

### 3.5. Профилакса на ТЛС

Зголемен ризик од синдром на туморски распад имаат пациентите кои примаат хемоимунотерапија или терапија со venetoclax, lenalidomide и obinutuzumab. Особено висок ризик имаат пациенти со:

- Голема туморска маса;
- Висок број на леукоцити;
- Постојна покачена урична киселина и
- Бубрежна болест или бубрежно зафаќање од тумор.

Потребно е интензивно хидрирање, третман на хиперурикемија со таблета Allopurinol во доза од 300мг дневно, електролитно следење и електролитна супституција по потреба.

### 3.6. Профилакса и третман на други компликации и придружни состојби:

- Автоимуни цитопении (без други знаци на основната болест)

#### 1. АИХА – докажување со лабораториски тестови

- Кај АИХА што се развива во услови на третман со Fludarabine, потребно е да се прекине терапијата, да сетретира АИХА и во иднина да се избегнува следна терапија со fludarabine.

#### 2. ИТП - Потребно е евалуација на коскената срцевина за можни други причини.

3. Чиста еритроцитна аплазија: Иследување на коскената срцевина и тестирање за парвовирус B19, херпес вирус.

Третманот на имуни цитопении се спроведува со **кортикостероиди** во прва линија. Доколку е цитопенијата рефрактерна на кортикостероиди, има индикација за системска терапија. Алтернативен третман:

- Rituximab
- спленектомија
- eltromборag или romiplostim кај ИТП
- имуноглобулини
- Рекурентни горнореспираторни и долнореспираторни инфекции (кои бараат интравенски антибиотици или хоспитализација).
  - Антимикробни средстваспоред антибиограм.
  - Интравенски имуноглобулини - кај пациенти со тешки повторувачки инфекции и вредности на ИгГ <5г/л. Месечна апликација на интравенски имуноглобулини во доза од 0,3-0,5 г/кг.
- **Скрининг за солидни карциноми** - Поради зачестена појава на секундарни карциноми кај пациенти со ХЛЛ се порепорачува скрининг за карциноми на кожа со редовни дерматолошки прегледи, рак на дојка, грло на матка, дебело црево и простата.
- **Тромбопрофилакса**
  - Tbl. Aspirin 100мг кај пациенти на терапија со lenalidomide\*\*.
  - Доколку пациентот претходно е поставен на орална антикоагулантна терапија, продолжува со тој тип на профилакса.
- **Псевдо прогресија на туморот (Tumor Flare)** - Болно зголемување на лимфните јазли или зголемување на лимфните јазли со доказ за локално воспаление, кое се јавува со започнување на третманот; може истовремено да има и зголемување на слезината, слаба треска и/или осип.
  - **Профилакса** кај пациенти со голема туморска маса со дијаметар > 5 цм: преднизон 25-50мг/ дневно во тек на 5-10 дена, проследено со брзо намалување во текот на 5-7 дена.
  - **Третман:** преднизон 25-50мг/ дневно во тек на 5-10 дена), антихистаминици.
- **Ризик од крвање и хеморагија при терапија со БКИ**
  - Терапијата со БКИ се прекинува во период од 3 дена пред и по мала хируршка процедура и 7 дена пред и по голема хируршка процедура.

- Потребно е да се диференцира ризик-бенефит кај пациенти на кои им е потребна антиагрегациона или антикоагулантна терапија; истовремена употреба на  $\geq 3$  антиагреганси не се препорачува (на пример, БКИ, аспирин + 1 друг антиагреганс или антикоагуланс).
- Бројот на тромбоцити треба да се земе предвид пред започнување терапија со БКИ.

- **Вакцинација**

- Се избегнуваат живи вакцини.
- Препорачани вакцини кон: инфлуенца, хепрес зостер, Ковид 19.

**Користена литература:**

1. SEER\*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute; 2024 Apr 17. [cited 2024 May 4]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>.
2. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E. et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Jan;32(1):23-33.
3. Wierda W, Brown J, Abramson J. et. al. NCCN clinical practice guideline for chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma. Version 1.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021 Sep.

## СПЛЕНИЧНИ Б-КЛЕТОЧНИ ЛИМФОМИ И ЛЕУКЕМИИ

### ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ЛЕУКЕМИЈА НА ВЛАКНЕСТИ КЛЕТКИ (ХЦЛ)

вонр.проф.Светлана Крстевска Балканов

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет,  
Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

Леукемијата на влакнести клетки претставува 2% од сите адултни хематолошки неоплазми и се карактеризира со панцитопенија, спленомегалија и инфилтрација со влакнести лимфоидни клетки и фиброза на коскената срцевина.

**Дијагноза:** Првиот сомнеж за ХЦЛ најчесто го дава присуството на типични клетки со т.н. „влакнести“ продолжетоци во периферна крв и тоа наведува на понатамошни иследувања. Дијагнозата се поставува со анализа на биоптичен примерок од коскена срцевина и аспират, иако многу често може да не се добие аспират (dry tap). Морфолошката анализа на коскената срцевина, исто така, открива инфилтрација со овие клетки со „влакнести“ продолжетоци во заднина од зголемена ретикулинска мрежа. Имунофенотипизација со проточна цитометрија на примерок од коскена срцевина или периферна крв е задолжителна дијагностичка процедура и единствен начин за разграничување на ХЦЛ од ХЦЛ-варијанта. Клетките на ХЦЛ експресираат, освен антигените на Б-клетките (CD19, CD23, CD22, CD79b, CD200), и CD103, CD25, CD11c, додека CD5 е негативен. Покрај типичниот имунофенотип, оваа дијагноза се докажува со молекуларна детекција на BRAF V600E мутација. Оваа мутација може да биде од особена полза кај случаите кои не експримираат типичен имунофенотип. Докажувањето на моноклонално преуредена Б-клеточна популација може да го потврди сомнението за ХЦЛ-варијанта.

Другите дијагностички процедури ги вклучуваат опишаните лабораториски и радиодијагностички процедури во соодветното поглавје. За евалуација на органомегалија се препорачува задолжителен ултразвук на абдомен, а во одредени ситуации и КТ.

#### Индикации за третман:

- Прогресивна и симптоматска спленомегалија.
- Цитопенија (Хемоглобин < 110 г/Л и/или тромбоцити < 100 x 10<sup>9</sup> /Л и/или АНБ < 1 x 10<sup>9</sup> /Л).
- Рекурентни или тешки инфекции.
- Конституционални симптоми.

**Прволиниски третман кај асимптоматски пациенти:** опсервација на секои 3–6 месеци, физикален преглед, хемограм, периферна размаска.

#### Прволиниски третман кај симптоматски пациенти со ХЦЛ:

- Cladribine 0,14 мг/кг/дневно поткожно во 5 последователни дена или 0,09 мг/кг/дневно во континуирана интравенеска инфузија во 7 последователни дена.
- +/- Rituximab 375 мг/м<sup>2</sup> во интравенеска инфузија еднаш неделно во следните 4 недели.

**Реевалуација:** Биопсија на коскената срцевина се спроведува по 4–6 месеци по апликацијата на Cladribine. Одговорот се дефинира како:

- КР – со нормализација на сите наоди во хемограм и периферна размаска, повлекување на органомегалијата, отсуство на влакнести клетки во биопсијата на коскената срцевина;
- ПР – нормализација на хематолошки параметри, намалување на органомегалијата, намалување на процентот на влакнести клетки во биопсијата на коскената срцевина за 50 % и намалување на циркулирачките влакнести клетки < 5 %;
- рефрактерно заболување – кој било друг исход по примена на прволиниски третман;
- релапс – повторно влошување во наодите во хемограм со појава на влакнести клетки во периферна крв и/или коскената срцевина, и/или повторна појава на органомегалија.

#### **Лекување на релапс/рефрактерна болест:**

Во случај на постигнување ПР по иницијалната терапија со Cladribine, индицирано е ретретман со Cladribine +/- Rituximab најмалку 6 месеци од иницијалната прволиниска терапија.

**Лекување на релапс по 24 месеци:** Cladribine +/- Rituximab.

#### **Лекување на релапс пократок од 24 месеци/рефрактерна болест:**

- Cladribine + Rituximab (може да се користи друг тип пурински аналог во однос на прволинискиот третман).
- Fludarabine/ Bendamustine + Rituximab.
- Спленектомија кај пациенти со изразена спленомегалија (>10cm под ребрениот лак и помал степен на инфилтрација на коскената срцевина со влакнести клетки).
- Вклучување во клинички студии (ветувачки резултати со Vemurafenib\* + **Obinutuzumab**)
- Алогена ТХМК.

#### **Супортивен третман:**

При примена на пурински аналози, индицирана е антимикробна профилакса (Trimetophrim/Sulfmetaxazole и Acyclovir) во траење од најмалку 3 месеци, сè додека бројот на CD4 лимфоцитите не се зголеми > 200 клетки/мм<sup>2</sup>. Со профилакса се почнува 7 дена пред аплицирање на пуринските аналози за да се избегнат несаканите кожни реакции. Рутинска примена на Г-КСФ не се препорачува, евентуално при тешки животозагрозувачки инфекции, заедно со антибиотици по антибиограм. Апликација на озрачени еритроцити и тромбоцити кај пациентите што примиле пурински аналози (превенција на компликација од трансфузија - *Transfusion Related Graft Versus Host Disease*).

#### **Препораки за лекување на варијанта на влакнестата леукемија**

Посебен поттип, само 10 % од сите ХЦЛ, со поагресивна форма и порефрактерна на стандардната терапија со пурински аналози.

**Третман на асимптоматски пациенти:** опсервација на секои 3–6 месеци физикален преглед, контрола на хемограм и периферна размаска.

**Прволиниски третман кај симптоматски пациенти:**

- Cladribine + Rituximab.
- Rituximab монотерапија.
- Спленектомија + Rituximab.
- Cladribine (слаб одговор).

**Лекување на релапс на ХЦЛ-в:**

- Спленектомија.
- Алогена/автологна ТХМК.

**Користена литература:**

1. Elsa Maitre , Edouard Cornet, Xavier Troussard. Hairy cell leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol. 2019; 94:1413-1422.
2. Parry –Jones N, Joshi A, Forconi F. et al. BSH guidelines committee. Guideline for diagnosis and management of hairy cell. Leukaemia (HCL) and hairy cell variant ( HCL-V). Br J Haematol. 2020 191:730-737.
3. Robak T, Matutes E, Catovsky D. et al .ESMO Guidelines Committee. Hairy cell leukaemia; ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow–up. Ann Oncol, 2015 Sep 26, Suppl 5:v100-7.
4. Wierda W, Byrd J, Abramson J. et al. NCCN clinical practice guideline for hairy cell leukaemia. Version 2.2022. NCCN Clinical practice Guidelines in oncology. J. Natl Compr Canc Netw. 2021 March.

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА СПЛЕНИЧЕН ЛИМФОМ ОД МАРГИНАЛНАТА ЗОНА

д-р спец. Слободанка Трпкова Терзиева

н.вонр.проф. д-р Татјана Сотирова

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

**1. ДЕФИНИЦИЈА:** Според последното ажурирање на Класификацијата на СЗО, СМЗЛ со или без вилозни лимфоцити припаѓа на групата на спленични лимфоми и леукемии.

**2. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА И ИНЦИДЕНЦА:** Од вкупниот број МЗЛ, СМЗЛ е застапен околу 20 %.

### **3. ДИЈАГНОСТИЧКА ОБРАБОТКА:**

#### **3.1. Задолжителни дијагностички испитувања**

- Адекватна имунофенотпизација за дефинирање дијагноза.
- Имунохистохемиски панел: CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, каппа/ламбда, CD21 или: CD23, циклин D1, ИгД, CD43, annexin A1.  
со или без:
  - о Анализа на маркери на клеточната површина со проточна цитомерија на примерок од периферна крв и/или биоптичен материјал: каппа/ламбда (κ/λ), CD19, CD20, CD5, CD23, CD10, CD43, CD103.

#### **3.2. Корисни анализи во одредени случаи:**

- Молекуларни иследувања за детекција на:
  - о Молекуларни анализи за преуредување на имуноглобулински гени;
  - о мутација MYD88 за диференцирање меѓу МЗЛ и ВМ;
  - о мутација BRAF (со секвенционирање) за диференцирање меѓу МЗЛ и ХЦЛ и
  - о ПБР за t(11;18).
- Кариотип или FISH: панел за ХЛЛ; t(11;18), t(11;14), t(14;18), 7q делеција.
- ПБР: t(14;18)

\*Дијагностиката на СМЗЛ најсигурно се поставува на материјал добиен со спленектомија, поради тоа што имунофенотипот не е специфичен, а морфолошките карактеристики на коскената срцевина можат да не поседуваат дијагностичко значење; потребно е усогласување на наодите од морфологијата, коскената срцевина, периферната крв и имунохистохемијата.

#### **3.3. Стандардизирани испитувања**

3.3.1. Задолжителни – прикажани во делот за дијагностички пристап и процедури кај пациенти со лимфоми.

3.3.2. Корисни испитувања во одредени случаи.

- Електрофореза на серумски протеини и/или ниво на имуноглобулини и имунофиксација (при покачено ниво на имуноглобулини или позитивна електрофореза на серумски протеини).
- <sup>18</sup>F-ФДГ-ПЕТ/КТ, вклучително и на вратната регија (покажува голема варијација во прифат на активност кај овој тип на лимфоми)
- Дополнителни методи за визуализација според индикација.

- Советување за фертилитет и криопрезервација на сперма кај пациенти во репродуктивен период.
- Тестирање за криоглобулини.
- Директен Кумбс-ов тест.

#### 4. ТЕРАПИЈА:

Кај асимптоматските пациенти без прогресивна цитопенија и без спленомегалија се препорачува само опсервација (watch and wait).

Терапија се препорачува кај пациентите што имаат спленомегалија и/или прогресивна цитопенија (хемоглобин <100 г/л, тромбоцити <80x10<sup>9</sup>/л, неутропенија <1x10<sup>9</sup>/л). Автоимуните нарушувања, какви што се ИТП или АИХА, треба да бидат специфично третирани.

4.1. Доколку постои спленомегалија, придружена со хронична ХЦВ инфекција, потребна е консултација со хепатолог и, доколку нема контраиндикација, лекување на хепатитот со адекватен протокол за ХЦВ. Ако со соодветен третман се постигне КР/ПР, пациентот продолжува со следење.

4.2. Доколку нема резултат од лекувањето на вирусната инфекција или постои контраиндикација за третман на вирусната инфекција, одлуката за натамошно згрижување на пациентот се разгледува според упатствата за пациенти негативни за ХЦВ.

4.2.1. Доколку ваквиот пациент нема симптоми, тој само се опсервира.

4.2.2. Доколку пациентот има цитопении или симптоматологија, преферирана терапија е Rituximab во доза од 375 мг/м<sup>2</sup> неделно во тек на 4–8 недели или спленектомија (две недели претходно да се ординираат вакцини според протокол). (препорака IIb). Пациентите натаму се следат на секои 3–6 месеци во првите 5 години, а потоа еднаш годишно или по клиничка индикација. Испитувањата, анализите и методите за визуализација се индицираат според начелата опишани во сегментот 3.2.

4.3. Ако се јави релапс на заболувањето, пациентот се евалуира за индикации за третман:

- дали е кандидат за клиничка студија;
- дали има симптоматологија;
- дали се заканува инсуфициенција на ефекторен орган;
- цитопенија, вклучително и имунолошки условена;
- клинички сигнификантна bulky-болест и
- постојана или брза прогресија на болеста.

4.3.1. Доколку нема индикации за третман, пациентот само се опсервира. Периодично, или според индикација, се повторува евалуацијата за индикациите за третман.

4.3.2. Доколку постои индикација за третман, а пациентот дотогаш не бил третиран, се препорачува прволиниска терапија за МЗЛ (табела бр. 23, прилог). Доколку пациентот претходно бил третиран со Rituximab, препорачани опции се второлиниските и натамошни терапевтски протоколи за МЗЛ (табела бр. 23, прилог). Други препорачани терапевтски опции се спленектомија или палијативна локална радиотерапија.

4.3.3. Доколку се констатира хистолошка трансформација, се следат препораките и упатствата за ДКБЛ.

#### Користена литература:

1. Piris MA, Isaacson PL, Swerdlow SH, et al. Splenic marginal zone lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017:223e225
2. NCCN Guidelines Version 3.2024, 08/26/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), Splenic Marginal Zone Lymphomas

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ЛИМФОПЛАЗМОЦИТЕН ЛИМФОМ (ЛПЛ) / МАКРОГЛОБУЛИНЕМИЈА WALDENSTRÖM (ВМ)

д-р спец. Душко Дуковски

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет,  
Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

**Дефиниција:** Лимфоплазмоцитен лимфом/ Макроглобилинемија Waldenström претставува индолентен (бавнопрогредирачки) тип на НХЛ, кој се карактеризира со абнормални нивоа на ИгМ антители во крвта, како и хепатомегалија, спленомегалија или лимфаденопатија.

**Инциденца:** Со инциденца од само 3-7/100000 годишно во Соединетите Американски Држави и во Европа, ЛПЛ е ретка индолентна Б-клеточна неоплазма, која ги погодува главно постарите пациенти, бидејќи во повеќето случаи се дијагностицира на возраст меѓу 63 и 75 години.

**Дијагноза:** Дијагнозата се заснова на хистопатолошка потврда на инфилтрација на коскената срцевина од лимфоплазмоцитни/лимфоплазмоцитно-лимфомски клетки и откривање моноклонален ИгМ протеин. Повеќе од 90% од случаите на ЛПЛ имаат мутација во MYD88 генот (L265P), во примерок од коскената срцевина. Активирачки мутации на рецепторот CXCR4 се среќаваат во приближно 30-40 % од случаите со ЛПЛ, и се асоцирани со полош одговор на терапија со **Ibrutinib**.

### Клинички индикации за третман

- Бсимптоми(рекурентна фебрилност, ноќно потење, губење тежина, истоштеност)
- Хипервискозен синдром
- Симптомска и/или волуминозна лимфаденопатија ( ≥ 5цм)
- Симптоматска хепатоспленомегалија и/или спленомегалија
- Периферна невропатија поврзана со болеста

### Лабораториски индикации за третман:

- Хемоглобин ≤ 100 г/Л
- Тромбоцити < 100 × 10<sup>9</sup>/Л
- ИгМ > 60 г/Л
- Симптоматска криоглобулинемија
- Симптоматска анемија со ладни аглутинини
- АИХА и/или ИТП
- Нефропатија поврзана со болеста
- Амилоидоза поврзана со болеста

Доколку пациентот не ги исполнува критериумите за започнување терапија, се препорачуваат редовни контроли на 3-6 месеци [III, C]. Ревидираниот меѓународен прогностички индекс за ВМ (Revised IPSS Waldenstrom Macroglobulinemia Scoring System) е прикажан во табела бр. 34, прилог).

**ПРВА ЛИНИЈА НА ТЕРАПИЈА:** Во случај да има можност и достапност, сите пациенти што исполнуваат критериуми за лекување треба да се вклучат во клинички студии.

### Фит пациенти:

- Rituximab, Cyclophosphamide, Dexamethasone (R- CD)[III,B],
- **Bendamustine**, Rituximab (B-R) [II, B],
- Rituximab, **Bortezomib\*\***, Dexamethasone (BD-R) [III, B],
- **Bortezomib\*\***, Rituximab (V-R) [III, B],
- Ibrutinib\*\*± Rituximab [II,B].

### Не-фит пациенти:

- Монотерапија: Rituximab [III, A],
- Ibrutinib\*\* [ I V, C ] ,
- Rituximab, Cyclophosphamide, Dexamethason (R-CD) [III, B],
- Chlorambucil [I, B].

Во случај на хипервискозност, плазмафереза се спроведува конкомитантно со системска терапија [IV, A]. Во случај на високи нивоа ИгМ и ризик од компликации поврзани со ИгМ, можна е превентивна примена на плазмафереза [IV, A].

### РЕЛАПС НА БОЛЕСТА:

- Доколку има можност, сите пациенти да бидат вклучени во клинички студии.
- Доколку поминале помалку од 12 месеци од постигнатата ремисија: Ibrutinib\*\* (III A).
- Доколку поминале повеќе од 12 месеци од постигнатата ремисија со прволиниската терапија, ретретман со истиот протокол базиран на Rituximab, како и Ibrutinib\*\*± Rituximab, како и протоколи со Fludarabine. R-CHOP – внимателно поради токсичност.
- Во одредени случаи кај хемосензитивните болести се применува автологна ТХМК по постигнатата ремисија [III, B].

### Користена литература:

1. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA et al. ESMO Guidelines Working Group; Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29 (supp. 4): vi41-50.
2. Dimopoulos M. A, Trotman J, Tedeschi A. et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18:241-250
3. Gavriatopoulou M. Garcia-Sanz R. Kastritis E. et al. BDR in newly diagnosed patients with WM: final analysis of a phase 2 study after a minimum follow-up of 6 years. Blood, 2017; 129: 456-459
4. NCCN Guidelines Version 1.2022 Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma Guidelines
5. Kastritis E, Morel P, Duhamel A et al. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. Leukemia. 2019; 33:2654-2661

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ЕКСТРАНОДАЛЕН Б-КЛЕТОЧЕН ЛИМФОМ ОД МАРГИНАЛНАТА ЗОНА (ЕМЗЛ)

д-р Слободанка Трпкова Терзиева

н.вонр.проф.д-р Татјана Сотирова

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет,  
Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

### ГАСТРИЧЕН МАЛТ-ЛИМФОМ

**Дефиниција:** Според Класификацијата на СЗО, екстранодалните лимфоми од маргиналната зона (ЕМЗЛ) ги содржат лимфомите од мукоза-асоцирано лимфоидно ткиво (познати како МАЛТ-лимфоми), СМЗЛ, со или без вилозни лимфоцити, и нодални МЗЛ, со или без моноцитоидни Б-клетки. Овие три различни клинички ентитети се со специфични дијагностички критериуми и различни генетски карактеристики, клиничка слика и третман. МАЛТ-лимфомите произлегуваат од малигната трансформација на Б-клетките од маргиналната зона. Тие се поделени на гастрични МАЛТ-лимфоми, негастрични некутани МАЛТ-лимфоми и кутани (примарни кутани Б-клеточни лимфоми). Гастроинтестиналниот тракт е најчестото место на зафатеност со МАЛТ-лимфом, со желудникот како најчеста примарна локализација во 30%.

**Епидемиологија:** Гастричните МАЛТ-лимфоми се најчест тип гастрични лимфоми и се јавуваат во 38–48% случаи од примарните гастрични лимфоми. Гастричните МАЛТ-лимфоми се вообичаено нискомалигни и обично локализирани. Најголемиот ризик за МАЛТ-лимфомите е нивната трансформација во високомалигнен ДКБЛ, иако тоа е ретко. МАЛТ-лимфомите главно се јавуваат кај возрасни, со средна возраст околу 60 години. Мажите и жените се еднакво зафатени, иако кај жените е забележана почеста појава на дојките и на паротидните жлезди. Најчеста локализација е на желудникот, но МАЛТ-лимфомите можат да се јават во која било екстранодална регија. Хеликобактер пилори (*H. pylori*) игра главна улога во патогенезата на гастричниот МАЛТ-лимфом. Епидемиолошките студии покажале корелација меѓу преваленцата на инфекција со *H. pylori* и гастричниот лимфом.

**Дијагностичка обработка:** Прикажана во делот за дијагностички процедури кај пациентите со лимфоми.

- Тестирање за *H. pylori* – уреа дишен тест, антиген во фецес или серологијс
- Во селектирани случаи:
- Биопсија на коска ± аспирација;
- <sup>18</sup>Ф - ФДГ – ПЕТ/КТ (вклучувајќи и врат), особено ако се планира радиотерапија;
- Ендоскопија со ултразвук (ако е возможно) со мултипли биопсии на анатомски места;
- Дискусија за фертилноста и смрзнување сперма и
- Имунофенотипизација од периферна крв.

### Дополнителни дијагностички тестови:

- Дијагнозата на гастричен МАЛТ-лимфом бара ендоскопска биопсија.
- Адекватна имунофенотипизација за да се постави дијагноза [типичен фенотип: CD10-, CD5, CD20+, циклин D1- (ако циклин D1+ тогаш FISH за t(11;14) не е потребен), BCL2 -].
  - ✓ Панел: CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, каппа/ламбда(k /λ), CD21 или CD23, циклин D1, BCL6.
  - ✓ Анализа на површните клеточни маркери со проточна цитометрија од периферна крв и/или аспирациска биопсија: каппа/ламбда(k /λ), CD19, CD20, CD5, CD23, CD10.
  - ✓ Боење за Хеликобактер пилори (гастричен), ако е позитивен да се направи ПБР или FISH за t(11,18).

### Корисни во одредени случаи:

- Молекуларни анализи да се детектираат преуредувања на БКР; MYD88 мутација за диференцирање меѓу ВМ наспроти МЗЛ при плазма-диференцијација;
- Кариотип или FISH: t(1;14); t(3;14); t(11;14), t(11;18), t(14;18) и
- ПБР за t(14;18).

\* Типичен имунофенотип е CD10-, CD5-, циклинD1-, BCL-2-, CD20+.

Одредувањето на стадиумот на гастричните лимфоми е контроверзен. *Lugano* стејџинг-системот бил широко користен во изминатите две декади, но предложени се посовремени системи, како *Paris* стејџинг-системот, кој поточно ја опишува длабочината на зафатеноста на гастричниот сид, кој може да го предвиди одговорот на лимфомот на ерадикацијата со *H. pylori* (Табела бр. 35, прилог).

### Иницијална терапија:

1. Во случај на:

- стадиум I1 или I2 или вирусна реактивација;
- стадиум II1;
- позитивен *H. Pylori* и
- негативна или непозната t(11;18)

се дава актуелната антибиотска терапија за *H. pylori*, а потоа евалуација со ендоскопија.

2. Во случај на:

- стадиум I1 или I2 или вирусна реактивација;
- стадиум II1;
- позитивен *H. pylori*;
- позитивна t(11;18)

се дава актуелната антибиотска терапија за *H. pylori* и радиотерапија на инволвираната регија или Rituximab, ако е радиотерапијата контраиндицирана. Евалуација со ендоскопија.

3. Во случај на:

- стадиум I1 или I2 или вирусна реактивација;
- стадиум II1;
- негативен *H. pylori*

се спроведува радиотерапија на инволвираната регија, а Rituximab, ако е радиотерапијата контраиндицирана, а потоа евалуација со ендоскопија.

4. Во случај на:

- стадиум IIE или II2;
- стадиум IV (дистален нодален или напреднат стадиум)

треба да се евалуира за терапија:

- дали е кандидат за клиничка студија;
- симптоми;
- крвавење од гастроинтестинален тракт;
- заканувачка инсуфициенција на некој орган;
- клинички сигнификантна "bulky" болест и
- стабилна или рапидна прогресија на болеста.

Ако нема индикација за терапија, пациентот се опсервира.

Ако постои индикација за терапија, се дава некој од препорачаните протоколи:

A. Како прволиниска терапија се дава (по азбучен ред):

Преферирани протоколи:

- **Bendamustine** + Rituximab;
- CHOP + Rituximab;
- CVP+ Rituximab;
- Rituximab (375 мг/м<sup>2</sup>неделно – 4 дози).

Други препорачани протоколи (по азбучен ред) :

- Lenalidomide\*\* + rituximab;
- Rituximab (375 мг/м<sup>2</sup>неделно – 4 дози) заЕМЗЛ и НМЗЛ.

*\* Биосимилар одобрен од Агенцијата за храна и лекови е соодветна замена за Rituximab.*

*Како прволиниска терапија за возрасни или изнемоштени се дава: (Ако според ординирачкиот лекар, ниеден од жоренаведениите не се очекува да биде погодлив).*

Преферирани протоколи (по азбучен ред):

- Rituximab (375 мг /м<sup>2</sup> неделно – 4 дози);
- Chlorambucil ± Rituximab и
- Cyclophosphamide ± Rituximab.

Други препорачани протоколи (по азбучен ред):

- Chlorambucil ± Rituximab;
- Cyclophosphamide ± Rituximab.

Како прволиниска проширена терапија може да се даде:

- консолидација со rituximab 375 мг/м<sup>2</sup> (1 доза на 8–12 недели) до 2 години. Или
- палијативна радиотерапија на инволвираната регија.

Потоа се евалуира ендоскопски. Кај наод за рецидив-второлиниска и последователна терапија.

## В. Второлиниска и последователна терапија

Преферирани протоколи (по азбучен ред):

- **Bendamustine + Obinutuzumab** (не се препорачува при претходен третман со Bendamustine);
- **Bendamustine + Rituximab** (не се препорачува при претходен третман со Bendamustine);
- БКИ
  - ✓ Ibrutinib\*\*
  - ✓ Zanubrutinib\* (релапсни/рефрактерни по барем еден претходен третман со протокол кој е базиран на CD20 моАТ);
- CVP + Rituximab;
- CHOP + Rituximab
- Lenalidomide\*\* + Rituximab.

Други препорачани протоколи (по азбучен ред):

- PI3K инхибитор\*:
  - ✓ P/P болест по 2 претходни терапии;
  - о Copanlisib\*;
- Rituximab (ако постои подолга ремисија);
- Ibritumomab\* tiuxetanf (II,B);
- CHOP + **obinutuzumab** (II, B);
- CVP + **Obinutuzumab**;
- Lenalidomide\*\* + **Obinutuzumab**

(Второлиниската и последователната терапија за возрасни- изнемошџени пациенти ако според ординирачкиот доктор, комбинираната имунохемотерапија не се очекува да биде ѓоднослива).

Преферирани протоколи (по азбучен ред):

- БКИ;
  - ✓ Ibrutinib\*\*;
  - ✓ Zanubrutinib\* (P/P болест по барем еден протокол базиран на CD20 моАТ);
- Lenalidomide\*\* + rituximab;
- Rituximab (375 мг/м<sup>2</sup> неделно 4 дози).

Други препорачани протоколи (по азбучен ред)

- Chlorambucil ± Rituximab
- Cyclophosphamide ± Rituximab
- Второлиниска консолидација или продолжено дозирање
- Преферирани протоколи
- Ако бил третиран со **Bendamustine + Obinutuzumab** за релапс, тогаш obinutuzumab.
- Одржување за rituximab рефрактерна болест (1г секои 8 недели, вкупно 12 дози).

Други препорачани протоколи

- Високодозна терапија со автологна ТХМК.
- Алогена ТХМК во високо селектирани случаи
- Третолиниска и последователната терапија
- Анти CD-19 KAP Т-клеточна терапија\*
- Axicabtagene ciloleucelg\* (ако не е претходно даден)

Во случај на хистолошка трансформација во ДКБЛ, по минимална или без претходна терапија, се дава хемоимунотерапија (преферирани се антрациклин-базиран протокколи, освен ако не се контрандицирани) за ДКБЛ.

- Прволиниска терапија ± радиотерапија на инволвираната регија.

Во случај на хистолошка трансформација во ДКБЛ по повеќе линии на терапија:

- Клиничка студија или протоколи за системска терапија на ДКБЛ, зависно дали ќе следува или нема да следува автологна ТХМК, или терапија со КАТ Т-клетки\* (при хистолошка трансформација на кој било тип – *Lisocabtagene maraleucel*\*). (Селекцијата на протоколот мора да биде строго индивидуална, според претходно примениите протоколи) ± радиотерапија на инволвираната регија; или: радиотерапија на инволвираната регија; или: палијативен третман.

Гастричниот МАЛТ-лимфом со истовремена трансформација се третира како ДКБЛ.

По 3 месеци од антибиотската терапија се прави рестејзирање и ендоскопија/биопсија за *H. pylori*/лимфом (се прави и порано од 3 месеци, во случај на симптоми). Ако е *H. pylori* негативен и лимфом негативен, се повторува ендоскопијата по 3 месеци.

- Ако е *H. pylori* негативен и лимфом позитивен:
  - ✓ ако е асимптоматски, се опсервира уште 3 месеци или се спроведува радиотерапија на инволвираната регија;
  - ✓ ако е симптоматски, радиотерапија на инволвираната регија.
- Ако е *H. pylori* позитивен и лимфом негативен, второлиниска антибиотска терапија.
- Ако е *H. pylori* позитивен и лимфом позитивен:
  - ✓ ако е болеста стабилна – второлиниска антибиотска терапија;
  - ✓ за прогресивна или асимптоматска болест – радиотерапија над инволвираната регија и второлиниска антибиотска терапија.

Се повторува ендоскопијата по 3 месеци.

- Ако постои КР – клиничко следење на секои 3–6 месеци до 5 години или како што е клинички индицирано.
- Ако постои рецидив по радиотерапијата на инволвираната регија – треба да се одлучи дали е индицирана терапија:
  - ✓ ако нема индикација, се опсервира;
  - ✓ ако има индикација, се дава прволиниска терапија за МЗЛ (табела 32, прилог);
  - ✓ во случај на релапс, се разгледува индикацијата за терапија и, ако има, се дава второлиниска терапија (табела 33, прилог).
- Ако постои рецидив по антибиотската терапија:
  - ✓ локален – локално-регионална радиотерапија;
  - ✓ системски – второлиниска терапија за лимфоми од маргиналната зона.
- Ако нема ремисија:
  - ✓ кај пациентите што претходно примиле антибиотска терапија се спроведува локо-регионална радиотерапија;
  - ✓ кај пациентите кај кои е спроведена радиотерапија на инволвираната регија, се дава прволиниска терапија за МЗЛ;
  - ✓ При релапс, доколку има индикација за терапија – второлиниска терапија за МЗЛ, а ако нема индикација – опсервација.

## НЕГАСТРИЧНИ НЕКУТАНИ МАЛТ-ЛИМФОМИ

**Дефиниција:** Негастричните МАЛТ-лимфоми се јавуваат на следниве локации: тенко и дебело црево, дојка, глава и врат, бели дробови, очи/аднекси, мозочни обвивки, овариум, паротидна жлезда, простата, плункови жлезди и многу други места.

**Епидемиологија:** МАЛТ-лимфомите, главно, се јавуваат кај возрасните, со средна возраст од околу 60 години. Мажите и жените се еднакво зафатени, иако кај жените е забележана почеста појава на дојките и на паротидните жлезди.

### Дијагностичка обработка:

#### Основни иследувања:

Анамнеза и статус, со посебен осврт на негастричните регии (тенкото и дебелото црево, главата и вратот, белите дробови, окуларните аднекси, овариумите, паротидната жлезда, простатата и плунковите жлезди).

- <sup>18</sup>F-ФДГ-ПЕТ/КТ-скен (вклучувајќи и врат), ако се планира радиотерапија (I и II стадиум) или КТ со контраст

#### Корисно во селектирани случаи:

- Биопсија на коска ± аспирација;
- Ендоскопија со мултипли биопсии на анатомски места;
- МРИ со контраст за невролошка евалуација или ако КТ со контраст е контраиндициран;
- МРИ на глава/врат, кранијални и окуларни аднекси;
- Тестирање за автоимуни заболувања, особено за Sjogren-овата болест и
- Електрофореза на серумски протеини.

#### Дополнителни дијагностички тестови

Основни:

- Адекватна имунотипизација за поставување дијагноза (типичен имунофенотип: CD10-, CD5-, CD20+, CD23-/+, CD43-/+, циклин D1-, BCL2-).
  - ✓ Имунохистохемиски панел: CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, каппа/ламбда(k /λ), CD21 or CD23, циклин D1 со или без
  - ✓ Анализа на клеточните површински маркери со проточна цитометрија со периферна крв и/или примерок од биопсија: каппа/ламбда(k /λ), CD19, CD20, CD5, CD23, CD10.

Корисни во одредени случаи:

- Молекуларни анализи да се детектираат преуредувања на БКР; MYD88 мутација за диференцирање меѓу ВМ наспроти МЗЛ при плазма-диференцијација;
- Кариотип или FISH: t(1;14); t(3;14); t(11;14), t(11;18), t(14;18) и
- ПБР за t(14;18).

#### А. Иницијална терапија:

За I или II стадиум:

- Се преферира радиотерапија на инволвираната регија;

- Хируршки зафат може да дојде предвид за одредени регии (бели дробови, гради, тироидна жлезда, тенко/дебело црево):
  - ✓ при позитивни рабови – да се размисли за локорегионална радиотерапија;
  - ✓ при негативни рабови – опсервација.
- Rituximab во селектирани случаи.
- Опсервација во селектирани случаи.

За IV стадиум:

- Радиотерапија на инволвираната регија;
- Опсервација и
- Терапија како за напреднат стадиум на НМЗЛ.

Следење од I до IV стадиум: Клиничко следење секои 3-6 месеци во текот на 5 години, а потоа годишно или како што е клинички индицирано.

#### **В. Ако има локален релапс**

- ✓ Радиотерапија на инволвираната регија, ако не е претходно спроведена радиотерапија.
- ✓ Терапија за напреднат стадиум на НМЗЛ.

#### **С. Ако има системски релапс, треба да се евалуира за индикации за третман**

- ✓ Да се процени дали е кандидат за вклучување во клиничка студија.
- ✓ Дали е симптоматски.
- ✓ Дали има крвање од гастроинтестинален тракт.
- ✓ Заканувачка инсуфициенција на некој орган.
- ✓ Клинички сигнификантна “bulky” болест.
- ✓ Стабилна или рапидна прогресија.
- ❖ Ако нема индикација за третман, се опсервира.
- ❖ Ако има индикација за третман.
- ✓ За пациенти што претходно не примале терапија – прволиниска терапија за МЗЛ (табела 32, прилог).
- ✓ При претходен третман со Rituximab – второлиниска и последователна терапија за МЗЛ (табела 33, прилог).

При хистолошка трансформација во ДКБЛ, по минимална или без претходна терапија – хемоимунотерапија (антрациклин-базирани, освен ако не е контраиндицирано) ± радиотерапија на инволвираната регија.

При хистолошка трансформација во DLBCL по повеќе линии терапија:

- ✓ Вклучување во клиничка студија
- ✓ **Протоколи за системска терапија, ако се планира трансплантација**
  - o Преферирани протоколи
    - R-CHOP (ако не е претходно даден)
    - Ако е претходно третиран со протоколи базирани на антрациклин
      - DHA + platinum (carboplatin, cisplatin, oxaliplatin\*) ± Rituximab;
      - GDP ± rituximab;
      - ICE ± rituximab
- **Протоколи за системска терапија, ако пациентот не е кандидат за трансплантација**
  - o Преферирани протоколи
  - R-CHOP (ако не е претходно даден)

- Ако е претходно третиран со протоколи базирани на антрациклин:
  - GemOx\* ± Rituximab;
  - **Polatuzumab vedotin\*\*** ± **Bendamustine** ± rituximab;
  - Tafasitamab\*\*+ lenalidomide\*\*
- Други препорачани протоколи
  - CEOP ± Rituximab
  - GDP ± rituximab
  - Loncastuximab tesirine\*

Негастичните МАЛТ лимфоми со крупноклеточна трансформација – се третираат како ДКБЛ.

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА НОДАЛНИ ЛИМФОМИ ОД МАРГИНАЛНАТА ЗОНА (NODAL MARGINAL ZONE LYMPHOMA - NMZL)

д-р Слободанка Трпкова Терзиева

н.вонр.проф.д-р Татјана Сотирова

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

**Дефиниција:** Според последното ажурирање на Класификацијата на СЗО, НМЗЛ со или без моноцитонидни Б-клетки влегува во групата на Б-клеточни лимфоми на маргиналната зона.

**Епидемиологија и инциденца:** Од вкупниот број МЗЛ (5–15 % од НХЛ во западните земји), НМЗЛ е застапен со помалку од 10 %.

**1. ДИЈАГНОСТИЧКА ОБРАБОТКА:** Потребно е да се направи ексцизиска или инцизиска биопсија. Иглената биопсија може да биде доволна за дијагноза само доколку лимфниот јазол и туморот не се достапни за ексцизиска или инцизиска биопсија.

### 2. ДИЈАГНОСТИЧКИ ПОСТАПКИ

2.1. Задолжителни:

- Адекватна имунофенотипизација;
- ИХХ панел: CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, каппа/ламбда(k /λ), CD21
- или: CD23, циклин D1 со или без:
  - о анализа со проточна цитомерија врз примерок од периферна крв и/или примерок од биопсијата за: каппа/ламбда(k /λ), CD19, CD20, CD5, CD23, CD10.

2.2. Корисни дијагностички постапки во одредени услови:

- молекуларни анализи за преуредување на имуноглобулински гени;
- MYD88 мутација за диференцијална дијагноза од ВМ при плазмоцитна диференцијација;
- ПБР за t(11:18);
- кариотип или FISH за: t(11:18), t(1:14), 13q делеција и 7q делеција и
- FISH или ПБР за t(14:18).

### 3. ОБРАБОТКА НА ПАЦИЕНТ

3.1. Задолжителните иследувања се опишани во делот за дијагностички процедури кај пациентите со лимфом.

- <sup>18</sup>F- ФДГ- ПЕТ/КТ или КТ (со врат), ако се планира радиотерапија (I или II стадиум).
- <sup>18</sup>F- ФДГ- ПЕТ/КТ (вклучително и врат) и/или КТ со контраст на торакс, абдомен и мала карлица, доколку се планира системска терапија.
- Биопсија на коскената срцевина со аспират (ако се планира терапија со Ibritumomab tiuxetan\*; документирање на I или II стадиум на болеста ако се планира локална радиотерапија; евалуирање на необјаснета цитопенија (доколку планираниот иницијален пристап е опсервација, биопсија не мора да се прави).

- Евалуација за исклучување на примарна екстранодална болест:
  - вратни цервикални лимфни јазли: очна и паротидна регија, тироидна и плункови жлезди;
  - аксиларни лимфни јазли: белодробие, гради, кожа;
  - медијастинални/хиларни лимфни јазли: белодробие;
  - абдоминални лимфни јазли: слезина и гастроинтестинален тракт;
  - ингвинални/илијачни лимфни јазли: гастроинтестинален тракт и кожа.

### 3.2. Корисно за одбрани пациенти

- Дополнителни техники за визуализација, доколку се потребни.
- Електрофореза на серумски протеини.

## 4. ЛЕКУВАЊЕ

Терапијата зависи од стадиумот на болеста.

### 4.1. Прволиниска терапија

#### 4.1.1. Стадиум I или стадиум II поради зафаќање на соседни лимфни жлезди

- Преферирана постапка е радиотерапијата од тип локална радиотерапија над засегната регија. Во одредени случаи, каде што потенцијалната токсичност од радиотерапија или хемотерапија го надминува бенефитот од таквиот терапевски пристап, се преферира опсервација.

ИЛИ:

- радиотерапија + CD20 моАТ +/- хемотерапија (протоколи во табела 32 во прилог).

#### 4.1.2. Стадиум II (без раст во соседството)

- CD20 моАТ +/- хемотерапија +/- локална радиотерапија како локална палијација.

ИЛИ:

- Опсервација (види забелешка за стадиум I).

4.1.3. Доколку се постигне КР или ПР кај пациентите со прв стадиум, или со втор стадиум поради раст во соседството, се препорачува следење на пациентот во наредните 5 години со редовни физикални прегледи и лабораториски анализи на секои 3–6 месеци, а натаму – годишно или според клиничка индикација. Доколку се работи за асимптоматски пациент без достапен тумефакт, за следење се употребуваат методи за визуализација (КТ на граден кош, абдомен и мала карлица, со контраст) не почесто од секои 6 месеци во првите 2 години по комплетирањето на третманот. По втората година се користи не почесто од еднаш годишно. Овие препораки за следење важат и за пациенти со втор стадиум без раст во соседството, кои постигнале КР со иницијалниот третман.

4.1.4. Кај пациентите што биле со втор стадиум без раст во соседството, доколку се постигне само парцијален одговор или воопшто не се постигне ремисија, прва следна опција е изведувањето локална радиотерапија, доколку тоа не било составен дел на иницијалниот третман. Ако со ова се постигне КР/ПР, се применуваат претходно наведените препораки за натамошно следење.

4.1.5. Кај пациентите што не постигнале ремисија, односно имаат прогресија на заболувањето, потребно е таа да се верифицира патохистолошки со ребиопсија, односно прогресијата да се диференцира од трансформација во ДКБЛ.

4.1.6. Доколку прогресијата се констатира кај пациент со стадиум I или стадиум II поради раст во соседството, натамошните упатства се исти со оние за пациентите со стадиум III или IV. Прва ставка е евалуација на индикациите за третман, кои се

идентични со оние за фоликуларен лимфом, односно да се установи дали пациентот е кандидат за вклучување во клиничка студија, има симптоматологија, потенцијално развива инсуфициенција на ефекторен орган, развива клинички сигнификантна или прогресивна цитопенија поради лимфомот, развива bulky-болест, или развива континуирана или брза прогресија.

4.1.6.1. Ако не се констатираат индикации за третман, пациентот се опсервира, односно се следи и се евалуира во согласност со упатствата за пациенти со постигната КР/ПР со иницијален стадиум I или стадиум II поради раст во соседството. Во случај на констатирање на натамошна прогресија, се повторува овој дел од насоките и упатствата.

4.1.6.2. Доколку се констатира дека постојат индикации за третман, треба да се земе предвид изведување на <sup>18</sup>Ф- ФДГ- ПЕТ/КТ скен. Опциите за третман се: препорачани терапевски протоколи вклучување во клиничка студија или палијативна локална радиотерапија. ( табела бр. 33, прилог).

**4.1.7. Процена на одговор и натамошна терапија** - Треба да се земе предвид изведување КТ со контраст врз граден кош, абдомен и мала карлица.

4.1.7.1. Доколку кај пациентот се констатира КР, опциите се терапија на одржување, ако претходно пациентот бил третиран само со Rituximab (табела бр. 33, прилог), или опсервација.

4.1.7.2. Доколку се констатира само ПР, опциите се терапија на одржување, ако претходно пациентот бил третиран само со Rituximab (табела бр 33, прилог), или опсервација или, доколку се работи за трета или натамошна линија на системска терапија, Анти-CD19 КАР Т-клеточна терапија\*.

Доколку се појави сомнение за релапс или за рефрактерност, се повторува евалуацијата од точка 4.1.6. Доколку не се најде индикација за третман, пациентот се опсервира. Доколку постои индикација за третман, треба да се земе предвид изведување <sup>18</sup>Ф- ФДГ-ПЕТ/КТ скен, по што терапевските опции се: второлиниски и натамошни протоколи (табела бр. 33, прилог), вклучување во клиничка студија или палијативна радиотерапија.

4.1.7.3. Доколку не е постигната ремисија или се констатира прогресивна болест, потребна е нова биопсија. Тераписките опции се претходно наведените второлиниски и третолиниски протоколи.

4.1.7.4. Доколку во кој било момент се докаже хистолошка трансформација, се следат препораките и упатствата за трансформација во ДКБЛ.

#### **Користена литература:**

1. Campo E, Pileri SA, Jaffe ES, et al. Nodal marginal zone B-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017:263e265.
2. Piri MA, Isaacson PI, Swerdlow SH, et al. Splenic marginal zone lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017:223e225
3. Cook JR, Isaacson PG, Chott A, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017:259e262

4. Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, Yao T, Tsuneyoshi M. Primary Gastrointestinal Lymphoma in Japan: A Clinicopathologic Analysis of 455 Patients With Special Reference to its Time Trends. *Cancer* (2003) 97:2462–73.
5. Ferrucci PF, Zucca E. Primary Gastric Lymphoma Pathogenesis and Treatment: What has Changed Over the Past 10 Years? *Br J Haematol* (2007) 136:521–38.
6. Psyrri A, Papageorgiou S, Economopoulos T. Primary Extranodal Lymphomas of Stomach: Clinical Presentation, Diagnostic Pitfalls and Management. *Ann Oncol* (2008) 19:1992–9.
7. Wang YG, Zhao LY, Liu CQ, Pan SC, Chen XL, Liu K, et al.. Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Primary Gastric Lymphoma: A Retrospective Study With 165 Cases. *Med (Baltimore)* (2016) 95:e4250.
8. Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmestraux A, Wündisch T, Neubauer A, Raderer M, et al.. Most Patients With Minimal Histological Residuals of Gastric MALT Lymphoma After Successful Eradication of *Helicobacter Pylori* Can Be Managed Safely by a Watch and Wait Strategy: Experience From a Large International Series. *Gut* (2007) 56:1685–7.
9. Stathis A, Chini C, Bertoni F, Proserpio I, Capella C, Mazzucchelli L, et al.. Long-Term Outcome Following *Helicobacter Pylori* Eradication in a Retrospective Study of 105 Patients With Localized Gastric Marginal Zone B-Cell Lymphoma of MALT Type. *Ann Oncol* (2009) 20:1086–93.
10. NCCN Guidelines Version 3.2024, 08/26/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), Extranodal Marginal Zone Lymphomas

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ФОЛИКУЛАРЕН ЛИМФОМ (ФЛ)

проф. д-р Злате Стојаноски

н.в. проф. д-р. Газменд Амзаи

ас. д-р. Невенка Ридова

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

**Дефиниција:** Фоликуларните лимфоми (ФЛ) се индолентен тип на НХЛ. Водат потекло од Б-клетките во герминалните центри. Повеќето случаи на ФЛ покажуваат t(14;18) (q32;q21), што доведува до прекумерна експресија на BCL2, антиапопто-тичкиот протеин.

**Епидемиологија и инциденца:** ФЛ се втор најчест поттип на малигни лимфоми во Западна Европа. Годишната инциденца на ова заболување е покачена од 2–3/100.000 во текот на 1950-тите до 5/100.000 жители неодамна.

**Дијагноза:** Треба да се постави врз база на хируршки примерок/ексцизиска биопсија на лимфниот јазол. Иглената биопсија треба да се примени само кај пациенти без лесно достапни лимфни јазли (на пример: ретроперитонеални лимфни јазли). Хистолошкиот наод треба да ја даде дијагнозата во согласност со Класификацијата на СЗО. Одредувањето на хистолошкиот градус се спроведува според просечниот број центробласти/на микроскопско поле, со големо зголемување и, во зависност од тоа, ФЛ е градуиран како: градус 1, 2, 3А и 3В. Бидејќи третманот во голема мера зависи од стадиумот на болеста, одредувањето на иницијалниот стадиум треба да е темелен. <sup>18</sup>Ф- ФДГ- ПЕТ/КТ ја зголемува точноста на стадиумот за нодална и екстранодална локализација и затоа се препорачува за ФЛ.

**Препораки за терапија:** Изборот на терапијата зависи од патохистолошкиот градус (1-2, 3А и 3В), клиничкиот стадиум (според класификацијата *Ann Arbor*), големината на туморската маса (“bulky” болест), присуството на симптоми на болеста, прогностичките фактори (FLIPI 1, FLIPI 2, PRIMA-PI – табела бр. 36, во прилог), возраста и коморбидитетите на пациентот. Присуството на голема туморска маса се дефинира според критериумите GELF (Groupe d’Etude des Lymphomes Folliculaires), кои ги опфаќаат следните параметри:

- bulky-болест – кога постои тумор со големина над 7цм или повеќе од 3 жлезди со големина над 3цм во различни полиња;
- компресија на виталните органи со туморот, асцитес и/или плеврален излив;
- симптоматска спленомегалија;
- општи или Б-симптоми;
- покачена вредност на ЛДХ,  $\beta 2$  микроглобулин, цитопении, леукемизиран лимфом.

### Пациенти со мала туморска фаза Клинички стадиум I/II

- Радиотерапија, во доза 24-30Гр, +/- Rituximab(II, B)
- опсервација (“Watch and wait”) до појава на симптоматска болест (III,B)

- Монотерапија со Rituximab (III,B) – во ситуациите каде што не може да се изведе локална радиотерапија ( на пр., стадиум II со зафаќање на регии кои не се во континуитет)

#### Клинички стадиум III/IV

- Асимптоматски пациенти: опсервација до појава на симптоматска болест (I,A)
- Монотерапија со Rituximab (III,C)

#### Пациенти со голема туморска маса

##### Клинички стадиум I/II

- Кај пациенти со неповолни прогностички фактори, кај кои не е можно да се примени радиотерапија, индицирана е системска имунохемиотерапија, која се применува во клинички стадиум III/IV (IV,B).

##### Клинички стадиум III/IV

Прволиниска терапија е имунохемиотерапијата:

- 6 циклуси R/**G**-CHOP 21 [I, A];
- 6 циклуси R/**G**-B на 28 дена [I, A];
- 6-8 циклуси R/**G**-CVP на 21 ден [I, A].

Ако се постигне ремисија со имунохемиотерапија (КР,ПР), треба да се продолжи лекувањето со терапија на одржување со Rituximab/ **Obinutuzumab** на секои 2 месеца во период од 2 години (I,B).

Кај пациентите кои имаат лош перформанс-статус или животозагрозувачки коморбидитети не е можно да се примени интензивна имунохемиотерапија. Кај нив се препорачува еден од следните протоколи:

- Rituximab-Lenalidomid\*\* (I, C);
- Rituximab/ **Obinutuzumab** – Chlorambucil (III, C);
- Монотерапија со Rituximab (III, C).

#### Лекување на релапс или рефрактерна болест:

За да се исклучи трансформацијата во агресивен лимфом, се препорачува повторна биопсија на лимфен јазол или туморска творба за патохистолошка потврда на дијагнозата.

- Кај ран релапс (пократок од 12 до 24 месеци) да се примени Rituximab или **Obinutuzumab** во комбинација со хемотерапискиот протокол кој НЕ Е употребен во иницијалното лекување (II,B).
- Кај доцен релапс може да се повтори истата терапија, аплицирана при иницијалното лекување, но да се внимава на принципи на кумулативна токсичност (антрациклин) (III,C).
- Rituximab може да се примени повторно, ако постигнатата ремисија траела подолго од 6 до 12 месеци. Ако е пациентот рефрактерен на Rituximab или ремисијата траела пократко од 6 месеци, треба да се примени **Obinutuzumab** со хемотерапија и, при постигнување на одговор, да се продолжи одржување со **Obinutuzumab** (I,B).
- Кај ран релапс на пациенти на возраст под 65 години може да се примени високодозна хемиотерапија со Rituximab/**Obinutuzumab** – DHAP + кондиционирање со BEAM и автологна ТХМК (II,B) или Rituximab/ **Obinutuzumab** – ESHAP + кондиционирање со BEAM и автологна ТХМК или Rituximab/**Obinutuzumab** – ICE + кондиционирање со BEAM и автологна ТХМК (IV,C).

- Кај млади пациенти со рефрактерна, релапсна болест или рефрактерна болест, по автологна ТХМК треба да се разгледа можност за алогена ТХМК (IV,B).
- При резистенција на конвенционалната терапија треба да се разгледа и можноста за примена на новите лекови, како PI3K инхибитори, Idealisib\* (III,B), кај возрасни и "frail" пациенти EZH2 инхибитор Tazemetostat\*, или БКИ Zanabrutinib\* во комбинација со **Obinutuzumab**.
- Rituximab + Lenalidomide\*\* е опција кај ран релапс, односно по краток период на ремисија кај пациенти лекувани со хемотерапија.

#### Препорачани протоколи за лекување на релапсна/ рефрактерна болест:

- 6 циклуси R/**G**-CHOP на 21 ден (II, B)
- 6 циклуси R/**G**-B на 28 дена (II, B)
- 6 циклуси R/**G**-FC на 28 дена (II, B)
- 6-8 циклуси R/**G**-CVP на 21 ден (II,B)

Ако се постигне одговор со имунохемотерапија (КР,ПР), треба да се продолжи со терапија на одржување со Rituximab или со **Obinutuzumab** на секои 2 месеца во период од 2 години (I,A).

#### Препорачана терапија за втор или нареден релапс на болест:

- Т-клеточно ангажирачка терапија:
- Биспецифични антитела (**Mosunetuzumab**) (I, A)
- КАР-Т клеточна терапија \* (II, A)
- Повторен обид со имунохемотерапија (III, C)
- Клинички студии
- PI3K инхибитори \*(III, B)
- EZH2 инхибитори\*
- Високодозна имунохемотерапија + автологна ТХМК (II, B)
- Алогена ТХМК (III, B)
- Rituximab + Lenalidomide\*\* (II, B)

Пациенти со мала туморска маса или многубројни коморбидитети

- Монотерапија со Rituximab (III, C)
- Локална радиотерапија (III, C)
- Опсервација (II, B)

Индикации за ТХМК:

- Пациенти со ран релапс на болеста;
- Трансформиран фоликуларен лимфом во агресивен лимфом по прволиниска терапија;
- Мултипни релапси кај хемосензитивна болест;
- Постигната комплетна ремисија по релапс на болеста (втора комплетна ремисија) и
- Автологна ТХМК не треба да се користи во прволиниска терапија како консолидација на постигнатата ремисија.

Алогена ТХМК е индицирана кај пациенти со ФЛ кои релапсирале по автологна ТХМК. Кај пациенти помлади од 50 години во кондиционирање да се користат милоаблативни протоколи, кај постари од 50 години и оние со придружни коморбидитети да се користат протоколи со намален интензитет на кондиционирање.

### **Користена литература**

1. Dreyling M., Ghielmini M., Rule S. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncol. 2021; 32: 298-308
2. Cahill KE. and Smith SM. Follicular lymphoma: a focus on current and emerging therapies. Oncology, 2022; 36: 97-106
3. NCCN Guidelines Version 1.2024. Follicular lymphoma
4. Qualls D, Salles G. Prospects in the management of patients with follicular lymphoma beyond first-line therapy. Haematologica 2022;107(1):19-34;
5. Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. Am J Hematol. 2022; 97(12): 1638-51.
6. Snowden J et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. Bone Marrow Transplantation 2022; 57:1217-1239.

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА КЛЕТОЧНИОТ ЛИМФОМ MANTL (МКЛ)

н. вонр. проф. Марица Павковиќ

асс. д-р. Тара Мојсовска

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

**Дефиниција и епидемиологија:** Клеточниот лимфом Mantle (МКЛ) е малигна хематолошка болест што настанува како резултат на малигна трансформација на Б-лимфоцитите во надворешната обвивка на лимфните јазли (т.н. мантиле-зона). Малигно трансформирани Б-лимфоцити неконтролирано растат и се делат, што доведува до нивна акумулација и зголемување на лимфните јазли и ткива. Болеста се јавува почесто кај повозрасни луѓе, средна возраст на појава е 63 години, прогнозата е неповолна и медијаната на преживување на болните најчесто изнесува 3 до 4 години. Во моментот на поставување на дијагнозата болеста обично е раширена и кај 75 % од болните постои инфилтрација на коскената срцевина. MCL се карактеризира со прекумерна експресија на Циклин D1 (протеин што стимулира раст и делба на клетките). Прекумерната експресија на Циклин D1 се јавува најчесто како резултат на реципрочна транслокација помеѓу 11 и 14 хромозом т(11; 14), која е присутна кај 85 % од болните со овој тип лимфом. Дијагнозата се поставува со биопсија на зголемените лимфни јазли, биопсија на екстранодалниот тумор или биопсија на коскената срцевина, при што важни маркери на болеста се:

1. присуството на Б клеточни маркери на површината на клетките (CD20);
2. прекумерна експресија на Циклин D1;
3. присуство на транслокација помеѓу 11 и 14 хромозом т(11; 14)
4. TP53 мутации (секвенционирање).

За одредување на стадиумот и на раширеноста на болеста се користат: крвна слика и периферна размаска, биопсија на коскена срцевина и радиодијагностички методи, од кои супериорен е <sup>18</sup>Ф- ФДГ- ПЕТ/КТ. Ако не е достапен <sup>18</sup>Ф- ФДГ - ПЕТ/КТ, за одредување на стадиумот на болеста можат да се користат и други методи, како КТ или МРИ на градниот кош, на абдоменот и на карлицата.

**Терапија:** Изборот на терапијата зависи од возраста на пациентот, коморбидитетите и прогностичките фактори.

### ИНДУКЦИСКА (ПРВОЛИНИСКА) ТЕРАПИЈА:

1. Индолентни форми на МКЛ – со низок Ki-67 индекс ( $\leq 10\%$ ), само со леукемиска презентација со спленомегалија и SOX11 негативни (и мутирани ИХГВ) – препорака за опсервација [III, B].
2. Локализирана болест – во рани стадиуми (I и II) и во отсуство на голема туморска маса може да се даде скратено конвенционална хемотерапија (CHOP) или **Bendamustine** со Rituximab, со консолидациска локална радиотерапија (30–36Гр).
3. Третманот на напреднатата болест зависи од возраста, од коморбидитетите, од општата состојба на болните, како и присуството на неповолни прогностички фактори како мутации во TP53.

### **Болни ≤ 65 години:**

- Агресивна индукциска терапија
  - o R-DHA + platinum (carboplatin, cisplatin или oxaliplatin\*)
  - o Наизменично 3 циклуса R-CHOP/3 циклуса R-DHAP [I, B]
  - o Алтернативно R-HyperCVAD/HD-MTX- AraC [II, C]
  - o Рутинска ЦНС-профилактика не се препорачува
- Помалку агресивна индукциска терапија
  - o R-CHOP
  - o R-**Bendamustine**
  - o CVP
  - o VR-CAP (R-CHOP протокол во кој Vincristin е заменет со Bortezomib\*\* во доза од 1,3 мг/м<sup>2</sup> на ден 1, 4, 8, и 11)
  - o Lenalidomide\*\* + Rituximab
- Консолидација: BEAM + автологна ТХМК [I, B]
- Терапија на одржување:
  - o Ако е постигната > ПР: CD20 моАт (Rituximab) по автологна ТХМК на 8 недели/ 3 години;
  - o Lenalidomide\*\*, ако пациентите не се кандидати за одржување со Rituximab, со забелешка за зголемен ризик од хематолошка токсичност.

### **Болни > 65 години**

- Индукциска терапија за високоризични (TP53 + i/i Ki-67 > 30 %)
  - o R-CHOP [I, A]
  - o CHOP [I, B]
  - o VR-CAP
  - o R-BAC (Rituximab, **Bendamustine**, Cytarabin)
- Индукциска терапија за пациенти со интермедиерен ризик
  - o CHOP
  - o R-CHOP
  - o R-**Bendamustine**
  - o CVP
  - o VR-CAP
- Индукциска терапија за пациенти со низок ризик
  - o CVP
  - o R-**Bendamustine**
- **Индукциска терапија за пациенти со TP53 мутации**

Присуството на TP53 мутации е асоцирано со лоша прогноза и незадоволителен одговор на конвенционалната хемотерапија, поради што се препорачува терапија со:

- o БКИ\*\*/ Обинутузумаб/Venetoclax\*\* базираната терапија погодна за сите пациенти;
  - o помалку агресивна прволиниска терапија кај пациенти кои не се кандидати за агресивен третман;
  - o R-CHOP + Ibrutinib\*\*/R-DHAP со 2 годишно одржување со БКИ\*\* кај пациенти кои се кандидати за агресивен третман.
- Терапија на одржување
    - o Со CD20 моАт на 2 месец во траење од 3 години по завршената индукција, индицирана е кај сите пациенти, освен за пациенти што не се фит и имаат низа коморбидитети.
    - o БКИ\*\* + CD20 моАт

- Палијативна терапија
  - o Chlorambucil [II, B]
  - o Etoposide + Cytarabine [IV, C]
  - o PEP-C (Prednisone, Etoposide, Procarbazine, Cyclophosphamide) [II, B]
  - o VAD+C (Vincristine, Doxorubicin, Dexamethasone, Chlorambucil) [II, B]

## ТЕРАПИЈА НА РЕЛАПСЕН/РЕФРАКТЕРЕН MCL

- Ibrutinib\*\*
- Ibrutinib\*\*-R
- Ibrutinib\*\*-Venetoclax\*\*
- Хемотерапија што не дава вкрстена резистенција со претходните лекови (CHOP, FC, DHAP, ESHAP, HD-ARAC палпијативен протокол). Болни > 65 години R-DHAP или HD-ARAC, ако не примале во прва линија и ако општата состојба дозволува ваква терапија.
- Rituximab, ако претходно не е користен.
- BEAM + автологна ТХМК, ако не се користени во претходните линии на терапија кај пациенти ≤ 65 години [IV, C].
- BTK инхибитори\*\*/Обинутузумаб/Venetoclax\*\* базиранатерапија.
- Bortezomib\*\* ±Rituximab ако не се користени во претходен третман.
- Bendamustine ±Rituximab ако не се користени во претходен третман.

Следни линии на терапија за релапсна и/или рефрактерна болест.

- Во случај на одговор на претходните линии на терапија, да се разгледа можноста од повторна употреба на тие протоколи.
- Во случај на краток одговор на второлиниската терапија и ран релапс, да се примени Ibrutinib\*\* или други БКИ\*/Обинутузумаб/Venetoclax\*\* базиранатерапија.
- Ibrutinib\*\*-Venetoclax\*\*, ако не се користени.
- Алогена ТХМК во трета или четврта линија терапија кај високоризичните пациенти ≤ 65 години во добра кондиција по хемотерапија, и/или автологна ТХМК и/или терапија со Ibrutinib\*\*
- Примена на КАР-Т-клеточна терапија\*, ако е таа достапна пред да се премине на алогена ТХМК.

## Користена литература

1. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017; 28 (Suppl 4): iv62-iv71.
2. NCCN Guidelines for B-cell Lymphomas Version 4.2024. National Comprehensive Cancer Network, February 2024.
3. Jain P, Wang ML. Mantle cell lymphoma in 2022-A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach and current and novel treatments. Am J Hematol 2022; 97(5):638-656.
4. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lancet 2016; 388:565-575
5. Bernstein SH, Epner E, Unger JM, et al. A phase II multicenter trial of hyperCVADMTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG0213. Ann Oncol. 2013; 24: 1587-1593.

6. Hoster E, Kluin-Nelemans H, Hermine et al; Rituximab Maintenance after First-Line Immunochemotherapy in Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *Blood* 2017; 130 (Supplement 1): 153.
7. Steven Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L et al., for the LYSA Group\* Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma *N Engl J Med* 2017; 377:1250-1260.
8. Rule S, Dreyling M, Goy A et al.: Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica* 2019;104(5):e211-e214

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ТРЕТМАН НА ДИФУЗЕН КРУПНОКЛЕТОЧЕН Б-ЛИМФОМ

проф. д-р Ирина Пановска Ставридис

ас. д-р Невенка Ридова

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

Дифузниот крупноклеточен Б-лимфом (ДКБЛ) претставува најчест тип лимфом, на кој опаѓаат околу 30% од новодијагностицираните нехочкинови лимфоми годишно. Инциденцата е варијабилна помеѓу различните европски земји и се движи од 3/100.000 до 8/100.000 со медијана од 7/100.000. Пресметаната инциденца на лимфоми во Европа изнесува 8.4/100.000 жители, според статистиките на *Globocan* со варијација помеѓу различните држави. Според истиот извор, возрастното стандардизираната инциденца на НХЛ во 2022 во нашиот регион се движи од најниска со 2.3/100.000 во Албанија, потоа со 6.1/100.000 во Србија, а 10.2/100.000 и 10.3/100.000 во Хрватска и Словенија. За разлика од соседните земји, во Северна Македонија во изминатиот период од 6 години (2018-2023 година) се дијагностицирани вкупно 305 пациенти со ДКБЛ, што значи дека медијаната изнесува 51 нов случај на годишно ниво, односно просечна годишна инциденца од 2.8/100.000. Исто така, инциденцата се зголемува логаритмично со возраста со очекувана средна возраст на дијагноза од 66 години. Дополнително, според глобалните статистики, инциденцата на ДКБЛ во Европа има растечки тренд за 0,9% годишно. Во табела 39 во прилог е претставена инциденцата на новодијагностицирани пациенти со НХЛ и ДКБЛ во Северна Македонија на годишно ниво од 2018-2024 година. Според овие податоци, ДКБЛ има удел од 38% од сите новодијагностицирани пациенти со НХЛ.

Иако етиологијата е мултикаузална и недоволно разјаснета, како ризик-фактори се претпоставуваат: позитивната семејна анамнеза за лимфом, автоимуните заболувања, инфекцијата со *EBV*, *HIV* и *ХЦВ*, како и професионалната експозиција на одредени хемиски и физички материји. Во последните десетина години постои значаен напредок во однос на дијагностичкиот и на терапискиот пристап кон пациентите со ДКБЛ. Поттиповите ДКБЛ и асоцирани агресивни Б-клеточни лимфоми според Петтата ревидираната Класификација на хематолошки и лимфоидни тумори на СЗО од 2022 година се наведени во табела бр. 40 во прилог. Оваа класификација се базира на клиничко-патолошките особености, односно на морфологијата, имунохистохемскиот профил, клеточното потекло и на генетските особености, иако имаат сличен дијагностички и тераписки пристап.

### 1. Препораки за дијагноза на дифузен крупноклеточен Б-лимфом

Дефинитивната дијагноза за ДКБЛ се поставува со патохистолошка анализа на туморско ткиво, која вклучува детална морфолошка, имунохистохемска и молекуларна дијагностика.

А) Иницијалната обработка на новодијагностицираните пациенти треба да ги вклучува сите клинички и лабораториски иследувања, кои се детално опишани во делот за дијагностички пристап и процедури кај пациентите со лимфоми.

Б) Обезбедување ткиво за патохистолошка анализа преку методите детално опишани во делот за дијагностички пристап и процедури кај пациентите со лимфоми.

В) Морфолошка и имунохистохемиска патохистолошка анализа – детално опишана во делот за патохистолошка анализа на лимфоми.

Г) Молекуларни анализи во диференцијално-дијагностички цели – се користи ПБР-методата за детекција на:

- а) преуредувања на ИГВ-секвенци и клоналност на БКР, докажување на моноклонална Б-клеточна популација во туморското ткиво;
- б) преуредувања на BCL-2 и BCL-6 кај MYC+ крупноклеточни лимфоми во дијагноза на *double hit/ tripple hit* лимфоми во услови кога цитогенетските анализи и молекуларните генетски методи не се достапни. *Имунохистохемиската експресија на BCL-2, BCL-6 или MYC не е дијагноза за Double hit/ tripple hit лимфом.* Другите дијагностички постапки и терапевски импликации се опишани во препораките за дијагноза и третман на високорозичен лимфом.

**Д) Одредување стадиум кај дифузниот крупноклеточен Б-лимфом** - Според актуелните препораки на *Интернационалната конференција за малижни лимфоми (Lugano-класификација)*, позитрон-емисионата томографија/компјутерска томографија претставува златен стандард за одредување на стадиумот кај дифузните крупноклеточни Б-лимфоми. Стадиумот се одредува според класификацијата *Ann-Arbour*, прикажана во делот за дијагностички пристап и процедури кај пациентите со лимфоми.

- Фокален зголемен прифат на радиотрасерот на  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ-КТ во коскена срцевина со или без дифузен прифат е посензитивен во однос на биопсијата на коскената срцевина за докажување на зафаќање на коскената срцевина. Затоа не се препорачува биопсија на коскената срцевина ако е докажана болест во коскената срцевина на  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ-КТ скен. Но, се препорачува кај негативен скен и може да ги промени прогнозата и терапијата.
- Други радиодијагностички методи во услови кога не може да се направи  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ-КТ:
  - о КТ со контраст, кој дополнително се применува и во следниве ситуации и покрај направен  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ-КТ скен: *делинеација на лимфаденопатија и на туморски маси во цревата; докажување компресија/ тромбоза на централни/ медијастинални крвни садови; планирање зрачна терапија.*
  - о МРИ на мозок при сомнение за ЦНС-инфилтрација со болест.

**Ѓ) Проценка на ризик со ризик-скорови** - За прогностички цели, се пресметува *Меѓународниот прогностички индекс - International Prognostic Index (IPI)*, кој ги вклучува најзначајните ризик-фактори, како и неговата верзија адаптирана на возраста (табела 41, прилог). Секој ризик-фактор се бодира со 1 поен. За проценка на ризикот од ЦНС инфилтрација, се користи CNS-IPI (табела 41, прилог).

**Е) Други дијагностички процедури:**

- Задолжителна вирусна серологија за ХИВ; ХБВ и ХЦВ. Нивната клиничка импликација е опишана во делот за дијагностички пристап и процедури кај пациентите со лимфоми.
- Електрокардиографија со одредување на ЕФ – пред терапија.
- Иследувања на ликвор кај пациентите со сомнение за ЦНС-инфилтрација и кај пациентите што добиваат хемотераписки протоколи што вклучуваат профилактичка апликација на интратекална терапија:
  - о цитолошка анализа на ликвор – 5 класификациски групи (табела 42, прилог);
  - о одредување имунофенотип со проточна цитометрија;
  - о молекуларни анализи – ПБР за преуредување на ИГХВ гените во ликворот.

## 2. Третман на дифузен крупноклеточен Б-лимфом

### 2.1. Прволиниска терапија

Изборот на прволиниската терапија се базира на стадиумот на болеста, присуството на *bulky* болест, општата состојба на пациентот, ризик-стратификацијата по IPI-бодовниот систем и подобноста за одреден тип тераписки модалитет. Како *bulky*-болест кај ДКБЛ се дефинира туморската маса со пречник над 7,5цм, иако претходните студии и консензуси ја дефинираат како туморска маса со пречник над 10цм.

#### а) Прволиниска терапија на лимитирана болест без *bulky* -болест

Како лимитирана болест се сметаат стадиумот I и стадиумот II на болеста, при тоа исклучувајќи ја раширена мезентеријална болест. Под раширена мезентеријална болест се подразбира мултифокална мезентеријална болест, која не може да се третира со радиотерапија.

Стандард на лекување кај овие пациенти е:

- 3 циклуси имунохемотерапија со R-CHOP протокол на 21 ден + локална радиотерапија над засегнатите регии во тотална доза од 30 Гр. Овој метод се преферира доколку локализацијата на лимфомот е во региите што имаат низок морбидитет од радиотерапија, како што се: вратот, аксилите и препоните [ниво на докази IB].
- Првата доза на Rituximab се аплицира во интравенска инфузија. Кај пациентите што примиле полна доза во првиот циклус, апликацијата на Rituximab во следните циклуси продолжува со поткожна формулација.
- 6 циклуса имунохемотерапија со R-CHOP протокол на 21 ден  $\pm$  2 монотерапии со Rituximab на 21 ден. Има предност кај пациентите со болест во региите што треба да се избегнуваат за радиотерапија [I, A]. Кај пациентите со позитивен  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ-КТ скен, лекувањето се продолжува до вкупно 6 циклуса имунохемотерапија со R-CHOP протокол.
- Кај пациентите што имале IPI = 0-1, постои простор за „interim“ на  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ-КТ скен по аплицирани 3 циклуса на R-CHOP протокол. Доколку има негативен скен по 3 циклуси терапија, односно *Deauville* скор 1-3, лекувањето треба да продолжи со уште 1 дополнителен циклус на R-CHOP протокол (вкупно 4 циклуса)  $\pm$  2 монотерапии со Rituximab [I, A].
- Кај другите пациенти не постои консензус за „interim“ PET/CT скен по аплицирани 3 циклуси терапија и не се препорачува.
- Кај пациентите со нарушена срцева функција и лево срцева слабост постојат лимитирани податоци за третманот на лимитирана болест. Како и да е, најголем дел од водичите и експертите препорачуваат краток третман со хемоимуно-терапија со 3 циклуси на имунохемотерапија со R-CHOP протокол + локална радиотерапија над засегнатите регии во тотална доза од 30Гр. Сепак, апликацијата на антрациклин кај овие пациенти бара почест мониторинг на срцевата функција. Доколку е потребно адаптација на дозата, односно намалување на дозата на почетокот, истата доза треба да се аплицира и во следните циклуси, без да се зголемува (mini R-CHOP протокол со редукција на дозата на антрациклин за 50%). Алтернативно, доколку општата состојба или срцевата функција не дозволува апликација на антрациклин може да се замени со друг цистостатик или да се аплицира:
  - o R-CEOP протокол;
  - o R-GCVP протокол [II,B] и
  - o R-CVP протокол.

- Слични се ставовите и за пациентите што се изнемоштени, независно од возраста, или стари пациенти > 80 години и пациенти со многу коморбидитети, кои не се кандидати за интензивна хемотерапија. И кај овие пациенти се препорачува краток третман со хемоимунотерапија со 3 циклуси на имунохемотерапија со R-CHOP протокол + локална радиотерапија над засегнатите регии во тотална доза од 30Гр, со адаптација на дозата на антрациклин. Како алтернативни протоколи со кои се избегнува третманот со антрациклин може да се ординираат следниве протоколи: mini R-CHOP; R-CEOP, R-GCVP или R-CVP.

#### **б) Прволиниска терапија на лимитирана bulky болест**

Оваа категорија ги вклучува пациентите со лимитирана болест, како што е дефинирано погоре, но со присутна bulky -туморска маса (маса со пречник над 7,5цм).

- 6 циклуси имунохемотерапија со R-CHOP протокол ± локална радиотерапија според индивидуална процена. Кај одредени случаи локалната радиотерапија може да го подобри преживувањето без болест. Доколку се планира дополнителна радиотерапија, треба да се направи на <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен по завршувањето на третманот со имуно-хемотерапија [IIb].
- „Interim“ <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен не се применува [V, E].
- За пациентите со нарушена срцева функција и за пациентите што се крехки, независно од возраста, или стари пациенти >80 години и пациенти со многу коморбидитети, важат препораките наведени погоре.

#### **в) Прволиниска терапија на напредната болест**

За напредната болест се смета: стадиум II со раширена мезентеријална болест, под која се подразбира мултифокална мезентеријална болест, која не може да се третира со радиотерапија; стадиум III и стадиум IV на болеста.

Стандард на лекување кај овие пациенти е 6 циклуси имунохемотерапија со R-CHOP протокол на 21 ден ± 2 монотерапии со Rituximab на 21 ден.

- Кај пациентите со bulky-болест може да се спроведе дополнителна радиотерапија. Доколку се планира дополнителна радиотерапија, треба да се направи на <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен по завршувањето на третманот со имуно-хемотерапија [II B].
- „Interim“ на <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ scan по аплицирани 3 циклуси терапија не се препорачува [V, E].
- За пациентите со нарушена срцева функција и за пациентите што се изнемоштени, независно од возраста, или стари пациенти > 80 години и пациенти со многу коморбидитети, важат препораките наведени погоре
- Кај пациентите со тестикуларен лимфом по завршувањето на третманот со имуно-хемотерапија треба да се спроведе билатерална радиотерапија над скротуми, доколку не е направена орхиектомија, или контралатерална радиотерапија, доколку е извршена орхиектомија [III, A].

**Кај селектирани пациенти Polatuzumab-Vedotin + R-CHP – 6 циклуси имунохемотерапија на 21 ден. Polatuzumab се аплицира интравенски во доза од 1,8мг/кг на ден 1.** Како пациенти што имаат клинички бенефит од овој протокол се сметаат пациентите со интермедиерен и висок ризик:

- висок IPI скор;
- стадиум на болест III и IV или стадиум II со екстензивна зафатеност на мезентериум;
- напредната возраст >60 години и
- туморско потекло од активирани пост-герминални В-клетки.

#### г) Процена на одговорот на прволиниската терапија

Процената на одговорот на терапијата се прави со  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ-КТ скен по завршувањето на планираното лекување со имунохемотерапија и евентуална радиотерапија. Исклучоците за препорака за „interim“  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ-КТ скен се наведени погоре во текстот кај соодветните групи. Контролниот скентреба да се бодува со 5-бодовна скала (Deauville), која се оценува според критериумите опишани во делот за  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ-КТ кај лимфоми.

- Доколку се постигне комплетна ремисија, или Deauville скор 1–3, третманот се завршува и потребно е редовно следење, кое опфаќа:
  - о клинички преглед и лабораториски анализи на секои 3 месеци во првите 2 години, а потоа на секои 6 месеци до 5 години од завршувањето на терапијата или порано, според клиничка индикација;
  - о контролна КТ со контраст во клиничка практика обично се прави на секои 6 месеци, во период од 2 години од завршувањето на терапија, но не почесто. По 2 години се прави само при постоење клиничка индикација. Сепак, нема јасни докази за бенефитот од рутинската КТ-дијагностика кај пациентите во комплетна ремисија [V, D];
  - о рутинска контрола со  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ-КТ скен кај пациенти во КР не се препорачува [V, E];
  - о Доколку пациентите се без знаци за болест во период од 2 години од завршената терапија, имаат вкупно преживување што се изедначува со она на општата популација.
- ПР, стабилна болест и прогресивна болест – Deauville скор 4 и 5. Како ПР се дефинира активната болест, но со намалување на прифатот на  $^{18}\text{F}$ -ФДГ во однос на почетниот скен, додека како стабилна болест се дефинира активната болест без промена во метаболниот одговор. Зголемувањето на прифатот во иницијалните лезии или појавата на нови лезии се дефинира како прогресивна болест. Кај пациентите што имаат нова лезија потребно е повторно да се направи биопсија и повторна хистопатолошка анализа [IA]. Биопсија и повторна патолошка анализа се препорачува и кај другите пациенти од оваа група со приказ на резидуална метаболно активна болест [III, A]. При потврда на истата дијагноза, третманот се продолжува според препораките наведени во делот за P/P болест.

#### д) ЦНС-профилакса при прволиниска терапија

Улогата на ЦНС-профилаксата е контроверзна, но се препорачува кај пациентите со висок ризик од ЦНС-инфилтрација, пресметан според CNS-IP1 моделот, опишан во табела број 2. Како дополнителни ризик-фактори, кои не се предвидени со моделот, се наведуваат:

- тестикularan лимфом;
- високоагресивни лимфоми, на пример: double-hit/triple hit лимфоми;
- примарен кожен Б-крупноклеточен лимфом, нога-тип и
- IE стадиум со примарна локализација во дојка.

Тераписките модалитети вклучуваат профилактичка системска или интратекална терапија:

- системска терапија со високи дози метотрексат во доза од 3–3,5 г/м<sup>2</sup>, 2–4 циклуса, кои можат да се дадат паралелно со другата терапија или по завршувањето, со цел да се избегне токсичноста;
- интратекална терапија со MTX и/или Cytarabine, 4–8 дози паралелно со другата терапија или по завршување на хемотерапискиот протокол.

## 2.2. Терапија на рефрактерна/релапсна (P/P) болест

Како примарна рефрактерна болест се дефинира перзистентната активна болест со парцијална ремисија, стабилната болест или прогресијата по аплицирана прволиниска терапија. Во истата група влегуваат и пациентите со ран релапс, односно релапс во период пократок од 12 месеци од терапијата. Доцниот релапс се дефинира како релапс по 12 месеци од терапијата. Генерално, сите овие пациенти можат да се разгледуваат како една група. Кај пациентите со сомнеж за релапс, дијагнозата мора да се потврди со патохистолошка анализа. Кај овие пациенти доволна е кор-биопсија за поставување дијагноза. Сите други иследувања пред започнувањето третман, одредувањето на стадиумот и процената на ризикот се идентични како при иницијалната дијагноза и при прволинискиот третман. Најголема улога во терапискиот пристап и во изборот на терапискиот модалитет имаат времето од иницијалната дијагноза и третманот до релапсот, како и типот на прволиниската терапија и општата состојба на пациентите. Пациентите се делат во две големи групи: пациенти што се кандидати за автологна ТХМК и пациенти што не се кандидати за ТХМК.

### а) Терапија на пациенти со P/P-болест, кандидати за високодозна хемотерапија и автологна ТХМК - #2 линија на терапија

Во оваа група, генерално, влегуваат пациентите што се помлади од 65 до 70 години, кои се во добро општо здравје, без значајни коморбидитети. Кај овие пациенти се аплицира т.н. спасувачка "salvage" високодозна хемотерапија според следниве протоколи, кои, генерално, се базираат на платина-деривати:

- R-ICE протокол – најчесто користен;
- R-DHAP протокол;
- R-ESHAP протокол;
- R-GDP протокол;

Процена на одговорот на терапијата се прави со <sup>18</sup>F-ФДГ-ПЕТ-КТ скен по аплицирани 2-3 циклуси. Доколку е постигнат комплетен одговор на терапијата (*Deauville 1-3*), лекувањето се продолжува со кондиционирање со BEAM-протокол и автологна ТХМК. Следењето на овие пациенти е исто како следењето на пациентите во КР по прволиниска терапија. Кај пациентите што постигнале ПР, имаат стабилна болест или прогресија, лекувањето се продолжува според препораките дадени во делот за трета и следна линија на терапија.

### б) Терапија на пациенти со P/P-болест, кандидати за високодозна хемотерапија и автологна ТХМК - ≥3 линија на терапија.

- **Polatuzumab-Vedotin– Bendamustine- Rituximab (Pola-BR) протокол.** Иако овој протокол е наменет за пациенти кои не се кандидати за автологна ТХМК, се смета дека пациентите кои се рефрактерни на класична имуно-хемотерапија би можеле да имаат бенефит од овој пристап.
- Повторен обид со salvage-имунохемотерапија со некој од наведените протоколи погоре, кој претходно не е користен. Доколку се постигне комплетен одговор на терапијата, се продолжува со автологна трансплантација на коскена-та срцевина;
- **Терапија насочена кон ангажирање на Т-клетки – 2 основни модалитета:**
  - о **КАР - Т клеточна терапија** со премостување со некој од наведените протоколи погоре\*;
  - о **Биспецифични антитела** – кај пациенти со неуспех на 2 претходно системски терапии, вклучувајќи и релапс по автологна ТХМК или КАР-Т-клеточна популација.
    - **Glofitamab**
    - **Epcoritamab\***

- вклучување во клиничка студија,
- Палијативна хемо/радиотерапија, симптоматска и супортивна терапија.<sup>1</sup>

#### **В) Терапија на пациенти со Р/Р-болест, кои не се кандидати за автологна ТХМК.**

Кај постарите пациенти или пациентите со значајни коморбидитети се преферира терапија со **Polatuzumab Vedotin + Bendamustine + Rituximab (Pola-BR) протокол**, доколку прволиниската терапија не вклучувала Polatuzumab Vedotin. Алтернативно, се аплицираат палијативни протоколи базирани на Gemcitabine:

- R-GDP протокол;
- R-CEOP протокол;
- R-**Bendamustine**;
- Tafasitamab\* + **Lenalidomid**\*\*\$
- вклучување во клиничка студија\*\*;
- Палијативна хемо/радиотерапија, симптоматска и супортивна терапија.

#### **Биспецифичното антитело Glofitamab може да се даде како трета линија на терапија и кај пациентите со Р/Р ДКБЛ кои не се кандидати за автологна ТХМК.**

Препораките за дијагностика и третман на несаканите ефекти на биспецифичните антитела и KAR - Т клеточната терапија се опишани подетално во соодветното поглавје.

#### **Специфики во третманот на примарниот медијастинален Б-крупноклеточен лимфом**

Третманот на ПМКБЛ е поконтроверзен од другите поттипови. Со оглед на очекуваниот поагресивен тек и полошата прогноза, покрај стандардната терапија со R-CHOP протокол, се препорачуваат и поагресивни протоколи:

- **R-CHOP 6 циклуси на 21 ден;**
- **дозноадаптиран R-CHOEP протокол, 6 циклуси на 21 ден.**

Кај пациентите што постигнале комплетен одговор на терапијата дефиниран погоре, се препорачува:

- следење кај пациентите третирани со дозно-адаптиран R-CHOEP протокол, според препораките дадени кај ДКБЛ;
- се препорачува локална радиотерапија кај пациентите што биле лекувани по R-CHOP протокол.

Кај пациентите што не постигнале одговор на терапијата или имаат релапс на болеста, лекувањето продолжува најчесто според препораките за третман на Р/Р ДКБЛ, опишани погоре.

#### **Специфики во дијагнозата и во лекувањето на медијастинален лимфом од сивата зона (gray-zone лимфом)**

Овој тип лимфом претставува интермедиерен стадиум меѓу ДКБЛ и кХЛ. Најчесто се јавува кај млади мажи на возраст од 20 до 40 години. Најчеста клиничка презентација е медијастинална туморска маса со или без супраклавикуларна лимфаденопатија. Во однос на дијагностичките процедури, важат истите препораки како за дифузниот крупноклеточен лимфом.

<sup>1</sup> Иако терапијата со CAR-T клеточна терапија не е достапна во нашата држава и најчесто се аплицира како трета терапија при неуспех на најмалку 2 претходни линии терапија, кај пациентите со примарна рефрактерна болест или ран релапс, има докажана супериорност споредено со ТХМК во втора линија.

<sup>\$</sup> Tafasitamab не е достапен во нашата држава, а Lenalidomid не е достапен за индикација ДКБЛ.

Патохистолошката анализа е комплицирана поради атипичните морфолошки и имунофенотипски карактеристики, кои покажуваат елементи и од ДКБЛ и од ХЛ. Типичниот имунофенотип е: CD45+, PAX5+, CD15+, CD20+, CD30+ и CD79a+; додека CD10, АЛК и ЕБВ се обично негативни.

Се смета дека има полоша прогноза од ДКБЛ и ПМКБЛ. Во однос на третманот, се користат истите терапевтски протоколи опишани кај ДКБЛ и ПМКБЛ. Кај локализирана болест, локалната радиотерапија поретко е терапија од избор. Кај bulky-болест може да се користи дополнителна локална радиотерапија.

### Користена литература

1. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al; ESMO Guidelines Committee. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25.
2. Non-Hodgkin lymphoma Source: Cancer TODAY | IARC. Data version: Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024, достапно на <https://gco.iarc.fr/today/en>. (пристапено на 22.04.2024)
3. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* **36**, 1720–1748 (2022).
4. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS international prognostic index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2016;34(26):3150- 3156
5. Melchardt T, Egle A, Greil R. How I treat diffuse large B-cell lymphoma. *ESMO Open*. 2023 Feb;8(1):100750.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas 2024 Version 2.2024; April 30, 2024.

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ВИСОКО РИЗИЧЕН НЕ-ХОЧКИНОВ Б ЛИМФОМ

ас. д-р Божидар Кочоски

проф. д-р Соња Генадиева Ставриќ

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

Високоризичните лимфоми (ХГБЛ) вклучуваат морфолошки различни групи на агресивни крупноклеточни НХЛ. Според Петтата ревидирана Класификацијата на СЗО, во оваа група спаѓаат:

1. Високоризични лимфоми со MYC и BCL2 преуредување познати како „double hit лимфоми“ доколку имаат две преуредувања. Доколку има преуредување и на BCL6, се нарекуваат „triple hit“ лимфоми.

Морфолошката слика може да биде бластоидна (имунохистохемиски: TdT-, циклин D1-), Буркит-лимфом, ДКБЛ и ДКБЛ/БЛ. Лимфомите што ги исполнуваат дијагностичките критериуми за фоликуларен или лимфобластичен лимфом се исклучени од оваа група.

2. Високоризични лимфоми со 11q аберации, претходно познат како Буркит-like лимфом со 11q аберација. Нема MYC преуредување, се одликува со морфологија која е слична на БЛ или бластоидна морфологија и карактеристична 11q аберација – делеција или амплификација.

3. ХГБЛ, поинаку неklasифицирани вклучува ДКБЛ со бластоидна морфологија или случаи меѓу ДКБЛ и БЛ, кои се без преуредување на MYC и BCL2 и/или BCL6.

Само со FISH може да се додефинира една група на двојно експресорни лимфоми (лимфоми со имунохистохемиско позитивно боене за MYC и BCL2, но без хромозомска аберација), кои не припаѓаат на групата ХГБЛ, туку се лимфоми со лоша прогноза.

**Имунохистохемиски панел:** CD20, BCL6, CD10, MYC, BCL2, Ki67, IRF4/MUM1, циклин D1, CD5 и CD23.

**Генетски анализи:** Присуството на преуредување на MYC, BCL2 и/или BCL6 се одредува со FISH, бидејќи имунохистохемиската експресија само делумно корелира со присуството на споменатата хромозомска аберација. Во моментот не постои консензус на СЗО за индикација за FISH. Се предлага FISH да се изведува кај пациенти со морфологија на ДКБЛ со потекло од герминални Б-клетки со 40% MYC експресија или 50% BCL-2 експресија.

### Одредување на стадиумот на болеста и процена на ризик

Процената на стадиумот на болеста и на степенот на ризикот се врши според истите принципи како и за ДКБЛ со потребна евалуација за присуство на **ЦНС-инфилтрација**. Треба да се направи МРИ, лумбална пункција и анализа на ЦСТ, по можност со проточна цитометрија.

Кај пациентите во репродуктивен период, со оглед на присуството на болест со висок ризик и потребата за интензивен третман, разговарајте за плодноста пред да започнете со лекувањето.

Одредувањето на стадиумот на болеста се врши во согласност со класификацијата на Ann Arbor и процената на ризикот со пресметување на IPI-скорот (табела бр. 41, додаток), и може да биде корисно да се одреди NCCN IPI (Табела бр. 43, додаток) и *Double Hit Lymphoma* прогностички индекс (DPI).

ХГБЛ често се прикажуваат со лоши прогностички параметри: покачен ЛДХ, зафатеност на коскената срцевина, инфилтрација во ЦНС и високи резултати на IPI-скорот.

### Терапија

Консолидативна радиотерапија за локализирана болест.

Стандарден терапевтски протокол нема. Доколку се достапни клинички студии, се препорачува вклучување во нив. Не се препорачува намалување на дозата поради хематолошка токсичност. Профилактичката употреба на Г-КСФ е оправдана за да се обезбедат услови за примена на терапијата во планираниот ритам. Неопходна е превенција на синдромот на туморски распад.

Иако не е воспоставен оптимален протокол за третман, користени се следните режими на индукција:

- дозноадаптиран R-CHOEP протокол - DA-EPOCH-R,
- Pola-R-CHP (**Polatuzumab vedotin**, Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone) (ниво на докази IIB).

Потенцијално токсични протоколи кај кои е неопходна индивидуална процена на перформанс-статусот и коморбитетите:

- R-Hyper-CVAD;
- R-CODOX-M/R-IVAC.

R-Hyper-CVAD и R-CODOX-M/R-IVAC вклучуваат интратекална терапија и системска администрација на Metotrexate.

Во случај на примена на DA-EPOCH-R или R-CHOP се предлага:

- Системска примена на високи дози Metotrexate (3-3,5 г/м<sup>2</sup> во 2-4 циклуси) за време или по завршувањето на терапијата и/или интратекална терапија со Metotrexate MTX и/или Cytarabine (4-8 дози) за време или по завршувањето на терапијата.
- Пациенти со намалена ЕФ –DA-EPOCH-R со задржување на дозата на антрациклин на базално ниво или протоколи за третман на ДКБЛ со намалена ежeksiона фракција, во кои Doxorubicin се заменува со Gemcitabine или Etoposide.
- R-CHOP (кој не дава задоволителен одговор, треба да биде резервиран за пациенти со полош перформанс-статус);
- mini R-CHOP за стари и изнемоштени пациенти, за лица над 80 години со коморбидитети и
- Кај P/P болест се препорачува терапија, опишана кај релапс на ДКБЛ.

Втора линија терапија за релапс <12 месеци или примарно рефрактерна болест:

- KAP-T-клеточна терапија\*
  - o Axicabtagane ciloleucel (CD19-насочени)(ниво на доказ 1)\*
  - o Lisocabtagane maraleucel (CD 19-насочени) (ниво на доказ 1)\*

Еден од следниве протоколи се препорачува за пациенти што се кандидати за автологна трансплантација на хематопоетски матични клетки (релапс над 12 месеци):

- DHAP±R;
- ICE ±R;
- GDP ±R;
- ESHAP± R, (Etoposide, Cisplatin, Cytarabine, Methylprednisolone).
- GemOx (Gemcitabine, Oxaliplatin\*)± rituximab;
- MINE\* (Mesna, Ifosfamide, Mitoxantrone\*, Etoposide) ±rituximab.

Тераписки опции за премостување до КАР-Т-клеточна терапија (најчесто потребни над 1 циклус):

- R-DHA (Dexamethasone, Cytarabine) + platinum (Carboplatin/ Cisplatin) + Rituximab;
- R-GDP (Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin/Carboplatin) + Rituximab;
- ICE (Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide) ±Rituximab;
- **Polatuzumab vedotin±Bendamustine** ±Rituximab
- GemOx (Gemcitabine, Oxaliplatin\*)± rituximab;
- MINE\* (Mesna, Ifosfamide, Mitoxantrone\*, Etoposide) ±rituximab
- локална радиотерапија

За пациенти кои не се кандидати за трансплантација:

- КАР-Т-клеточна терапија (CD 19 насочено)\*
  - Lisocaptagene maraleucel \*
- **Polatuzumab vedotin±Bendamustine** ±Rituximab
- Tafasitamab \*+lenalidomide\*\*
- CEOP ±R
- DA-EPOCH ±R
- GDP±R
- GemOx (Gemcitabine, Oxaliplatin\*)± rituximab;
- Монотерапија со Rituximab

### Трета линија терапија:

Преферирани протоколи

- Биспецифични антитела (по најмалку две линии на системска терапија, вклучувајќи пациенти со прогресија на болеста по трансплантација или КАР-Т-клеточна терапија).
- Epcoritamab\*
- **Glofitamab**
- КАР-Т-клеточна терапија\*
  - Axicabtagane ciloleucel (CD19-насочени)\*
  - Lisocabtagane maraleucel (CD 19-насочени)\*
  - Tisagenlecleucel (CD 19 насочени)\*

Дополнителни протоколи:

- Loncastuximab tesirine\*
- Selinexor\*

Следење по КР: КТ со контраст не почесто од 6 месеци во текот на 2 години по завршувањето на третманот, само доколку клинички е индицирано.

### Користена литература

1. Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017. Petrich A, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. Blood 2014;124:2354-2361.

2. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol* 2018;5:e609-e617.
3. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3452-3459.
4. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3460-3467.
5. Sehn LH, Herrera AF, Flow NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas 2022 Version 3.2022; April 25, 2022.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas 2024 Version 2.2024; April 30, 2024.

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА БУРКИТОВ ЛИМФОМ

вонр.проф. д-р Александра Пивкова Велјановска

вон.проф.д-р Сања Трајкова

д-р Арита Фазлиу

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

### ЕПИДЕМИОЛОГИЈА, ИНЦИДЕНЦА И ПАТОГЕНЕЗА

Буркитовиот лимфом (БЛ) е ретка форма на НХЛ (1–5 % од сите случаи) со агресивен клинички тек, кој се презентира како лимфомска и/или леукемична форма. Почест е кај младите луѓе (средна возраст до 30 години). Болеста е поврзана со ЕБВ, ХИВ и хромозомските транслокации што предизвикуваат прекумерна експресија на онкогенот С-МУС. Дефинирани се три клинички форми на БЛ според Класификацијата на СЗО:

- **еБЛ**-ендемична (најчеста кај африкански деца), поврзана со ЕБВ инфекција со типична презентација во вилица;
- **сБЛ**-спорадична кај постарите лица, најчесто со интраабдоминална презентација;
- **иБЛ**-поврзан со состојби на имунодефициенција.

БЛ е агресивен НХЛ, кој опфаќа мономорфна популација на зрели лимфоцити со средна големина. Клетките содржат кружни јадра со хроматин со едно или повеќе мали јадра. Клетките карактеристично имаат базофилна цитоплазма со вакуоли. Морфолошките варијанти се плазмацитоидни или плеоморфни. Неопластичните клетки се високопролиферативни, што се рефлектира во зголемен број митози. Имунохистохемијата и цитогенетиката играат значајна улога во дијагноза и третман на БЛ. Малигните Б-клетки експримираат површински имуноглобулини. Клетките се позитивни за Б-клеточни маркери CD19, CD20, CD79a и PAX5. Тие се позитивни за маркерите на герминалните центри CD10 и bcl-6, но се негативни за bcl-2. Неопластичните клетки не експримираат Т-клеточни маркери и незрели маркери TdT или CD34. Постои висок пролиферативен индекс на малигните клетки – позитивитет на Ki67 приближно во 100 %.

Третманот на БЛ вклучува употреба на агресивна полихемотерапија со интратекална и/или системска профилaksa на ЦНС и терапија за превенција на ТЛС.

### ИНИЦИЈАЛНА ТЕРАПИЈА

**Пациенти < 60 години со низок ризик**(нормален ЛДХ и целосна ресекција на абдоминална лезија или присуство на екстраабдоминална туморска маса < 10цм)

- R-CODOX-M - (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine со интратекална апликација на methotrexate и cytarabine следена со високо-дозна системска терапија со methotrexate) + rituximab во 3 циклуса [II, A];
- DA-EPOCH-R + интратекална ЦНС профилaksa на 21 ден. При постигнување на КР по 2 циклуса се аплицира уште еден дополнителен; а по постигнување на ПР по вториот циклус се продолжува со интратекална терапија и 4 дополнителни циклуси DA-EPOCH-R (вкупно 6 циклуси)[II, A];
- R-Hyper-CVAD + HD-MTX + Ara-C, на 21 ден, 4 циклуси [II, A];
- може да се примени радиотерапија[IV, B].

**Пациенти < 60 години, без значајни коморбидитети со висок ризик** (Стадиум I и абдоминална маса или екстраабдоминална туморска маса >10 cm или Стадиум II-IV).

- Кај пациенти со висок ризик и симптоми на ЦНС-болест, индицирано е да се започне третман со лекови што поминуваат хематоенцефална бариера ([II, A]);
- R-CODOX-M /R-IVAC, 6 циклуси (приспособени на возраст) [II, A];
- R-HyperCVAD, на 21 ден [II, A];
- Други препорачани протоколи: DA-EPOCH-R + интратекална ЦНС профилакса, на 21 ден, 6 циклуси [II, A].

**Пациенти > 60 години и пациенти < 60 години со значајни коморбидитети:**

- DA-EPOCH-R – дозно приспособен протокол
  - Низок ризик – 2 циклуса до постигнување на КР, потоа уште еден дополнителен циклус (вкупно 3 циклуси). При постигнување на ПР по 2 циклуса се продолжува со интратекална терапија со метотрексат и 4 дополнителни циклуси на DA-EPOCH-R (вкупно 6 циклуси)
  - Висок ризик – 6 циклуси на DA-EPOCH-R со интратекално метотрексат.

### **ВТОРОЛИНИСКА ТЕРАПИЈА ЗА РЕЛАПС НА БУРКИТ ЛИМФОМ**

Пациенти со релапс на болест > 6 до 18 месеци по прволинискиот третман се лекуваат во рамките на клинички студии (доколку се достапни) или со алтернативни терапевтски протоколи:

- DA-EPOCH-R, минимум три циклуси со еден дополнителен циклус по постигнување на КР, на 21 ден, + BEAM + автологна ТХМК [II, A];
- R-ICE (соинтратекално Metotrexate, ако претходно не е употребен);
- R-IVAC (со интратекално Metotrexate, ако претходно не е употребен).

Во одредени случаи терапевтските опции што можат да имаат клинички бенефит:

- R-GDP;
- високи дози на Cytarabine + R;
- најдобра супортивна терапија;
- автологна ТХМК кај пациенти со КР или ПР и хемосензитивен релапс [II, A];
- алогена ТХМК само кај поединечни случаи [II, A].

**Хеморезистентен релапс:**

- Радиотерапија, супортивна терапија [II, A]
- Клинички студии со Everolimus\*, Lenalidomide\*\*, Nivolumab\*\*, Blinatumomab, Panobinostat\*, Vorinostat\*, Alisertib\*, CAR-T клеточна терапија\*

### **Користена литература**

1. NCCN Guidelines Version 2.2024 – Burkitt lymphoma.
2. Dozzo M, Carobolante F, Donisi PM, Scattolin A, Maino E, Sancetta R, et al. Burkitt lymphoma in adolescents and young adults: management challenges. Adolescent Health, Medicine and Therapeutics 2017; 8:11-29.
3. Dunleavy K. Approach to the Diagnosis and Treatment of Adult Burkitt's Lymphoma J Oncol Pract 2018; 11: 665-71.
4. Zayac AS. Outcomes of Burkitt lymphoma with central nervous system involvement: evidence from a large multicenter cohort study. Haematologica 2021; 106: 1932-42.

## ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ПРИМАРЕН ЛИМФОМ НА ЦЕНТРАЛЕН НЕРВЕН СИСТЕМ

ас. д-р Невенка Ридова

ас. д-р Милче Цветановски

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

ПЛЦНС е агресивна форма на нехочкинов лимфом што се развива во мозокот, во 'рбетниот мозок, во окото или во лептоменингите, без докази за системско зафаќање.

### Клинички симптоми и знаци:

- Невролошки дефицит;
- Промени во менталниот статус;
- Знаци за покачен интракранијален притисок;
- Епилептични напади;
- Визуелни промени.

### Епидемиологија:

- 2 % од сите малигнитети на мозок и 'рбетен мозок и 4–6 % од сите екстранодални лимфоми;
- Годишна инциденца од 0,47/100.000 со повисока инциденца кај мажите отколку кај жените;
- Инциденцата на возраст над 65 години се зголемува на 1,8 /100.000 жители и 1,9/100.000 кај возрасни над 75 години и
- 7-15 % од пациентите со ПТЛП и е поврзан со лоша прогноза.

### Дијагностички процедури:

- Неврорадиолошки техники: МРИ на мозок со интравенски контраст и МРИ на 'рбет доколку е клинички индицирано;
- Стереотактичка биопсија;
- Витректомија или аспират од очна водичка;
- Офталмолошки преглед (слит-ламба);
- Лумбална пункција (цитологија, проточна цитометрија, молекуларни анализи);
- КТ на врат, граден кош, абдомен и карлица или <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ скен;
- Крвна слика и биохемиски анализи;
- Биопсија на коскената срцевина;
- Преглед на тестисите и ехотомографија на тестисите и
- Вирусолошки анализи (ХИВ, ХБВ, ХЦВ).

### Стадиум на болеста

*International Extranodal Study Group (IELSG)* има предложено посебен прогностички систем за ПЛЦНС врз основа на независни прогностички фактори. Во зависност од добиените вредности за назначените варијабли, пациентите се делат во три групи: со низок, среден и висок ризик (табела бр. 44, прилог).

## Третман:

### Прволинииска терапија

#### 1. Пациенти што се кандидати за интензивна системска терапија базирана на високи дози Methotrexate– ЕФ > 45 %, Креатинин клиренс >50 мл/мин, < 70 години:

- MATRix (Metotrexate, Cytarabine, **Thiotepa**, Rituximab);
- R-MPV (Rituximab, Metotrexate, Procarbazine, Vincristine);
- R-MTX+ARA-C;
- R-MBVP (Rituximab, Metotrexate, Etoposide, Carmustine, Prednisone);
- R-MTX;
- R-MTX + Temozolomide\*;
- клиничка студија\*
- Инtrateкална апликација на Metotrexate, Cytarabine, Dexasone и Rituximab при позитивен ликвор или МРИ на 'рбетниот мозок.

#### 2. Пациенти што не се кандидати за интензивна системска терапија базирана на високи дози Methotrexate:

- радиотерапија на цел мозок;
- високи дози кортикостероиди;
- опален Temozolomide\*.
- Lenalidomide\*\*;
- Ibrutinib\*\*;
- Pomalidomide\*;
- Pemetrexed\*;
- Buparlisib\*.

Пациентите што се лекувани со интензивна хемотерапија базирана на високи дози Methotrexate икај кои е постигнат задоволителен тераписки одговор (КР/ПР) се советуваат лекувањето да го продолжат со консолидациона терапија во вид на:

- Радиотерапија на целиот мозок:
  - при КР: 26–30 Гр (1,8–2,0 Гр/фракција) или 36 Гр или 24–36 Гр;
  - при ПР: 40 Гр или 36–40 Гр + 9 Гр над таргетирана лезија или 24–36 Гр + радиотерапија над инволвираната регија до 45 Гр.
- Високодозна хемотерапија и аутологна ТХМК:
  - кондиционирачки протокол на база на Thiotepa (Busulfan-**Thiotepa**, Carmustine-**Thiotepa**).
- Дозноинтензивна системска консолидациона хемотерапија:
  - високи дози Cytarabine и Etoposide или само Cytarabine.

**Третман на релапс на болеста:** Приклучување во клиничка студија доколку има можност.

#### 1. Пациенти што се кандидати за интензивна системска терапија:

- доколку ремисијата по прволинииската терапија базирана на високи дози на Metotrexate траела подолго од 2 години, се повторува истата терапија;
- доколку ремисијата е пократка од 2 години, протокол базиран на Ifosfamide/ Etoposide и/или високодозна хемотерапија и аутологна ТХМК.

## 2. Пациенти што не се кандидати за интензивна системска терапија:

- радиотерапија на цел мозок;
- високи дози кортикостероиди;
- Lenalidomide\*\*;
- Ibrutinib\*\*;
- Temozolomide\*;
- Pomalidomide\*;
- Pemetrexed\*;
- Buparlisib\*;
- Pembrolizumab и Nivolumab\*\*;
- КАР-Т-клеточна терапија\*.

### Следење на болеста

- МРИ на мозок:
  - на секои 3 месеци до 2 год;
  - на секои 6 месеци до 5 год;
  - потоа еднаш годишно, неопределено.
- За пациентите со претходна болест на 'рбетниот мозок, дополнителна радиодијагностика на 'рбетниот мозок и анализа на ликворот ако е клинички индицирана.
- За пациентите со претходно инволвирање на окото, дополнително офталмолошко следење ако е клинички индицирано.

Критериумите за одговор на терапија се опишани во табела бр. 45 во прилог.

### Користена литература

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Central Nervous System Cancers. Version 4.2024
2. U. Vitolo, J. F. Seymour, M. Martelli, G. Illerhaus, T. Illidge, E. Zucca, E. Campo and M. Ladetto. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v91-v102, 2016
3. T. CALIMERI , S. STEFFANONI , F. GAGLIARDI , A. CHIARA & A. J. M. FERRERI. HOW WE TREAT PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA. ESMO OPEN VOLUME6, ISSUE4, 100213, AUGUST 01,2021
4. V. De Wilde, et al. BHS guidelines for primary central nervous system lymphoma. (Belg J Hematol 2016;7(2):69-78)
5. Ferreri AJM, Illerhaus G, Doorduijn JK, et al; EHA and ESMO Guidelines Committees. Primary central nervous system lymphomas: EHA-ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Hemasphere. 2024 Jun 4;8(6):e89.
6. Hoang-Xuan K, Deckert M, Ferreri AJM, et al. European Association of Neuro-Oncology (EANO) guidelines for treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). Neuro Oncol. 2023 Jan 5;25(1):37-53.

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ХОЧКИН ЛИМФОМ

д-р субспец. Мартин Ивановски

нас. вон. проф. д-р Газменд Амзаи

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

**ТЕРАПИЈА И РИЗИК ФАКТОРИ:** Терапијата на класичниот Хочкинов лимфом (кХЛ) се заснова на карактеристиките на пациентот: возраст, претходни болести и коморбидитети; на карактеристиките на болеста: фаза на болеста и локализација; како и на ризичната група во која болеста е класифицирана според *Европската организација за истражување и терапија на рак – European Organisation For Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Здружението за истражување за лимфоми – Lymphoma Study Association (LYSA)* или *Германската група за Хочкинов лимфом – German Hodgkin Study Group (GHSg)* (табела 46, прилог).

Во зависност од постојните карактеристики на болеста, пациентите **во ран стадиум** на кХЛ треба да се класифицираат во две групи:

- пациенти во поволна фаза на болеста и
- пациенти во неповолна фаза на болеста.

Кај пациенти **во напреднат стадиум** на болеста, со цел да се процени прогнозата, се одредува Меѓународниот прогностички скор ( International prognostic score - IPS) (табела 47, прилог).

Во соодветни случаи, треба да се земе предвид зачувување/советување за плодноста, вклучувајќи упатување на пациентите на криопрезервација на гамети или ембриони со минимално одложување на почетокот на третманот. Препораките за третман на ран и напреднат стадиум на кХЛ се според препораките на *Европското здружение за медицинска онкологија - European Society for Medical Oncology (ESMO)* од 2018 година, на *Национална сеопфатна мрежа за рак – National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *Британското друштво за хематологија – British Society of Hematology – (BSH)* и на GHSg.

### ПРВА ЛИНИЈА НА ТЕРАПИЈА НА КХЛ:

Препораките за третман на кХЛ во ран стадиум со поволен и неповолен ризик се дадени во табела бр. 49 и бр. 50 во прилог, соодветно.

- Факторите на ризик треба да се користат за правилна стратификација на пациентите во групи на ризик (поволна или неповолна група) (IA).
- Терапевтскиот стандард за пациенти со ран поволен ХЛ е 2 циклуса на ABVD и интерим <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен (IA).
- За ран поволен стадиум на болеста и негативен интерим <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен, стандардна терапија се вкупно 2 или 3 ABVD циклуси со радиотерапија (IA).
- За ран поволен стадиум и негативен интерим <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен, радиотерапијата може да се изостави во мултидисциплинарниот пристап и третманот да се комплетира со само 4 ABVD циклуси (IA).

- За ран неповолен стадиум на болеста, терапевтскиот стандард е 2 циклуса escBEACOPP + 2 ABVD и потоа <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен, со радиотерапија во случај на позитивен повторен скен по 4 циклуси на хемотерапија (IA).
- За болест во ран неповолен стадиум, алтернативен протокол е 2 циклуса на ABVD со интерим <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен, а доколку скенот е негативен, пациентите можат дополнително да се третираат со уште 2 ABVD и радиотерапија или со вкупно 6 циклуси на хемотерапија без радиотерапија (IA).
- За ран стадиум на болеста и позитивен ран <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен по 2 циклуса на ABVD, треба да се ординираат уште 2 циклуса на escBEACOPP со радиотерапија (IA).
- Не се препорачува рутинска употреба на Г-КСФ за време на ABVD поради ризик од пулмонална токсичност предизвикана од Bleomycin.
- Одложување на третманот и намалување на дозата не се препорачуваат во случај на неутропенија при примена на ABVD хемотерапија.

### **Препораки за третман на кХЛ во напредна фаза**

Препораките се дадени во табела бр. 51 во прилог.

- Пациентите на возраст од 18-60 години со ХЛ во напредна фаза можат да се лекуваат првично со ABVD или escBEACOPP протокол со интерим <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен по вториот циклус (IA).
- Изборот на терапевтски протокол зависи од многубројни фактори, особено од индивидуалниот профил на ризик и биланс на токсичност/ефикасност (IIB).

### **За почетна терапија со ABVD**

- Ако интерим <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен е негативен (Deauville 1-3): продолжување на третманот со уште 4 циклуси на AVD (Bleomycin е изоставен) (IA) и радиотерапијата може да се изостави (IIB).
- Ако интерим <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен е позитивен без прогресија, тогаш може да се спроведе интензивирање на третманот со уште 4 циклуси eBEACOPP (IB) и радиотерапија по завршувањето (IIB). Се прави контролен <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен по 3 циклуси escBEACOPP и ако тогаш скенот е негативен, потребно е да се продолжи со уште 1 циклус esc BEACOP.

### **За почетна терапија со escBEACOPP**

- Ако интерим <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен е негативен, треба да се продолжи со третман со само уште 2 циклуса на escBEACOPP или алтернативно да се деескалира третманот со уште 4 циклуси A(B)VD без потреба од консолидациона радиотерапија (IA)
- Ако интерим <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен е позитивен треба да се продолжи со уште 4 циклуси на esc. BEACOPP (IIA). При појава на нова лезија, потребна е биопсија и доколку таа е негативна се продолжува со уште 2 escBEACOPP и се повторува <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен. Доколку скенот е негативен се продолжува со уште 2 циклуса esc BEACOPP (вкупно 6), а доколку скенот е позитивен се прави биопсија.
- Доколку се планира третман со escBEACOPP, заменувањето на прокарбазин со дакарбазин е разумна опција (IIB).
- За сите пациенти чиј интерим <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен е позитивен, <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен на крајот на третманот е индициран и доколку е повторно позитивен треба да се размисли за биопсија или повторување на <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен и/или радиотерапија во зависност од клиничката ситуација, по консултација со мултидисциплинарен тим (IB).

- Кај пациенти со прогресивна болест, за време на терапијата треба да се земе предвид во интензивирање со високодозна хемотерапија и автологна ТХМК (IA).
- Можна опција за третман е **Brentuximab Vedotin (BV)** + AVD x 6 циклуси (контраиндицирана кај пациенти со полиневропатија).

### Радиотерапија за кХЛ

- Радиотерапијата на инволвирана локација е тераписки стандард за ХЛ кој се лекува со комбиниран модалитет на третман (IA).
- Дозата за рана поволна фаза е 20 Гр (IA).
- Дозата за повеќето други индикации е 30Гр, но за делумен одговор, доза од 36–45Гр може да се смета за адекватен (IA).
- Одлуката да се изостави радиотерапијата во раните и напредните фази на ХЛ може да се направи врз основа на индивидуалниот профил на ризик и предвидената рамнотежа помеѓу ефикасноста и токсичноста (IIB).
- Кога радиотерапијата се дава како консолидација за напредната фаза по хемотерапија, обично се применува само на <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ позитивни резидуални маси (вклучувајќи го и секој континуиран <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ негативен остаток) и не со техниката радиотерапија на инволвирана регија.

### Терапија на кХЛ во бременост:

- Пациентките од женски пол треба да бидат следени и третирани од страна на мултидисциплинарен тим кој вклучува и гинеколози и неонатолози (IB).
- Стадиумот на болеста и евалуацијата на одговорот на терапијата треба да бидат потврдени со методи кои имаат минимален ефект на зрачење на фетусот: се прави РТГ на белите дробови со абдоминална заштита, МРИ на абдоменот/УЗ преглед на абдомен (IB).
- Одложувањето на хемотерапијата до породувањето не е стандардна практика и таа може да се спроведе сопретпазливост кај асимптоматска болест со низок волумен (IIB).
- ABVD може безбедно да се користи во вториот и третиот триместар (IB).
- Радиотерапијата се одложува до периодот по породувањето (IB).
- Во првиот триместар, доколку терапијата не може да се одложи, треба да се размисли за прекин на бременоста или терапија со Vinblastin (потоа да се продолжи со ABVD по првиот триместар).
- Во второто и третото тримесечје се дава ABVD во соработка со гинекологот за да избегне иницирање на породување за време на терапијата.
- Ondasetron и Metoclopramid може да се користат како антиеметици.

### Терапија на кХЛ кај стари лица:

- Кај постари пациенти треба да се процени соодветноста за употреба на комбинирани лекови како модалитет на третман, заедно со геријатриска процена на коморбидитетите со цел да се издвојат изнемоштените од неизнемоштените пациенти (IIB).
- На изнемоштените пациенти не им се даваат протоколи базирани на антрациклин, а ChlVPP се применува (IIB).
- Неизнемоштените пациенти се третираат со антрациклински протоколи како дел од комбинираните модалитети на третман со цел да се постигне целосна ремисија (IB).
- ABVD се дава со претпазливост поради Bleomycin, односно се применува AVD (IB).
- Рана поволна фаза: 2ABVD+/- 2AVD+локална радиотерапија или 4 CHOP+локална радиотерапија.

- Рана неповолна и напредна фаза: 2 ABVD+4 AVD или 6 CHOP+/-локална радиотерапија.
- Ако по крајот на третманот скенот е негативен, терапијата може да се ограничи на 3 циклуси на ABVD и за рана и за напредна фаза на болеста (IIB).
- Алтернативен протокол базиран на антрациклин е CHOP (IIB).
- Радиотерапијата е опција кога системската терапија не е безбедна.

#### **Други протоколи кои можат да се користат како прва линија:**

- CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone)
- **Brentuximab Vedotin** + Dacarbazine
- VEPEMB
- BACOPP
- PVAG

### **ТЕРАПИЈА НА НОДУЛАРЕН ХОЏКИН ЛИМФОМ со ЛИМФОЦИТНА ПРЕДОМИНАЦИЈА, преименуван во НОДУЛАРЕН Б- КЛЕТОЧЕН ЛИМФОМ со ЛИМФОЦИТНА ПРЕДОМИНАЦИЈА**

Терапевтскиот пристап е ист како и за кХЛ, освен што во стадиум IA без фактори на ризик се применува локална радиотерапија со 30Гр.

- Стадиум IA, доколку се изврши целосна ексцизија, може само да се следи.
- Стадиум IB, IIB или IA, IIA (bulky): хемотерапија (ABVD или CHOP) + Rituximab или монотерапија со Rituximab.
- Стадиум III-IV: ако пациентот е асимптоматски, може да се опсервира или да се ординира монотерапија со Rituximab +/- локална радиотерапија или само палијативна радиотерапија.

#### **Контрола по завршена терапија и следење на доцни несакани ефекти:**

- КРсе документира со „негативизација“ на <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ во период до 3 месеци по завршено лекување.
- Се препорачува во епикризата да бидат наведени типот на терапија, кумулативната доза на дадени антрациклини, детали за РоТ доколку е применета како и ризичните органи.
- Анамнеза и физикален преглед на секои 3-6 месеци во првите 2 години, на 6-12 месеци во третата година, а потоа еднаш годишно.
- Хемограм и седиментација (доколку претходно била покачена), лабораториски анализи според клиничка индикација.
- Тиреоиден статус еднаш годишно доколку е спроведена РоТ над врат.
- Во соработка со матичен лекар советување за репродуктивно здравје, кардиоваскуларни ризици, секундарни малигноми вклучување во скрининг програми за рана детекција.
- Контролни радиолошки иследувања треба да се прават единствено доколку постои значајно клиничко сомнение за рецидив. Во тие случаи се прави КТ во интервали од 3 до 6 месеци во првите 2 години доколку постои клиничкаа индикација, а по втората година при сомнение за релапс.
- Контролен <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ се прави само во случај кога на последниот скен е нотиран Deauville скор 4-5, со цел да се потврди КР на крај од лекувањето.
- Контролен <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ не треба да се прави рутински заради ризик од лажно позитивни резултати.
- Контролен <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ се прави единствено доколку при физикален преглед или контролен КТ постои сомнителен наод.

## ТЕРАПИЈА НА РЕЛАПСЕН КХЛ

Пристапот кај Р/Р КХЛ е следен:

### Нова биопсија:

- Задолжителна ако се појави релапс  $\geq 12$  месеци по завршувањето на примарниот третман.
- Исклучување на алтернативни дијагнози; се препорачува и за пациенти со сомнителен ран релапс.
- Ако примарната рефракторна болест е евидентна, хистолошка потврда на КХЛ се препорачува само ако постои сомневање за прогресија на нови локации на болеста.
- Биопсија не е задолжителна кај пациенти со јасна радиолошка прогресија на местата на примарната болест за време на третманот.

### Радиолошка евалуација

- За понатамошна споредба - мултифазен КТ на цело тело со контраст и  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ-КТ

### Терапија:

- Спасоносна ("salvage") терапија проследена со високодозна хемотерапија со автологна ТХМК моментално е стандарден пристап за лекување пациенти со Р/Р КХЛ [I, A].
- Ниту една студија не ја споредува ефективностa на различните протоколи.
- Спасоносната терапија треба да биде приспособена на пациентот земајќи ги предвид почетната терапија, ризикот од додавање кумулативна не-хематолошка токсичност и можноста за собирање на ХМК.
- Пред третманот треба да се процени срцевата и пулмоналната функција.
- Доколку е индицирано, треба да се предложи репродуктивно советување пред третманот.
- Цел на оваа терапија: да се добие одговор (туморот останува хемосензитивен), што има големо влијание врз исходот по автологна ТХМК.
- Постигнувањето на негативен скен ја дефинира хемосензитивноста и треба да биде целна спасоносната хемотерапија.
- Најчесто користен режим на спасоносна ("salvage") терапија и администрација е:
  - о 2-4 циклуса DHAP на 21 ден [II, A]
  - о 2-4 циклуса ICE на 21 ден [II, A]

**Автологна ТХМК во терапија кај Р/Р КХЛ:** Високодозна хемотерапија со автологна ТХМК се смета за стандард за неа за Р/Р КХЛ. Индикациите на *Европското здружение за трансплантација на коскена срцевина (European Bone Marrow Transplant – EBMT)* се дадени во табела бр. 53, во прилог. Иако изборот на режим на кондиционирање варира и обично се заснова на институционално искуство, едно од најчесто користените кондиционирачки протоколи е BEAM. Стандарден BEAM се состои од Carmustine  $300 \text{ mg/m}^2 \times 1$ , ден -6; Etoposide  $200 \text{ mg/m}^2$ , од -5 ден до -2; Cytarabine ( $2 \times 200 \text{ mg/m}^2$ , од -5 до -2 дена и Melphalan  $140 \text{ mg/m}^2/\text{ден} \times 1$ , ден 1. Според одредени студии, тандем ТХМК е погодна за пациенти со висок ризик (првенствено рефракторна болест или  $\geq 2$  фактора на ризик: време на релапс  $< 12$  месеци, стадиум III или IV во релапс, релапс на претходно озрачени места) и дека морталитетот неврзан со релапс е 0-5%, 5-годишното вкупно преживување е 54-84% и 5-годишното преживување без прогресија е 49-55%.

### Консолидационна терапија на Р/Р кХЛ по автологна ТХМК

- **Brentuximab Vedotin (BV)** во моментот е единствениот лек одобрен за консолидационна терапија кај ХЛ по автологна ТХМК кај пациенти со ризик за релапс или прогресија. Според резултатите од фаза III на студијата AETHERA28 како фактори на ризик дефинирани се:
  - Примарно рефрактерен ХЛ;
  - Ран релапс по почетната терапија (<12 месеци);
  - екстранодална локализација во период пред автологна ТХМК;
  - Б симптоми кај пред автологна ТХМК;
  - Неоптимален терапевтски одговор по спасувачка терапија (ПЕТ+ скен пред ТХМК);
  - $\geq 2$  применети спасоносни терапии и
  - стадиум IV.

### Релапс на кХЛ поавтологна ТХМК

Релапс по автологна ТХМК се јавува кај околу 50% од пациентите, а тоа бара нови терапевтски опции кои се наведени во табела 55 во прилог.

### Алогена трансплантација на хематопоеетски матични клетки во терапија на кХЛ

Алогената ТХМК се смета за стратегија на куративен третман за пациенти со кХЛ кои имаат релапс или прогресија на болеста по автологна ТХМК поради постоењето на имунолошки посредуван ефект на графт наспроти лимфом.

Најважниот негативен прогностички фактор поврзан со долгорочно преживување по алогена ТХМК е статусот на болеста пред трансплантација. Сепак, влијанието на КР пред алогена ТХМК не е толку прогностички значаен како пред автологна ТХМК. Како премостувачка терапија во контекст на постигнување КР пред алогена ТХМК, може да се користи BV, вообичаено четири до шест циклуси.

Примената на check-point инхибитори (**ниволумаб, пембролизумаб**) во контекст на премостувачка терапија пред алогена ТХМК е, исто така, многу ефикасна. Сепак, нивната употреба може да биде поврзана со зголемување на токсичноста поврзана со трансплантација (акутен ГВХБ, СОС, ВОБ). Генерално се препорачува check-point инхибиторот да се прекине најмалку 6 недели пред алогена ТХМК и да се користи посттрансплантациски Cyclophosphamide за ГВХБ профилакса.

### Релапс на кХЛ по алогена ТХМК

Релапс на болеста по алогена ТХМК има лоша прогноза. Терапевтските опции се променливи и хетерогени, а во некои случаи и палијативни. Истите се дадени во табела бр. 58, во прилог.

Алгоритмот на Р/Р ХЛ е даден на табела бр. 59, во прилог.

### Терапија на Р/Р ХЛ со лимфоцитна преминација

- Монотерапија со Rituximab кај локализиран релапс на болеста [III, B]
- На пациентите со дисеминирана болест и со поголем ризик им е потребна хемотерапија во комбинација со Rituximab [III, B]

### КЛУЧНИ ТОЧКИ

- $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ-КТ- водена терапија како прва линија со користење на ескалирачки или деескалирачки пристапи - ABVD и esBEACOPP.
- **BV**+ AVD кај напреден кХЛ во прва линија на терапија не е на список на лекови на ФЗОМ.

- Автологна ТХМК сè уште е стандардна терапија за Р/Р ХЛ во прв релапс.
- Резултатите од автологна ТХМК можат да се подобрат со подобра селекција на пациенти, оптимизација на спасоносните протоколи и посттрансплантациона консолидација со BV кај пациенти со висок ризик за релапс.
- Алогената ТХМК е единствениот потенцијално куративен третман поради графт-верзус-лимфом ефектот за пациенти кои рецидивирале по автологна ТХМК.
- Употребата на алогената ТХМК може да се оптимизира со користење на хаплогенотипски идентични донатори, како и со комбинирање со целни терапии (**BV, check point инхибитори**).

### Користена литература

1. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, et al. ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol. 2018;29 Suppl 4:iv 19-29.
2. National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin Lymphoma (Version 3.2024)
3. Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H et al. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: updated analyses of the German Hodgkin study group HD7, HD8, HD10, and HD11 trials. J Clin Oncol. 2017;35(18):1999-20.
4. Radford J, Illidge T, Counsell N et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;372(17):1598- 607.13652141, 2022, 5.
5. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin study group HD14 trial. J Clin Oncol 2012;30(9):907-13.
6. Johnson P, Federico M, Kirkwood A et al. Adapted treatment guided by interim PET- CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2016;374(25):2419-29.
7. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ et al. Brentuximab Vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2018;378(4):331- 44.
8. Engert A, Diehl V, Franklin, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J Clin Oncol. 2009;27(27):4548-54.
9. von Tresckow B, Moskowitz CH. Treatment of relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Semin Hematol. 2016; 53:180-5.
10. Martínez C, Bazarbachi A, and Sureda A. Classical Hodgkin's Lymphoma. In The EBMT handbook Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. Anna Sureda Selim Corbacioglu Rafaella Greco Nicolaus Kröger Enric Carreras Editors. Springer 2024 ISBN 978-3-031-44079-3 ISBN 978-3-031-44080-9 (eBook)
11. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. Bone Marrow Transplant. 2022; 57:1217-39.
12. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015; 385:1853-62.
13. Peggs KS, Anderlini P, Sureda A. Allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2008;143:468-80.
14. Bazarbachi A, Boumendil A, Finel H, et al. Brentuximab vedotin prior to allogeneic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a report from the EBMT Lymphoma Working Party. Br J Haematol. 2018;181:86-96.
15. Follows GA, Barrington SF, Bhuller KS, Culligan DJ, Cutter DJ, Gallop-Evans E, et al. Guideline for the first-line management of Classical Hodgkin Lymphoma – A British Society for Haematology guideline. Br J Haematol. 2022; 197: 558-572.

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ТРЕТМАН НА МУЛТИПЕН МИЕЛОМ

виш.науч.советник д-р Светлана Станковиќ

вонр.проф д-р Светлана Крстевска Балканов

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

Моноклоналните плазма-клеточни заболувања се засебна група малигни хематолошки заболувања карактеризирани со постоење на плазма-клеточни клонови во коскената срцевина кои продуцираат моноклонален М-протеин. Плазма клетките во коскената срцевина синтетизираат антитела кои помагаат во борбата против инфекции, градејќи го хуморалниот имунитет. Кај моноклоналните гамапатии, плазма клетките или т.н. миеломски клетки се малигно променети, нефункционални, брзо се мултиплицираат и го потиснуваат нормалното хематопоетско ткиво, синтетизирајќи интензивно моноклонален М-протеин во серум и/или во урина и развиваат миеломски асоцирани органски оштетувања: хиперкалцемија, бубрежно оштетување, анемија и коскени литички лезии т.н. КРАБ критериуми. Моноклоналните гамапатии клинички се презентираат од асимптоматски форми на заболување како што е МГ со недефинирано значење, бавно прогресивен или т.н. *smoldering* мултипен миелом (СММ), солитарен плазмацитом, симптоматски мултипен миелом (ММ), примарна амилоидоза (АЛ) и Валденштром макроглобулинемија (ВМ).

Препорачаните иследувања за дијагностицирање на ММ вклучуваат земање детална медицинска историја и физикален преглед на пациентот, со земање рутински лабораториски анализи на крв и урина, при сомнение за МГ се препорачува иследувањата да се продлабочат во прилог на аспирација на коскена срцевина и примена на радиодијагностички методи. Одлуката за иницијален тераписки пристап зависи од: прогностичкиот профил на пациентот, подобноста на пациентот за лекување со автологна ТХМК, иницијално бубрежно оштетување, постоење на други коморбидитети и индивидуална одлука на пациентот за ваков тип на лекување. Во зависност од овие критериуми, за секој пациент индивидуално се дефинираат целта при лекувањето и конкретниот терапевтски пристап.

### I. Дијагностички критериуми

#### а. Симптоматски мултипен миелом (ММ)

(1) Потребна е присутност на сите 3 дијагностички критериуми:

1. моноклонални плазма клетки во коскениот мозок > 10 % и/или со биопсија докажан плазмацитом,
2. моноклонален протеин присутен во серум и/или урина
3. органска дисфункција асоцирана со миелом ( $\geq 1$ ):  
(К/“С”) покачени вредности на калциум во крвта > 0.25 ммол/Л над горна граница на нормални вредности или > 2.75 ммол/Л  
(Р/“R”) бубрежна инсуфициенција (серумски креатинин >177 микромол/Л)  
(А) анемија (пад на хемоглобин 20г/Л под долна граница на нормални вредности или <100г/Л)  
(Б/ “B”) литички коскени лезии (на МРИ, КТ или  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ-КТ скен)

или

(2) Кој било еден или повеќе од следните знаци за плазмацитна инфилтрација:

1. инфилтрација со плазма клетки во коскениот мозок  $\geq 60\%$ ;
2. соодносот на инволвиран кон неинволвиран лесен ланец во серум да е  $\geq 100$ , односно апсолутната вредност на инволвирањето да е најмалку 100 мг/Л и
3. повеќе од една фокална лезија на МРИ, КТ на цело тело или  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ-КТ.

**b. Моноклонална гамапатија со неодредено значење**

1. ниски вредности на серумскиот моноклонален протеин ( $< 1.5$  г/дл);
2. моноклонални плазма клетки во коскен мозок  $< 10\%$ ;
3. отсуство на органска дисфункција асоцирана со миелом или без КРАБ критериуми:
  - нормален серумски калциум, хемоглобин и серумски креатинин;
  - отсуство на коскени лезии на РТГ на коски и/или други снимања ако се направени и
  - отсуство на лабораториски знаци за амилоидоза или болест на лесни ланци.

**c. “Smouldering” или индолентен миелом (СММ)**

1. моноклонален протеин во серум (ИгГ или ИгА)  $\geq 30$  г/Л или повисок, или моноклонален протеин во урина  $\geq 50$  мг за 24 часа;
2. моноклонални плазма клетки  $10\%$  или повеќе во коскениот мозок и/или во ткивна биопсија;
3. отсуство на органска дисфункција асоцирана со миеломот или без КРАБ критериуми:
  - нормален серумски калциум, хемоглобин и серумски креатинин;
  - отсуство на коскени лезии на РТГ на коски и/или други снимања ако се направени и
  - отсуство на лабораториски знаци за амилоидоза или болест на лесни ланци.

**d. Солитарен плазмацитом на коска**

1. постоење на единечна лезија на коска потврдена со биопсија (потврден плазмацитом);
2. негативен МРИ или  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ-КТ и РТГ, надвор од примарната лезија;
3. примарната лезија може да е асоцирана со низок серумски и/или уринарен моноклонален протеин;
4. коскениот мозок да не содржи моноклонални плазма клетки и
5. отсуство на органска дисфункција асоцирана со миелом.

**e. Екстрамедуларен плазмацитом**

1. екстрамедуларен тумор составен од клонални плазма клетки со аберантен фенотип кој е потврден со снимки и со биопсија;
2. нормален наод на снимања на скелетот вклучувајќи ги и долгите коски и
3. хистолошки нормален наод при аспирација и биопсија на коскена срцевина.

**f. Несекреторен миелом**

1. нема присутен моноклонален протеин во серум и/или урина;
2. клонални плазма клетки во коскениот мозок  $\geq 10\%$  или присуство на плазмацитом и
3. органска дисфункција асоцирана со миелом (вклучително и коскени лезии-КРАБ критериуми).

### **g. Плазма клеточна леукемија (ПКЛ)**

ПКЛе ретка, но агресивна форма на ММ која се карактеризира со висок процент на циркулирачки плазма клетки во периферната крв. ПКЛ може да настане de novo (примарна ПКЛ) или како секундарна леукемична трансформација на ММ (секундарна ПКЛ). За поставување дијагноза потребни се следните критериуми:

1. При елевација на леукоцитите  $>10 \times 10^9/\text{Л}$ , циркулирачки плазма клетки најмалку  $= 2 \times 10^9/\text{Л}$ , или
2. При пад на леукоцитите  $< 10 \times 10^9/\text{Л}$ , најмалку да се 20% плазма клетки.

## **II. Дијагностички методи**

Со цел брзо и точно дијагностицирање на ММ, во согласност со наведените дијагностички, лабораториски и клинички критериуми, потребно е да се спроведе широк панел на дијагностички тестови кои опфаќаат:

- a. Основна (базична) дијагностика;**
- b. Прогностички значајна дијагностика и**
- c. Дополнителна дијагностика.**

### **a. Основна базична дијагностика- Панел на основни дијагностички тестови**

1. **крв:** седиментација на еритроцити, крвна слика со периферна размаска и комплетна анализа на биохемискиот статус (вкупни протеини, албумини, калциум, ЛДХ,  $\beta_2$ -микроглобулин, ЦРП, електрофореза на протеини во серум, нефелометриско одредување на концентрацијата на Иг);
2. **урина:** БЈ протеини, 24-часовна протеинурија со електрофореза;
3. **коскена срцевина:** процент на инфилтрација со плазма клетки во аспират и/или биопсија и
4. **радиолошки испитувања:** РТГ на калварија, цел `рбетен столб, граден кош, карлица и долги коски.

### **b. Прогностички значајна дијагностика**

1. Интерфазна цитогенетика (FISH) на магнетна селекција на изолирани плазма клетки во аспират од коскена срцевина при инфилтрација  $\geq 30\%$ , за присуство на:
  - ИГХВ преуредување, ако е позитивно да се анализира  $t(4;14)$ ,  $t(14;16)$ ;
  - 17p делеција и
  - 1p делеција и амплификација на 1q21.

### **c. Дополнителна дијагностика**

1. Клонална плазмацитна инфилтрација: имунохистохемиска анализа на биопсија на коска и/или имунофенотипизација на аспират од коскена срцевина;
2. слободни лесни ланци во серум. Потребно е да се направат при: миелом на лесни ланци, амилоидоза, олигосекреторен миелом, сомнение за несекреторен миелом, следење и детекција на прогресија на МГ, солитарен плазмацитом и индолентен миелом и
3. при негативен РТГ наод на коски, при солитарен плазмацитом и индолентен миелом, да се направи:
  - КТ на `рбетен столб и карлица и
  - $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ-КТ скен при сомнение за индолентен асимптоматски миелом или екстрамедуларен миелом.

### III.Процена и следење на тераписки одговор

1. Се спроведува панел на основни дијагностички методи.
2. Се спроведува дополнителна дијагностика за проценка на степенот на терапискиот одговор и/или сомнение за прогресија на болеста.

#### а. Клинички стадиуми и прогностички фактори

Најчесто применувани критериуми за одредување на клиничкиот стадиум на болеста се *Durie-Salmon* критериумите како параметар за степенот на инфилтрација со туморска маса, прикажани во табела 60, во прилог. Многубројните мултиваријантни анализи на прогностичките фактори го формираа меѓународниот стејџинг индекс *International Staging System (ISS)* како параметар за активноста на болеста според кој се дефинираат 3 прогностички различни групи пациенти: со низок, умерен и висок степен на ризик. Овие групи се дадени во табела бр. 60, во прилог. Со примена на ISS стратифицирачки индекс се дефинираат пациентите со многу лоша прогноза и очекувано преживување 12-24 месеци, како и пациенти со многу добро преживување подолго од 5 години. Фактори на ризик кои дополнително ни укажуваат на агресивен тек на болеста се: старост над 60 години, намален број на тромбоцити ( $< 130 \times 10^9 / L$ ) и покачена вредност на ЛДХ. Преживување подолго од 5 години се очекува кај пациенти кај кои не се присутни наведените фактори на ризик и специфичните цитогенетски абнормалности со негативно прогностичко значење.

Со анализа на прогностичкото значење на конвенционалната и молекуларната цитогенетика, дефиниран е *mSMART* прогностички модел на пациенти со висок, умерен и стандарден ризик, табела бр. 61, прилог.

#### б. Проценка на тераписки одговор

Критериуми за тераписки одговор (*International Myeloma Working Group uniform response criteria for multiple myeloma- IMWG*):

##### 1. Длабока комплетна ремисија - КР плус:

- нормален квантитативен сооднос на слободни лесни ланци во серум и
- отсуство на моноклонални плазма клетки во коскена срцевина потврдено со имунохистохемија или имунофенотипизација.

##### 2. Комплетна ремисија (КР)

- отсуство на парапротеин во серум и/или 24-часовна урина;
- помалку од 5% плазма клетки во аспират или биопсија на коскена срцевина;
- нормална вредност на калциум;
- отсуство на РТГ знаци за прогресија на коскените лезии и
- отсуство на знаци на екстрамедуларна болест.

##### 3. Многу добра парцијална ремисија

- отсуство на М-протеин со електрофореза на серум или
- редукција на М-протеинот  $\geq 90\%$ , и М-протеин во 24-часовна урина под 100 мг/24ч.

##### 4. Парцијална ремисија (ПР)

- редукција на М-протеинот во серумот за  $\geq 50\%$ ;
- редукција на М-протеинот во 24-часовна урина за  $\geq 90\%$  (под 200 мг/24ч);
- редукција на соодносот на слободни лесни ланци во серум за  $\geq 50\%$  кај пациенти со миелом на лесни ланци или олигосекреторен миелом;
- $\geq 50\%$  редукција на инфилтрација на коскената срцевина кај пациенти со не-секреторен миелом;

- нормална вредност на калциум;
- Отсуство на РТГ знаци за прогресија на коскените лезии и
- редукција на екстрамедуларна болест за  $\geq 50\%$ .

## 5. Стабилна болест

- отсуство на критериуми за комплетна/парцијална ремисија или прогресивна болест.

## 6. Прогресивна болест-релапс: Присуство на $\geq 1$ од следните критериуми:

- пораст на М-протеинот во серумот за повеќе од 25% или  $\geq 5\text{ г/Л}$ ;
- пораст на М-протеинот во урината за повеќе од 25% или  $\geq 200\text{ мг/24ч}$ ;
- пораст на соодносот на слободни лесни ланци во серум за повеќе од 25% или  $>10\text{ мг/дл}$  кај пациенти со миелом на лесни ланци или олигосекреторен миелом;
- инфилтрација на коскениот мозок со плазма клетки  $\geq 10\%$ ;
- хиперкалцемија (над  $2.65\text{ ммол/Л}$ );
- појава на нови промени на скелетот и/или нови мекоткивни инфилтрати, или зголемување на нивната големина  $\geq 50\%$  попречен дијаметар и
- кај пациенти со несекреторен миелом: зголемен број и големина на коскените промени; покачено ниво на калциум; покачена плазмацитна инфилтрација на коскената срцевина и/или пораст на  $\beta 2$  микроглобулин  $\geq 50\%$  во однос на иницијалната вредност.

## 7. Клинички релапс: Присуство на $\geq 1$ од следните критериуми:

- појава на нови промени на скелет и/или нови мекоткивни инфилтрати;
- зголемување на големината на иницијалните промени на скелетот и/или мекоткивните инфилтрати  $\geq 50\%$  попречен дијаметар;
- хиперкалцемија ( $> 2.65\text{ ммол/Л}$ );
- пад на хемоглобинот за  $\geq 20\text{ г/Л}$  и
- пораст на креатининот за  $\geq 177\text{ микромол/Л}$ .

Забелешка: Нормален сооднос на слободни каппа(k), (3.3-19.4 мг/Л) и ламбда( $\lambda$ ), (5.7-26.3 мг/Л) лесни ланци во серум се движи во рамките 0.26-1.65. Пациентите со сооднос  $<0.26$  се одликуваат со моноклонален ламбда М-протеин, додека каппа М-протеинот е дефиниран со сооднос  $> 1.65$ .

## с. Дополнителни критериуми за терапевски одговор

**1. Релапсен миелом**- пациенти кои претходно биле лекувани со најмалку една терапевска линија.

**2. Релапсирачки и рефрактерен миелом**- пациенти кои имаат прогресија на болеста во тек на апликација на "salvage" протокол или во тек на првите 60 дена по последната терапевска линија.

**3. Минимален одговор** кај болни со Р/Р миелом:

- редукција на М-протеин во серум за 25-49%;
- редукција на М-протеин во 24ч урина за 50-89% при перзистирање на 24ч протеинурија над 200 мг/24ч.
- редукција на соодносот на слободни ланци во серум за 25-49% кај ММ на лесни ланци или олигосекреторен миелом и
- редукција на големината на екстрамедуларни инфилтрати за 25-49%.

#### 4. Прогресија на индолентен или асимптоматски миелом во активен ММ - Според IMWG треба да има барем еден од следните критериуми:

- појава на нови мекоткивни инфилтрати или коскени лезии;
- хиперкалцемија ( $> 2.65$  ммол/Л);
- пад на хемоглобинот за најмалку 20 г/Л и
- пораст на креатининот над 177 микромол/Л.

#### IV. Следење на активноста на болеста во тек на ремисија

По завршеното лекување, во тек на периодот на ремисија на 2-3 месечни интервали треба да се следат следните параметрите на временски интервал даден во табела бр. 62, во прилог.

#### V. Иницијална терапија за кандидати за лекување со автологна ТХМК кај ММ (<70 години и без присутни витално-загрозувачки коморбидитети)

Стандардната терапија за пациентите со ММ опфаќа иницијална индукциона терапија со комбинација на три лека (третманот може да се почне со два лека, па потоа се спроведува процена на физичката состојба на пациентот и дали да се додаде уште еден лек.)

- **Bortezomib**/ Thalidomide/ Dexamethasone (VTD)
- Cyclophosphamide/ Thalidomide/ Dexamethasone (CTD)
- **Bortezomib**/Cyclophosphamide/ Dexamethasone (VCD)

Во случај со прволинискиот третман да не се постигнал задоволителен одговор се аплицира:

- **Bortezomib**/Lenalidomide/Dexamethasone (VRD)

Доколку се постигне задоволителен одговор- КР или барем ПР, потребно е харвестирање на ХМК по 3-4 циклуси VRD протокол или 4-6 циклуси CTD, VTD и VCD протокол.

#### Други протоколи користени при одредени состојби:

- **Bortezomib**/ Doxorubicin/ Dexamethasone (PAD)
- Cyclophosphamide/ **Lenalidomide**/ Dexamethasone (RCD)
- **Bortezomib**/ **Lenalidomide**/ Dexamethasone (VRD)
- **Daratumumab** + VCD
- **Daratumumab** + VTD)
- VTD – PACE

❖ VCD се преферира кај пациенти со АБИ или кај пациентите кои не примиле **Lenalidomide** како иницијална прволиниска терапија.

❖ VTD – PACE е препорачан протокол за третман на агресивни форми на ММ.

Забелешка: **Daratumumab** не е одобрен за прволиниски третман од страна на ФЗОМ за лекување на новодијагностицирани пациенти со ММ.

#### а) Спроведување на трансплантација со автологни ХМК (единечна или тандем)

Мобилизација и харвестрација на периферни матични клетки се спроведува со Г-КСФ. Се харвестираат  $5 \times 10^6$  кг/ТТ ХМК, па и повеќе доколку пациентот е добар мобилизер. Потоа овие матични клетки се криопрезервираат. Кондиционирањето се спроведува со високодозна хемотерапија со Melphalan ( $200 \text{ мг/м}^2$ ), дозно нивелирање на

Melphalan (100-140мг/м<sup>2</sup>) се спроведува кај постари пациенти и пациенти со бубрежно оштетување, по што се враќаат ХМК. Трансплантацијата може да биде единечна или тандем трансплантација. Кај пациентите кои се кандидати за лекување со ТХМК се спроведува единечна трансплантација. Тандем трансплантација се спроведува кај пациентите кои имаат ММ со висок ризик (висок ЛДХ, цитогенетски промени за висок ризик или екстрамедуларна болест). Се спроведува и кај пациенти кои по првата трансплантација немаат постигање на КР и кај пациенти кај кои е потребно повеќе од еден вид терапија за постигање на одговор (барем ПР).

#### **а. Консолидациона терапија**

Консолидационата терапија се спроведува со 2 циклуса од индукцискиот прволиниски третман (се аплицираат 2-4 циклуси во сооднос од индицираната состојба и ризик профил на пациентот) по ТХМК. Одлуката за апликација на консолидациона терапија зависи од ординирачкиот хематолог.

#### **б. Терапија на одржување**

Терапијата на одржување се спроведува 1-2 години со имуномодулаторите и протеозомските инхибитори:

- Thalidomide 100 мг или
- **Lenalidomide** 10мг

Избор кај сите пациенти по ТХМК. Поради несаканите ефекти кои се среќаваат кај долготрајната употреба на Thalidomide (невропатија или ДВТ) при терапија на одржување прв избор е **Lenalidomide** во доза од 20 мг, но секогаш е потребна негова редукција при бубрежно оштетување, се аплицира во вакви дози не повеќе од една година. Златен стандард на терапија на одржување е **Lenalidomide** во доза до 10-15мг, континуирано до прогресија на болеста или 2 години по ТХМК. (Потребно е ограничување кое зависи од индивидуалната одлука на ординирачкиот хематолог - процена на несаканите ефекти од лекот.)

- **Bortezomib** – се аплицира како терапија на одржување во стандардна доза од 1,3 мг/м<sup>2</sup> секои 2 до 3 недели во следните 2 години кај пациенти кои иницијално примале терапија без **Lenalidomide** (VCD, VTD) или опција е еден циклус од прволинискиот протокол (VCD, VTD) на секои 2 до 3 месеци во следните 2 години.

#### **с. Терапија на одржување при одредени состојби**

За пациенти со висок ризик потребна е комбинирана терапија на одржување **Bortezomib/ Lenalidomide** +/- Dexamethasone. Долготрајната апликација на **Lenalidomide** го зголемува ризикот од појава на секундарни карциноми, затоа е потребно интензивно следење на пациентот.

### **VI. Иницијална терапија за пациенти неподобни за ТХМК (>70 години и со присутни витално-загрозувачки коморбидитети)**

Кај пациентите коишто се изнемоштени и со многубројни витални коморбидитети се спроведува дозно нивелирање на лековите и модифицирање на протоколите.

- MPT 8 до 12 циклуси
- VMP 8 до 12 циклуси
- VRD или VRd light- Lenalidomide се аплицира 14 дена - 8 до 12 циклуси
- R-dex адаптиран, најмалку 12 месеци, во случај на добро поднесување на терапијата или без појава на несакани ефекти оваа терапија може да се аплицира 24 месеци и подолго.

### Други препорачани протоколи:

- **VD** - 8 до 12 циклуси
- **VCD** - 8 до 12 циклуси
- **RCD** - 8 до 12 циклуси
- **R-dex**
- **VRd**- адаптирани дози – за изнемоштени пациенти

❖ **VCD** се користи како примарен иницијален третман кај пациенти со бубрежно оштетување или кај оние што немаат пристап до **VRD** терапија.

❖ Ниски дози Dexamethasone со **Lenalidomide** е препорачан прволиниски третман за постари пациенти, се аплицира континуирано до прогресија на заболувањето.

### а. Терапија на одржување

Терапија на одржување се спроведува една година по постигнувањето на одговор на иницијалната терапија или континуирано до појава на прогресија на заболувањето.

- Thalidomide 100мг или **Lenalidomide** 10 мг (доколку имаат подносливи несакани ефекти) до 2 години или до прогресија на заболувањето.
- **Bortezomib** во стандардна доза 1,3 мг/м<sup>2</sup> или редукција на дозите при појава на несакани ефекти секои 2 до 3 недели до 2 години.
- **Bortezomib/ Lenalidomide** – се препорачува кај високоризични агресивни форми на ММ до максимален период од 2 години.

### VII. Третман за претходно третирани пациенти соММ

Ако протоколот е употребен како иницијален индукиционен третман и релапсот на основното заболување е подолг од 6 месеци, се аплицира повторно иницијалниот протокол.

**Препорачани протоколи за рани релапси по иницијалноаплицирани протоколи или рефрактерно заболување (пациенти кои примиле најмалку 1-3 типа на терапија):**

- **VRD**
- **Dara-VD<sup>2</sup>**
- Bendamustine<sup>\*\*3</sup>/ **Bortezomib**/ Dexamethasone
- Bendamustine<sup>\*\*4</sup>/ **Lenalidomide**/ Dexamethasone
- **Bortezomib**/ Liposomal Doxorubicin\*/ Dexamethasone
- **VCD**
- **RCD**
- **Karfilzomib<sup>5</sup>/ Lenalidomide**/ Dexamethasone (KRd)
- **Ixasomib<sup>6</sup>/ Lenalidomide**/ Dexamethasone

<sup>2</sup> Комбинацијата на Daratumumab и/или протеозомски инхибитори и/или имуномодулатори и Dexamethasone се аплицираат кај рани релапси и рефрактерни пациенти (лекови од условен буџет 2024 год.)

<sup>3</sup> Bendamustine не е одобрен од страна на ФЗО за лекувањ пациенти со ММ.

<sup>4</sup> Bendamustine не е одобрен од страна на ФЗО за лекување пациенти со ММ.

<sup>5</sup> Комбинацијата на Karfilzomib со +/- протеозомски инхибитор или имуномодулатор со Dexamethasone се аплицира кај доцни релапси, кај рефрактерни пациенти, кај пациенти кај кои се исцрпени можностите за лекување со трансплантација (имале единечна или тандем трансплантација). (лекови од условен буџет 2024 год.)

<sup>6</sup> Комбинацијата на Ixasomib со имуномодулатори и Dexamethasone е една од опциите за третман. (лекови од условен буџет 2024 год.)

Протоколите коишто иницијално биле користени можат да бидат, исто така, вклучени како терапија при релапс или кај рефрактерни форми на заболување. Автологната ТХМК е една од опциите за третман кај пациенти подобни за трансплантација, а кај кои претходно не била спроведена трансплантација или имале продолжен одговор на иницијалниот третман. Кај пациентите коишто биле третирани со Lenalidomide, но покажале рефрактерност на заболувањето, третманот на ММ потребно е да продолжи со протокол без Lenalidomide.

### **VIII. Третмани за претходно третирани ММ (ран релапс по апликација на 1-3 типа терапија)**

- Bendamustine\*\*<sup>7</sup>
- VD
- VCTD
- Високодозен или фракциониран Cyclophosphamide
- RD

#### **a. Протоколи при терапија на агресивни релапсни и рефрактерни ММ**

- DCEP
- VTD-PACE/ DT-PACE

### **IX. Протокол на терапија по апликација на 3 претходни протоколи со имуномодулатори или протеозомски инхибитори или двојна рефрактерност на обата лека**

- **Daratumumab**
- При релапсен ММ се вклучуваат лекови кои не биле дел од прволинискиот третман.
- Автологната ТХСК е една од методите на избор за третман на пациенти коишто се подобни за трансплантација, а не биле третирани со неа или имале пролонгирана ремисија.
- Монотерапија со **Lenalidomide** кај пациенти со нетолеранција кон кортикостероиди.

### **X. Супортивна нега кај ММ**

- ❖ **Супортивната нега на коскено засагање кај ММ опфаќа:** бифосфонати (золендронска, памидронска или клодронска киселина). Золендронска киселина се аплицира 4 мг/м<sup>2</sup> еднаш месечно. Памидронска киселина се аплицира во доза 90 мг еднаш месечно. Клодронска киселина е орална форма на бифосфонат, се аплицира секој ден со големо количество на вода. Потребни се редовни контроли на стоматолог и евентуална санација на забалото за превенција на развивање на несакан ефект од долготрајната апликација на бифосфонатите како што е остеонекроза на вилица. Потребни се и контроли на бубрежната функција.
- ❖ Ниски дози од 10-30 Гр радијација или единечна фракциона радијација од 8Гр се употребува за палијативен третман на неконтролирана болка, патолошки фрактури или компресија на 'рбетен мозок. Ограничено поле на зрачење се употребува со цел да се намалат ефектите од ирадијација на ХМК при харвестрација или ефектот на потенцијалните идни третмани. Затоа зрачењето се препорачува по харвестрацијата на ХМК кај пациенти кои се кандидати за трансплантација.

<sup>7</sup>Bendamustine не е одобрен од страна на ФЗО за лекување пациенти со ММ.

- ❖ Ортопедските консултации се потребни кога се сомневаме за постоење на фрактура, коскена компресија на рбетниот мозок или вертебрална нестабилност на пршлените. Третманот е вертебропластика или кифопластика кај симптоматски пршленски компресивни фрактури.
- ❖ **Хиперкалцемијата** се третира со интензивна хидратација, примена на осмотски диуретици, апликација на бифосфонати, кортикостероиди и/или калцитонин\*.
- ❖ **Хипервискозен синдром** се третира со плазмафереза како дополнителна терапија кај бубрежно оштетување.
- ❖ Потребна е суплементација со витамин Д3 400 И.Е./дневно и калциум 600 мг/дневно со внимателност и следење кај пациентите со бубрежно оштетување.
- ❖ **Анемичен синдром** се третира кај овие пациенти со индикација за супортивен третман со крв и крвни деривати. Кај пациентите коишто имаат истовремено и бубрежно оштетување и анемија потребно е да се аплицираат еритропоетински стимулирачки фактори (еритропоетин  $\alpha$  – 40000 И.Е неделно,  $\beta$  30000 И.Е неделно). Анемијата може да биде нормохромна, но може и сидеропенична или мегалобластна. Се третира со железни препарати, В12 витамин и фолна киселина.
- ❖ **Бубрежно оштетување** се лекува со ефективна антимиеломска терапија со протеозомски инхибитори, адекватна хидратација, алкализација на урина и хемодијализа (конвенционална Versus High-Cut-Off). При бубрежно оштетување потребно е дозно нивелирање на имуномодулаторните лекови, додека за протеозомските инхибитори не е потребно дозно нивелирање (**Bortezomib** се дава 2 часа пред или по хемодијализа).
- ❖ **Превенција и третман на инфекции** кои често се јавуваат при употреба на високи дози кортикостероиди. Профилактична антивирусна терапија за херпес вируси со Acyclovir се препорачува кај пациенти коишто примаат протеозомски инхибитори и моАт. Профилакса на бактериски инфекции се спроведува со вакцинација за Pneumocystis Juroveci и 3-месечна антибитоска профилакса кај пациенти со потврден висок ризик, и фактори на раст кај неутропенија. Пневмококна конјугатна вакцина за превенција на пневмококна пневмонија се аплицира 1 година по третманот. За превенција на животозагрозувачки инфекции е потребна интравенска апликација на Иг. При реактивација ХБВ е потребна антивирусна терапија.
- ❖ За профилакса на **ВТЕ** е потребна употреба на профилактички антиагрегациони лекови, кај пациенти кои се третирани со имуномодулатори и кортикостероиди. Профилакса со аспирин од 80-325мг доколку постои еден ризик фактор. Нискомолекуларен хепарин или варфарин е препорачана антикоагулациона терапија за пациенти со повеќе од 2 ризик фактора.
- ❖ **Гастроинтестинални заболувања** се третираат со диета и супортивна грижа со антиеметици (Metoclopramide, 5HT-3 антагонисти) и адекватна нутриција и витаминска поддршка. Кај констипација осмотски или стимулантни лаксативи, во случаите со опоидна атонија на цревата се употребува Naltraxone или Naloxone. Кај дијареја Loperamide, кај долготрајна дијареја Somatostatin.
- ❖ **Периферна невропатија** како несакан ефект од терапијата се третира со нивелација на лековите, примена на субкутани форми на лекови или со времен прекин и апликација на габа пентин, прегабалин, дулоксетин, опиоиди или лидокаински креми. Потребно е градуирање на симптомите и соодветно лекување на овој несакан ефект од антимиеломската терапија.
- ❖ **Реакции поврзани со инфузија на лекови** доколку се појават се препорачува прекин на терапијата и супортивен третман.
- ❖ Кај **кардиоваскуларни ефекти** од терапијата е потребна контрола на крвниот притисок и соодветна употреба на кардиолошка терапија.

- ❖ **Хиперурикемијата** се третира со антихиперемии (Alopurinol).
- ❖ **Ризик од крвање** заради тромбоцитопенија - тромбоцитна маса и тромбоцитни концентрати.
- ❖ **Коагулопатиите** се третираат со супортивна терапија со SSP, криоглобулин и нискомолекуларен хепарин.
- ❖ При појава на **ДМ** е потребна апликација на орална антидијабетска терапија или инсулин со дозно нивелирање.

### Користена литература

1. Bila Jelena, Multipli mijelom, Dijagnosticki i terapijski vodici, Srpska Mijelomska Grupa (SMG), 2023.
2. Clinical Guidelines for Plasma Cell Malignancies, NHS.
3. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021;32(3); 309-322.
4. Hrvatske smjernice za liječenje MM 2021- Smjernice za liječenje bolesnika s multiplim mijelomom i srodnim bolestima plazma stanica, Krohem.
5. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al; ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28(suppl-4):iv52-iv61.
6. NCCN Guidelines Version 4.2024 Multiple Myeloma.
7. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). Leukemia 2014; 28:525-542.
8. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalised therapy in multiple myeloma according to the patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). Blood 2011; 118:4519-4529.
9. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. Blood. 2015; 126:125 (13):2068-7.
10. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update to diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2016;91:719-734.

## НЕОПЛАЗМИ ОД Т-КЛЕТОЧЕН ПРЕКУРЗОР

### ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА Т-КЛЕТОЧНА АКУТНА ЛИМФОБЛАСТНА ЛЕУКЕМИЈА (Т-АЛЛ)

ас. д-р Марија Попова Лабачевска

в.проф д-р Сања Трајкова

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

Препораките за дијагноза и лекување на Т-АЛЛ се дадени заедно со препораките за дијагноза и лекување на Б-АЛЛ во соодветното поглавје. Во овој дел ќе бидат истакнати спецификите кои се однесуваат на овој ентитет во однос на процена на ризикот и терапијата.

#### **Процена на ризик:**

Фактори кои определуваат висок ризик:

- Возраст >40/55/65
- Општ статус- ECOG скор>1
- Број на леукоцити  $\geq 100 \times 10^9 / \text{Л}$
- Имунофенотип на зрела Т АЛЛ
- Зафаќање на централен нервен систем (ЦНС)
- Недоволен одговор спрема кортикостероиди
- $\geq 5\%$  бласти на ден +8,+15
- Позитивна МРБ
- > 1 циклус до постигнување комплетна ремисија

Процена на МРБ се однесува на присуство на леукемични клетки кои се под прагот на детекција со конвенционална морфолошка процена. Најчесто користени методи се имунофенотипизацијата со праг на сензитивност од  $1 \times 10^{-4}$  (0.01%), и ПВР-анализите за клонални преуредувања во ТКР генските локуси, како и НГС базирани анализи. МРБ процена се спроведува по комплетирање на индукцијата, на крајот од консолидационата терапија, и дополнителни временски точки според протоколот кој се користи.

#### **Препораки за третман на пациенти од 15 до 39 годишна возраст со Т ALL:**

- CALGB 91119 протокол
- COG AALL0434 протокол
- DFCI ALL протокол.
- Hyper-CVAD  $\pm$  nelarabine\*\*
- GRAALL-2005 протокол
- PETHEMA ALL-96 (за возраст < 30 години)
- USC/MSKCC ALL протокол базиран на CCG-1882 regimen за пациенти  $\geq 18$  годишна возраст
- Linker 4-протокол

Препораки за третман на пациенти од <65 години со Т-АЛЛ и без коморбидитети:

- CALGB 91119 (за пациенти  $\geq 60$  години - редуцирани дози на cyclophosphamide, daunorubicin и prednisone)
- GRAALL-2005 (за <60 год.)
- GRAALL-2014:  $\pm$  **nelarabine**\*\* (за пациенти 45-59 год. редуцирани дози на: daunorubicin, prednisone, **pegaspargase**)
- Hyper-CVAD  $\pm$  **nelarabine**\*\*
- Linker 4-протокол (за < 60 год.)
- MRC UKALLXII/ECOG2993 протокол

**Терапија на одржување:** Доколку се постигне КР и МРБ негативна болест кај пациентите со интермедиерен ризик, може да се размислува затерапија на одржување во период од 2-3 години со месечна апликација на vincristine/prednisone. Неделно methotrexate + дневно 6-mercaptopurine.

**Алогена ТХМК** – Најголем дел од пациентите со Т-АЛЛ се стратифицираат како пациенти со висок ризик. Пациенти кои постигнале КР со МРБ позитивна болест продолжуваат со комплетирање на 4 циклуси Hyper-CVAD или BFM протокол за висок ризик и потоа се упатуваат на алогена ТХМК. Фактори кои условуваат да се продолжи лекувањето со алогена трансплантација во прва КР се:

- ЦНС зафаќање;
- доцно постигнување на КР со доцно исчезнување на бластните клетки во периферна размаска на временските точки за процена на 8 и 15 ден 9 (лош одговор на кортикостероиди) и
- KMT2A или TCF3:PBX1 фузионен ген.

Протоколи кои се препорачуваат кај релапс на Т-АЛЛ:

- **Nelarabine**  $\pm$  etoposide и cyclophosphamide
- Bortezomib\*\* + хемотерапија
- Daratumumab
- HiDAC: високи дози на cytarabine
- Mitoxantrone\*, etoposide и cytarabine
- **Venetoclax**\*\* + хемотерапија (на пр., decitabine\*, hyper-CVAD, **Nelarabine**<sup>8</sup>, mini-hyper-CVD)
- Протоколите кои се користат за Р/Р Б-АЛЛ, може да се земат предвид и кај Р/Р Т-АЛЛ.

Препораки за системска терапија кај возрасни пациенти  $\geq 65$  години или возрасни со коморбидитети-прволиниска терапија и терапија при релапсна/рефрактерна АЛЛ:

- Возрасните  $\geq 65$  години имаат добивка од терапија и покрај високите стапки на морталитет и морбидитет врзан за терапијата.
- Потребно е намалување на дозата на следниве лекови: пегилирана аспарагиназа (1000 И.Е./м<sup>2</sup>), антрациклин (50% од дозата) и кај некои од другите миелосупресивни лекови.
- Пациенти кои постигнале КР и се фит да се продолжи лекувањето со алогена ТХМК со кондиционирање со РИК.

<sup>8\*\*</sup> **Nelarabine** - одобрен со условен буџет во МКД само кај релапсни форми

## НЕОПЛАЗМИ СО ПОТЕКЛО ОД ЗРЕЛИ Т-ЛИМФОЦИТИ И ЗРЕЛИ НК-ЛИМФОЦИТИ

ас. д-р Марија Попова Лабачевска

ас. д-р Лазар Чадиевски

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

### ЛЕУКЕМИИ ОД ЗРЕЛИ Т-ЛИМФОЦИТИ ИЛИ ЗРЕЛИ НК-ЛИМФОЦИТИ

#### ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА Т-ПРОЛИМФОЦИТНА ЛЕУКЕМИЈА

**Т-клеточната пролимфоцитна леукемија (ТКЛЛ)** претставува ретко малигно заболување. На него опаѓаат само 2% од сите матурни лимфоидни малигни заболувања. Најчесто пациентите манифестираат Б-симптоми, лимфаденопатија, хепатомегалија, спленомегалија и зголемен број леукоцити. Инфилтрацијата на ЦНС е присутна во помалку од 10 %.

##### Дијагноза

- Цитоморфолошка анализа на периферна размаска.
- Не е потребна патохистолошка анализа на биоптичен примерок од ткиво.
- Проточна цитометрија на примерок од периферната крв и имунофенотипизација, во која ќе бидат вклучени следните клеточни маркери за анализа: TdT, CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD52, TCRαβ, TCL1.
- Цитогенетски анализи (FISH или кариотип): инверзија(14), (q11;q32); t(14;14) (q11;q32); t(X;14) (q28;q11); трисомија 8.

Во одредени случаи може да биде потребно:

- Молекуларни анализи за детекција на преуредувањето во гените за ТКР и
- Биопсија и аспират на коскена срцевина со ИХ на примерокот од коскена срцевина во која ќе бидат вклучени следните маркери: CD1a, TdT, CD2, CD3, CD5, TCL1.

Дијагностичките критериуми се дадени во табела бр. 64 во прилог.

Пред да се донесе одлуката за лекување, потребна е евалуација на пациентот според препораките во делот за дијагностички процедури кај пациенти со лимфопролиферативни заболувања.

- Серологија за ХТЛВ 1/2 или други методи за процена на статус на инфекција.
- <sup>18</sup>F-ФДГ- ПЕТ/КТ и/или КТ со контраст.
- Тест за бременост кај пациентки во репродуктивен период (особено доколку се планира ординирање на хемотерапија или со радиотерапија).

Во одредени случаи може да бидат потребни и следните анализи:

- Евалуација на коскената срцевина;
- серологија за ЦМВ, доколку се планира терапија со alemtuzumab;
- Ултразвук на абдомен и
- Разговор во однос на фертилитетот и криопрезервација на сперма.

Доколку станува збор за асимптоматски пациент, потребна е опсервација до прогресија или до појава на симптоми. Се претпоставува дека кај овие пациенти болеста е со индолентен тек и оправдан е ваквиот терапевтски пристап. Доколку станува збор за симптоматска болест, потребно е да се започне со лекување на пациентот.

**Прволиниска терапија:  
Препорачани терапии**

- Вклучување во клиничка студија
- Alemtuzumab\* како монотерапија

**Други терапевтски протоколи:**

- **ФМС**, следен со Alemtuzumab\* кај селектирани пациенти и
- Alemtuzumab\* и pentostatin\* кај селектирани пациенти.

Критериумите за процена на терапевтски одговор се дадени во табела бр. 65 во прилог.

1. КР или ПР - консолидација со алогена ТХМК
  2. Отсуство на болест, прогресивна болест или релапс - нов терапевтски пристап со:
    - о клиничка студија и
    - о друг хемотерапевтски протокол од прволиниската терапија што не е употребен.
- Потребна е редовна профилакса за синдром на туморска лиза.

**Користена литература**

1. Dearden CE, Khot A, Else M, et al. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukaemia: Comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting 1.the subcutaneous route. Blood 2011;118:5799-5802.
2. Ravandi F, Aribi A, O'Brien S, et al. Phase II study of alemtuzumab in combination with pentostatin in patients with T-cell neoplasms. J Clin Oncol 2009;27:5425-5430.
3. Hopfinger G, Busch R, Pflug N, et al. Sequential chemoimmunotherapy of fludarabine, mitoxantrone, and cyclophosphamide induction followed by alemtuzumab consolidation is effective in T-cell prolymphocytic leukemia. Cancer 2013;119:2258-2267.
4. Kalaycio ME, Kukreja M, Woolfrey AE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for prolymphocytic leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16:543-547.

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НАТ-КЛЕТОЧНА ЛЕУКЕМИЈА НА ГОЛЕМИ ГРАНУЛИРАНИ ЛИМФОЦИТИ

**Дефиниција:** ТКГЛЛ претставува индолентно Т-клеточно лимфопролиферативно заболување на матурни цитотоксични лимфоцити со фенотип на ефекторни мемориски клетки. Најголем број од случаите се одликуваат со индолентен неагресивен клинички тек и средно изразена до тешка автоимуна неутропенија, која може да се нотира како честа лабораториска абнормалност. Тромбоцитопенијата и анемијата се поретко застапени, но, сепак, во одредени случаи можат да бидат присутни, што би резултирало со бицитопенија или со панцитопенија. Претставува ретко лимфопролиферативно заболување (2–5 % од сите хронични лимфопролиферативни заболувања) кое потекнува од зрелите Т-лимфоцити и НК-лимфоцити. Потврдено е сигнификантно клиничко и патофизиолошко совпаѓање со автоимуните синдроми и заболувања, па така најголем дел од пациентите со ТКГЛЛ истовремено се дијагностицирани и со одредено ревматолошко заболување (ревматоиден артритис, системски лупус), што укажува на фактот дека овие заболувања би имале заедничко потекло од слични имуногенетски полиморфизми. Лимфоцитозата претставена од големи гранулирани лимфоцити може да биде асоцирана и со други хронични автоимуни состојби, како Кроновата болест, Сјогреновиот синдром и псоријатичниот артритис. Затоа понекогаш станува нејасно, особено кај пациентите со индолентен клинички тек на болеста, дали ова заболување претставува вистински малигно заболување или, едноставно, активен автоимун феномен и реакција кон хематопоетски антигени, што резултира со автоимуни цитопении.

**Дијагноза:** Основа за поставување на дијагнозата е присуство на ТГЛ во периферната крв ( $> 2000$ /микролитар) и во коскената срцевина во период  $> 6$  месеци. ТГЛ се одликуваат со типични морфолошки карактеристики дефинирани со поизобилна цитоплазма и проминентни азурофилни цитоплазматски гранули. Потребно е да се исклучи присуството на други заболувања, каде што присуството на ТГЛ е дел од патолошкиот процес на состојбата (вирусни инфекции, други малигни заболувања, ревматолошки заболувања). Лесната спленомегалија може да биде присутна како дел од патолошкиот процес, но доколку е присутно сигнификантно зголемување на слезината, тогаш вниманието треба да биде насочено кон други заболувања. Степенот на инфилтрација на коскената срцевина или на периферната крв не секогаш корелира со сериозноста на болеста или со степенот на изразеност на цитопенијата.

Испитувањето на клоналноста на ТКР може да укажува на присуство на олигоклонална или моноклонална клеточна популација, но тоа не корелира со степенот на агресивност на болеста. ТКГЛЛ најчесто се одликува со нормален Т-клеточен антигенски профил и постои експресија на CD2, CD3, CD8, CD57, TCR $\alpha\beta$ ; во најголем број од случаите кај клетките има експресија на цитотоксични маркери TIA1, granzyme B, granzyme M. Во ретки случаи, ТГЛ се CD4 $^{+}$   $\alpha\beta$  Т клетки или  $\gamma\delta$  Т-клетки (CD8 $^{+}$  или CD4 $^{-}$  / CD8 $^{-}$ ).

Карактеристични генетски особини потврдени кај 30 % од ТГЛ се активирачките соматски мутации во STAT3 со афекција на доменот SH2; најголем број од мутациите се хетерозиготни. Можат да бидат присутни и мутации во STAT5BSH2.

Во диференцијалната дијагноза се вклучуваат хепатоспленичен Т-лимфом, агресивните форми на НК-клеточните леукемии, ЕБВ + Т-клеточни и НК-клеточни лимфоми во детската возраст и реактивни  $\gamma\delta$  Т-клеточни пролиферации.

### **Потребни дијагностички анализи:**

- Анализа на периферна размаска. Присуство на ТГЛ, кои се одликуваат со тркалезно јадро, изобилна цитоплазма во која има присуство на изразени азурофилни гранули.
- Проточна цитометрија од периферната крв со имунофенотипизација, во која ќе бидат вклучени следните клеточни маркери за анализа: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD56, CD57, TCR  $\alpha\beta$ , TCR  $\gamma\delta$ .

Во одредени случаи, како дополнителни дијагностички методи можат да бидат потребно и:

- биопсија и аспирација на коскена срцевина. ИХ на примерокот од коскена срцевина со панел за CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD56, CD57, TCR $\beta$ , TCR $\gamma$ , TIA1, perforin, granzyme B;
- мутациски анализи за STAT3 и STAT5B;
- молекуларни анализи за преуредување на гените за ТКР или друг модалитет и
- Имунохистохемија за ЕБВ – енкодирачките региони.

Пред да се донесе одлуката за лекување, потребна е стандардна клиничка евалуација на пациентот;

- Анамнеза за автоимунно заболување (особено ревматоиден артритис или системски лупус);
- Серолошки маркери за автоимунни заболувања (РФ, АНА, седиментација...);
- Серологија за ЦМВ, доколку се планира терапија со alemtuzumab;
- Серологија за ХТЛВ1 или 2 или други методи за проценка на статусот на инфекција;
- Ултразвук на абдомен и
- КТ на врат, на торакс, на абдомен со контраст.

Околу 10% од пациентите со ТКГЛЛ ќе имаат клеточен фенотип за НК-клетки. Хроничната НК-клеточна лимфоцитоза е вклучена како ентитет во класификацијата на СЗО. Се третира слично на ТКГЛЛ. Мали, клинички несигнификантни клонови на ТГЛ можат да се детектираат и кај пациенти со инсуфициенција на коскената срцевина од друга природа. Потребно е да се исклучи реактивна ТГЛ-лимфоцитоза. Потребно е да се повтори проточна цитометрија од периферната крв и преуредување на гените за ТКР за 6 месеци кај асимптоматските пациенти или пациентите со мали клонални ТГЛ-клеточни популации ( $< 0.5 \times 10^9/\text{Л}$ ) или при присуство на поликлонална ТГЛ-лимфоцитоза. Иследувањето за клоналност на ТКР, самото по себе, не е доволно за поставување на дијагнозата, бидејќи сличен наод може да се добие и кај пациенти со немалигни болести. Резултатите треба да се интерпретираат заедно со клиничката слика и со резултатите од другите иследувања.

### **Третман:**

#### **Индикација за третман**

- АНБ  $< 0,5 \times 10^9/\text{Л}$ ;
- Хемоглобин  $< 100 \text{ г/Л}$  или потреба од трансфузија на еритроцити;
- Тромбоцити  $< 50 \times 10^9/\text{Л}$ ;
- Присутно автоимунно заболување заедно со ТГЛ, каде што има индикација за третман (потребна е терапија за основното автоимунно заболување);
- Симптоматска спленомегалија;
- Изразена Б-симптоматологија и
- Пулмонална артериска хипертензија секундарна на ТКГЛЛ.

Доколку нема индикација за третман, се препорачува опсервација.  
Доколку има индикација за третман, се започнува со прволиниска терапија.

- Клиничка студија
- Мали дози на Metotrexate +/- кортикостероиди
- Орален Cyclophosphamide +/- кортикостероиди
- Cyclosporin +/- кортикостероиди
- Во одредени случаи потребен е само третман на цитопенијата.

Потребна е процена на терапискиот одговор на 4 месеци.

- КР – доколку се постигне корекција во хемограмот: Хемоглобин  $>120$  г/л, АНБ  $> 1,5 \times 10^9$ /Л, тромбоцити  $> 150 \times 10^9$ /Л, лимфоцити  $< 4 \times 10^9$ /Л, циркулирачки ТГЛ  $< 0,5 \times 10^9$ /Л и
- ПР - корекција на хематолошките вредности: хемоглобин  $> 80$  г/л, АНБ  $> 0,5 \times 10^9$ /Л, тромбоцити  $> 50 \times 10^9$ /Л, без потреба од трансфузии.

#### **Доколку се постигне КР/ПР:**

- да се продолжи со лекувањето и
- да се продолжи со интермитентна терапија.

#### **Доколку се потврди прогресивна болест или болест рефрактерна на сите прволиниски терапии:**

- вклучување во клиничка студија;
- терапија со пурински аналози (Pentostatin\*, cladribine\*\* или fludarabine) и
- Alemtuzumab\*, доколку не е употребен како терапија претходно.

#### **Доколку нема одговор на терапијата:**

- да се продолжи со друга прволиниска терапија и
- да се започне терапија со Alemtuzumab\*.

Доколку се започне терапија со Cyclophosphamide, таа треба да се ординира до 4 месеци, доколку нема одговор од терапијата, или  $\leq 12$  месеци, доколку се потврди ПР на 4 месеци од започнување со терапијата. Причина за ваквата одлука е токсичноста на лекот врз мочниот меур, можната мутагенеза и леукемогенеза.

#### **Користена литература**

1. Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases; Bareau B, et al. Hematologica 2010;95:1534-1541.
2. Methotrexate with or without steroids may be beneficial in patients with autoimmune disease; cyclophosphamide or cyclosporine may be used as a first- or second-line option in patients with anemia, How I treat LGL leukemia Lamy T, et al. Blood 2011;117:2764-2774.
3. Limit therapy with cyclophosphamide to 4 mo if no response and consider limiting to  $\leq 12$  mo if PR observed at 4 mo due to increased risk of bladder toxicity, mutagenesis, and leukemogenesis, How I treat LGL leukemia Lamy T, et al. Blood 2011;117:2764-2774).
4. Alemtuzumab in T-cell large granular lymphocytic leukaemia: interim results from a single-arm, open-label, phase 2 study; Dumitriu B, et al. Lancet Haematol 2016;3:e22-e29.

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА АДУЛТНАТ-КЛЕТОЧНА ЛЕУКЕМИЈА/ЛИМФОМ

**Дефиниција:** Се работи за малигно заболување на периферните Т-лимфоцити, предизвикано од ХТЛВ-1. Асоцирано е со долг латентен период (често и неколку декади по експозиција на вирусот). Заболувањето е ретко во Северна Америка и во Европа ( $\leq 2\%$ ), но има висока преваленца во Азија од 25 %. Инциденцата изнесува околу 0,06/100 000.

**Дијагноза:** За дефинирање на дијагнозата на заболувањето потребни се следните постапки и анализи:

- Комплетна крвна слика со диференцијална крвна слика и цитоморфолошка анализа на периферната размаска. Клетките типични за АТЛЛ (клетки-цвеќе) се одликуваат со изразено полилобулирано јадро со хомоген, кондензиран хроматин, мало или отсутно јадро и агранулирана базофилна цитоплазма. Можни се и морфолошки варијации. За дијагноза е доволно присуството на  $\geq 5\%$  на вакви атипични клетки во периферната крв во отсуство на други критериуми.
- Лимфоцитоза (АЛБ  $> 4000$  /микролитар кај возрасните) кај акутни и кај хронични поттипови.
- Проточна цитометрија на примерок од периферна крв и имунофенотипизација со анализа во која ќе бидат вклучени следните клеточни маркери: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD25, CD30, TCR $\alpha\beta$ . Потребно е да се докаже присуство на  $\geq 5\%$  Т-лимфоцити со абнормален имунофенотип.
- Серологија за ХТЛВ 1/2 или други методи за проценка на статусот на инфекцијата.

### Дополнителни анализи се:

- Биопсија на лимфен јазол, биопсија на кожата, иследување на гастроинтестиналниот тракт.
- Биопсија на коскената срцевина и анализа на примерокот:
  - о Доколку не може да се дефинира дијагнозата со анализа на периферната крв;
  - о Со цел да се исклучи инфекција (туберкулоза, хистоплазмоза, токсоплазмоза).
- Доколку се направи биопсија, потребна е ИХХ анализа на примерокот, во која ќе бидат вклучени следните клеточни маркери: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD25, CD30.

Дијагностичките критериуми се прикажани во табела бр. 66 во прилог.

Пред да се донесе одлуката за лекување, потребна е стандардна евалуација на пациентот.

- Серологија за инфекција со Стронгилоидес;
- $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ/КТи/или КТ со контраст и
- Во одредени случаи - евалуација на ЦНС – КТ, или МРИ на глава со контраст и/или лумбална пункција кај сите пациенти со акутен поттип или поттип – лимфом, или кај пациенти со невролошки манифестации.

### Терапија:

#### Поттип Хронична форма (Smoldering):

#### Прволиниска терапија

- Клинична студија
- Опсервација

- Протоколи за третман на примарни кожни лимфони – Микозис фунгоидес/Сезари синдром
- Zidovudine\* и Interferon\* – доколку нема терапевски одговор, оваа терапија треба да се прекине. Доколку има клиничко подобрување на состојбата, терапијата треба да се продолжи до постигнување на најдобриот терапевски одговор. Доколку има сериозни несакани ефекти, треба да се прекине 2 месеца од започнувањето. Можат да се употребат и пегилирани форми на Interferon alfa-2a\*\*.

**Потребна е процена на терапевскиот одговор по 2 месеца:** (табела бр. 67, прилог)

- доколку има терапевски одговор – се продолжува со прволиниска терапија;
- доколку нема терапевски одговор, се продолжува со:
  - о вклучување во клиничка студија;
  - о системска терапија (според терапевски протоколи за АТЛЛ, табела бр. 68, прилог) и
  - о супортивна нега.

**Поттип Акутна форма:**

**Прволиниска терапија**

- Клиничка студија
- Системска терапија (според терапевски протоколи за АТЛЛ, табела бр. 68, во прилог)
- Zidovudine\* и Interferon\*\*

**Процена на терапевски одговор по 2 месеца** (табела бр. 67, прилог)

- Доколку има терапевски одговор:
  - о се продолжува со претходната терапија;
  - о да се има предвид реализацијата на алогена ТХМК
- Доколку нема терапевски одговор:
  - о да се вклучи во клиничка студија;
  - о супортивна нега;
  - о друга терапија што претходно не е употребена:
    - Второлиниска терапија за АТЛЛ (табела бр. 68, во прилог) и
    - Zidovudine\* и interferon\*\*.

Доколку се постигне терапевски одговор со второлиниската терапија, се продолжува со алогена ТХМК.

Доколку била присутна нодална форма на болеста, потребно е КТ на врат, на торакс и абдомен, со контраст или <sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ/КТ. Во групата пациенти со постигнат терапевски одговор се вбројуваат пациентите со КР и ПР.

**Друг третман:**

- Потребно е во текот на лекувањето да се спроведе профилакса за ТЛС.
- Потребна е ЦНС профилакса, особено за формите на лимфом.
- Потребна е антиинфективна профилакса за *Пневмоцистис* со sulfamethoxazole/trimethoprim.
- Потребна е терапија за *Сиронгилоидес* доколку е потврдена инфекција.

**Поттип лимфомска форма:**

**Прволиниска терапија**

- Вклучување во клиничка студија и
- Системска терапија според терапевските протоколи за АТЛЛ (табела бр. 68, во прилог).

### **Процена на терапискиот одговор по 2 месеца (табела бр. 67, прилог)**

- Доколку има тераписки одговор:
  - o се продолжува со претходната терапија и
  - o да се има предвид алогена ТХМК.
- Доколку нема тераписки одговор:
  - o да се вклучи во клиничка студија и
  - o супортивна нега.
- Друга терапија која не е употребена (второлиниска терапија, табела бр. 68, прилог).

Доколку се постигне тераписки одговор со второлиниската терапија, потребна е интенција да се продолжи со алогена ТХМК.

### **Референци**

1. Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28:4177-4183.
2. Brentuximab vedotin + CHP (cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone) Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:229-240.
3. Ratner L, Rauch D, Abel H, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy with bortezomib and raltegravir for human T-cell leukemia virus-associated adult T-cell leukemia lymphoma. *Blood Cancer J* 2016;6:e408.
4. Sharma K, Janik JE, O'Mahony D, et al. Phase II study of alemtuzumab (CAMPATH-1) in patients with HTLV-1-associated adult T-cell leukemia/ lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:35-42.
5. Ishida T, Fujiwara H, Nosaka K, et al. Multicenter phase II study of lenalidomide in relapsed or recurrent adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL-002. *J Clin Oncol* 2016;34:4086-4093.
6. Phillips AA, Fields PA, Hermine O, et al. Mogamulizumab versus investigator's choice of chemotherapy regimen in relapsed/refractory adult T-cell leukemia/lymphoma. *Haematologica* 2019;104:993-1003.

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ТРЕТМАН НА ПРИМАРНИ КУТАНИ Т-КЛЕТОЧНИ ЛИМФОМИ

### ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ МИКОЗИС ФУНГОИДЕС/ СЕЗАРИ СИНДРОМ

**Дефиниција:** МФ е најчестиот примарен кутан Т-клеточен лимфом, поврзан со ретката леукемична варијанта Сезари синдром (СС).

**Епидемиологија:** Најпревалентен кутан Т-клеточен лимфом, со инциденца од 0,3-1/100.000 лица годишно. Просечна возраст на јавување е 50–60 години.

**Дијагноза:** Хистопатолошките наоди кај МФ, дури и кај оние случаи со класични карактеристики, треба да се корелираат со клиничката слика, со цел поставување дефинитивна дијагноза. Кожните лезии честопати се неконклузивни и поради тоа кај одредени случаи неопходни се мултипли биопсии со цел поставување дијагноза; лезиите можат да се хипо- или хиперпигментирани; фоликулотропниот МФ може да се презентира со фоликулоцентрични папули или нодули, или подрачја на алопеција во кој било влакнест дел од телото. Туморските клетки обично се CD3+, CD4+, и CD8-, иако варијантите CD8+ не се ретки. Крупноклеточната трансформација на МФ се дефинира со присуство на повеќе од 25% крупни туморски клетки (можна CD30 експресија). Основно за поставување на дијагнозата е корелација на хистолошкиот наод со клиничките и со лабораториските податоци.

- Проточна цитометрија за проценка и квантификација на Т-клеточна популација (се препорачува кај секој пациент со Т2–4 кожна зафатеност или екстракутано зафаќање).
- Одредување на клоналност на ТКР во периферни лимфоцити доколку постои сомнение за зафатеност на периферната крв.
- КТ со контраст или <sup>18</sup>Ф-ФДГ – ПЕТ/КТ.
- Биопсија на суспектни кожни промени; ИХХ вклучува: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, CD25, CD56, TIA1, гранзим В, TCRβ, TCRδ; CXCL13, индуцибилен Т-клеточен стимулатор и PD-1.
- Корисно во одредени случаи:
  - о Биопсија на лимфни јазли или суспектни екстракутани места (ако биопсијата на кожата е неконклузивна). Се препорачува ексцизиска или инцизиска биопсија.
  - о Серологија за ХТЛВ-1/2.

Класификацијата и одредувањето на стадиумот на МФ и СС според TNMB системот, каде што се опфатени зафатеноста на кожата, на лимфните јазли, висцералната зафатеност и периферната крв, се прикажани во табела бр. 69. во прилог. Клиничките стадиуми на МФ и СС се прикажани во табела бр. 70 во прилог.

#### Терапија:

Тераписки пристап кај пациенти со **IA стадиум (ограничено зафаќање на кожата под 10%)**: терапија насочена кон кожните промени или комбинација со системска терапија (Bexarotene, Interferon alfa\*, или Methotrexate); комбинирана терапија со фототерапија + Interferon\* или Retinoid.

- Локална терапија насочена кон кожните промени (за лимитирано кожно зафаќање):
- Локална радиотерапија 8–12 Гр; 24–30 Гр за презентација со една лезија;
- Фототерапија;
- Зрачна терапија со ултравиолетови зраци;
- Топични кортикостероиди;
- Топичен nitrogen mustard;
- Топични ретиноиди (bexarotene, tazarotene) и
- Топичен Carmustine.
- Локална терапија насочена кон кожните промени (за генерализирано кожно зафаќање):
- Фототерапија;
- Зрачна терапија со ултравиолетови зраци;
- ПУВА;
- Топични кортикостероиди и
- Топичен nitrogen mustard.

Локалната кожна терапија може да се администрира самостојно или во комбинација со други локални терапии насочени кон кожните промени.

Тераписки пристап кај пациентите **со стадиум IB, IIB:**

- локална терапија насочена кон кожни промени ± системска терапија (Bexarotene\*, **Brentuximab vedotin\*\***, Interferon alfa\*\*, Methotrexate, Mogamulizumab\*, Romidepsin\*, Vorinostat\*);
- комбинирана терапија со фототерапија + interferon\*\* или ретиноид, зависно од степенот на зафатеност на телото. и
- Локална радиотерапија кај стадиум IIB, со локално туморско зафаќање.

Сличен тераписки пристап се користи и кај оние со стадиум III, со дополнителна тераписка опција – екстракорпорална фотофереза, самостојно или во комбинација со фототерапија или интерферон ± ретиноиди.

Пациенти **со стадиум IVA1 или IVA2 на Сезари синдромот:**

- системска терапија + локална терапија насочена кон кожата и
- комбинирана терапија, која вклучува екстракорпорална фотофереза, самостојно или со фототерапија или interferon\*\* ± ретиноиди.

Пациентите **со стадиум IV не-Сезари, или висцерална форма на болест или крупноклеточна трансформација:**

- системска терапија (**Brentuximab vedotin\*\***, Gemcitabine, липозомален doxorubicin\*, Pralatrexate\* или Romidepsin\*) ± локална радиотерапија и
- кај крупноклеточна трансформација, дополнителна опција е хемотерапијата, која се користи кај ПТКЛ.

### **Користена литература**

1. Horna P, Wang SA, Wolniak KL, et al. Flow cytometric evaluation of peripheral blood for suspected Sezary syndrome or mycosis fungoides: International guidelines for assay characteristics. *Cytometry B Clin Cytom* 2021;100:142-155.
2. Tsai EY, Taur A, Espinosa L, et al. Staging accuracy in mycosis fungoides and sezary syndrome using integrated positron emission tomography and computed tomography. *Arch Dermatol* 2006;142:577-584.
3. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) for patch/plaque mycosis fungoides. *Semin Dermatol* 1994;13:202-206.
4. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. *Dermatol Ther* 2003;16:299-302.
5. Piccinno R, Caccialanza M, Cuka E, Recalcati S. Localized conventional radiotherapy in the treatment of Mycosis Fungoides: our experience in 100 patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2014;28:1040-1044.
6. Specht L, Dabaja B, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:32-39.

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА ХЕПАТОСПЛЕНИЧЕН Т-КЛЕТОЧЕН ЛИМФОМ (ХСТКЛ)

**Дефиниција:** ХСТКЛ е ретка агресивна Т-клеточна неоплазма, која најчесто потекнува од  $\gamma/\delta$  ТКР- експримирачки лимфоцити.

**Епидемиологија:** Најчесто се јавува кај адолесценти и кај млади адулти и опфаќа околу 1–2 % од сите Т-клеточни лимфоми.

**Дијагноза:** Задолжителни за поставување дијагноза се хистолошката обработка со имунохистохемија на трепанобиопсијата со аспирација на коскената срцевина и/или кор-биопсија на црниот дроб или спленектомија.

- Неопластичните клетки се цитотоксични Т-клетки што често се одликуваат со површинска експресија на TCR $\gamma\delta$  и го имаат следниот имунофенотип: CD2+, CD3+, CD4-, CD5-, CD8-/+, CD56+/-, TIA1+, гранзим В-. Поретко, клетките можат да експримираат TCR $\alpha\beta$ , кога станува збор за варијанта на ХСТКЛ.
- Типични генетски карактеристики се изохромозом 7q, трисомија 8, активирачки мутации на JAK/STAT-клеточниот сигнален пат (на пр., STAT5b, STAT3), и хроматин модифицирачки гени (на пр., SETD2, INO80, ARID1B).
- $^{18}\text{F}$ -ФДГ- ПЕТ/КТскен и/или КТ со контраст.

Корисно во одредени случаи:

- КТ на врат со контраст;
- КТ или МРИ со контраст;
- Квантификација на ЕБВ со ПБР и
- Серологија за ХТЛВ-1/2.

### Тераписки пристап:

- СНОР не е соодветна терапија.

Препорачана терапија:

- Клиничка студија;
- ICE протокол;
- DHAP;
- DHAX;
- Hyper CVAD алтернативно со високи дози Methotrexate и Cytarabine и
- IVAC.

Други протоколи што можат да се користат во одредени ситуации:

- Alemtuzumab\* + pentostatin\*;
- СНОЕР;
- Дозно-адаптиран ЕРОСН и
- **Brentuximab vedotin\*\*** + СНР за CD30+ случаи.

Целта на терапијата е пациентот да постигне КР или добар одговор, со цел низок туморски обрт, и да продолжи со алогена ТХМК, доколку има соодветен донатор, во спротивно да се земе предвид високодозна хемотерапија со автологна ТХМК.

$^{18}\text{F}$ - ФДГ - ПЕТ/КТ не е доволен за процена на одговорот по завршената терапија. Одговорот кон терапија е потребно да се потврди со биопсија на коскена срцевина и кај селектирани случаи, и со биопсија на црниот дроб. Овој тип лимфом се смета за екстранодален и поради тоа *Lugano*-критериумите не важат за него.

**Доколку пациентот не реагира на првата линија на терапија**, треба да се употреби друга хемотерапија, која претходно не е примена. Пациентите со рефрактерна болест на над два прволиниски хемотераписки протокола се третираат со протоколи од втора линија според протоколите за ПТКЛ (табела бр. 71, прилог).

**Пациентите што ќе постигнат КР/ПР** треба да продолжат со алогена ТХМК, а оние што нема да постигнат, да продолжат со хемотерапија од втора линија која дотогаш не е примена.

**Препорачани второлиниски протоколи:**

- Belinostat\*;
- **Brentuximab vedotin\*\*** за CD30+ случаи;
- Pralatrexate\*;
- Romidepsin\*;
- Други: Alemtuzumab\*; **Bendamustine**; Bortezomib\*\*; Cyclophosphamide и/или etoposide; Duvelisib\*; Gemcitabine; Lenalidomide\*\*; радиотерапија.
- Cladribine\*\*.

**Користена литература**

1. Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
2. Foss FM, Horwitz SM, Civallo M, et al. Incidence and outcomes of rare T cell lymphomas from the T Cell Project: hepatosplenic, enteropathy associated and peripheral gamma delta T cell lymphomas. Am J Hematol 2020;95:151-155.
3. Travert M, Huang Y, de Leval L, et al. Molecular features of hepatosplenic T-cell lymphoma unravels potential novel therapeutic targets. Blood 2012;119:5795-5806.
4. Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ ПЕРИФЕРНИ Т-КЛЕТОЧНИ ЛИМФОМИ

ПТКЛ претставуваат хетерогена група лимфопролиферативни заболувања кои се развиваат поради нарушувања што настануваат кај Т-лимфоцитната популација. Сочинуваат околу 10% од сите НХЛ. Епидемиолошките одлики на одредените типови Т-лимфоми се:

- ПТКЛ, поинаку неклассифициран – 26 %;
- Ангиоимунобластичен Т-клеточен лимфом – 19 %;
- Анапластичен крупноклеточен лимфом, АЛК+ - 7%;
- Анапластичен крупноклеточен лимфом, АЛК- 6 %;
- Т-клеточен лимфом асоциран со ентеропазија < 5 % и
- во класификацијата на СЗО, нодален ПТКЛ со фенотип за Т-хелпер клетки и фоликуларен Т-клеточен лимфом се дефинираат како ентитети со потекло од Т-хелпер клетки.

### ДИЈАГНОЗА:

- Децидна патохистолошка дијагноза направена со анализа на соодветен парафински блок и пресеци направени од биоптичниот примерок. Потребно е анализата да биде направена од патолог со искуство во дијагностика на хематолошки малигнии заболувања, особено во дијагноза на ПТКЛ. Доколку биопсираниот примерок, односно патохистолошката анализа е неконклузивна, потребна е ребиопсија.
- При дијагнозата, ексцизиската или инцизиската биопсија имаат предност пред иглената биопсија на туморската маса или на лимфната жлезда. Иако иглената биопсија не е дијагностичка метода од избор, сепак, во одредени ситуации, особено кај тешки пациенти или во случаи кога е потребна брза дијагноза, може да биде адекватна метода што може да се примени во дијагностиката и во диференцирањето на ПТКЛ. Во одредени ситуации, кога нема достапен лимфен јазол или туморска маса за ексцизиска или инцизиска биопсија, комбинацијата од иглена биопсија и ТИАБ, дополнета со адекватни радиодијагностички методи, можат да бидат доволни за поставување дијагноза на ПТКЛ.
- Потребна е соодветна имунохистохемиска анализа:
- имунохистохемскиот панел треба да ги вклучува следните маркери: CD20, CD3, CD10, BCL6, Ki-67, CD5, CD30, CD2, CD4, CD8, CD7, CD56, CD21, CD23, TCR $\beta$ , TCR $\delta$ , PD1/CD279, АЛК, TP63;
- доколку се спроведува имунофенотипизација со проточна цитометрија, потребно е да се вклучат следните маркери во анализата: каппа/ламбда( $\kappa/\lambda$ ), CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20, CD30, CD4, CD8, CD7, CD2, ТКР и
- FISH.
- Во одредени ситуации од помош можат да бидат и следните дополнителни анализи:
- молекуларна анализа за преуредувањето на гените за ТКР или друга метода за клоналност;
- молекуларни анализи за детекција на DUSP22 преуредување кај АЛЛК, АЛК-. Преуредување за TP63, доколку ИХХ анализа е позитивна за TP63;
- дополнителни ИХХ анализи, со цел диференцирање на подгрупи на ПТКЛ во кои ќе бидат вклучени маркери за CD4+ помошнички Т-лимфоцити (CXCL13, ICOS, PD1) и маркери за цитотоксични CD8+ Т-лимфоцити (TIA-1, гранзим В, перфорин);
- изработка на серологија за инфекција со ХТЛВ-1/2 или други методи за потврда на статусот на пациентот за инфекцијата со овој вирус. Резултатите од овие анализи можат да имаат влијание врз терапијата и врз терапискиот одговор кај пациентите.

### Поттипови на ПТКЛ:

- ПТКЛ, поинаку неспецифициран;
- Ангиоимунобластичен Т-клеточен лимфом (АИТКЛ);
- Анапластичен крупноклеточен лимфом (АККЛ), АЛК +;
- Анапластичен крупноклеточен лимфом (АККЛ) АЛК –;
- Т-клеточен лимфом асоциран со ентеропазија (ЕАТКЛ);
- Мономорфен епителотрофен интестинален Т-клеточен лимфом (МЕИТКЛ);
- Нодален ПТКЛ со фенотип на Т-хелпер клетка и
- Фоликуларен Т-клеточен лимфом (ФТКЛ).

### ПОТРЕБНИ АНАЛИЗИ ПРЕД ЗАПОЧНУВАЊЕ СО ЛЕКУВАЊЕТО:

- Стандардни дијагностички иследувања;
- <sup>18</sup>Ф- ФДГ- ПЕТ/КТили КТ на граден кош, абдомен и мала карлица со контраст.
- Во одредени ситуации потребни се и други дијагностички методи, со цел поадекватна евалуација на пациентот:
- Евалуација на ЦНС, доколку има невролошка симптоматологија;
- Биопсија на кожа;
- ПВР за ЕБВ;
- Тестирање за целијакија кај пациентите со ЕАТКЛ и
- Анализа за инфекција со ХТЛВ -1/2.

**Терапија:** Препораките за прволиниски третман се дадени во табела бр. 71 и табела бр. 72, во прилог.

- **АККЛ, АЛК +**
  - о **Стадиум I, II**
    - ✓ Полихемотерапија, 6 циклуси, +/- локална радиотерапија, или
    - ✓ Полихемотерапија, 3-4 циклуса + локална радиотерапија.
  - о **Стадиум III, IV**
    - ✓ Полихемотерапија, 6 циклуси

### Интерим реевалуација

Да се направи реевалуација и повторно одредување на стадиумот на заболувањето по ординирани 3–4 циклуси, по можност со <sup>18</sup>Ф- ФДГ- ПЕТ/КТили КТ со контраст. Процена на тераписки одговор.

**1. КР/ПР** - да се заврши со планираното лекување, односно комплетирање на циклусите хемотерапија и радиотерапија. Потоа нова реевалуација.

#### **1.1 КР (Негативен <sup>18</sup>Ф- ФДГ- ПЕТ/КТ )**

- Опсервација на пациентот со редовни контроли (анамнеза и физикален преглед) секои 3–6 месеци во текот на 2 години, потоа според клиничка индикација
- Автологна ТХМК кај пациенти со висок IPI ризик (табела бр. 74, прилог).
- Радиодијагностички методи – не почесто од 1 на 6 месеци во првите 2 години, потоа еднаш годишно до 5 години, или според клиничка индикација

#### **1.2 ПР (позитивен <sup>18</sup>Ф- ФДГ- ПЕТ/КТ )** – протоколи за третман на Р/Р болест.

**2. Без одговор/ Прогресивна болест** – протоколи за третман на Р/Р форми на болест.

- **Во однос на лекувањето на другите хистолошки ентитети:**

1. Стадиум I-IV

- Да се вклучи пациентот во клиничка студија.
- Полихемотерапија, 6 циклуси, +/- локална радиотерапија.

## Интерим реевалуација

- Да се направи реевалуација и повторно одредување на стадиумот на заболувањето по 3–4 циклуси, по можност со <sup>18</sup>F- ФДГ- ПЕТ/КТ или КТ со контраст. Процена на тераписки одговор:

**1. КР/ПР** – да се заврши со планираното лекување, односно до комплетирање на циклусите со хемотерапија и радиотерапија. По завршување, нова реевалуација:

### 1.1 КР (Негативен <sup>18</sup>F- ФДГ- ПЕТ/КТ )

- ✓ Опсервација на пациентот со редовни контроли (анамнеза и физикален преглед) секои 3–6 месеци во текот на 2 години, потоа според клиничка индикација
- ✓ Високодозна хемотерапија и аутологна ТХМК кај пациенти со висок IPI-ризик.
- ✓ Радиодијагностички методи – не почесто од 1 на 6 месеци во првите 2 години, потоа еднаш годишно до 5 години, или според клиничка индикација.

**1.2 ПР (позитивен <sup>18</sup>F- ФДГ- ПЕТ/КТ )** – протоколи за третман на Р/Р болест.

**2. Без одговор/ Прогресивна болест** - протоколи за третман на Р/Р болест.

**ТРЕТМАН НА Р/Р Болест** (табела бр. 73, Прилог).

**А) Доколку планот е да се продолжи кон аутологна ТХМК,** потребно е

- ✓ да се вклучи пациентот во клиничка студија и
- ✓ да се ординира второлиниска терапија,

Натамошниот тераписки пристап зависи од постигнатиот тераписки одговор дефиниран со <sup>18</sup>F- ФДГ- ПЕТ/КТ или КТ:

#### 1. КР или ПР:

- о клиничка студија;
- о алогена ТХМК;
- о аутологна ТХМК и
- о Опсервација.

#### 2. Без одговор на терапија/ Прогресивна болест

- о алтернативни тераписки пристапи и
- о клиничка студија.

**Б) Доколку нема намера да се продолжи кон ТХМК,** потребно е:

- о да се вклучи пациентот во клиничка студија;
- о да се ординира второлиниска терапија;
- о да се спроведе палијативна радиотерапија и
- о да се спроведе палијативна грижа.

Натамошниот тераписки пристап зависи од постигнатиот тераписки одговор дефиниран со <sup>18</sup>F- ФДГ- ПЕТ/КТ или КТ.

**1. КР/ПР** или одреден клинички бенефит – се продолжува со лекувањето или опсервација.

**2. Без одговор/ прогресивна болест** - алтернативни тераписки пристапи или клиничка студија.

### **Следење на пациентите со Р/Р болест**

- Контролен преглед (анаменза, физикален преглед) секои 3-6 месеци во текот на 2 години, потоа според клиничка индикација.
- Радиодијагностички методи (<sup>18</sup>Ф- ФДГ- ПЕТ/КТ, КТ) се реализираат не почесто од 6 месеци во текот на 2 години, потоа еднаш годишно до 5 години или според клиничка индикација.

Доколку болеста кај пациентите е дефинирана како рефрактерна, без терапевски одговор, или прогресивна, или е дијагностициран втор релапс на болеста, тогаш остануваат достапни следните терапевски пристапи:

- вклучување во клиничка студија;
- друга второлиниска терапија;
- палијативна радиотерапија и
- палијативна нега.

### **Користена литература**

1. Horwitz SM, Ansell S, et al. T-Cell Lymphomas, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022 Mar;20(3):285-308.
2. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019;393:229-240.
3. Cederleuf H, Bjerregard Pedersen M, Jerkeman M, et al. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study. Br J Haematol 2017;178:739-746.
4. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. Blood 2017;130:2709-2717.

## ВОДИЧ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА АНАПЛАСТИЧЕН ЛИМФОМ НА ГОЛЕМИ КЛЕТКИ АСОЦИРАН СО ИМПЛАНТИ НА ГРАДИ

### Дефиниција:

- Ретка форма на АЛКЛ, која најчесто се развива на нерамната површина на градниот имплант или, генерално гледано, кај пациенти што имаат анамнеза за некаков имплант со нерамна површина.
- Инциденцата изнесува 1/1000 или 1/50000, зависно од разликите во процената на ризикот, кој, пак, од своја страна, главно е во релација со разликите во текстурата на имплантите и техниката на производителот.
- Клинички најчесто се манифестираат со појава на ефузија околу имплантот и со појава на асиметрија на градата, најчесто по 1 година од имплантацијата (во просек по 7–9 години). Многу поретко, може да се манифестира со појава на туморска маса, регионална лимфаденопатија, црвенило на околната кожа и/или контрактура на капсулата.
- Кај најголем дел од пациентите се одликува со индолентен клинички тек, бавна прогресија на болеста и одлична прогноза.

### Дијагноза:

- Туморските клетки се CD30+, АЛК-, имаат големи димензии и анапластична морфологија при цитоморфологија и се одликуваат со Т-клеточна моноклоналност.
- Патохистолошката анализа треба да се доведе во корелација со клиничката презентација кај пациентот и позитивната анамнеза за градни импланти, со цел да се постави дефинитивна дијагноза.
- За да се постави дијагноза со цитолошка анализа на примерок од ефузијата, потребен е доволен волумен на примерокот (минимум 50 мл). Доколку се прават претходни евакуациски аспирации на течноста, тоа може да резултира со намалување или дилуција на туморската маса, со што се отежнува дијагнозата. Токму затоа се препорачува патолошка анализа на примерок од првата аспирација.
- Можно е да бидат индицирани мултипни биопсии на капсулите на лузните со цел рана детекција на инвазивна форма на болеста и формирање туморска маса, што, од своја страна, може да има импликации за прогнозата кај пациентот.
- Понекогаш е потребна консултација со трет центар, со цел да се потврди патохистолошката дијагноза.

### Општи принципи во третманот:

- Често има потреба од мултидисциплинарен пристап од тим составен од хематолог, пластичен хирург, хематопатолог, хирург со искуство во онколошки пациенти, особено кај пациентите со напредната форма на болеста.
- Имајќи ја предвид ретката појава на болеста, се препорачува нејзино редовно пријавување во националните регистри за рак.
- Терапискиот пристап треба да биде индивидуализиран, но, сепак, генерални цели на терапијата се:
  - о комплетна хируршка ресекција на имплантот, капсулата и асоцираната туморска маса во ран стадиум;
  - о можно е да има потреба од итна или одложена реконструкција на градата со автологно ткиво или импланти со рамни површини и
  - о локалниот релапс на болеста може повторно да се третира со реексцизија и да се избегне лекување со системски терапии.

**Клиничка презентација:** При физикален преглед може да се нотира присуство

на ефузија, зголемување на градата, асиметрија, туморска маса, улцерација.

**Иницијален пристап кон пациентот:**

- ЕХО-преглед на дојката и ипсилатералната аксила и
- Во одредени случаи МРИ на градата или <sup>18</sup>Ф- ФДГ- ПЕТ/КТ.
  1. При присуство на ефузија – потребна е ТИАБ – евакуација на течност локализирана околу имплантот.
  2. Доколку има присутна туморска маса – потребна е биопсија.
  3. Доколку ЕХО-прегледот е неконклузивен, потребно е да се направи МРИ на градата и да се направи евалуација на течноста или на туморската маса детектирана при прегледот.

**Патохистолошка анализа:** Потребна е цитолошка анализа и изработка на парафински блокови.

- Имунохистохемија и/или проточна цитометрија во кои би била вклучена анализа за: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD30, CD45, АЛК.
  - Доколку патохистолошкиот наод е неконклузивен, потребно е да се побара второ мислење од друга институција.
  - Доколку е негативен за лимфом, потребна е консултација со пластичен хирург.
  - Доколку патохистолошката анализа потврдува АЛЛК асоциран со имплант, потребно е да се продолжи со лекување на пациентот.

**Третман:**

- Се препорачува дискусија за терапевските опции и пристапи во мултидисциплинарен тим.

**Тераписки модалитети:**

- Тотална капсулектомија и ексцизија на туморската маса со биопсија на суспектни лимфни јазли;
- Експлантација на протезата;
- Отстранување на контралатералниот имплант (кај 4,6% од случаите лимфомот е потврден и на контралатералната града) и
- Кај пациентите со преоперативна туморска маса, потребна е консултација со хирург со искуство во онколошки случаи.

**Комплетна ексцизија без резидуално заболување**

- Контролен преглед секои 3–6 месеци во текот на 2 години, а потоа според клиничката индикација.
- Радиодијагностички методи (вклучително и <sup>18</sup>Ф- ФДГ- ПЕТ/КТ ) не почесто од 6 месеци во текот на 2 години, потоа годишно во наредни 5 години или според клиничката индикација.

**Некомплетна ексцизија или парцијална капсулектомија со резидуална болест +/- инволвираност на регионални лимфни јазли**

- Потребна е консултација со мултидисциплинарен тим за адјувантна терапија.
- Радиотерапија за локална резидуална болест +/- системска терапија, доколку има потврдена инволвираност на регионални лимфни јазли или нема можност за спроведување PoT.

**Напредната болест (стадиум II-IV)**

- Потребна е системска терапија.
- Доколку се постигне КР, понатамошниот тераписки пристап е ист како за АЛЛК, АЛК –

TNM-класификацијата, прикажана во табела бр. 75, во прилог, не се однесува на билатералната форма на BIA-ALCL. Потребна е комплетна ексцизија на билатералните туморски маси/капсули, доколку се потврди дека станува збор за два независни случаја на BIA-ALCL. Одредувањето на стадиумот на болеста треба да се направи независно на двете страни. Во најголем број од случаите е потребно да се направи и тест за моноклоналност, со цел јасно да се дефинира дали станува збор за два различни лимфома или за метастатска депозиција на примарниот тумор.

### **Користена литература**

1. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30:2190-2196.
2. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2017;130:2709-2717.
3. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:229-240.

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ТРЕТМАН НА ЕКСТРАНОДАЛЕН NATURAL KILLER/КЛЕТКИ ПРИРОДНИ УБИЈЦИ /Т-КЛЕТОЧЕН ЛИМФОМ

**Дефиниција и епидемиологија:** Екстранодалниот НХ/Т-клеточен лимфом е агресивен Т-клеточен лимфом со потекло од НК-клетки или Т-лимфоцити. Најчесто се јавува на возраст од 50 до 60 години, почесто во Азија и во Јужна Америка. Асоциран е со инфекција со ЕБВ, опфаќајќи <2% од сите Т-НХЛ.

### Дијагноза:

- **Биопсија на Ту маса (се преферира ексцизиона или инцизиона наспроти иглена биопсија) со патохистолошка анализа и ИХХ** (CD2, cCD3ε, CD56, CD5, CD56, TIA1) и имунофенотипизација (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD56, TCRαβ, TCRγδ);
- Биопсија на коскена срцевина со аспирација;
- <sup>18</sup>ФДГ-ПЕТ/КТ и/или МРИ/ КТ со контраст;
- Одредување на степен на ризик според *Прогностичкиот индекс на НК-лимфом* – (*Prognostic Index of Natural Killer Lymphoma (PINK)*), прикажан во табела бр. 76, во прилог и
- Квантификација на ЕБВ со ПБР.

### Клинички поттипови:

1. -Екстранодален НК/Т-клеточен лимфом (ЕНКЛ) -назален тип;
2. -Екстраназален ЕНКЛ и
3. -Агресивна НК-клеточна леукемија – АНКЛ.

### Терапија:

Протоколи кои се препорачуваат за прва линија терапија:

- Модифициран SMILE протокол x 4–6 циклуси за напреднат стадиум; За стадиум I, II, модифициран SMILE x 2–4 циклуси и потоа радиотерапија;
- **P-GEMOX (Pegaspargase, + GEMOX);**
- **DDGP и**
- Во одредени случаи: **Pegaspargase**, Methotrexate и Dexamethasone.

Протоколи што вклучуваат хемотерапија и радиотерапија:

- PoT и 3 циклуси DeVIC ;
- PoT и 3 циклуси VIPD;
- P-GEMOX x 2 циклуси, следено со PoT и потоа P-GEMOX x 2–4 циклуси и
- за пациенти кои според општиот статус и коморбидитетите не се погодни за агресивна хемотерапија, се препорачува PoT.

Протоколи за лекување на P/P болест:

- Клиничка студија
- Pembrolizumab\*\*
- Nivolumab\*\*
- **Brentuximab vedotin\*\*** за CD30+ болест
- Pralatrexate\*
- Asparaginase базиран протокол
- DHAP
- DHAX

- ESHAP
- GDP
- GemOx
- ICE
- Во одредени случаи: PoT, Belinostat\*, Romidepsin\*
- Пациентите со стадиум I,II на назален тип ЕНКЛ со КР на прволиниска терапија се следат без терапија.
- Кај пациентите со стадиум I, II на назален тип ЕНКЛ, со ПР или без одговор на прволиниската терапија, потребна е ребиопсија и според општиот статус и коморбидитетите, протокол на лекување за Р/Р ЕНКЛ или супортивна терапија.
- Кај пациентите со стадиум III, IV на назален или екстраназален тип ЕНКЛ стадиум I-IV, со постигнат КР на прволиниската терапија, предвид да се земат ХМК (автологни или алогени, индивидуално).
- Кај пациентите со стадиум III, IV назален или екстраназален тип ЕНКЛ, со ПР на прволиниската терапија, потребна е ребиопсија. Доколку е негативна, да се продолжи со ТХМК, а доколку е позитивна, да се вклучат во клиничко испитување или протокол на лекување на Р/Р ЕНКЛ или супортивна терапија.

### Користена литература

1. Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
2. Horwitz SM, et Al. T-Cell Lymphomas, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022 Mar;20(3):285-308.
3. Au W-y, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood 2009;113:3931-3937.
4. Kim SJ, Jung HA, Chuang SS, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma involving the gastrointestinal tract: analysis of clinical features and outcomes from the Asia Lymphoma Study Group. J HematolOncol 2013;6:86.
5. Liu ZL, Bi XW, Zhang XW, et al. Characteristics, Prognostic Factors, and Survival of Patients with NK/T-Cell Lymphoma of Non-upper Aerodigestive Tract: A 17-Year Single-Center Experience. Cancer Res Treat 2019;51:1557-1567.

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ТРЕТМАН НА МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНИ НЕОПЛАЗМИ

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕУКЕМИЈА (СМЛ)

н.в.проф. д-р Марица Павковиќ

ас. д-р Симона Стојановска

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

**Вовед:** Хронична миелоидна леукемија (ХМЛ) претставува 15% од леукемиите кај возрасни. Средна возраст на појава е 67 години, но може да се сретне во која било возрасна група. ХМЛ се дефинира со присуство на *Филагелфија* хромозом кај пациент со МПН. Фх е резултат на реципрочна транслокација помеѓу 9-тиот и 22-от хромозом која резултира со појава на BCR-ABL онкогенот. Речиси секогаш фузијата настанува на ABL1 егзонот 2 со BCR егзоните 13 и 14, што резултира со e13a2 и e14a2 транскрипти кои го кодираат протеинот p210 кој има дисрегулирана тирозин киназна активност, што е причина за појава на болеста. Постојат и таканаречни невообичанени BCR-ABL1 транскрипти кои ги продуцираат протеините p190 (кој е често присутен кај BCR-ABL позитивни АЛЛ) или p230.

Еволуцијата на ХМЛ се одвива во 3 фази (хронична фаза, фаза на акцелерација и бластна фаза). Најчесто дијагнозата се поставува во хронична фаза. Прогресијата од хронична фаза кон другите две фази на болеста во просек се случува во период од 3-5 години доколку не се третираат пациентите во хронична фаза на болеста.

### Дијагностика:

- Комплетна крвна слика, периферна размаснка, биохемиски анализи;
- Анамнеза и физикален преглед, евалуација на спленомегалија;
- Биопсија на коска со аспирација - морфолошка и цитогенетска анализа од коскена срцевина со евалуација на присуството на t(9;22)(q34;q11) со класична цитогенетика или FISH;
- Квалитативен РТ-ПВР за детекција на BCR-ABL1 мРНК транскриптот (во периферна крв) и
- Вирусолошки маркери.

### Дефиниција за напредната фаза на ХМЛ:

*(Модифицирани критериум на MD Anderson Центарот – Modified MD Anderson Cancer Center (MDACC); Меѓународни критериуми на Групијацијата за Трансплантација на коскена срцевина – International Blood and Marrow Transplant – (IBMTR) критериуми)*

Фаза на акцелерација:

- Процент на миелобласти во периферна крв  $\geq 15\%$  и  $< 30\%$ ;
- Процент на миелобласти и промиелоцити во периферна крв  $\geq 30\%$ ;
- Процент на базофили во периферна крв  $\geq 20\%$ ;
- Број на тромбоцити  $\leq 100 \times 10^9 / \text{Л}$ , (да не се резултат од аплицирана терапија и
- Дополнителни клонални цитогенетски абнормалности во *Филагелфија*+ клетки.

*Бласѿа фаза (Бласѿна криза):*

- $\geq 30\%$  бласти во периферна крв, коскена срцевина или во двете;
- Екстрамедуларни инфилтрати на леукемични клетки и
- Секое присуство на лимфобласти се смета за бластна фаза.

**Ризик стратификација на пациентите во хронична фаза:** Се користи скоринг системот на *Sokal* и *Hasford (Euro)* според кој пациентите се стратифицирани во 3 ризик групи: пациенти со низок, среден и висок ризик. *Sokal* скоринг системот се базира на возраста на пациентот, димензиите на слезенката, број на тромбоцити, процент на бласти во периферна крв.

- $Sokal\ score = \exp([0.0116 \times (\text{возраст во години} - 43.4)]) + [0.0345 \times (\text{димензии на слезенка во cm} - 7.51)] + [0.188 \times ((\text{тромбоцити } 109/\text{Л} / 700)^2 - 0.563)] + [0.0887 \times (\text{процент на бласти} - 2.10)]$

*Низок ризик <0.8; среден ризик 0.8-1.2; висок ризик >1.2.*

### **Третман:**

- *Хронична фаза на болесѿа*

При избор на терапијата се земаат предвид ризик стратификацијата и фактори како што се возраста, коморбидитетите, токсичниот профил на самиот ТКИ, интерпретацијата на ТКИ со други лекови.

#### **1. Пациенти со низок ризик скор**

- Терапија од избор е:
  - o Прва генерација на ТКИ: Imatinib 400mg еднаш дневно.
  - o Втора генерација на ТКИ: Bosutinib\* 400mg 1x1  
Dasatinib\*\* 100mg 1x1;  
Nilotinib\*\* 300mg 2x1.

#### **2. Пациенти со среден или висок ризик скор**

- Втора генерација на ТКИ: Bosutinib\* 400mg 1x1  
Dasatinib\*\* 100mg 1x1;  
Nilotinib\*\* 300mg 2x1
- Кај возрасни пациенти со кардиоваскуларни болести – Imatinib 400 mg 1x1

- *Најпреднаѿа фаза на болесѿа*

Потребно е да се земе предвид дали се работи за прогресија на болеста во напредната фаза додека е веќе на терапија со ТКИ (полоша прогноза), како и да се направи евалуација на пациентот за алогена ТХМК, да се земат предвид претходно приманите ТКИ и дали има зафаќање на ЦНС.

- *Пациенти во Фаза на акцелерација*

- Втора генерација на ТКИ: Bosutinib\* 400mg 1x1  
Dasatinib 100mg 1x1;  
Nilotinib 300mg 2x1 или
- Трета генерација на ТКИ: **Ponatinib** (терапија на избор кај пациент со мутација T315I во која било фаза на болест).
- Imatinib да се земе предвид доколку има контраиндикација за апликација на втора или трета генерација на ТКИ.

Терапија на избор кај пациент со мутација T315I во која било фаза на болест или пациенти во хронична фаза резистентни на најмалку две линии на терапија се **Ponatinib** или **Asciminib**\*.

Доколку нема одговор на терапија или настапи прогресија, индицирана е алогена ТХМК.

- Пациенти во Бласџа фаза (Бласџа криза)
- Лимфоидно потекло
  - Индукциски хемотераписки протокол за АЛЛ + ТКИ
  - ТКИ + Кортикостероиди (доколку не се кандидати за високо-агресивен третман)
- Миелоидно потекло
  - Индукциски хемотераписки протокол за АМЛ + ТКИ
  - Само ТКИ (доколку не се кандидати за високо-агресивен третман)

Кај пациенти кај кои ќе се постигне ремисија на болеста да се продолжи со алогена ТХМК или за пациенти кои не се кандидати за таа да се продолжи со консолидациони хемотерапии и ТКИ одржување.

### **Молекуларен мониторинг кај пациенти со ХМЛ**

- Молекуларниот мониторинг кај пациенти со ХМЛ се прави со квантификациона РТ-ПВР за да се евалуира длабочината на молекуларниот и клинички одговор на ТКИ или за евалуација на ран релапс по алогена ТХМК. Се прави на примероци од периферна крв.
- Критериумите за молекуларен одговор кај ХМЛ се дадени во табела бр. 77, во прилог.
- **Насоки за молекуларен мониторинг и третман зависно од одговорот:**

1. ТКИ сензитивна болест - редовно да се следи молекуларниот одговор, да се продолжи со истиот ТКИ.
2. ТКИ сензитивна болест - доколку целта на третманот е подолго преживување, тогаш  $<1\%$  ниво на транскрипт е оптимално, ако целта е да се прекине терапијата, тогаш  $\leq 0,1\%$  е оптимално.
3. Можна ТКИ резистенција - Да се направат дополнителни мутациони анализи за детекција на мутации кои предизвикуваат резистенција на ТКИ и да се променат ТКИ; или да се продолжи со истиот ТКИ и да се направи евалуација за алогена ТХМК.
4. ТКИ резистентна болест - Да се направат дополнителни мутациони анализи за детекција на мутации кои предизвикуваат резистенција на ТКИ, цитогенетски анализи од коскена срцевина за детекција на дополнителни цитогенетски абнормалности, промена на друг ТКИ и евалуација за алогена ТХМК.

### **Тестирање за дополнителни мутации за резистенција на ТКИ:**

- Доколку не се постигне ниво на BCR-ABL1 во одреден временски период:
  - 3 месеци по започната терапија, ниво на BCR-ABL1  $\leq 10\%$ ;
  - 6 месеци по започната терапија, ниво на BCR-ABL1  $\leq 1\%$ ;
  - 12 месеци по започната терапија, ниво на BCR-ABL1  $\leq 0.1\%$  и
  - По период од една година во кое било време ако BCR-ABL1  $> 0.1\%$ .
- Кој било знак за загуба на хематолошки одговор и
- Прогресија на болеста во фаза на акцелерација или бластна фаза.

**Критериуми за прекин на терапијата со ТКИ** (STOP Treatment или ремисија на болеста без третман):

Кај одреден процент на болни може безбедно да се обидеме да ја прекинеме терапијата со ТКИ со редовно следење на молекуларниот одговор по прекин на терапијата. Во случај на пораст на нивото на BCR-ABL транскриптот и губењето на молекуларниот одговор по прекин на терапијата, пациентите треба повторно веднаш да почнат со терапија со ТКИ и безбедно постигнуваат мајорен молекуларен одговор во рок од 6 месеци по повторното започнување на третманот.

Услови и препораки за безбедно прекинување на терапијата се:

- Болните да се постари од 18 години;
- ХМЛ во хронична фаза;
- Да нема претходна фаза на акцелерација или акутизација на болеста;
- Да се поминати најмалку 3 години од почеток на третманот;
- Пациентите да се најмалку 2 години во длабока и стабилна молекуларна ремисија (BCR-ABL <0.01% IS);
- Молекуларен мониторинг секој месец во првите 12 месеци, потоа на секои 2 месеца во тек на втората година и на секои 3 месеци по втората година;
- Услови за итно повторно започнување на терапијата со ТКИ во рок од 4 недели по губење на мајорниот молекуларен одговор и
- Можност и пристап до сигурен лабораториски мониторинг со РТ-ПВР со квантификација.

### Користена литература

1. Cross, N.C.P., Ernst, T., Branford, S. *et al.* European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **37**, 2150–2167 (2023)
2. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024 NCCN Neil P. Shah, Ravi Bhatia, Jessica K. Altman, Maria Amaya, Kebede H. Begna, Ellin Berman. *et al.*
3. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, Richter J, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv41-iv51.
4. Smith G, Apperley J, Milojkovic D, Cross NCP, Foroni L, Byrne J, Goringe A, Rao A, Khorashad J, de Lavallade H, Mead AJ, Osborne W, Plummer C, Jones G, Copland M; British Society for Haematology. A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2020 Oct;191(2):171-193.
5. Walia A, Prasad V. Current CML guidelines overemphasize second generation TKIs: revisiting the paradigm. *Blood Cancer J.* 2023 Mar 15;13(1):36.

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ТРЕТМАН НА ВИСТИНСКА ПОЛИЦИТЕМИЈА

ас. д-р Марија Попова – Лабачевска

ас. д-р Симона Стојановска-Јакимовска

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

**Дефиниција:** Полицитемија/еритроцитоза се дефинира како конзистентно зголемено ниво на хемоглобин, односно  $> 165$  г/л (хематокрит  $>49\%$ ) кај мажи и хемоглобин  $>160$  г/дл (хематокрит  $>48\%$ ) кај жени. Иницијално може исторемено да биде присутна и леукоцитоза и/или тромбоцитоза. Вистинска полицитемија (ВП) спаѓа во групата на BCR-ABL негативни МПН која се карактеризира со акумулација на примарно зрели еритроцити, понекогаш и на гранулоцити и тромбоцити во периферната крв во отсуство на препознатлива физиолошка стимулација.

**Епидемиологија:** Таа е најчеста МПН, со инциденца 2,5/100.000 лица, ги опфаќа сите возрасни групи, а честотата на јавување се зголемува со возраста до стапка 10/100.000, со просечна возраст на јавување 60 години, иако може да се сретне и кај помлади лица, со 10% на пациенти под 40 годишна возраст, мажите и жените се еднакво застапени. Фамилијарната трансмисија е ретка, а жените предоминираат помеѓу спорадичните случаи.

**Клиничка слика:** ВП најчесто се открива случајно при рутинска крвна слика со наод на високи вредности на хемоглобин или хематокрит и често пациентите се асимптоматски. Симптомите најчесто се неспецифични и можат да вклучуваат невролошки симптоми (поради хипервискозност на крвта) како што се главоболка, вртоглавица, визуелни нарушувања. Може да има појава на болка во градите, палпитации, абдоминален дискомфорт (асоциран со спленомегалија присутна на дијагноза кај 36% од пациентите), тромбофлебитис, минорни мукозни или кутани крвавења. Исклучок претставува интензивниот пруритус, кој е чест во околу 48% од пациентите, кој се јавува најчесто при допир со топла вода, и претставува специфичен симптом по кој ВП може да се одвои од другите секундарни еритроцитози. Во околу 25% можат да се следат настани на тромбоза која може да се јави на кој било крвен сад, но најчеста е во церебралните, срцевите или мезентеријалните крвни садови (артериска во 15% или венска во 8%). Мајорно крвавење како резултат на ВП може да се сретне кај околу 4% од пациентите. Кај помладите жени со ВП особено често се јавува интраабдоминална венска тромбоза која може да има фатален исход, доколку настане нагла и комплетна опструкција на хепаталните вени (*Budd Chiari* синдром). Впрочем, кај секој пациент кој развива хепатална венска тромбоза треба да се постави сомнение за ПВ. Поради високиот обрт на хематопоетски клетки, можат да се јават симптоми кои се резултат на хиперметаболизам како што се хиперурикемија со секундарен гихт, ацидоурични камења и слично.

**Дијагностички критериуми за вистинска полицитемија:** Во моментот постојат два класификациски система за МПН, *Класификација на Меѓународниот консензус - International consensus Classification (ICC)* и системот на СЗО.

**Дијагностички критериуми за вистинска полицитемија според СЗО, 2017 година:** потребно е да бидат исполнети сите 3 мајорни критериуми, или првите 2 мајорни и минорниот критериум.

**Мајорни критериуми:**

1. Хемоглобин >165 г/л кај мажи, >160 г/л кај жени; ИЛИ Хематокрит >49 % кај мажи, односно >48 % кај жени ИЛИ зголемена еритроцитна маса.
2. Хиперцелуларна коскена срцевина (во согласност со возраста на пациентот) со панмиелоza, вклучително проминентна еритроидна, гранулоцитна и мегакариоцитна пролиферација со присуство на плеоморфни, зрели мегакариоцити (различни по големина).
3. Присуство на JAK2V617F мутација или мутација во егзон 12 од JAK2 генот.

**Минорен критериум:**

1. Намалено ниво на еритропоетин во серум

**Дијагностички алгоритам:** Сомневање за ПВ треба да се постави при нотирање на некои од клиничките симптоми кои се наведени асоцирани со зголемено ниво на хемоглобин/хематокрит над > 165 г/л кај мажи, > 160 г/л кај жени; Хематокрит >49 % кај мажи, > 48% кај жени. Замајки го предвид фактот дека речиси сите пациенти со ПВ се JAK2+ првиот чекор при сомневање за оваа дијагноза е да се направи скрининг за JAK2, во егзон 14 и во егзон 12. (Се смета дека примероците од периферна крв и коскена срцевина се подеднакво информативни во детекција и квантификација на JAK2). Се препорачува и одредување на ниво на серумски еритропоетин кое се очекува да биде субнормално кај повеќе од 85% од пациенти со ПВ. Кога има отсуство на JAK2, дијагнозата за ПВ е многу малку веројатна и се препорачуваат и иследувања во прилог на секундарна еритроцитоза. Алгоритамот за диференцијална дијагноза е прикажан во табела бр. 78, во прилог.

**Причини за секундарна еритроцитоза:** Секундарна полицитемија се јавува како резултат на покачено ниво на еритропоетин или други транскрипциони фактори кои водат до зголемена продукција на еритроцити во коскената срцевина. За разлика од ПВ, кај секундарната полицитемија не постои внатрешен дефект во еритроидните прогенитори. Различни нарушувања можат да доведат до зголемена продукција на еритроцити како резултат на физиолошки соодветен одговор на организмот спрема тивна хипоксија од различни причини или физиолошки несоодветен секреција на еритропоетин и/или други транскрипциони фактори. Во зависност од тоа кога лицето ја развило секундарната полицитемија, таа може да се подели на конгентитална или стекната.

**Релативна еритроцитоза:** Релативна еритроцитоза е состојба на покачени вредности на хематокрит во отсуство на покачен број на еритроцити, а намален волумен на плазма. Претставува состојба на хемоцентрација поради дехидратација, диуретска терапија, злоупотреба на алкохол.

**Апсолутна еритроцитоза:**

- Хипоксија: Интоксикација со јаглерод моноксид, хемоглобин со висок афинитет за кислород, висока надморска висина, белодробна болест, десно лево срцев или васкуларен шант, синдром на апнеја при спиење, пушење, хепатопулмонален синдром;
- Бубрежна болест: Бубрежна артериска стеноза, фокален склерозант или мембранозен гломерулонефритис, постренална трансплантација, бубрежни цисти итн.;
- Тумори: хипернефроми, церебрален хемангиобластом, миом на утерус, адриналните тумори, менингеоми, феохромоцитом;
- Лекови: Андрогени, Рекомбинантен еритропоетин и
- Фамилијарна (со нормална функција на хемоглобин): Мутација на еритропоетински рецептори, VHL мутации (Chuvash полицитемија), 2,3-BPG мутација.

**Компликации:** Преживувањето на пациентите со ВП зависи од хипервискознос-та и исхемичните секвели кои се асоцирани со неа, тромбозите кои се јавуваат не-зависно од хипервискозноста и можноста за трансформација на болеста во ПМФ или АЛ (3%-10%). Голем број од клиничките компликации кај ВП се јавуваат директ-но поради зголемената вискозност на крвта поради зголемување на еритроцитна маса и индиректно поради зголемено создавање и умирање на еритроцити, леуко-цити и тромбоцити што предизвикува зголемена продукција на урична киселина и цитокини. Цитокините се одговорни за појавата на конституционалните симптоми. Пептичната болест со појава на улцер, исто така, може да се должи на инфекција со *Хеликобактер пилори*, чија инциденца е зголемена кај пациентите со ВП, а симп-томот на чешање се јавува како последица на маст клеточна активација од страна на присутната JAK2V617F мутација. Доколку не се лекува, еритроцитозата може да предизвика тромбоза и во виталните органи како хепар, срце, мозок или бели дро-бови. Пациентите со масивна спленомегалија се особено склони на тромботични на-стани поради тоа што зголемениот плазма волумен го маскира вистинското покачу-вање на еритроцитната маса. Присуство на „нормална“ вредност на хематокрит кај пациенти со ПР со масивна спленомегалија треба да биде индикативно за покаче-на еритроцитна маса сè додека не се докаже спротивното.

**Ризик стратификација на пациенти со ВП:** Најзначаен ризик фактор за паци-ентите со ПВ се смета нивната возраст. Понатаму други значајни фактори кои има-ат влијане на вкупното преживување се венската тромбоза и абнормалниот карио-тип. Дополнителни фактори кои го зголемуваат ризикот од артериска тромбоза се кардиоваскуларни фактори, а од венска тромбоза покачен број леукоцити и степе-нот на присутна JAK2V617F мутација. Современите прогностички скоринг системи вклучуваат и присуство на неповолни мутации (табела бр. 79, прилог).

**Терапија и критериуми за одговор:** ВП најчесто е хронично индолентно забо-лување и основна цел на терапијата е ублажување на симптомите и превенција на тромбо-хеморагични компликации. Со цел процена на ризикот од васкуларни наста-ни кај пациентите, тие се делат на две групи - Пациенти со низок ризик за тромбо-тичен настан и пациенти со висок ризик за тромботичен настан.

#### **Тераписки пристап:**

**1. Пациенти со низок ризик** (возраст <60 год. и отсуство на анамнеза за претходни тромботични настани).

Циторедуктивна терапија кај нискоризични пациенти не е потребна иницијал-но, но потребно е редовно следење на болеста на секои 3-6 месеци или почесто до-колку е тоа клинички индицирано. Кај оваа група пациенти е потребна терапија на кардиоваскуларни ризик фактори, се препорачува употреба на Aspirin 81-100 мг/дневно и повремени флеботомии на обично 350мл крв со цел одржување на ниво на хематокрит <45 % (во дадени ситуации хематокритот може да се одржува и на пониски вредности зависно од симптомите кај пациентот; на пример, кај жени па-циенти на 42%). На почеток на лекувањето кај пациентите се спроведуваат флебо-томии 2-3 пати неделно сè до постигнување на ниво на хематокрит <45%, а потоа на еден до два месеца. Потребно е да се размисли за започнување на терапија со Peginterferon alfa-2a® при потреба од чести флеботомии, изразен пруритус, изразе-на спленомегалија и перзистирачка симптоматологија. Флеботомијата може да до-веде до намалување на вредноста на серумско железо, но пациентите не треба да се постават на терапија со препарат на железо.

**2. Пациенти со висок ризик** (возраст  $\geq 60$  год. и/или позитивна анамнеза за минати тромботични настани).

Пред вклучување на циторедуктивна терапија потребно е да се спроведе биопсија на коскена срцевина со цел да се исклучи евентуална прогресија на болеста во ПМФ или АМЛ. Овие пациенти се третираат со Aspirin 81-100 мг/дневно, повремени флеботомии со цел одржување на хематокрит под 45% и Hydroxycarbamide или **Ropeginterferon alfa-2b** или Peginterferon alfa-2a\* (според возраста на пациентот и други специфични варијабли врзани со пациентот- жени во репродуктивна возраст). Други терапевтски пристапи можат да бидат применети кај пациенти со интолеранција или рефактерни на применетите линии на терапија со **JAK2 инхибитор (Ruxolitinib)**<sup>95</sup> или Busulfan (кај возрасни пациенти). Критериумите за одговор на циторедуктивна терапија се дадени во табела бр. 80, во прилог. Дефиницијата за резистенција/нетолеранција кон прволиниската терапија со Hydroxycarbamide е дадена во табела бр. 81, во прилог. Врз основа на овие критериуми се проценува дали пациентот треба да остане на истата терапија или, пак, е потребна промена на дозата на лекот или промена на терапевтскиот пристап.

Неопходно е да се врши мониторинг за евентуални нови тромбози или хеморагии, како и третман и отстранување на кардиоваскуларни ризик фактори.

### Користена литература

1. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023 Sep;98(9):1465-1487.
2. Hong J. Prognostication in myeloproliferative neoplasms, including mutational abnormalities. *BR* 2023;58:S37-S45.
3. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, et al. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol.* 2023;98:166-179
4. Carobbio A, Ferrari A, Masciulli A, Ghirardi A, Barosi G, Barbui T. Leukocytosis and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2019;3:1729-1737
5. Barbui T, Vannucchi AM, Stefano VD, et al. Ropeginterferon versus standard therapy for low-risk patients with polycythemia vera. *NEJM Evidence.* 2023;2:EVIDoa2200335.
6. Tefferi, Ayalew & Barbui, Tiziano. (2017). Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management: TEFFERI and BARBUI. *American Journal of Hematology.* 92. 94-108.
7. Gerds, A. T., Gotlib, J., Ali, H., Bose, P., et al. (2022). Myeloproliferative Neoplasms, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 20(9), 1033-1062.
8. Tefferi, A., Vannucchi, A.M. & Barbui, T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. *Leukemia* **35**, 3339–3351 (2021).
9. McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, et al; British Society for Haematology Guideline. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2019 Jan;184(2):161-175.

<sup>95</sup> Достапен во РСМ преку програма за ретки болести на МЗ, само за пациенти со ПМФ, за премостување пред алогена трансплантација

\* Во РСМ не достапен Peginterferon alfa-2a, туку само Ropeginterferon alfa-2b

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ТРЕТМАН НА ЕСЕНЦИЈАЛНА ТРОМБОЦИТОЗА

ас. д-р Марија Попова – Лабачевска

ас. д-р Тара Мојсовска

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

**Дефиниција:** Есенцијална тромбоцитоза (ЕТ) е Филадельфија хромозом негативна, хронична МПН којашто се одликува со зголемена продукција на тромбоцити ( $450 \times 10^9/\text{Л}$  во периферната крв), мегакариоцитна хиперплазија и спленомегалија. Клиничкиот тек на ЕТ најчесто е индолентен, но со зголемен ризик од хеморагични и тромботични компликации и со ризик за трансформација до ПМФ.

**Епидемиологија:** Инциденцијата на ЕТ изнесува од 1-2/100000 лица годишно; има изразена преминација кај женскиот пол во однос 2:1, за разлика од реактивните форми на тромбоцитоза каде што не постојат разлики во инциденцијата помеѓу половите. Инциденцијата расте со возраста и најчесто се презентира на возраст од 50 до 60 години, а помалку од 20% се дијагностицираат на возраст под 40 години. Болеста најчесто се јавува спорадично иако се опишани фамилијарни случаи со автосомно доминантно наследување.

### Диференцијална дијагноза:

1. Реактивна тромбоцитоза опфаќа 80-90% од лицата со покачен број на тромбоцити; инфекции (акутни бактериски и вирусни инфекции/хронични инфекции како туберкулоза), инфламаторни процеси, функционална или хируршка аспленија/спленектомија, крвавење, железо-дефицитна анемија, лекови (ceftazidime, ibuprofen, epinephrine, кортикостероиди, aztreonam), ревматоиден артритис, инфламаторна болест на црева, саркоидоза, хемолиза, метастатски карцином/лимфом, алергиски реакции, физичка активност.
2. Миелодиспластичен синдром(5q делеција)
3. ХМЛ или останати BCR-ABL негативни МПН

**Клиничка слика:** Клиничкиот тек е варијабилен и најчесто сомнеж за постоење на ЕТ се поставува случајно во текот на рутинска анализа на крвна слика. Понекогаш, ако се направи ретроспектива на минати крвни слики од пациентот, може да се види дека тромбоцитозата перзистирала со години наназад. Една третина од пациентите може да биде асимптоматски со бениген тек на болеста, а другите две третини се презентираат со главоболки, вртоглавици, еритромелалгија, дигитална исхемија, парестезии, нарушувања во видот, слабост, изнемоштеност или тромбо/хеморагичен настан кој понекогаш води до поставување дијагноза за ЕТ. Васкуларните компликации се честа манифестација кај ЕТ и можат да се јават во артерискиот и венскиот систем, иако артериските тромбози се три пати почести. Хеморагичните настани се јавуваат поретко од тромботичните настани Микроциркулаторни нарушувања поради оклузии во малите крвни садови, можат да се јават во кој било дел од телото и имаат негативно влијание врз квалитетот на живот кај овие пациенти. Од друга страна, оклузии во големите крвни садови имаат големо влијание врз морбидитетот и морталитетот кај оваа група пациенти (АМИ, ТИА, ЦВИ). Друга карактеристика е појавата на венска тромбоза на невообичаени места како спланхичниот систем,

вклучително хепатална, портална, спленична и мезентеријална венска тромбоза. Доколку е вклучен спланхичниот венски систем, може да дојде до развој на *Budd-Chiari* синдром и пациентот се презентира со знаци за портална хипертензија. Кај пациентите со ЕТ, крвавењето типично се јавува како резултат на стекната Вилебрандова болест и селективна загуба на мултимерите на Вилебрандовиот фактор. На стекната Вилебрандова болест треба да се посомневаме кај ЕТ пациенти со екстремна тромбоцитоза и број на тромбоцити повисок од  $1000 \times 10^9/\text{Л}$ , а кои се презентираат со епизоди на минорно или мајорно крвавење. Колку е поголем бројот на тромбоцити толку е поголем дефицитот на Вилебрандовиот фактор. Пациенти кои имаат зголемен ризик за мајорни хеморагии се оние со сигнификантна тромбоцитоза и истовремена употреба на аспирин, стекната форма на Вилебранд и оние со анамнеза за крвавечки настани.

**Дијагностички критериуми за ЕТ според СЗО:** За да се постави дијагноза, потребно е да бидат исполнети сите 4 мајорни критериуми или првите три мајорни и еден минорен критериум:

**Мајорни критериуми:**

1. Број на тромбоцити  $\geq 450 \times 10^9/\text{Л}$ .
2. Коскена срцевина со пролиферација главно на мегакариоцитна линија со зголемен број на големи, зрели мегакариоцити со хиперлобулирани јадра. Нема сигнификантно зголемување или свртување во лево во поглед на гранулореза или еритропоеза, а во ретки случаи може да има присуство на минорно зголемување на број на ретикулински нишки - градус 1.
3. Не се исполнети критериумите за ХМЛ, ПВ, ПМФ, МДС, или други миелоидни неоплазми.
4. Присуство на JAK2, CALR или MPL мутација.

**Минорни критериуми:**

1. Присуство на клонален маркер.
2. Отсуство на причина која би довела до реактивна тромбоцитоза.

JAK2V617F мутацијата е присутна кај околу 50-60 % од пациентите. CALR мутациите се присутни кај 20-30%, а MPL мутацијата кај околу 5%. Другите се т.н "тројно негативни - triple negative" случаи кај кои задолжително е потребно иследување на коскена срцевина за присуство на дополнителни мутации кои ќе ја потврдат клоналноста на болеста и за цитогенетска процена со цел да се утврди дали тромбоцитозата се должи на ХМЛ или на МДС со 5q делеција.

**Ризик стратификација на пациенти со Есенцијална тромбоцитемија:** Врз основа на ревидираниот Меѓународниот прогностички скоринг систем (*International Prognostic Scoring System for ET-IPSET*) според СЗО за процена на ризик од тромбоза кај ЕТ, пациентите се делат на оние со: многу низок, низок, интермедиерен и висок ризик за тромбоза. Параметри кои се користат во овој прогностички скоринг систем се следните: возраст, JAK2V617F мутација, податок за минат тромботичен настан, како и други кардиоваскуларни ризик фактори (ХТА, ДМ, дислипидемија, пушење). Овој скоринг систем ја предвидува веројатноста за настанување на тромбоза кај пациентите со ЕТ и им помага на лекарите во носењето правилна одлука за терапија (табела бр. 82, прилог). Покрај овој скоринг систем, постојат и други, како што е Мутационо-зависниот меѓународен прогностички систем за ЕТ (*Mutation-Enhanced International Prognostic Systems for Essential ET - MIPSS-ET*) кој ги опфаќа: возраста, полот, бројот на леукоцити  $\geq 11 \times 10^9/\text{Л}$  и присуството на неповолни мутации како SRSF2, SF3B1, U2AF1, TP53 (табела бр. 83, во прилог).

**Терапија и критериуми за одговор:** Во терапијата на пациентите со тромбоцитоза, од основно значење е процена на ризикот од тромбо-хеморагични настани кај пациентот и главна цел на терапијата е насочена кон превенција на овие настани. Препораките за третман се базираат на ризикот од тромботичен настан, опишани во ризик групите. Актуелниот алгоритам за третман е прикажан во табела бр. 84, во прилог.

**Третман на болест со многу низок и низок ризик од тромбохеморагичен настан:** Покачениот број на тромбоцити до  $1500 \times 10^9/\text{Л}$ , кај асимптоматски пациент помлад од 60 години, кој нема кардиоваскуларни ризик фактори или минати тромботични настани, не треба да се лекува туку да се следи редовно и да се постави на антиагрегациона терапија со Aspirin. Потребно е внимателна употреба или прекин на антиагрегациона терапија кај пациентите кои се презентираат со крвавење и број на тромбоцити  $>1000 \times 10^9/\text{Л}$ . Кај оваа група на пациенти, особено во присуство на CALR мутација, корисно е тестирање за стекната болест на Вилебранд.

**Третман на болест со интермедиерен и висок ризик од тромбохеморагичен настан:** Кај пациентите со интермедиерен ризик и присуство на кардиоваскуларни ризик фактори, како и кај пациентите со висок ризик, има индикација за започнување со циторедуктивна терапија. Изборот на циторедуктивна терапија зависи од возраста на пациентот, со тоа што hydroxycarbamid е прволиниска терапија за пациенти постари од 60 години поради тератогениот ефект и потенцијалниот леукемоген ефект по долготрајна терапија, имајќи предвид дека лекувањето на овие пациенти е долгорочно. Почетна доза е 15мг/кг, со што последователно дозата се модифицира со цел одржување на хематолошки одговор. **Ropeginterferon alfa-2b\*\*** е прволиниска терапија за лица во репродуктивниот период посебно под 40 години. Почетна доза 100мкг аплицирана на секои две недели, со постепено зголемување на дозата за 50мкг на секои две недели. По постигнување хематолошка ремисија по една година, лекот може да се аплицира еднаш месечно. Доколку се аплицира како комбинирана терапија, во тој случај почетна доза од лекот е 50мкг.

**Тераписки опции кај пациенти со не толерантни или рефрактерни на hydroxycarbamid:** Постојат различни дефиниции за одговор на терапија со hydroxycarbamid и одговорот се дефинира врз база на клинички, хематолошки и молекуларни категории. Тие се дефинирани со консензусот на Европската мрежа за леукемија (*European LeukemiaNet*). Во практика се користат клиничко-хематолошките критериуми и тие се дадени во табела број 85, во прилог. Иследување на коскената срцевина по почнување терапија не се спроведува рутински, освен при употреба на лекови кои имаат способност да го променат природниот тек на болеста, како интерферонот.

- **Ropeginterferon alfa-2b\*\*** е терапевска опција за втора линија кај есенцијална тромбоцитоза во доза опишана погоре.
- Busulfan во почетна доза од 2-4мг/ден е алтернативна терапија кај возрасни пациенти, со докажан безбедносен профил и ефикасност во постигнување на клиничко-хематолошки одговор. Овој алкирирачки агенс се покажал со помал степен на интеракции со клеточните ДНК/РНК, споредено со другите лекови од овој тип и помал степен на имunosупресија.
- **Anagrelide** во почетна доза од 0.5мг 4 пати дневно или 1мг два пати дневно минимум една недела, со доза на одржување користејќи најмала доза која ќе овозможи нормализација на крвната слика. Пред започнување терапија со

**Anagrelide**, неопходно е да се одреди дали во коскената срцевина има почет-на фиброза бидејќи еден од несаканите дејства на оваа терапија е стимулација на фиброза во коскената срцевина. Комбинирана терапија се користи кај оние пациенти што не постигнуваат хематолошки одговор со монотерапија. Поради наведените можни несакани ефекти, **Anagrelide** се препорачува само доколку не се постигне одговор на сите други терапевтски опции.

#### Користена литература:

1. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2024; 99(4): 697-718.
2. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, et al. The International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol.* 2023; 98: 166-179.
3. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, et al. The International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol.* 2023; 98: 544-554.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022; 140: 1200-1228.
5. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the international working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia.* 2008; 22: 437-438.
6. Orazi A, Hasserjian RP, Cazzola M, Döhner H, Tefferi A, Arber DA. International Consensus Classification for myeloid neoplasms at-a-glance. *Am J Hematol.* 2023; 98: 6-10.
7. Arber DA, Hasserjian RP, Orazi A, et al. Classification of myeloid neoplasms/acute leukemia: global perspectives and the International Consensus Classification approach. *Am J Hematol.* 2022; 97: 514-518.
8. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia.* 2022; 36: 1703-1719.
9. Hultcrantz M, Ravn Landt-blom A, Andreasson B, et al. Incidence of myeloproliferative neoplasms - trends by subgroup and age in a population-based study in Sweden. *J Intern Med.* 2020; 287: 448-454.

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ТРЕТМАН НА ПРИМАРНА МИЕЛОФИБРОЗА

проф. д-р Соња Геннадиева-Ставриќ

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

Миелофиброзата е заболување со најлоша прогноза каде што главна причина за смртен исход вклучува трансформација во акутна леукемија, коморбидитети и компликации и последици од панцитопенијата. Миелофиброзата се карактеризира со прогресивна анемија, фиброза во коскената срцевина, екстрamedуларна хематопоеза со спленомегалија и најчесто е асоцирана со симптоматологија, која вклучува: ноќно потење, треска, болки во коските и губење на телесната тежина.

Пациентите можат да бидат дијагностицирани како примарна миелофиброза или пациенти со ПВ или ЕТ кои можат да развијат миелофиброза - пост полицитемија или по есенцијална тромбоцитемија.

Миелофиброзата е асоцирана со дисрегулација на Јанус киназа (JAK) сигнал трансдуктор и активатор на транскриптот (STAT). Трите водечки мутации JAK2V617F, CALR или MPL се среќаваат кај 90% од пациентите со ПМФ. Пациентите со ПМФ, кои се „тројно негативни - triple negative“, имаат најлоша прогноза. Други мутации со висок молекуларен ризик кои водат кон прогресија на заболувањето се: ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1, IDH2 и U2AF1.

### **Дијагностичка евалуација и клиничка слика**

Сомнение за миелофиброза се поставува врз основа на комбинација на клинички и лабораториски наоди. Клиничките знаци и симптоми кои можат да упатат кон миелофиброза се со широк дијапазон. Тие, од една страна, вклучуваат конституционални симптоми, како што се слабост, истоштеност, ноќно потење и кахексија, но, од друга страна, миелофиброзата може да започне со симптоматска анемија, пруритус, тромбоза, хеморагија, инфекции или хепатоспленомегалија.

Карактеристични наоди во лабораториските иследувања се:

- во периферната размаска наод за леукоеритробластна морфологија, со дакриоцити (еритроцити во форма на солза), присуство на еритробласти – нуклеирани еритроцити, леукоцитоза со или без зголемување на циркулирачките бласти и
- тромбоцитоза или тромбоцитопенија.

Наодот од биопсија на коскената срцевина може да е во прилог на “dry tap”.

*Задолжителни инвестиции за поставување на дијагноза се:*

- Биопсија на коскената срцевина со реџикулинско бојење;
- Циџогенетика и
- молекуларни анализи.

Според ревидираната Класификација на СЗО од 2016 година, ПМФ е диференцирана во два клинички ентитета:

- префибротична миелофиброза и
- фибротична миелофиброза.

Дијагностичките критериуми на Класификацијата на Меѓународниот консензус (*International Consensus Classification*) се дадени во табела бр. 86, во прилог. Ваквата класификација ја овозможува дистинкцијата на ЕТ од префибротичната миелофиброза (табела бр. 87, прилог). Присутвото на водечки мутации (JAK2, CALR или MPL) упатува кон дијагноза на миелофиброза во склоп на јасна клиничка слика. Мора да се има предвид дека ваквите мутации не се специфични само за миелофиброза, туку дека се присутни и кај ПВ и кај ЕТ, а, од друга страна, се смета дека околу 10% од пациентите со ПМФ ќе бидат тројно негативни.

**Стратификација на ризик:** Повеќе модели се користат за определување на прогнозата кај миелофиброза (табела бр. 88, прилог). Од нив два скоринг система го предвидуваат преживувањето од времето на поставување на дијагнозата (*Меѓународен прогностички систем - International prognostic scoring system [IPSS]*) или други при кој било момент во тек на заболувањето (*dynamic IPSS [DIPSS]*) кои во себе вклучуваат пет клинички ризик фактори сами по себе или во комбинација со кариотип, број на тромбоцити и трансфузиониот статус (*DIPSS-plus*). Последните три прогностички модели инкорпорираат: мутации, кариотип, ниво на хемоглобин (*Мутационо-зависен меѓународен прогностички систем за пациенти на возраст за трансплантација- Mutation-enhanced IPSS for transplantation-age patients [MIPSS70]*), Кариотип-зависен меѓународен прогностички систем - *karyotype-enhanced MIPSS70 scoring system [MIPSS70+ version 2.0]* и *Прогностички систем, базиран на генетски мутации - genetically - inspired prognostic scoring system [GIPSS]*). Стратификација на пациентите со миелофиброза според ризик со вкупниот мутационен профил се корисна алатка за креирање на водичи за терапевска стратегија, особено за селекција на пациентите за алогена ТХМК. ТХМК е единствената куративна метода кај пациентите со ПМФ, но, сепак, таа не е применлива кај возрасни пациенти, како и кај пациенти преоптоварени со коморбидитети или пациенти кои се со низок ризик поради сè уште високиот процент на mortalитет и морбидитет врзан со ТХМК.

**Третман:** Единствена куративна метода за пациентите со ПМФ претставува ТХМК. Но, сепак, и денес се соочуваме со висок процент на трансплантационо асоцираниот mortalитет и морбидитет кој изнесува над 30%. Поради ова единствен правилен приод во одлуката за терпискиот избор е индивидуален приод за секој поединечен пациент кој се базира на процената на ризик факторите, очекуваното преживување и потенцијалните терапевски можности. Терапијата со лекови кај ПМФ е главно палијативна, не влијае на природата на заболувањето или продолжување на преживувањето, особено JAK2 инхибиторите не покажуваат презервација и зачувување на коскената срцевина или способност да доведат до КР или ПР, туку главно е насочена на влијание во повлекување на симптоматологијата, редукција на големината на слезенката. Единствено неодамна воведените JAK инхибитори (*mometinib\**; *pacritinib\**) можат да имаат влијание врз еритропоезата. Врз основа на стратификација на ризик по најсовремените скоринг системи (MIPSS version 2) е изграден алгоритмот за третман на пациентите со ПМФ (табела бр. 89, прилог).

Денес се цени дека кај асимптоматските пациенти со низок ризик според скоринг системот нема потреба од специфична терапија (10-годишно преживување од 50%), како и кај пациентите со многу низок ризик (10-годишно преживување од 86%) и овие пациенти не се кандидати за ТХМК, напротив можат да не профитираат од процедурата. Поради тоа асимптоматските пациенти немаат потреба од третман, особено додека недостигаат лекови кои директно ќе ја модифицираат болеста. Алогената ТХМК е терапевски избор за пациентите со висок ризик MIPSSv2, (10-годишно преживување од 10%) или многу висок ризик (10-годишно преживување под 3%). За симптоматските пациенти потребна е терапија насочена кон олеснување на симптомите и тоа е терапија на избор кај пациентите со интермедиерен ризик и висок ризик, кои не се кандидати за алогена ТХМК.

- **Аложена ТХМК**

Алогената ТХМК е терапевски модалитет со куративен потенцијал за пациентите со ПМФ. Кај постари пациенти се користат кондиционирачки протоколи со редуциран интензитет. Алогената ТХМК ги надминува неповолниот кариотип и високиот мутационен ризик и не влијае врз вкупното преживување, но подобар исход имаат пациентите кои според MIPSSv2 имаат висок во споредба со пациентите со многу висок ризик. Пред трансплатација, кај пациентите со маркантна спленомегалија се применуваат спленектомија, JAK 2 инхибитори или радиотерапија.

- **Симптоматска терапија:**

**Третман на анемија во отсуство на симптоматска спленомегалија:**

- Во отсуство на спленомегалија, не-JAK-инхибитори како што се: андрогени (testosterone enanthate 300-600 мг неделно интрамускулно или орален fluoximestrone 10 мг), prednisone (0,5мг/кг/дневно), Danazol (600мг/дневно), Thalidomid\*\* (50мг/дневно), со или без кортикостероиди или Lenalidomid\*\* (10мг/дневно) со или без кортикостероиди (prednisone 10мг/дневно).
- Еритропоетин стимулирачките агенси најчесто се неефикасни кај пациентите со анемија и можат да влијаат на зголемување на слезенката.
- Како втора линија на терапија може да се користи romelotinib\* или pacritinib\* кои покажуваат еритропоетинска активност, како и позитивен ефект врз спленомегалијата и конституционалните симптоми.

**Третман на анемија асоцирана со симптоматска спленомегалија или конституционални симптоми:**

- romelotinib\* како JAK инхибитор е прва линија на терапија при присуство на три компликации на ПМФ: анемија, спленомегалија и конституционални симптоми. Се смета дека со romelotinib се постигнува одговор на анемијата кај 54% од пациентите и повлекување на слезенката кај 40% со повлекување на симптоматологијата кај над 50% од пациентите. Се смета дека romelotinib\* е прв избор на терапија за пациенти со примарна миелофиброза со анемија кои имаат симптоматска спленомегалија и конституционални симптоми.

**Третман на спленомегалија во отсуство на анемија**

- При отсуство на анемија или конституционални симптоми, прва линија на избор за третман на спленомегалијата асоцирана со ПМФ, како и при леукоцитоза или тромбоцитоза, претставува Hydroxycarbamid, која се смета за ефективна кај околу 40% од пациентите. Вообичаено ефектот трае во тек на 1 година, а несакани ефекти од третманот се миелосупресија и мукокутани улцери. За третман на спленомегалија асоцирана со ПМФ, може да се употреби Интерферон алфа\* со лимитирана вредност.
- Кај пациентите со ПМФ рефрактерна на Hydroxycarbamid, алтернативен терапевски приод е **Ruxolitinib**<sup>§</sup> како можност за повлекување на конституционалните симптоми. **Ruxolitinib**<sup>§</sup> може да се аплицира кај пациенти со ПМФ за третман на симптоми и спленомегалија поврзани со болеста кај пациенти кои не се кандидати за ТХМК, независно од нивниот мутационен статус.

Кај пациенти со IPSS интермедиерен/ висок-ризик, две рандомизирани студии покажуваат дека **Ruxolitinib**<sup>§</sup> е добро толериран, ја редуцира големината на спленомегалијата и доведува до регресија на симптоматологијата во споредба со плацебо или најдобриот достапен третман. Следењето од 5 години покажува пролонгирано вкупно преживување за групата на пациенти третирани со **Ruxolitinib**<sup>§</sup> (hazard ratio [HR]: 0.69, 95% confidence interval [CI]: 0.50–0.96; p=0.025) или најдобар достапен третман (HR: 0.67, 95% CI: 0.44–1.02; p=0.06).

Кај пациенти со интермедиерен -1 ризик миелофиброза и папабилна слезина над 5 цм под лев ребрен лак, преку нерандомизирани студии е утврдено дека **Ruxolitinib**<sup>§</sup> е безбеден и ефикасен како што е и кај високо-ризичните пациенти. Дополнителна анализа покажува дека доколку се примени поголема доза во порана фаза на заболувањето се јавува и поголем ефект во однос на редукција на големината на слезенката во групата на пациенти со понизок ризик. Вкупното 5-годишно преживување во една студија за пациентите со миелофиброза со интермедиерен ризик 1 кои примале JAK инхибитори е подобро во однос на трансплантираните (0.68 [95% CI: 0.57–0.82] versus 0.60 [0.43–0.83]), додека за групата на пациенти со интермедиерен-2 ризици висок ризик е утврдено спротивното (0.37 [0.24–0.55] versus 0.45 [0.32–0.62]).

Кај пациентите со низок или интермедиерен-1 ризик на миелофиброза, спленомегалијата, но со високо оптоварување на болест, **Ruxolitinib**<sup>§</sup> може да ја редуцира инфламацијата која е поврзана со болеста и конституционалните симптоми и може да ги подобри преживувањето и квалитетот на живот. Се цени дека новите скоринг системи кои ги опфаќаат и мутацониот статус можат да доведат до идентификација на пациенти со зголемен ризик за агресивен клинички тек на заболувањето. Покрај прогностичките скоринг системи, клиничарите сметаат дека оптоварувањето со заболувањето треба да се цени како независен фактор при одлука за започнување на лекувањето. Но, за конклузивен став се потребни уште дополнителни студии.

- **Ruxolitinib**<sup>§</sup> е одобрен за апликација кај пациенти со (белгиски протокол):
- интермедиерен-2 и висок ризик со или без спленомегалија;
- симптоматски интермедиерен-1 ризик со палпабилна спленомегалија >5цм од левиот ребрен лак или потврдена спленомегалија со радиодијагностика;
- се аплицира кај пациенти со очекуван животен век над 6 месеца кои не се кандидати за ТХМК. Според клиничка индикација се донесува одлука за пациентите со низок или интермедијарен 1 – ризик миелофиброза без спленомегалија;
- **Ruxolitinib**<sup>§</sup> е индициран во третман пред ТХМК. Алогената ТХМК е единствената куративна метода особено за пациентите со MIPSS70+ висок или многу висок ризик или висок ризик според GIPSS. **Ruxolitinib**<sup>§</sup> даден предтрансплантационо е добро толериран, може да го подобри исходот и преживувањето по ТХМК. Пациентите со одговор на **Ruxolitinib** имаат подобра прогноза, што може да се објасни со подобар статус на болеста пред трансплантационо.

**JAK инхибитори кај пациенти со тромбоцитопенија или втора линија на терапија по применет **Ruxolitinib**<sup>§10</sup>:** Најчесто кај пациентите со неподносливост кон **Ruxolitinib**<sup>§</sup>, резистенција кон **Ruxolitinib**<sup>§</sup>, најчесто втора линија на терапија е друг JAK инхибитор. *Momelotinib*\* е најчесто применуван, иако нема робустен ефект на редукција на слезенката. Во студијата SIMPLIFY-2, 156 пациенти со ПМФ без одговор на **Ruxolitinib**<sup>§</sup> добивале *Momelotinib*\* 200 мг еднаш дневно или најдобар можан третман кој вклучувал и **Ruxolitinib** кај 89% од пациентите. Редукција на слезенката за повеќе од 35% е видена само кај 7% од пациентите на *Momelotinib*\* и кај 6% од пациентите на друга терапија. *Fedratinib*\* е одобрен за коритење кај пациенти кои се резистентни на **Ruxolitinib**<sup>§</sup>, и се постигнува одговор кај околу 31% од пациентите. (Harrison CN, 2020) Но, редукција на слезенката е видена во групата на пациенти кои немаат добивано терапија со JAK2 инхибитор, каде што се постигнува одговор кај 36% од пациентите, споредено со 1% кај пациентите на плацебо терапија. *Pacritinib*\* е одобрен за пациенти со примарна миелофиброза и тромбоцитопенија <50 x 10<sup>9</sup>/Л.

<sup>10</sup> § Достапен во РСМ преку програма за ретки болести на МЗ, само за премостување пред алогена трансплантација

Критериумите за одговор на терапија според Интернационалната група за ПМФ се дадени во табела 90, во прилог.

**Спленикџомија:** Симптоматска спленомегалија кај миелофиброза која е рефрактерна на лекови најчесто се решава со спленектомија. Индикации за спленектомија кај пациентите со ПМФ се:

- Спленична абдоминална болка и дискомфорт;
- Симптоматска портална хипертензија;
- Изразена тромбоцитопенија и
- Чести трансфузии со еритроцити.

**Радиотерапија на инволвирано поле:** Спленична PoT (100цГр во 5-10 фракции) доведува до редукција на големината на слезенката, но може да се јави сериозна и пролонгирана панцитопенија. Во современото лекување и етаблирањето на ЈАК инхибиторите, со кои се постигнува редукција на слезенката, потребата од палијативна радиотерапија се применува сè поретко. За пациентите со болест рефрактерна на ЈАК инхибитори се преферира спленектомија. За појава на екстрамедуларна хематопоеза која не е во слезината и хепарот, а инволвира 'рбет, лимфни јазли, плевра, перитонеум (асцитес), успешно се применуваат ниски дози PoT (100-1000цГр во 5-10 фракции). Еднократно зрачење од 100 до 400цГр покажува ефикасност кај пациентите со ПМФ и екстремни болки.

**Трансјунгуларен портосистемски шант:** Може да биде применет за подобрување на симптомите предизвикани од портална хипертензија која е асоцирана со миелопролиферација или други состојби. Индикациите за поставување се крвавење од варикси и рефрактерен асцит, состојби кои можат да се јават кај напредната болест. Процена за бенефитот на оваа процедура сè уште се базира на одделни прикази на случаи кои потврдуваат ефикасност.

### Користена литература

1. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Gangat N, Vaidya R et al. One thousand patients with primary myelofibrosis : the mayo clinic experience. Mayo Clin Proc. 2012b;87:25-33
2. Szuber N, Mudireddy M, Nikolosi M, Penna D, valapureddy RR, Lasho TL, et al. 3023 Mayo Clinic patients With Myeloproliferative Neoplasms: Risk-Stratified Comparison of Survival and Outcomes Data Among Disease Supgroups. Mayo Clin Pros. 2019b; 94:599-610
3. Tefferi A. Primary myelofibrosis:2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2021; 96 (1): 145-162]. [ Farhadfar N, Cerquozzi S, Patnaik M et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a practical review. J Oncol Pract. 2016; 12 (7) : 611-621
4. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A et al. New Prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for myelofibrosis research and treatment. Blood. 2009; 113:2895-2901
5. Passamonti F, Cervantes F, Vannuchi AM et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for myeloproliferative neoplasms research and treatment). Blood.2010; 115:1703-1708
6. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R et al. DIPSS plus: a refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count and transfusion status. J Clin Oncol. 2011; 29:392-397
7. Tefferi A, Gugliemelli P, Nicolosi M, et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. Leukemia. 2018;32:1631-1642

8. Gugliemelli P, Lasho TL, Rotunno G et al. MIPSS70: mutation – enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2018;36:310-318
9. Tefferi A, Gugliemelli P, Lasho TL et al. MIPSS70+ version 2.0: mutation and karyotype-enhanced international prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2018 36: 1769-1770
10. Kroger N, Giorgino T, Scott BL et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. *Blood.* 2015;125:3347 ;quiz3364-3350
11. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2023; 98 (1): 801-821
12. Gangat N, Tefferi A. Myelofibrosis biology and contemporary management. *Br J Hematol.* 2020;19:152-170
13. McLornan D, Eikema DJ, Czerw T et al. Trends in allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in Europe between 1995 and 2018: a CMWP of EBMT retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2021; 56:2160-2172
14. McLornan D, Szydlo R, Koster L et al. Myeloablative and reduced -intensity conditioned allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: a retrospective study by the chronic malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:2167-2171
15. Ali H, Aidoss I, Yang D et al. MPSS70+v2.0 predict long-term survival in myelofibrosis after allogeneic HCT with the Flu/Mel conditioning regimen. *Blood Adv.* 2019;3;83-95
16. Mesa RA, Kiladjan JJ, Catalano Jv et al. SIMPLYFY-1 : a phase III randomized trial of Momelotinib versus ruxolitinib in janus kinase inhibitor naïve patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 3844-3850
17. Mesa RA, Gerds AT, Vannuci A et al. MOMENTUM: Phase 3 randomized study of momelotinib (MMB) versus Danasol (DAN) in symptomatic and anemic myelofibrosis (MF) patients previously treated with JAK inhibitor. *J Clin Oncol.* 2022; 40 (suppl 16 abstr 7002
18. Martinez -Trillos A, Gaya A, Maffioli M et al. Efficacy and tolerability of hydroxurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: result in 40 patients. *Ann Hematol.* 2010; 89:1233-1237
19. Tefferi A, Eliot MA, Yoon SY et al. Clinical and bone marrow effects of interferon alfa therapy in myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012; 366:787-798
20. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. A double-blind, placebo controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:799-807
21. Harrison C, 2012) Kiladjan JJ, Al-ALL HK et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366:787-798
22. Devos T, Selleslag D, Granacher N, et al. Update recommendations on the use of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Hematology*, 27;1:23-31
23. Bryan JC, Verstovsek S. Overcoming treatment challenges in myelofibrosis and polycythemia vera: the role of ruxolitinib. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016; 77(6):1125-1142
24. Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Hematologica.* 2016;101: 1065-1073
25. Maze D, Arcasoy MO, Henrie R et al. Role of allogeneic hematopoietic cell transplant in patients with myelofibrosis in the JAK inhibitor era. 62nd American Society of Hematology (ASH) meeting Exposition, December 5-8 2020. (cited October 22, 2021)
26. Palandri F, Sabattini E, Maffioli M. treating early-stage myelofibrosis. *Ann Haematol.* 2019;98:241-253
27. Harrison CN, Vannuci AM, Platzbecker U et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY – 2) ; a randomized open-label, phase 3 trial. *Lancet Hematol.* 2018; 5: e73-e81

28. Harrison CN, Schaap N, Vanucci AM et al. Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An update analysis of the JAKARTA 2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. *Am J Hematol.* 2020;95:594-603
29. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE et al. Safety and efficacy of Fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: a randomised clinical trial. *JAMA Oncol.* 2015; 1:643-651
30. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M et al. pacritinib vs best available therapy, including ruxolitinib, in patients with myelofibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4:652-659
31. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM et al. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood.* 2000;95:2226-2233
32. Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S et al. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcome and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at Mayo Clinic. *Cancer.* 2006;107:361-370
33. Tefferi A, Mudireddy M, Gangat N et al. Risk factors and prognostic model for post-splenectomy survival in myelofibrosis. *Am J Hematol.* 2017;92:1187-1192
34. Elliot MA, Chen MG, Silverstein MN et al. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol.* 1998;103:505-511
35. Mishchenko E, Tefferi A. Treatment options for hydroxurea-refractory disease complications in myeloproliferative neoplasms: JAK2 inhibitors, radiotherapy, splenectomy and transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur J Haematol.* 2012;85:192-199

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ТРЕТМАН НА МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕН СИНДРОМ

насл.вон. проф. д-р Татјана Сотирова

насл. вон. проф. д-р Газменд Амзаи

ас. д-р Тара Мојсовска

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

**Дефиниција:** Миелодиспластични синдроми (МДС) претставуваат група на клонални хематолошки малигни нарушувања со дисплазија на една или на повеќе клеточни лози во коскената срцевина и се карактеризираат со хетерогена клиничка слика. За да се постави дијагноза на МДС, потребно е да се исполнат дијагностичките критериуми според *Меѓународна работна група за МДС –International Working Group*:

- стабилна цитопенија (најмалку 6 месеци ако не е поврзана со специфичен кариотип или дволиниска дисплазија и стабилна цитопенија за 2 месеца) со исклучување на други причини за дисплазија и/или цитопенија **+ најмалку 1 од 3 критериуми:**
- дисплазија (>10% во една или до 3 линии);
- бласти во коскена срцевина од 5 - 19% и
- специфичен кариотип за МДС (на пр., 5q делеција, 20q делеција, моносомија 7, 7q делеција).

**Епидемиологија:** За МДС, годишната стапка на инциденција е проценета на околу 4.6/100000 во САД, додека во Европа проценките се 3.8/100000.

### Дијагностичка обработка:

- Анамнеза и физикален преглед;
- Комплетна крвна слика со ретикулоцити и размаска од периферна крв;
- Проширени биохемиски анализи;
- Концентрација на еритропоетин, концентрација на витамин B12 и фолна киселина;
- Испитување на коскената срцевина (аспирација, биопсија) со имунофенотипизација;
- ЕКГ, РТГ на срце и бели дробови, УЗ на абдомен;
- Инфектолошки анализи (вирусни хепатити, ЕБВ, ЦМВ, парвовирус B19);
- Проточна цитометрија (CD45, CD34, CD117, HLA-DR, CD13, CD33, CD11b, CD15, CD5, CD7, CD19, CD56, CD55 и CD59);
- Хемосидерин во урина;
- Кумбс-ов тест и
- Електрофореза на хемоглобин.

### Третман:

#### 1. Третман на пациенти со МДС со низок ризик

1. кај пациенти со симптоматска анемија (најчеста цитопенија кај МДС кај околу 80%), индицирана е употреба на Епо +/- Г-КСФ;
2. кај пациенти со низок ризик на МДС со тромбоцитопенија, неопходно е да се размисли за употреба на ТПО агонисти\*\*, доколку нема контраиндикации;

3. имуносупресивни лекови;
4. Lenalidomide\*\* е индициран кај пациенти со МДС со низок или среден ризик (според Ревидираниот Меѓународен прогностички скоринг систем) со del5q;
5. кај пациенти со среден ризик, особено во случај на постоење на дополнителни фактори на ризик (високоризична цитогенетика, фиброза на коскената срцевина (2-3 степен), чести барања за трансфузија (еднаш неделно), тешка рефрактерна тромбоцитопенија и тешка неутропенија), треба да се земе предвид ТХМК и
6. третман со хелатори на железо доколку се исполнети критериумите.

### Еритропоетин:

- кај пациенти со МДС со многу низок, низок и среден ризик кои имаат хемоглобин < 100 г/Л, серумски Епо < 500 И.Е/Л, без 5q делеција и помалку од 15% прстенести сидеробласти (или помалку од 5% прстенести сидеробласти ако е присутна SF3B1 мутација);
- пред почеток на третманот да се измери нивото на Епо во серум, процентот на бласти во миелограмот (не смее да биде поголем од 10% бласти), нивото на серумско железо (сидеропенијата е прогностички/терапевтски неповолна), нивото на феритин (послаб одговор на Епо ако феритин > 350 мкг/Л);
- иницијално, се препорачува примена на Епо со постепено титрирање до максимална неделна доза од 30.000 И.Е/неделно (дозата се намалува доколку има за сегање на бубрежната функција). По 8 дена дозата е до 60.000 И.Е/неделно и
- третман на анемија при нискоризичен МДС - се реализира евалуација по 8 недели третман со ЕПО.

### Г-КСФ

- Г-КСФ се воведува ако нема одговор на Епо по 8 недели. Се препорачува да се започне со 300 мкг неделно или 120 мкг 2-3 пати неделно;
- максималната неделна доза на Filgastrim е 300 мкг /3 пати неделно. Г-КСФ со долго дејство не се препорачува;
- заедно со Г-КСФ, Lenalidomide\*\* може да се воведе во почетна доза од 10 мг/на ден во тек на 21 ден за 2 до 4 месеци пред повторно да се процени одговорот.
- ако АНБ <  $0,5 \times 10^9/\text{Л}$  или тромбоцити <  $25 \times 10^9/\text{Л}$ , мора да се прекине Lenalidomide\*\* до хематолошко закрепнување. Lenalidomide\*\* може повторно да се воведе во доза од 5 мг дневно;
- ако по 2 до 4 месеци од третманот нема закрепнување на анемијата, и покрај употребата на Епо +/- Г-КСФ + Lenalidomide\*\*, а нивото на Епо во серумот е пониско од 500 И.Е/л, се препорачува **5-Azacitidine** (во пониски дози од 75 мг/м<sup>2</sup> поткожно дневно / 3 дена на секои 4 недели).

### Третман на тромбоцитопенија кај МДС со низок ризик

- Околу 30% од пациентите со МДС со низок ризик имаат тромбоцитопенија со тромбоцити <  $50 \times 10^9/\text{Л}$ . Околу 12% пациенти со МДС со низок ризик имаат изоллирана тромбоцитопенија <  $20 \times 10^9/\text{Л}$ .
- Не се препорачува профилатичка трансфузија на тромбоцити кај асимптоматски пациенти со МДС.
- За пациенти со МДС со низок ризик со рефрактерна тромбоцитопенија и повеќе од 5% бласти во коскената срцевина, може да се земе предвид терапија со **5-Azacitidine**.
- Ако се работи за пациент помлад од 70 години, со рефрактерна тромбоцитопенија, кој е без значителни коморбидитети и е кандидат за интензивна терапија, индицирана е алогена ТХМК.

- Eltromboraг\*\* се препорачува кај пациенти со МДС со низок ризик со тешка тромбоцитопенија и под 5% бласти во коскената срцевина.
- Предиктори на поповолен одговор на Eltromboraг\*\* вклучуваат пациенти со ПНХ клон, хипоцелуларна коскена срцевина (клеточност на коскената срцевина помала од 30% кај пациенти помлади од 70 години, или помалку од 20% кај пациенти постари од 70 години), тромбоцитопенија и покачено ниво на Тпо.
- Се препорачува Eltromboraг\*\* во доза од 50 мг до 300 мг/ден.

#### **Имуносупресивни лекови**

- кај МДС со дисплазија во една или во повеќе клеточни линии, хипопластична коскена срцевина, со кариотип со добар или среден ризик, HLA-DR15 позитивен (со ПНХ клон) и возраст <65 години.
- кај пациенти за кои имуносупресивната терапија е прва или втора (по Lenalidomide\*\*) линија на третман, кај пациенти со симптоматска анемија без 5q делеција, со трисомија 8, без друга цитогенетска абнормалност, сидеробласти помалку од 15% (или помалку од 5% со присуство на SF3B1 мутација) и со серумско ниво на Епо пониско од 500 И.Е/Л.
- Имуносупресивната терапија вклучува кортикостероиди, антитимоцитен глобулин (АТГ), АТГ со Cyclospin A (CyA), АТГ со Eltromboraг\*\*, АТГ со Eltromboraг\*\* и CyA и монотерапија со CyA.
- АТГ може да се користи кај пациенти помлади од 65 години, со многу низок, низок и среден ризик, пациенти со хипопластична коскена срцевина и оние над 50 години со позитивен HLA-DR15.
- Коњски АТГ се препорачува во доза од 40 мг/кг на денови од 1-4, со Prednisolone/Prednisone од 1-24 дена, во доза од 1 мг/кг во првите 10 дена, проследено со постепено намалување на дозата. Одговор на АТГ може да се очекува по 3 до 6 месеци.
- CyA се администрира во доза од 5 до 10 мг/кг/ден, со титрација на дозата во зависност од токсичноста (миелосупресија), а ефектот се оценува по најмалку 3 месеци од третманот. Дозата на одржување е 1 до 3 мг/кг/ден.
- Кај помлади пациенти со хипопластична коскена срцевина се препорачува да се упати пациентот што е можно поскоро на алогена трансплантација на хематопоеетски матични клетки.
- Ова особено се однесува на пациенти со високоризична цитогенетика или кои вклучуваат мутации ASXL1, RUNX1, TP53, EZH2, SRSF2, NPM1. Кај оваа група на пациенти имуносупресивен третман не се препорачува бидејќи уништувањето на имунолошката одбрана може да доведе до неконтролирана експанзија на високоризични клонови.

#### **Третман на МДС со изолирана 5q делеција:**

- Се препорачува третман со Lenalidomide\*\* во доза од 10мг/21 ден во 28-дневен циклус кај пациенти со низок и среден ризик кои имаат изолирана делеција на 5q и кои не реагирале или не се подобни за третман со Епо. Се препорачува за постари лица и пациенти со нарушена бубрежна функција 5 мг во тек на 21 ден како дел од 28-дневните циклуси.
- Поповолен одговор е забележан кај пациенти со тромбоцити > 100 x10<sup>9</sup>/Л и со потреба од помалку од 4 дози трансфузии на еритроцити месечно пред да се започне со третман со Lenalidomide\*\* со ниво на епо < 500 И.Е/Л.
- Послаб одговор или трансформација во АМЛ може да се очекува кај пациенти помлади од 65 години, оние со повеќе од 5% бласти во коскената срцевина, пациенти зависни од трансфузија со повеќе од 4 единици трансфузии на еритроцити месечно и пациенти со присутна TP53 мутација пред да се започне со третманот.

- Околу 20% од пациентите со МДС со низок ризик имаат TP53 мутација заедно со 5q делеција, и кај оваа група на пациенти се препорачува алогена ТХМК (доколку се кандидати за оваа процедура).

### Алогена трансплантација кај МДС со низок ризик

- Кандидати се пациенти со МДС со среден ризик според R-IPSS: помлади од 70 години (доколку ординирачкиот хематолог и колегиумот оценат дека пациентот е кандидат), присутна високоризична цитогенетика, присутни TP53, ASXL1 или RUNX1 мутација, рефрактерна цитопенија (хемоглобин <80 г/Л, тромбоцити < 30 x 10<sup>9</sup>/Л, АНБ <0.3 x 10<sup>9</sup>/Л) зависна од трансфузија (повеќе од два пати месечно), рана загуба на одговор на Епо, прогресија на болеста по терапија со Lenalidomide\*\* или фиброза на коскената срцевина од 2 или повисок степен, со 5q делеција кои изгубиле одговор на Lenalidomide\*\* и TP53 мутација, помлади од 50 години со изолирана симптоматска анемија, кои го изгубиле одговорот на еро и/или АТГ/имуносупресивен третман. Пациентите со ТНМК Индекс на коморбидитети >3 не се кандидати за алогена ТХМК.

### Хипометилирачки лекови:

- **Azacitidine** се препорачува како третман во прва линија кај пациенти со МДС од среден, висок или многу висок ризик според *Ревидираниот меѓународен прогностички индекс*.
- На почетокот на третманот се препорачува примена на **5-Azacitidine** во доза од 75 мг/м<sup>2</sup> дневно во тек на 7 дена (28-дневен циклус, 3-неделна пауза).
- Друга шема која е широко користена е шемата 5-2-2 во која пациентите примаат **5-Azacitidine** во дози од 75 мг/м<sup>2</sup> дневно во тек на 5 дена, по што остануваат 2 дена без терапија (најчесто преку викенд) и повторно примаат терапија во следните 2 дена, а шемата се повторува на секои 4 недели.
- Кај постари пациенти и кај оние што развиваат миелотоксичност, може да се користи режим од 100 мг/м<sup>2</sup> на ден, 5 дена во неделата.
- Споменатата шема може да се спроведе доколку пациентот бил третиран со најмалку 6 циклуси на **5-Azacitidine** според стандардната шема (75мг/м<sup>2</sup> телесна површина дневно во тек на 7 дена, на секои 4 недели) и ако е постигнат одговор на третманот.
- Се препорачува пациентите да примаат **5 - Azacitidine** најмалку 6 месеци, а ако кај пациентот е воспоставена стабилна болест, терапијата треба да се продолжи додека не дојде до прогресија на болеста или додека не се појави неприфатлива токсичност од **5 - Azacitidine**.

### Терапија со помал интензитет:

- Се индицира по губење на одговорот на **5-Azacitidine**, доколку процени ординирачкиот хематолог земајќи ги предвид инфективните компликации и миелосупресијата.
- Се администрираат поткожни инјекции на Cytarabine во доза од 20 мг/м<sup>2</sup> дневно во период од 10 до 14 дена на секои 4 недели.
- Melphalan во дневна доза од 2 mg на ден кај високоризични пациенти со нормален кариотип и хипо/нормоцелуларна коскена срцевина. Третманот се спроведува додека не се постигне одговор на хематолошките параметри по најмалку 8 недели или прогресија на болеста.
- Кај некои пациенти може да се користи циторедуктивна терапија со Hydroxyurea или Tioguanine за намалување на бројот на леукоцити или делумно подобрување на панцитопенијата.

### Интензивна хемотерапија:

- Интензивна хемотерапија може да се користи кај пациенти помлади од 70 години со поволен кариотип и со повеќе од 10% бласти во коскената срцевина, пред упатување за алогена ТХМК.
- Интензивна хемотерапија може да се користи и кај високоризични пациенти на возраст под 70 години, кои немаат ХЛА идентичен дарител, доколку можат да го толерираат овој тип на терапија.
- Поповолен одговор се очекува кај пациенти без високоризичен кариотип, со помалку од 15% бласти во коскената срцевина, добра општа состојба и без значајни коморбидитети (индекс <3).
- **Venetoclax** може да се користи во комбинација со **5-Azacitidine** кај пациенти со висок ризик кои не се кандидати за интензивна хемотерапија или алогена трансплантација.

### Алогена трансплантација кај високоризичен МДС:

- ТХМК е единствениот метод за лекување на пациенти со МДС со висок ризик.
- Фит пациенти до 70 год. и без значајни коморбидитети треба да се земат предвид за алогена ТХМК.
- Фактори кои влијаат на исходот од трансплантацијата се: возраст, коморбидитети, пресметан ризик според скоринг системи, цитогенетски анализи, мутациски статус (акцент на TP53), зависност од трансфузија на еритроцити, преоптоварување со железо, бројот на бласти во коскената срцевина, фазата на болеста во која пациентот е трансплантиран, време од дијагноза до трансплантација, протокол за кондиционирање и избор на дарител.
- Се користи индекс за процена на целокупното здравје и значајните коморбидитети на пациентите со МДС на коморбидитети за ТХМК според кој морталитетот на планираната трансплантација значително се зголемува ако пациентот има збир на поени  $\geq 3$ .

### Хелатори на железо:

Се препорачува да се започне со третман доколку се исполнети следниве критериуми:

- зависност од трансфузија на еритроцити со употреба на најмалку 20 единици еритроцити;
- ниво на феритин > од 1000 мкг/Л;
- добра општа состојба на пациентот;
- отсуство на значајни коморбидитети, задоволителна функција на црниот дроб и бубрезите (клиренс на креатинин > 40 мл/мин.) и
- пациентот е кандидат за третман со хипометилирачки лекови и/или алогена ТХМК.

### Антимикробна профилакса

- Не се препорачува примарна антибактериска, антифунгална и антивирусна профилакса.
- Доколку се процени дека антимикробната профилакса е оправдана (кај оние пациенти кај кои постои зголемен ризик за инфекции/инфективни компликации: ХОББ, претходни бактериски инфекции, тешка неутропенија, итн.), се препорачува антибиотска профилакса со Levofloxacin или Ciprofloxacin, антифунгална профилакса со Fluconazole, Posaconazole или Voriconazole и антивирусна со Aciclovir.

- Се советува антифунгална профилакса кај пациенти со МДС со тешка неутропенија ( $<0.1 \times 10^9/\text{Л}$ ) која трае подолго од 7 дена. Кај пациенти со МДС и хронична ХБВ инфекција постои ризик од реактивација и се советува профилакса со Tenofovir. Се советува и антивирусна профилакса/терапија кај ХЦВ-РНК позитивни пациенти.
- Пациентите со МДС треба да се охрабруваат да се вакцинираат според сегашните упатства за вакцинација за пациенти со малигни хематолошки заболувања.

### Користена литература

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes. National Comprehensive Cancer Network. Version 3 2022.
2. Fenaux, P.; Haase, D.; Santini, V.; Sanz, G.F.; Platzbecker, U.; Mey, U. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2021, 32, 142–156.
3. Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2020 Nov;95(11):1399-1420.
4. Bersanelli, M.; Travaglino, E.; Meggendorfer, M.; Matteuzzi, T.; Sala, C.; Mosca, E.; Chiereghin, C.; Di Nanni, N.; Gnocchi, M.; Zampini, M.; et al. Classification and Personalized Prognostic Assessment on the Basis of Clinical and Genomic Features in Myelodysplastic Syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2021, 39, 1223–1233.
5. NMDS: Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndrome and Chronic Myelomonocytic Leukemia; 2021.
6. Angelucci, E.; Li, J.; Greenberg, P.; Wu, D.; Hou, M.; Figueroa, E.H.M.; Guadalupe Rodriguez, M.; Dong, X.; Ghosh, J.; Izquiero, M.; et al. TELESTO Study Investigators Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients with Low- to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 2020, 172, 513–522.

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ТРЕТМАН НА АКУТНА МИЕЛОБЛАСТНА ЛЕУКЕМИЈА

проф. д-р Ирина Пановска Ставридис

ас. д-р Невенка Ридова

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

**Дефиниција:** Акутната миелобластна леукемија (АМЛ) станува сè поголем проблем во развиените земји со инциденца помеѓу 2.0 и 2.8/100.000 жители со експоненцијална крива во однос на возрастната дистрибуција со особено остар пик по 75-тата година од животот, иако средната возраст во време на дијагноза е 65 години. АМЛ е најчестиот тип на акутна леукемија во возрастната популација и нашите интерни податоци во изминатите 6 години (2018-2023) се во склоп со глобалните статистики со средна годишна инциденца од 2,7/100.000. Очекуваното 5-годишно преживување е околу 30%, со тоа што постои значајна разлика помеѓу различните возрастни групи – 50% кај пациентите <40 години, но само 10% кај постарите од 60 години. Петтата ревидираната Класификација на хематолошки и лимфоидни тумори на СЗО од 2022 година дефинира понизок праг на бласти за дијагноза на АМЛ и инкорпорира молекуларни и цитогенетски поттипови. Со оглед на тоа дека акутната промиелоцитна леукемија е посебен клиничко-патолошки ентитет, кој бара поинаков терапевтски пристап со или без хемотерапија и има одлична прогноза споредено со другите поттипови на АМЛ, ќе биде разгледана во посебен дел.

**1. Дијагностички критериуми за акутна АМЛ:** АМЛ се дефинира според процентот на бласти и присуството на генетска абнормалност. Според тоа, дијагнозата на АМЛ ја потврдува:

- присуство на  $\geq 10\%$  бласти во коскена срцевина или периферна крв + присуство на т.н. АМЛ – дефинирачка генетска абнормалност, прикажани во табела бр. 91, во прилог;
- присуство на  $\geq 20\%$  бласти во коскена срцевина или периферна крв + присуство на  $t(9;22)(q34.1;q11.2)$ , односно BCR-ABL1 транскрипт. Кај овој поттип има потреба од докажување на поголем процент на бласти за диференцијација од ХМЛ со акцелерација;
- присуство на  $\geq 20\%$  бласти во коскена срцевина или периферна крв во отсуство на АМЛ – дефинирачка генетска абнормалност;
- присуство на  $\geq 20\%$  бласти во коскена срцевина или периферна крв при постоење на TP53 мутација;
- \*Според Класификацијата на меѓународниот консензус, пациентите кои имаат 10-19% бласти + присуство на цитогенетски абнормалности или молекуларни абнормалности кои се во основа МДС – дефинирачки, се дефинираат како посебен ентитет МДС/АМЛ и можат да се дефинираат или како МДС или како АМЛ, а со тоа се подобни и за МДС, односно АМЛ-терапевтски пристап.

**2. Иницијалната евалуација и дијагностички процедури:** Треба да ги вклучи сите основни клинички и лабораториски иследувања како и кај другите хематолошки болести:

- детална анамнеза и клинички преглед;
- диференцијална крвна слика со периферна размаска, боена по May-Grünwald Giemsa;

- проширен панел на биохемиски анализи со ЦРП;
- тестови на хемостаза и Д-димери и фибриноген;
- ниво на витамин Б12 и фолна киселина во отсуство на атипични клетки во периферна размаска;
- Вирусна серологија за ХИВ, ХБВ и ХЦВ и
- за процена на срцевата функција кај пациенти со кардиомиопатија од рестриктивен тип и срцева слабост со зачувана ежекциона фракција, *N-терминален н-тириреиничен пептид*.

**Насочени иследувања на коскена срцевина:** Се користи аспират од коскена срцевина, добиен преку стерилна пункција или со биопсија и аспирација на коскена срцевина од илијачна коска. Хистопатолошка евалуација на биоптичен примерок од коскена срцевина е потребна кај случаите каде што не може да се добие аспират од коскена срцевина, МДС/АМЛ ентитетите и кај сомнение за трансформација од претходен МДС или МПН. Анализата на аспиратот од коскена срцевина опфаќа:

- Морфолошка анализа со светлосна микроскопија на размаска до аспират од коскена срцевина, боена по May-Grünwald Giemsa. Открива појави за целуларност на коскена срцевина, хематоеза – меѓакардиоцити, еритроидна лоза, процен на инфилтрација со блати, одредени морфолошки карактеристики кои укажуваат на одреден тип на леукемија – „Ауер-ови“ ситициња и појави кај АМЛ, монобластна морфологија кај АМЛ – М5.
- Цитохемискиите боења се најушиени и нивната дијагностичка употреба е нагмината со проточната цитометрија.
- Златен стандард за поставување на дијагнозата на АМЛ е **имунофенотипизација со проточна цитометрија**. Во табела број 92, во прилог се дадени основните критериуми за потврда на дијагнозата, како и проширен панел за диференцирање на типот. Дополнително, се дадени и критериумите за рејкиот ентитет – Акутна леукемија од мешан фенотип, кој може да вклучува и миелоидна диференцијација. Не постои консензус за пресечна вредност која се смета за позитивност на маркерот, иако генерално се зема >20% за најголем дел од леукемичните маркери. За главните дијагностички маркери како што се cMPO, TdT, CD34, CD117 и cCD3, доволна е вредност >10%. Во однос на постојаните, со проточна цитометрија, може да се дефинираат неколку постојаности во однос на диференцијацијата, а тоа се АМЛ без диференцијација или со минимална диференцијација (M0 и M1), акутна монобластна леукемија (M5), акутна еритробластна леукемија (M6) и акутна меѓакардиоцитна леукемија (M7). Сепак, оваа класификација во однос на диференцијацијата е заменета со класификацијата која се базира на генетските абнормалности. Дополнително, абранта експресија на некои маркери или отсуство на експресија на други маркери, може да корелира со одредени генетски абнормалности, но постојат според последната класификација единствено може да се дефинира со молекуларни анализи.
- Цитогенетски анализи – конвенционална цитогенетика и кариотип и FISH за АМЛ-дефинирачки транслокации наведени во табела 91, прилог. Со FISH особено треба да се отфатат фузии: RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, KMT2A, MECOM(EVI1), како и губење на хромозомите: 5q, 7q или 17p. Иако класичниот кариотип не може да биде заменет со ниту една метода, макроделеции и инсерции можат да се детектираат и со молекуларни анализи со комерцијално достапни панели. Истотака, постоење на хибридни транскрипти, резултат на транслокација, може да се докаже со молекуларни анализи – ПВР.

- **Молекуларни анализи** – потребни за додефинирање на поттипот, дефиниран со Класификацијата на хематолошки и лимфоидни тумори на СЗО. Овие поттипови се класифицирани во три ризик групи според класификација на Европската мрежа за леукемија - *European Leukemia Network (ELN)*. Класификацијата на АМЛ според генетската абнормалност и ризик групата е прикажана во табела 93, во прилог. Кај АМЛ, овие генетски абнормалности се поделени во две групи: транслокации кои резултираат со фузија на гени и мутации во гени (делеции, инсерции и точкести мутации). Кај сите новодијагностицирани случаи на АМЛ, потребни се следниве молекуларни тестови:

**а) Детекција на АМЛ-дефинирачки хибридни транскрипти** со мултиплекс ПВР и последователна електрофореза:

- RUNX1/RUNX1T1 t(8;21) (q22;q22);
- BCR-ABL1 t(9;22) (q34;q11);
- CBFM/MYH11 инв(16) (p13; q22) и
- PML-RAR $\alpha$  t(15;17) (q24;q21).

**б) Детекција на АМЛ-дефинирачки мутации** со флуоресцентна ПВР и последователна електрофореза:

- тандем дупликации во егзон 12 на FLT3 генот (FLT3/ITD);
- инсерции во егзон 12 на NPM1 генот и
- делеции/инсерции во CEBPA генот.

**в) Дополнително, кај сите пациенти со број на бласти 10-20%, молекуларни тестови за МДС- дефинирачки абнормалности:**

- Предиктивни цитогенетски абнормалности (макроделеции и амплификации) со мултиплекс лигација- зависни проби со амплификација - *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)* и анализа на капиларни фрагменти: хромозом 13, 5q (EGR1, MIR145, MIR146A, SPARC), 7q (EZH2), 8q (MYC), 11q (KTM2A), 12p (ETV6), хромозом 17 (TP53, NF1, SUZ12), хромозом 19, 20q (ASXL1), хромозом Y, JAK2V617F мутација и
- Мутации во TP53 генот со PCR.

Резултатите од молекуларните тестирања треба да се добијат за најмногу 5 дена поради нивните терапевтски импликации, подетално објаснети во делот за терапија на АМЛ.

Врз основа на овие анализи се одредува ризик групата според ризик стратификацијата на *Европската мрежа за леукемија*, дефинирана во табела 93. Битно е да се наведе дека иницијалната ризик група не е дефинитивна и може да се промени во зависност од одговорот на иницијалната терапија. На пример, пациент со АМЛ со генетска абнормалност со поволан ризик доколку има мерлива МРБ по индуктивна терапија, ќе се рестратифицира како умерен ризик. Спротивно на тоа, пациент со АМЛ со генетска абнормалност со среден ризик, кој е МРБ негативен по индуктивна терапија, може да се смета како пациент со низок ризик.

## **В) Други дијагностички процедури:**

- Електрокардиографија со одредување ЕФ – пред терапија.
- Иследувања на ликвор кај пациентите со сомнение за ЦНС-инфилтрација и кај пациентите што се проценети со висок ризик за ЦНС инфилтрација и добиваат профилатичка интратекална терапија ( на пример, М5).
- <sup>18</sup>F-ФДГ-ПЕТ-КТ скен само при сомнение за екстремедуларна болест и миелоген сарком.
- МРИ на мозок само при сомнение за ЦНС-инфилтрација.
- Криопрезервација на сперматозоиди.

### 3. Одредување на МРБ и процена на одговор на терапија

МРБ претставува присуство на детектибилни леукемични клетки во коскена срцевина кај постигната хематолошка ремисија. Иако пресечната вредност е различна кај различни поттипови се смета вредност од  $10^{-4}$ , што значи дека процената на МРБ треба да се прави со техника која овозможува ваква сензитивност. Како што беше и претходно наведено, МРБ статусот освен што го проценува степенот на ремисија, може да ја рестратифицира ризик групата, но и да предвиди релапс на болеста во отсуство на морфолошки знаци. Се применуваат две високо сензитивни методи за МРБ детекција, кои во рутинска практика треба да се комбинираат за да се надополнат:

**а) Мултипараметриска проточна цитометрија** – се базира на леукемија-асоциран имунофенотип и експресија на маркери во време на иницијална дијагноза. Главна предност е дека може да даде увид и за другите клеточни популации и дека може да се примени кај 99% од случаите. Главна негативна страна е тоа што сензитивноста зависи од бројот на анализирани живи клетки, која може по аплицирана хемотерапија да е ниска. За позитивна вредност на МРБ се смета ако  $\geq 0,1\%$  од анализираниите клетки имаат експресија на леукемија имунофенотипот.

**б) РТ-ПВР** – со таргетирање на претходно детектирана генетска абнормалност. За разлика од проточна цитометрија, не зависи методот од бројот на живи клетки, туку од нивото на ДНК. Од друга страна, апликабилна е само во случаите со потврдена абнормалност, што не надминува повеќе од 50% од случаите. Вредноста која се смета за МРБ+ не е стандардна и зависи од генетската абнормалност и иницијалната вредност кај пациентот индивидуално. За генетските абнормалности за кои постојат многу сензитивни тестови за детекција на МРБ, како што се NPM1 и CBFM-MYN11, доволно е 3-4 логаритамско намалување во однос на иницијалната вредност.

Значењето на МРБ статусот и критериумите за одговор на терапија се прикажани во табела 94, во прилог.

### 4. Терапија на АМЛ

Целта на прволиниската терапија е контрола на болеста и секогаш кога е возможно, ерадикација. Исходот на лекувањето зависи од поттипот на болеста, општата состојба на пациентот и подобноста за одреден тип тераписки модалитет. Терапискиот алгоритам вклучува индукција на КР со индуктивна хемотерапија, проследена со консолидација и терапија на одржување или ТХМК. Кај пациентите кои не се подобни за интензивна терапија, целта е обезбедување подобар квалитет на живот и намалување на цитопеничните компликации со супортивни и симптоматски мерки.

**4.1. Третман на пациенти подобни за интензивна терапија** – пациенти помлади од 65 години и/или постари пациенти кои се фит и без значајни коморбидитети. Стандард на лекување:

**А) Индуктивна хемотерапија** – Основа и до денес остануваат антрациклините и Cytarabin. Стандардна индуктивна хемотерапија за АМЛ, независно од поттипот и ризикот е „DA“ 7+3 протокол:

- о Cytarabine 100 мг/м<sup>2</sup> воконтинуирана 24-часовна инфузија 7 дена (ден1-ден 7) + daunorubicin во доза од 45-60 мг/м<sup>2</sup>, 3 дена (ден 1, ден 2 и ден 3).
- о Алтернативно кај пациенти со срцеви коморбидитети, може да се користи Cytarabine 100мг/м<sup>2</sup> воконтинуирана 24-часовна инфузија 7 дена (ден1-ден 7) + idarubicin во доза од 12 мг/м<sup>2</sup>, 3 дена (ден 1, ден 2 и ден 3).

- Во однос на таргетирана терапија, во моментот постојат киназни инхибитори во усвоени тераписки протоколи само за следниве поттипови:
  - о **FLT3- мутирани субтипови:**
    - **Sorafenib** во доза од 200мг 2x1/ во тек на 14 дена ( од +1 до +21 ден од завршување на индуктивна хемотерапија).
    - **Midostaurin\*** во доза од 50мг 2x1/ во тек на 14 дена ( од +1 до +21 ден од завршување на индуктивна хемотерапија).
    - **Quizartinib\*** во доза од 35,4мг во тек на 14 дена ( од +1 до +21 ден од завршување на индуктивна хемотерапија).
  - о ТКИ- инхибитори кај t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR-ABL1 субтипови – континуиран третман во доза како онаа кај ХМЛ:
    - **Imatinib\*\***
    - **Nilotinib\*\***
    - **Dasatinib\*\***
    - **Ponatinib\*\***
    - **Bosutinib\***

**Б) Процена на одговор на терапија:** Се прави по секој циклус на терапија опфаќа: крвна слика со периферна размаска, стернална пункција со морфолошка анализа, додека процената на МРБ статусот по првиот циклус индуктивна терапија со проточна цитометрија или молекуларни анализи не е задолжителна. МРБ статусот се одредува по 2 циклуса на индуктивна терапија. Критериумите за морфолошки одговор и МРБ статусот се опишани во соодветниот дел. Целта на индуктивната терапија е да се постигне КР, по што лекувањето се продолжува со консолидативна терапија. Кај пациентите кои не постигнале КР потребно е да се направи обид со спасоносна „salvage“ протокол.

#### **В) Спасоносна „salvage“ терапија:**

- FLAG-Ida протокол - Fludarabine 30 мг/м<sup>2</sup>/ ден 2–6, cytarabine 2 г/м<sup>2</sup> во 4-часовна инфузија почнувајќи 4 часа по инфузијата со fludarabine/ ден 2–6, idarubicin 8 мг/м<sup>2</sup> венски/ ден 4–6 и Г-КСФ поткожно дневно/ ден 1–7 – кај фит пациенти со добра срцева функција. Процената се прави по апликација на 1 циклус.
- **Azacitidine\*\*** 75 мг/м<sup>2</sup> поткожно/ ден 1–7 + **venetoclax** орално еднаш дневно во доза од 100мг/ ден 1, 200 мг/ ден 2 и 400 мг од ден 3 и натаму. Протоколот се повторува на 28 дена. Дозите на Venetoclax можат да се намалат за избегнување на хематолошка токсичност кај претходно изобилно третирани пациенти. Модификацијата на дозите на Venetoclax според индикација е дадена во табела број 95, во прилог.
  - о Овој протокол е од избор кај повозрасни пациенти кои не постигнале одговор на стандардната индуктивна терапија.
  - о Исто така, во трета линија кај пациенти кои не постигнале одговор на стандардна индуктивна терапија и „salvage“ терапија со FLAG-Ida протокол.
- Друг хипометилирачки агенс кој може да се користи во комбинација со Venetoclax е Decitabine\* во доза од 20 мг/м<sup>2</sup> венски/ ден 1-5.
- Монотерапија со anti-CD33 моАт – Gemtuzumab ozogamicin\* во доза од 3 мг/м<sup>2</sup> / ден 1, 4 и 7 кај CD33+ АМЛ. Нема пресечна вредност за позитивитет за CD33, најчесто >10%. *Забелешка: Ова моАт може да се комбинира и со ДА хемотерапија во прволиниски третман кај CD33+ АМЛ, меѓутоа позитивен ефект е увиден само кај CBFМ/МУН11- мутирани АМЛ.*

**Г) Консолидација** -кај пациентите кои постигнале ремисија со индуктивна терапија

- Високи до интермедиерни дози на Cytarabine 1500-3000мг/м<sup>2</sup> два пати дневно на 12 часа/ на ден 1, 3 и 5.
- Можат да се аплицираат 1-2 циклуса на терапија, најмногу до 3 циклуси.
- Евалуација се прави по завршеното планирано лекување со процена на МРБ статус со цел одлука за понатамошно лекување.

**Д) Алогена трансплантација на коскена срцевина**

АМЛ е најчеста индикација за алогена ТХМК. Иако кај АМЛ поттиповите со повиден ризик кои постигнале КР со МРБ негативитет, трансплантацијата во прва ремисија може да се одложи, кај таквите пациенти би требало да се прави евалуација на коскена срцевина на секои 3 месеци со процена на МРБ статус со метод за кој сме сигурни дека во анализата ќе овозможи сензитивност  $>10^{-4}$ . Заради тоа, независно од типот и одговорот на терапија, ТХМК треба да се направи кај сите пациенти кои се подобни за оваа интервенција и кои имаат потенцијален дарител на коскена срцевина. Со употребата на РИК протоколите, возраста од 60 години не е контраиндикација за ТХМК. Постојат неколку ризик-модел за предикција на ризикот од интервенцијата, како што е индексот на коморбидитети, којшто не е специфичен само за АМЛ. Сепак, одлуката е индивидуална и се базира на одлуката на клиничарот. Изборот на дарител, кондиционирачки протокол и имуносупресија се подетално опишани во препораките за трансплантација на ХМК.

**Ѓ) Терапија на одржување** – долготрајно, но лимитирано траење на терапија која ќе го намали ризикот од релапс. Може да се применува и кај пациенти кај кои е изведена алогена ТХМК, а и кај оние кај кои не е изведена оваа процедура.

- Терапија на одржување со Azacytidine\*\* со максимално 12 циклуси кај селектирани пациенти со висок ризик од релапс, кои постигнале КР, се кандидати за алогена ТХМК, а не е можно таа да се изведе.
- Терапија на одржување со Azacytidine не се користи рутински кај пациенти во КР кои не се кандидати за ТХМК.
- Терапија на одржување со FLT3 инхибитори кај пациенти со FLT3+ АМЛ поТХМКво траење од 2 години. Се дава истиот инхибитор кој се користел при третманот претходно.
- Терапија со ТКИ кај BCR/ABL1+ АМЛ по ТХМК, која иако може да се прекине по 2 години, исто како и кај BCR/ABL1+ АПЛ, се аплицира непрекинато.

**Е) Супортивна терапија**

- **Хиперлеукоцитоза** со леукоцити  $>100 \times 10^9/\text{Л}$ . Го зголемува ризикот од ТЛС, крвавење и леукостаза. За леукоредукција се користи Hydroxycarbamid во доза од 50мг/кгТТ до број на леукоцити  $25 \times 10^9/\text{Л}$ . Не се препорачува леукоредукција пред индукција по DA протокол, освен во присуство на клиничка суспекција за синдром на леукостаза. Се препорачува пред терапија со хипометилирачки агенс и Venetoclax заради поголемиот ризик од ТЛС.
- **Антиинфективна профилакса** со антибиотик (Ciprofloxacin) и антимикотик азол (Fluconazol, Posaconazol\*). Рутинска анти-херпес и анти-Pneumocystis профилакса не се препорачува.
- Рутинска профилакса со Г-КСФ не се препорачува, но се препорачува кај тешки инфекции и доколку е препорачана според протоколот (на пр., FLAG-Ida).
- Трансфузии на крвни деривати:еритроцитни при хемоглобин  $<80 \text{ г/Л}$  и тромбоцитни трансфузии во отсуство на значаен хеморагичен синдром при тромбоцити  $<10 \times 10^9/\text{Л}$ .

**4.2. Третман на пациенти кои не се подобни за интензивна терапија** - Нема универзално прифатени критериуми за тоа кои пациенти не се сметаат подобни за интензивна терапија. Иако ниту еден од нив не е апсолутен критериум, како дел од нив се издвојуваат:

- o возраст > 75 години;
- o ECOG скор > 2;
- o тешка срцева болест (конгестивна срцева слабост, коронарна артериска болест, ЕФ <50%);
- o тешка белодробна болест (форсиран експираторен волумен <65%);
- o ренална болест со креатинин клиренс <45 мл/мин;
- o тешко хепатално нарушување со билирубин за 1,5 пати од горна нормална вредност и
- o која било друга болест која според клиничарот не е компатибилна со апликација на интензивна хемотерапија.

Се користат следниве протоколи:

- Ниски дози на cytarabine 100мг поткожно/5 дена во 28-дневни циклуси – палијативен протокол со цел одржување квалитет на живот.
- **Azacitidine** 75 мг/м<sup>2</sup> поткожно/ ден 1–7 + **venetoclax** во адаптирана доза. Протоколот се повторува на 28 дена. Модификацијата на дозите на Venetoclax според индикација е дадена во табела број 95, во прилог – овој протокол носи и куративен ефект.
- Друг хипометилирачки агенс кој може да се користи во комбинација со Venetoclax е Decitabine\* во доза од 20 мг/м<sup>2</sup> венски/ ден 1-5.
- Cytarabine 20мг/м<sup>2</sup> (алтернативно на терапијата со Azacitidine) во тек на 10 дена + **venetoclax** во адаптирана доза.
- Кај пациентите кои не се кандидати и за овој тип на терапија – циторедуктивна терапија со Hydroxycarbamid и најдобра супортивна терапија со трансфузии на крвни деривати.
- Таргетираната терапија со FLT3 инхибитори во пропишаната доза погоре може да се додаде на кој било од наведените протоколи.

### Користена литература

1. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023 Mar;98(3):502-526.
2. Khoury, J.D., Solary, E., Abla, O. *et al*. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 36, 1703–1719 (2022).
3. Hasserjian RP, Orazi A, Orfao A, Rozman M, Wang SA. The International Consensus Classification of myelodysplastic syndromes and related entities. *Virchows Arch*. 2023 Jan;482(1):39-51.
4. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022 Sep 22;140(12):1345-1377.
5. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010 Jan 21;115(3):453-74.
6. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood*. 2008 Apr 15;111(8):3941-67.

## ПРЕПОРАКИЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА АКУТНА ПРОМИЕЛОЦИТНА ЛЕУКЕМИЈА

в. проф д-р Сања Трајкова

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

**Дефиниција:** Акутната промиелоцитна леукемија (АПМЛ) е миелоидна неоплазма, поттип на АМЛ, која се карактеризира со абнормална пролиферација на промиелоцити и присуство на  $\geq 10\%$  бласни клетки во коскената срцевина. Посебен клинички ентитет кој се карактеризира со изразена тенденција кон коагулопатија, хеморагија и рана смрт. Над 95% од случаите се карактеризираат со урамнотежена транслокација помеѓу хромозомот 17q21 и хромозомот 15q22. Ова води досоздавање на абнормален фузионен протеин наречен PML-RARA кој ги потиснува гените одговорни за хематопоеза и ги активира генитесупер-засилувачи одговорни за специфичните карактеристики на АПМЛ. Во околу 5% од случаите се случуваат преуредувања на хромозомот 17q21 со други генски партнери: *PZLF* (promyelocytic zinc finger) t(11;17)(q23;q21), *NPM* (nucleophosmin) t(5;17)(q35;q12-21), *NuMa* (nuclear mitotic apparatus) t(11;17)(q13;q21) и *STAT5b* (17;17)(q11;q21).

**Епидемиологија:** Во САД, АПМЛ изнесува 5-15% од сите акутни леукемии кај возрасните. Поголема инциденца е забележана во Јужна Европа и во Северна, Централна и Јужна Америка. Инциденцата се зголемува кај младите возрасни по 10-годишна возраст и се намалува по 60-тата година. Просечната возраст на почетокот е помеѓу 40 и 50 години. Инциденцата е подеднаква помеѓу двата пола.

**Прогноза:** АПМЛ има многу добра прогноза, со долгорочни стапки на преживување до 90% по третманот. Сепак, инциденцата на рана смрт останува висока, при што 29% од пациентите со АПМЛ умираат во рок од 30 дена од нивната дијагноза; во 35% од тие рани смртни случаи, пациентот никогаш не примил терапија со транс ретиноична киселина – all trans retinoid acid (ATRA). Најчестите причини за рана смрт кај АПМЛ се хеморагија, синдром на диференцијација и инфекција.

Бројот на леукоцитите се смета за важен индекс поврзан со прогнозата кај АПМЛ. Националната сеопфатна мрежа за рак (NCCN) го користи овој параметар за да ги класифицира пациентите во две ризик групи. Низок ризик е група на пациенти со леукоцити  $< 10 \times 10^9/\text{L}$ , а висок ризик е група на пациенти со леукоцити  $> 10 \times 10^9/\text{L}$ . Групата со висок ризик има уште една поделба врз основа на срцева функција: добра срцева функција и подгрупа со ниска ЕФ или продолжен QRS комплекс. Според Sanz скорот, кој ги зема предвид бројот на тромбоцити и бројот на леукоцити, има 3 групи на ризик, дадени во табела бр. 96, во прилог.

### Дијагноза:

- Клинички преглед - историја на болест, физикален преглед (симптоми и знаци на крвавење, анемија, инфекција).
- Лабораториски анализи:
  - о Крвна слика;
  - о Периферна размаска;
  - о Проширен панел на биохемиски анализи и електролитен статус и
  - о Тестови на хемостаза со Д-димери, ниво на фибриноген, ниво на фактор VIII, антиромбин III.

#### 4.1 Дијагностички постапки:

- Аспирациона биопсија на коскена срцевина со понатамошно анализирање на аспиратот со:
  - Проточна цитометрија (типичен имунофеноти за АПМЛ е позитивитет на монојадрената популација за CD33, CD13, цМПО, а негативитет за HLA-DR и CD34.
  - Молекуларни анализи – РТ-ПВР за детекција на PML-RAR транскрипт.
  - Цитолошка анализа – Морфолошките варијанти на АПМЛ се дадени во табела бр. 97, во прилог, и вклучуваат:
    1. Хипергранулирана форма (класична М3);
    2. Микрогранулирана форма (М3 варијанта);
    3. Хипербазофилна форма и
    4. PLZF-RAR alpha (М3р).

**5. Терапија:** Со оглед на ризикот од тешки хеморагични настани, индицирана е итна хоспитализација и започнување на третман со целосно транс-ретиноична киселина- ATRA и/или **arsenic trioxide (ATO)** и супортивна терапија, за да се избегне рана смрт. Тековните препораки силно сугерираат започнувањена терапија со ATRA при клиничко сомневање за АПМЛ и пред генетска потврда на дијагнозата. Третманот со АПМЛ има три фази: индукција, консолидација и одржување.

##### 5.1 Терапија за низок ризик на АПМЛ - индукција

ATRA во доза од 45 мг/м<sup>2</sup> поделена во две дневни дози со **arsenic trioxide (ATO)**. **ATO** може да се администрира во доза од 0.15 мг/кг и.в. дневно или 0.3 мг/кг и.в. дневно на ден 1-5 од првата недела и 0.25 мг/кг два пати неделно од 2 до 8 недела. Пациентите кои постигнуваат обновување до 28-ми ден на бројот на тромбоцити > 100 × 10<sup>9</sup>/Л и АНБ > 1 × 10<sup>9</sup>/Л, можат да продолжат со консолидација. За пациентите кои ја завршиле индукционата терапија, иследувањето на коскена срцевина е изборно, истата се применува за да се утврди присуство на <5% бласти и отсуство на абнормални промиелоцити морфолошки пред да се продолжи со консолидација. За пациенти кои не ја завршиле индукционата терапија или не постигнале обновување на хематолошките параметри до ден 28-23, иследувањето на коскена срцевина е препорачано.

##### 5.2 Терапија за низок ризик на АПМЛ – консолидација

Првите *три* консолидации се циклус од 56 дена:

ATRA во доза од 45 мг/м<sup>2</sup> поделена во две дневни дози на ден 1-14 и 29-42 (2 недели терапија и 2 недели пауза) со **ATO** 0.3 мг/кг и.в. дневно на ден 1-5 од првата недела и 0.25 мг/кг два пати неделно од 2 до 4 недела.

*Четвртата* консолидација е циклус од 28 дена:

ATRA 45 мг/м<sup>2</sup> поделена во две дневни дози на ден 1-14 (2 недели терапија и 2 недели пауза) со **ATO** 0.3 мг/кг и.в. дневно на ден 1-5 од првата недела и 0.25 мг/кг два пати неделно од 2 до 4 недела.

##### 5.3 Терапија за висок ризик на АПМЛ – индукција

ATRA во доза од 45 мг/м<sup>2</sup> поделена во две дневни дози на ден 1-36 coldarubicin во доза приспособена за возраста (6-12 мг/м<sup>2</sup>) во деновите 2, 4, 6 и 8 + **ATO** во доза од 0.15 мг/кг на ден 9-36 како двочасовна интравенска инфузија. Иследување на коскена срцевина се изведува во периодот од 28-35 ден, истата се применува за да се утврди присуство на <5% бласти и отсуство на абнормални промиелоцити пред да се продолжи со консолидација. Треба да се изведе лумбална пункција кај пациентите со висок ризик.

##### 5.4 Терапија за висок ризик на АПМЛ - консолидација

ATRA во доза од 45 мг/м<sup>2</sup> во тек на 28 дена + **ATO** во доза од 0.15 мг/кг во тек на 28 дена - 1 циклус, а потоа ATRA 45 мг/м<sup>2</sup> - 7 дена секои 2 недели – 3 циклуси + **ATO** 0.15 мг/кг - 5 дена за 5 недели - 1 циклус.

### 5.5 Други препорачани протоколи

АТРА во доза од 45 мг/м<sup>2</sup> поделена во две дневни дози + Daunorubicin 50 мг/м<sup>2</sup> - 4 дена (и.в. во деновите 3-6) + Cytarabine 200мг/м<sup>2</sup> - 7 дена (и.в. во деновите 3-9). Иследување на коскена срцевина се изведува на ден 28-35 ден, истата се применува за да се утврди присуство на <5% бласти и отсуство на абнормални промиелоцити пред да се продолжи со консолидација. Исто така, се препорачува и лумбална пукција кај пациентите со висок ризик. Консолидацијасе спроведува со **АТО** 0.15 мг/кг - 5 дена за 5 недели, секоја 7-ма недела, вкупно 2 циклуса. Потоа се продолжува со АТРА 45 мг/м<sup>2</sup> - 7 дена + Daunorubicin 50 мг/м<sup>2</sup> - 3 дена, 2 циклуса.

АТРА во доза од 45 мг/м<sup>2</sup> поделена во две дневни дози + Daunorubicin 60 мг/м<sup>2</sup> - 3 дена + Cytarabine 200мг/м<sup>2</sup> - 7 дена. Иследување на коскена срцевина се изведува на ден 28-35 ден, истата се применува за да се утврди присуство на <5% бласти и отсуство на абнормални промиелоцити пред да се продолжи со консолидација. Се препорачува лумбална пукција.

- Консолидацијасе спроведува со Daunorubicin 60 мг/м<sup>2</sup> - 3 дена + Cytarabine 200мг/м<sup>2</sup> - 7 дена - 1 циклус, а потоа Cytarabine 2г/м<sup>2</sup> (возраст <50) или 1,5 г/м<sup>2</sup> (возраст 50-60 год) на 12ч - 5 дена или 1 г/м<sup>2</sup> (возраст >60 год) на 12ч - 4 дена + Daunorubicin 45 мг/м<sup>2</sup> - 3 дена - 1 циклус + 5 дози на интратекална терапија. Препораките за индукцијата и консолидацијата се наменети и за пациенти со продолжен QТс интервал.
- АТРА во доза од 45 мг/м<sup>2</sup> поделена во две дневни дози + Idarubicin во доза 12 мг/м<sup>2</sup> во деновите 2, 4, 6 и 8 или деновите 2, 4 и 6 кај пациенти >70 год. Иследување на коскена срцевина се изведува на ден 28-35 со цел да се утврди присуство на <5% бласти и отсуство на абнормални промиелоцити пред да се продолжи со консолидација. Се препорачува и лумбална пукција.

Консолидацијасе спроведува со АТРА во доза од 45 мг/м<sup>2</sup> - 15 дена + Idarubicin во доза од 5мг/м<sup>2</sup> и Cytarabine 1г/м<sup>2</sup> - 1 циклус, а потоа АТРА во доза од 45 мг/м<sup>2</sup> - 15 дена + Idarubicin во доза 12 мг/м<sup>2</sup> - 1 ден и Cytarabine во доза од 150 мг/м<sup>2</sup> на 8 часа - 4 дена - 1 циклус. Индукцијата и консолидацијата со овие препораки е наменета и за пациенти со продолжен QТс интервал.

### 5.6 Терапија на одржување кај пациенти со висок ризик

По прволиниска терапија со АТРА и хемотерапија, двегодишна терапија на одржување со metotrexat, mercaptopurin и АТРА е препорачана кај пациенти кои се МРБ негативни по консолидација - определување на активноста на тиопурин метилтрансфераза. Контрола на МРБ се прави на 3 месеци, а ако се добие позитивен резултат, истиот се повторува за 4 недели. Ако е позитивен и на анализата по 4 недели, се продолжува со терапија за релапс.

Овие препораки се дадени во табела бр.98, во прилог.

### 5.7. Терапија за релапс на АПМЛ

Ако ремисија била постигната со **АТО**- базирана терапија, пациентот оди на гранката АТРА + хемотерапија, а ако била постигната со АТРА + хемотерапија, понатамошното лекување продолжува по гранката АТРА + **АТО**. Прв морфолошки или молекуларен релапс до 6 месеци од терапија со АТРА + **АТО** без антрациклин се препорачува терапија со антрациклин или gemtuzumab ozogamicin\*.

Пациенти кои не биле третирани со **АТО** при прв релапс или ран релапс до 6 месеци од терапија со АТРА + терапија базирана на антрациклин, се препорачува терапија со **АТО** 0.15 мг/кг + АТРА во доза од 45 мг/м<sup>2</sup>, поделена во две дневни дози + антрациклин или единечна доза на gemtuzumab ozogamicin\* сè до излегување од аплазија, кога се прави евалуација на коскена срцевина. Ако се постигне втора

ремисија, потребно е ЦНС профилакса со интратекална апликација на methotrexate или cytarabine. Ако ПВР е негативен, се продолжува со автологна ТХМК, а ако пациентот не е кандидат за трансплантација, се продолжува со 6 циклуси на АТО како консолидација. Ако ПВР е позитивен, се продолжува со алогена ТХМК со сроден донатор или алтернативен извор на ХМК.

Овие препораки се дадени во табела бр, 99, во прилог.

### 5.8. Супортивна нега кај АПМЛ

Клиничка коагулопатија - Трансфузија со тромбоцитен концентрат/маса за одржување на тромбоцити  $> 50 \times 10^9/\text{Л}$ , заменување на фибриноген со криопреципитат и свежа смрзната плазма за да се одржи ниво  $> 150 \text{ мг/дл}$  и ПТ и аПТТ близу до нормални вредности. Дневно следење на хемостазата.

- Да се избегнува користење на тунелизирани катетри или порт катетер.
- Леукофереза не е препорачлива, но во животниот загрозувачки состојба каде што нема одговор на други терапевтски модалитети може да се планира истата со големо внимание.
- Hydroxycarbamide се користи кај пациенти со низок ризик каде што има раст на бројот на леукоцитите по третман со АТРА/АТО.
- АПМЛ синдром на диференцијација - сомнение за истиот при појава на симптоми како: треска, често поврзана со зголемување на бројот на леукоцитите  $>10 \times 10^9/\text{Л}$ , обично при првична дијагноза или релапс; отежнато дишење; хипоксемија; плеврален или перикарден излив. Пациентот се мониторира, профилактички/или терапевтско администрирање на кортикостероиди: Dexamethasone 10мг на 12 часа сè до повлекување на симптомите. Hydroxycarbamide може да се користи во третман на леукоцитоза при синдром на диференцијација, или во тешки случаи може да се вклучи антрациклин (daunorubicin или idarubicin).
- Мониторирање на терапија со АТО: ЕКГ при продолжен QTc интервал, електролити и креатинин.
- Г-КСФ не се препорачува за време на индукција, се вклучува во консолидација при инфекција и сепса.

### Користена литература

1. Yun Tan, Xiaoling Wang, Huan Song, et al; A PML/RAR $\alpha$  direct target atlas redefines transcriptional deregulation in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2021; 137 (11): 1503–1516.
2. Raul C. Ribeiro, Eduardo Rego; Management of APL in Developing Countries: Epidemiology, Challenges and Opportunities for International Collaboration. *HemATOlogy Am Soc HemATOI Educ Program* 2006; 2006 (1): 162–168.
3. National Comprehensive Cancer Network. Acute Myeloid Leukemia. NCCN. Version 2.2024 – March 22, 2024
4. Sanz MA, Lo-Coco F, Martin G, et al: Definition of relapse risk and role of non-anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 96:1247-1252, 2000.
5. Hou J, Wang S, Zhang Y, Fan D, Li H, Yang Y, et al. Causes and prognostic factors for early death in patients with acute promyelocytic leukemia treated with single-agent arsenic trioxide. *Ann HemATOI*. 2017 Dec. 96 (12):2005-2013.
6. <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/acute-promyelocytic-leukemia-apl>
7. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al: Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 133:1630-1643, 2019.

## ПРЕПОРАКИ ЗА АВТОЛОГНА И АЛОГЕНА ТРАНСПЛАНТАЦИЈА НА ХЕМАТОПОЕТСКИ МАТИЧНИ КЛЕТКИ

проф. д-р Александра Пивкова Велјановска

ас. д-р Лазар Чадиевски

ас.д-р Божидар Кочоски

ас.д-р Милче Цветаноски

ас.д-р Симона Стојановска

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

ТХМК е потенцијално куративна терапевтска процедура за третман на широк спектар на малигни и немалигни хематолошки заболувања. Кондиционирањето е подготвителен протокол што се администрира на пациентите кои се лекуваат со ТХМК пред инфузијата на ХМК. Режимот на кондиционирање се состои од две компоненти: миелодеплеција и лимфодеплеција. Протоколите за кондиционирање се разликуваат по интензитет во зависност од миелосупресивниот потенцијал на лековите. Најмиелосупресивни се протоколите кои содржат Busulfan (BU) и Melphalan (MEL), а протоколите со кои се спроведува лимфодеплеција содржат Fludarabine (FLU) и Cyclophosphamide (CY). Кондиционирачкиот протокол содржи и радијација - total body irradiation (TBI) која има миелосупресивна и имуносупресивна компонента. Алтернативно кондиционирачкиот протокол може да содржи само хемотерапија без радијација. Во последниве години серотерапија, специфични насочени нови соединенија, моноклоналните антитела и радиоозначените антитеча се инкорпорираат во специфични протоколи на кондиционирање за третман на одредени хематолошки малигнитети. Факторите врзани за пациентот (возраст, коморбидитети) како и карактеристиките на хематолошкото заболување (присуство или отсуство на МРБ) имаат значајно влијание за изборот на протокол за кондиционирање (табела бр. 100-104, прилог). Постојат 4 групи на протоколи за кондиционирање пред ТХМК:

- Миелоаблативни кондиционирачки протоколи (МАК);
- Немиелоаблативни кондиционирачки протоколи (НМА);
- Кондиционирање со редуциран интензитет (РИК) и
- Кондиционирање со редуцирана токсичност (РТК).

Последните препораки на ЕБМТ се однесуваат на мерење на интензитетот на кондиционирачкиот протокол и ги класифицираат протоколите според интензитет (ИТК) – *transplant conditioning intensity*:

- протоколи со низок ИТК;
- протоколи со среден (интермедиерен) ИТК и
- протоколи со висок ИТК.

Препораките за автологна и алогена ТХМК се однесуваат на избор на:

- Кондиционирачки протокол;
- Донатор на ХМК;
- Извор на ХМК;
- Имуносупресивна стратегија и
- Третман на компликации по автологна и алогена ТХМК.

Индикациите за автологна и алогена ТХМК се дадени во прилог во табела бр. 105.

## ПРЕПОРАКИ ЗА АВТОЛОГНА ТРАНСПЛАНТАЦИЈА НА ХЕМАТОПОЕТСКИ МАТИЧНИ КЛЕТКИ

**Автологна ТХМК** е стандарден тераписки пристап за пациентите со малигни лимфоми и мултипен миелом. Притоа, донатор на ХМК е самиот пациент во одредена фаза од третманот на малигното хематолошко заболување.

Најчесто употребуван кондиционирачки протокол за пациентите со ММ кои се лекуваат со автологна ТХМК е:

- Melphalan (MEL200) 200мг/м<sup>2</sup>
- Melphalan (MEL140) 140мг/м<sup>2</sup> (тандем или втора трансплантација за ММ)
- Melphalan (MEL100) 100мг/м<sup>2</sup> (пациенти со ренална инсуфициенција и коморбидитети)

За пациентите со малигни лимфоми најчесто употребувани протоколи за кондиционирање се (табела 109, прилог):

- BEAM
- CBV
- TEAM -за пациентите со ЦНС зафаќање на малигни лимфом
- TECAM - за пациентите со ЦНС зафаќање на малигни лимфом

Периферни ХМК се најчест извор при автологна ТХМК. Етаблирани се две стратегии за мобилизација:

- мобилизација со хемотерапија
- "steady state" мобилизација со цитокини

И двете стратегии имаат предности и недостатоци, но стапката на релапс е споредлива, како што е документирано во неколку клинички испитувања. Главните недостатоци на хемомобилизацијата се токсичноста поврзана со терапијата, потребата за болничко лекување во повеќето случаи, оштетување на коскената срцевина од хемотерапијата, што може да ги компромитира идните мобилизации, како и повисоките економски трошоци за мобилизација. Заради тоа хемомобилизацијата може да не биде прв избор во ситуации каде што не е потребна апликација на хемотерапија за основната хематолошка болест.

Мобилизација на ХМК со цитокини:

- Единствениот одобрен цитокин за мобилизација е Г-КСФ. Одобрени дози за мобилизација во steady state се филграстим 10 мкг/кг/ден с.к во 5-7 последователни дена или ленограстим 10 мкг (1,28 мил. И.Е.)/кг/ден с.к. во тек на 4–6 последователни дена.
- Употребата на биосличен Г-КСФ има еквивалентна ефикасност.
- Леукоферезата се изведува на 5-тиот ден. Ако бројот на клетки е несоодветен, мобилизација со Г-КСФ може да се продолжи уште 1 до 2 дена. Меѓутоа, ако целта за афереза на минимален број на CD34+ клетки не е постигната по третата леукофереза, мобилизацијата се прекинува.

Најчесто употребувана хемомобилизација е:

- Cyclophosphamide 2г/м<sup>2</sup> за пациентите со ММ.
- Хемотерапија за примарно хематолошко заболување (R-DHAP, **BV**-DHAP, R-ICE, ICE, DHAP).
- Официјално одобрени дози на Г-КСФ за мобилизација на ХМК по миелосупресивна терапија се филграстим 5/мкг (0,5 м. И.Е.)/кг/ден с.к и ленограстим 150/мкг (19,2 м. И.Е.)/м<sup>2</sup>/ден с.к. Во клиничката практика, дозата е често 5-10/мкг/кг/ден филграстим или ленограстим во доза од 150-300 мкг/м<sup>2</sup>/ден.
- Мониторирањена CD34+ треба да се започне најдоцна ако леукоцитите се зголемат до 1000 мкл за време на закрепнување од аплазија или на 4-5 ден од Г-КСФ при мобилизација во "steady state". Почеток на леукафереза е индициран кога бројот на CD34+ е >20/мкл.
- Plerixafor\* се препорачува кога бројот на CD34+ е <10/мкл на 4-ти до 5-ти ден од мобилизацијата со Г-КСФ. Ако бројот на CD34+ сè уште е <10/мкл кај пациенти со хемомобилизација по 12-14 дена, се препорачува plerixafor\* при пораст на бројот на леукоцити. Оваа стратегија се однесува за пациентите кои се слаби мобилизери на ХМК (возраст над 60 год, голем број на хемотераписки линии, претходен третман со fudarabine, melphalan, Lenalidomid и Daratumumab, низок број на CD34+ клетки на ден на афереза, намалена вредност на број на тромбоцити пред мобилизација и резидуална болест). Препораките за слаб мобилизационен потенцијал на ХМК се дадени во табела 107, во прилог.

Одредување на бројот на CD34+ клетки со проточна цитометрија во автологните графтови за трансплантација е златен стандард за мерење на квалитетот на графтовот во тек на трансплантационите процедури. ЕБМТ групата за автологни ТХМК препорачува:

- минимален број на CD34+ клетки за една автологна трансплантација – **2.0 x10<sup>6</sup>/кг CD34+**
- оптимален број на CD34+ клетки за една автологна трансплантација – **2.5 до 5.0x10<sup>6</sup>/кг CD34+**

За криопрезервација на ХМК, голем број на различни протоколи се користат во светските и европски трансплантациони центри. Вообичаено, максималната прифатена концентрација на монојадрени клетки е  $\leq 4 \times 10^8$ /мл. Доколку е потребно, графтовите можат да се разредат со автологна плазма, хуман албумин или комерцијален медиум за ресуспензија. Зголемување на клеточноста и намалувањето на концентрацијата по волумен го минимизира потребниот број на криосторирани кеси, но треба да се земе предвид максималната дозволена концентрација на мононуклеари. Крајниот производ вклучува 5-10% диметил сулфоксид (DMSO) како криопротектор и 0,05-0,25мл ACD-A. Препорачано е замрзнување со контролирана брзина од 1-2°C во минута. Клетките треба да бидат складирани во азот во фазата на пареа или течна состојба на температура од  $\leq -140^\circ\text{C}$  до  $-180^\circ\text{C}$  за долготрајно чување.

## ПРЕПОРАКИ ЗА АЛОГЕНА ТРАНСПЛАНТАЦИЈА НА ХЕМАТОПОЕТСКИ МАТИЧНИ КЛЕТКИ

**Алогена - ТХМК** е терапевска процедура која најчесто се применува во третман на акутни леукемии, тешка форма на АА, вродени и стекнати имунодефиценции, хемоглобинопатии, МПН, лимфопролиферативни болести и други малигни и немалигни хематолошки заболувања. Протоколите за кондиционирање кои се користат при алогена сродна, несродна и хаплоидентична ТХМК се прикажани на Табела бр. 110, во прилог.

Кај алогената трансплантација од сроден фамилијарен идентичен/делумноидентичен или несроден дарител, потребно е претходно да се изврши ХЛА-ДНК типизација, со цел да се најде соодветен, компатибилен дарител на ХМК. Типизацијата се врши во генските локуси за ХЛА А, ХЛА Б, ХЛА Ц, ХЛА ДРБ, ХЛА ДКБ, ХЛА ДРБ. Типизација со висока резолуција со 10/10 ХЛА ДНК компатибилност е златен стандард при реализација на алогената трансплантација од несроден дарител. Актуелните препораки на ЕБМТ за избор на најсоодветен донатор за алогена трансплантација вклучуваат :

- Прв избор на донатор – ХЛА ДНК идентичен сроден (фамилијарен) донатор (брат или сестра).
- Втор избор на донатор – ХЛА ДНК иденичен несроден донатор (8/8 или 10/10).
- Избор на донатор 9/10 или хаплоидентични донатори се реализира според искуството на трансплантационите центри, како и итноста за лекување со алогена трансплантација без дефинирани актуелни препораки.

Изборот на извор на ХМК при алогените ТХМК зависи од видот на трансплантација, карактеристиките на основното хематолошко заболување, како и факторите врзани за донаторот и реципиентот на ХМК. Периферните ХМК наспроти ХМК од коскена срцевина се асоцирани со повисоки стапки на ГВХБ и ГВЛефект, но нема значајна разлика во однос на вкупно преживување и преживување без болест. Коскена срцевина се препорачува како прв избор на извор при хаплоидентичните трансплантации и при трансплантација на пациенти со немалигни хематолошки заболувања.

Одредување на бројот на CD34+ клетки со проточна цитометрија во графтовите е златен стандард за мерење на квалитетот на графтот во тек на трансплантационите процедури. ЕБМТ групата за алогени ХМК препорачува:

- минимален број на CD34+ клетки за една алогена трансплантација – **4.0 x10<sup>6</sup>/кг CD34+**
- оптимален број на CD34+ клетки за алогена трансплантација – **5.0 до 8.0x10<sup>6</sup>/кг CD34+**
- коскена срцевина со минимален број од **3.0x10<sup>8</sup>/кг моноклеарни клетки**

## Графт верзус домаќин болест (ГВХБ)

ГВХБ е имунолошки посредувана компликација на алогената трансплантација при која донаторските Т лимфоцити од трансплантираниот графт со ХМК имунолошки реагира кон ткивата на примателот. ГВХБ е најзначаен фактор на морбидитет и морталитет по трансплантационите процедури.

### Дијагноза и третман:

Кај 30-50% од пациентите лекувани со алогена ТХМК се манифестираат клинички симптоми на акутен ГВХБ, а околу 10% ќе имаат тешка форма на акутен ГВХБ (степен III–IV). Главен фактор на ризик за развој на хроничен ГВХБ е претходниот развој на акутната форма на болеста. Поставување на дијагнозата е корелација меѓу клиничките манифестации на таргет органите и хистолошка потврда од лезии на таргет органи. ГВХБ претставува значаен фактор за морбидитет и морталитет по алогените трансплантациони процедури.

Актуелната класификација на ГВХД издвојува:

**Акутен ГВХБ (аГВХБ)** кој се манифестира првите 3 месеци од алогената ТХМК во две клинички форми:

- класичен ГВХБ се јавува < 100 дена со клинички манифестации на акутен ГВХБ и
- перзистентен или рекурентен ГВХБ се јавува > 100 дена со клинички карактеристики на аГВХБ.

**Хроничен ГВХБ (хГВХБ)** се јавува безвременско ограничување по алогена трансплантација:

- Класичен хГВХБ со клинички карактеристики на хГВХБ и
- Синдром на прекривање (overlap syndrome) со клинички карактеристики на аГВХБ и хГВХБ

Клиничките манифестации и дијагноза, како и одредување на стадиумот на ГВХБ се прикажани на табела 111 и 112 во прилог, соодветно.

Клиничко одредување на вкупниот стадиум на аГВХБ според органско зафаќање (табела 112, прилог):

- **Стадиум 0:** Нема аГВХБ 1-4 на кој било орган;
- **Стадиум 1:** Фаза 1-2 кожа без црн дроб, горен дел, вклучување на ГИТ или понизок ГИТ;
- **Стадиум 2:** Фаза 3 исип и/или стадиум 1 црн дроб и/или фаза 1 горен ГИТ и/или фаза 1 долен ГИТ;
- **Стадиум 3:** Фаза 2-3 црн дроб и/или стадиум 2-3 долен ГИТ, со стадиум 0-3 на кожата и/или стадиум 0-1 горен ГИТ и
- **Стадиум 4:** Фаза 4 на кожа, црн дроб или долен ГИТ, со стадиум 0-1 горен ГИТ.

#### **Профилакса на ГВХБ:**

Протоколи за профилакса на ГВХБ:

- Cyclosporine и Metotrexat по кондиционирање со МАК протокол. Cyclosporine во доза од 3мг/кг и.в до енграфтмент, а потоа орално дозирање според вредности на циклоспоринемија (целната доза за да достигне е плазма ниво на 150-200 нг/мл со приспособување на ренална функција) и methotrexate во доза од 15мг/м<sup>2</sup> на ден +1, и 10мг/м<sup>2</sup> на ден +3,+6, +11.
- Cyclosporine + Мусорphenolat Mofetil (2х1г до ден +30) при кондиционирање со НМАК/РИК.
- АТГ од зајачко потекло во доза од 10-20 мг/кг при трансплантација од неспорен донатор на ХМК, со варијација на дозите од 2,5-10 мг/кг при трансплантација од сродни фамилијарни донатори.
- Стратегија на пост-трансплантациски Cyclophosphamide (PTCY) при хаплоидентична ТХМК. Дозирањето се спроведува со cyclophosphamid 50мг/кг на ден +3,+4 со Cyclosporine/Metotrexat од ден +5 (Протоколот на Балтимор) или вториот пристап со Cyclophosphamid 50мг/кг/ден +3, +5 со Cyclosporine од ден -1 и Мусорphenolat Mofetil од ден +1.

#### **Третман на аГВХБ:**

- Стадиум 0-1 - тописки третман со кортикостероиди и стандардна имуносупресивна терапија
- Стадиум >1 – Methylprednisolone 2мг/кг (или еквивалент) во тек на 7 до 14 дена со постепено намалување на дозата.
- Стероид-резистентен аГВХБ или аГВХБ стадиум 2 до 4 - **Ruxolitinib** 2х10мг во тек на 3 месеци.
- екстракорпорална фотофереза (ЕКФ).
- Супортивен третман на коморбидни компликации врзани за аГВХБ.
- Vedolizumab\* за третман на гастроинтестинален облик на ГВХБ во доза од 300мг и.в/недела 0,2,6 и потоа секоја 8-ма недела, зависно од клиничкиот одговор.

### Третман на хГВХБ:

- Прволиниски третман на хГВХБ – кортикостероиди, тописка терапија за кожни промени.
- Второлиниски третман на хГВХБ: ЕКФ, Mycophenolat Mofetil (2x1г), Rituximab 375мг/м<sup>2</sup> еднаш неделно - 4 дози, **Ruxolitinib** 2x10мг до клинички одговор, Cyclosporine.
- Третман на органски токсичности и морбидни состојби зависно од афекција на таргет органи со хГВХБ.

### Дијагноза и третман на инфекција со ЦМВ по алогена ТХМК

Инфекцијата со ЦМВ претставува честа компликација по алогената ТХМК, особено при употреба на кондиционирачки протоколи кои содржат дополнителна имуносупресија како што е АТГ. ЦМВ може да предизвика симптоми од речиси сите органи како и неспецифични симптоми: треска, изнемоштеност и супресија на коскената срцевина кај пациенти со ТХМК. Сепак, најзначајни клинички ентитети кај пациентите лекувани со алогена ТХМК се пневмонија и гастроентеритис. Одредувањето на статусот на ЦМВ антитела е мандаторен пред трансплантација кај сите пациенти кои се лекуваат со ТХМК и кај донаторите на ХМК. Пациентите лекувани со алогена ТХМК треба да се следат неделно за ЦМВ најмалку во текот на првите 3 месеци од интервенцијата. Пациенти со ГВХБ и оние со документирана репликација на ЦМВ треба да се следат подолго од 3 месеци. Нема потреба од рутинско следење на пациентите по автологна ТХМК. Денес најчесто користена техника за следење на репликација на ЦМВ вирусот е квантитативна ПВР и ДНА хибридизација. Препораките за следење се прикажани во табела 113, во прилог.

### Профилакса на ЦМВ инфекција

- Letermovir\* се препорачува како лек за профилакса на ЦМВ инфекција кај алогените реципиенти на ХМК во тек на 12 недели по ТХМК. Дозата на лекот кај пациенти кои примаат Cyclosporin се намалува на 240мг/ден. Letermovir\* е индициран за профилакса на ЦМВ инфекција кај реципиенти на ХМК кои имаат позитивен статус на ЦМВ антитела пред алогена ТХМК.

### Третман на ЦМВ

Нема препораки за минималниот број на ЦМВ-ДНК копии за кои треба да се започне третман за ЦМВ. Третманот е во корелација со фактори врзани за самиот пациент и клиничката манифестација.

- Ganciklovir и Foscarnet се најчесто употребувани антивирусни лекови за третман на ЦМВ инфекција. Траење на третманот е најмалку 14 дена.
- Maribavir\* се користи за третман на повторувачка и рефрактерна ЦМВ инфекција на другите антивирусни лекови.
- Високи дози на и.в. иг кај пациенти со долготрајна резистентна форма на ЦМВ инфекција.

### Бактериски инфекции кај трансплантирани болни

Најчестите бактериски инфекции кај пациенти по ТХМК се инфекциите на крвта. Најзастапени се во периодот пред енграфтмент и се асоцирани со покачен морбидитет и морталитет. Процент на застапеност:

- Кај автологна ТХМК кај 5-10% од пациентите.
- Кај алогена ТХМК кај 20-50% од пациентите.

Факторите на ризик за бактериски инфекции поврзани со пациентите вклучуваат постара возраст, присуство на коморбидитети, низок ECOG score, високоризични хематолошки заболувања, интестинална доминација на специфични бактерии и нарушена нормална флора. Факторите на ризик поврзани со трансплантација се специфични за посттрансплантацискиот период. За време на раната фаза на енграфтмент, неутропенија и нарушување на анатомските бариери (мукозни оштетувања и присуство на ЦВК) предиспонираат за појава на инфекција што произлегува од Грам-позитивни кокии Грам негативни бацили.

Хаплоидентичната трансплантација е поврзани со побавен процес на енграфтмент, одложена имунолошка реконституција и поголем ризик од инфекција. За време на средната фаза, почнувајќи од процесот на енграфтмент (+30 до +100 дена), главните фактори на ризик се ЦВК, недостиг на имунолошка реконституција и фактори поврзани со ГВХБ, вклучувајќи го степенот на ГВХБ и третманот (на пр., болест отпорна на стероиди). Хуморалната и клеточната имунодефициенција предиспонира за инфекции предизвикани од инкапсулирани патогени (*Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*), а поретко и инфекции предизвикани од *Mycobacteria*, *Nocardia*, *Listeria* и други. Главните фактори на ризик за смртност поврзана со бактерски инфекции вклучуваат постара возраст, присуство на многу коморбидитети, употреба на кортикостероиди, перзистентна неутропенија, шок при иницијална презентација, бактерии отпорни на повеќе лекови и несоодветен емпириски третман.

Инфекциите на крвта се делат на:

- **Примарни** - асоцирани со ЦВК или повреда на мукозната бариера (*Enterobacter*.)
- **Секундарни** - Асоцирани со одредено примарно место на инфекција (*Pseudomonas aer. пневмонија*)

Главниот извор на бактериски инфекции кај неутропеничните пациенти се нормалната ендогена флора во ГИТ (Грамм-негативни бактерии) и егзогените инфекции од ЦВК (Грамм-позитивни бактерии). Само 30-35% од фебрилните епизоди можат да се документираат микробиолошки.

Поголема стапка на инфекции е во фазата пред енграфтмент со мултирезистентни бактерии од типот на *Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) Enterobacteriaceae* кои произведуваат карбапенемаза, мултирезистентни соеви на *Pseudomonas aeruginosa* и *Vancomycin Resistent Enterococcus (VRE)*. Инфекциите со Грам-негативни бактерии се почести со застапеност од 70%. Смртноста е повисока кај инфекции со Грам-негативни бактерии. Најчестите причинители на бактериски инфекции кај пациенти лекувани со ТХМК се дадени во табела бр 114, во прилог.

### **Терапија на бактериските инфекции по ТХМК**

Поради високиот ризик од сериозни бактериски инфекции сите фебрилни неутропенични болни, треба да бидат третирани со широко спектарни антибиотици по интравенски пат и со максимална терапевска доза. Афебрилните болни кои се изразито неутропенични и имаат знаци за инфекција треба да добијат емпириски антибиотици од широк спектар. При изборот на иницијалниот антибиотски режим лекарот треба да ги земе предвид типот, фреквенцијата и чувствителноста кон антибиотиците на бактериите изолирани кај слични болни во истата болница.

Општии принципи во справување со бактериските инфекции:

- Треба да се започне со емпириска антибиотска терапија веднаш кога постои сомневање за бактериска инфекција. Тоа е одраз на клиничката состојба на пациентот, податок за претходна колонизација или инфекција со резистентни бактерии.

- Антибиотски режим со широк спектар (на пр., Меропенем или  $\beta$ -лактам со аминогликозид со/без Vancomycin) треба да се користи ако пациентот е нестабилен или претходно колонизиран/инфициран со резистентни бактерии. Ова треба да биде проследено со деескалација до монотерапија со потесен спектар откако ќе се исклучи резистентна инфекција или при стабилизација на клиничката состојба.
- Целната терапија треба да се заснова на антибиотик по антибиограм со користење на најтесниот спектар и најмалку токсичен антибиотик. Консултација со специјалист за инфективни болести се препорачува особено кога се работи за лекување на инфекции предизвикани од резистентни бактерии.
- Важно е ограничување на непотребната изложеност на антибиотици и оптимизирање на антимикробната терапија врз основа на фармакокинетски/фармакодинамски принципи. *Loading* доза, проследена со продолжена или континуирана инфузија на временски зависни антибиотици (на пр.,  $\beta$ -лактами) е поврзана со пониска смртност и пониска стапка на развој на резистентност.
- Отстранување на можен извор на инфекција (пр., ЦВК).
- Третманот со антибиотици треба да се продолжи најмалку 7 дена до негативизирање на микробиолошките брисеви и повлекување на целата клиничка симптоматологија, при што пациентот треба да е афебрилен барем 4 дена.
- Тераписките препораки се дадени во табела 115, во прилог.

### Профилактика на бактериски инфекции

Општите мерки за превенција на инфекции вклучуваат лична хигиена на пациентот, капење со крпи импрегнирани со хлорхексидин и употреба на соби за еден пациент. Важни мерки за контрола на инфекции вклучуваат стандардни мерки на претпазливост, особено хигиена на рацете, употреба на ракавици и наметки кога постои голема веројатност за контаминација и чистење на животната средина. Треба да се практикуваат интервенции за да се спречи ширењето на мултирезистентни соеви, вклучително скрининг на пациенти за колонизација, користење мерки на претпазливост со контакти, изолација и кохортирање на колонизирани и/или инфицирани пациенти и персонал.

Главни елементи во превенција на инфекции на кртва асоцирани со ЦВК се:

- Поставување во стерилни услови од високо-обучени тимови.
- Ибегнување на феморална регија.
- Обработка и чистење со хлорхексидин.
- ЦВК импрегнирани со антисептици.
- Вадење на непотребни ЦВК.

Најчесто употребувани антибактериски лекови како профилактика се лековите од групата на кинолоните. Со тоа се редуира ризикот од Грам- негативни инфекции и бројот на фебрилни денови. Најдобар профил и спектар на дејство има Ciprofloxacin, кој се започнува при број на леукоцити  $<1,0 \times 10^9/\text{Л}$  во доза од 1000мг дневно, поделен во две дози. Сепак, во многу центри денес не се користи антибактериска профилактика заради појава на резистентни соеви на патогени микроорганизми.

Доцната превенција на бактериски инфекции ( $>100$  дена по трансплантација) е насочена главно кон инкапсулирани бактерии и вклучува:

1. Орална профилактика со пеницилин (или други агенси, според локални модели на отпорност на антибиотици) кај пациенти со хГВХБ или хипогамаглобулинемија;
2. Интравенски иг кај пациенти со тешка хипогамаглобулинемија (ИгГ  $< 400$  мг/дл) и
3. Вакцинација.

## Фунгални инфекции кај трансплантирани пациенти

Инвазивните габични инфекции се чести инфективни компликации, особено по алогена ТХМК. Ризичен период за појава на инвазивни габични инфекции е:

- период пред енграфтмент - изразена неутропенија и оштетување на мукозните мембрани;
- ран пост-енграфтмент период (од +40 до +100 ден) поради ризикот од аГВХБ и вирусна реактивација поради дефицит на имунолошкиот одговор на Т-клетките;
- доцен пост-енграфтмент период (по +100 ден) поради ризик од хГВХБ, одложена имунолошка реконституција и повремена секундарна неутропенија.

Дванаесетмесечна кумулативна инциденца на појава на фунгалните инфекции изнесува: 8-10% кај несродни алогени или алогени со *mismatch* трансплантации; 6% во сродни алогени трансплантации; и помалку од 2% по автологна трансплантација. Сепак, забележани се повисоки инциденци (до 17%) при хаплоидентична ТХМК и трансплантација на крв од папочна врвца.

Периодот меѓу фунгалната репликација, инвазијата и појавата на клиничките знаци и симптоми претставува „период на прозорец“ во кој има можност за порана апликација на антифунгална терапија. Иако сè уште нема консензус дефиниција за преемптивна терапија, ваквата терапија не треба да биде водена само од фебрилноста на пациентот, туку треба да се базира врз јасна идентификација на причинителот и воведување на сензитивни техники кои ќе овозможат брза, рана и точна дијагноза на инвазивната фунгална инфекција со галактоманан, Бета-Д-гlukan или ПВР тестови, КТ и сл. Позитивниот галактоманан тест од бронхоалвеоларен лават земен со бронхоскопија од афектираното место со висока точност ја потврдува дијагнозата на инвазивна пулмонална аспергилоза. Ако е резултатот негативен, ја прави дијагнозата „веројатна“. Сепак, високо сугестивна КТ на бели дробови (појава на нодули во период на неутропенија) со негативен галактоманан тест, треба да наведе да ја продолжиме дијагностичката постапка во правец на докажување на *zygomycetes* или некои поретки мувли или не-фунгални патогени.

### Профилактика на микотичните инфекции

Микотичните инфекции се манифестираат со перзистентна фебрилност која не реагира на антибиотици, или со појава на нови инфилтрати во белите дробови во тек на терапија со антибиотици од широк спектар. Соевите на *Candida* и *Aspergillus* се најчестите фунгални предизвикувачи, поретко се појавуваат инфекции предизвикани со *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Mucor*, *Torulopsis* или други фунги. Со оглед на високиот морбидитет и морталитет, активна примарна профилактика за инвазивни габични инфекции треба да се спроведува. Оваа стратегија подразбира употреба на широко-спектрални антифунгални лекови, вообичаено во терапевски дози, кај сите болни кои се со висок ризик за инфекција. Профилактиката не е замена за антифунгалната терапија кога ќе се појави инфекција со азоли-резистентна *Candida species*, *Aspergillus species* со вродена резистенција, или соеви на предизвикувачи за кои има мал терапевски избор. Најшироко употребувани фунгицидни лекови се антимикотиките од групата на триазолите, чиј претставник Fluconazole, е стандардниот антимикотик во антимикотичната профилактика. Денес во одредени центри се применува и профилактика со поновите генерации на антифунгални лекови од групата на азоли, пред сè примената на Voriconazole. Кај автологната трансплантација, иако појавата овој вид на инфекција е ретка, се препорачува профилактика со Fluconazole. Препораките за пациентите лекувани со алогена ТХМК се дадени во табела 116, во прилог.

### Принципи на терапија на фунгални инфекции:

**Емпирииска терапија**- Се применува при сомневање за можна инфекција, кога има радиолошки наод во прилог на габична инфекција.

**Превентивна терапија**- Веројатна инфекција, радиолошки наод во прилог на габична инфекција + >2 позитивни галактоманан теста.

**Директна целна терапија**- Позитивна култура или позитивен наод во ткиво за *Aspergillus/Candida/ Zygomycosis*.

Voriconasol се препорачува како прволиниска терапија на избор за инвазивна фунгална инфекција предизвикана од *aspergillus*. Voriconasol и некоја од липидните формулации на *Amphotericin B* се, исто така, терапија на избор кај третман на инвазивни инфекции предизвикани од *Fusarium* и *Scedosporium spp.* Системска антифунгална терапија се комбинира со хируршки дебридман на некротичното ткиво. Кај овој тип на инфекции може со подеднаква успешност да се користи и Posaconasol\*. Кај инвазивна мукормикоза, липидната формулација на amphotericin B\* претставува терапија на избор. Posaconasol\* овде може да се користи како терапија на одржување. Препораките за третманот на системски микози според причинителите се дадени во табела 117, во прилог.

Не постои сигурна препорака по однос на времетраењето на антифунгалната терапија при третман на инвазивни фунгални инфекции. Се препорачува минимум времетраење од 6-12 недели во третман на инвазивна аспергилоза, сепак времетраењето на терапијата треба да биде определено врз база на тежината и времетраењето на имунолошкиот дефицит и комплетното повлекување на знаците и симптомите на инфекцијата.

## Екстракорпорална фотофереза

Екстракорпоралната фотофереза претставува третман базиран на леукофереза, односно леукоцитна сепарација. Како резултат на податоците од проспективни, мултицентрични интернационални клинички студии, ЕКФ е одобрена од страна на FDA како прва клеточна имунолошка терапија за пациентите со Т-клеточни кожни лимфоми. Во текот на последните децении се спроведени многу истражувања со цел да се инкорпорира ЕКФ во терапевскиот алгоритам за многубројни заболувања во чија патогенеза се вклучува Т-клеточниот имунитет. Во оваа група на состојби се вбројува и акутниот и хроничниот ГВХБ. ЕКФ претставува аферезна процедура која се базира на колекција на леукоцити од пациентот со примена на соодветен васкуларен пристап преку периферна вена кој би обезбедил адекватен проток на крв (најчесто кубитална вена) или со катетеризација на поголем венски сад (централен венски катетер). По завршување на сепарацијата на леукоцитите, во нив се додава соодветна доза на 8-methoxypsoralen (8-MOP) кој претставува фотосензитивна супстанца. Потоа се прави експозиција на продуктот на UV-A која има за цел фотоактивација на 8-MOP и на крајфотоактивираниот продукт се инфундира кај пациентот. Целта на 8-MOP откако ќе биде активиран од страна на UV-A е да предизвика клеточна смрт-апоптоза. Апоптотичните клетки фагоцитирани од страна на антиген-презентирачките клетки водат до модулација во имуниот одговор кај пациентот. Имуномодулацијата се состои во зголемување на концентрацијата на антиинфламаторните цитокини, намалување на концентрацијата на инфламаторните цитокини, индукција на регулаторните Т лимфоцити и инхибиција на ефекторните Т лимфоцити.

### ЕКФ за акутен ГВХБ

До скоро не постоел консензус во врска со терапевскиот пристап кај пациентите со агресивна форма на ГВХБ, пред сè за пациентите со болест рефрактерна на кортикостероиди. Но, последните неколку децении сè поголем е бројот на центри за трансплантација кои ја применуваат ЕКФ како терапевски пристап за оваа форма на болест. Според досегашните студии, третманот со ЕКФ со 2-3 процедури неделно кај пациентот може да доведе до сигнификантно подобрување на стапките

на терапевски одговор кај пациентите со акутен ГВХБ степен IV со инволвирање на ГИТ. Според истите студии, можат да се изведат 2 препораки за фреквенцијата и начинот на примена на процедурата:

- Примена на 1 процедура дневно во 2 последователни дена кои би се сметале како 1 циклус. Кај пациентите би се спроведувал 1 циклус неделно или најмногу на 2 недели до постигнување на некако клиничко подобрување. Потоа спроведувањето на циклус на ЕКФ би било поретко, на секои 2-4 недели до постигнување на максимален терапевски одговор. Потоа да се направи постепено намалување на фреквенцијата на спроведени циклуси на ЕКФ, според искуствата на центарот до најмногу 2 години.
- Според искуствата од други центри, може да се започне со циклус на ЕКФ кој би се спроведувал неделно до постигнување на максимален терапевски одговор и потоа сосема безбедно може да се прекине терапијата без никаква импликација кон терапевската ефикасност од процедурата кај пациентот.
- Оваа терапевска процедура може да се комбинира и со други модалитети – системски кортикостероиди и Ruxolitinib- докажани позитивни резултати во проспективни студии.

### **ЕКФ за Хроничен ГВХБ**

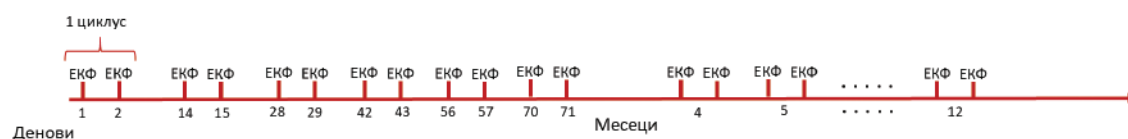
Третманот на хроничен ГВХБ рефрактерен на кортикостеродна терапија претставува вистински предизвик. Повеќе терапевски опции се анализирани како терапевски пристапи кај оваа група на пациенти, но речиси ниту една класа на имunosупресивни или имуномодулаторни лекови не е препорачана како стандардна терапија. Во август 2017 година ibrutinib и во септември 2021 година ruxolitinib се одобрени од страна на FDA за третман на пациенти со хроничен ГВХБ по потврден терапевски неуспех на една или повеќе линии на системска терапија.

- ЕКФ претставува често применувана терапевска процедура за третман на пациентите со хроничен ГВХБ каде што нема терапевски успех од примената на кортикостероиди. Повеќето клинички искуства се базирани на ретроспективни студии, при што се нотирали високи стапки на терапевски одговор до 80%, особено кај пациентите со кожни манифестации на заболувањето со сигнификантно подобрување на состојбата на кожата со присутни склеродермни промени.
- Што се однесува до фреквенцијата на спроведени процедури со ЕКФ, истата е емпииска и се движи од 2-3 процедури неделно, до 2 процедури, или еден циклус на секои 2 недели, и потоа по 1 циклус на секои 4-6 недели. Не е потврдена јасна асоцијација на интензитетот на терапијата со ЕКФ и терапевскиот одговор кај пациентот. Повисоки стапки на терапевски одговор има доколу се започне со ЕКФ порано во текот на болеста. Студиите говорат за подобрување на квалитетот на живот и преживувањето на пациентите каде е постигнат терапевски одговор со ЕКФ.
- И во услови на хроничен ГВХБ рефрактерен на кортикостеродна терапија, постои можност за комбинирање на ЕКФ со други терапии, пред сè со ruxolitinib – бенефит забележан во ретроспективна студија.
- Освен со ruxolitinib, ЕКФ може да се комбинира и со други имunosупресивни лекови (резултати од рандомизирани студии).

### **Препораки за ЕКФ:**

- ЕКФ сè почесто се применува како терапевска опција за пациентите со акутен или хроничен ГВХБ кој е рефрактерен на кортикостероиди или постои зависност од кортикостероиди за контрола на болеста. Отсуството на интерреакции на ЕКФ со другите лекови ја оправдува зголемената фреквенција на ЕКФ како „salvage„ терапија кај оваа група на пациенти. Дополнително, благодареејќи на оваа особина, можна е и комбинација на ЕКФ со друга имunosупресивна терапија.

- ЕКФ се одликува со сигнификантен потенцијал за намалување на дозата на кортикостероиди и нивно постепено исклучување од терапијата кај пациентите со ГВХБ што придонесува за брз клинички бенефит со редукција на морбидитет и морталитет асоциран со трансплантацијата.
- Не постојат генерални препораки за распоредот и фреквенцијата на примена на процедури на ЕКФ кај пациентите. Распоредот кој најчесто се применува и е практика на одделот за ТХМК на клиника за Хематологија кај пациенти со ГВХБ, пред сè хронична форма е прикажан на шемата подолу. Препорачливо е ЕКФ да се започне што порано во третманот на пациентите. Можни се варијации во фреквенцијата и должината на траење на лекувањето. Постојат и можни се интензификации на процедурите, особено кај пациентите со акутен ГВХБ рефрактерен на кортикостероиди, кои би се спроведувале неделно до постигнување на тераписки одговор, што може да доведе до зголемување на тераписката ефикасност на процедурата во овие услови. Должината на траењето на лекувањето со ЕКФ е индивидуална и зависи од клиничката состојба на пациентот, процена на терапискиот одговор и терапискиот бенефит на процедурата со што би се донел заклучок за оправданоста на ЕКФ, времетраењето на лекувањето, со или без постепено намалување на истото.
- При третман на пациентите со хроничен ГВХБ, препораките на American Society For Apheresis (ASFA) индицираат ЕКФ во третман на пациентите со акутен и хроничен ГВХБ со категорија II (процедурата е прифатена како второлиниска терапија) и ниво на доказ IB (силна препорака базирана на рандомизирани проспективни клинички студии).



### Васкуларни пристапи кај трансплантирани болни

- Спроведувањето на ТХМК клетки е сложена процедура која бара стабилен и безбеден венски пристап. Оваа цел се постигнува со пласирање на централен венски катетер (ЦВК).
- Служи за повеќе намени како ординирање на хемотерапија, парентерална исхрана, супортивна терапија, хидратација, земање примероци од крв и афереза на периферни ХМК при што се намалува потребата од чести и болни венепункции.
- За да се спречи појавата на компликации од користењето на ЦВК, потребна е едукација и континуирана обука на медицинскиот персонал. Основните чекори за одржување на ЦВК се прикажани во табела бр. 118, во прилог.
- Материјалите за катетер треба да бидат биокompatibilни, отпорни на свиткување, хемиски отпорни и неутрални, биостабилни, меки и деформабилни и треба да имаат висока цврстина на истегнување. Најчесто користени материјали се полиуретан и силикон.
- Постојат тунелизиран и нетунелизиран ЦВК. Првиот се користи за долготрајна употреба, а додека нетунелизираниот ЦВК се користи за краткорочно (2-4 недели) или среднорочно (1-3 месеци).
- Тунелизираните ЦВК може да бидат делумно или целосно имплантирани. Можна е примената и на порт-ЦВК, односно целосно имплантирани тунелизирани ЦВК, кои се поставуваат кај пациентите уште во периодот на третман на заболувањето и апликацијата на цитостатска хемотерапија. Овие катетери се подолготрајни со значително помала фреквенција на инфективни компликации.

- Се поставува преку *v.subclavia*, *v.jugularis* и поретко преку *v.femoralis*. Последниот пристап за поставување на ЦВК сè почесто се избегнува поради поголемиот број инфективни компликации кои се асоцирани со истиот, особено во раниот посттрансплантационен период.
- Најчесто се применува пристапот преку *v.subclavia* или *v.jugularis*. Врвот на ЦВК треба да завршува во *v.cava superior*, веднаш до влезот во десната преткомора на срцето, поточно 29-55мм под нивото на карината на трахејата.
- Една од можните компликации при катетеризација на централна вена и да се предизвика пневмоторакс, особено при примена на пристап преку *v.subclavia*, со инциденца околу 1.5-3.1%. Затоа, по поставување на ЦВК во *v.cava superior*, веднаш по постапката се прави РТГ на срце и бели дробови со цел да се потврди позицијата на поставениот ЦВК, како и да се видат некои од можните компликации доколку ги има.
- Периферно вметнатиот централен венски катетер е ЦВК вметнат во вената на раката, обично базиличната или цефаличната вена; неговиот врв се движи низ аксиларната и субклавијалната вена до каво-атријалниот спој.
- Со цел да се минимизира процентот на компликации при поставување на ЦВК, се препорачува и примена на ултразвук. Односно, ултразвук-водена пункција на вената, наместо примената на техника на „слепо“ боцкање.
- Компликациите асоцирани со поставениот ЦВК можат да се поделат на инфективни и механички компликации (оклузија, руптура, изместување, случајно самоотстранување, тромбоза).
- Акцент треба да се стави на превенцијата на катетер-асоцираните инфекции, особено во посттрансплантациониот период.
- Клучна е примената на асептична техника при инсерција на ЦВК. Обработка на ЦВК со хепарин, исто така, може да придонесе до редукција на стапката на инфективни компликации.
- Редовно чистење на местото на инсерција, примена на облози со импрегнирани медикаменти со антимикробни средства (хлорхексидин, сребро сулфадиазин, рифампин), како и микробиолошка обработка и антимикробна терапија во случаите на суспектна катетер-асоцирана инфекција се дел од постапките кои треба да се спроведуваат од тимот за трансплантација на ХМК.
- Поставувањето на ЦВК освен кај пациентот каде што се користи за спроведување на кондиционирањето и другата терапија во пред и посттрансплантациониот период, како и за апликација на графтоот, може да се користи и кај дарителите на ХМК, каде што во постапката за афереза на ХМК од периферна крв е потребно да се обезбеди проток на крв и до 100 мл/мин.
- Сепак, бидејќи дарителите на ХМК се здрави, доброволни донатори, а сакаме да ги избегнеме потенцијалните компликации од поставувањето на ЦВК, при постапката на афереза може да се користи и периферен венски пристап. Поточно, потребниот венски пристап потребен за апаратот за афереза да се обезбеди од периферна вена на горниот екстремитет.

### Трансфузиска поддршка кај трансплантирани болни

- Трансфузиите на еритроцити, тромбоцити или ССП за пациентите кои се кандидати за ТХМК треба да бидат со мален број на леукоцити, односно да содржат  $< 1 \times 10^6$  леукоцити (филтрирани).
- Ова доведува до намалување на можноста од фебрилна не-хемолитичка трансфузиска реакција и алоимунизација на леукоцитните антигени, како и ризикот за трансмисија на ЦМВ.

- Сите клеточни крвни деривати треба да бидат ирадирани за да се превенира хроничен ГВХБ асоциран со трансфузија.
- Кај автологна ТХМК потребно е да се ирадираат клеточни крвни деривати две недели пред и три месеци по ТХМК.
- Кај алогена ТХМК потребно е да се ирадираат клеточни крвни деривати најдоцна почнувајќи со кондиционирачкиот протокол до најмалку шест месеци по ТХМК или до реконституција на имуниот систем.

#### **Трансфузија на еритроцити**

- Кај хемодинамски стабилни пациенти се препорачува праг за трансфузија на еритроцити од 70-80 г/л хемоглобин.
- Кај пациенти со постојни кардиоваскуларни заболувања се препорачува праг за трансфузија на еритроцити од 80 г/л хемоглобин.
- Кај возрасни една единица на еритроцити ја зголемува концентрацијата на хемоглобинот за околу 10 г/л.
- Трансфундирана една единица на еритроцити не е инфериорна во споредба со две единици на еритроцити, а политиката на трансфундирање на една единица на еритроцити не го намалува бројот на единици на еритроцити трансфундирани во тек на една хоспитализација.

#### **Трансфузија на тромбоцити**

- Тромбоцити треба да се трансфундираат профилактички кај пациенти кои немаат хеморагичен синдром и не се фебрилни кога бројот на тромбоцити е  $\leq 10 \times 10^9/\text{Л}$ . Профилактичка трансфузија на тромбоцити може да се администрира при повисок број на тромбоцити врз основа на клиничка процена.
- Пациентите со активно крвавење, фебрилни состојби или активни инфекции треба да добијат профилактичка трансфузија на тромбоцити при број на тромбоцити под  $20 \times 10^9/\text{Л}$ . Исто така, во случај на специфична токсичност поврзана со трансплантацијата која може да го зголеми ризикот од крвавење (акутен кадем против домаќин болест, мукозит, хеморагичен циститис или дифузна алвеоларна хеморагија), со внимателна клиничка опсервација, прагот за трансфундирање на тромбоцити од  $20 \times 10^9/\text{Л}$  или уште повисок може да биде оправдан.
- И аферезните тромбоцити и тромбоцитната маса издвоена од полна крв се безбедни и ефикасни. Податоците укажуваат на еднаква ефикасност и на двата вида на тромбоцити кај не-алосензитизирани пациенти.
- Јасна супериорност имаат аферезните тромбоцити кај алосензитизирани пациенти со ХЛА и/или ХПА антителиа кои примиле антиген компатибилни аферезни тромбоцити.

#### **Имунохематолошки последици кај АВО- несовпадливи трансплантации**

- Околу 40-50% од алогените трансплантации на хематопоеетски матични клетки се АВО-несовпадливи.
- Постоенето на несовпаѓање во АВО крвните групи помеѓу дарителот и примателот-пациентот не претставува контраиндикација за ТХМК. Меѓутоа, значајни разлики во АВО системот можат да предизвикаат акутна хемолитичка криза во текот на трансфузијата на трансплантатот, како и перзистирачка хемолиза во посттрансплантациониот период доколку не се супримира создавањето на изохемаглутинации.
- Во случај на мајорна АВО несовпадливост и кога титарот на анти-донатор изохемаглутинации кај реципиентот изнесува  $\geq 1:32$ , тогаш контаминацијата на графтоот од периферни ХМК со еритроцити треба да изнесува помалку од 20 мл. Можно е и постапка на еритроцитна деплеција која се препорачува во овие случаи, особено кога графтоот потекнува од коскената срцевина.

- Доколку титарот на анти-донаторски изоаглутинации кај реципиентот е низок, и изнесува  $\leq 1:16$ , тогаш не е потребна посебна манипулација со графтоот од ХМК од периферна крв, додека за графтови од коскена срцевина е можна, но не и задолжителна процедура.
- Во случаите на минорна ABO несовпадливост, но висок титар на анти-реципиентски изоаглутинации кај донаторот ( $\geq 256$ ), потребна е деплеција на плазма во графтовите на ХМК од периферна крв и коскена срцевина, додека доколку овој титар е  $\leq 1:128$ , не е потребна манипулација со графтоот на ХМК од периферна крв, додека за графтови од коскената срцевина, можна е плазма деплеција, но не е задолжителна.
- Во случаи на двонасочна (бидирекциона) ABO несовпадливост со висок титар на анти-реципиентски изоаглутинации, потребна е деплеција на еритроцити и деплеција на плазма во графтовите.
- Мајорната или двонасочната ABO несовпадливост може да биде причина за еритроцитна аплазија, одложен енграфтмент и зголемена потреба од трансфузии на еритроцити. Ризикот е особено голем кога реципиент со 0 крвна група и со висок титар на анти-A изоаглутинации е трансплантиран од дарител со A крвна група.

#### **Трансфузии кај ABO- или RhD- несовпадливи трансплантации на матични клетки**

- Промената на крвната група која се очекува кај пациентите кои се трансплантирани со графтови од дарители со различна крвна група, особено во присуство на изоаглутинации кај пациентот-реципиентот, ја наметнува потребата од посебен, приспособен пристап во спроведување на трансфузиската поддршка на пациентот, односно супортивниот третман со еритроцити и други компоненти на крвта.
- Доколку е возможно, експозицијата на реципиентите на ХМК кон изоаглутинации треба да биде избегната, односно сведена на минимум.
- При трансфузија на еритроцити се применуваат филтрирани и ирадирани еритроцити, додека при примената на тромбоцити приоритет има примената на аферезни тромбоцити од единечен дарител (тромбоцитен концентрат), додека како втора опција се пулирани тромбоцити, филтрирани (односно, со леукоцитна деплеција). Честа е потребата од консултација со трансфузиолог во решавање на потребите од супортивен третман на пациентите.
- На табела 119 во прилог се прикажани препораките според *EBMT* за спроведување на супортивниот третман кај пациентите со алогена ТХМК и ABO несовпадливост.

#### **Посттрансплантациски лимфопролиферативни синдроми**

- Посттрансплантациски лимфопролиферативни нарушувања (ПТЛП) претставуваат хетерогена група на лимфопролиферативни заболувања кои се појавуваат по трансплантација на солидни органи или ХМК како резултат на неконтролирана неопластична пролиферација на лимфоидни или плазма клетки поради спроведената имunosупресија.
- ПТЛП кај ТХМК најчесто се предизвикани од латентен ЕБВ.
- ЕБВ предизвикува и други различни болести како енцефалитис/миелитис, пневмонитис, хепатитис или хемофагоцитна лимфохистиоцитоза.

**Ризик фактори за развој на ПТЛП:**

- Несовпаѓање на серологијата за ЕБВ помеѓу реципиентот и донаторот.
- Селективна деплеција на донаторските Т-клетки.
- Полуидентичен донатор.
- Несроден или сроден донатор со ХЛА несовпаѓање.
- Трансплантат од папочна врвца.
- Кондиционирачки протокол со намален интензитет.
- Возраст на реципиентот повеќе од 50 години.
- АТГ или анти-CD3 моноклонално антитело.
- Хроничен ГВХБ кој ја продолжува имуносупресијата.

**Видови на ПТЛП:**

- Според класификацијата на СЗО од 2016 година, има 6 видови: плазмацитна хиперплазија, слична на инфективна моноклеоза, бујна фоликуларна хиперплазија, полиморфна, мономорфна и кХЛ.
- Според класификацијата на СЗО од 2022 година, ПТЛП се дефинирани како лимфоидни пролиферации и лимфоми асоцирани со имунодефициенција и дисрегулација.

**Клинички манифестации**

- Лимфаденопатија и покачена телесна температура се најчести симптоми.
- Ретко се манифестираат енцефалитис/миелитис, пневмонитис, хепатитис или хемофагоцитна лимфохистиоцитоза.

**Дијагноза**

- Клинички симптоми и знаци и детекција на ЕБВ во ткивото.
- Дефинитивна дијагноза со биопсија и имунохистохемиски испитувања.
- <sup>18</sup>ФДГ-ПЕТ/КТ скен за одредување на стадиум.
- Мониторирање на ЕБВ-ДНК во крв на неделно ниво за рана детекција и мониторирање на прогресијата и одговорот од терапија. Се препорачува да се започне похематолошкото закрепнување од трансплантацијата и да трае до 6 месеци по трансплантација. Продолжено мониторирање се препорачува кај пациентите со полуидентична трансплантација, тежок ГВХБ, Т-клеточна деплеција, кондиционирање со АТГ/алемтузумаб или при рана ЕБВ реактивација.

**Третман**

- Превенција
  - Избор на ЕБВ серонегативен донатор за ЕБВ серонегативен реципиент.
- Профилакса
  - Се ординира Rituximab кај асимптоматски ЕБВ серопозитивен пациент за да се спречи ЕБВ ДНК-емија. Нема влијание на инциденцата, морталитетот поврзан со трансплантацијата и вкупното преживување во споредба со превентивната терапија со Rituximab.
  - Употребата на ЕБВ специфични цитотоксични Т-лимфоцити има одлични резултати, но се лимитирани во клиничка употреба.
  - Забележан е низок ризик за ЕБВ ДНК-емија при употреба на Cyclophosphamid по трансплантација и Sirolimus како превенција за ГВХБ.
- Превентивна терапија
  - Се започнува кога има појава на ЕБВ ДНК-емија за да се спречи ЕБВ болест.

- Rituximab 375мг/м<sup>2</sup> еднаш неделно сè додека немаме негативен резултат за ЕБВ ДНК (обично 1-2 дози) заедно со намалување на имуносупресивната терапија ако е возможно (контраиндикација е тежок ГВХБ).
- Употребата на ЕБВ специфични цитотоксични Т-лимфоцити е друга опција, но се лимитирани во клиничка употреба.
- Третман на потврден ЕБВ- ПТЛП
  - Прва линија: Rituximab 375мг/м<sup>2</sup> еднаш неделно, намалување на имуносупресивната терапија, ЕБВ специфични цитотоксични Т-лимфоцити ако се достапни.
  - Втора линија: ДЛИ и хемотерапија ± Rituximab.
  - Не се препорачува: интравенски имуноглобулини, интерферон, антивирусни лекови.
- Третман на ЦНС зафаќање
  - Нема стандардна препорачана терапија.
  - Можни терапевтски опции: Rituximab системски или интратекално (10-30мг Rituximab во 3-10мл физиолошки раствор еднаш неделно), ЕБВ специфични цитотоксични Т-лимфоцити ако се достапни, радиотерапија и хемотерапија ± Rituximab (протокол за примарен ЦНС лимфом базиран на високи дози на Metotrexat и Cytarabine).

#### Критериуми за одговор од терапија

- Цел на третманот е повлекување на сите знаци и симптоми и негативен тест за ЕБВ ДНК.
- Позитивни прогностички фактори за исход од терапијата со Rituximab се возраст под 30 години, примарна немалигна болест, да нема акутен ГВХБ градус ≥II, намалување на имуносупресивната терапија при поставување на дијагностата и намалување на виремијата по 1-2 недели од терапијата.
- Комплетна ремисија се дефинира како повлекување на сите симптоми, вклучително и негативен резултат за ЕБВ ДНК.
- Парцијална ремисија се дефинира како намалување на иницијалните промени за 50% и намалување на ЕБВ ДНК.
- Одговорот на терапија се потврдува со <sup>18</sup>ФДГ-ПЕТ/КТ скен или КТ или МРИ кај ЦНС зафаќање.

#### Препораки за хеморагичен циститис компликација при алогена трансплантација

Хеморагичниот циститис (ХЦ) претставува честа компликација по алогена ТХМК. Според временскиот период кога настанува, може да се подели на:

- **Ран хеморагичен циститис** – се јавува најчесто во текот на 48 часа по завршување на протоколот за кондиционирање и се должи на директниот токсичен ефект на метаболитите на аплицираниот лек (cyclophosphamide) или како резултат на оштетување на мукозата на мочниот меур од радиотерапијата, доколку истата е аплицирана во текот на кондиционирањето.
- **Доцен хеморагичен циститис** – најчесто настанува во период на закрепнување на неутрофилите по трансплантацијата, односно во период од 2-4 недели по апликација на графтоот, или може да се појави и во текот на вториот или третиот месец по трансплантацијата.

Основна клиничка карактеристика на ХЦ е појавата на хематурија. Хематуријата може да се подели во 4 степени

- **Степен 1** – микроскопска хематурија
- **Степен 2** – макроскопска хематурија
- **Степен 3** – макроскопска хематурија со појава на коагулуми
- **Степен 4** – макроскопска хематурија со појава на коагулуми и развој на ренална инсуфициенција како резултат на опструкција на уринарниот систем.

Хеморагичниот циститис е асоциран со степен на хематурија  $> 2$ .

Во ризик фактори за појава на ХЦ се вбројуваат абнормалности во хемостазата, тешка форма на тромбоцитопенија и инфламација на мукозата на мочниот меур. Главниот ризик фактор за појава на доцна форма на ХЦ е инфекција со polyomavirus BK (BKPyV). Инфекцијата со BKPyV настанува уште во раната детска возраст, најчесто е асимптоматска или се одликува со благи симптоми кои наликуваат на грип, па така повеќе од 90% од возрасната популација се серопозитивни за BKPyV. Начинот на пренесување е карактеристичен како за респираторните инфекции (плунка, секрети од респираторниот систем). Вирусот во латентна форма останува присутен во организмот на човекот, односно клетките од тубуларниот епител на бубрезите и уроепителот. Активација на вирусот и негова репликација настанува во состојби на имунодефициенција, пред сè при супримирање на Т-клеточниот имунолошки одговор. Кај здравите индивидуи, кај 5-10% може да се детектира BKPyV вирурија, без присутни симптоми, особено кај повозрасните и кај бремените жени. Кај пациентите кај кои постои состојба на изразена имуносупресија, како што е случајот со пациентите каде што е реализирана алогена ТХМК, висок степен на BKPyV вирурија може да се детектира кај 50-60% од пациентите.

Манифестен ХЦ се јавува кај околу 20% од пациентите кај кои е реализирана алогена ТХМК. Постојат повеќе фактори на ризик асоцирани со појавата на ХЦ, дел од нив асоцирани со самата трансплантација, додека дел со самите пациенти.

- **Изворот на ХМК** – Периферни ХМК  $>$  Коскена срцевина
- **Типот на дарител** – Хаплоидентичен  $>$  Несроден дарител  $>$  Сроден дарител
- **Видот на кондиционирање** – МАК  $>$  РИК
- **Употреба на одредени лекови во кондиционирањето** – АТГ, Cyclophosphamide, Busulphan
- **Појава на ГВХБ** – акутен ГВХБ градус 2-4,
- **Кај педијатриски пациенти**, реципиенти  $>$  7 години

Патогенетскиот механизам за појава на ХЦ е мултифакториелен и се должи на комбинираниот ефект од екстензивното клеточно оштетување на слузницата на мочниот меур предизвикано од вирусот, на директно хемиско оштетување предизвикано од лековите аплицирани во кондиционирачкиот протокол, како и оштетување предизвикано со имунолошки механизам од алореактивните клетки со потекло од донаторот.

### Дијагноза

Дијагнозата на ХЦ се дефинира со присуство на:

1. **Макрохематурија** (Степен  $> 2$ )
2. **Клинички симптоми за циститис** – дизурија, потреба од често мокрење, болка во долниот дел од абдоменот.
3. **Висок степен на присутен вирус во урината** – BKPyV  $> 10^7$

Кај околу 2/3 од пациентите можно е и присуство на понизок степен на вирурија ВКРyV > 10<sup>3</sup>. Потребно е да се исклучат и други причини од инфективна и не-инфективна природа кои би можеле да доведат до појава на ХЦ. Со дополнителните истражувања доколку се спроведат, како, на пример, истражување со УЗ или КТ, можат да се нотираат знаци за инфламација на мочниот меур (задебелување на сидот на мочниот меур како резултат на едем), како и присуствена интравезикални коагулуми или знаци за опструкција на уринарниот тракт. Намалувањето на вируријата и вирамијата е асоцирано со клинички подобрување на ХЦ, но мониторирањето на овие параметри не се препорачува како рутинска клиничка практика.

**Профилакса на ХЦ:** Превентивни мерки се можни само кај раниот ХЦ кај пациентите кај кои се ординирани високи дози на cyclophosphamide како дел од кондиционирањето, или како дел од профилаксата на ГБХБ. Мерките за профилакса се базираат на хиперхидрација и на администрација на MESNA (како континуирана венска инфузија или во болуси) со цел да се редуцира изложеноста на слuzницата на мочниот меур кон acrolein (токсичен метаболит од cyclophosphamide), како и на другите токсични супстанции.

- Дневна доза на MESNA (1.0-1.5 x дневна доза на Cyclophosphamide) како континуирана инфузија во 1000мл 0.9% NaCl во тек на 12-24 часа, стартувајќи 4 часа пред првата и завршувајќи 24 часа по последната доза на Cyclophosphamide;
- Болус инјекција од 20% од дневната доза на Cyclophosphamide, 30-60 минути пред започнување на администрацијата на Cyclophosphamide, другите дневни дози се делат во болусни инфузии аплицирани на 2-3 часаво текот на денот;
- Комбинирање на континуираната инфузија со интермитентни болус инјекции.

Дополнително се спроведува и иригација на мочниот меур преку уринарен катетер (Ispirol, 10Л за 24ч), но се смета дека истата нема значителна предност во однос на хиперхидрацијата и не секогаш истата се спроведува во клиничка практика.

Кај доцниот ХЦ оштетувањето на мочниот меур се должи на изразената репликација на ВКРyV и неговиот цитопатоген ефект на слuzницата на мочниот меур дополнително со индуцираниот имун одговор од алореактивните донаторски клетки. Иако се потврдува инхибиторен ефект на флуорокинолоните врз ВКРyV во in vitro експерименталните анализи, сепак тој ефект е многу слаб и нема сигнификантно влијание врз инциденцата на ХЦ, па затоа не се препорачува нивната примена како профилакса за доцните форми на ХЦ.

### **Третман на ХЦ:**

Терапијата на ХЦ предизвикан од ВКРyV се состои од апликација на Cidofovir. Лекот се одликува со долг полуживот (15-65 часа) со што се овозможува негова апликација на секои 1-2 недели. Асоциран е со изразен ризик од тубуларна нефротоксичност, па затоа cidofovir се применува само за терапевтски цели. Нефротоксичноста може да се превенира со хидрирање на пациентот со физиолошки раствор, како и со примена на probenecid која го инхибира транспортот на Cidofovir во епителните клетки на реналните тубули. Не постои единствен терапевтски протокол за третман на ВКРyV со cidofovir. Можни се повеќе терапевтски опции:

- Интравенска апликација на cidofovir 3-5 мг/кг ТТ неделно, или на секои 2 недели, заедно со probenecid.
- Интравенска апликација на cidofovir во помали дози 0.5-1.5 мг/кг ТТ 1-3 пати неделно, без употреба на probenecid заради помалата доза на лекот.
- Апликација на cidofovir интравезикално во доза од 5 мг/кг ТТ еднаш неделно. Се остава in situ во мочниот меур 1-2 часа со затворање на поставениот уринарен катетер.

Во однос на бројот на аплицирани дози, податоците во литературата се различни. Според упатствата на лекот се аплицираат вкупно 2 дози, во текот на 2 недели. Закрепнувањето од ХЦ, од која било причина, може да биде забрзано со терапевтски постапки кои би биле насочени кон поправка и регенерација на уринарната слузница (терапија со хипербарен кислород) и кон запирање на крвавењето (фибрински лепак или плазма богата со тромбоцити аплицирани цистоскопски). Главни недостатоци на хипербарната комора се достапноста на процедурата, потребата од дополнителни болнички капацитети, ризик од баротраума на увото, нетолеранција од страна на пациентот, како и клаустрофобија. Цистоскопската апликација на фибрински лепак на оштетената слузница на мочниот меур е асоцирана со стапки на одговор од 83% при што кај најголем дел од случаите се доволни 1-2 апликации.

Дополнителен терапевтски пристап за пациентите со ХЦ е апликацијата на мезенхимални стромални клетки (МСК). Тие имаат потенцијал за индукција на имуномодулаторен и анти-инфламаторен терапевтски одговор.

Постојат податоци за третман на ХЦ предизвикан од ВКРyV со примена на Т клетки специфични за вирусот со потекло од донаторот. Сепак, ваквата терапевтска постапка има многу недостатоци, пред сè заради ургентноста на терапевтската индикација и времето кое е потребно да се направи адекватен клеточен продукт за терапија со потекло од серопозитивен донатор. Ова може да се надмине со примена на Т клетки специфични за вирусот кои се обезбедени од трети лица и се криопрезервирани со цел да се применат кај пациенти со ВКРyV инфекција која е рефрактерна на антивирусната терапија. Главните заклучоци за ХЦ се презентирани во табела бр. 120, во прилог.

### Препораки за вакцинација на трансплантирани болни

- Вакцинацијата треба да биде рутинска практика за сите пациенти со алогена ТХМК.
- Вакцинација пред трансплантација не е ефикасна за одржување на пролонгиран посттрансплантациски имунитет.
- Со цел да се заштити пациентот кај кого е спроведена ТХМК, потребна е целосна вакцинација по трансплантација.
- Општо правило е дека живите вакцини се контраиндицирани (освен некои исклучоци). Инактивираните вакцини, вакцини од фракции на предизвикувачот или протеин/полисахаридни вакцини можат безбедно да се администрираат.
- Општо правило е дека колку подоцна се започне со посттрансплантациска вакцинација толку подобар одговор се добива. Обично препорачано време за почеток на вакцинација е >12 месеци по трансплантација.
- Одложување со почетокот на вакцинација е потребно при:
  - Терапија со Rituximab во период од 6 месеци;
  - Тешка хипогамаглобулинемија (<3 г/л);
  - Неконтролирани состојби (ГВХБ градус 3 или 4\*, чести инфекции, скорешна хоспитализација во единица за интензивна нега) и
  - Скорешен третман со АТГ.

*\*ГВХБ која е под контрола со терапија не треба да биде причина за одложување на почеток на вакцинација.*

- Некои центри го одложуваат почетокот на вакцинација додека пациентот нема минимален број на лимфоцити (>200 CD4+/мкл).
- Препорачаните вакцини, нивните дози и времето на администрирање за пациентите со алогена ТХМК се прикажани во табела 121, во прилог.

## ПРЕПОРАКИ ЗА ПРЕВЕНЦИЈА НА РЕЛАПС НА БОЛЕСТА ПО АЛОГЕНА ТХМК СО ЛЕКОВИ

Релапсот на основната болест претставува најчеста причина за неуспех на алогената ТХМК. Третманот на релапсот на болеста најчесто не е со добар тераписки исход, па токму затоа големи напори се вложуваат во тераписки постапки со кои би се превенирал релапсот на болеста кај пациенти каде што е реализирана алогена ТХМК. Покрај опциите за третман со ДЛИ или КАР-Т-клетки\*, достапноста на нови и ефикасни лекови отвора ново поле на можности и истражувања за нивна употреба кај пациентите рано по алогената ТХМК со цел да се превенира или и да се третира релапс на болеста.

Идеални карактеристики на лековите кои би се користеле за оваа намена би биле:

- Безбеден профил на токсичност на лекот;
- Антитуморски ефект кон основната болест;
- Имунолошки ефект кој би поттикнал ГВЛ ефект од алогена ТХМК и
- Да го редуцира ризикот од појава на ГВХБ.

### ТКИ кои го таргетираат BCR/ABL

Освен директниот антитуморски ефект кој е одлика на ТКИ кои се насочени кон BCR/ABL и придонесуваат кон позитивни тераписки резултати применети во лекувањето BCR/ABL + АЛЛ или ХМЛ, дополнително се смета дека оваа група на лекови имаат и адитивен имуномодулаторен ефект поттикнувајќи ја цитолитичката функција на Т клетките, редуцирајќи ја експресијата на PD-1 на Т клетките и редуцирајќи ја појавата на супресорни клетки со потекло од миелоидната лоза. Потврдено е дека терапијата со *imatinib* може да доведе до молекуларна ремисија кај повеќе од 60% од пациентите со ХМЛ кај кои настанува релапс на болеста по алогена ТХМК. Неколку помали студии ја испитувале и ја потврдиле ефикасноста на второгенерациските ТКИ како терапија на одржување по алогена ТХМК кај пациенти со ХМЛ, како и терапија на одржување по алогена ТХМК кај пациенти со ХМЛ трансплантирани во бластна фаза.

Во однос на примената на ТКИ како терапија на одржување кај пациенти со BCR/ABL + АЛЛ, резултатите се неконклузивни. Препораките на *EBMT* поддржуваат примена на профилакса или преемптивна терапија со ТКИ кај пациентите со BCR/ABL + АЛЛ во посттрансплантациониот период по алогена ТХМК кои се МРБ негативни.

### ТКИ кои го таргетираат FLT3-ITD

Јасно е потврдена клиничката сигнификантност во примената на ТКИ кај пациентите со FLT3-ITD мутирана АМЛ, пред сè поради високиот ризик од релапс на болеста по алогена ТХМК во КР1 со кој се одликува оваа група на пациенти. Дополнително, во експериментални услови е потврдено дека **Sorafenib** има имуностимулаторен ефект зголемувајќи ја продукцијата на IL-15 со што се стимулира Т-клеточната активација, а со тоа и ГВЛ ефектот.

Терапијата со *midostaurin*\* е одобрена за третман на пациентите со FLT3+ мутирана АМЛ. Две проспективни рандомизирани студии каде што била компарирана примената на *sorafenib* со плацебо како терапија на одржување кај пациенти со FLT3+ АМЛ по алогена ТХМК потврдуваат сигнификантна тераписка корист од ваквиот пристап во однос на вкупното преживување на пациентите и преживувањето на пациентите без настани асоцирани со болеста. Во најава се и други ТКИ кои би имале индикација за примена во овие услови кај FLT3+ АМЛ, како, на пример, *quizartinib*\*, *gilteritinib*\* и *crenolanib*\*.

Во услови каде што е потврден релапс на болеста кај FLT3-ITD + АМЛ, со примена на **sorafenib** може да се доведе пациентот повторно до состојба на КР, а ретроспективните анализи говорат дека терапискиот исход кај овие пациенти е сигнификантно подобар доколку се примени **sorafenib** во комбинација со ДЛИ отколку ДЛИ како изолирана тераписка постапка.

### Терапија со Checkpoint инхибитори

По автологна ТХМК, примената на Checkpoint инхибиторот **pidilizumab\*** како терапија на одржување кај пациенти со ДКБЛ е добро толерирана според податоците од фаза II студија, додека примената на **nivolumab** се одликува со високи стапки на тераписки одговор кај пациенти со кХЛ кои релапсираат по автологна ТХМК. Дополнително, комбинираната терапија со **brentuximab vedotin** плус **nivolumab** како стратегија за консолидациона терапија по автологна ТХМК се одликува со висока тераписка ефикасност кај пациент со р/р кХЛ.

Постои загриженост во однос на зголемениот ризик од ГВХБ кај пациенти третирани со checkpoint инхибитори со контроверзни и лимитирани податоци од студии.

### Терапија со хипометилирачки агенси

Метилацијата има клучна улога во епигенетската регулација на генетската експресија, додека, пак, малигните клетки ја применуваат хиперметилацијата со цел да ја исклучат експресијата на разни гени кои се асоцирани со инхибиција на клеточниот раст и апоптозата. Јасно е потврдена тераписката улога на хипометилирачките агенси, **Azacitidine** или **decitabine\***, кај пациенти со МДС и АМЛ, па аналогно се поставува индикацијата за нивна примена по алогена ТХМК. Постојат анализи кои потврдуваат дека хипометилирачките агенси можат да доведат до зголемена регулација на ХЛА гените и на тумор-супресорските антигени кои можат да бидат таргетирани од Т клетките. Дополнително се потврдува дека хипометилирачките агенси вршат супресија на CD4+ и CD8+ Т клетки, а зголемување на концентрацијата на регулаторните Т клетки. **Azacitidine** и **decitabine\*** се применуваат како монотерапија или во комбинација со ДЛИ за третман на релапс кај пациенти со АМЛ.

### Терапија со имуномодулаторни лекови

Постојат студии каде што е анализирана примената на **thalidomide**, како монотерапија или во комбинација со кортикостероиди, како терапија на одржување по автологна ТХМК со цел превенција на релапс или прогресија кај пациентите со ММ. И покрај бенефитот во однос на преживувањето, поради токсичноста на лекот, истиот не е стандардна клиничка препорака.

Примената на **lenalidomide** е одобрена како терапија на одржување кај пациентите со ММ по автологна ТХМК. Сепак, останува загриженоста од зголемениот ризик за секундарни малигнитети кај оваа група на пациенти. Примената на **thalidomide** по алогена ТХМК е асоцирана со стимулација на Т клетките, а второгенерациските имуномодулаторни лекови како **lenalidomide** и **romalidomide\*** се асоцирани со уште попотентна стимулација на Т клеточниот имун одговор, а дополнително и со стимулација на регулаторните Т-клетки и НК клетките. Поради посилената Т клеточна стимулација со која е асоциран **lenalidomide**, доколку се примени во раниот посттрансплантационен период кај пациенти со алогена ТХМК може да предизвика тешки форми на ГВХБ. Се препорачува започнување на терапија со помали дози од 5мг по прекин на имуносупресивната терапија, со што би се намалил ризикот од ГВХБ.

### Терапија со протеозом инхибитори

Терапијата со протеозом инхибитори најчесто се применува во протоколите за индукција кај пациентите со ММ, пред автологната ТХМК. Реализирани се студии каде што се испитува примената на протеозом инхибиторите како терапија на одржување по автологната ТХМК кај овие пациенти. Во проспективна студија, примената на **bortezomib** како терапија на одржување била супериорна во споредба со thalidomide кај пациенти со ММ, по релизирана автологна ТХМК, особено кај пациенти со ренална инсуфициенција и со високо ризична цитогенетика (t(4;14) или (17q делеција)). Примената на bortezomib во услови на алогена ТХМК во студии нотира прифатливи стапки на ГВХБ, додека примената на поновите протеозом инхибитори, **ixasomib**, како терапија на одржување по алогена ТХМК кај пациенти со ММ, е без потврден сигнификантен тераписки бенефит.

### Терапија со моноклонални антитела

Во однос на примената на rituximab како терапија на одржување кај пациентите со ДКБЛ по автологна ТХМК не е потврден сингификантен тераписки бенефит во однос на преживувањето, додека кај ФЛ терапијата на одржување со rituximab по автологна ТХМК е асоцирана со подобрување на преживување без прогресија, но без сигнификантно подобрување во однос на вкупното преживување. Слични резултати се потврдени и кај пациентите со МКЛ по автологна ТХМК. Во услови на алогена ТХМК кај ДКБЛ, терапијата на одржување со rituximab не резултира со клинички бенефит. Апликацијата на **brentuximab vedotin**, кај пациентите со кХЛ како терапија на одржување по автологна ТХМК води до подобрување на преживувањето без болест.

Анти- CD22 антителото, **inotuzumab ozogamicin\***, е одобрено за третман за пациенти со релапс на АЛЛ и, исто така, е асоцирано со сигнификантна активност кај пациенти со АЛЛ со релапс по алогена ТХМК, но треба да се напомене дека го зголемува ризикот од ВОБ.

Терапијата со биспецифични антитела, blinatumumab (CD19-CD3), е ефикасна во третман на пациентите со р/р АЛЛ и пациенти со АЛЛ кои се МРБ+ и пациенти со релапс по алогена ТХМК, во комбинација со ДЛИ. Постојат податоци кои би ја оправдале и примената на blinatumumab\*\* како терапија на одржување по алогена ТХМК.

### Терапија со инхибитори на хистон деацетилаза

Деацетилацијата на хистоните има клучна улога во епигенетската модулација. Инхибиторите на хистон деацетилаза придонесуваат за намалување на инфламаторните цитокини и зголемување на концентрацијата на регулаторни Т клетки, со што е нотиран потенцијал во терапијата со овие лекови за превенција на ГВХБ. Позитивни резултати од студии за Panobinostat\* како терапија на одржување кај пациенти со АМЛ/МДС каде што е реализирана алогена ТХМК, во комбинација со или без ДЛИ.

### Терапија со BCR-2 инхибитори

Терапијата со **venetoclax** е асоцирана со ветувачки резултати во третман на пациентите со АМЛ. Постојат мали фаза II студии каде што се анализира примената на **venetoclax** и decitabine\* како терапија на одржување и превенција на релапс кај пациенти со АМЛ, но сè уште нема јасни препораки за примена на овој тераписки пристап во секојдневната клиничка практика.

### Терапија со IDH1/IDH2 инхибитори

Терапијата со IDH1 и IDH2 инхибиторите ivosidenib\* и enasidenib\* е асоцирана со ефикасност и прифатлив безбедносен профил при третман на пациентите со IDH1 или IDH2 позитивна акутна леукемија, а дополнително постои и рана фаза I студија каде што се анализира нивната примена како терапија на одржување по алогена ТХМК.

Препораките за превенција на релапс на болеста со примена на лекови се претставени во табела 122, во прилог.

## Користена литература

1. Anna Sureda, Selim Corbacioglu, Raffaella Greco, Nicolaus Kröger, Enric Carreras. The EBMT Handbook, 2024.
2. Gorin NC, Labopin M, Czerw T, et al. Autologous stem cell transplantation for adult acute myelocytic leukemia in first remission-better outcomes after busulfan and melphalan compared with busulfan and cyclophosphamide: a retrospective study from the acute leukemia working Party of the European Society for blood and marrow transplantation (EBMT). *Cancer*. 2017;123:824–31.
3. Mohty M, Hubel K, Kroger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:865–72.
4. Hölig K, Schmidt H, Hütter G, et al. Salvage treatment with plerixafor in poor mobilizing allogeneic stem cell donors: results of a prospective phase II-trial. *J Bone Marrow Transplant*. 2021;56(3):635–45.
5. Lisenko K, Pavel P, Kriegsmann M, et al. Storage duration of autologous stem cell preparations has no impact on hematopoietic recovery after transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:684–90.
6. Ruggeri A, Labopin M, Battipaglia G, Chiusolo P, Tischer J, Diez-Martin JL, et al. Timing of post-transplantation cyclophosphamide administration in haploidentical transplantation: a comparative study on behalf of the acute leukemia working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(10):1915–22.
7. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 201 Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ,
8. Ayuk F, Bunworasate U, Chanswangphuwana C, Efebera YA, Holler E, Litzow M, Ordemann R, Qayed M, Renteria AS, Reshef R, Wölf M, Chen YB, Goldstein S, Jagasia M, Locatelli F, Mielke S, Porter D, Schechter T, Shekhovtsova Z, Ferrara JL, Levine JE. International, multi-center standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):4–10.7;377(25):2433–44
9. Hematopoietic stem cell transplantation. NCCN guidelines version 3.2022
10. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118. doi: 10.1093/annonc/mdw325. PMID: 27664247.
11. <https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/for-physicians/algorithms/clinical-management/clin-management-neutropenic-fever-inpt-heme-web-algorithm.pdf>
12. N. Duraković, E. Bilić, R. Vrhovac; Postupnik kod neutropenijske vrućice. *Bilten KROHEMA* (2011) – Vol. 3, br. 1, 27-29
13. Punnapuzha S, Edemobi PK, Elmoheen A. Febrile Neutropenia. [Updated 2023 Mar 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan
14. Atallah-Yunes SA, Salman O, Robertson MJ. Post-transplant lymphoproliferative disorder: Update on treatment and novel therapies. *Br J Haematol*. 2023 May;201(3):383-395.
15. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36, 1720–1748 (2022).
16. Compagno F, Basso S, Panigari A, Bagnarino J, Stoppini L, Maiello A, Mina T, Zelini P, Perotti C, Baldanti F, Zecca M, Comoli P. Management of PTLD After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Immunological Perspectives. *Front Immunol*. 2020 Sep 16;11:567020.
17. Amengual JE, Pro B. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorder. *Blood*. 2023 Oct 26;142(17):1426-1437.
18. Olavarria E, Siddique S, Griffiths MJ, et al. Post transplantation imatinib as a strategy to postpone the requirement for immunotherapy in patients undergoing reduced-intensity allografts for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;110:4614–7
19. Niederwieser C, Morozova E, Zubarovskaya L, et al. Risk factors for outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with advanced phase CML. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(11):2834–41

20. Giebel S, Czyz A, Ottmann O, et al. Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer*. 2016;122:2941–51.
21. Mathew NR, Baumgartner F, Braun L, et al. Sorafenib promotes graft-versus-leukemia activity in mice and humans through IL-15 production in FLT3-ITD-mutant leukemia cells. *Nat Med*. 2018a;24: 282–91.
22. Maziarz RT, Patnaik MM, Scott BL, Deol A, Rowley SD. Radius: a phase 2 randomized trial investigating standard of care  $\pm$  midostaurin after allogeneic stem cell transplant in FLT3-ITD-mutated AML. *Blood*. 2018;132:662
23. Burchert A, Bug G, Fritz LV, Finke J, Stelljes M, Röllig C, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with FLT3-internal tandem duplication mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol*. 2020;38:2993– 3002
24. Xuan L, Wang Y, Huang F, et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1201
25. Gagelmann N, Wolschke C, Klyuchnikov E, et al. TKI maintenance after stem-cell transplantation for FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2021;12:630429
26. Metzelder SK, Schroeder T, Finck A, et al. High activity of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia synergizes with allo-immune effects to induce sustained responses. *Leukemia*. 2012;26:2353–9
27. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1283–94
28. Herrera AF, Chen L, Nieto Y, et al. Brentuximab vedotin plus nivolumab after autologous haematopoietic stemcell transplantation for adult patients with high-risk classic Hodgkin lymphoma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10(1):e14–23.
29. Davids MS, Kim HT, Bachireddy P, et al. Ipilimumab for patients with relapse after allogeneic transplantation. *N Engl J Med*. 2016;375:143–53
30. Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M, et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood*. 2017;130:221–8.
31. Goodyear O, Agathangelou A, Novitzky-Basso I, et al. Induction of a CD8+ T-cell response to the MAGE cancer testis antigen by combined treatment with azacitidine and sodium valproate in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *Blood*. 2010;116:1908–18
32. Schroeder T, Frobel J, Cadeddu RP, et al. Salvage therapy with azacitidine increases regulatory T cells in peripheral blood of patients with AML or MDS and early relapse after allogeneic blood stem cell transplantation. *Leukemia*. 2013;27:1910–3
33. Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G, et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. *Blood Adv*. 2020;4(21):5580
34. Gao L, Zhang Y, Wang S, et al. Effect of rhG-CSF combined with decitabine prophylaxis on relapse of patients with high-risk MRD-negative AML after HSCT: an open-label, multicenter, randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(36):4249–59
35. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol*. 2009;27:1788–93.
36. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1770–81
37. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1782–91

38. Kroger N, Shimoni A, Zagrivnaja M, et al. Low-dose thalidomide and donor lymphocyte infusion as adoptive immunotherapy after allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2004;104:3361–3.
39. Wolschke C, Stubig T, Hegenbart U, et al. Postallograft lenalidomide induces strong NK cell-mediated antimyeloma activity and risk for T cell-mediated GvHD: results from a phase I/II dose-finding study. *Exp Hematol*. 2013;41:134–142.e3.
40. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *Leukemia*. 2018;32:383–90.
41. Bashir Q, Nishihori T, Pasquini MC, et al. A multicenter phase II, double-blind, placebo-controlled trial of maintenance ixazomib after allogeneic transplantation for high-risk multiple myeloma: results of the blood and marrow transplant clinical trials network 1302 trial. *Transplant Cell Ther*. 2023;29(6):358.e1–7.
42. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30:4462–9.
43. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2013;31:1624–30.
44. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantlecell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1250–60.
45. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G, et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stemcell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:757–66.
46. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385:1853–62.
47. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375:740–53.
48. Ueda M, de Lima M, Caimi P, et al. Concurrent blinatumomab and donor lymphocyte infusions for treatment of relapsed pre-B-cell ALL after allogeneic hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:1253–5.
49. Choi SW, Braun T, Chang L, et al. Vorinostat plus tacrolimus and mycophenolate to prevent graft-versus-host disease after related-donor reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:87–95.
50. Bug G, Burchert A, Wagner EM, et al. Phase I/II study of the deacetylase inhibitor panobinostat after allogeneic stem cell transplantation in patients with highrisk MDS or AML (PANOBEST trial). *Leukemia*. 2017;31:2523–5.
51. Fathi AT, Kim HT, Soiffer RJ, et al. Multicenter phase I trial of ivosidenib as maintenance treatment following allogeneic hematopoietic cell transplantation for IDH1-mutated acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 2023;29(11):2034–4.

## Препораки за дијагноза и ЗА третман на несаканите ефекти од терапијата со биспецифични антитела и химеричен антиген рецептор КАР-Т-клеточна терапија.

проф. д-р Ирина Пановска Ставридис

ас. д-р Невенка Ридова

### 1. Синдром на ослободување на цитокини (СОЦ) – Cytokine release syndrome (CRS)

Иако препознаен одамна и се јавува и кај терапијата со други имунотерапии, мора да се опише во склоп на терапијата со биспецифични антитела или КАР-Т-клеточна терапија. Сите пациенти кои ја добиваат оваа терапија мора внимателно да бидат мониторирали за симптомите и знаците за развој на СОЦ. СОЦ е акутен инфламаторен синдром како резултат на пренагласена имуна реакција со варијабилна клиничка слика која може да се манифестира со еден или повеќе од следниве клинички знаци: покачена телесна температура, ригор, хипотензија и хипоксемија. Покрај овие симптоми, можат да се јават и следниве: замор, гадење, повраќање, главоболка, осип, артралгија, мијалгија. Постојат неколку фактори кои го зголемуваат ризикот од развој на СОЦ, кои се дадени во табела бр. 123, во прилог. Со цел рано препознавање на симптомите и знаците на СОЦ, потребно е внимателно следење на пациентите под терапија:

- **Клиничка евалуација на витални параметри на секои 4 часа во тек на терапија:** крвен притисок, пулс и сатурација на амбиентален воздух.
- **Мерење на дневен внесување на течности и диуреза.**
- **Секојдневно мерење на телесна тежина.**
- **Лабораториски тестови во дијагнозата на СОЦ:** крвна слика, проширен панел на биохемиски анализи, ЦРП, електролити, лактати, тестови на хемостаза, фибриноген, интерлеукин-6. Овие тестови при сомнение за СОЦ можат да се повторуваат на секои 4 часа. Во спротивно, еднаш дневно.
- **Микробиолошки анализи при покачена телесна температура**
- **Диференцијална дијагноза:** системска инфекција, хеморагичен синдром, ТЛС, алергиска реакција.

При сомнение за СОЦ, треба веднаш да се започне со терапија, во зависност од проценетиот степен. Степените на СОЦ се прикажани во табела број 124, во прилог.

#### 1. Третман на степен I СОЦ:

- **Инфузијата не треба веднаш да се прекине, туку само да се одложи до повлекување на симптомите.**
- Симптоматски третман со: acetaminophen, доколку е потребно на секои 4 часа, антиеметици: metoclopramide или ondansetron.
- Профилакса со антибиотици со широк спектар.
- Виталните параметри треба да се мерат континуирано до 12 часа од прекин на инфузијата.
- Доколку има влошување или нема подобрување во текот на следните 3 дена, се лекува според препораките за степен II.

## 2. Третман на степен II СОЦ:

- **Инфузијата треба веднаш да се прекине и евентуално да се одложи нејзината администрација до враќање на степен I СОЦ.**
- **Да се извести одделот за интензивно лекување.**
- 500-1000мл болус или брза интравенска инфузија до корекција на крвниот притисок.
- Доколку нема корекција на хипотензијата, се администрира tocilizumab\*\* во доза од 8 мг/кгТТ (максимум 800 мг) во интравенска инфузија во тек на 1 час. Втора доза може да се повтори на 8 часа, што значи најмногу 3 дози за 24 часа, а максимално за третман може да се дадат 4 дози. Ефектот на Tocilizumab се очекува за 1-2 часа.
- Доколку нема одговор на терапија, се додава терапија со кортикостероиди. Лек од избор е dexamethasone интравенски 10мг на секои 6 часа. Алтернативно може methylprednisolone во доза од 1мг/кгТТ на секои 12 часа. Терапијата со кортикостероиди треба да трае до повлекување до степен I СОЦ и потоа се прекинува со намалување на дозата на стероиди во текот на 3 дена.
- Пациентите со степен II СОЦ имаат потреба од помалку од 6Л О<sub>2</sub>/мин, што значи може да се почне кислородна терапија на назална канила со цел с О<sub>2</sub> >92%

## 3. Третман на степен III и IV СОЦ:

- **Инфузијата треба веднаш да се прекине.**
- **Потребен е итен трансфер во оддел за интензивна нега и континуиран мониторинг.**
- Кај сите пациенти се администрира **tocilizumab** во дози како кај степен II и стероиди во доза и на начин како кај степен II СОЦ.
- Како вазопресор се администрира адреналин во доза од 1мг/мл интрамускулно на секои 5 минути (максимално 3 пати).
- Допамин се аплцира во ниски дози од 2,5мг/кг ТТ/ мин.
- Пациентите со степен III СОЦ имаат потреба од >6Л О<sub>2</sub>/мин, што значи лицева маска со висок проток.
- Пациентите со степен IV СОЦ имаат потреба од кислородна поддршка преку одржување позитивен притисок преку методи на неинвазивна вентилација или при прогресија на хипоксијата, механичка вентилација.

Импликациите на различните степени на СОЦ врз администрацијата на следниот циклус се прикажани во табела бр. 125, во прилог.

## 2. Синдром на невротоксичност асоцирана со имуно-ефекторски клетки- ИКАНС (ICANS – Immune effector cell- associated neurotoxicity syndrome)

Клинички синдром со варијабилна невролошка симптоматологија, кој се јавува во првите пет дена од Т-клеточната терапија како резултат на ослободување на инфламаторни цитокини од макрофагите и моноцитите што доведува до зголемена васкуларна пермеабилност, активација на ендотелните клетки и нарушување на крвно мозочната бариера. Ризик факторите за ИКАНС вклучуваат голема туморска маса, постара возраст и КАР- Т-клеточна терапија. Симптомите можат да варираат од благ тремор и конфузија до тешки епилептични напади и мозочен едем. Меѓу раните и специфични знаци за ИКАНС се несигурност во говорот и промени во пишувањето, кои можат за брзо време да прогредираат до моторна и вербална афазија.

Дијагнозата на ИКАНС е клиничка и радиодијагностичките иследувања (МРИ на мозок), невро-функционалните тестови (ЕЕГ) или анализата на ЦСТ се користат за исклучување на други дијагнози. Токму заради тоа сите пациенти кои добиваат

биспецифични антитела или КАР-Т-клеточна терапија треба два пати дневно да се евалуираат според бодувањето за *Имуно-ефекторски клейки-асоцирана Енцефалопатологија* (ICE score), прикажан во табела 126, во прилог. Колку е повисок бројот на бодови, толку е помал ризикот од равој на ИКАНС. Според Консензусот на Американското здружение за трансплантација и целуларна терапија, постојат 4 степени на ИКАНС (табела 127, прилог).

Терапијата на ИКАНС зависи од клиничкиот степен.

#### **1. Третман на степен I ИКАНС:**

- Профилакса со Levetiracetam (750мг два пати дневно).
- Симптоматски и супортивен третман.
- Дополнителни дијагностички иследувања по процена: преглед на очно дно – процена за постоење на папилоедем, МРИ или КТ на мозок, лумбална пункција, МРИ на рбетен столб кај фокален дефицит, ЕЕГ.
- Tocilizumab 8мг/кг ТТ само при постоење на СОЦ.

#### **2. Третман на степен II ИКАНС:**

- **Да се извести одделот за интензивно лекување.**
- Друг третман како на степен I.
- Високи дози на dexamethasone интравенски 10мг на секои 6 часа. Алтернативно може methylprednisolone во доза од 1мг/кгТТ на секои 12 часа. Терапијата со кортикостероиди треба да трае до повлекување до степен I и потоа се прекинува со намалување на дозата на стероиди во текот на 3 дена.

#### **3. Третман на степен III ИКАНС:**

- **Трансфер во одделот за интензивно лекување.**
- Високи дози на dexamethasone интравенски 10мг на секои 6 часа. Алтернативно може methylprednisolone во доза од 1мг/кгТТ на секои 12 часа. Терапијата со кортикостероиди треба да трае до повлекување до степен I и потоа се прекинува со намалување на дозата на стероиди во текот на 3 дена.
- Lorazepam 0,5мг и.в. или други бензодијазапени за третман на епи-нападите.
- Задолжителна консултација со невролог и радиодијагностика на мозок на секои 2-3 дена доколку има перзистентен степен III ИКАНС.

#### **4. Третман на степен IV ИКАНС:**

- **Итен трансфер во одделот за интензивно лекување.**
- Lorazepam 0,5мг и.в. или други бензодијазапени за третман на епи-нападите.
- Methylprednisolone 1000мг/ ден во текот на 3 дена, а потоа 250мг/ на секои 12 часа во текот на 2 дена, потоа 125мг/ на секои 12 часа во текот на 2 дена и потоа 60мг на секои 12 часа во текот на 2 дена.
- Хиперосмоларна терапија со манитол за третман на покачен интракранијален притисок или acetazolamide 1000мг и.в, а потоа 250-1000мг/ на секои 12 часа.

### **3. Псевдопрогресија на туморот**

Псевдопрогресија на туморот (tumour flare) типично се карактеризира како локален одговор, кој може да се манифестира како болка на местото на туморот, зголемување во волумен на туморските маси или локален оток и локално воспаление. Најчесто се јавува во првите циклуси терапија со биспецифични антитела и тоа во првите 2 дена од апликацијата. Се нарекува псевдопрогресија, бидејќи може да имитира прогресија на болеста. Се смета дека настанува како резултат на активацијата на имуните клетки на домаќинот како одговор на терапијата со биспецифични

антитела и навлегување на Т-клетките во туморските ткива. Не постојат специфични ризик фактори за развој на оваа состојба. Псевдопрогресијата во основа е радиодијагностичка дијагоза, иако се одликува со специфични клинички манифестации. Клиничката слика зависи од анатомската локација на туморот и локалниот ефект врз органите во близина. Меѓу пострашните компликации се вбројуваат: диспнеја како резултат на компресија на дишните патишта, плеврална ефузија, перикардна ефузија, крвавење како резултат на перфорација на крвен сад или богато васкулазирано ткиво. За да се минимизира ризикот од развој на страшни компликации, најважно е добро да се знае дистрибуцијата на туморските маси пред да се започне третманот и да се предвидат можните симптоми и знаци. Профилактички и тераписки мерки:

- Внимателно следење на пациентите со туморски маси на критични анатомски локации – големи крвни садови, трахео-бронхијално стебло и горни дишни патишта и срце.
- Внимателно следење на витални знаци и параметри на секои 4 часа.
- Третманот е симптоматски – антивоспалителни лекови, аналгетици.
- Кортикостероидиво доза опишана кај СОЦ.
- **Да се извести одделот за интензивно лекување – кај пациенти со псевдопрогресија и туморски маси околу дишните патишта кои можат да имаат потреба од неинвазивна или механичка вентилација.**
- Во зависност од симптомите, може да има потреба од други инвазивни процедури – трахеостомија, декомпресија или поставување стент.

#### Користена литература

1. Cobb DA, Lee DW. Cytokine Release Syndrome Biology and Management. Cancer J 2021;27:119–25..
2. Ayuketang FA, Jäger U. Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) and HLH. 2022 Feb 7. In: Kröger N, Gribben J, Chabannon C, et al., editors. The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook [Internet]. Cham (CH): Springer; 2022. Chapter 26.
3. Rees JH. Management of Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) 2022 Feb 7. In: Kröger N, Gribben J, Chabannon C, et al., editors. The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook [Internet]. Cham (CH): Springer; 2022. Chapter 27.
4. Taleb BA. Tumour flare reaction in cancer treatments: a comprehensive literature review. Anticancer Drugs 2019;30(9):953-958.

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЛЕКУВАЊЕ НА АПЛАСТИЧНА АНЕМИЈА (АА)

проф. д-р Злате Стојаноски

ас. д-р Божидар Кочоски

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Скопје, Р.С.Македонија

**Дефиниција:** АА е автоимуна болест, предизвикана од напад на автореактивни цитотоксични Т-лимфоцити врз плурипотентните матични хематопоеетски клетки во коскената срцевина, која при тоа станува хипоцелуларна или ацелуларна, што доведува до анемија со отсуство на ретикулоцити, тромбоцитопенија и гранулоцитопенија со моноцитопенија. Антигенот кој е тригер за овој настан сè уште е непознат.

**Епидемиологија:** АА спаѓа во групата на ретки болести, со инциденца од 2/1000000 годишно во Европа и САД. Во Источна Азија инциденцата е 3 пати поголема.

**Патофизиологија:** Во најголем број од случаите болеста е стекната, а ретко се сретнува вродена апластична анемија како Фанконијевата анемија. Стекнатата апластична анемија може да биде идиопатска (кога причината за настанок е непозната) или секундарна (како последица на вирусна инфекција, лекови, хемикалии, зрачење). Регистрирани лекови кои имаат поврзаност со АА се: антибиотици (хлорамфеникол, сулфонамиди, линезолид), антитироидни (пропил тиоурацил, карбимазол), антималярици (хлорокин), НСАИЛ (пенициламин, соли на злато, фенилбутазон, индометацин, диклофенак, пироксикам), антидепресиви (дотиепин, фенотијазин), антиконвулзиви (карбамазепин, фенитоин). Потребно е да се земе детална анамнеза за сите лекови, користени во периодот од 6 месеци до 1 месец пред клиничката манифестација на болеста. Доколку на почетокот од болеста пациентот зема лекови кои можат да бидат етиолошки инволвирани кај АА, тогаш сите тие лекови се прекинуваат. Пациентот не смее повторно да ги зема тие лекови во подоцнежните фази кога постои заздравување на крвната слика. Националниот центар за несакани дејства на лекови треба да биде информиран за сите случаи на АА каде што постои можна поврзаност со лек. Внимателно земена професионална анамнеза може да открие експозиција на хемикалии или пестициди кои се доведуваат во врска со АА (бензен, земјоделски пестициди, органофосфорни соединенија, пентахлорофенол, ДДТ, карбамати, рекреациони дроги како метилендиокси метамфетамин).

### ДИЈАГНОЗА:

Панцитопенија во периферната крв, односно два од следниве три критериуми треба да се присутни:

- Хемоглобин < 100 г/л.
- Тромбоцити <  $50 \times 10^9$ /л.
- Неутрофили <  $1.5 \times 10^9$ /л.
- Патохистолошката анализа на коскената срцевина покажува хипоцелуларен или комплетно ацелуларен коскен мозок со назначени простори со масно ткиво, варијабилно количество на резидуално хематопоеетско ткиво, отсутна абнормална инфилтрација и отсуство на зголемено количество на ретикулин (фиброзно ткиво).
- Отсуство на хепатоспленомегалија и лимфаденопатија.

### Иницијални дијагностички иследувања:

- Крвна слика со ретикулоцити.
- Периферна размаска.
- Биопсија на коскена срцевина со аспирација.
- Цитогенетски анализи (од периферна крв, за докажување на Фанконијева анемија кај пациенти < 50 години).
- Имунофенотипизација со проточна цитометрија за мембрански протеини -глицерофосфатидилинозитиол (ГПИ) за докажување на ПНХ.
- Хемосидерин во урината, доколку на проточна цитометрија постои дефицит на ГПИ протеини.
- Ниво на Витамин Б12 и фолна киселина.
- Хепатална функција.
- Вирусолошки испитувања: хепатит А, Б, Ц, ЕБВ. ЦМВ.
- АНА и анти-ДНК антитела.
- РТГ на белите дробови.
- УЗ на абдоменот и ехокардиографија
- Анализа на генски дефекти за конгенитална дискератоза во периферна крв.

**Диференцијална дијагноза:** МДС, ПМФ, хипоцелуларна АЛ, или вродени заболувања на коскената срцевина (Фанконијева анемија или теломеропатии). ПНХ може да биде конкомитантна дијагноза кај 40% од случаите со тешка АА.

### ПОДЕЛБА НА АПЛАСТИЧНИТЕ АНЕМИИ:

- Според тежината АА се дели на:
  - о **Тешка АА**
- Целуларноста на коскената срцевина <25%, или 25-50% со 30% резидуални хематопоезиски клетки.
- Присуство на два од следниве три критериуми:
  1. Неутрофили <  $0.5 \times 10^9/\text{л}$ .
  2. Тромбоцити <  $20 \times 10^9/\text{л}$ .
  3. Ретикулоцити <  $20 \times 10^9/\text{л}$ .
  - о **Многу тешка АА:** исто како за тешка, само неутрофилите се <  $0.2 \times 10^9/\text{л}$ .
  - о **Лесна АА:** пациентите не ги задоволуваат критериумите за претходните два типа на АА.

### КЛИНИЧКА СЛИКА:

Симптомите на болеста се резултат на панцитопенијата, која ќе доведе до анемичен, хеморагичен и инфективен синдром. Нема лимфаденопатија, ниту хепатоспленомегалија. Присутната спленомегалија треба да не наведе на помисла дека се работи за друга болест. Најчесто пациентите во почетокот на болеста се жалат на слабост, истоштеност, бледило и крвавења, а поретко на инфекции. Во анамнезата понекогаш може да се добие податок дека пациентот имал во минатото моноцитопенија (тромбоцитопенија или леукопенија) и секогаш во анамнезата треба да се испита пациентот за земање лекови, прележани инфекции (особено неодамнешен хепатитис, ЦМВ, ЕБВ), професионална експозиција на одредени хемикалии. Но, најчесто, и покрај екстензивната обработка на пациентот, не може да се пронајде претходна причина и апластичната анемија останува идиопатска.

### ТРЕТМАН НА АПЛАСТИЧНА АНЕМИЈА:

Третманот на АА треба внимателно да биде испланиран и некогаш почетокот на третманот може да биде одложен, особено ако во почетокот е присутна умерена панцитопенија. Сепак, кај случаите каде што се исполнети дијагностичките критериуми за многу тешка АА, потребно е итно започнување со терапија, без одложување. Пред третманот, пациентот треба да биде клинички стабилен, со контрола на крвавења или инфекции. Штом се потврдат дијагнозата и тежината на болеста, веднаш треба да се изврши ХЛА типизација на сродни дарители и да се бара ХЛА идентичен несроден дарител.

Во лекување на стекната АА треба да се отстрани или да се лекува причината која довела до аплазија на коскената срцевина. Третманот зависи од степенот на аплазија, односно тежината на панцитопенијата и возраста на пациентот. Благо облици на АА, кои не бараат супортивен трансфузиски третман, треба да бидат опсервирани. За сите пациенти е важна супортивната терапија (трансфузии, профилакса и лекување на инфекциите). Стари пациенти со сериозни коморбидитети не се кандидати за агресивен третман со алогена ТХМК или интензивна имуносупресивна терапија и ваквите пациенти можат да имаат задоволителен квалитет на живот само со супортивна терапија.

### Принципи на супортивна терапија кај АА:

Трансфузиите на крвни деривати кај АА треба да се користат рационално и рестриktivно, особено ако се планира куративно лекување со алогена ТХМК. Честите трансфузии водат до алоимунизација и оптоварување со железо. Поради имунокомпромитираноста на пациентите, се препорачува крвните деривати да бидат озрачени и леукодеплетирани, ако е можно.

- Трансфузии на еритроцити треба да се аплицираат при вредности на Хб под 70г/Л, односно при изразен анемичен синдром и коморбидитети кај пациентот.
- Трансфузии на тромбоцитни концентрати треба да се даваат ако бројот на тромбоцити е помал од  $10 \times 10^9$ /Л. Пред започнување на терапија и во текот на терапија со АТГ, бројот на тромбоцити треба да се одржува  $>20 \times 10^9$ /Л, бидејќи самиот АТГ може да доведе до зголемена потрошувачка на тромбоцитите и хеморагичен синдром. Тромбоцитни концентрати треба да се аплицираат и при знаци за сепса или други состојби кои доведуваат до зголемен ризик за крвавење.
- Г-КСФ не се препорачуваат рутински, освен кај фебрилна неутропенија. Додавањето на овие фактори на имуносупресивната терапија не го зголемува вкупното преживување.
- Кај пациенти со тешка неутропенија неопходна е профилактичка примена на антимикотици, поради високиот морталитет предизвикан од инвазивни фунгални инфекции (најчесто предизвикани од *Aspergillus*).
- Антибиотската профилакса треба да се спроведе со антибиотици од групата на кинолони кои штитат од Грам негативна сепса.
- Во периодот на лимфоцитопенија треба да се разгледува можноста за апликација на сулфонамиди како профилакса за *Pneumocystis jirovecii*. Сепак, треба да се земе предвид и миелосупресивниот ефект на сулфонамидите.
- Во текот на апликација на АТГ и потоа неопходна е антивирусна профилакса со Acyclovir.

### **ТРЕТМАН НА ТЕШКА АПЛАСТИЧНА АНЕМИЈА:**

Изборот на прволиниската терапија зависи од возраста на пациентот и достапноста на сроден компатибилен дарител. Најефикасна метода за лекување на тешка АА е алогена ТХМК.

Стандардна прволиниска терапија за новодијагностициран пациент со тешка АА е:

1. алогена ТХМК од ХЛА-идентичен сроден дарител или
2. имуносупресивна терапија со коњски АТГ и Cyclosporine A.

#### **1. Алогена трансплантација на матични хематопоеетски клетки**

Рано изведена ТХМК по кондиционирање со Cyclophosphamide и АТГ, и профилакса на ГВХБ со Metotrexat и Cyclosporine A обезбедува одличен енгратмент од 95% и вкупно преживување од 2 години кај над 90% од лекуваните пациенти. Оваа тераписка стратегија обезбедува долготраен одличен исход од лекувањето со многу мал број несакани ефекти, како аваскуларна некроза, ендокрина дисфункција, или доцни секундарни малигнитети. Многу студии ја покажаа предноста од изведувањето на алогената ТХМК во период од 2-3 месеци од поставување на дијагнозата. АА не е малигна болест и главна цел на ТХМК е успешна функција на графтоот, со минимален ГВХБ, бидејќи во оваа трансплантација не е потребен ефектот на ГВЛ. Отфрлањето на графтоот (graft rejection) е сè уште голем проблем во оваа популација на пациенти, особено ако претходно биле политрансфундирани, поради што се особено важни лимфоаблативната и имуноаблативната компонента на кондиционирањето.

Стандарден протокол за кондиционирање кај сродните трансплантации кај млади пациенти е примена на Cyclophosphamide во доза од 200мг/Кг ТТ и коњски АТГ. Кај постари пациенти треба да се примени протокол со намален интензитет на кондиционирање, кој содржи Fludarabine, помали дози на Cyclophosphamide во комбинација со АТГ и Alemtuzumab\* (во вкупна доза 0,75-1мг/Кг ТТ) со кој се постигнува значителна Т клеточна деплеција, одличен прифат на трансплантатот и превенција на ГВХБ. Последниците можат да бидат во облик на сериозни инфективни компликации, како реактивација на ЦМВ, тешки случаи на ЕБВ и Аденовирусни инфекции. Актуелните препораки за кондиционирање се: Cyclophosphamide во доза од 50-100мг/Кг ТТ (вкупна доза), зрачење на целото тело (TBI) во доза меѓу 2-4Gy и Fludarabine во доза од 100-150мг/м<sup>2</sup>.

Кај АА речиси секогаш би требало да се користи коскена срцевина како извор на матични клетки. Трансплантација со периферни ХМК е поврзана со поголема инциденца на хроничен ГВХБ. Најмала потребна доза клетки изнесува  $3 \times 10^8$  мононуклеари/кг ТТ. Апликација на  $2 \times 10^6$ /Кг ТТ е најмала доза која води до ризик за отфрлање на трансплантатот. За трансплантациите и од несродни дарители, матичните клетки од коскена срцевина имаат предност во преживувањето, во однос на периферните ХМК. Хаплоидентична или трансплантација од алтернативен дарител - Пациентите кои немаат сроден или несроден ХЛА идентичен дарител можат да бидат третирани со ваков тип на трансплантација, но ризикот за отфрлање на графтоот, инфективните компликации и ГВХБ се многу повисоки. Возраста на пациентот, коморбидитетите и спецификите на алтернативните алогени ТХМК мора да бидат земени предвид при донесување одлука за ваков третман.

#### **2. Имуносупресивна терапија**

Токсичноста поврзана со трансплантацијата, како и зголемениот ризик за ГВХБ, е сè уште проблем кај пациентите постари од 40 години и кај тие со висок индекс за

коморбидитети. За овие категории на пациенти препорачан прволиниски третман е имunosупресивна терапија со коњски АТГ и Cyclosporine A. Во проспективни контролирани студии и во студии од секојдневниот живот ратата на одговор со оваа терапија изнесува 60% (7). По аплицирана имunosупресивна прволиниска терапија, кај 20-30% од пациентите кои ќе одговорат на терапијата, може да се јави релапс на болеста или клонална еволуција во ПНХ, МДС или АЛ, поради што е неопходна евалуација на коскената срцевина на секои 12-18 месеци.

Имunosупресивната терапија е индицирана за пациенти кои не се погодни за ТХМК од сроден дарител. Тука се вклучени:

- Пациенти со не тешка АА кои се зависни од трансфузии на еритроцити и/или тромбоцити.
- Пациенти со не тешка АА кои, иако не се зависни од трансфузии, можат да имаат значителна неутропенија и да се во ризик од инфекција.
- Пациенти со тешка АА или многу тешка АА кои се на возраст од >40 години.
- Помлади пациенти со тешка или со многу тешка болест кои немаат ХЛА-компатибилен сроден дарител.
- Коњски АТГ се препорачува како прволиниска имunosупресивна терапија кога постои индикација.
- Доколку коњски АТГ не е достапен, разумно е да се земе предвид лекување со зајачки АТГ, иако процентот на одговор е послаб.
- Алтернативна имunosупресивна терапија е Cyclosporine.
- Постојат ограничени податоци за давање на Alemtuzumab\* како прволиниска терапија кај АА.

### **Принципи на имunosупресивна терапија кај АА:**

Имunosупресивната терапија со коњски АТГ и Cyclosporine е терапија на избор за лекување на лесна АА која бара третман (трансфузионо зависна, инфективни и хеморагични компликации), тешка и многу тешка АА кај пациенти кои немаат ХЛА идентичен сроден дарител и за пациенти постари од 40 години со ХЛА идентичен сроден дарител. Хематолошка ремисија се постигнува кај 50-70% од лекуваните пациенти и оние што ќе одговорат на терапијата имаат долготрајно преживување. Кај пациентите постари од 60 години е потребно внимателно да се проценат коморбидитетите и општата состојба на пациентот пред да се размислува за вклучување на АТГ, бидејќи пациентите постари од 60 години имаат висок морталитет од крвање и инфекции по апликација на АТГ. Проспективна рандомизирана студија покажа дека коњскиот АТГ обезбедува подобар одговор од лекувањето, споредено со зајачкиот АТГ (68% наспроти 37% по 6 месеци од третманот) и подобро 3-годишно преживување (96% наспроти 76%), што се објаснува со зголемената токсичност на зајачкиот АТГ. Додавањето на Cyclosporine A ја подобрува ефикасноста на АТГ. Поради тоа, оваа комбинација е етаблирана прволиниска имunosупресивна терапија кај оваа популација на пациенти со АА. Постојат повеќе различни протоколи за дозирање на коњски АТГ, но најчесто се користи во доза 40мг/Кг ТТ дневно, во текот на 4 дена, во долготрајна интравенска инфузија, која трае 12-18 часа преку ЦВК. Задолжително се спроведува премедикација со: Methylprednisolone во доза од 1мг/Кг ТТ, Acetaminophen 1000мг. и антихистаминик.

**ТЕРАПИЈАТА СО АТГ НЕ ТРЕБА ДА СЕ ЗАПОЧНУВА ПОПЛАДНЕ ИЛИ ВО ТЕКОТ НА ВИКЕНД !!!** поради можните рани несакани ефекти, како анафилакса, температура, осип, ретенција на течности и хипо/хипертензија !

Со кортикостероидната терапија се продолжува во текот на неколку недели по примањето на АТГ (Prednisone во доза од 1мг/Кг ТТ во текот на 2 недели, со брзо намалување на дозата во следните 2 недели), како превенција на серумска болест.

Со Cyclosporine A се започнува при намалување на дозата на кортикостероиди во доза 5мг/Кг ТТ дневно. Неопходно е да се следат крвен притисок и бубрежна функција поради нефротоксичноста која ја предизвикува Cyclosporine. Треба да се одредува циклоспоринемија и да се одржува нивото на лекот во терапевски граници помеѓу 100 и 200 мкг/Л. Cyclosporine треба да се зема 12 месеци (не пократко од 6 месеци), а потоа дозата постепено да се намалува. Одговорот на имunosупресивната терапија вообичаено е одложен и се постигнува по 3-4 месеци кај 70% од пациентите. Релапс настапува кај 35% од пациентите кои иницијално одговориле на терапија. Можно е и клонална трансформација во МДС/АЛ кај 15% од пациентите. Кај рефрактерни/релапсни пациенти, соодветни за трансплантација, треба да се спроведе алогена ТХМК. Пациентите кои не се соодветни за таков тип на терапија можат да бидат лекувани со зајачки АТГ. Одговорот на второ примање на АТГ кај рефрактерни пациенти е 35%, а кај релапсни 55-60%. Нова терапевска опција е **Eltrombopag**.

Алгоритмот за третман на АА е прикажан во табела бр. 128, во прилог.

### ВТОРОЛИНИСКА ТЕРАПИЈА ЗА ТЕШКА АПЛАСТИЧНА АНЕМИЈА

Изборот на терапијата во втора линија зависи од возраста, коморбидитетите и присуството на сроден или несроден ХЛА идентичен дарител. Кај постари пациенти кои имаат сроден ХЛА идентичен дарител и потврдена рефрактерна тешка апластична анемија, треба да се спроведе алогена трансплантација, ако пациентот нема сигнификантни коморбидитети. Кај помлади пациенти, кои имаат ХЛА идентичен несроден дарител, а имаат рефрактерна или релапсна тешка АА, се препорачува ТХМК. Резултатите од несродната трансплантација значително се подобрија, а вкупното преживување не е статистички инфериорно во однос на сродната трансплантација. Ова се должи на воведувањето на ХЛА типизација со висока резолуција, а со тоа подобрата селекција на донатор, подобра супортивна грижа, профилаксата на ГВХБ, вклучување на Fludarabine во кондиционирачкиот протокол и ниско-дозно тотално озрачување на телото (TBI)\*. Следните фактори позитивно влијаат на вкупното преживување кај несродна ТХМК: Возраст под 30 години, трансплантација во текот на првата година од дијагноза, употреба на коскена срцевина наспроти периферни ХМК, цитомегаловирусниот статус.

За пациенти постари од 30 години, монотерапија со **Eltrombopag<sup>ss</sup>**, орален ТПО-рецептор агонист, во проспективни студии кај рефрактерни пациенти обезбедува вкупен одговор од 40%, и тоа трилиниски одговор. Друга опција за второлиниски третман кај пациенти кои не се подобни за трансплантација и кои имаат релапс или се рефрактерни на прволиниската имunosупресивна терапија, се препорачува нов курс на АТГ (Зајачки) со Cyclosporine A.

ТПО е гликопротеински цитокин од класа 1 кој се врзува за рецепторот c-mpl и се синтетизира во црниот дроб. Во почетокот ТПО беше поврзан со стимулација на мегакариоцитите и производство на тромбоцити. Сепак, ин витро студиите сугерираат дека ТПО игра клучна улога во пролиферацијата и одржување на ХМК, затоа е вклучен во третман на АА. **Агонистот на ТПО рецептор (eltrombopag, revolade)** е синтетски, непептид ТПО миметик, кој селективно се врзува за c-mpl на трансмембраната и јукстамембрански домени на ТПО рецепторот, на места кои се разликуваат од местото на врзување на ТПО.

### Користена литература

1. Neal S Young, David W Kaufman. The epidemiology of acquired aplastic anemia *Haematologica*. 2008 Apr;93(4):489-92.
2. B M Camitta, E D Thomas, D G Nathan, G Santos, E C Gordon-Smith, R P Gale, J M Rapoport, R Storb Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality *Blood*. 1976 Jul;48(1):63-70
3. Johanna Konopacki, Raphaël Porcher, Marie Robin, Long-term follow up after allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after cyclophosphamide plus antithymocyte globulin conditioning *Haematologica* 2012 May;97(5):710-6.
4. Lan-Ping Xu, Song Jin, Shun-Qing Wang,: Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: registry-based comparison with matched related transplant *J Hematol Oncol*. 2017; 10: 25. 2017 Jan 21.
5. Pulanić D, Desnica L. Aplastična anemija – dijagnostika i liječenje te složene bolesti. *Medix*. 2019;136/137:151-155.
6. Bacigalupo A. How I treat aplastic anaemia. *Blood*. 2017;129(11):1428-1436.
7. Desnica L. Aplastična anemija – liječenje. *Bilten Krohema*. 2019;11(2):24-28.
8. Andrea Bacigalupo, Gerard Socié, Rose Marie Hamladji, Mahmoud Aljurf - Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood Marrow Transplantation Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis *Haematologica* 2015 May;100(5):696-702.
9. Etienne Lengline, Bernard Drenou, Pierre Peterlin. Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: a report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia *Haematologica* 2018 Feb;103(2):212-220.
10. Phillip Scheinberg Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia *Blood Adv*. 2018 Nov 13;2(21):3054-3062.
11. Beatrice Drexler and Jakob Passweg Current evidence and the emerging role of eltrombopag in severe aplastic anemia *Ther Adv Hematol* Vol 12,p1-10.
12. Bacigalupo A, Socié G, Hamladji RM, Aljurf M. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. *Haematologica*. 2015;100(5):696-702.
13. Eapen M, Le Rademacher J, Antin JH, et al. Effect of stem cell source on outcomes after unrelated donor transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*. 2017;118 (9):2618-21).

<sup>\$\$</sup> за оваа индикација е достапен преку програмата за ретки болести на МЗ на РСМ

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА ФЕБРИЛНА НЕУТРОПЕНИЈА

ас. д-р Невенка Ридова

ас. д-р Милче Цветановски

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

**Дефиниција:** Фебрилната неутропенија (ФН) се дефинира како покачена телесна температура  $> 38.3^{\circ}\text{C}$  или две последователни мерења со покачена телесна температура  $> 38.0^{\circ}\text{C}$  во период од 2 часа и вкупен неутрофилен број  $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$  или се очекува неутрофилите да паднат под  $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ .

### Епидемиологија:

- Една од најчестите и најсериозни компликации кај пациентите кои примаат хемотерапија.
- Инциденца од околу 8 случаи на 1000 пациенти кои примаат хемотерапија.
- Одговорна за значаен морбидитет од 20-30% од пациентите со компликации кои бараат хоспитален третман.
- Вкупен морталитет на хоспитализираните пациенти од околу 10%.

### Ризик фактори за развој на ФН:

- Возраст
- Напредната болест
- Историја на претходна ФН
- Без профилакса со антибиотици или Г-КСФ
- Мукозит
- Лоша општа состојба
- Кардиоваскуларни болести

### Прогностички индекс, развиен од *Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)*

- Морталитет под 5% ако MASCC скорот е  $\geq 21$ , но и висок над 40% ако MASCC скорот е  $< 15$ .
- Ризик факторите и скорирањето се прикажани во табела бр. 129, во прилог.

### Иницијална процена на пациентот:

- Дали пациентот исполнува критериуми за синдром на системски инфламаторен одговор/сепса? Тогаш третирај според препораките за сепса, дадени во табела 130, во прилог.
- Целосен физикален преглед вклучувајќи менингеални знаци, преглед на кожата и кожните набори, анусот, преглед на усната празнина и фарингсот, аускултација на срцето и белите дробови, преглед на местото на поставен ЦВК, преглед на местото на евентуалниот хируршки зафат/биопсија.

### Иследувања:

- ККС, проширени биохемиски анализи + електролити, ЦРП, прокалцитонин, лактати, уриноанализа.
- Микробиолошки анализи (хемокултура, спутум, брис од нос и грло, брис од ЦВК, брис од рана, пневмослајд, ПВР респираторен панел, уринокултура, копрокултура).
- Радиолошки иследувања (РТГ на бели дробови, КТ на граден кош и абдомен).

### Иницијална емпириска терапија:

- Изборот за почетна терапија зависи од локалната осетливост на антибиотици, колонизацијата и претходните инфекции со резистентни соеви (*MRSA*, *VRE*, *ESBL*), местото на инфекција, нарушената бубрежна/црнодробна функција, претходна профилатичка терапија.
- Се препорачува монотерапија со антипсевдомонален бета-лактамски антибиотик во прва линија:
  - o Piperacilin/Tazobactam во доза од 4 x 4,5г и.в.
  - o Meropenem во доза 3 x 1г и.в.
  - o Imipenem/Cilastin во доза од 4 x 500мг и.в или 3x1г и.в.
  - o Cefepim во доза од 3 x 2 г. и.в.
- Гликопептид (Vancomycin во доза од 2 x 1г и.в.) во иницијална терапија доколку има:
  - o Клиничко сомнение за инфекција поврзана со венска линија или инфекција на кожа и меки ткива.
  - o Позната колонизација со резистентни соеви на стафилококи и стрептококи.
  - o Идентифицирано Грам позитивен причинител од хемокултура.
  - o Тешка форма на мукозит (градус III или IV).
  - o Клиничка слика за сепса или септичен шок.

\*Прекини терапија со Vancomycin доколку е докажан друг причинител.

\* Продолжи со Vancomycin доколку не е докажан причинител, а е забележана регресија на симптомите.

\*Доколку пациентот има бубрежна инсуфициенција примени Linezolidили Teikoplanin во прва линија.

- Metronidazol во доза од 3x500мг и.в. во иницијална терапија доколку постои сомнение за анаеробна инфекција кај неутропеничен ентероколит, дивертикулитис, прериректални/ перинеални инфекции или мукозит градус  $\geq$  II.

\*Освен ако пациентот не прима веќе Piperacilin/Tazobactam

- Комбинирана антибиотска терапија
  - o Доколку ФН се презентира со клиничка слика за септичен шок, оправдано е да се примени комбинирана терапија, односно покрај претходно препорачаните лекови да се додаде и аминогликозид (Amykasin во доза 3x500мг и.в., Gentamycin во доза 5мг/кг и.в. поделено во три дози дневно).

### Приспособување на антибиотската терапија

- Доколку се изолира причинител за кој се смета дека е можна причина за инфекција, терапијата треба да се приспособи според антибиограмот.
- Ако пациентот е сè уште фебрилен но стабилен, продолжи со истата терапија 3-5 дена.
- Ако пациентот е фебрилен по 3-5 дена од почетокот на терапијата, лекот започнат како монотерапија промени го со друг од предложените лекови за монотерапија и размисли за воведување на Vancomycin.

- Доколку во кој било момент пациентот стане клинички нестабилен и има потреба од континуиран мониторинг:
  - o Консултирај лекари од единица за интензивна нега.
  - o Консултирај специјалист инфектолог/пулмолог.
  - o Размисли за потребата од дополнителни дијагностички постапки.
  - o Размисли за приспособување на антимикробната терапија (промена на антибиотик, комбинирана терапија, воведување на антифунгална и антивирусна терапија).

### **Емпириска антифунгална терапија**

- Доколку фебрилноста перзистира и по 7 дена од почетокот, оправдано е да се започне со емпириска антифунгална терапија со еден од следните достапни лекови:
  - o Колоидна дисперзија на Amphotericin B\* со доза 3-6мг/кг (почетна доза 1мг/кг со ескалација до полна доза) или липозомален Amphotericin B\* со доза 3мг/кг.
  - o Caspofungin 70мг и.в. првиот ден, а потоа 50мг и.в. дневно.
  - o Voriconazol 6мг/кг на секои 12 часа две дози, а потоа 4мг/кг и.в. на секои 12 часа.

\*Доколку се присутни белодробни инфилтрати, индицирано е примена на Voriconazol во прва линија

\*Доколку постои сомнение за мукор инфекција индицирано е примена на достапна форма на Amphotericin B.

\*Доколку постои сомнение за инфекција со резистентен сој на *Candida*, индицирано е примена на Caspofungin.

### **Емпириска антивирусна терапија**

- Не се препорачува освен доколку не е докажана вирусна инфекција.

### **Прекин на терапијата со антибиотици**

- Доколку пациентот стане афебрилен и АНБ е  $>0.5 \times 10^9/\text{Л}$ , а не е идентификуван причинител за инфекција, антибиотската терапија може да се прекине по најмалку 10 дена.
- Доколку пациентот стане афебрилен но АНБ е сè уште  $<0.5 \times 10^9/\text{Л}$ , продолжи со антибиотската терапија до закрепнување на АНБ  $> 0.5 \times 10^9/\text{Л}$ .
- Доколку пациентот е сè уште фебрилен и по закрепнување на неутропенијата, размисли за можна вирусна инфекција или неинфективна причина за фебрилност (фебрилност предизвикана од лекови, фебрилност поврзана со примарната болест).

### **Употреба на Г-КСФ**

- Оправдана употреба ако се присутни следните ризик фактори:
  - o Сепса
  - o Возраст над 65 години
  - o Пневмонија или друга документирана инфекција
  - o Инвазивна фунгална инфекција
  - o АНБ  $<0.1 \times 10^9/\text{Л}$
  - o Се очекува неутропенијата да трае повеќе од 10 дена (автологна и алогена ТХМК, високодозна терапија кај леукемии и лимфоми).
  - o Хоспитализација во моментот на фебрилна неутропенија или претходна епизода на ФН.

- Достапни се две терапевтски опции:
  - o Filgrastim со доза од 5 мкг/кг дневно 24-72 часа по завршување на хемотерапијата до постигнување на задоволителни вредности на неутрофили.
  - o Pegfilgrastim како единечна доза 100 мкг/кг или вкупна доза од 6 мг. Ова е еквивалентна доза на Filgrastim 5 мкг/кг дневно во тек на 10 дена.

### Користена литература

1. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118. doi: 10.1093/annonc/mdw325. PMID: 27664247.
2. <https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/for-physicians/algorithms/clinical-management/clin-management-neutropenic-fever-inpt-heme-web-algorithm.pdf>
3. N. Duraković, E. Bilić, R. Vrhovac; Postupnik kod neutropenijske vrućice. *Bilten KROHEMA* (2011) – Vol. 3, br. 1, 27-29
4. Punnapuzha S, Edemobi PK, Elmoheen A. Febrile Neutropenia. [Updated 2023 Mar 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541102/>

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА ИМУНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЈА (ИТП)

н.в.проф. д-р Марица Павковиќ

ас. д-р Тара Мојсовска

ас. д-р Марио Јакимовски

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

**Дефиниција:** Имуната тромбоцитопенија (ИТП) е стекнато автоимунно нарушување коешто се карактеризира со изолирана тромбоцитопенија (намален број на тромбоцити под  $100 \times 10^9/L$ ) во периферната крв, во отсуство на основна состојба или причина која довела до тромбоцитопенија. ИТП е хетерогено нарушување со варијабилни клинички симптоми и останува дијагноза на исклучување на други причини за тромбоцитопенија. ИТП според времетраењето на болеста се дели на: а) акутна (новодијагностицирана) ИТП која трае до три месеци по дијагнозата, б) перзистентна ИТП која трае од три до дванаесет месеци по дијагнозата и в) хронична ИТП која трае подолго од дванаесет месеци по дијагнозата.

**Епидемиологија:** Инциденцијата на ИТП се проценува на 2-5/100000 лица во општата популација и може да биде изолирана примарна состојба или може да биде секундарна кога е поврзана со други состојби и заболувања. Приближно 50% од возрасните пациенти имаат релапс на болеста до шест месеци, а кај 25% се јавуваат рецидиви по една година. Лесна преминација на честотата на јавување се забележува кај женската популација. Веројатноста за спонтанa ремисија на ИТП се намалува со возраста.

### Дијагностичка обработка:

- Анамнеза и физикален преглед;
- Комплетна крвна слика со ретикулоцити и размаска од периферна крв;
- Биохемиски анализи (основни анализи, витамин B12 и фолна киселина, имуноглобулински статус, ниво на тироидни хормони и др.);
- хемостаза и Д-димери;
- Кумбс-ов тест;
- Испитување на коскената срцевина (аспирација и/или биопсија);
- Инфектолошки анализи (ХИВ, ХБВ, ХЦВ, ЕБВ; ЦМВ, ВЗВ, *Helicobacter pylori*, *parvovirus B19*);
- Ревматолошки тестови (АНА, АНЦА, РФ, анти-ДНК и др.);
- Радиодијагностика (УЗ, КТ) и
- Детекција на анти-тромбоцитни антитела (овие тестови поради ниската сензитивност и специфичност немаат улога во рутинската секојдневна дијагностика).

### Третман:

Препораките за згрижување на пациентите со ИТП се прикажани во табела 131, во прилог.

Одлуката дали пациентот со новодијагностицирана ИТП треба да се опсервира или бара фармаколошки третман, зависи од степенот на тромбоцитопенија, сериозноста на крвавењето, коморбидитетите, хроничната терапија и возраста, очекуваниот животен век и сл.

- ❖ Примарна цел е да се обезбеди безбеден број на тромбоцити (број што ќе превенира поголеми крвавења), а не само да се коригира бројот до нормални вредности.
- ❖ Третманот на пациентите со ИТП секогаш треба да ги земе предвид тежината на болеста, возраста на пациентите и коморбидитетите. Поради токсичноста на постојните терапевтски пристапи кај болните со ИТП, **основно правило е да се избегне нејошребен шрејман на асимтомајски ѝа пациенѝи со ѝолесна шромбоцитѝојенија.**
- ❖ Важечките водичи препорачуваат третман само ако постојат симптоми на крвавење, а одлуката не треба да се базира само на бројот на тромбоцити. Според актуелните препораки, како гранични вредности на тромбоцити за третман кај возрасни се зема  $30 \times 10^9/\text{Л}$ .

Пристапот се разликува врз основа на времетраењето на болеста, пристапот до соодветна нега, импликациите врз квалитетот на животот на пациентот и достапноста на терапијата. Се издвојуваат две главни препораки:

1. Пациентите со број на тромбоцити  $>30 \times 10^9/\text{Л}$  и без симптоми или со знаци за асимптоматско мало мукокутано крвавење се опсервираат.
  - а. Забелешка: За пациенти со број на тромбоцити на долна граница на овој праг, за оние со коморбидитети, антикоагулантни или антитромбоцитни лекови или претстојни процедури и за постари пациенти ( $>60$  години), третман со кортикостероиди може да биде соодветен.
2. Пациентите со број на тромбоцити  $<30 \times 10^9/\text{Л}$  со знаци за асимптоматско мало мукокутано крвавење се третираат со кортикостероиди.
  - а. Забелешка: Ова треба да вклучи разгледување на сериозноста на тромбоцитопенија, дополнителни коморбидитети, употреба на антикоагуланси или антитромбоцитни лекови, потреба од претстојните процедури и возраста на пациентот.

#### **Прволиниска терапија за возрасни пациенти:**

- За адулти со новодијагностицирана ИТП се препорачува краток курс ( $\leq 6$  недели) на prednisone ( $0.5 - 2 \text{ мг/кг/ден}$ ) или dexamethasone ( $40 \text{ мг/ден}$  во текот на 4 дена) за иницијален третман. Се препорачува монотерапија со кортикостероиди наместо rituximab и кортикостероиди во прволиниска терапија.
  - Ако сакаме побрз одговор од кортокостероидната терапија во однос на корекција на бројот на тромбоцити, може да се претпочита почетен курс на dexamethasone во однос на prednisone, имајќи предвид дека dexamethasone ја зголемува веројатноста за одговор на бројот на тромбоцити ворок од 7 дена.
  - Ако се претпочита можноста за појава на ремисија во однос на појавата на потенцијалните несакани ефекти на rituximab, тогаш може да се започне комбиниран третман со кортикостероиди и rituximab.
  - За пациенти кои примаат кортикостероиди, хематологот треба соодветно да го следи пациентот за потенцијалните несакани ефекти без оглед на избраното времетраење или тип на кортикостероид. Ова вклучува внимателно следење за хипертензија, хипергликемија, нарушувања на спиењето и расположението, иритација на желудникот или формирање на улкус, глауком, миопатија и остеопороза. Со оглед на потенцијалното влијание на кортикостероидите врз менталното здравје, хематологот треба да спроведе процена на квалитетот на живот поврзан со здравјето (депресија, замор, ментален статус итн.) додека пациентите примаат кортикостероиди.

- Интравенски имуноглобулини се користат во комбинација со кортикостероиди кога е потребно побрзо зголемување на бројот на тромбоцити (во случај на сериозно крвање или потреба од итен оперативен зафат). Тие можат постојано или периодично да се ординираат кај пациенти со отсутен или недоволен одговор на кортикостероидната терапија. Со соодветна премедикација, имуноглобулините можат да се администрираат во дневна доза од 1 г/кг ТТ еден или два дена и алтернативно 0.4 г/кг ТТ на ден во текот на пет дена. Имуноглобулини или anti-D можат да се користат како прволиниски третман доколку кортикостероидите се контраиндирани.
- Трансфузија на концентрат на тромбоцити кај пациенти со ИТП треба да се избегнува, а доколку е потребно и е од витално значење при претечко крвање, тогаш тие се комбинираат со употреба на имуноглобулини и кортикостероиди. Критериумите за одговор на терапија се дадени во табела 132 и 133, во прилог.

#### **Второлиниска терапија за возрасни пациенти:**

Кај возрасни со ИТП во траење од  $\geq 3$  месеци кои се зависни од кортикостероиди или немаат одговор на терапијата со кортикостероиди, потенцијална терапија од втора линија е:

- Моноклонално анти CD20 антитело (Rituximab/Rixathon) - 375 мг/м<sup>2</sup> и.в еднаш неделно  $\times 4$  дози со соодветна премедикација.
- Спленектомија (лапароскопска наспроти отворена спленектомија со профилактичка вакцинација пред спленектомија за *N.Meningitis*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae*). Ако е можно, спленектомијата треба да се одложи најмалку една година по дијагнозата поради можноста од спонтанa ремисија во првата година.
- **Агонисти на тромбопоетински рецептори\* (eltrombopag или romiplostin\*)**: треба да се користи најниската доза за постигнување и одржување на број на тромбоцити  $\geq 50 \times 10^9/\text{Л}$ .

#### **Третолиниска терапија за возрасни пациенти:**

- Агонисти на тромбопоетински рецептори (**eltrombopag** или romiplostin\*): треба да се користи минимална доза за постигнување и одржување на број на тромбоцити  $\geq 50 \times 10^9/\text{Л}$ . Приспособувањето на дозата се заснова на одговорот на бројот на тромбоцити. Бројот на тромбоцити генерално се зголемува во рок од 1 до 2 недели по започнувањето со **eltrombopag** и се намалува во рок од 1 до 2 недели по прекилот.

По започнувањето со **eltrombopag**, дозата мора да се приспособи за да се постигне и да се одржи бројот на тромбоцити  $\geq 50 \times 10^9/\text{Л}$ , колку што е потребно за да се намали ризикот од крвање. Не смее да се надмине дневната доза од 75 мг.

- Други имunosупресиви кај пациенти со рефракторна болест или релапс по претходни линии на третман (ограничено ниво на клинички докази):
- Azathioprine - имunosупресивен лек кој вообичаено се администрира во орална доза од 50 до 200 мг/ден кај возрасни. Честопати се потребни неколку месеци за неговиот целосен ефект, а кај приближно една половина од пациентите е потребна постојана терапија за да се одржи одговорот. Еден од ретките лекови за ИТП кои се сметаат за безбедни во бременоста и за време на лактацијата.
- Mucorphenolate mofetil е имunosупресивен лек којшто се администрира орално во доза од 500 до 2000 мг на ден кај возрасни. Неговиот ефект е релативно бавен, со одговор за 1 месец кај приближно една половина од третираниите пациенти.

- Cyclosporine A е моќен имуносупресивен агенс. Дозата варира и се приспособува со следење на серумското ниво на лекот; сепак, вообичаената почетна доза е 3 до 6 мг/кг ТТ на ден со максимум 200 мг и за возрасни.
- Cyclophosphamide - хемотерапевтик во високи дози и како имуносупресивен лек во помали дози. Вообичаената орална доза за возрасни е 50 до 200мг на ден. Одговорот по 1 месец од ординираната терапија е многу варијабилен.
- Винка алкалоиди (vincristine, vinblastine и др.) се користат првенствено во третманот на леукемија и лимфом. Третманот кај ИТП е со неделни и.б. дози на vincristine (1-2мг по доза за 2-4 недели кај возрасни или vinblastine (10мг по доза за 1-3 недели кај возрасни) Одговорот по 1 месец е многу променлив.
- вклучување на пациенти во клинички студии\* доколку се достапни.

### **Третман на специфични форми на секундарна ИТП**

- За пациенти со секундарна ИТП поради ХЦВ инфекција треба да се земе предвид антивирусна терапија во отсуство на контраиндикации; сепак, бројот на тромбоцити треба да биде внимателно следен поради ризик од влошување на тромбоцитопенија која се припишува на интерферон. Првичниот третман на потешки форми на тромбоцитопенија треба да биде со имуноглобулини.
- За пациенти со секундарна ИТП поради ХИВ третманот на ХИВ инфекцијата со антивирусна терапија треба да се земе предвид пред другите опции за третман, освен ако пациентот има клинички значајни компликации на крвање. Доколку е потребен третман на ИТП, почетниот третман треба да се состои од кортикостероиди, имуноглобулини или анти-D и спленектомија во предност на други агенси кај симптоматски пациенти кои не успеваат со кортикостероиди, имуноглобулини или анти-D.
- За пациенти со секундарна ИТП, поврзана со *H. pylori* се третираат со ерадикациона терапија. Треба да се земе предвид скрининг за *H. pylori* за пациенти со ИТП кај кои би се користела терапија за ерадикација доколку тестот е позитивен.

### **Третман на ИТП во бременост**

- За бремени жени со ИТП начинот на породување треба да се заснова на акушерски индикации.
- Бремените пациенти на кои им е потребен третман добиваат или кортикостероиди или имуноглобулини (егзацербација на гестациски ДМ и постпартални психијатриски нарушувања).
- Третман на ИТП за време на породувањето се заснова на процена на ризиците од крвање кај мајката поврзани со породувањето, епидурална анестезија и минималниот број на тромбоцити потребни за безбедно да се подложат на овие процедури. Компликациите од крвање се невообичаени и не се поврзани со степенот на тромбоцитопенија. За трудници со ИТП начинот на породување треба да биде врз основа на акушерски индикации. Нема докази во користна специфичен број на тромбоцити кои се „безбедни“ во периодот пред или перипарталниот период.
- Употребата на анти- D е ограничена.
- Употреба на Rituximab за време на бременост за ИТП не е евалуиран, но се користи за третман на Б-НХЛ за време на бременост.
- Спленектомија може да го зголеми ризикот од предвремено породување во текот на првиот триместар и може да биде технички тешко поради големина-та на матката во третиот триместар.
- Azathioprine може да се користи како имуносупресивен агенс за време на бременоста.

**Дефиниција на термини за ИТП:**

*ИТП зависна од кортикостероиди:* Тековна потреба од континуиран prednisone >5 мг/ден (или друг кортикостероид) или чести курсеви на кортикостероиди за одржување на број  $\geq 30 \times 10^9/\text{Л}$  и/или за да се избегне крвање.

*Доцен одговор:* тромбоцити  $\geq 30 \times 10^9/\text{Л}$  и најмалку удвојување на вредноста за 6 месеци.

*Ран одговор:* тромбоцити  $\geq 30 \times 10^9/\text{Л}$  и најмалку удвојување на вредноста за 1 недела.

*Иницијален одговор:* тромбоцити  $\geq 30 \times 10^9/\text{Л}$  и најмалку удвојување на вредноста за 1 месец.

*Големо крвање:* (1) крвање од степен 3 или 4 на C30, (2) тежок степен Buchanan, (3) „големо крвање“ на Bolton-Maggs и Moon, (4) IBLIS степен 2 или повисок, или (5) опасни по живот или интрацеребрално крвање од хеморагија.

*Мало крвање:* Секое крвање кое не ги исполнува критериумите за „големо крвање“.

*Ремисија:* тромбоцити  $> 100 \times 10^9/\text{Л}$  во тек на 12 месеци.

*Новодијагностицирана ИТП:* во текот на првите 3 месеци од поставување на дијагнозата.

*Перзистентна ИТП:* во траење 3-12 месеци.

*Хронична ИТП:* во траење над 12 месеци.

**Користена литература**

1. Kochhar M, Neunert C. Immune thrombocytopenia: A review of upfront treatment strategies. Blood Rev. 2021 Mar 8:100822.
2. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, i sur. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115:168-186.
3. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011;117:4190-4207.
4. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-3866.
5. Terry Gernsheimer, Andra H. James, Roberto Stasi; How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2013; 121 (1): 38–47.
6. Matzdorff A, Giagounidis A, Greinacher A, Hiller E, Kiefel V, Müller-Beissenhertz H, i sur. Diagnosis and therapy of autoimmune thrombocytopenia. Recommendations of a joint Expert Group of DGHO, DGTI, DTH. Onkologie. 2010;33(Suppl 3):2–20.
7. Janssens A, Selleslag D, Depaus J, Beguin Y, Lambert C. Primary immune thrombocytopenia in adults: Belgian recommendations for diagnosis and treatment anno 2021 made by the Belgian Hematology Society. Acta Clin Belg. 2021;Feb 26:1-14.
8. Pabinger I, Gastl G, Steurer M, Sormann S, Fillitz M, Friedl J, i sur. Primary immune thrombocytopenia in adults: diagnostics and treatment consensus statement of the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHÖ). Wien Klin Wochenschr. 2012; 124:111–123.
9. Veneri D, Franchini M, Raffaelli R, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: analysis of 43 consecutive cases followed at a single Italian institution [5]. Ann Hematol. 2006;85(8):552-554.

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ТРЕТМАН НА АВТОИМУНА ХЕМОЛИТИЧКА АНЕМИЈА – АИХА

супспец. д-р Слободанка Трпковска – Терзиева

супспец. д-р Дијана Миловска

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

Дијагнозата за АИХА може да се постави со постепен пристап кој се стреми да ги препознае лабораториските и клиничките знаци за хемолиза и потоа да ја одреди имуната етиологија на хемолизата преку директниот антиглобулински тест (ДАТ). Откако алтернативни извори за овие наоди ќе бидат елиминирани, се поставува дијагноза за АИХА и клиничарот е должен да открие секундарни причини за нејзино настанување, како и да го идентификува типот.

### Пристап кон дијагностицирањето на АИХА

АИХА претставува декомпензирана стекната хемолиза предизвикана од имуниот систем на домаќинот кој реагира против сопствените еритроцитни антигени. Последователната активација на комплементот може да влијае на клиничката слика и е привлечна цел за нови терапевтски пристапи. Кога пациент ќе се презентира со анемија, постепен пристап може да помогне во одредување на етиологијата на истата (табела 134, прилог). Базичните иследувања и наоди вклучуваат нормо/макроцитна анемија, покачени ретикулоцити, индиректна хипербилирубинемија, намален хаптоглобин, периферна размаска со присуство на полихромазија, сфероцити или аглутинација. Сепак, ниту еден од овие тестови не е целосно сензитивен или специфичен за хемолиза. На пример, црнодробната болест може да доведе до покачување на ЛДХ и да го намали хаптоглобинот. Билирубинот може да биде нормален кај поблага хемолиза и не секогаш се видливи сфероцити. Кај АИХА може да се јави и ретикулоцитопенија, секундарна на инфилтрација на коскената срцевина со лимфопролиферативно заболување или инфекција со parvovirus B19. Ретикулоцитопенија се јавува кај сигнификантна минорна популација при презентација (20%) и покрај еритроидната хиперплазија во коскената срцевина. Ова може да биде предизвикано од имун напад врз доцните еритроидни прекурзори или да се однесува на забавен одговор од страна на срцевината, но понекогаш може да перзистира и да укаже на потежок клинички тек. Сигнификантна елевација на ЛДХ, еритроцитни фрагменти во периферната размаска, присуство на хемосидерин во урината укажува на доминантна интраваскуларна компонента на хемолитичкиот процес. Има помалку причини за интраваскуларна хемолиза; кои можат да бидат искористени во понатамошниот дијагностички тек (табела 135, прилог). Откако ќе биде потврдена хемолизата, дополнителни испитувања се потребни со цел да се определи дали хемолизата е имуно-медирана, главно преку ДАТ. Стандардниот ДАТ укажува дека ИгГ и/или комплементот (најчесто C3d) е врзан за еритроцитната мембрана. Автоантитела можат да бидат од ИгМ или од ИгА класата и понекогаш се користи проширен ДАТ панел за да ги идентификува.

По идентификување на АИХА со позитивен ДАТ, некои од случаите можат да се препознаат преку клиничка процена, на пример: задоцнета посттрансфузиска реакција, алоимуна хемолиза по трансплантација на солиден орган или алогена ТХМК, имуна хемолиза предизвикана од лекови или хемолитичка болест на новороденото. При диференцијална дијагноза треба да се внимава, бидејќи позитивен ДАТ може да се јави како резултат на други процеси, како што е пасивната депозиција на антитела

или имуни комплекси кај црнодробна болест, хронична инфекција, малигнитет, СЛЕ, бубрежна болест, по третман со одредени лекови – како што се имуноглобулини или АТГ. Неретко, АИХА може да биде проследена и со негативен ДАТ со стандардни техники (било како резултат на антитела со низок афинитет или само ИгА антитело). Дијагнозата за ДАТ- негативна АИХА може да се постави само со внимателна ексклузија на други причини за хемолиза и преку потврда со сензитивна достапна дијагностичка метода и поддржана со одговор на кортикостероидна терапија. Следниот чекор е да се открие евентуално присуство на асоцирано нарушување, што е случај кај 50% од пациентите, заедно со дополнителни серолошки анализи за да се одреди типот на АИХА бидејќи се разликува терапискиот пристап. Дијагностичкиот пристап на АИХА е даден во табела 136, во прилог. Финалната дијагноза треба да биде синтеза на клиничката слика и резултат од референтна специјалистичка лабораторија.

Околу 65% од пациентите имаат топла АИХА; таа може да се дијагностицира кај пациентите со клиничка слика и ДАТ позитивен само за ИгГ или кога ДАТ е позитивен за ИгГ +/- C3d, кога ќе се елиминираат клинички сигнификантни ладни антитела.

**Примарната болест на ладни аглутинини** е предизвикана од примарно лимфо-пролиферативно заболување на коскената срцевина. Хемолизата ја предизвикуваат ИгМ антитела кои се најактивни ин витро на ниски температури. Ин виво, овие антитела врзуваат еритроцити во поладна периферна циркулација, предизвикувајќи аглутинација која доведува до акроцијаноза или болест на Raynaud кај некои пациенти. ИгМ го врзува C1q на еритроцитната мембрана, активирајќи го класичниот пат на комплементот, но централно дисоцирајќи од еритроцитите, што доведува до ДАТ позитивитет карактеристично само за C3d, иако понекогаш се следи и слабо позитивен ИгГ. Овој процес доведува до екстраваскуларна елиминација на еритроцитите препокриени со C3b од страна на PEC; меѓутоа, егзацербациите можат да го активираат C5, што ќе доведе до интраваскуларна хемолиза. Кај пациентите со ДАТ позитивен за C3d +/- ИгГ, ДАТ може да се изведе како скрининг тест во локалната трансфузиона лабораторија и клинички сигнификантни ладни аглутинини можат да се исклучат ако еритроцитите суспендирани во физиолошки раствор не се аглутинираат од страна на серумот на пациентот по инкубација на собна температура во времетраење од 30–60 мин. Понатаму, на пациентите со позитивен скрининг тест треба да им се измери титарот на антитела. Болеста на ладни аглутинини може да се дијагностицира кај пациенти со АИХА и ДАТ позитивен за C3d +/- ИГ, со репрезентативна клиничка слика и висок титар на ладни реактивни антитела (титар  $\geq 1:64$  на 4°C). Процена на термалната амплитуда на антителата може да биде корисна и најчесто е  $\geq 30^\circ\text{C}$  кога еритроцитите се суспендирани во 30% говедски албумин. Серумската електрофореза обично ќе детектира моноклонален парапротеин, најчесто ИгМк, но серумот мора да се чува на температура помеѓу 37 и 38°C од моментот да земање на примерокот додека серумот не се издвои од коагулумот.

**Синдромот на ладни аглутинини (Cold agglutinin syndrome – CAS)** може да се дијагностицира кај пациенти со лабораториски критериуми придружени со клинички сигнификантни ладни антитела кои се јавуваат во асоцијација со секундарни нарушувања, како што се инфекции, СЛЕ, агресивни лимфоми.

**Мешана АИХА** е предизвикана од комбинација од топли ИгГ антитела и ладни ИгМ антитела. ДАТ е обично позитивен за ИГ и C3d. Симптомите асоцирани со болест на ладни аглутинини ретко се јавуваат и ладните антитела можат да имаат низок титар (пр.,  $< 1:64$ ), но со термална амплитуда од 30 до 37°C. Може да се дијагностицира со ДАТ позитивен за ИгГ и C3d, ладни антитела со термална амплитуда  $\geq 30^\circ\text{C}$  и соодветна клиничка слика.

**Пароксизмална ладна хемоглобинурија** обично се јавува во детската популација. Хемолизата може да биде тешка и интраваскуларна и најчесто е минлива, обично по инфективен синдром. Предизвикана е од бифазично ИгГ антители кое се врзува за еритроцитите при ниски температури и предизвикува комплемент-медирана лиза со пораст на температурата. Може да се дијагностицира кај пациенти со АИХА и позитивен Donath-Landsteiner тест. Испитувањето треба да се земе предвид кај пациенти со АИХА и ДАТ позитивен за C3d +/- ИгГ (ДАТ понекогаш е негативен), по исклучување на болест на ладни аглутинини, кога има хемоглобинурија, симптоми асоцирани со болест на ладни аглутинини, атипични серолошки карактеристики и кај пациенти помлади од 18 години.

Автоантителната специфичност обично е Anti-P, споредбено со болеста на ладни аглутини, каде што специфичноста обично е anti-I, anti-I или anti-PR.

### Третман на АИХА

#### 1.1. Секундарна АИХА

Кај возрасните пациенти најчеста асоцијација со секундарната АИХА имаат хематолошките малигнитети, инфекциите и автоимуните заболувања. Широката стратегија е да се третира основното заболување според препораките за добра клиничка практика. Успешниот третман може да ја стави под контрола и АИХА, иако третманот од избор мора да биде индивидуализиран. На пример, кога АИХА е асоцирана со некои нарушувања, на пр. СЛЕ, товарот и придобивките од спленектомија се неповолни споредено со примарна топла АИХА. Evans syndrome, каде што АИХА е асоцирана со ИТП има битни разлики со примарната АИХА, со оглед на ексклузија на други извори на бицитопенија, откривање на секундарни причинители како што е автоимуниот лимфопролиферативен синдром и третманот на неговиот често релапсен/повлекувачки тек. Б-клеточните малигнитети се честа асоцијација (АИХА се јавува кај околу 5-10% од пациентите ХЛЛ). Кај пациентите со активна болест која бара третман комбинациите со Rituximab, Cyclophosphamide и Dexamethasone; Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone; **Bendamustine** и Rituximab дејствуваат ефикасно. Новите таргетирани терапии, како **Obinutuzumab**, **Ibrutinib**, Idelalisib\* и **Venetoclax**, можат потенцијално да бидат корисни кај пациентите со АИХА; меѓутоа, потребна е доза на внимателност поради потенцијалниот развој на цитопении предизвикани од лекот, како што е случајот со Fludarabine како монотерапија. Оваа дилема повторно стана актуелна со **Ibrutinib**, но појавата на АИХА за време на терапија со Ibrutinib поверојатно е експресија на активноста на ХЛЛ отколку ефект на лекот и може да се употреби кај пациенти со историја за АИХА.

### Генерални стратегии за примарна АИХА

#### Сите пациенти:

- Третман на основно нарушување, на пр. инфекција.
- Како одговор на хемолизата доаѓа до пораст на еритропоезата, што резултира со поголема побарувачка за фолати. Фолната киселина е суплемент кој добро се толерира од страна на пациентите и може да се употреби за да се превенира егзацербација на анемичниот синдром.
- Тестовите за компатибилност кај пациентите на кои им е потребна трансфузија служат за одредување на крвнотипниот статус (ABO CcDEe и K) на пациентот, како и за евентуално присуство на алоантитела. Ова се постигнува со специјални техники, вклучувајќи авто- и алоадсорпција (топли автоантитела) или со претходно одделно загревање на скрининг клетките и плазмата на пациентот на 37°C пред употреба во ИАТ (ладни автоантитела). Генотипизацијата може да биде корисна, особено во случаи кога е пожелно поврзување за проширен фенотип.

- Профилакса на ВТЕ: ризикот од тромбоза при хемолиза сè уште се потценува, но претставува важен причинител на морбидитет и морталитет кај АИХА. Во одредени случаи настани поврзани со ВТЕ се јавиле кај 20 до 25% од пациентите, најчесто при активна хемолиза. Поголеми студии покажуваат повисоки инциденци на венска и артериска тромбемболија кај пациенти со АИХА и во последно време кај оние пациенти со болест на ладни аглутинини. Ризикот расте со порастот на ЛДХ и претходна спленектомија. Тромбопрофилакса со нискомолекуларен хепарин се препорачува за хоспитализирани пациенти со акутна егзацерирана хемолиза и треба да се земе предвид кај амбулантски пациенти при тешки егзацербации (хемоглобин < 85г/Л).

#### **Пациенти со болест на ладни аглутинини:**

- Интраваскуларната хемолиза може да биде преципитирана од бактерија или друга фебрилна состојба и треба веднаш да биде третирана.
- Да се избегнува изложување на ладни температури колку што е можно повеќе и да се носи облека која ги заштитува дисталните екстремитети.
- За време на хоспитализација на пациентот треба да му биде затоплено, особено во периоперативниот период. Постапувањето на кардиопулмонален бајпас претставува особена тешкотија кај овие пациенти токму поради потребата од системско ладење и ладна кардиоплегија. Меѓутоа, системската нормотермија и топлата кардиоплегија се препознаени методи и ајувантната терапија со Eculizumab\* успешно се употребува.
- Пациентите не треба да добиваат ладни интравенски течности и се препорачува употребата на затоплувач на крв во венска линија.

#### **Пациенти на кортикостероидна терапија:**

- Поради ризикот од горнодигестивни компликации, потребна гастропротективна терапија доколку постои претходен ризик фактор, како што е улкусна болест, возраст  $\geq 60$  год., придружна употреба на НСАИЛ, антикоагулантна, антитромботична терапија или придружна тромбоцитопенија.
- Ризикот од фрактури е зголемен кај пациентите кои примаат кортикостероидна терапија во времетраење  $\geq 3$  месеци (prednisolone  $\geq 7.5$  мг/ден). Се препорачува овие пациенти да бидат советувани за промена на животните навики (прекин со пушење, ограничено внесување алкохол, редовни тежински вежби) и да обезбедуваат редовно дневно внесување витамин Д (600-800 И.Е) и калциум (1000-1200 мг) преку диетата или пожелно со суплементација. Дополнително, за возрасните пациенти на возраст  $\geq 40$  год., иницијалниот апсолутен ризик од фрактура треба да биде одреден користејќи ја електронската алатка FRAX <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>, како и тестирање на коскената минерална густина и евентуална терапија со орален бисфосфонат. Кај мажите на возраст >50 год. и постменопаузалните жени се препорачува третман и без дополнителна процена.

#### **Примарна топла АИХА**

Иако кај повеќето пациенти е потребна терапија, внимателна опсервација може да биде корисна кај мала група пациенти со лесна асимптоматска анемија. Стандардна прволиниска терапија се кортикостероидите, обично prednisolone во почетна доза од 1 мг/кг ТТ. Стапката на одговор е околу 80%, но од нив 60% го губат одговорот при намалување или прекин на кортикостероидната терапија. Со оглед на фактот дека кортикостероидите често се употребуваат и при релапс, како и нивните несакани ефекти при пролонгирана употреба, употребата на rituximab како прва линија на терапија со краток интервал на стероиди се препорачува кај постари пациенти или пациенти со коморбидитети.

За пациенти кои во прва линија примаат кортикостероиди долго време втора линија на третман беше спленектомија. Меѓутоа, скорешни водичи од Обединетото Кралство и Франција го фаворизираат rituximab. Ова е поддржано од поголем број објавени студии на случаи кои покажуваат поголема сигурност во неговата ефикасност и употребливост.

Речиси 70% од пациентите со примарна топла АИХА реагираат на спленектомија и таа останува да важи како корисна второлиниска опција кога достапноста до rituximab е ограничена од економски причини. Инфективните и тромботичните компликации по спленектомија се добро познати. Некои помали студии сугерираат на околу 30% релапс на краток рок, но за разлика од спленектомијата за третман на ИТП, (долго)трајноста на ремисијата е непозната. Алтернативно, релативно нетоксичните имunosупресивни терапии, како mycophenolate mofetil, azathioprine и cyclosporine, можт да се употребат како третолиниска терапија. Стапката на одговор е тешко да се процени бидејќи доказите за ефикасност се ограничени, но таа веројатно ќе биде пониска отколку кај rituximab или спленектомија.

*Системски терапии.* На пациентите им е потребно време додека да одговорат на имunosупресивна терапија (во просек 3-6 недели на rituximab за топла АИХА), така што на оние пациенти со трансфузионо-зависна тешка хемолиза ќе им биде потребна спасителна терапија. Околу една третина од пациентите ќе одговорат на интравенски имуноглобулини, со подобар одговор кај најтешките случаи (хемоглобин  $\leq 70\text{g/L}$ ). Клиничката сериозност на АИХА е под влијание на брзината на компензаторниот одговор од страна на коскената срцевина и во одредени случаи како резултат на присуство на антитела против еритроидните прекурзори се среќава ретикулоцитопенија (кај деца и кај сериозни епизоди на хемолиза). Оваа опсервација дозволува емпириска употреба на рекомбинантен ЕПО кога хемолізата е тешка со ретикулоцитен одговор; сепак, треба да се земат предвид и parvovirus, хематински дефицит и инфилтрација на коскената срцевина. Итна спленектомија или делумна емболизација на слезината кај несоодветни пациенти се користи акутно за лекување тешка хемолиза.

Автореактивните ИгГ и ИгМ кај топла АИХА; врзани за еритроцитите, способни се да го врзат C1q и да го активираат класичниот пат на комплементот. C1 естераза инхибитор (C1-INH) е комерцијално достапен инхибитор на класичната патека лиценциран за херeditарен ангиоедем со поволан безбедносен профил. C1-INH се користи за подобрување на одговорот на трансфузија кај пациенти со тешка ИгМ топла АИХА. Иако податоците се ретки, C1-INH може да има улога во стабилизирање на тешка хемолиза ако ДАТ е позитивен за C3d.

**Идни перспективи** за примарна топла АИХА вклучуваат:

- инхибиција на Б-клетките со алтернативни anti-CD20 моноклонални антитела (obinutuzumab\*\*)
- Sirolimus\*
- Протеозоми (bortezomib\*\*)
- Спленични тирозин кинази (fostamatinib\*)
- Неонатален Fc рецептор (FcRn)\*
- Bruton тирозин киназа инхибитори\*\*
- Инхибиција на патеките на комплементот\*

Моноклоналните анти-CD20 антитела варираат во однос на нивните ефекторни функции, како што е цитотоксичноста зависна од комплементот, директно индуцирана неапоптолична клеточна смрт и механизми зависни од FcγR. Третогенерационските антитела се конструирани за да ги подобрат функциите на ефекторот

(на пример, отстранување на Fc гликанфукоза за да се зголеми афинитетот за врзување FcγFcRIIIA; obinutuzumab\*\*). Други антитела се истражуваат во третманот на некои автоимуни заболувања како ИТП (veltuzumab\*) и мултипна склероза (ublituximab), но нивната улога во АИХА е сè уште неистражена. Друга нова стратегија која има за цел да го намали релапсот е третман на одржување со моноклонални антитела.

Целта на инхибиторот на рапамицин, sirolimus\*, кој ги зголемува Т-регулаторните клетки и индуцира апоптоза кај абнормални лимфоцити, успешно се користи кај деца за лекување автоимун лимфопролиферативен синдром, посттрансплантациона АИХА и кај рефрактерна примарна АИХА.

Протеазомскиот инхибитор bortezomib\*\* се употребува за лекување хематолошки нарушувања медиирани од антитела, вклучително и ТТП, стекната хемофилија и топла АИХА. Предизвикува апоптоза на антитело-продуцирачките плазма клетки, ја намалува NF-kB-посредуваната проинфламаторна сигнализација, прави деплеција на автореактивните Т-помошнички клетки и ја попречува презентацијата на антигенот. Докажано е дека автореактивни плазма клетки опстојуваат во слезината на пациенти со топла АИХА кои не одговориле на rituximab.

Врзувањето на FcγR на воспалителните клетки предизвикува активирање на Syk, што доведува до фагоцитоза и имунолошка активација. Syk инхибиторот fostamatinib\* покажал ефект во клинички студии.

FcRn\* е широко експримиран рецептор способен да врзува и да транспортира ИгГ антитела во и помеѓу клетките. Ендозомалниот FcRn го продолжува полуживотот на ИгГ рециклирајќи го антителото што инаку би подлегло на лизозомална деградација. Инхибиторите на FcRn се проучуваат во различни автоимуни состојби со цел да се зголеми катаболизмот на патогени ИгГ. БТК е сигнален елемент од Б-клетката и Fcγ рецепторите. Се проучуваат во третманот на ИТП и АИХА во клинички студии.

### **Примарна болест на лесни аглутини**

- Пациентите со лесна асимптоматска анемија можат да се следат без специфичен третман, кој треба да биде резервиран за симптоматска анемија, тешки циркулаторни симптоми или зависност од трансфузија. Бидејќи егзацербациите се минливи, супортивен период со трансфузии може да биде корисен пред да се утврди потребата од фармаколошка интервенција.
- Терапија од прва линија обично е rituximab (375 мг/м<sup>2</sup> неделно за 4 недели). Пониска стапка на одговор во споредба со топла АИХА.
- Комбинираната терапија на Rituximab со Bendamustine (BR) е соодветна опција од втора линија за фит пациенти или опција од прва линија кај одредени пациенти со тешка болест.
- Bortezomib\*\* (1.3 мг/м<sup>2</sup>) на ден 1, 4, 8 и 11 се истражува во проспективни студии како второлиниска терапија кај пациентите кои не се кандидати за комбинирана терапија како BR или rituximab плус fludarabine.
- *Ишан шрејшман*: Обично се потребни неколку месеци за одговор на терапија базирана на rituximab, каде што хемолизата може да биде тешка и интраваскуларна. Покрај трансфузиите на крв, секојдневна или замена на плазма преку еден ден се користи како премостувачка терапија, иако доказите се мешани и во голема мера се ограничени на прикази на случаи. Иако не се препорачуваат за рутински третман, кортикостероидите можат да имаат ограничена улога како спасувачка терапија во тешки случаи. Пациентите со акутна тешка интраваскуларна хемолиза, исто така, можат да одговорат на C5 инхибиторот eculizumab\*, кој ја блокира терминалната патека на комплементот.

- *Идни можности:* Инхибицијата на класичната патека на комплементот е рационален и ветувачки тераписки пристап. Во клинички студии: anti-C1s антитело (sutimlimab)\*, C3 inhibitor APL2\* и други. Со оглед на клоналната природа, понови таргет терапии за Б-клеточни малигнитети, како што е БТК инхибиторот ibrutinib и модулаторите на БКР (idelalisib и venetoclax), би можеле да пројават активност кај болеста на ладни аглутини, иако оваа хипотеза е сè уште неистражена.

### Користена литература

1. Liesveld JL, Rowe JM, Lichtman MA. Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: analysis of 109 cases. *Blood*. 1987;69(3):820-826.
2. Fattizzo B, Zaninoni A, Nesa F, et al. Lessons from very severe, refractory, and fatal primary autoimmune hemolytic anemias. *Am J Hematol*. 2015;90(8):E149-E151.
3. Berentsen S. How I manage patients with cold agglutinin disease. *Br J Haematol*. 2018;181(3):320-330.
4. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A; British Society for Haematology Guidelines. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2017;177(2):208-220.
5. Molica S, Polliack A. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) associated with chronic lymphocytic leukemia in the current era of targeted therapy. *Leuk Res*. 2016;50:31-36.
6. Montillo M, O'Brien S, Tedeschi A, et al. Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune cytopenias in the RESONATE study. *Blood Cancer J*. 2017;7(2):e524.
7. Milkins C, Berryman J, Cantwell C, et al; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfus Med*. 2013;23(1):3-35.
8. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet*. 2012;379(9812):244-249.
9. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *PLoS One*. 2012;7(3):e33442.
10. Broome C, Cunningham JM, Mullins M, et al. Incidence of thromboembolic events is increased in a retrospective analysis of a large cold agglutinin disease (CAD) cohort. *Blood*. 2017;130(suppl 1):928.

## ПРЕПОРАКИ ЗА ДИЈАГНОЗА И ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА СТЕКНАТА ТРОМБОТИЧНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЧНА ПУРПУРА (ТТП)

д-р субспец. Мартин Ивановски

ас. д-р Милче Цветановски

ЈЗУ Универзитетска клиника за хематологија, Медицински факултет, Скопје,  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РСМ

- ТТП претставува ТМА, заеднички израз за неколку нарушувања кои клинички се карактеризираат со присуство на МАХА, тромбоцитопенија и присуство на органска исхемија поврзана со дисеминирана оклузивна микроваскуларна/макроваскуларна болест.
- Претставува ретка и животозагрозувачка состојба која ако не се препознае и третира веднаш има смртност од над 90%.

### Епидемиологија

- Инциденца од 1,5 - 6 случаи на 1000000 жители.
- Пик на инциденцата е околу 40-тата година со <90% од сите случаи под 60 години.
- Преодминира кај жените со сооднос жени:мажи од 2:1.

### Клиничка слика

Клиничките карактеристики се прикажани во табела бр. 137, во прилог.

### Диференцијална дијагноза

- Вклучува ХУС, ДИК, прееклампсија, ХЕЛЛП, катастрофален АФС. Одделните карактеристики се прикажани во табела 138, во прилог.

### Дијагностички постапки

- При постоење на клинички сомневање за ТТП, се користи PLASMIC скорот за процена од веројатност за дијагноза ТТП (табела бр. 139, во прилог).
- Збир  $\geq 6$  значи висок ризик за тежок дефицит на ADAMTS-13.

### Дијагностички тестови за потврда на ТТП:

1. **Клиничка слика** (невролошки нарушувања (39-80%), покачена телесна температура (10-72%), гастроинтестинални нарушувања (35-39%) и бубрежно оштетување (10-75%))
2. **ADAMTS-13** (присуство на антитела, намалена концентрација и намалена активност)
3. **Знаци за МАХА** (анемија,  $\downarrow$ хаптоглобин,  $\uparrow$ ретикулоцити,  $\uparrow$ индиректен билирубин и  $\uparrow$ ЛДХ)
4. **Присуство на фрагментирани еритроцити (шистоцити)** во периферна размака
5. **Тромбоцитопенија**
6. **Негативен Кумбс-ов тест**

## Третман на стекната ТТП

### 1. Caplacizumab\*

- Моноклонално антитело кое се врзува за A1 регионот на фактор фон Вилебранд што го спречува неговото врзување за GPIb-IX-V рецепторот на тромбоцитите, а со тоа ја инхибира интеракцијата помеѓу тромбоцитите и фактор фон Вилебранд.
- Лекот е регистриран за третман на стекната ТТП кај пациенти на возраст од 12 години и повеќе, кои тежат најмалку 40 кг, во комбинација со ТПЕ и имunosупресија.
- Првата доза на Caplacizumab идеално треба да се администрира пред првата ТПЕ во доза од 10 мг интравенски.
- Терапијата продолжува секојдневно по ТПЕ 10 мг субкутано, до 30 дена по последната процедура на ТПЕ. Ако активноста на ADAMTS-13 остане ниска, терапијата може да се продолжи до вкупно 64 дена.
- Доколку не е ординиран во прва линија на терапија, може да се користи за третман на P/P ТТП.

### 2. Терапевтска замена на плазма (ТПЕ)

- Започни со ТПЕ при клиничко сомневање за ТТП, не чекај потврден резултат за ADAMTS-13. Идеално е да се започне во период од 4 до 8 часа од поставено сомнение за ТТП.
- Секојдневна ТПЕ со замена на плазма волумен од 1,5 во првите три дена, а потоа 1,0 волумен до два дена по закрепнување на тромбоцити  $>150 \times 10^9/\text{Л}$  и нормализирање на ЛДХ. При паралелна терапија со Caplacizumab прекини ТПЕ на ден на закрепнување на тромбоцити  $>150 \times 10^9/\text{Л}$  и нормализирање на ЛДХ.
- Како заместителен медиум се користи ССП.

### 3. Кортикостероиди

- Methylprednisolone во доза од 10мг/кг дневно во тек на три дена а потоа 2,5мг/кг дневно до закрепнување на тромбоцити  $>150 \times 10^9/\text{Л}$ . Почни со постепено намалување на дозата кога бројот на тромбоцити ќе биде во нормални граници.

### 4. Rituximab\*\*

- За третман на P/P ТТП
- Доза од 375мг/м<sup>2</sup> еднаш неделно во текот на 4 недели во комбинација со ТПЕ и кортикостероиди.

### 5. Други имunosупресивна терапија

- За третман на P/P ТТП.
- Cyclosporin во доза од 4мг/кг поделена во две дози во текот на 6 месеци. Титрирај ниво на циклоспорин во крв од 100-200нг/мл.
- Azathioprine во доза од 3x50мг дневно.
- Cyclophosphamide 500мг/м<sup>2</sup> пулсна доза еднаш неделно, 3-6 дози или Cyclophosphamide 200мг дневно, преку еден ден, вкупно 5 дози.

## Дефиниција за P/P ТТП

- **Клинички релапс** на ТТП се дефинира со намалување на бројот на тромбоцити  $<150 \times 10^9/\text{Л}$  по постигнување на клиничка ремисија, со исклучени други причини за тромбоцитопенија, со или без клинички докази за нова или прогресивна исхемична повреда на органи. Клиничкиот релапс мора да се потврди со документиран недостаток на ADAMTS13.

- **Лабораториски релапс** на ТТП се дефинира како намалување на нивоата на ADAMTS13 <20% по целосна или делумна ремисија на ADAMTS13.
- **Рефрактерна ТТП** се дефинира со перзистентна тромбоцитопенија, без одржливо зголемување на тромбоцитите или тромбоцити <50 x 10<sup>9</sup>/Л и постојано покачено ниво на ЛДХ (>1,5 пати над горната граница на нормалата) и покрај пет циклуса на ТПЕ и примање соодветна доза на methylprednisolone. Ако бројот на тромбоцити остане под 30 x 10<sup>9</sup>/Л, болеста е класифицирана како „тешка“ рефрактерна ТТП.

#### Дефиниции за терапевтски одговор на ТТП

- **Клинички одговор** се дефинира како одржан број на тромбоцити > 150 x10<sup>9</sup>/Л и LDH < 1,5 пати над горната граница на нормалата, без клинички индикатори за нова или прогресија на постојна исхемична повреда на органи.
- **Клиничка ремисија** се дефинира како одржлив клинички одговор со или без ТПЕ или без Caplacizumab >30 дена или со постигнување на ADAMTS13 ремисија (делумна или целосна), кое и да се случи прво.
- **ADAMTS-13 ремисија: Делумна** ADAMTS13 ремисија се дефинира при ниво на активноста за > 20%, но под долната граница на нормалата. **Целосна** ADAMTS13 ремисија се дефинира при ниво на активноста над долните граници на нормалата.

#### Следење на пациентите со стекната ТТП

- По отпуштањето на пациентот од болница по постигната ремисија на болеста, потребни се лабораториски контролни прегледи еднаш неделно во текот на првиот месец.
- Следењето на ADAMTS-13 се препорачува да се прави еднаш на три месеци во првите две години од нормализирање на вредностите на ADAMTS-13.

#### Користена литература

1. Scully M, Rayment R, Clark A, Westwood JP, Cranfield T, Gooding R, Bagot CN, Taylor A, Sankar V, Gale D, Dutt T, McIntyre J, Lester W; BSH Committee. A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies. Br J Haematol. 2023 Nov;203(4):546-563.
2. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017 May 25;129(21):2836-2846.
3. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2020 Oct;18(10):2496-2502.
4. Matsumoto M, Miyakawa Y, et al; For TTP group of Blood Coagulation Abnormalities Research Study Team, Research on Rare and Intractable diseases, Health and Labour Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. Int J Hematol. 2023 Nov;118(5):529-546.
5. Pulanic, Drazen & Boban, Ana & Coen Herak, Desiree & Galušić, Davor & Holik, Hrvoje & Krečak, Ivan & Milos, Marija & Mitrović, Zdravko & Krišto, Delfa & Petričević, Jasminka & Valković, Toni. (2023). Hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje stečene imunosne trombotične trombocitopenične purpure u odraslih. 15. 30-41.



# Аџендикс

Табела бр. 1. Петта ревидирана класификација на хематолимфоидните тумори на СЗО од 2022 година – Б-клеточни лимфоидни пролиферации и лимфоми

## 1. Тумороидни лезии со Б-клеточна преминација

- Реактивна пролиферација од Б-лимфоцити која имитира лимфом
- ИгГ4- асоцирана болест
- Болест на Кастанман – уницентричен тип
- Болест на Кастанман – мултицентричен тип
- Болеста на Кастанман – *Kaposi Sarcoma Herpes Virus/ Human Herpes Virus Type 8* - тип

## 2. Неоплазми од Б-клеточен прекурзор

### Б-клеточни лимфобластни леукемии/лимфоми

- Б-клеточна лимфобластна леукемија/лимфом (Б-АЛЛ) поинаку неклассифицирана
- Б-АЛЛ со висока хипердиплоидија
- Б-АЛЛ со хиподиплоидија
- Б-АЛЛ со *iAMP21*
- Б-АЛЛ со *BCR::ABL1* фузија
- Б-АЛЛ со *BCR::ABL1*- налик карактеристики
- Б-АЛЛ со *KMT2A* преуредување
- Б-АЛЛ со *EV6::RUNX1* фузија
- Б-АЛЛ со *EV6::RUNX1*- налик карактеристики
- Б-АЛЛ со *TCF3::PBX1* фузија
- Б-АЛЛ со *IGH::IL3* фузија
- Б-АЛЛ со *TCF3::HLF* фузија
- Б-АЛЛ со друга дефинирана генетска абнормалност

## 3. Неоплазми со потекло од зрели Б-лимфоцити

### 3.1 Пренеопластични и неопластични пролиферации од мали лимфоцити

- Моноклонална Б-клеточна лимфоцитоза
- Хронична лимфоцитна леукемија /лимфом на мали лимфоцити

### 3.2 Спленични Б-клеточни лимфоми и леукемии

- Леукемија на влакнести клетки
- Спленичен лимфом од маргинална зона
- Спленичен Б-лимфом со проминентни јадренца
- Спленичен лимфом со дифузна инфилтрација на црвената пулпа со мали Б-лимфоцити

### 3.3 Лимфоплазмоцитен лимфом/ Макроглобулинемија Waldenström

#### 3.4 Лимфоми од маргиналната зона

- Екстранодален лимфом на лимфоидното ткиво од маргиналната зона поврзано со мукозата
- Примарен кутан лимфом од маргиналната зона
- Нодален лимфом од маргиналната зона
- Педијатриски поттип

#### 3.5 Фоликуларни лимфоми

- *In situ* фоликуларен лимфом
- Фоликуларен лимфом, поинаку неklasифициран
- Дуоденален поттип на фоликуларен лимфом
- Педијатриски поттип на фоликуларен лимфом

#### 3.6 Примарен лимфом од кутан фоликул

#### 3.7 Mantle-клеточен лимфом

- *In situ* Mantle-клеточен лимфом
- Mantle-клеточен лимфом, поинаку неklasифициран
- Леукемичен екстранодален тип

#### 3.8 Трансформација на индолентни Б-клеточни лимфоми

#### 3.9 Дифузен крупно клеточен Б-лимфом ( ДКБЛ)

- ДКБЛ, поинаку неklasифициран
- Крупно клеточен Б- лимфом богат со Т-клетки/ хистиоцити
- Високо агресивен крупно клеточен Б-лимфом со присутни MYC и BCL2 и/или BCL6 преуредувања
- АЛК+ крупно клеточен Б-лимфом
- Крупно клеточен Б-лимфом со IRF4 транслокација
- Високо агресивен Б-лимфом со 11q преуредување
- Лимфоматоидна грануломатоза
- Крупно клеточен Б-лимфом, асоциран со ЕБВ
- ДКБЛ асоциран со хронично воспаление
- ДКБЛ асоциран со фибрин
- ДКБЛ асоциран со преоптоварување со течност
- Плазмобластичен лимфом
- ДКБЛ на „имуно-привилегирани“ органи (ЦНС, тестис, витреално тело)
- Примарен кожен крупно клеточен лимфом на нога
- Интраваскуларен крупно клеточен Б-лимфом
- Примарен медијастинален ДКБЛ
- Медијастинален лимфом од сива зона
- Високо агресивен ДКБЛ, поинаку неklasифициран

#### 3.10 Буркитов лимфом

#### 3.11 KSHV/HHV8- асоцирани Б-клеточни лимфоидни пролиферации и лимфоми

- Примарен ефузионен лимфом
- KSHV/HHV8+ ДКБЛ
- KSHV/HHV8+ герминотропна лимфопролиферација

### **3.12 Лимфоидни пролиферации/лимфоми асоцирани со имунодефициенција и дисрегулација**

- Лимфоидна хиперплазија
- Полиморфна Б-лимфопролиферација
- ЕБВ+ мукокутан улцер
- Лимфоми
- Вродени грешки во имунитетот

### **4. Хоџкинов лимфом**

- Класична болест
- Нодуларна лимфоцитна преминација

### **5. Плазма клеточни неоплазми и болести со парапротеини**

#### **5.1 Моноклонална гамопатија (МГ)**

- ИгМ- МГ од неодредено значење
- Не-ИгМ - МГ од неодредено значење
- Болест на ладни аглутинини
- МГ со ренално зафаќање

#### **5.2 Болести на тешки ланци ( алфа, гама, ми)**

#### **5.3 Болести асоцирани со депозиција на парапротеин**

- Иг-асоцирана амилоидоза
- Болест на депозиција на парапротеин

#### **5.4 Плазма клеточни неоплазми**

- Плазмоцитом
- Мултиплен миелом (ММ)
- Неоплазми асоцирани со паранеопластичен синдром (синдром POEMS – полиневропатија, органомегалија, ендокринопатија, плазма клеточна дисक्रимија, промени на кожа; синдром TEMPI – телеангијектазии, покачено ниво на еритропетин со еритроцитоза, МГ, задршка на течности и интрапулмонален шант; синдром AESOP – аденопатија, екстензивни кожни промени и плазмоцитом)

**Табела бр. 2. Петта ревидирана класификација на хематолимфоидните тумори на СЗО од 2022 година – Т-клеточни и Natural Killer (НК) - лимфоидни пролиферации и лимфоми**

#### **1. Тумороидни лезии со Т-клеточна преминација**

- Болест на Kikuchi-Fujimoto
- Индолентна Т-лимфобластична пролиферација
- Автоимун лимфопролиферативен синдром

#### **2. Неоплазми од Т-клеточен прекурзор**

##### **Т-клеточни лимфобластни леукемии/лимфоми**

- Т-клеточна лимфобластна леукемија/лимфом (Т-АЛЛ), поинаку неклассифицирана
- Лимфобластна леукемија/лимфом од ран Т-клеточен прекурзор (ЕТП- Т-АЛЛ)

#### **3. Неоплазми со потекло од зрели Т-лимфоцити и зрели НК -лимфоцити**

##### **3.1 Леукемии од зрели Т-лимфоцити или НК- лимфоцити**

- Т-клеточна пролимфоцитна леукемија
- Т-клеточна леукемија на големи гранулирани лимфоцити

- НК-крупноклеточна грануларна лимфоцитна леукемија
- Адултен тип на Т-клеточен лимфом/леукемија
- Sezary Синдром
- Агресивна НК-клеточна леукемија

### **3.2 Примарни кутани Т-клеточни лимфоми**

- Примарен кутан CD4+ Т-клеточен лимфопролиферативен синдром од мали или средни лимфоцити
- Примарен кутан CD8+ Т-клеточен лимфопролиферативен синдром
- Микозиз фунгоидес
- Примарен кутан CD30+ Т-клеточен лимфопролиферативен синдром – лимфоидна папулоза
- Примарен кутан CD30+ Т-клеточен лимфопролиферативен синдром – примарен кутан анапластичен крупно клеточен лимфом
- Субкутан Т-клеточен лимфом налик паникулитис
- Примарен кутан gamma/delta Т-клеточен лимфом
- Примарен кутан CD8+ агресивен епидермотрофен цитотоксичен Т-клеточен лимфом
- Примарен кутан Т-клеточен лимфом, неklasифициран поинаку

### **3.3 Интестинални Т-клеточни и НК-клеточни лимфоидни пролиферации и лимфоми**

- Индолентен Т-клеточен лимфом на гастроинтестиналниот тракт
- Индолентна НК-клеточна лимфоидна пролиферација на гастроинтестиналниот тракт
- Т-клеточен лимфом асоциран со ентеропатија
- Мономорфен епителотрофичен интестинален Т-клеточен лимфом
- Интестинален Т-клеточен лимфом, неklasифициран поинаку

### **3.4 Хепатоспленичен Т-клеточен лимфом**

### **3.5 Анапластичен крупно клеточен лимфом**

- АЛК позитивен анапластичен крупно клеточен лимфом
- АЛК негативен анапластичен крупно клеточен лимфом
- Анапластичен крупно клеточен лимфом асоциран со имплант на дојки

### **3.6 Нодален Т-клеточен лимфом од Т-фоликуларна помошничка клетка**

- Нодален Т-клеточен лимфом од Т-фоликуларна помошничка клетка – ангио-имунобластичен тип
- Нодален Т-клеточен лимфом од Т-фоликуларна помошничка клетка – фоликуларен тип
- Нодален Т-клеточен лимфом од Т-фоликуларна помошничка клетка – неklasифициран поинаку

### **3.7 Други периферни Т-клеточни лимфоми**

- Периферен Т-клеточен лимфом, неklasифициран поинаку

### **3.8 ЕБВ+ Т-клеточни и НК-клеточни лимфоми**

- ЕБВ+ нодални Т-клеточни и НК-клеточни лимфоми
- ЕБВ+ екстранодални Т-клеточни и НК-клеточни лимфоми

### **3.9 Педијатриски ЕБВ+ Т-клеточни и НК-клеточни лимфоидни пролиферации**

- Тешка алергија на каснување од комарец
- Лимфополиферативен синдром – *hydroa vacciniiforme*
- Системска хронична ативна ЕБВ инфекција
- Педијатриски ЕБВ+ системски Т-клеточен лимфом

**Табела бр. 3. Петта ревидирана класификација на хематолимфоидните тумори на СЗО од 2022 година – миелоидни ѓролиферации и неоплазми и хистиоцитни и неоплазми на дендриѓска клеѓка**

#### **1. Лезии од миелоиден прекурзор**

- Клонална хематопоеза

#### **2. Миелопролиферативни неоплазми**

- Хронична миелоична леукемија (ХМЛ)
- Хронична неутрофилна леукемија
- Хронична еозинофилна леукемија
- Вистинска полицитемија (ВП)
- Есенцијална тромбоцитоза (ЕТ)
- Примарна миелофиброза (ПМФ)
- Јувенилна миеломоноцитна леукемија
- Миелопролиферативна неоплазма, неклассифицирана поинаку

#### **3. Мастоцитоза**

- Кутана мастоцитоза
- Системска мастоцитоза
- Сарком со потекло од мастоцити

#### **4. Миелодиспластични неоплазми (МДН)**

##### **4.1. Миелодиспластични неоплазми (МДН) со дефинирана генетска абнормалност**

- МДН со низок процент на бласти и 5q делеција
- МДН со низок процент на бласти и *SF3B1* мутација
- МДН со биалелна TP53 инактивација

##### **4.2. Миелодиспластични неоплазми морфолошки дефинирани**

- МДН со низок процент на бласти
- Хипопластична МДН
- МДН со зголемен процент на бласти

##### **4.3 Миелодиспластични неоплазми во детска возраст**

- МДН со низок процент на бласти
- МДН со зголемен процент на бласти

#### **5. Миелодиспластични/миелопролиферативни неоплазми**

- Хронична миеломоноцитна леукемија (ХММЛ)
- Миелодиспластична/миелопролиферативна неоплазма со неутрофилија
- Миелодиспластична/миелопролиферативна неоплазма со *SF3B1* мутација и тромбоцитоза
- Миелодиспластична/миелопролиферативна неоплазма, неклассифицирана

## **6. Акутна миелодина леукемија (АМЛ)**

### **6.1 АМЛ со дефинирана генетска абнормалност**

- Акутна промиелоцитна леукемија (АПМЛ) со *PML::RARα* фузија
- АМЛ со *RUNX1::RUNX1T1* фузија
- АМЛ со *CBFB::MYH11* фузија
- АМЛ со *DEK::NUP214* фузија
- АМЛ со *RBM15::MRTFA* фузија
- АМЛ со *BCR::ABL1* фузија
- АМЛ со *KMT2A* преуредување
- АМЛ со *MECOM* преуредување
- АМЛ со *NUP98* преуредување
- АМЛ со *NPM1* мутација
- АМЛ со *CEBPA* мутација
- АМЛ, асоцирана со МДН
- АМЛ со друга дефинирана генетска абнормалност

### **6.2 АМЛ дефинирана според степен на диференцијација**

- АМЛ со минимална диференцијација
- АМЛ без матурација
- АМЛ со матурација
- Акутна базофилна леукемија
- Акутна миеломонобластна леукемија
- Акутна монобластна леукемија
- Акутна еритродина леукемија
- Акутна мегакариобластна леукемија

### **6.3 Миелоиден сарком**

## **7. Секундарни миелоидни неоплазми**

### **7.1 Миелоидни неоплазми и пролиферации асоцирани со претходна предиспонирачка состојба**

- Миелоидна неоплазма по цитотоксична терапија
- Миелоидна неоплазма со мутација во герминалната линија
- Миелоидна пролиферација асоцирана со Синдромот на Down

## **8. Миелоидна/лимфоидна неоплазма**

### **8.1 Миелоидна/лимфоидна неоплазма со еозинофилија и фузија во гените за тирозин киназа**

- Миелоидна/лимфоидна неоплазма со *PDGFRA* преуредување
- Миелоидна/лимфоидна неоплазма со *PDGFRB* преуредување
- Миелоидна/лимфоидна неоплазма со *FGFR1* преуредување
- Миелоидна/лимфоидна неоплазма со *JAK2* преуредување
- Миелоидна/лимфоидна неоплазма со *FLT3* преуредување
- Миелоидна/лимфоидна неоплазма со *ETV6::ABL1* фузија
- Миелоидна/лимфоидна неоплазма со друга фузија во гените за тирозин киназа

## **9. Акутна леукемија од мешано или двојно линиско потекло**

### **9.1 Акутна леукемија од мешано или двојно линиско потекло со дефинирана генетска абнормалност**

- Акутна леукемија од мешан фенотип со *BCR::ABL1* фузија
- Акутна леукемија од мешан фенотип со *KMT2A* преуредување
- Акутна леукемија од мешано или двојно линиско потекло со друга дефинирана генетска абнормалност

## 9.2 Акутна леукемија од мешано или двојно линиско потекло, дефинирана според имунофенотип

- Акутна леукемија од мешан фенотип Б-лимфоидна/миелоидна
- Акутна леукемија од мешан фенотип Т-лимфоидна/миелоидна
- Акутна леукемија од мешан фенотип, други ретки типови
- Акутна леукемија од мешано или двојно линиско потекло, поинаку неклассифицирана
- Акутна недиференцирана леукемија

## 10. Хистиоцитни неоплазми и неоплазми на дендритската клетка

### 10.1 Неоплазми од плазмоцитодина дендритска клетка

- Пролиферација на зрели плазмоцитоидни клетки асоцирани со миелоидна неоплазма
- Бластна плазмоцитоидна дендритична неоплазма

### 10.2 Неоплазми од Langerhans- ова клетка и други дендритски клетки

- Langerhans-ова хистиоцитоа
- Сарком од Langerhans-ови клетки
- Тумор од недетерминирани дендритски клетки
- Сарком од интердигитални дендритски клетки

### 10.3 Неоплазми од хиститоцити/макрофаги

- Јувенилна ксантогрануломатоза
- Болеста на Erdheim-Chester
- Болеста на Rosai-Dorfman
- АЛК позитивна хистиоцитоза
- Сарком од хистиоцити

Табела бр.4 - Квалитативни својства на бенигно и малигно променети лимфни јазли

| Квалитет                           | Бенигни лимфни јазли        | Малигни лимфни јазли       |
|------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Големина (дијаметар)               | Дијаметар < 1 цм            | Дијаметар > 2 цм           |
| Конзистенција                      | Мека                        | Цврста, гумена             |
| Еластичност                        | еластична                   | Нееластична                |
| Подвижност                         | Лесно подвижна              | Тешко подвижна, неподвижна |
| Околина и фиксираност за подлогата | Не е фиксирана за подлогата | Фиксирана за подлогата     |
| Времетраење на промените           | Пократко од 2 недели        | Над 2 недели               |
| Чувство на болка                   | Најчесто болни, безболни    | Најчесто безболни          |

Табела бр. 5 - Eastern Cooperative Oncology Group Performace Status скоринг систем

| Степен | Активност                                                                                                                                                             |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0      | Активен во целост, сите активности ги изведува самостојно, без ограничувања и рестрикции                                                                              |
| 1      | Без проблем се изведуваат полесните и умерените физички активности, постојат ограничувања и рестрикции во изведувањето на физички активности кои бараат физички напор |
| 2      | Способен во целост за самостојна грижа за себе, но неспособен за изведување на работни активности; во активна положба >50% од денот                                   |
| 3      | Способен за ограничена самостојна грижа за себе, во >50% од денот во седечка или лежачка положба                                                                      |
| 4      | Врзан во легло, во целост онеспособен за изведување каква било активност                                                                                              |
| 5      | Починат                                                                                                                                                               |

**Табела бр. 6 – Природен тек на хронична ХБВ инфекција**

| Фаза     | Опис                                                     | Серологија                           | ХБВ - ДНК                                 | АЛТ | Хепатална болест       |
|----------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|-----|------------------------|
| <b>1</b> | Фаза на имуна толеранција<br>HBeAg+ хронична инфекција   | HBeAg+<br>Anti-HBe -                 | Високо ниво на копии<br>( $>10^7$ и.е/мл) | Б.о | Нема/минимална         |
| <b>2</b> | HBeAg+ хроничен хепатит, фаза на имуна реактивација      | HBeAg+<br>anti-HBe -/+               | Високо ниво<br>$10^4$ - $10^7$ и.е/мл     | ↑   | Од умерен/тежок степен |
| <b>3</b> | HBeAg- хроничен хепатит                                  | HBeAg-<br>anti-HBe -/+               | $>2000$ и.е/мл                            | ↑   | Од умерен/тежок степен |
| <b>4</b> | HBeAg- хронична инфекција, фаза на неактивно носителство | HBeAg-<br>anti-HBe +                 | $<2000$ и.е/мл или негативно              | Б.о | Нема/минимална         |
| <b>5</b> | HbSAg- инфекција, мината инфекција или окултна инфекција | HbSAg-<br>anti-HBc +<br>anti-HBs +/- | $<200$ и.е/мл или негативно               | Б.о | Нема                   |

**Табела бр.7 – Толкување на серолошките тестови кај ХБВ инфекција**

| HbSAg | Anti-HBs | Anti-HBc | ХБВ-ДНК         | Значење                                                                         |
|-------|----------|----------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| +     | +        | +        | <b>Направи</b>  | Хронична инфекција со ХБВ                                                       |
| +     | +        | -        | <b>Направи</b>  | Хронична инфекција со ХБВ                                                       |
| +     | -        | +        | <b>Направи</b>  | Акутна инфекција или реактивација                                               |
| -     | +        | -        | <b>Не прави</b> | Вакцинација                                                                     |
| -     | +        | +        | <b>Направи</b>  | Прележана инфекција                                                             |
| -     | -        | +        | <b>Направи</b>  | Окултна инфекција, лажно позитивен наод, акутна инфекција во фаза на поминување |

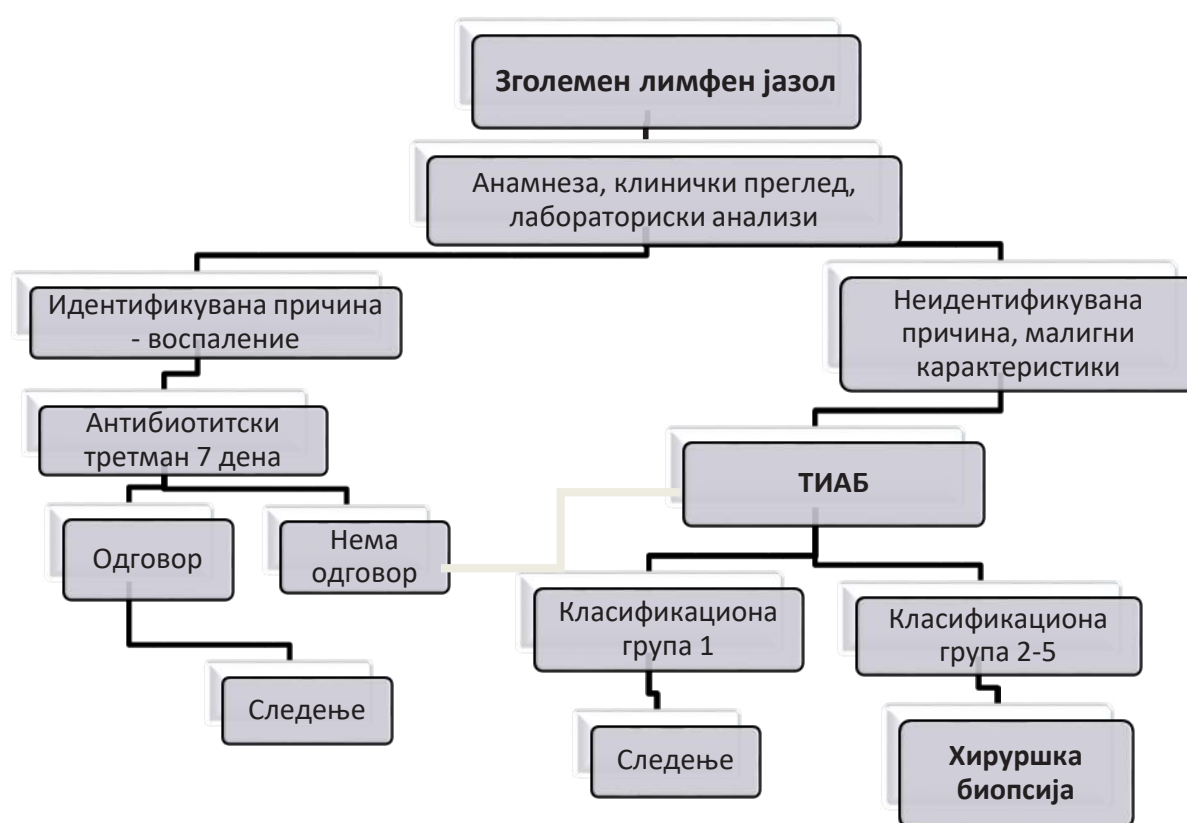
**Табела бр.8 – Препораки за антивирусна профилакса и должина на траење кај пациенти кои примаат имуно/хемотерапија**

| Препораки                                                     | Кандидати за профилакса | Лек од избор                                                                          | Должина на траење                                 |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>ASCO/ NCCN</b>                                             | HBSAg+, anti-HBc +      | Entecavir, Tenofovir                                                                  | Во тек на цела терапија и 12 месеци по завршување |
| <b>EASL</b> – European Association for the Study of the liver | HBSAg+, anti-HBc +      | HBV-DNA $<2000$ и.е/мл – Lamivudine;<br>HBV-DNA $>2000$ и.е/мл – Entecavir; Tenofovir | Во тек на цела терапија и 12 месеци по завршување |
| <b>AGA</b> – American Gastroenterology Association            | HBSAg+, anti-HBc +      | Entecavir, Tenofovir<br>Lamivudine - алтернативно                                     | Во тек на цела терапија и 12 месеци по завршување |

Табела бр.9 - Цитолошки наоди на ТИАБ на лимфен јазол

| Класификациона група            | Наод                                                                                                                                     |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I класификациона група</b>   | Сигурна бенигна промена - Нормални клетки, нема наод на атипични клетки                                                                  |
| <b>II класификациона група</b>  | Најверојатно бенигна промена со присутна реактивна клеточна популација со воспалителен карактер                                          |
| <b>III класификациона група</b> | Веројатно бенигна промена, но присутни се атипични клетки, кои може да се од реактивна промена, но и добро диференцирани туморски клетки |
| <b>IV класификациона група</b>  | Најверојатно малигна промена со присутни атипични клетки, но сепак без дефинитивна потврда за малигнитет                                 |
| <b>V класификациона група</b>   | Сигурна малигна промена – присутни јасни малигни клетки                                                                                  |

Табела бр. 10 – Препорачан дијагностички алгоритам и пристап кон лимфаденопатија



Табела бр. 11 - Ann Arbour класификација

| Стадиум                                 | Опис                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Стадиум I</b><br><b>Стадиум IE</b>   | Зафаќање на една лимфна регија<br>Локализирано зафаќање на единечна екстралимфатична регија или орган                                                                                                           |
| <b>Стадиум II</b><br><b>Стадиум IIE</b> | Зафаќање на две или повеќе лимфни регии од истата страна на дијафрагмата<br>Локализирано зафаќање на единечна екстралимфатична регија или орган и една или повеќе лимфни регии од истата страна на дијафрагмата |
| <b>Стадиум III</b>                      | Зафаќање на лимфни регии од двете страни на дијафрагмата                                                                                                                                                        |
| <b>Стадиум IV</b>                       | Дифузно или дисеминирано зафаќање на еден или повеќе екстралимфатични органи со или без зафаќање на лимфните регии.                                                                                             |

Табела бр. 12 - Ревидиран стејџинг систем за примарни нодални лимфоми – Лугано класификација

| Стадиум            |             | Раширеност                                                                                      | Екстранодална болест                                                      |
|--------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Лимитирана болест  | Стадиум I   | Една лимфна регија                                                                              | Една екстранодална регија, без нодално засегање                           |
|                    | Стадиум II  | Повеќе регии од иста страна на дијафрагмата                                                     | Нодално засегање и лимитирано континуирано ширење на екстранодална регија |
| <b>Bulk болест</b> |             | Маса со дијаметар > 10 cm или > 1/3 од трансверзален торакален пречник                          |                                                                           |
| Напредната болест  | Стадиум III | Повеќе лимфни регии од двете страни на дијафрагмата или супрадијафрагмално + спленично засегање | /                                                                         |
|                    | Стадиум IV  | Екстранодален орган                                                                             |                                                                           |

Табела бр. 13 – Препорачан имунохистохемиски панел за лимфоми со потекло од зрели Б-лимфоцити

| Тип     | CD20 | CD79α | CD3 | CD5 | CD23 | DBA 44/<br>Annexin A1 | Cyclin<br>D1 | CD10 | Bcl-6 | MUM-1 |
|---------|------|-------|-----|-----|------|-----------------------|--------------|------|-------|-------|
| ХЛЛ/СЛЛ | +    | +     | -   | +   | +    | -                     | -            | -    | -     | -     |
| МЗЛ     | +    | +     | -   | .*  | +/-  | -                     | -            | -    | -     | +/-   |
| ФЛ      | +    | +     | -   | .*  | +/-  | -                     | -            | +    | +     | -     |
| МКЛ     | +    | +     | -   | +   | -    | -                     | +            | -    | -     | -     |
| ХЦЛ     | +    | +     | -   | -   | -    | +                     | -/+          | -    | -     | -     |
| ЛПЛ     | +    | +     | -   | -   | -    | -                     | -            | -    | -     | +     |
| ДКБЛ    | +    | +     | -   | .*  | -    | -                     | -            | +#   | +#    | +#    |

\* некои фоликуларни, лимфоми на маргинална зона и дифузно крупно клеточни Б-лимфоми може да се CD5+

\* ДКБЛ е хетерогена група на лимфоми и се препорачува ИХХ профил според алгоритмот на Ханс и соработници (потекнуваат или не потекнуваат од герминалниот центар) со додатен панел: Bcl-2, c-Мус, CD30, CD23, CD138, Ki67, ALK, ЕМА, ЕБВ, EBV-енкодирани мали РНК (EBER)

Табела бр. 14 – Препорачан имунохистохемиски панел за дијагноза на Хочкинов лимфом

| Тип     | Hodgkin-ови и Reed Sternberg-ови клетки (класична болест) | Нодуларна лимфоцитна преминација тип на Хочкинов лимфом |
|---------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| CD45    | -                                                         | +                                                       |
| CD30    | +                                                         | -                                                       |
| CD15    | +                                                         | -                                                       |
| CD20    | -/+                                                       | +                                                       |
| PAX-5   | +(слабо)                                                  | +                                                       |
| OCT-2   | -/+                                                       | +                                                       |
| Bcl-6   | -                                                         | +                                                       |
| EBV LMP | +/-                                                       | -                                                       |
| EBER    | +/-                                                       | -                                                       |

**Табела бр. 15 - Имунофенотип карактеристичен за ХЛЛ : Matutes скор  $\geq 4$**

| Површински клеточен маркер | 0 бодови       | 1 бод           |
|----------------------------|----------------|-----------------|
| <b>CD79b</b>               | Јако позитивен | Слабо позитивен |
| <b>CD23</b>                | Негативен      | Позитивен       |
| <b>CD5</b>                 | Негативен      | Позитивен       |
| <b>FM7</b>                 | Позитивен      | Негативен       |

**Табела бр. 16 - Девил 5 поенска скала / Deauville 5 point scale**

| Наод на $^{18}\text{F}$ - ФДГ –ПЕТ/КТ                                                                                        | Поени/<br>скор |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Акумулацијата на радиофармацевтикот во зафатените ткива не е поголема од околното ткиво                                      | <b>1</b>       |
| Акумулација на радиофармацевтикот $\leq$ физиолошката акумулација во медијастинум                                            | <b>2</b>       |
| Акумулација на радиофармацевтикот $>$ физиолошката акумулација во медијастинум, но $\leq$ физиолошка акумулација во црн дроб | <b>3</b>       |
| Акумулација умерено $>$ физиолошката акумулација во црн дроб                                                                 | <b>4</b>       |
| Акумулација на радиофармацевтикот значително поголема ( $>2$ пати) од акумулацијата во црн дроб                              | <b>5</b>       |
| Нови места на акумулација на радиофармацевтикот кои веројатно не се поврзани со лимфом (инфекции, инфламации)                | <b>X</b>       |

**Табела бр. 17 - Процена на одговор на терапија со  $^{18}\text{F}$ -ФДГ –ПЕТ/КТ кај лимфоми според Lugano класификација**

| Тип на одговор и место                | ПЕТ/КТ базиран одговор                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Комплетен</i>                      | <i>Комплетен метаболен одговор</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Лимфни јазли и екстралимфатични места | Девил скор 1, 2 или 3 со или без резидуална маса на скалата                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Нови лезии                            | Нема                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Коскена срцевина                      | Без докази за болест со ФДГ авидитет во коскена срцевина                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Парцијален</i>                     | <i>Парцијален метаболен одговор</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Лимфни јазли и екстралимфатични места | Девил скор 4 или 5 со редуциран прифат споредено со иницијалниот скен и резидуални маси од која било големина. Кај интерим скен овие наоди сугерираат одговор на терапија. Кај скен по завршена терапија, овие наоди укажуваат на резидуална болест                                                                                                            |
| Нови лезии                            | Нема                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Коскена срцевина                      | Резидуален прифат повисок од прифатот на нормалната коскена срцевина, но редуциран споредено со иницијалниот скен (дифузно зголемен прифат е дозволен при реактивни промени од хемотерапија). Ако перзистираат фокални промени во коскена срцевина во контекст на нодален одговор, во прилог доаѓа понатамошна евалуација со МРИ, биопсија или контролен скен. |

|                                                             |                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Без одговор или стабилен болест                             | Без метаболен одговор                                                                                                                                                                                              |
| Целни јазли/нодални маси, екстранодални лезии               | Скор 4 или 5 без значајни промени на <sup>18</sup> Ф-ФДГ прифатот од иницијалниот до интерим (спроведен во тек на лекувањето, во дефинирана временска рамка) скен или скен по завршена терапија                    |
| Коскена срцевина                                            | Без промени во споредба со иницијалниот скен                                                                                                                                                                       |
| Прогресивна болест                                          | Прогресивна метаболна болест                                                                                                                                                                                       |
| Индивидуални таргет јазли/нодални маси/ екстранодални лезии | Скор 4 или 5 со зголемување на интензитетот на прифатот во споредба со иницијалниот скен и/или                                                                                                                     |
| Нови лезии                                                  | Нови метаболно активни лезии поверојатно во прилог на лимфом отколку друга етиологија (инфекција, инфламација). При нејасноти во етиологијата на новите лезии, биопсија или контролен скен може да се земе предвид |
| Коскена срцевина                                            | Нови или рекурентни метаболно активни фокуси                                                                                                                                                                       |

**Табела бр. 18 - Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria (LYRIC) критериуми за ИО**

| ИО                                     | Толкување                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ИО1</b>                             | Зголемување на вкупниот туморски волумен $\geq 50\%$ , мерено на не повеќе од 6 лезии на КТ, без клинички знаци за влошување на болеста.                                |
| <b>ИО2</b>                             | Појава на нова лезија или раст од $\geq 50\%$ на единечна лезија без зголемување на вкупниот туморски волумен $\geq 50\%$ , без клинички знаци за влошување на болеста. |
| <b>ИО3</b>                             | Зголемување на ФДГ прифатот во една или повеќе лезии без промена на големината.                                                                                         |
| <b>Комбинација на ИО3 со ИО1 и ИО2</b> | Доколку кај пациентот постои ИО3 заедно со ИО1 или ИО2 се категоризира како ИО1 или ИО2.                                                                                |

**Табела бр. 19 - Ниво на докази и степен на препораки**

| Ниво на докази           |                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ниво на доказ I</b>   | Докази кои потекнуваат од најмалку една голема рандомизирана студија со добра методологија (со ниска веројатност за пристрасност) или мета-анализи на добро спроведени рандомизирани студии без хетерогеност.         |
| <b>Ниво на доказ II</b>  | Докази кои потекнуваат од мали рандомизирани студии или големи рандомизирани студии со можна пристрасност (со понизок квалитет на методологија) или мета анализи на вакви студии или студии со докажана хетерогеност. |
| <b>Ниво на доказ III</b> | Докази кои потекнуваат од проспективни кохортни студии.                                                                                                                                                               |
| <b>Ниво на доказ IV</b>  | Докази кои потекнуваат од ретроспективни кохортни студии или други студии со контролни групи.                                                                                                                         |
| <b>Ниво на доказ V</b>   | Докази кои потекнуваат од студии без контролни групи, прикази на случаи или експертски ставови.                                                                                                                       |

| <b>Степен на препорака</b>   |                                                                                                                                                                          |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Степен на препорака А</b> | Цврст доказ за ефикасност и основен клинички бенефит.<br><i>Силно се препорачува</i>                                                                                     |
| <b>Степен на препорака В</b> | Цврст или умерено цврст доказ за ефикасност, но со лимитиран клинички бенефит.<br><i>Генерално се препорачува</i>                                                        |
| <b>Степен на препорака С</b> | Недоволно докази за ефикасноста или за супериорноста на клиничкиот бенефит над ризикот од негативните страни (несакани настани, трошоци).<br><i>Опционална препорака</i> |
| <b>Степен на препорака D</b> | Умерен доказ против ефикасноста или доказ за појава на несакан настан.<br><i>Генерално не се препорачува</i>                                                             |
| <b>Степен на препорака Е</b> | Цврст доказ против ефикасноста или цврст доказ за појава на несакан настан.<br><i>Никога не се препорачува</i>                                                           |

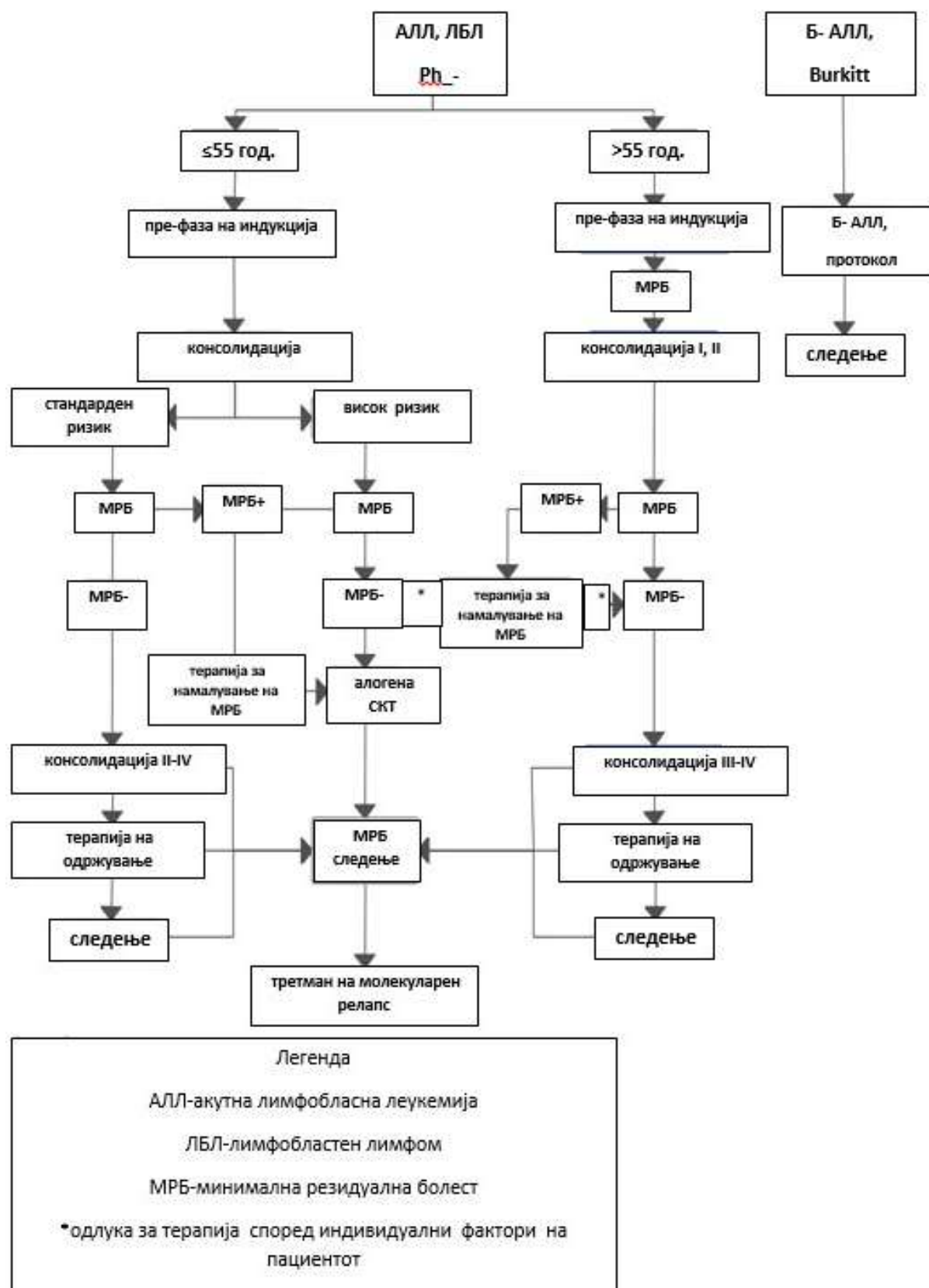
**Табела бр. 20 - Имунофенотипизација кај АЛЛ**

|                                 |                                                                      |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Б-клеточни маркери              | CD19, CD79a, цCD22, TdT, CD10, CD20, CD24, цИгМ, пИг (kappa, lambda) |
| Т клеточни маркери              | цCD3, TdT, CD1a, CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, ТКР                        |
| Стем клеточни/миелоидни маркери | CD34, CD13, CD33, CD117, цМПО – за диференцијална дијагноза од АМЛ   |

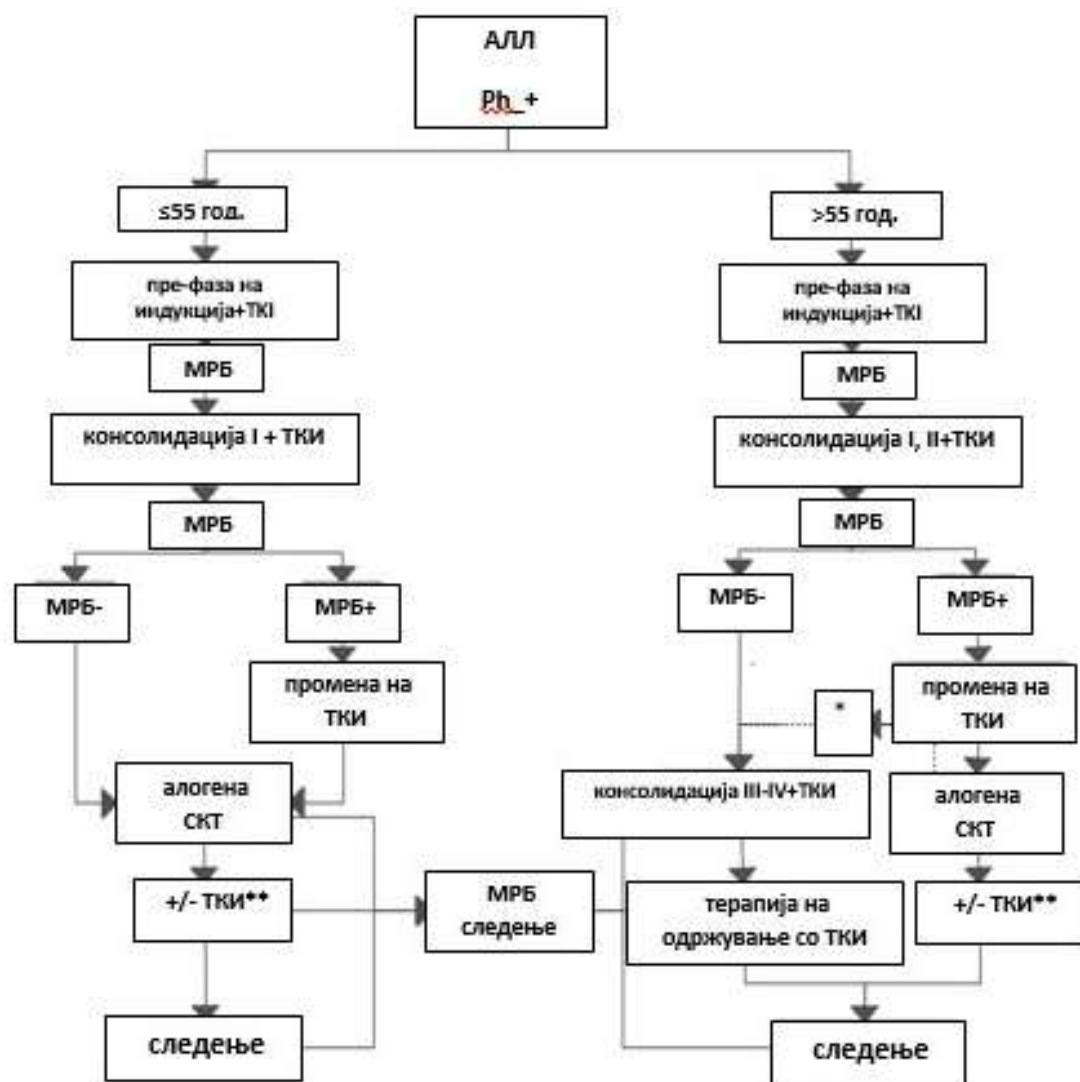
**Табела бр. 21 – Цитогенетски ризик групи кај Б-АЛЛ**

| Ризик групи     | Цитогенетика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Поволен ризик   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Хипердиплоидија (51-65 хромозом) <ul style="list-style-type: none"> <li>Трисомија на хромозом 4, 10, и 17 имаат најповолна прогноза</li> </ul> </li> <li>t(12;21)(p13;q22): ETV6-RUNX1a</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Неповолен ризик | <ul style="list-style-type: none"> <li>Хиподиплоидија</li> <li>KMT2A преуредувања (t[4;11]или други)</li> <li>t(v;14q32)/ИгХ</li> <li>t(9;22)(q34;q11.2): BCR-ABL1</li> <li>комплексен кариотип (5 или повеќе хромозомски абнормалности)</li> <li>BCR-ABL1-like (Ph-like) АЛЛ - <ul style="list-style-type: none"> <li>JAK-STAT (CRLF2r,c,d EPORr, JAK1/2/3r, TYK2r, мутации во гените: SH2B3, IL7R, JAK1/2/3)</li> </ul> </li> <li>ABL класа (преуредувања на ABL1, ABL2, PDGFRA, PDGFRB, FGFR)</li> <li>Други (NTRKr, FLT3r, LYNr, PTK2Br)</li> <li>Интрахромозомска амплификација на хромозом 21</li> <li>t(17;19): TCF3-HLF фузија</li> <li>Нарушувања во IKZF1 генот</li> </ul> |

Табела бр. 22 – Алгоритам за третман на пациенти со BCR/ABL (Фх) негативна Б-АЛЛ



Табела бр. 23 – Алгоритам за третман на пациенти со BCR/ABL (Фх) позитивна Б-АЛЛ



Легенда

АЛЛ-акутна лимфобласна леукемија

ЛБЛ-лимфобластен лимфом

MRB-минимална резидуална болест

\*Индукција и протокол за кондиционирање според биолошката возраст на пациентот

\*\*ТКИ по алогена трансплантација MRB-базирано/ превентивно

Табела бр. 24 – Мутации и осетливост на ТКИ

| Терапија   | Контраиндицирани мутации                     |
|------------|----------------------------------------------|
| Bosutinib* | T315I, V299L, G250E, or F317Lw               |
| Dasatinib  | T315I/A, F317L/V/I/C, or V299L               |
| Nilotinib  | T315I, Y253H, E255K/V, or F359V/C/I or G250E |
| Ponatinib* | Ниедна                                       |

Забелешка: Nilotinib има предност во однос на Bosutinib кај пациенти со F317L мутација; Ponatinib е терапија на избор кај пациенти со T315I мутација

Табела бр. 25 - Клинички стадиум на CLL по Rai и Binet систем

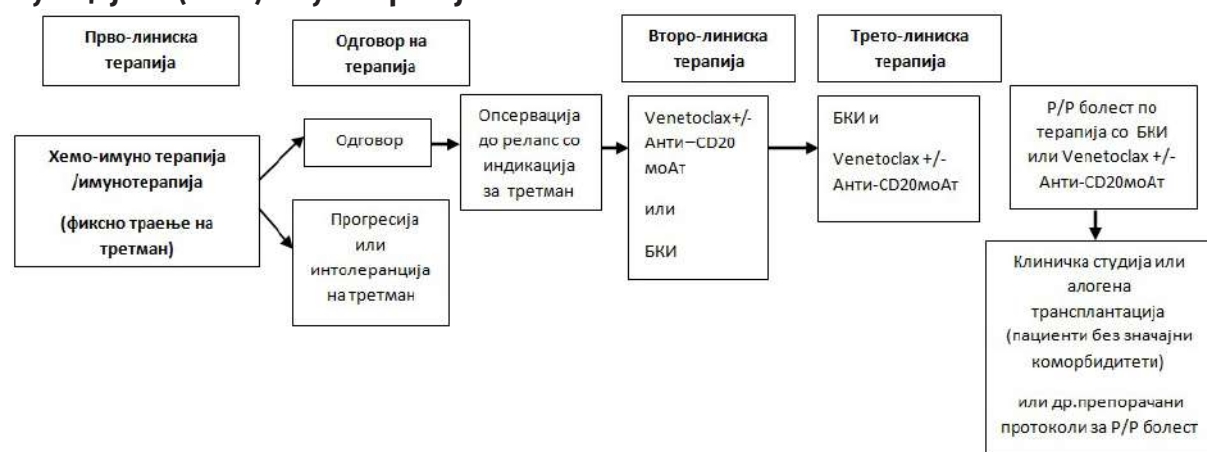
| Rai клинички стадиум 0, I, II, III, IV                                  | Binet клинички стадиум A, B, C                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>0</b> - лимфоцитоза $\geq 5 \times 10^9/\text{Л}$                    | <b>A</b> - < 3 зафатени регии *                                                             |
| <b>I</b> - лимфоцитоза + лимфаденопатија                                | <b>B</b> - $\geq 3$ зафатени регии *                                                        |
| <b>II</b> - лимфоцитоза + хепатоспленомегалија                          | <b>C</b> - анемија (хемоглобин < 100 г/л) или тромбоцитопенија < $100 \times 10^9/\text{Л}$ |
| <b>III</b> - лимфоцитоза + анемија (хемоглобин < 110 г/л)               |                                                                                             |
| <b>IV</b> - лимфоцитоза + тромбоцитопенија < $100 \times 10^9/\text{Л}$ |                                                                                             |

\*Реги: вратна, аксиларна, ингвинална, хепар, слезенка

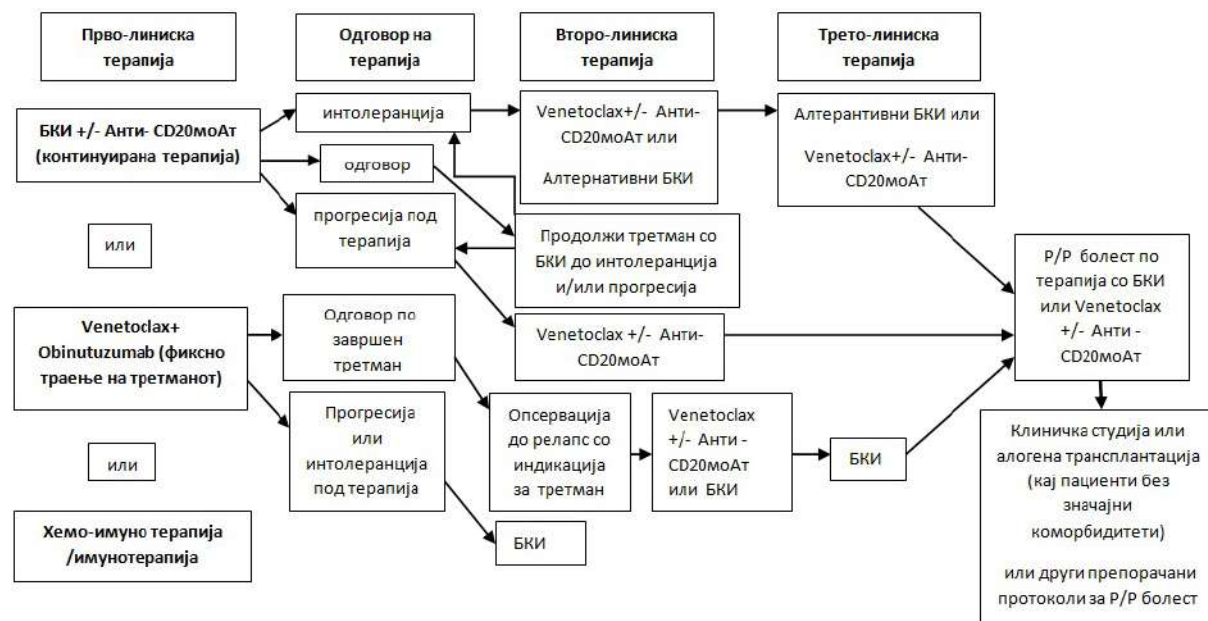
Табела бр. 26 - Клинички стадиум на CLL по модифициран Rai систем

| Ризик група         | Наоди                                                                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Низок ризик</b>  | лимфоцитоза со наод на леукемични клетки во периферна крв/коскена срцевина (инфилтрација со >30% лимфоцити) (Rai 0) |
| <b>Среден ризик</b> | лимфоцитоза, зголемени лимфни јазли во сите регии, спленомегалија, хепатомегалија (Rai I/II)                        |
| <b>Висок ризик</b>  | анемија врзана за CLL со хемоглобин < 110 g/L (Rai III) и тромбоцитопенија < $100 \times 10^9/\text{L}$ (RAI IV)    |

Табела бр. 27 - Алгоритам за терапија на пациенти со ХЛЛ без делеција 17p или TP 53 мутација со (хемо)-имунотерапија



Табела бр. 28 - Алгоритам за терапија на пациенти на релапсна ХЛЛ без делеција 17р или TP 53 мутација



Табела бр. 29 - Алгоритам за терапија на пациенти со ХЛЛ со делеција 17р или TP 53 мутација



Табела бр. 30 - Скала за процена на коморбидитети- CIRS (Cumulative Illness Rating Scale)

| Органски системи | Скала на тежина на болеста |                                                                                                                                                                                       |
|------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Срце             | 0                          | Без заболувања                                                                                                                                                                        |
|                  | 1                          | АМИ пред >5 години; повремени епизоди на градна болка, за кои се администрираат лекови по потреба                                                                                     |
|                  | 2                          | Хронична срцева слабост компензирана со лекови; секојдневна употреба на лекови за градна болка; лево вентрикуларна хипертрофија; блок на гранки; секојдневна употреба на антиаритмици |
|                  | 3                          | АМИ пред < 5 години; лош резултат од тест за оптоварување, состојба по имплантација на стент или коронарен бајпас                                                                     |
|                  | 4                          | ограничена активност како резултат на срцеви заболувања (нестабилна градна болка или декомпензирана срцева слабост)                                                                   |

|                                                                        |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Крвни садови</b>                                                    | <b>0</b> | Без заболувања                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                        | <b>1</b> | Хипертензија компензирана со хигиенска исхрана; холестерол > 200 мг/дл                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                        | <b>2</b> | Секојдневна употреба на антихипертензиви, еден проблем како последица на атеросклероза (градна болка, интермитентна клаудикација, шумови, amaurosis fugax, отсуство на пулсирања на артерии на стапалото; аневризма на абдоминална аорта <4 цм)                                        |
|                                                                        | <b>3</b> | Две или повеќе заболувања како последица на атеросклероза                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                        | <b>4</b> | Претходна операција за васкуларни заболувања; аневризма на абдоминална аорта > 4 цм                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Хематопоеетски органи</b>                                           | <b>0</b> | Без заболувања                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                        | <b>1</b> | Вредност на хемоглобинот за жени 100-120 г/Л и за мажи 120-140 г/Л; хронична анемија                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                        | <b>2</b> | Вредност на хемоглобинот за жени 80-100г/Л и за мажи 100-120г/Л; анемија поради недостиг на железо, витамин Б12, фолати, ХБИ; број на леукоцити од 2 до 4 x 10 <sup>9</sup> /Л                                                                                                         |
|                                                                        | <b>3</b> | Вредност на хемоглобинот за жени <80г/Л и за мажи <100 г/Л; број на леукоцити < 2x10 <sup>9</sup> /Л                                                                                                                                                                                   |
|                                                                        | <b>4</b> | леукемија или лимфом                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Респираторен систем (под ниво на ларингс)</b>                       | <b>0</b> | Без заболувања                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                        | <b>1</b> | повторливи епизоди на акутен бронхитис; астма со инхалациона терапија по потреба; пушење од 10 до 20 кутии цигари годишно.                                                                                                                                                             |
|                                                                        | <b>2</b> | РТГ докази за ХОББ; секојдневна употреба на теофинин или терапија со инхалација; прележана пневмонија два или повеќе пати во последните пет години; пушење 20-40 кутии цигари годишно.                                                                                                 |
|                                                                        | <b>3</b> | Ограничено движење поради намален респираторен капацитет; неопходна орална терапија со стероиди поради белодробни заболувања; пушење > 40 кутии цигари годишно.                                                                                                                        |
|                                                                        | <b>4</b> | Бара терапија со кислород; најмалку една епизода на респираторна инсуфициенција која бара помошна вентилација; рак на белите дробови.                                                                                                                                                  |
| <b>Очи, уши, нос, фарингс, ларингс</b>                                 | <b>0</b> | Без заболувања                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                        | <b>1</b> | Неопходна корекција на видот (видете го најмалиот симбол на таблата за вид на растојание од 3м и лице со зачуван вид на растојание од 6м); хроничен синуситис; благо губење на слухот.                                                                                                 |
|                                                                        | <b>2</b> | Неопходна корекција на видот (видете го најмалиот симбол на опотипот на растојание од 1,5м и лице со зачуван вид на 6м); тешкотии да чита текст во весник; потребна терапија за оштетен слух, хронични проблеми со нос и синуси кои бараат третман; употреба на лекови за вртоглавица. |
|                                                                        | <b>3</b> | Нецелосно слепило (потребна е придружба при движење); неможност да се прочита текст во весник; разговорот е тежок и покрај третманот на оштетување на слухот.                                                                                                                          |
|                                                                        | <b>4</b> | Функционално слепило; функционална глупост; ларингектомија; потреба од хируршки третман, вртоглавица.                                                                                                                                                                                  |
| <b>Горни партии на дигестивен тракт (езофагус, желудник, дуоденум)</b> | <b>0</b> | Без заболувања                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                        | <b>1</b> | Хијатална хернија; горушица која бара лекови по потреба.                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                        | <b>2</b> | Секојдневна употреба на Х2 блокатори или антациди; гастричен или дуоденален улкус во претходните 5 години.                                                                                                                                                                             |
|                                                                        | <b>3</b> | Актуелен гастричен или дуоденален улкус; позитивен тест за окултно крвавење; секое нарушување на голтањето или дисфагија.                                                                                                                                                              |
|                                                                        | <b>4</b> | Рак на желудник; податоци за перфорација на чир во лична анамнеза ; мелена или хематохезија од потекло на горните делови на ГИТ.                                                                                                                                                       |

|                                               |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Долни партии на ГИТ (црева и хернии)</b>   | <b>0</b> | Без заболувања                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                               | <b>1</b> | Запек кој се третира со лекови доколку е потребно; хемороиди; операција на хернија.                                                                                                                                                                                                                               |
|                                               | <b>2</b> | Секојдневна употреба на осмотски лаксативи и лаксативи кои го зголемуваат волуменот на цревата и омекнувачи на фецесот; дивертикулоза; нетретирана хернија.                                                                                                                                                       |
|                                               | <b>3</b> | Цревна импакција во последната година; Секојдневна употреба на иритирачки лаксативи или клизма;                                                                                                                                                                                                                   |
|                                               | <b>4</b> | Хематохезија со потекло од долните делови на ГИТ; дивертикулитис; анамнеза за опструкција на дебелото црево или рак на дебело црево.                                                                                                                                                                              |
| <b>Хепар (хепатални и панкреасни патишта)</b> | <b>0</b> | Без заболувања                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                               | <b>1</b> | Панкреатитис пред повеќе од 5 години; историја за претходна холецистектомија                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                               | <b>2</b> | Малку покачени параметри на хепатални проби (<150 % од референтните вредности); хепатитис во претходните пет години; холелитијаза; секојдневна употреба на алкохол во претходните пет години.                                                                                                                     |
|                                               | <b>3</b> | Покачен билирубин (вкупно 34,2 микромол /л); покачени хепатални проби (> 150% од референтните вредности); употреба на додатоци на панкреасните дигестивни ензими.                                                                                                                                                 |
|                                               | <b>4</b> | Билијарна опструкција; кој било билијарен карцином; холециститис; панкреатитис; акутен хепатитис.                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Бубрези</b>                                | <b>0</b> | Без заболувања                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                               | <b>1</b> | Епизода на ренална колика со калкулоза; асимптоматска калкулоза; пиелонефритис во претходните 5 години.                                                                                                                                                                                                           |
|                                               | <b>2</b> | Вредност на серумскиот креатинин 132,6 - 265,2 микромол/Л без употреба на диуретици или антихипертензивни лекови.                                                                                                                                                                                                 |
|                                               | <b>3</b> | Серумски креатинин > 265,2 микромол/Л или серумски креатинин > 132,6 микромол/Л во комбинација со диуретик, антихипертензивна или бикарбонатна терапија; актуелен пиелонефритис.                                                                                                                                  |
|                                               | <b>4</b> | дијализа; рак на бубрезите                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Генито - уринарен тракт</b>                | <b>0</b> | Без заболувања                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                               | <b>1</b> | Стресна инконтиненција; хистеректомија; БПХ без проблеми со уринарниот систем.                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                               | <b>2</b> | Патолошки наоди од Папаниколау тест; чести инфекции на уринарниот тракт (>3 во година); уринарна инконтиненција (сите освен стресна инконтиненција) кај жени; БПХ со итност и често мокрење; тековна инфекција на уринарен тракт; спроведена дренажна постапка; состојба по трансуретрална ресекција на простата. |
|                                               | <b>3</b> | Рак на простата ин ситу; вагинално крвавење; рак на грло на матка ин ситу; хематурија; состојба по уросепса во претходната година.                                                                                                                                                                                |
|                                               | <b>4</b> | Акутна уринарна ретенција; кој било генитоуринарен карцином освен веќе споменатите.                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Мускулно-скелетен систем и кожа</b>        | <b>0</b> | Без заболувања                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                               | <b>1</b> | Употреба на лекови за артритис по потреба или мало ограничување при спроведување на дневните активности поради болести на зглобови; отстранет не-меланомски рак на кожата; инфекција на кожа која бара антибиотска терапија во изминатата година.                                                                 |
|                                               | <b>2</b> | Секојдневна употреба на лекови или помагала за артритис; умерено ограничување во спроведување на секојдневните активности поради заболување на зглобовите; секојдневна употреба на лекови за хронично заболување на кожата; меланом без метастази.                                                                |
|                                               | <b>3</b> | Значително ограничување во спроведување на секојдневните активности поради болест на зглобови; употреба на кортикостероиди поради болести на зглобови; компресивни фрактури на тела на прешлени поради остеопороза.                                                                                               |
|                                               | <b>4</b> | Употреба на инвалидски колички; значителни деформитети или дисфункција на зглобови; остеомиелит; рак на мускулите и коските; меланом со метастази.                                                                                                                                                                |

|                                                                                             |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нервен систем</b>                                                                        | <b>0</b> | Без заболувања                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                             | <b>1</b> | Чести главоболки кои бараат терапија со лекови и кои не влијаат на дневните активности; транзиторен исхемичен напад (барем една епизода на ТИА).                                                                                                                                                                        |
|                                                                                             | <b>2</b> | Хронични главоболки кои бараат секојдневна употреба на лекови или главоболки кои ги попречуваат секојдневните активности; состојба по ЦВИ без значителни последици; умерени невродегенеративни заболувања (Паркинсонова болест, мултиплекс склероза, амиотрофична латерална склероза, итн.).                            |
|                                                                                             | <b>3</b> | Состојба по ЦВИ со умерена резидуална дисфункција; која било неврохируршка интервенција; умерена невродегенеративна болест.                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                             | <b>4</b> | Состојба по ЦВИ со последователна хемипареа или афазија; тешка невродегенеративна болест                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Ендокрин систем, болести на Метаболизмот и на дојка (со системски инфекции и труење)</b> | <b>0</b> | Без заболувања                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                             | <b>1</b> | ДМ хигиенски коригиран со режим на исхрана; дебелина со БМИ > 30; супституција со тироидни хормони.                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                             | <b>2</b> | ДМ на инсулинска терапија или орални антидијабетици; фиброцистична болест на дојката.                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                             | <b>3</b> | Каква било електролитна нерамнотежа која барала болничко лекување; дебелина со БМИ > 45.                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                             | <b>4</b> | Лошо контролиран ДМ или дијабетична кома во претходната година; супституциона терапија за надбубрежните хормони; рак на тироидната жлезда, надбубрежни жлезди или дојка.                                                                                                                                                |
| <b>Психијатриски болести</b>                                                                | <b>0</b> | Нема анамнеза за психијатриски проблеми сега, или во минатото.                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                             | <b>1</b> | Полесна сегашна или мината психијатриска состојба. Специфично: Амбулантски психијатриски третман за време на криза или амбулантски третман на депресија > пред 10 години; тековна употреба на анксиолитици за епизода на анксиозност (повремено) / блага почетна деменција (ММС > 25 < 28).                             |
|                                                                                             | <b>2</b> | Мајорна депресија во последни 10 години (третирана или не); умерена деменција (ММС 20-25); психијатриска хоспитализација; епизода на злоупотреба на супстанции пред повеќе од 10 години.                                                                                                                                |
|                                                                                             | <b>3</b> | Ги исполнува критериумите на ДСМ III-R за тешка депресија; две или повеќе епизоди на мајорна депресија во последните 10 години; умерена деменција (ММС 15-20); секојдневна употреба на анксиолитици и антипсихотични лекови; моментално ги исполнува критериумите ДСМ III-R за злоупотреба или зависност од супстанции. |
|                                                                                             | <b>4</b> | Ментална болест која бара хоспитализација или интензивно амбулантско следење (пр. пациенти со тешка или самоубиствена депресија, акутна психоза или психотична декомпензација, тешка злоупотреба на супстанции), Тешка деменција (ММС < 15).                                                                            |

\*ММС - мини скала за ментален статус; ДСМ - Дијагностички и статистички прирачник за ментални нарушувања.

Вкупниот резултат се добива со собирање поени, според наодите за тежина за секој поединечен органски систем. Пациентот може да има резултат од 0 до 56, повисок резултат е поврзан со полоша прогноза. Индексот на сериозноста на болеста е количник на вкупен резултат и број на засегнати органски системи, со максимална вредност 4.

**Табела бр. 31 - Процена на терапевтскиот одговор кај ХЛЛ**

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Комплетна ремисија*</b>   | Апсолутен број на лимфоцити во периферната крв $< 4 \times 10^9 / \text{Л}$                                                                                                                                                                                                                                     |
|                              | Нема лимфаденопатија ( $< 1,5 \text{ цм}$ )                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                              | Нема хепатоспленомегалија (утврдена со клинички преглед или техники на снимање)                                                                                                                                                                                                                                 |
|                              | Нема Б-симптоми                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                              | $\text{АНБ} > 1,5 \times 10^9 / \text{Л}$ , тромбоцити $> 100 \times 10^9 / \text{Л}$ ; хемоглобин $> 110 \text{ г/л}$                                                                                                                                                                                          |
| <b>Парцијална ремисија</b>   | Намалување на лимфоцитите во крвта за 50% или повеќе од вредноста пред терапијата.                                                                                                                                                                                                                              |
|                              | Клиничко намалување на лимфаденопатија според следните критериуми: намалување од $\geq 50\%$ (или во збир на димензии до 6 јазли или во најголемиот дијаметар на зголемениот лимфен јазол); без намалување на лимфните јазли и без појава на нови (зголемување на мали јазли до 2 цм $< 25\%$ не е значително). |
|                              | Намалување на хепатоспленомегалија од $\geq 50\%$                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                              | $\text{АНБ} > 1,5 \times 10^9 / \text{Л}$ ; тромбоцити $> 100 \times 10^9 / \text{Л}$ или зголемување на бројот за 50%; хемоглобин $> 110 \text{ г/Л}$ (без фактори за раст и трансфузии).                                                                                                                      |
| <b>Прогресија на болеста</b> | Прогресија на лимфаденопатија (појава на нови лимфни јазли или зголемување на постоечките $\geq 50\%$ ).                                                                                                                                                                                                        |
|                              | Прогресија на хепатоспленомегалија за 50% или појава на хепатоспленомегалија.                                                                                                                                                                                                                                   |
|                              | Зголемен број на лимфоцити во крвта $\geq 50\%$ .                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                              | Трансформација во поагресивен хистолошки поттип (пр. трансформација на Richter)                                                                                                                                                                                                                                 |
|                              | Појава на цитопенија (неутропенија, анемија, тромбоцитопенија) како последица на ХЛЛ.                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Стабилна болест</b>       | Пациенти кои немаат критериуми за горенаведеното.                                                                                                                                                                                                                                                               |

\*Потребни се сите горенаведени критериуми проценети најмалку 2 месеца од завршена терапија.

**Табела бр. 32 –Прволиниски третман на МЗЛ**

| <b>Преферирани прволиниски терапевтски протоколи (по азбучен редослед)</b>                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bendamustine</b> + rituximab</li> <li>• CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) + rituximab</li> <li>• CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) + rituximab</li> <li>• Rituximab (<math>375 \text{ мг/м}^2</math> неделно, 4 дози) кај CMЗЛ</li> </ul> |
| Други препорачани протоколи                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenalidomid** + rituximab (категиорија 2B)</li> <li>• Rituximab (<math>375 \text{ мг/м}^2</math> неделно, 4 дози) кај екстранодален МАЛТ и нодален МЗЛ</li> </ul>                                                                                                                      |
| <b>Преферирана прволиниска терапија за повозрасни и изнемоштени</b>                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab (<math>375 \text{ мг/м}^2</math> неделно, 4 дози)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                 |
| Други препорачани пртоколи:                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chlorambucil ± rituximab</li> <li>• Cyclophosphamide ± rituximab</li> </ul>                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Прволиниска продолжена терапија (опционално)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Консолидација со rituximab <math>375 \text{ мг/м}^2</math>, една доза секои 8-12 недели, најмногу 2 години.</li> </ul>                                                                                                                                                                 |

Табела бр. 33 –Второлиниски третман и следни тераписки опции за МЗЛ

| Преферирани второлиниски и следни тераписки опции (по азбучен редослед)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bendamustine + Obinutuzumab</b> (не ако претходно добил Bendamustine)</li> <li>• <b>Bendamustine + Rituximab</b> (не ако претходно добил Bendamustine)</li> <li>• БКИ: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ibrutinib**</li> <li>- Zanubrutinib* (за P/P болест, по најмалку еден претходен протокол базиран на CD20 моАт)</li> </ul> </li> <li>• CHOP + R</li> <li>• CVP + R</li> <li>• Lenalidomide** + R</li> </ul> |
| Други препорачани второлиниски и следни тераписки опции (по азбучен редослед и категорија на препорака)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• PI3K инхибитор при P/P болест по 2 претходни терапии: Copanlisib*</li> <li>• Rituximab (ако ремисијата била подолготрајна)</li> <li>• Ibritumomab tiuxetan* (2B)</li> <li>• CHOP + <b>G</b> (2B)</li> <li>• CVP + <b>G</b></li> <li>• Lenalidomide** + <b>G</b></li> </ul>                                                                                                                                                    |
| Преферирани второлиниски и следни тераписки опции за стари и изнемоштени (азбучен редослед)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• БКИ: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ibrutinib**</li> <li>- Zanubrutinib* (за P/P болест, по најмалку еден претходен протокол базиран на CD20 мо-Ат )</li> </ul> </li> <li>• Lenalidomide** + R</li> <li>• Rituximab (375 мг/м<sup>2</sup> неделно, 4 дози)</li> </ul>                                                                                                                                               |
| Други препорачани второлиниски и следни тераписки опции за стари и изнемоштени (азбучен редослед и категорија на препорака)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chlorambucil +/- R</li> <li>• Cyclophosphamide +/- R</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Второлиниска консолидација или продолжена терапија (опционално)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Доколку при релапсот бил третиран со <b>bendamustine + obinutuzumab</b>, тогаш одржување со <b>obinutuzumab</b> за болест рефрактерна кон rituximab (1г на секои 8 недели, вкупно 12 дози).</li> <li>• Високодозна терапија со аутологна ТХМК.</li> <li>• Алогена ТХМК кај строго селектирани пациенти (слаби мобилизери, или состојба на континуирана инволвираност на коскена срцевина).</li> </ul>                         |
| Третолиниска и натамошна терапија                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Анти-CD19 КАР Т-клеточна терапија* <ul style="list-style-type: none"> <li>- Axicabtagene ciloleucel* (ако претходно не е давана и по најмалку два имунохемотераписки протокола)</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                        |

Табела бр. 34 - Ревидиран интернационален прогностички индекс за Waldernström макроглобулинемија (R-ISSWM)

| Параметри                | Отсуство на ризик фактори (0 бодови) | Присуство на ризик фактори (1 бод) |
|--------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| Возраст                  | < 65 години                          | 66-75 год<br>> 75 години - 2 бода  |
| $\beta_2$ -микроглобулин | < 4мг/Л                              | > 4мг/Л                            |
| ЛДХ                      | < 250 И.Е/Л                          | > 250 И.Е/Л                        |
| Серумски албумин         | > 35 г/Л                             | < 35 г/Л                           |

Табела бр. 35 – Одредување на стадиум кај гастрични МАЛТ лимфоми

| Стадиум    | Lugano систем                                                                              | Paris систем                                    | Проширеност на туморот                                                                                               |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Стадиум I  | Ограничен на ГИТ (еден примарен или мултипен, не соседен)                                  | T1m N0 M0<br>T1sm N0 M0<br>T2 N0 M0<br>T3 N0 M0 | Мукоза<br>Субмукоза<br>Muscularis propria<br>Сероза                                                                  |
| Стадиум II | Проширен во абдомен                                                                        |                                                 |                                                                                                                      |
| II1        | Локална зафатеност на жлезда                                                               | T1-3 N0 M0                                      | Перигастрични лимфни жлезди                                                                                          |
| II2        | Далечна зафатеност на жлезда                                                               | T1-3 N2 M0                                      | Подалечни регионални жлезди                                                                                          |
| Стадиум IE | Пенетрација на сероза или зафаќање на соседен орган или ткиво                              | T4 N0-2 M0                                      | Инвазија на соседни структури со или без абдоминални лимфни жлезди                                                   |
| Стадиум IV | Дисеминирана екстранодална болест или истовремена зафатеност на супра-дијафрагмални жлезди | T1-4 N3 M0<br>T1-4 N0-3 M1<br>T1-4 N0-3 M2      | Екстра-абдоминални лимфни жлезди<br>Далечни (неповрзани) места на зафаќање на ГИТ<br>Зафаќање на места надвор од ГИТ |

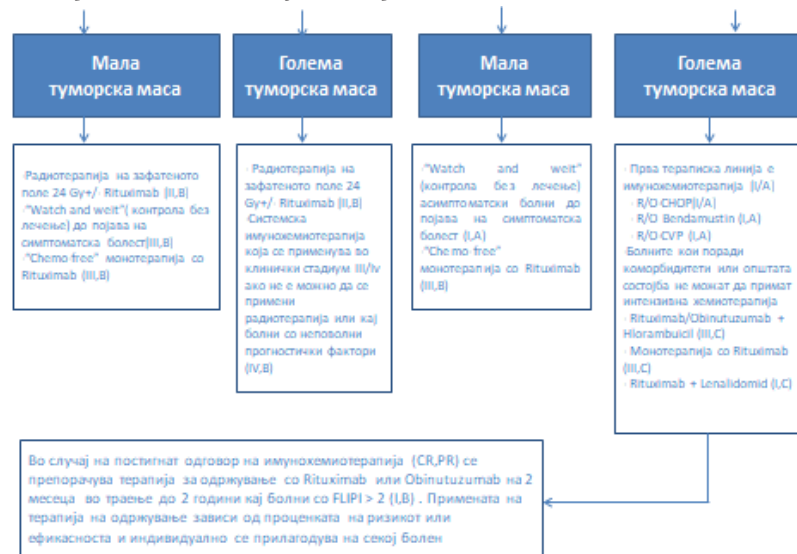
Табела бр. 36 - Фоликуларен лимфом специфичен Интернационален Прогностички Индекс 1 и 2 (FLIPI 1, FLIPI 2) и PRIMA прогностички индекс

| Параметри        | Фактори на ризик (1 бод) FLIPI 1 | Фактори на ризик (1 бод) FLIPI 2 | Фактори на ризик PRIMA PI        |
|------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Возраст          | ≥60 год                          | ≥60 год                          | /                                |
| Лимфен јазол     | >4 зафатени лимфни регии         | Дијаметар на најголем јазол>6цм  | /                                |
| Серумски маркер  | Покачен ЛДХ                      | Покачен $\beta_2$ -микроглобулин | Покачен $\beta_2$ -микроглобулин |
| Клинички стадиум | Ann Arbor стадиум III или IV     | Зафатеност на коскена срцевина   | Зафатеност на коскена срцевина   |
| Хемоглобин       | <120 г/Л                         | <120 г/Л                         | /                                |

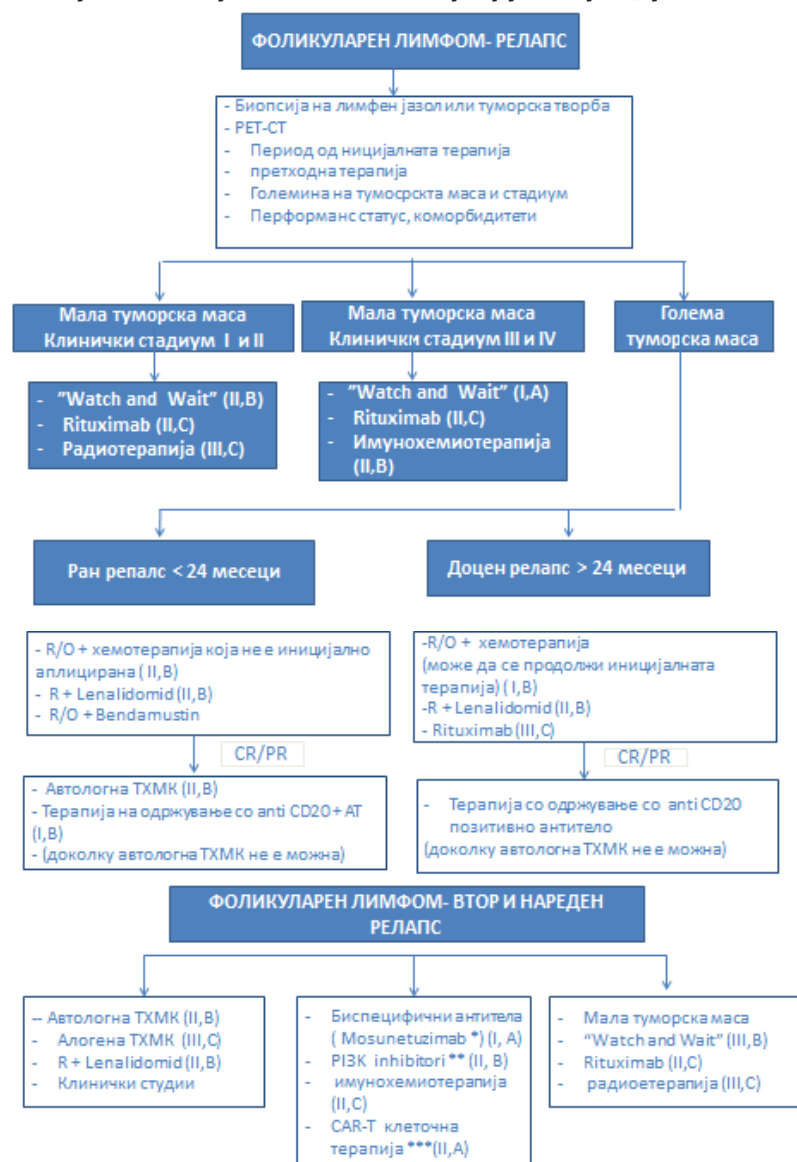
FLIPI score: Низок ризик 0-1, среден ризик 2, висок ризик ≥3

PRIMA-PI: низок ризик: нормален  $\beta_2$ -микроглобулин и без инфилтрација во коскената срцевина; Среден ризик: нормален  $\beta_2$ -микроглобулин и инфилтрација во коскена срцевина; Висок ризик: покачен  $\beta_2$ -микроглобулин и инфилтрација во коскената срцевина.

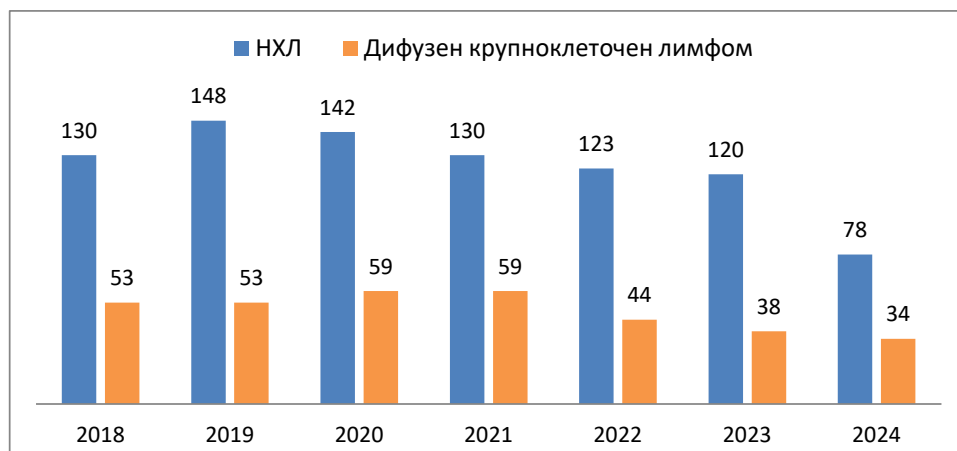
Табела бр. 37 – Алгоритам за иницијален третман на ФЛ



Табела бр. 38 – Алгоритам за третман на ФЛ со рефрактерна/релапсна болест



Табела 39 – Приказ на инциденца на НХЛ и ДКБЛ (2018-2023) во Северна Македонија



Табела бр. 40 – Особености на одделните поттипови на ДКБЛ

|                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Дифузен крупно клеточен Б-лимфом, поинаку неспецифициран</b>                                          | Најчест тип, се дијагностицира преку исклучување на друг специфичен тип. Ги вклучува сите лимфоми, независно дали потекнуваат од герминалниот центар или не.                                                               |
| <b>Крупноклеточен Б- лимфом богат со Т-клетки/хистиоцити</b>                                             | Клинички поагресивен тип кој обично се дијагностицира во напреднат стадиум. Почест кај постарите пациенти.                                                                                                                 |
| <b>Агресивен со висок степен крупно клеточен Б-лимфом со присутни MYC и BCL2 и/или BCL6 преуредувања</b> | Влегуваат т.н. „double-hit и tiple hit“ лимфоми, дефинирани со експресија на преуредувања и транслокации во MYC и BCL2 и/или BCL6.                                                                                         |
| <b>АЛК+ крупно клеточен Б-лимфом</b>                                                                     | Најчесто се CD20 негативни и покажуваат плазмобластна диференција.                                                                                                                                                         |
| <b>Крупно клеточен Б-лимфом со IRF4 транслокација</b>                                                    | Редок тип на лимфом, кој се карактеризира со транслокација IRF4/MUM1. Најчесто кај деца и млади адулти во глава, врат или Валдејер-ов прстен.                                                                              |
| <b>Агресивен со висок степен Б-лимфом со 11q преуредување</b>                                            | Буркит- like лимфом со 11q преуредување                                                                                                                                                                                    |
| <b>Лимфоматозна грануломатоза</b>                                                                        | Редок, ЕБВ- асоциран тип                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Крупно клеточен Б-лимфом, асоциран со ЕБВ, неспецифициран</b>                                         | Се дијагностицира преку исклучување на други означени типови на лимфоми асоцирани со ЕБВ и исклучување на мукозно засегање.                                                                                                |
| <b>Дифузен крупно клеточен Б-лимфом асоциран со хронично воспаление</b>                                  | Обично на места на хроничен воспалитен фокус, најчесто во телесни шуплини ( на пр., по пиоторакс кај пациенти лекувани за туберкулоза). Обично се ЕБВ позитивни.                                                           |
| <b>Крупно клеточен Б-лимфом, асоциран со фибрин</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Крупно клеточен Б-лимфом, асоциран со преоптоварување со течност</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Плазмобластичен лимфом</b>                                                                            | Редок агресивен тип, асоциран со ХИВ и други имунодефицитарни состојби.                                                                                                                                                    |
| <b>Примарен крупно клеточен Б-лимфом на „имуно-привилегирани“ органи</b>                                 | Вклучува примарен крупно клеточен Б-лимфом на ЦНС, на витреално тело и на тестис.                                                                                                                                          |
| <b>Примарен кожен крупно клеточен Б-лимфом, нога – тип</b>                                               | Најчесто на кожата на нозете кај жени во и по 7-ма декада. Овој поттип е издвоен за да се истакне неговиот прогресивен тек, за разлика од преостанатите кожни крупно клеточни Б-лимфоми кои имаат индолентен тек.          |
| <b>Интраваскуларен крупно клеточен Б-лимфом</b>                                                          | Во крвните садови од мал и средно голем калибар. Постојат два типа: 1) класичен - со засегање само на органот околу засегнатиот крвен сад, обично кожа или мозок и 2) хемофагоцитичен синдром – со мултиорганско засегање. |
| <b>Примарен медијастинален крупно-клеточен Б- лимфом</b>                                                 | Најчест кај млади жени.                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Медијастинален лимфом од сива зона</b>                                                                |                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Високо агресивен Б-клеточен лимфом, неспецифициран</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                            |

**Табела бр. 41 - Интернационален прогностички индекс (International Prognostic Index IPI) и IPI адаптиран на возраста за лица постари од 60 години**

| International Prognostic Index (IPI)                                           |       |                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------|
| Ризик фактори                                                                  |       | Очекувано 3-годишно преживување |
| • Возраст над 60 години                                                        |       |                                 |
| • Покачена вредност на ЛДХ                                                     |       |                                 |
| • III и IV стадиум на болеста                                                  |       |                                 |
| • Перформанс статус 2-4                                                        |       |                                 |
| • >1 екстранодална лезија                                                      |       |                                 |
| Ризик категории                                                                | Поени |                                 |
| • Низок ризик                                                                  | 0-1   | 91%                             |
| • Ниско умерен ризик                                                           | 2     | 81%                             |
| • Високо умерен ризик                                                          | 3     | 65%                             |
| • Висок ризик                                                                  | 4-5   | 59%                             |
| International Prognostic Index (IPI) адаптиран на возраста кај лица >60 години |       |                                 |
| Ризик фактори                                                                  |       | Очекувано 3-годишно преживување |
| • Покачена вредност на ЛДХ                                                     |       |                                 |
| • III и IV стадиум на болеста                                                  |       |                                 |
| • Перформанс статус 2-4                                                        |       |                                 |
| Ризик категории                                                                | Поени |                                 |
| • Низок ризик                                                                  | 0     | 98%                             |
| • Ниско умерен ризик                                                           | 1     | 92%                             |
| • Високо умерен ризик                                                          | 2     | 75%                             |
| • Висок ризик                                                                  | 3     | 75%                             |

**Табела бр.42 - Цитолошки наоди на ликвор**

|                                 |                                                                                                                              |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I класификациона група</b>   | Ацелуларен ликвор или наод само на ретки нормални клетки – доминантно лимфоцити.                                             |
| <b>II класификациона група</b>  | Реактивна клеточна популација, од нормални леукоцити со лесно зголемен број (обично не се опишува, се опишува како група I). |
| <b>III класификациона група</b> | Присутни атипични клетки, но нема јасни знаци за малигни атипии.                                                             |
| <b>IV класификациона група</b>  | Присутни мономорфни клетки со клеточни атипии, кои се високо суспектни за малигни.                                           |
| <b>V класификациона група</b>   | Присутни мономорфни клетки со јасни малигни карактеристики.                                                                  |

Табела бр. 43 - NCCN IPI скор систем

| Параметар                                                                                   | Број на бодови |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>1. Возраст</b>                                                                           |                |
| <40 год                                                                                     | 0              |
| >40 год. ≤60 год                                                                            | 1              |
| >60 год. ≤75 год                                                                            | 2              |
| >75 год                                                                                     | 3              |
| <b>2. Вредност на ЛДХ</b>                                                                   |                |
| Нормален серумски ЛДХ                                                                       | 0              |
| Покачен серумски ЛДХ до 3 пати во однос на горната граница од референтните вредности        | 1              |
| Покачен серумски ЛДХ повеќе од 3 пати во однос на горната граница од референтните вредности | 2              |
| <b>3. Клинички стадиум</b>                                                                  |                |
| Ann Arbor I/II стадиум                                                                      | 0              |
| Ann Arbor III/IV стадиум                                                                    | 1              |
| <b>4. Перформанс статус (ECOG)</b>                                                          |                |
| 0-1                                                                                         | 0              |
| 2-4                                                                                         | 1              |
| <b>5. Екстранодална зафатеност</b>                                                          |                |
| Без екстранодални локализации                                                               | 0              |
| Присутни екстранодални локализации*                                                         | 1              |

\*коскена срцевина, централен нервен систем, хепар, гастроинтестинален тракт, бели дробови. Корисен кај агресивните лимфоми во моментот на поставување дијагноза. Иако се користат исти фактори на ризик како IPI, ги дели на дополнителни поткатегории во согласност со возраста и нивото на ЛДХ. Пациентите се категоризираат во 4 групи: **низок ризик 0-1, средно низок ризик 2-3, средно висок ризик 4-5, висок ризик 6-8.**

Табела бр. 44 - International Extranodal Study Group (IELSG) прогностички систем за ПЛЦНС

| Варијабла                         | Поволна карактеристика<br>(вредност "0")     | Неповолна карактеристика<br>(вредност "1") |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Возраст                           | <60 години                                   | >60 години                                 |
| ECOG скор                         | 0-1                                          | >1                                         |
| Ниво на ЛДХ                       | Нормално                                     | Покачено                                   |
| Протеини во ликвор                | Нормално                                     | Покачено                                   |
| Зафаќање на длабоки регии од ЦНС* | Не                                           | Да                                         |
| <b>IELSG ризик група</b>          | <b>Веројатност за двегодишно преживување</b> |                                            |
| Низок ризик (0-1)                 | 80% ± 8%                                     |                                            |
| Среден ризик (2-3)                | 48% ± 7%                                     |                                            |
| Висок ризик (4-5)                 | 15% ± 7%                                     |                                            |

\*Длабоки регии вклучуваат корпус калозум, базални ганглии, мозочно стебло и малиот мозок.

Табела бр. 45 – Критериуми за одговор на терапија кај ПЛЦНС

| Одговор                             | МРИ на мозок                                           | Кортикостероиди | Преглед на око                                                      | Цитологија на ликвор       |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Комплетен одговор</b>            | Нормален наод                                          | Не              | Нормален наод                                                       | Негативен                  |
| <b>Непотврден комплетен одговор</b> | Нормален наод                                          | Која било доза  | Нормален наод                                                       | Негативен                  |
|                                     | Минимална абнормалност                                 | Која било доза  | Минорни абнормалности на ретина                                     | Негативен                  |
| <b>Парцијален одговор</b>           | 50% намалување на туморот                              | Нерелевантно    | Минорни абнормалности на ретина/нормален наод                       | Негативен                  |
|                                     |                                                        | Нерелевантно    | Намалување на клетките на стаклестото тело или ретинални инфилтрати | Перзистира или суспектна   |
| <b>Стабилна болест</b>              | <50% намалување на туморот и <25% зголемување на тумор | Нерелевантно    | Нема ново окуларно зафаќање                                         | Перзистира                 |
| <b>Прогресивна болест</b>           | 25% зголемување на туморот или појава на нова лезија   | Нерелевантно    | Рекурентна или ново окуларно зафаќање                               | Рекурентна или нова болест |

Табела бр. 46 – Дефиниција на ризички групи на кХЛ според Европската организација за истражување и терапија на рак – European Organisation For Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Здружението за истражување за лимфоми – Lymphoma Study Association (LYSA) или Германската група за Хочкинов лимфом – German Hodgkin Study Group (GHSG)

| Терапевтска група     | GHSG                                                                                                                               | EORTC/LYSA                                                                                                                      |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ран поволен стадиум   | Стадиум I-II<br>без ризик фактори                                                                                                  | Стадиум I-II без ризик фактори<br>(супрадијафрагмална болест)                                                                   |
| Ран неповолен стадиум | Стадиум I, Стадиум IIA $\geq 1$ фактор на ризик<br>Стадиум IIB со фактори на ризик В и/или Г, но не и А/Б                          | Стадиум I-II со $\geq 1$ фактор на ризик<br>(супрадијафрагмална болест)                                                         |
| Напреден стадиум      | Стадиум со фактор на ризик А и/или Б<br>Стадиум III/IV                                                                             | Стадиум III-IV                                                                                                                  |
| Фактори на ризик      | (А) голем медијастинален тумор<br>(Б) екстранодална болест<br>(В) забрзана седиментација<br>(Г) зафаќање на $\geq 3$ нодални регии | (А) голем медијастинален тумор<br>(Б) возраст $\geq 50$<br>(В) забрзана седиментација<br>(Г) зафаќање на $\geq 4$ нодални регии |

**Табела бр. 47 - Меѓународниот прогностички скор ( International prognostic score – IPS) кај кХЛ**

| IPS               |                                   |                                    |
|-------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Параметри         | Отсуство на ризик фактори (0 бод) | Присуство на ризик фактори (1 бод) |
| Возраст           | <45 г.                            | >45 г.                             |
| Пол               | женски                            | Машки                              |
| Клинички стадиум  | Ann - Arbor стадиум I-III         | Ann – Arbor стадиум IV             |
| Хемоглобин        | ≥ 105 г/Л                         | < 105 г/Л                          |
| Серумски албумин  | ≥ 40 г/Л                          | < 40 г/Л                           |
| Број на лимфоцити | ≥ 600/микролитар или ≥ 8%         | < 600/микролитар или < 8%          |
| Број на леукоцити | < 15 x 10 <sup>9</sup> /Л         | ≥ 15 x 10 <sup>9</sup> /Л          |

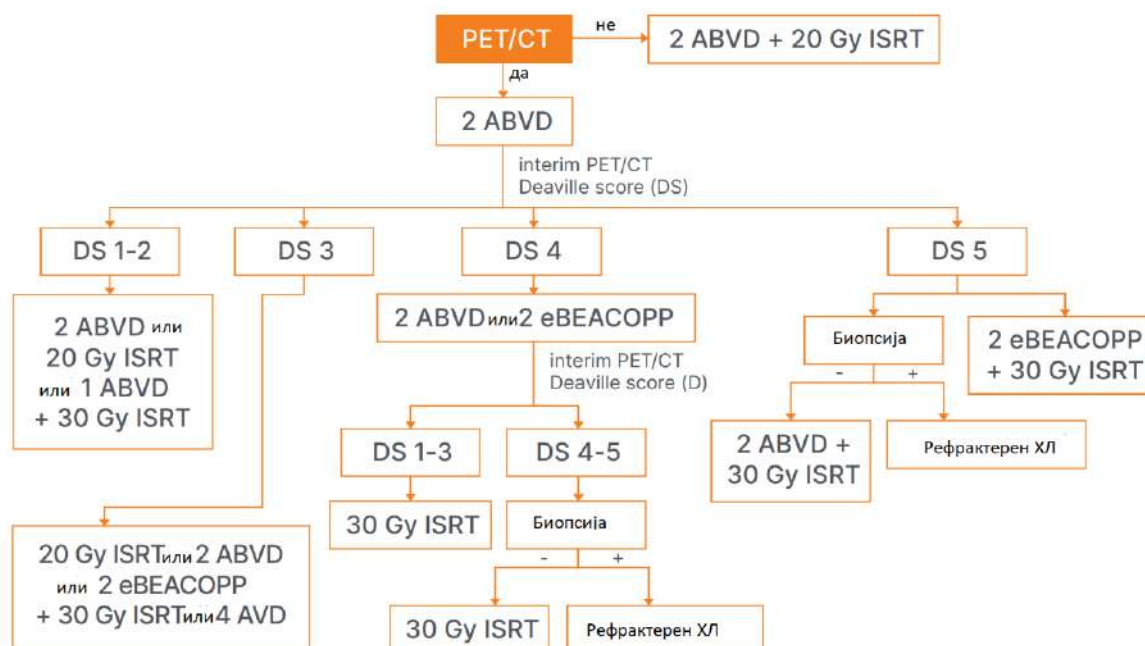
\*Низок ризик (0-2 поени), висок ризик (3-7 поени)

**Табела бр. 48 – Дефиниција на регионални лимфни јазли кај ХЛ**

|                                       |                                   | EORTC | GHSHG |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-------|-------|
| Супраклавикуларни<br>нодални региони  | Цервикално/супраклавикуларно Д    |       |       |
|                                       | Инфраклавикуларно/субпекторално Д |       |       |
|                                       | Аксила Д                          |       |       |
|                                       | Цервикално/супраклавикуларно Л    |       |       |
|                                       | Инфраклавикуларно/субпекторално Л |       |       |
|                                       | Аксила Л                          |       |       |
|                                       | Медијастинум                      |       |       |
|                                       | Хилус Д                           |       |       |
|                                       | Хилус Л                           |       |       |
| Инфранијафрагмални<br>нодални региони | Целијачни/Спленичен хилус         |       |       |
|                                       | Парааортални                      |       |       |
|                                       | Мезентерични                      |       |       |
|                                       | Илијачни Д                        |       |       |
|                                       | Илијачни Л                        |       |       |
|                                       | Ингвино/феморални Д               |       |       |
|                                       | Ингвино/феморални Л               |       |       |

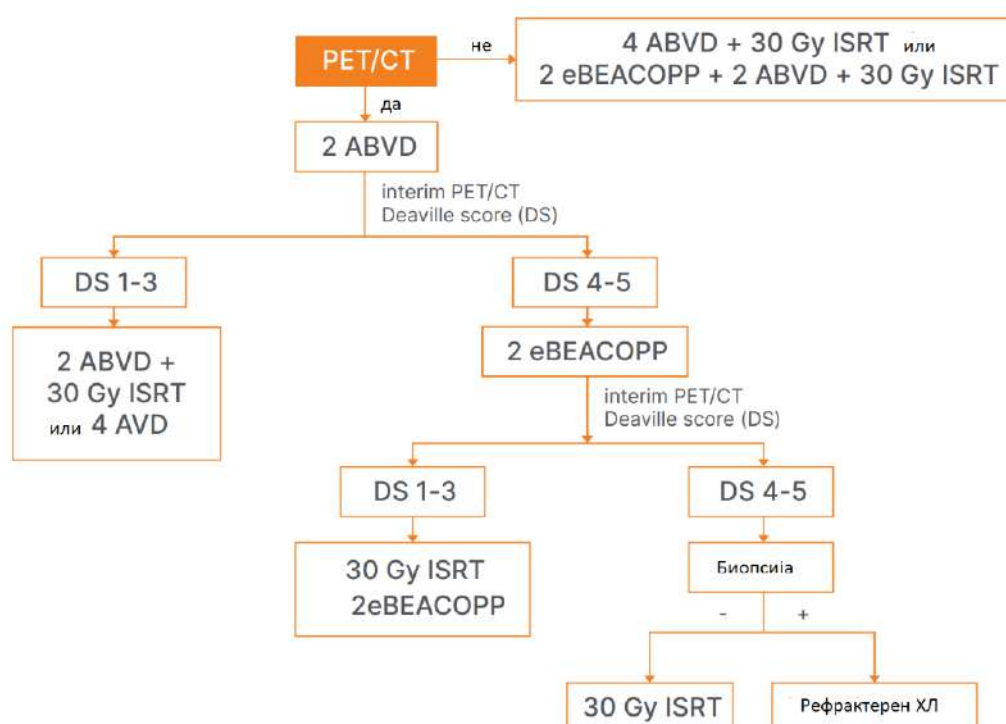
Засенчените региони се бројат како зафатена една регија.

Табела бр. 49 – Третман на ран поволен стадиум на кХЛ



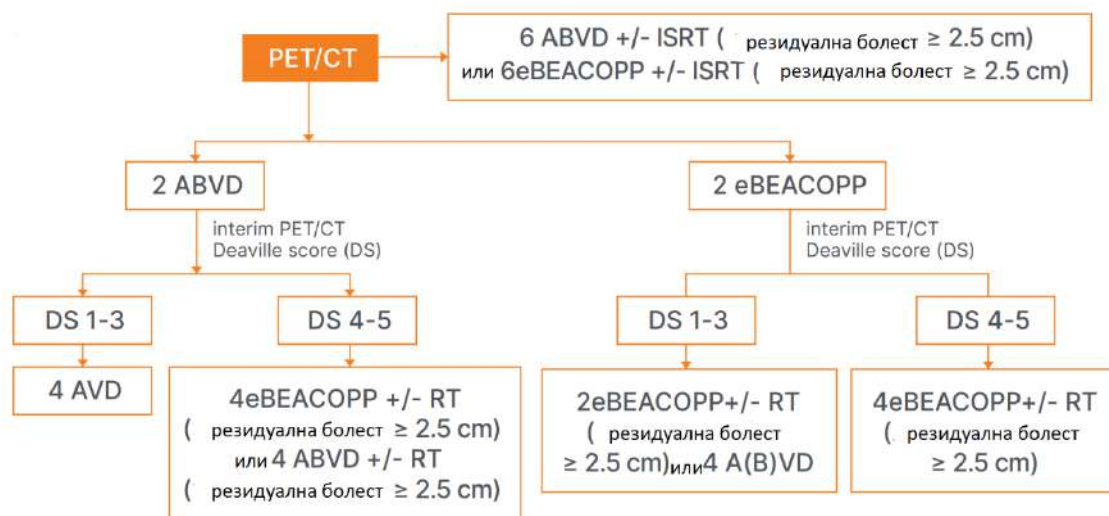
Легенда: PET/CT – Positron Emission Tomography/ Computed Tomography (<sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен); ISRT – involved site radiotherapy – радиотерапија над засегната регија; DS – Deauville score скала

Табела бр. 50 – Третман на ран неповолен стадиум на кХЛ



Легенда: PET/CT – Positron Emission Tomography/ Computed Tomography (<sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен); ISRT – involved site radiotherapy – радиотерапија над засегната регија; DS – Deauville score скала

Табела бр. 51 – Третман на напреднат стадиум на кХЛ



Легенда: PET/CT – Positron Emission Tomography/ Computed Tomography (<sup>18</sup>Ф-ФДГ-ПЕТ-КТ скен); ISRT – involved site radiotherapy – радиотерапија над засегната регија; DS – Deauville score скала

Табела бр. 52 – Тераписки протоколи кои се користат како спасоносна “salvage” терапија кај Р/Р кХЛ

| Конвенционална хемотерапија                   |                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DHAP                                          | Стапка на вкупен одговор: 89%, КР 21%                                                                                                                                           |
| ESHAP                                         | Стапка на вкупен одговор: 67%, КР 40%                                                                                                                                           |
| ICE                                           | Стапка на вкупен одговор: 88%, КР 26%                                                                                                                                           |
| Тераписки протоколи без хемотерапија          |                                                                                                                                                                                 |
| <b>Brentuximab vedotin (BV)</b>               | Одобрен за употреба по неуспех на најмалку две претходни линии на полихемотерапија кај пациенти кои не се кандидати за автологна ТХМК;<br>Стапка на вкупен одговор: 50%, КР 12% |
| <b>Pembrolizumab</b>                          | Одобрен за третман на пациенти со Р/Р кХЛ или во случај на релапс по три или повеќе претходни линии на хемотерапија.<br>Стапка на вкупен одговор: 69%, КР 22%                   |
| Нови лекови во комбинација со хемотерапија    |                                                                                                                                                                                 |
| <b>BV</b> следен со ICE                       | Стапка на ПЕТ негативен скен: 77%                                                                                                                                               |
| <b>Nivolumab</b> следен со ICE                | Стапка на ПЕТ негативен скен: 89%                                                                                                                                               |
| <b>BV + Bendamustine</b>                      | Стапка на ПЕТ негативен скен: 74%                                                                                                                                               |
| <b>BV + ESHAP</b>                             | Стапка на ПЕТ негативен скен: 70%                                                                                                                                               |
| <b>BV + ICE</b>                               | Стапка на ПЕТ негативен скен: 69%                                                                                                                                               |
| <b>BV + DHAP</b>                              | Стапка на ПЕТ негативен скен: 90%                                                                                                                                               |
| <b>Bendamustin + Vinoreblin + Gemcitabine</b> | Стапка на ПЕТ негативен скен: 73%                                                                                                                                               |
| <b>Bendamustin + Nivolumab</b>                | Стапка на ПЕТ негативен скен: 62%                                                                                                                                               |
| <b>Pembrolizumab + GVD</b>                    | Стапка на ПЕТ негативен скен: 95%                                                                                                                                               |
| <b>Pembrolizumab + ICE</b>                    | Стапка на ПЕТ негативен скен: 86%                                                                                                                                               |

**Табела бр. 53 - Индикации на Европското здружение за трансплантација на коскена срцевина (European Bone Marrow Transplant – EBMT) за трансплантација кај Р/Р кХЛ**

| Статус на болеста                                  | Препорака                       |
|----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Прва КР                                            | Генерално не се препорачува [I] |
| Хемосензитивен релапс без претходна автологна ТХМК | Стандардно лекување [I]         |
| Хемосензитивен релапс/со претходна Автологна ТХМК  | Клиничка опција [III]           |
| Рефрактерна болест                                 | Клиничка опција [III]           |

**Табела бр. 54 – Резултати од автологна ТХМК кај Р/Р кХЛ**

| Статус на болеста пред автологна ТХМК | %    | Вкупно преживување % | Преживување без прогресија % |
|---------------------------------------|------|----------------------|------------------------------|
| Хемосензитивна болест                 | 0-18 | 75                   | 50                           |
| Примарно рефрактерна болест           | 0-18 | 30-36                | 15-38                        |

**Табела бр. 55 – Тераписки опции кај релапс по автологна ТХМК кај Р/Р кХЛ**

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Brentuximab vedotin</b>          | Одобрен за третман на релапс по автологна ТХМК;<br>Стапка на вкупен одговор: 75%, КР 34%; преживување без прогресија: 5-6 месеци;<br>Се дава до прогресија на болеста, или неприфатлива токсичност, максимум 16 дози.                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Nivolumab</b>                    | Одобрен за третман на релапс по автологна ТХМК и терапија со BV;<br>Стапка на вкупен одговор: 69%, КР 16%; вкупно преживување од 1 година: 92%; преживување без прогресија: 12-18 месеци;<br>Се дава до прогресија на болеста, или неприфатлива токсичност, максимум 12 месеци по постигната КР, на секои две недели до вкупно две години. При прекин на терапија заради КР може да се повтори при прогресија. Евалуација на постигнатиот одговор се следи на секои 6 месеци. |
| <b>Pembrolizumab</b>                | Одобрен за третман на релапс по автологна ТХМК;<br>Стапка на вкупен одговор: 69%, КР 22%; 6-месечно преживување без прогресија: 72%;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Хемотерапија на база на gemcitabine | Стапка на вкупен одговор: 69-89%, КР 10%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Bendamustine</b>                 | Стапка на вкупен одговор: 53-78%, КР 29-33%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Lenalidomide**                      | Стапка на вкупен одговор: 19%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Инхибитори на хистон деацетилаза*   | Едногодишно вкупно преживување: 78%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Втора автологна ТХМК                | Морталитет неврзан со ТХМК: 15%, 5-годишно вкупно преживување и преживување без прогресија: 30%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Алогена трансплантација             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

**Табела бр. 56 - Индикации на Европското здружение за трансплантација на коскена срцевина (European Bone Marrow Transplant – EBMT) за алогена ТХМК кај Р/Р кХЛ**

| Статус на болеста                        | Идентичен сроден донор            | Идентичен несроден донор          | Алтернативен донор                |
|------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Прва ремисија                            | Генерално не се препорачува [III] | Генерално не се препорачува [III] | Генерално не се препорачува [III] |
| Хемосензитивен релапс без автологна ТХМК | Развојна индикација [III]         | Развојна индикација [III]         | Развојна индикација [III]         |
| Хемосензитивен релапс по автологна ТХМК  | Стандардна индикација [II]        | Стандардна индикација [II]        | Стандардна индикација [II]        |
| Рефрактерна болест                       | Развојна индикација [II]          | Развојна индикација [II]          | Развојна индикација [II]          |

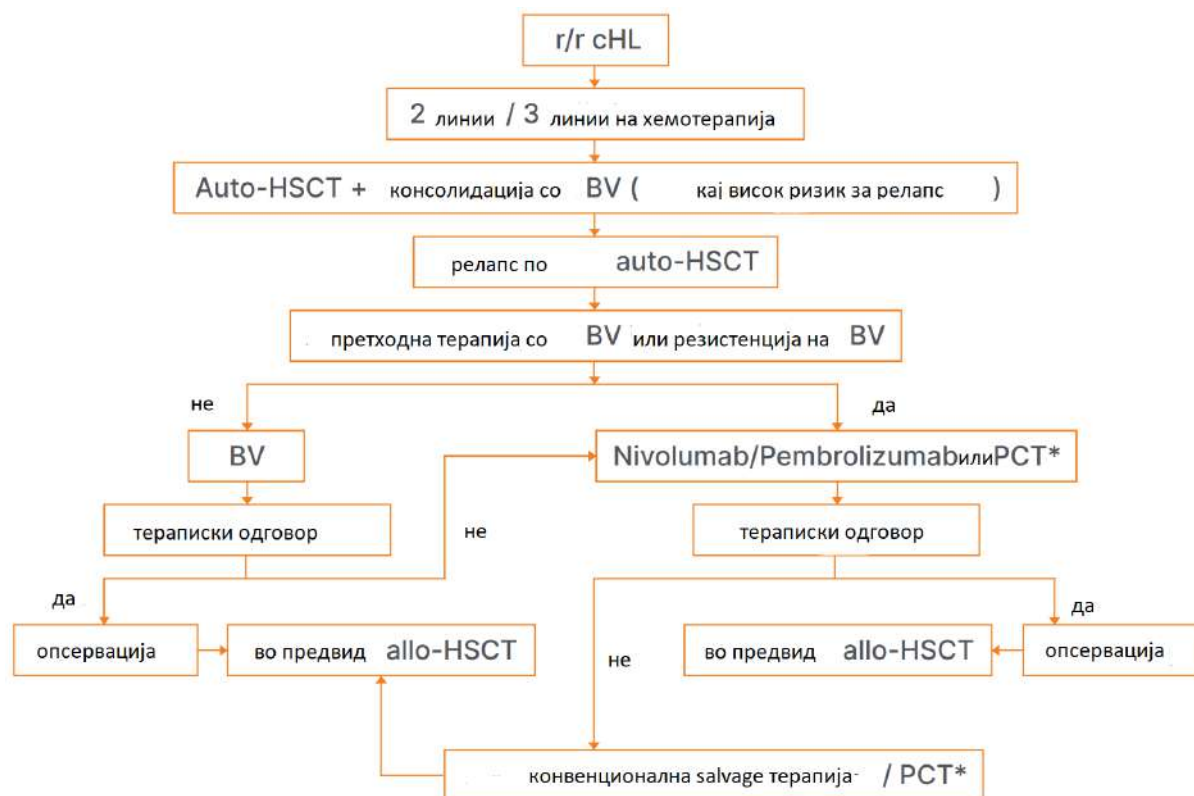
**Табела бр. 57 – Резултати од алогена ТХМК кај Р/Р кХЛ**

| Статус на болеста пред алогена ТХМК | Морталитет кој не е асоциран со ТХМК (%) | 3-годишно вкупно преживување (%) | 5-годишно преживување без прогресија (%) |
|-------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|
| Хемосензитивна болест               | 15-20                                    | 60-70                            | 40-50                                    |
| Примарно рефрактерна болест         | 20-30                                    | 40-50                            | 20-30                                    |

**Табела бр. 58 – Тераписки опции кај Р/Р кХЛ по алогена ТХМК**

|                                  |                                                                                             |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Донор-лимфоцитна инфузија (ДЛИ)  | Стапка на одговор 33–54%                                                                    |
| ДЛИ + <b>brentuximab vedotin</b> | Стапка на одговор 69% (КР 54%/ПР 15%), Преживување без прогресија 5.5 месеци.               |
| ДЛИ + <b>bendamustine</b>        | Стапка на одговор 55% (КР 16%/ ПР 39%), Преживување без прогресија 6 месеци.                |
| <b>Brentuximab vedotin</b>       | Стапка на одговор 50–69% (КР 31–38%/ПР37%), Преживување без прогресија 7–8 месеци.          |
| <b>Nivolumab</b>                 | Стапка на одговор 77–95% (КР 42–55%/ПР 40–52%)<br>1-годишно преживување без прогресија 58%. |

Табела бр. 59 – Третман на Р/Р кХЛ



Легенда: BV – Brentuximab Vedotin; HSCT – Hematopoietic Stem Cell Transplantation – Трансплантација на хематопоетски матични клетки; PCT – Prospective Clinical Trials – Проспективни клинички студии

Табела бр. 60 – Системи за одредување на клинички стадиум кај ММ

| Durie-Salmon критериуми                                                                                         | I стадиум<br>сите наведени       | II стадиум<br>≥ 1 критериум                    | III стадиум<br>≥ 1 критериум    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------|
| Хемоглобин                                                                                                      | > 100 г/Л                        | 85-100 г/Л                                     | < 85 г/Л                        |
| Калциум                                                                                                         | < 2.62 ммол/Л                    | < 2.62 ммол/Л                                  | > 2.62 ммол/Л                   |
| М протеин<br>ИгА<br>ИгГ<br>Лесни ланци во урина                                                                 | < 30 г/Л<br>< 50 г/Л<br>< 4г/24ч | 30-50 г/Л<br>50-70 г/Л<br>4-12 г/ 24ч          | > 50г/Л<br>> 70г/Л<br>> 12г/24ч |
| РТГ на скелет                                                                                                   | нормална                         | -                                              | 3 остеолитични промени          |
| Субкласификација: А. креатинин < 17 микромол/Л; В. креатинин > 177 микромол/Л или клиренс креатинин < 40 мл/мин |                                  |                                                |                                 |
| <b>Меѓународниот<br/>стајинг систем -<br/>International<br/>Staging System (ISS)</b>                            | <b>1 (низок ризик)</b>           | <b>2 (умерен ризик)</b>                        | <b>3 (висок ризик)</b>          |
| β2 микроглобулин                                                                                                | < 3 мг/Л                         | < 3.5 мг/Л                                     | > 5.5 мг/Л                      |
| Албумини                                                                                                        | > 35г/Л                          | <35г/Л или β2<br>микроглобулин<br>3.5-5.5 мг/Л |                                 |

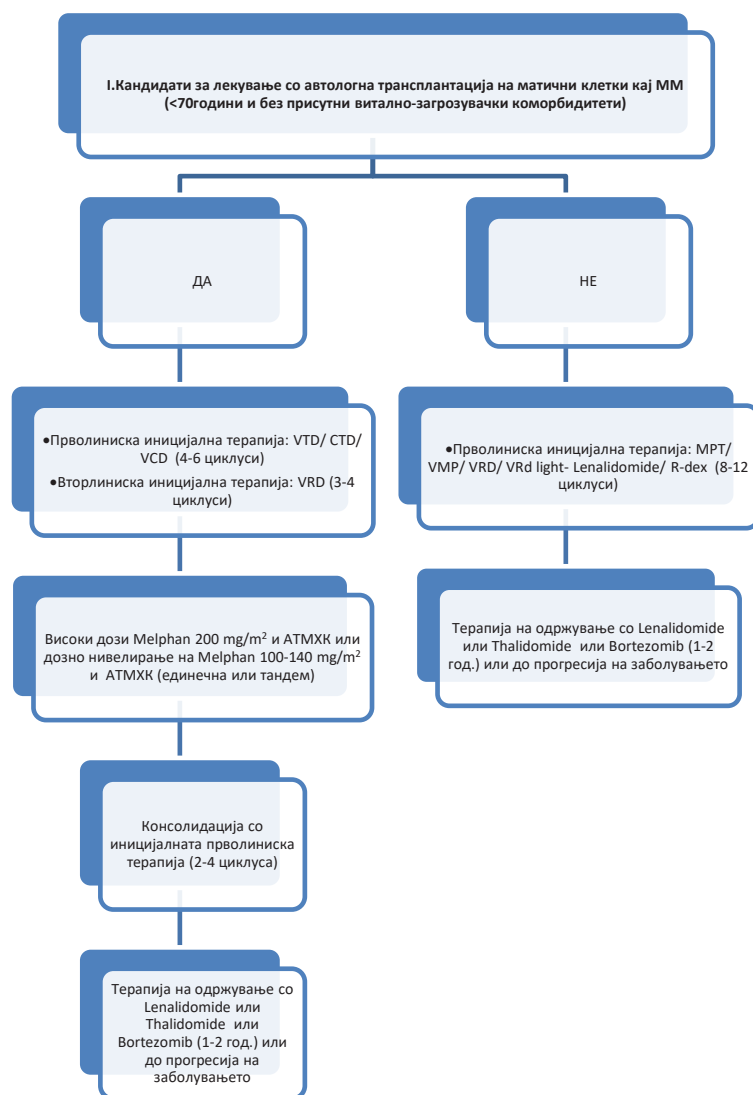
**Табела бр. 61 – Прогностички цитогентски абнормалности кај ММ**

| Пациенти со висок ризик                                                                                                   | Пациенти со умерен ризик                          | Пациенти со стандарден ризик                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 17p делеција<br>t(14;16)<br>t(14;20)<br>R-ISS стадиум 3<br>високо ризичен профил<br>"plasma-cell labeling" Index $\geq 3$ | t(4;14)<br>13q делеција<br>хиподиплоиден кариотип | Хипердиплоиден кариотип<br>и/или<br>t(11;14); t(6;14);<br>сите други пациенти |

**Табела бр. 62 – Следење на ММ по завршена терапија**

| Параметри на следење                              | Индикација                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Инфилтрација во коскена срцевина со плазма клетки | <ul style="list-style-type: none"> <li>потврда за КР</li> <li>сомнение за прогресија на болеста</li> </ul>                                                                                                                               |
| Концентрација на М-протеин                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>електрофореза на серум</li> <li>нефелометриско одредување на типот на Иг</li> <li>квантитативно одредување на лесни ланци во серум за потврда на КР и сомнение за прогресија на болест</li> </ul> |
| Коскена болест                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>РТГ при сомнение за прогресија на коскени лезии</li> <li>МРИ, КТ и ПЕТ/КТ при негативен наод на РТГ и/или сомнение за екстрамедуларна инфилтрација</li> </ul>                                     |

**Табела бр. 63 – Алгоритам за иницијален третман на активен ММ**



**Табела бр. 64 – Дијагностички критериуми за Т-клеточна пролимфоцитна леукемија**

| Мајорни критериуми                                                                        | Минорни критериуми                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| > 5 x 10 <sup>9</sup> /Л клетки со ТКЛЛ фенотип во периферната крв или коскената срцевина | Абнормалности во хромозом 11 (11q22.3; ATM)                         |
| Т клеточна клоналност (со ПВР за ТКР, или со проточна цитометрија)                        | Абнормалности во хромозом 8 инверзија(8)(p11), т(8;8), трисомија 8q |
| Абнормалности за 11q32 или Хq28 или експресија на TCL1A/B или MTCР1                       | Абнормалности во хромозомите 5,12,13,22 или комплексен кариотип     |
|                                                                                           | Зафаќање на регија специфична за ТКЛЛ (спленомегалија, ефузии...)   |

- Постојат случаи без мутации, односно преуредувања за TCL1A, TCL1B, или MTCР1 или нивна прекумерна експресија и тие се класифицирани во групата на TCL-1 негативни ТКЛЛ.

**Табела бр. 65 – Критериуми за проценка на тераписки одговор кај Т-клеточна пролимфоцитна леукемија**

| Група и параметри                     | КР(сите критериуми)             | ПР (≥2 во А и ≥1 во В)                              | Стабилна болест (критериуми)                           | Прогресија (≥1 во А или В)                            |
|---------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Група А</b>                        | Дијаметар по долга оска < 1цм   | Намалување ≥ 30% во сума на дијаметри по долга оска | Промена од - <30% до + ≤ 20 %                          | Зголемување > 20 % во сума на дијаметри по долга оска |
| <b>Лимфни јазли</b>                   |                                 |                                                     |                                                        |                                                       |
| <b>Големина на лиен</b>               | Лиен < 13цм                     | Намалување ≥ 50 % во вертикална оска                | Промена -49 % до +49%                                  | Зголемување ≥ 50 % во вертикална оска                 |
| <b>Б симптоми</b>                     | Нема                            | Кој било симптом                                    | Кој било симптом                                       | Кој било симптом                                      |
| <b>Број на циркулирачки лимфоцити</b> | < 4 x 10 <sup>9</sup> /Л        | ≤ 30 x 10 <sup>9</sup> /Л и намалување за ≥ 50%     | > 30 x 10 <sup>9</sup> /Л или промена од -49% до +49 % | Зголемување за ≥ 50%                                  |
| <b>Коскена срцевина</b>               | ТКЛЛ клетки <5% од мононуклеари | Која било вредност                                  |                                                        |                                                       |
| <b>Зафаќање на друга регија*</b>      | Нема                            | Која било                                           |                                                        |                                                       |
| <b>Група В</b>                        | ≥ 100 x 10 <sup>9</sup> /Л      | ≥100 x 10 <sup>9</sup> /Л или зголемување ≥50%      | Промена од -49 % до +49 %                              | Намалување за ≥ 50%                                   |
| <b>Број на тромбоцити</b>             |                                 |                                                     |                                                        |                                                       |
| <b>Хемоглобин</b>                     | ≥ 110 г/Л (без трансфузии)      | ≥ 110 г/Л или зголемување ≥50%                      | < 50 % од првите мерења                                | Намалување од ≥ 20 г/Л                                |
| <b>Неутрофили</b>                     | ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /Л      | ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /Л или зголемување ≥ 50 %   | Промена од -49 % до +49 %                              | Намалување за ≥ 50 %                                  |

\*Под други регии се подразбираат: плеврална или перитонеална ефузија, инфилтрацијата на кожата, ЦНС

Табела бр. 66 – Дијагностички критериуми за АТЛЛ

|                                      | Smoldering               | Хронична форма         | Лимфомска форма | Акутна форма |
|--------------------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------|--------------|
| Anti ХТЛВ-1 антитело                 | +                        | +                      | +               | +            |
| Лимфоцити ( $\times 10^9/\text{Л}$ ) | <4                       | $\geq 4$               | <4              | *            |
| Абнормални Т-лимфоцити               | $\geq 5\%$               | +                      | $\leq 1\%$      | +            |
| Клетки-цвеќе или Т-клеточни маркери  | Ретко                    | Ретко                  | Не              | +            |
| ЛДХ                                  | $\leq 1.5$ горна граница | $\leq 2$ горна граница | *               | *            |
| Коригиран калциум (ммол/Л)           | < 2.74                   | < 2.74                 | *               | *            |
| Хистолошка анализа на лгл            | Не                       | *                      | +               | *            |
| <b>Туморска лезија</b>               |                          |                        |                 |              |
| Кожа                                 | **                       | *                      | *               | *            |
| Бели дробови                         | **                       | *                      | *               | *            |
| Лимфен јазол                         | Не                       | *                      | Да              | *            |
| Хепар                                | Не                       | *                      | *               | *            |
| Лиен                                 | Не                       | *                      | *               | *            |
| ЦНС                                  | Не                       | Не                     | *               | *            |
| Коска                                | Не                       | Не                     | *               | *            |
| Асцит                                | Не                       | Не                     | *               | *            |
| Плеврална ефузија                    | Не                       | Не                     | *               | *            |
| ГИТ                                  | Не                       | Не                     | *               | *            |

\* Не е потребна квалификација, освен условите потребни за други поттипови

\*\* Не е потребна квалификација доколку се задоволени другите услови. Но, патохистолошка потврда на малигни лезии е неопходна во случаите кога абнормалните Т-лимфоцити < 5 % во периферната крв.

Табела бр. 67 – Критериуми за процена на тераписки одговор кај адултна Т-клеточна лимфоцитна леукемија

| Одговор            | Дефиниција                                          | Лимфни јазли                         | Екстранодална маса                   | Лиен, хепар             | Кожа                                 | Периферна крв                        | Коскена срцевина |
|--------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| КР*                | Отсуство на болест                                  | Нормално                             |                                      |                         |                                      |                                      |                  |
| Непотврдена КР*    | Стабилна резидуална маса (bulky)                    | $\geq 75\%$ намалување <sup>++</sup> | $\geq 75\%$ намалување <sup>++</sup> | Нормално                | Нормално                             | Нормално <sup>+</sup>                | Нормално         |
| ПР*                | Регресија на болеста                                | $\geq 50\%$ намалување <sup>++</sup> | $\geq 50\%$ намалување <sup>++</sup> | Без зголемување         | $\geq 50\%$ намалување <sup>++</sup> | $\geq 50\%$ намалување <sup>++</sup> | Неважно          |
| Стабилна болест*   | Отсуство на КР/ПР без прогресија на болеста         | Без промена во големина              | Без промена во големина              | Без промена во големина | Без промена во големина              | Без промена                          | Без промена      |
| Релапс, прогресија | Нови лезии или $\geq 50\%$ зголемување <sup>#</sup> |                                      |                                      |                         |                                      |                                      | Повторна појава  |

\* Потребно е секој од критериумите да биде присутен најмалку 4 недели.

+ Доколку перзистираат < 5% клетки-цвеќе, КР се прогласува доколку АЛБ, вклучително и атипичните лимфоцити е <  $4 \times 10^9/\text{Л}$ .

++ Се пресметува како сума од најголемите дијаметри на туморските лезии достапни за мерење.

# Дефинирано како  $\geq 50\%$  зголемување од првично измерената бројка атипични лимфоцити и АЛБ, вклучително и клетки-веќе (атипични лимфоцити) >  $4 \times 10^9/\text{Л}$

**Табела бр. 68 – Тераписки протоколи за третман на АТЛЛ**

| <b>ИНИЦИЈАЛНА ТЕРАПИЈА</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Клиничка студија</li> <li>- Препорачани протоколи <ul style="list-style-type: none"> <li>o Хемотерапија <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Дозно адаптиран EPOCH</li> <li>▪ Brentuximab vedotin + СНР за CD30+</li> </ul> </li> <li>o Zidovudine* interferon* (за акутни и хронични/smoldering форми)</li> </ul> </li> <li>- Други препорачани протоколи <ul style="list-style-type: none"> <li>o СНОЕР</li> <li>o HyperCVAD, наизменично со високи дози methotrexate и cytarabine</li> <li>o СНОР - (кај пациенти што не можат да толерираат интензивни протоколи или каде што нема експресија на CD30)</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Второлиниска терапија или други дополнителни тераписки протоколи</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Клиничка студија</li> <li>- Препорачани протоколи <ul style="list-style-type: none"> <li>o Монотерапија <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Brentuximab vedotin за CD30+</b></li> <li>▪ Lenalidomide**</li> <li>▪ Mogamulizumab*</li> </ul> </li> <li>o <b>Комбинирани протоколи</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DHAP</li> <li>▪ DHAX*</li> <li>▪ ESHAP + platinum (cisplatin или oxaliplatin*)</li> <li>▪ GDP</li> <li>▪ GemOx*</li> <li>▪ GVD*</li> <li>▪ ICE</li> <li>▪ Zidovudine* и interferon** (акутни и хронични/smoldering форми)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>                                    |
| <b>Алтернативни терапии</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alemtuzumab*</li> <li>- Arsenic trioxid**</li> <li>- Belinostat*</li> <li>- <b>Bendamustine</b></li> <li>- Bortezomib**</li> <li>- Gemcitabine</li> <li>- Pralatrexate*</li> <li>- Радиотерапија кај селектирани случаи со локализирана болест</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

**Табела бр. 69 – Класификација и одредување стадиум на МФ и СС според TNMB, каде што се опфатени зафатеноста на кожата, на лимфните јазли, висцералната зафатеност и крв**

|                     |            |                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Кожа                | <b>T1</b>  | Ограничени кожни промени без значајна елевација или индурација над нивото на кожата и/или плаки под 10 % од телесна површина.                                                                                |
|                     | <b>T2</b>  | Кожни промени без значајна елевација или индурација над нивото на кожата и/или плаки $\geq 10$ % од телесна површина.                                                                                        |
|                     | <b>T2a</b> | Само кожни промени, без елевација и индурација над нивото на кожата.                                                                                                                                         |
|                     | <b>T2b</b> | Кожни промени без елевација и индурација над нивото на кожата + плаки.                                                                                                                                       |
|                     | <b>T3</b>  | Една или повеќе туморски маси ( $\geq 1$ цм во дијаметар).                                                                                                                                                   |
|                     | <b>T4</b>  | Конфлуентен еритем $\geq 80$ % од телесна површина.                                                                                                                                                          |
| Лимфни јазли        | <b>N0</b>  | Нема абнормални лимфни јазли; нема потреба од биопсија.                                                                                                                                                      |
|                     | <b>N1</b>  | Присуство на абнормални лимфни јазли; ПХН Dutch Gr 1 или NCI LN 0–2.                                                                                                                                         |
|                     | <b>N2</b>  | Присуство на абнормални лимфни јазли; ПХН Dutch Gr 2 или NCI LN 3.                                                                                                                                           |
|                     | <b>N3</b>  | Присуство на абнормални лимфни јазли; ПХН Dutch Gr 3–4 или NCI LN 4.                                                                                                                                         |
|                     | <b>NX</b>  | Присуство на абнормални лимфни јазли; нема хистолошка потврда.                                                                                                                                               |
| Висцерално зафаќање | <b>M0</b>  | Нема висцерално зафаќање.                                                                                                                                                                                    |
|                     | <b>M1</b>  | Има висцерално зафаќање (потребна хистолошка потврда).                                                                                                                                                       |
|                     | <b>MX</b>  | Абнормално висцерално место без хистолошка потврда.                                                                                                                                                          |
| Периферна крв       | <b>B0</b>  | Нема значајно зафаќање во периферната крв                                                                                                                                                                    |
|                     | <b>B1</b>  | $\geq 5$ % од лимфоцитите во периферната крв се атипични или $> 15$ % CD4+CD26- или CD4+CD7- од вкупните лимфоцити.                                                                                          |
|                     | <b>B2</b>  | $\geq 1000$ /микролитар Сезари клетки, или $\geq 1000$ CD4+CD26-, или CD4+CD7- клетки/микролитар или друг абнормален Т-клеточен супсет потврдени со проточна цитометрија (ист клон клетки со тој во кожата). |

**Табела бр. 70 – Клинички стадиум на МФ и СС**

| Клинички стадиум                          | T (кожа)                                                  | N (лимфни јазли) | M (висцерални органи) | B (периферна крв) |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------|-----------------------|-------------------|
| <b>IA (ограничено зафаќање на кожата)</b> | Кожни промени што опфаќаат под 10 % од цела површина      | N0               | M0                    | B0 или B1         |
| <b>IB (зафаќање ограничено на кожата)</b> | Кожни промени што опфаќаат $\geq 10$ % од целата површина | N0               | M0                    | B0 или B1         |
| <b>IIA</b>                                | T1–2                                                      | N1–2             | M0                    | B0 или B1         |
| <b>IIБ (туморски стадиум на болеста)</b>  | T3 (еден или повеќе тумори ( $\geq 1$ цм))                | N0–2             | M0                    | B0 или B1         |
| <b>IIIA (еритродерма)</b>                 | (конфлуентен еритем $\geq 80$ % телесна површина)         | N0–2             | M0                    | B0                |
| <b>IIIB (еритродерма)</b>                 | (конфлуентен еритем $\geq 80$ % телесна површина)         | N0–2             | M0                    | B1                |
| <b>IVA1 (Сезари)</b>                      | T1–4                                                      | N0–2             | M0                    | B2                |
| <b>IVA2 (Сезари или Не-Сезари)</b>        | T1–4                                                      | N3               | M0                    | B0, B1, B2        |
| <b>IVB (висцерална болест)</b>            | T1–4                                                      | N0–3             | M1                    | B0, B1, B2        |

**Табела бр. 71 - Препорачани хемотераписки протоколи за прволиниски третман на пациентите со Т- НХЛ**

| Тип                                                                                                             | Протоколи                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| АККЛ                                                                                                            | <p><b>Префериран протокол</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Brentuximab vedotin + CHP</b></li> </ul> <p>Други протоколи:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CHOP</li> <li>• CHOP</li> <li>• Дозно-адаптиран EPOCH</li> </ul>                                                                                                                                                                                                         |
| Други патохистолошки ентитети                                                                                   | <p><b>Преферирани протоколи</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Brentuximab vedotin + CHP</b> за CD30+</li> <li>• CHOP</li> <li>• CHOP</li> <li>• Дозно адаптиран EPOCH</li> </ul> <p><b>Други протоколи</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CHOP со последователен IVE *, наизменично со methotrexate во умерена доза (Newcastle Regimen)</li> <li>• HyperCVAD, наизменично со високи дози на methotrexate и cytarabine</li> </ul> |
| Прволиниска консолидација                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Консолидација со високодозна хемотерапија и автологна Т ХМК</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

**Табела бр. 72 – Палијативни протоколи за пациентите со Т-НХЛ**

| ПТКЛ; ЕАТКЛ; МЕИТКЛ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | АИТКЛ, Нодален ПТКЛ, ФТКЛ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | АККЛ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Клиничка студија</li> <li>• Преферирани протоколи</li> <li>• Belinostat*</li> <li>• <b>Brentuximab vedotin</b> за CD30+</li> <li>• Pralatrexate*</li> <li>• Romidepsin*</li> <li>• Други препорачани протоколи</li> <li>• Alemtuzumab*</li> <li>• <b>Bendamustine</b></li> <li>• Bortezomib**</li> <li>• Cyclophosphamide и/или etoposide (интравенски или орален)</li> <li>• Duvelisib*</li> <li>• Gemcitabine</li> <li>• Lenalidomide**</li> <li>• Радиотерапија</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Клиничка студија</li> <li>• Преферирани протоколи</li> <li>• Belinostat*</li> <li>• <b>Brentuximab vedotin</b> за CD30+</li> <li>• Romidepsin*</li> <li>• Други препорачани протоколи</li> <li>• Alemtuzumab*</li> <li>• <b>Bendamustine</b></li> <li>• Bortezomib**</li> <li>• Cyclophosphamide и/или etoposide (интравенски или орален)</li> <li>• Cyclosporine</li> <li>• Duvelisib*</li> <li>• Gemcitabine</li> <li>• Lenalidomide**</li> <li>• Pralatrexate*</li> <li>• Радиотерапија</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Клиничка студија</li> <li>• Преферирани протоколи</li> <li>• <b>Brentuximab vedotin</b> за CD30+</li> <li>• Други препорачани протоколи</li> <li>• Alectinib (само ALK + АККЛ)*</li> <li>• Belinostat*</li> <li>• <b>Bendamustine</b></li> <li>• Bortezomib**</li> <li>• Cyclophosphamide и/или etoposide (интравенски или орален)</li> <li>• Crizotinib (само ALK + АККЛ)*</li> <li>• Duvelisib*</li> <li>• Gemcitabine</li> <li>• Pralatrexate*</li> <li>• Радиотерапија</li> <li>• Romidepsin*</li> </ul> |

Табела бр. 73 – Тераписки протоколи за втора и следна линија терапија кај Т-НХЛ

| ПТКЛ, ЕАТКЛ, МЕИТКЛ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Второлиниска терапија и натамошни тераписки протоколи за пациенти кај кои се има намера да се продолжи со трансплантација                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Второлиниска терапија и натамошни тераписки протоколи за пациенти кај кои се нема намера да се продолжи со трансплантација                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Клиничка студија</li> </ul> <p><u>Препорачани протоколи</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Монотерапија</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Belinostat*</li> <li><b>Brentuximab vedotin</b> за CD30+ ПТКЛ</li> <li>Pralatrexate*</li> <li>Romidepsin*</li> </ul> </li> <li><b>Комбинирани протоколи</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>DHAP</li> <li>DHAX*</li> <li>ESHAP + platinum (cisplatin или oxaliplatin)</li> <li>GDP</li> <li>GemOx*</li> <li>ICE</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Други препорачани протоколи</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Монотерапија</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Bendamustine</b></li> <li>Duvelisib*</li> <li>Gemcitabine</li> <li>Lenalidomide**</li> </ul> </li> <li><b>Комбинирани протоколи</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>GVD*</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Клиничка студија</li> </ul> <p><u>Препорачани протоколи</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Belinostat*</li> <li><b>Brentuximab vedotin</b> for CD30+ PTCL</li> <li>Pralatrexate*</li> <li>Romidepsin*</li> </ul> <p><u>Други препорачани протоколи</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alemtuzumab*</li> <li><b>Bendamustine</b></li> <li>Bortezomib**</li> <li>Cyclophosphamide и/или etoposide (интравенски или орален)</li> <li>Duvelisib*</li> <li>Gemcitabine</li> <li>Lenalidomide**</li> <li>Радиотерапија</li> </ul> |
| АИТКЛ, нодален ПТКЛ, ФТКЛ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Клиничка студија</li> </ul> <p><u>Препорачани протоколи</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Монотерапија</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Belinostat*</li> <li><b>Brentuximab vedotin</b> за CD30+ ПТКЛ</li> <li>Romidepsin*</li> </ul> </li> <li><b>Комбинирани протоколи</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>DHAP</li> <li>DHAX*</li> <li>ESHAP + platinum*</li> <li>GDP</li> <li>GemOx*</li> <li>ICE</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Други препорачани протоколи</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Монотерапија</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Bendamustine</b></li> <li>Duvelisib*</li> <li>Gemcitabine</li> <li>Lenalidomide**</li> <li>Pralatrexate*</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Клиничка студија</li> </ul> <p><u>Препорачани протоколи</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Belinostat*</li> <li><b>Brentuximab vedotin</b> за CD30+ ПТКЛ</li> <li>Romidepsin*</li> </ul> <p><u>Други препорачани протоколи</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alemtuzumab*</li> <li><b>Bendamustine</b></li> <li>Bortezomib**</li> <li>Cyclophosphamide и/или etoposide (интравенски или орален)</li> <li>Duvelisib*</li> <li>Gemcitabine</li> <li>Lenalidomide**</li> <li>Pralatrexate*</li> <li>Радиотерапија</li> </ul>  |

| ALCL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Клиничка студија</b></li> </ul> Препорачана терапија <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Brentuximab vedotin</b></li> </ul> Други препорачани протоколи <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Монотерапија</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Alectinib ( само за АЛК+ )*</li> <li>o Belinostat*</li> <li>o <b>Bendamustine</b></li> <li>o Crizotinib (само за АЛК +)*</li> <li>o Duvelisib*</li> <li>o Gemcitabine</li> <li>o Pralatrexate*</li> <li>o Romidepsin*</li> </ul> </li> <li>• <b>Комбинирани тераписки протоколи</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o DHAP</li> <li>o DHAX*</li> <li>o ESHAP + platinum*</li> <li>o GDP</li> <li>o GemOx *</li> <li>o ICE</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Клиничка студија</b></li> </ul> Препорачана терапија <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Brentuximab vedotin</b></li> </ul> Други препорачани протоколи <ul style="list-style-type: none"> <li>o Alectinib ( само за АЛК+)*</li> <li>o Belinostat*</li> <li>o <b>Bendamustine</b></li> <li>o Bortezomib**</li> <li>o Crizotinib (само за АЛК +)</li> <li>o Cyclophosphamide и/или etoposide (интравенски или орален)</li> <li>o Duvelisib*</li> <li>o Gemcitabine</li> <li>o Pralatrexate*</li> <li>o Радиотерапија</li> <li>o Romidepsin*</li> </ul> |

**Табела бр. 74 – Прогностички индекси и ризик скорови за периферни Т-клеточни лимфоми**

| IPI за сите пациенти со ПТКЛ                                    |                                      |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Ризик фактори                                                   | Ризик групи                          |
| Возраст > 60 год                                                | <b>0-1 поени – низок ризик</b>       |
| Покачено ЛДХ                                                    | <b>2 поена – умерено низок ризик</b> |
| ECOG 2-4                                                        | <b>3 поена – умерено висок ризик</b> |
| Стадиум III или IV                                              | <b>4-5 поена – висок ризик</b>       |
| Екстранодална болест                                            |                                      |
| IPI за сите пациенти со ПТКЛ адаптиран на возраста (<60 години) |                                      |
| Покачено ЛДХ                                                    | <b>0 поена –низок ризик</b>          |
| ECOG 2-4                                                        | <b>1 поен – умерено низок ризик</b>  |
| Стадиум III или IV                                              | <b>2 поена – умерено висок ризик</b> |
| Екстранодална болест                                            | <b>3 поени – висок ризик</b>         |
| Неспецифициран IPI за ПТКЛ                                      |                                      |
| Возраст > 60 год                                                | <b>0 поени – низок ризик</b>         |
| Покачено ЛДХ                                                    | <b>1 поен – умерено низок ризик</b>  |
| ECOG 2-4                                                        | <b>2 поена – умерено висок ризик</b> |
| Инфилтрација на КС                                              | <b>3-4 поени – висок ризик</b>       |
| Екстранодална болест                                            |                                      |
| Модифициран IPI за ПТКЛ                                         |                                      |
| Покачено ЛДХ                                                    | <b>0-1 поен –низок ризик</b>         |
| ECOG 2-4                                                        | <b>2 поена – умерен ризик</b>        |
| Возраст > 60 год                                                | <b>3-4 поени – висок ризик</b>       |
| Висок ki67 индекс                                               |                                      |
| Интернационален ризик скор за Т-лимфоми                         |                                      |
| Возраст > 60 год                                                | <b>0 поени – низок ризик</b>         |
| ECOG 2-4                                                        | <b>1 поен – умерено низок ризик</b>  |
| Тромбоцити < 150 x 10 <sup>9</sup> /л                           | <b>2 поена – умерено висок ризик</b> |
|                                                                 | <b>3 поени – висок ризик</b>         |

**Табела бр. 75 – Препорачана ТНМ класификација за АЛЛК асоциран со имплант на дојка и стадиум**

| TNM                      | Опис                                                                    |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>T – туморска маса</b> |                                                                         |
| <b>T1</b>                | Претставена со ефузија или еден слој на луминалната страна на капсулата |
| <b>T2</b>                | Рана инфилтрација на капсулата                                          |
| <b>T3</b>                | Клеточни агрегати или слоеви од клетки што ја инфилтрираат капсулата    |
| <b>T4</b>                | Лимфомски инфилтрати надвор од капсулата                                |
| <b>N – лимфни јазли</b>  |                                                                         |
| <b>N0</b>                | Без зафаќање лимфни јазли                                               |
| <b>N1</b>                | Еден регионален лимфен јазол што е +                                    |
| <b>N2</b>                | Повеќе регионални лимфни јазли што се +                                 |
| <b>M – метастази</b>     |                                                                         |
| <b>M0</b>                | Без присутни метастази                                                  |
| <b>M1</b>                | Раширена болест на други органи или оддалечени регии                    |
| <b>Стадиум</b>           | <b>Опис</b>                                                             |
| <b>IA</b>                | T1 N0 M0                                                                |
| <b>IB</b>                | T2 N0 M0                                                                |
| <b>IC</b>                | T3 N0 M0                                                                |
| <b>IIA</b>               | T4 N0 M0                                                                |
| <b>IIB</b>               | T4 N1 M0                                                                |
| <b>III</b>               | T4 N1-2 M0                                                              |
| <b>IV</b>                | Било кое T, кое било N, M1                                              |

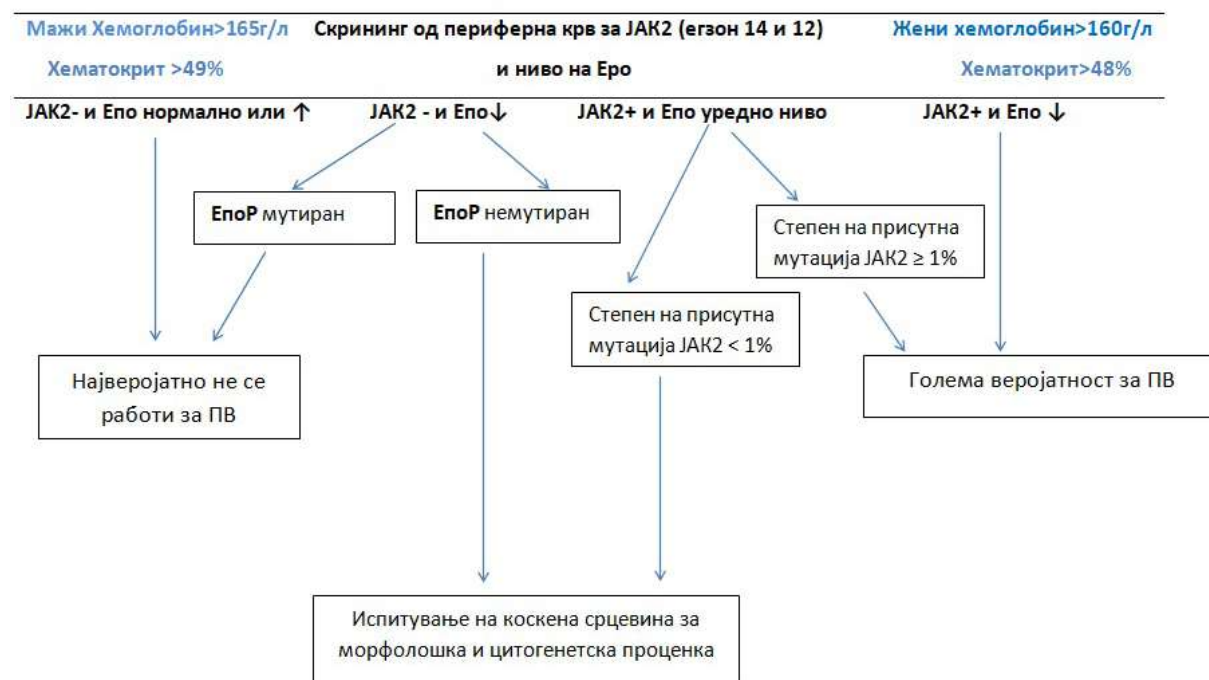
**Табела бр. 76 - Прогностички индекси за НК лимфом (PINK, PINK-E)**

| PINK                               | PINK-E                             |
|------------------------------------|------------------------------------|
| <b>РИЗИК ФАКТОРИ</b>               | <b>РИЗИК ФАКТОРИ</b>               |
| Возраст > 60 години                | Возраст > 60 години                |
| Стадиум 3 или 4                    | Стадиум 3 или 4                    |
| Екстраназална форма на болест      | Екстраназална форма на болест      |
| Зафатеност на далечни лимфни јазли | Зафатеност на далечни лимфни јазли |
|                                    | ЕБВ- ДНК                           |
| <b>БРОЈ НА РИЗИК ФАКТОРИ</b>       | <b>БРОЈ НА РИЗИК ФАКТОРИ</b>       |
| Низок 0                            | Низок 0-1                          |
| Интермедиерен 1                    | Интермедиерен 2                    |
| Висок ≥2                           | Висок ≥3                           |

**Табела бр. 77 – Критериуми за молекуларен одговор кај ХМЛ**

| BCR::ABL1 ниво | 3 месеци               | 6 месеци               | 12 месеци              |
|----------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| >10%           | Можна ТКИ резистенција | ТКИ резистентна болест |                        |
| >1%-10%        | ТКИ сензитивна болест  |                        | Можна ТКИ резистенција |
| >0,1%-1%       | ТКИ сензитивна болест  |                        | ТКИ сензитивна болест* |
| ≤ 0,1%         | ТКИ сензитивна болест  |                        |                        |

Табела бр. 78 – Алгоритам за диференцијална дијагноза на ПВ



Епо – Ериџроидеин; ЕроР – рецејџор за ериџроидеин

Табела бр. 79 – Мутационо-зависен меѓународниот прогностички систем за ПВ – Mutation-enhanced international prognostic system for PRV - MIPSS

| Прогностички варијабли                   | Поени |
|------------------------------------------|-------|
| Анамнеза за тромбоза                     | 1     |
| Леукоцити $\geq 15 \times 10^9/\text{Л}$ | 1     |
| Возраст > 67 години                      | 2     |
| Неповолни мутации (SRSF2)                | 3     |

\* Низок ризик (0-1), интермедиерен ризик (2-3), висок ризик ( $\geq 4$ )

Табела бр. 80 – Критериуми за одговор на циторедуктивна терапија кај ПВ

| КОМПЛЕТНА РЕМИСИЈА | КРИТЕРИУМИ                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| А                  | Повлекување на симптоми асоцирани со болеста (во период најмалку од 12 недели) вклучително и палпабилна спленомегалија и                                                                                      |
| Б                  | Корекција на крвна слика (во период најмалку од 2 недели), дефинирано со вредност на хематокрит < 45% без флеботомија; тромбоцити $\leq 400 \times 10^9/\text{Л}$ , леукоцити < $10 \times 10^9/\text{Л}$ , и |
| В                  | Отсуство на прогресивна болест и отсуство на тромботични или хеморагични настани, и                                                                                                                           |
| Г                  | Хистолошка ремисија во коскена срцевина дефинирана со нормоцелуларност во согласност со возраста на пациентот и отсуство на трилиниска хиперплазија, како и отсуство на > градус 1 ретикулинска фиброза.      |

|                              |                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ПАРЦИЈАЛНА РЕМИСИЈА</b>   |                                                                                                                                                                                                              |
| <b>А</b>                     | Повлекување на симптоми асоцирани со болеста (во период најмалку од 2 недели) вклучително и палпабилна спленомегалија и                                                                                      |
| <b>Б</b>                     | Корекција на крвна слика (во период најмалку од 2 недели), дефинирано со вредност на хематокрит <45% без флеботомија; тромбоцити $\leq 400 \times 10^9/\text{Л}$ , леукоцити $< 10 \times 10^9/\text{Л}$ , и |
| <b>В</b>                     | Отсуство на прогресивна болест и отсуство на тромботични или хеморагични настани и                                                                                                                           |
| <b>Г</b>                     | Без хистолошка ремисија во коскена срцевина дефинирано со присуство на трилиниска хиперплазија.                                                                                                              |
| <b>ОТСУТЕН ОДГОВОР</b>       | Кој било одговор кој не ги исполнува критериумите за парцијален одговор.                                                                                                                                     |
| <b>ПРОГРЕСИЈА НА БОЛЕСТА</b> | Трансформација на болеста во ПМФ, МДС или АЛ.                                                                                                                                                                |

**Табела бр. 81 – Дефиниција на резистенција/нетолеранција кон Hydroxycarbamide**

|                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>По 3 месеци употреба на <math>\geq 2</math> г/дневно Hydroxycarbamide кое било од следниве:</b>                                                                                                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Потреба од флеботомија со цел одржување хематокрит &lt;45%</li> <li>Неконтролирана миелопролиферација</li> <li>Отсутна редукција на големина на лиен или сè уште присутни симптоми поврзани со спленомегалија.</li> </ul> |
| <b>ИЛИ</b>                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>При најниска доза Hydroxycarbamide потребна за постигнување КР или ПР појава на кое било:</b>                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>АНБ <math>&lt; 1 \times 10^9/\text{Л}</math></li> <li>Тромбоцити <math>&lt; 100 \times 10^9/\text{Л}</math></li> <li>Хемоглобин <math>&lt; 100 \text{ г/Л}</math></li> </ul>                                              |
| <b>ИЛИ</b>                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>При употреба на која било доза Hydroxycarbamide:</b>                                                                                                                                                                                                          |
| Појава на улцери во долни екстремитети или неприфатливи нехематолошки токсични ефекти (мукокутани промени, гастроинтестинални симптоми, пневмонитис или треска).                                                                                                 |

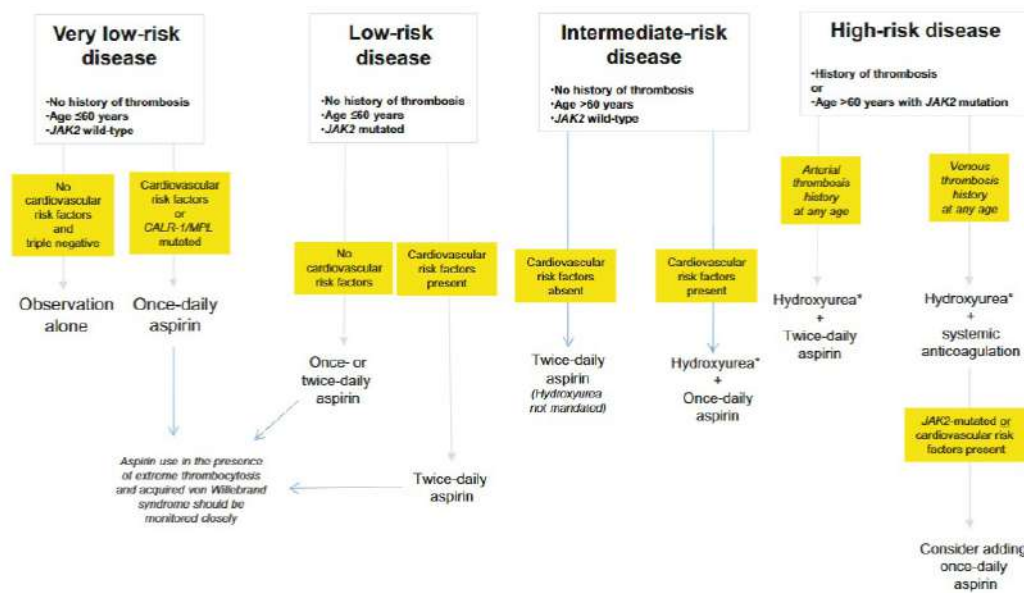
**Табела бр. 82 – Ревизиран меѓународниот ѝпрогносѝички сисѝем за ET – international prognostic system for ET - IPSET**

|                    |                                                                                                                  |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ризик група</b> | <b>Варијабли</b>                                                                                                 |
| Многу низок        | Возраст $\leq 60$ години, отсуство на JAK2 мутација, отсуство на минат тромботичен настан.                       |
| Низок              | Возраст $\leq 60$ години, присуство на JAK2V617F мутација, отсуство на минат тромботичен настан.                 |
| Интермедиерен      | Возраст $> 60$ години, отсуство на JAK2 мутација, отсуство на минат тромботичен настан.                          |
| Висок              | Возраст $> 60$ години и присуство на JAK2V617F мутација или минат тромботичен настан независно од други фактори. |

Табела бр. 83 – Мутационо-зависен меѓународниот прогностички систем за ЕТ – Mutation-enhanced international prognostic system for ET – MIPSS-ET

| Прогностички варијабли                        | Поени    |
|-----------------------------------------------|----------|
| Машки пол                                     | 1        |
| Леукоцити $> 11 \times 10^9/\text{Л}$         | 1        |
| Неповолни мутации (SRSF2, SF3B1, U2AF1, TP53) | 2        |
| Возраст $> 60$                                | 4        |
| Ризик група                                   | Поени    |
| Низок ризик                                   | 0-1      |
| Интермедиерен ризик                           | 2-5      |
| Висок ризик                                   | $\geq 6$ |

Табела бр. 84 - Алгоритам за третман на ЕТ според ризик од тромбохеморагичен настан



Табела бр. 85 – Критериуми за одговор на терапија кај ЕТ

| Комплетна ремисија    | Критериуми                                                                                                                                                                        |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| А                     | Повлекување на симптоми асоцирани со болеста (во период од најмалку 12 недели) вклучително и палпабилна спленомегалија и                                                          |
| Б                     | Корекција на крвна слика (во период најмалку од 2 недели), тромбоцити $\leq 400 \times 10^9/\text{Л}$ , леукоцити $< 10 \times 10^9/\text{Л}$ , отсуство на леукоеритробластоza и |
| В                     | Отсуство на прогресивна болест и на тромботични/хеморагични настани, и                                                                                                            |
| Г                     | Хистолошка ремисија во коскена срцевина дефинирана со отсуство на мегакариоцитна хиперплазија, како и отсуство на $>$ градус 1 ретикулинска фиброза.                              |
| Парцијална ремисија   |                                                                                                                                                                                   |
| А                     | Повлекување на симптоми асоцирани со болеста (во период најмалку од 2 недели) вклучително и палпабилна спленомегалија и                                                           |
| Б                     | Корекција на крвна слика (во период најмалку од 2 недели), тромбоцити $\leq 400 \times 10^9/\text{Л}$ , леукоцити $< 10 \times 10^9/\text{Л}$ , отсуство на леукоеритробластоza и |
| В                     | Отсуство на прогресивна болест и на тромботични/хеморагични настани, и                                                                                                            |
| Г                     | Хистолошка ремисија во коскена срцевина дефинирана со отсуство на мегакариоцитна хиперплазија, како и отсуство на $>$ градус 1 ретикулинска фиброза.                              |
| Отсутен одговор       | Кој било одговор кој не ги исполнува критериумите за парцијален одговор                                                                                                           |
| Прогресија на болеста | Трансформација на болеста во ПВ, МФ, МДС, АМЛ                                                                                                                                     |

**Табела бр. 86 – Дијагностички критериуми на Класификацијата на Меѓународниот консенсус (ICC) за ПМФ**

| <b>Примарна миелофиброза (фибройична фаза)</b><br><b>(Дијагнозата се потврдува со три мајорни и еден минорен критериум)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Примарна миелофиброза (пре-фибройична/ран сфадиум)</b><br><b>(Дијагнозата се потврдува со три мајорни и еден минорен критериум)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Мајорни критериуми</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Межакариотична пролиферација и атипичија, следена со &gt;2 жрагус ретикулин/колажен фиброза</li> <li>2. Присуство на JAK2, CALR, MPL мутации или присуство на клонален маркер или отсуство на евиденција за реактивна фиброза во коскената срцевина</li> <li>3. Без ICC критериум за друга миелоидна неоплазма</li> </ol> | <b>Мајорни критериуми</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Межакариотична пролиферација и атипичија, следена со &gt;1 жрагус ретикулин/колажен фиброза, жранулотична пролиферација/намалена еритроцитоза</li> <li>2. Присуство на JAK2, CALR, MPL мутации или присуство на клонален маркер или отсуство на евиденција за реактивна фиброза во коскената срцевина</li> <li>3. Без ICC критериум за друга миелоидна неоплазма</li> </ol> |
| <b>Минорни критериуми</b><br>Анемија<br>Леукоцитоза >11x10 <sup>9</sup> /л<br>Палтабилна спленомегалија<br>Зголемена ЛДХ<br>Леукоеритробластна периферна размаска                                                                                                                                                                                                                             | <b>Минорни критериуми</b><br>Анемија<br>Леукоцитоза >11x10 <sup>9</sup> /л<br>Палтабилна спленомегалија<br>Зголемена ЛДХ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

**Табела бр. 87 – Критериуми на Интернационалната работна група за МПН за испиражување и третман (International Working Group – Myelofibrosis Research and Treatment - IWG-MRT) за пот-ПВ ПМФ и пот-ЕТ ПМФ**

| <b>Пот висинска полицитемија миелофиброза (пот-ПВ - ПМФ)</b>                                                                                                                       | <b>Пот есенцијална тромбоза миелофиброза (пот-ЕТ ПМФ)</b>                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Задолжително:</b><br>Претходно документирана ПВ вера според ICC<br><br>Фиброза во коскена срцевина градус >2                                                                    | <b>Задолжително</b><br>Претходно документирана ЕТ според ICC<br><br>Фиброза во коскена срцевина градус >2                                                                                                                             |
| <b>Дополнителни критериуми (два потребни)</b><br><br>Анемија или губење на потребата од флеботомии<br>Леукоеритробластна периферна размаска<br>Развој на конституционални симптоми | <b>Дополнителни критериуми (два потребни)</b><br><br>Анемија и >20 г/л на нивото на хемоглобин<br>Леукоеритробластна периферна размаска<br>Зголемување на спленомегалија<br>Развој на конституционални симптоми<br>Зголемување на ЛДХ |

Табела бр. 88 - Прогностички скоринг системи кај пациентите со примарна миелофиброза

| Стратификација на ризик                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |             |                    |                      |                |                     |                     |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|----------------------|----------------|---------------------|---------------------|
| Модел                                       | Варијабли                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Многу низок | Низок              | Интермедијарен 1 и 2 |                | Висок               | Многу висок         |
| <b>IPSS<br/>Cervantes. F<br/>2009</b>       | Возраст над 65 – 1<br>Конституционални симптоми – 1<br>Хемоглобин под 100г/Л – 1<br>Леукоцитоза над 25x10 <sup>9</sup> /Л -1<br>Циркулирачки бласти над 1% - 1                                                                                                                                                      | /           | 0<br>11,3<br>žog   | 1<br>7,9 žog         | 2<br>4 žog     | Наг 3<br>2,3<br>žog | /                   |
| <b>DIPSS<br/>Passamonti F<br/>2010</b>      | Возраст над 65 – 1<br>Конституционални симптоми – 1<br>Хемоглобин под 100г/Л – 2<br>Леукоцитоза над 25x10 <sup>9</sup> /Л -1<br>Циркулирачки бласти над 1% - 1                                                                                                                                                      | /           | 0                  | 1-2<br>14,2<br>žog   | 3-4<br>4 žog   | 3-4<br>4 žog        | /                   |
| <b>DIPSS-plus<br/>Gangat N<br/>2011</b>     | Возраст над 65 – 1<br>Конституционални симптоми – 1<br>Хемоглобин под 100г/л – 1<br>Леукоцитоза над 25x10 <sup>9</sup> /Л -1<br>Циркулирачки бласти над 1% - 1<br>Неподобен кариотип - 1<br>Тромбоцити < 100x10 <sup>9</sup> /Л -1<br>Трансфузиона зависност – 1                                                    | /           | 0<br>15,4<br>žog   | 1<br>6,5 žog         | 2-3<br>2,9 žog | 2-3<br>2,9<br>žog   | /                   |
| <b>MIPSS70<br/>Guglielmelli P,<br/>2018</b> | >2 HMR мутации – 2<br>Леукоцитоза над 25x10 <sup>9</sup> /Л -2<br>Тромбоцити под 100x10 <sup>9</sup> /Л -2<br>Хемоглобин под 100г/Л – 1<br>Циркулирачки бласти над 2% - 1<br>Фиброза во коскена срцевина<br>градус >2 – 1<br>Конституционални симптоми – 1<br>Тип 1/ like CALR отсутен – 1<br>Една HMR мутација – 1 | 0           | 0-1                | 2-4<br>6,3 žog       |                |                     | /                   |
| <b>MIPSS70+v2<br/>Tefferi A,<br/>2018</b>   | Многу висок -ризик кариотип – 4<br>Неподобен кариотип – 3<br>>2 HMR мутации – 3<br>Една HMR мутација – 2<br>Тип 1/ like CALR отсутен – 2<br>Конституционални симптоми – 2<br>Изразена анемија -2<br>Средна анемија – 1<br>Циркулирачки бласти >2% -1                                                                | /           | 1-2<br>16,4<br>žog | 3-4<br>7,7 žog       |                | 5-8<br>4,1<br>žog   | Наг 9<br>1,8<br>žog |
| <b>GIPSS<br/>Tefferi A,<br/>2018</b>        | Многу висок -ризик кариотип – 2<br>Неподобен кариотип – 1<br>ASXL1 мутации -1<br>SRSF2 мутации -1<br>U2AF1Q157 мутации -1<br>Тип 1/ like CALR отсутен – 1                                                                                                                                                           |             | 0<br>26,4<br>žog   | 1<br>8 žog           | 2<br>4,2 žog   | Наг 3<br>2 žog      | /                   |

Конституционални симптоми – слабеење, темиратаура, ноќно потење, чешање

HMR – high molecular risk mutation (MIPSS70) – ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1, IDH2

HMR – high molecular risk mutation (MIPSSv2 GIPSS)- ASXL1, SRSF2 U2AF1Q157

Многу висок ризик кариотип-една/мултипли абнормалности на -7, инверзија (3)/3q21, i(17q), 12p-,/12p11.2 или 11q/11q23, сингл / мултипли аутосомални трансомии друѓи од +9 и +8.

Неподобен кариотип – GIPSS/MIPSSv2 – секоја абнормалност различна од многу висок ризик кариотип, нормален кариотип или изолирани абнормалности на 20p-, 13q-, +9, x.1 транслокации/ дупликации, -Y, или полови хромозомски абнормалности, друѓи од -Y

Неподобен кариотип – DIPSS-plus – комплексни кариотип или изолирана или две абнормалности кои вклучуваат +8, -7/7q-, i(17q), инверзија (3), -5/5q-, 12p или 11p23 реаранжман.

Изразена анемија: хемоглобин под 80 г/л кај жени, а под 90 г/л кај мажи

Средна анемија: Хемоглобин 80-99 г/л кај жени и 90-109 г/л кај мажи

Табела бр. 89 – Алгоритам за третман на ПМФ

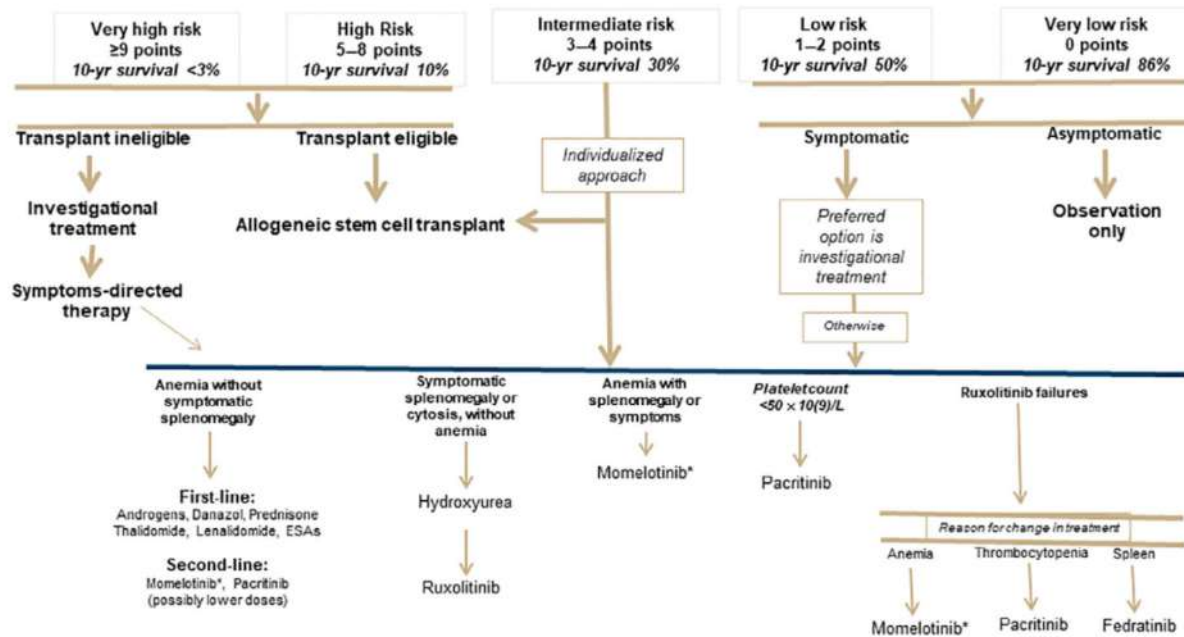
*Mutation-enhanced international prognostic scoring system, version 2.0. (MIPSSv2)*

*Karyotype: Very high risk 4 points; unfavorable 3 points;*

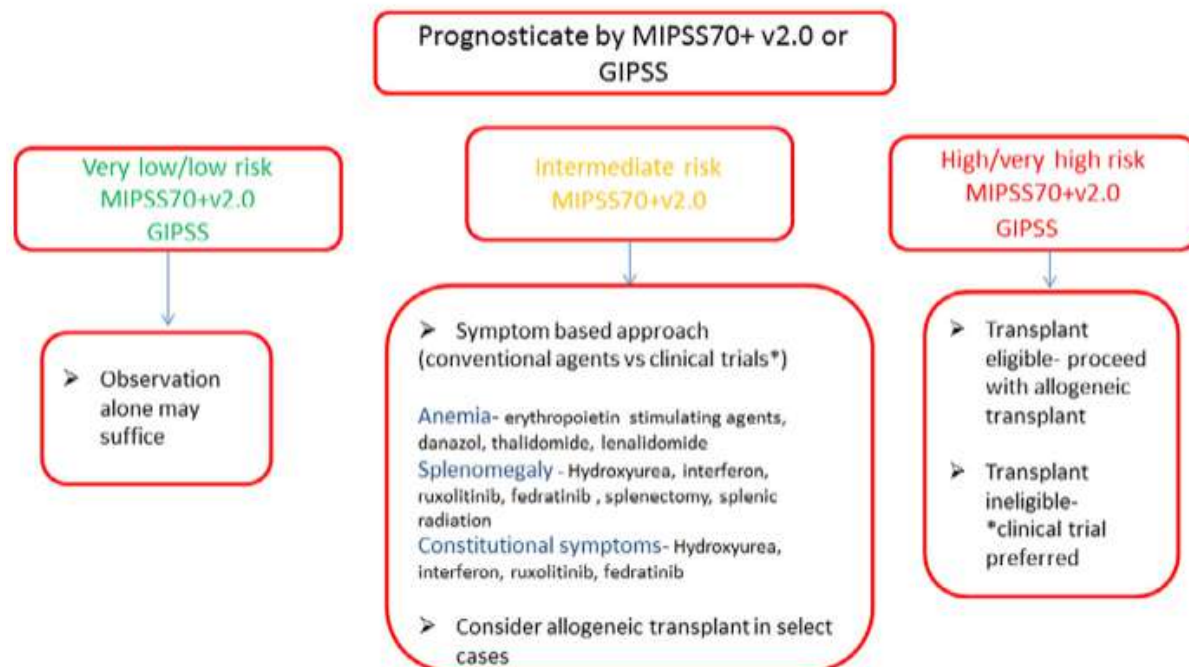
*Mutations: ≥2 high risk mutations 3 points; one high risk mutation 2 points;*

*Type 1 CALR mutation: absent 2 points;*

*Clinical risk factors: constitutional symptoms 2 points; severe anemia 2 points; moderate anemia 1 point; ≥2% circulating blasts 1 point*



## Primary myelofibrosis- Treatment Approach



**Табела бр. 90 - Интeрнaционалнa рaбoтнa зрyпa зa иcпpажyвaњe и шpеймaн кaј ПМФ-Еврoјcкa мpeжa зa лeукемии (European LeukemiaNet) кpиtиpиуми зa oдгoвop кoн шepaјицja**

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Одговор од терапија</b>  | Потребни критериуми (за сите критериуми за одговор, бенефитот мора да трае најмалку >12 недели за да се класифицира како одговор)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Комплетна ремисија          | <i>Коскена срцевина:</i> возрастa-зависна нормoцелуларност, < 5% бласти, < градус 1 миелофиброза и<br><i>Периферна крв:</i> Хемоглобин >100г/Л или <горна нормална граница; АНБ >1x10 <sup>9</sup> /Л/ <горна нормална граница; тромбоцити >100x10 <sup>9</sup> /Л и <горна нормална граница; 2% незрели миелоидни клетки и<br><i>Клинички:</i> Повлекување на симптомите, непалпабилни лиен и хепар, отсуство на екстрамедуларна хематопоеза.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Парцијална ремисија         | <i>Периферна крв:</i> Хемоглобин >100г/Л или <горна нормална граница; АНБ >1x10 <sup>9</sup> /Л/ <горна нормална граница; тромбоцити >100x10 <sup>9</sup> /Л и <горна нормална граница; 2% незрели миелоидни клетки.<br><i>Клинички:</i> Повлекување на симптомите, непалпабилни лиен и хепар, отсуство на екстрамедуларна хематопоеза.<br><i>Коскена срцевина:</i> возрастa-зависна нормoцелуларност, < 5% бласти, < градус 1 миелофиброза и <i>Периферна крв:</i> хемоглобин >85 г/Л но < 100г/Л или <горна нормална граница; АНБ >1x10 <sup>9</sup> /Л/ <горна нормална граница; тромбоцити >50, но <100x10 <sup>9</sup> /Л и <горна нормална граница; 2% незрели миелоидни клетки.<br><i>Клинички:</i> Повлекување на симптомите, непалпабилни лиен и хепар, отсуство на екстрамедуларна хематопоеза. |
| <b>Клиничко подобрување</b> | Повлекување на анемијата, лиенот или симптомите без прогресија на болеста или зголемување на анемијата, траомбоцитопенијата или неутропенијата.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Одговор на анемија          | Трансфузионо независни пациенти со >20г/Л зголемување во ниво на хемоглобин.<br>Трансфузионо зависни пациенти стануваат трансфузионо независни.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Одговор на слезенката       | Базична спленомегалија која е палпабилна 5-10цм под лев ребрен лак станува непалапбилна или<br>Базична спленомегалија која е палпабилна >10цм лев ребрен лак се редуцира за >50%.<br>Базична спленомегалија која е палпабилна <5цм под лев ребрен лак не е можна процена за одговор на слезенката.<br>Одговорот на слезенката бара МРИ или КТ кое би покажало >35% редукција во волуменот на слезенката.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Симптоматски одговор        | >50% редукција во MPN-SAF TSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Прогресивна болест          | Појава на нова спленомегалија која е палпабилна најмалку 5 цм под лев ребрен лак или<br>>100% зголемување во палпабилната дистанца под лев ребрен лак за базична спленомегалија од 10цм или<br>Леукемична трансформација потврдена со број на бласти > 20% во коскената срцевина или во периферната крв бласти > 20% асоцирани со апсолутен број на бласти од >1x10 <sup>9</sup> /Л кои траат најмалку 2 недели.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Стабилна болест             | На ниедна од претходните наведените категории на одговор.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Релапс</b>               | Не ги исполнува критериумите за најмалку клиничко подобрување по постигната КР, ПР или клиничко подобрување или<br>Губење на одговорот на анемијата која перзистира најмалку 1 месец или<br>Губење на одговорот на слезенката кој перзистира најмалку 1 месец.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Табела бр. 91 – АМЛ-дефинирачки абнормалности

| Абнормалност                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Метод на детекција                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>≥10% миелобласти +</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1/RUNX1T1</li> <li>• инверзија(16)(p13.1;q22) или t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB/MYH11</li> <li>• t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3/KMT2A</li> <li>• t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK/NUP214</li> <li>• инверзија(3)(q21.3;q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1)</li> <li>• АМЛ со други ретки транслокации</li> <li>• NPM1 мутација</li> <li>• in-frame Basic Leucine Zipper Domain (bZIP) CEBPA мутација</li> </ul>                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Молекуларни методи: ПВР, НГС</li> <li>• ФИСХ за транслокации</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>≥20% миелобласти +</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR/ABL1</li> <li>• TP53 мутација</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ФИСХ, ПВР</li> <li>• ПВР</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>≥20% миелобласти за АМЛ или 10-19% миелобласти за МДС/АМЛ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• МДС-дефинирачка мутација во гените: ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2</li> <li>• МДС-асоцирана цитогенетска абнормалност:</li> <li>• Комплексен кариотип: ≥3 хромозомски абнормалности, во отсуство на клонална абнормалност. Не влегуваат нумерични абнормалности</li> <li>• Небалансиран клонални абнормалности: 5q делеција/t(5q)/ 5q амплификација; 7q делеција; амплификација на x8, 12p делеција/t(12p), инверзија (17q), 17p делеција, 20q делеција; и/или изодицентричен хромозом (X)(q13)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Молекуларни методи: ПВР, НГС</li> <li>• Кариотип и ФИСХ</li> <li>• Алтернативно, молекуларни методи за макроделеции и амплификации - мултиплекс лиганд-зависна проба со амплификации - <i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)</i> и капиларна анализа на фрагменти</li> </ul> |

Табела бр. 92 – Основни дијагностички критериуми за АМЛ со имунофенотипизација

| Основни миелоидни маркери според Европска група за имунолошка класификација на АЛ |                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| • 2 поена: цМРО                                                                   | Потребни се 2 поена за потврда на АМЛ           |
| • 1 поен: CD13, CD33, CD117 и CD65                                                |                                                 |
| • 0,5 поен: CD14, CD15, CD64                                                      |                                                 |
| Селектирани мембрански и цитоплазматски маркери за дијагноза на АМЛ и значење     |                                                 |
| Маркери                                                                           | Значење                                         |
| CD34, HLA-DR, CD117, CD38, CD133                                                  | Прекурзорни маркери                             |
| CD13, CD33, CD15, CD65, CD16, цМРО                                                | Гранулоцитни маркери                            |
| CD14, CD64, CD4, CD11b, CD11c, CD36                                               | Моноцитни маркери                               |
| CD41 (гликопротеин IIb/IIIa), CD42 (гликопротеин Ib), CD61 (гликопротеин IIIa),   | Мегакариоцитни маркери                          |
| CD235 (гликофорин А)                                                              | Еритробластен маркер                            |
| Дијагноза на акутна леукемија од мешан имунофенотип – 2 линиски диференцијации    |                                                 |
| Линиска припадност                                                                | Маркери за дијагноза                            |
| Миелоидна линија                                                                  | цМРО + ≥1 миелоиден/моноцитен маркер            |
| В-лимфоидна линија                                                                | CD19+ ≥1 В-лимфоиден маркер: CD10, CD79a, цCD22 |
| Т-лимфоидна линија                                                                | цCD3 или мCD3                                   |

**Табела бр. 93 - Класификација на С30 на АМЛ и ризик стратификација според Европската мрежа за леукемија - European Leukemia Network**

| Поттип – абнормалност                                                                                                          | Тип на абнормалност                        | Ризик група   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------|
| t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1/RUNX1T1                                                                                               | Транслокација - фузија                     | Поволен ризик |
| Инверзија (16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB/MYH11                                                                    | Транслокација - фузија                     | Поволен ризик |
| NPM1 мутација без FLT-ITD                                                                                                      | Точкеста мутација                          | Поволен ризик |
| in-frame Basic Leucine Zipper Domain (bZIP) CEBPA мутација                                                                     | Инсерција, делеција, точкеста мутација     | Поволен ризик |
| NPM1 мутација без FLT-ITD                                                                                                      | Точкеста мутација, интертандем дупликација | Среден ризик  |
| FLT-ITD без NPM1 мутација                                                                                                      | Интертандем дупликација                    | Среден ризик  |
| t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3/KMT2A                                                                                               | Транслокација - фузија                     | Среден ризик  |
| t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK/NUP214                                                                                                 | Транслокација - фузија                     | Висок ризик   |
| KMT2A-преуредувања                                                                                                             | Точкести мутации                           | Висок ризик   |
| t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR/ABL1                                                                                                  | Транслокација - фузија                     | Висок ризик   |
| t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A/CREBBP                                                                                              | Транслокација - фузија                     | Висок ризик   |
| инверзија(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1)                                                            | Транслокации, инверзии                     | Висок ризик   |
| -Моносомија (5) или 5q делеција                                                                                                | Моносомија, делеција                       | Висок ризик   |
| -моносомија (7)                                                                                                                | Моносомија                                 | Висок ризик   |
| -Моносомија (17) или 17p делеција                                                                                              | Моносомија, делеција                       | Висок ризик   |
| Комплексен кариотип (дефинирано погоре)                                                                                        |                                            | Висок ризик   |
| Монозомален кариотип (2 различни монозоми, кои не ги вклучуваат хромозомите X и Y, или 1 монозомија + структурна абнормалност) |                                            | Висок ризик   |
| МДС-дефинирачка мутација во гените: ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2                                |                                            | Висок ризик   |
| TP53 мутација                                                                                                                  | Точкеста мутација                          | Висок ризик   |
| NUP98 мутација                                                                                                                 | Точкеста мутација                          | Среден ризик  |
| t(1;22)(p13.2;q13)/RBM15/MRTFA                                                                                                 | Транслокација - фузија                     | Среден ризик  |
| Други генетски абнормалности                                                                                                   | Мутации, транслокации                      | Среден ризик  |

**Табела бр. 94 - Критериуми за одговор на терапија кај АМЛ според Европската мрежа за леукемија - European Leukemia Network**

|                  |                                                                                                                                                             |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>КР</b>        | Уреден хемограм, отсуство на бласти во периферна размазка и <5% бласти во коскена срцевина.                                                                 |
| <b>КРх</b>       | Како комплетна ремисија, но има цитопенија во хемограм, сепак со АНБ > 1 x 10 <sup>9</sup> /Л и тромбоцити > 50 x 10 <sup>9</sup> /Л.                       |
| <b>КРи</b>       | Како комплетна ремисија, но има резидуална неутропенија со АНБ <1 x 10 <sup>9</sup> /Л, но со нормални тромбоцити > 100 x 10 <sup>9</sup> /Л.               |
| <b>ПР</b>        | Уреден хемограм, намалување на бројот на бласти во коскена срцевина на 5-25% и намалување на бројот на бласти во однос на пред започнување терапија за 50%. |
| <b>КР + МРБ+</b> | Комплетна ремисија, но МРБ позитивен статус (>0,5% леукемични клетки со проточна цитометрија или детектибилно ниво на генетска абнормалност).               |
| <b>КР + МРБ-</b> | Комплетна ремисија со недектибилни резидуални леукемични клетки на пртоочна цитометрија или на молекуларн ниво.                                             |

**Табела бр. 95 – Модификација на дозата на Venetoclax кај АМЛ според индикација**

| Индикација                                                                                           | Протокол и адаптирана доза                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Хематолошка токсичност - превенција</b><br><br><b>Неутропенија</b><br><br><b>Тромбоцитопенија</b> | <p>Рана евалуација на коскена срцевина, на ден 14 од циклус 1. Ако е постигната морфолошка ремисија, прекин на venetoclax до почетокот на вториот циклус или хематолошко закрепнување.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Неутропенијата се очекува да се повлече по 7 дена од прекилот на терапијата со Venetoclax, доколку перзистира, може да се аплицира Г-КСФ.</li> <li>Појава на градус 4 тромбоцитопенија, која трае &gt; 7 дена, бара пократко траење на терапијата со Venetoclax и во тек на следните циклуси.</li> </ul> |
| <b>Интеракција со СYP3A инхибитори</b>                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Умерен СYP3A инхибитор: треба да се намали дозата на venetoclax за најмалку 50%; 50мг/ден 1, 100мг/ ден 2 и 200 мг од ден 3 натаму.</li> <li>Јак СYP3A Инхибитор: 10мг/ ден 1, 20 мг/ ден 2, 50мг/ ден 3, 100 мг/ од ден 4, па натаму.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Возрасни пациенти и изобилно третиран</b>                                                         | Намалување на дозата за 50-75%.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

**Табела бр. 96 – Ризик скор според Sanz кај АПМЛ**

| Ризик група       | низок                          | среден                         | висок                       |
|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| <b>Леукоцити</b>  | $\leq 10 \times 10^9/\text{Л}$ | $\leq 10 \times 10^9/\text{Л}$ | $> 10 \times 10^9/\text{Л}$ |
| <b>Тромбоцити</b> | $> 40 \times 10^9/\text{Л}$    | $\leq 40 \times 10^9/\text{Л}$ | /                           |

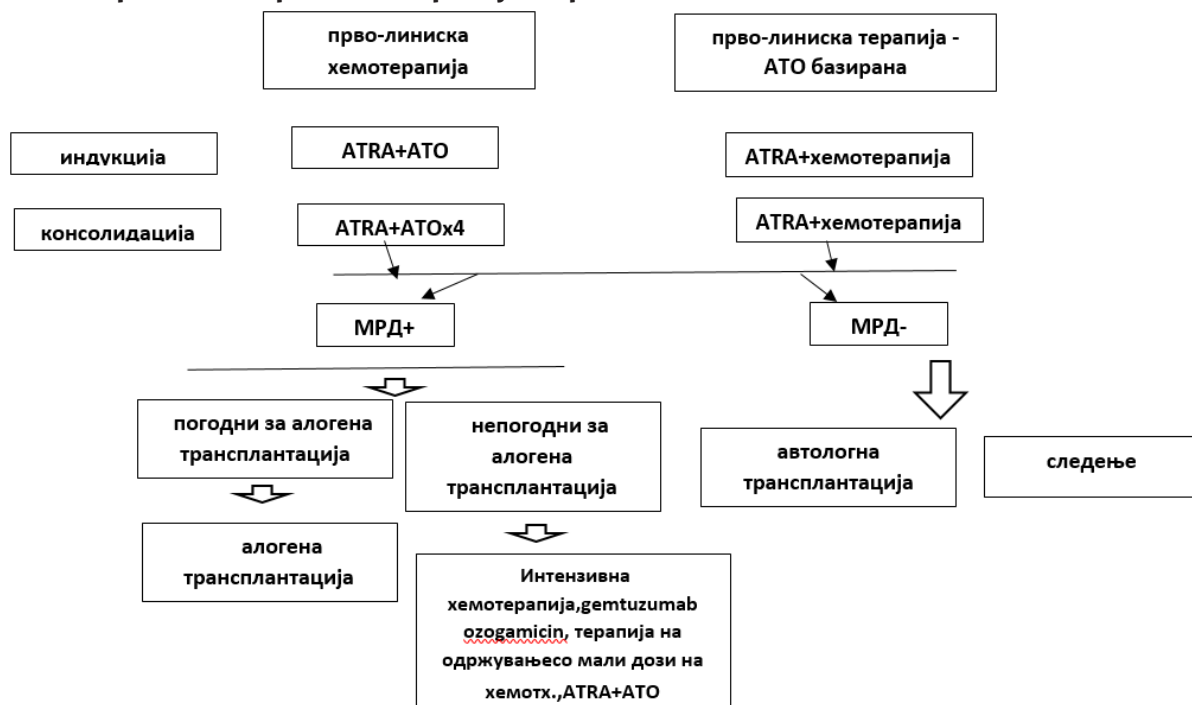
**Табела бр. 97 – Карактеристики на поттиповите на АПМЛ**

|                    | АПМЛ (хипергранулирана форма - ФАБ М3)                                                                               | АПМЛ (микрогранулирана форма - ФАБ М3в)                                 |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Фреквенција (%)    | 90-95%                                                                                                               | 5-10%                                                                   |
| Периферна размаска | Леукопенија                                                                                                          | леукоцитоза                                                             |
| Морфологија        | <p>Големи бласни клетки</p> <p>Големи гранули густо распоредени во цитоплазма</p> <p>Ауерови стапчиња во снопиња</p> | <p>Моноцитоидни бласти</p> <p>Микрогранулирани без Ауерови стапчиња</p> |
| Имунофенотип       | CD2-, CD13+, CD33+, CD34-, CD117+, HLA-DR-                                                                           | CD2+, CD13+, CD33+, CD34+, CD117+, HLA-DR-                              |
| Цитохемија         | POX+                                                                                                                 | POX-                                                                    |

Табела бр. 98 – Алгоритам за прволиниска терапија на АПМЛ



Табела бр. 99 – Алгоритам за терапија на релапс на АПМЛ



**Табела бр. 100 – Фактори кои влијаат врз исходот на трансплантација – *Disease related index***

| Варијабли                                | Висок ризик                                                                                                  |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Возраст                                  | Постари пациенти, особено > 60 години. Но, оваа варијабла не треба да се интерпретира како самостоен фактор. |
| Здравствена состојба                     | Karnofsky скор <80%                                                                                          |
| Основна болест                           | Без постигната ремисија на болеста.                                                                          |
| Тип на дарител                           | Други дарители освен сродни ХЛА- компатибилни дарители.                                                      |
| ХЛА типизација                           | Присутни разлики во гените ХЛА-А, ХЛА-Б, ХЛА-Ц, ХЛА-ДРБ1.                                                    |
| Серологија за ЦМВ                        | Различна серологија од дарителот.                                                                            |
| Дарител                                  | Возраст >35-40 години. Женски дарител за машки пациент (особено дарителки мултипари).                        |
| Интервал од дијагноза до трансплантација | Пролонгиран интервал до ТХМК (особено кај АА и ХМЛ).                                                         |
| Коморбидитети                            | Процена на коморбидитети со примена на <i>HCT-CI</i> индекс (табела 104).                                    |
| Прекумерно исталожено железо             | Потврдено кај пациентот.                                                                                     |
| Искуство на центарот                     | Центри кои немаат акредитација според <i>JACIE/FACT</i> меѓународни стандарди.                               |

**Табела бр. 101 – *European Bone Marrow Transplant (EBMT)* индекс за одредување преттрансплантациски ризик**

| Варијабли                                               | Вредност           | Бодови |
|---------------------------------------------------------|--------------------|--------|
| Возраст                                                 | < 20 години        | 0      |
|                                                         | 20-40 години       | 1      |
|                                                         | > 40 години        | 2      |
| Статус на болеста                                       | Низок ризик        | 0      |
|                                                         | Интермедиерен      | 1      |
|                                                         | Висок ризик        | 2      |
| Интервал до ТХМК<br>(не се однесува за пациенти во КР1) | < 12 месеци        | 0      |
|                                                         | ≥ 12 месеци        | 1      |
| Дарител                                                 | Сроден дарител     | 0      |
|                                                         | Несроден дарител   | 1      |
| Сооднос дарител – пациент                               | Жена дарува за маж | 1      |
|                                                         | Други комбинации   | 0      |

**Табела бр. 102- Стапка на посттрансплантациски морталитет асоциран со третман (ТРМ), изразена во % кај пациенти со АМЛ и АПЛ според *EBMT* скор**

| Бодови | 0  | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6-7 |
|--------|----|----|----|----|----|----|-----|
| АМЛ    | 14 | 20 | 25 | 30 | 36 | 40 | 41  |
| АПЛ    | 15 | 23 | 24 | 30 | 40 | 47 | 53  |

**Табела бр. 103 - Стапка на вкупно преживување, изразена во % кај пациенти со АМЛ и АПЛ според *EBMT* скор**

| Бодови | 0  | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6-7 |
|--------|----|----|----|----|----|----|-----|
| АМЛ    | 68 | 59 | 52 | 38 | 30 | 23 | 18  |
| АПЛ    | 66 | 52 | 43 | 38 | 22 | 16 | 14  |

Табела бр. 104- Хематопетски матични клетки трансплантација – специфичен индекс за коморбидитети (*Hematopoietic Cell Transplantation – specific Comorbidity Index - HCT-CI*)

| Коморбидитети                          | Дефинирање на коморбидитети                                                                               | HCT-CI индекс (бодови) |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Аритмија                               | АФФ и вентрикуларна аритмија                                                                              | 1                      |
| Кардијални коморбидитети               | Коронарна артериска болест или конгестивна срцева слабост и ЕФ <55%                                       | 1                      |
| Инфламаторна болест на црева           | Кронова болест или улцерозен колит                                                                        | 1                      |
| Дијабетес мелитус                      | Терапија со инсулин и хипогликемици                                                                       | 1                      |
| Цереброваскуларна болест               | ТИА или васкуларни болести                                                                                | 1                      |
| Психијатриски заболувања               | Депресивно анксиозна состојба на третман                                                                  | 1                      |
| Црнодробни заболувања                  | Хроничен хепатитис со лесно елевирани црнодробни ензими                                                   | 1                      |
| Обезитас                               | БМИ >35                                                                                                   | 1                      |
| Инфекции                               | Со микробиолошка потврда на култури                                                                       | 1                      |
| Ревматолошки заболувања                | Системски лупус еритематодес, ревматоиден артрит и други ревматолошки автоимуни заболувања.               | 2                      |
| Гастричен улкус                        | Со третман                                                                                                | 2                      |
| Ренално оштетување (средно тешко)      | Креатинин во серум >2мг/дл, потреба за третман со хемодијализа или трансплантиран бубрег.                 | 2                      |
| Респираторно заболување (средно-тешко) | Диспнеја при мал физички напор – (форсиран волумен на експирација = ФЕВ= 66-80%)                          | 2                      |
| Претходен малигнитет                   | Лекување во период пред трансплантација.                                                                  | 3                      |
| Валвуларна срцева болест               | Сите видови на пролапс на митрална валвула.                                                               | 3                      |
| Респираторно заболување (тешко)        | ФЕВ≤65% диспнеја без напор, потреба за оксигенотерапија.                                                  | 3                      |
| Црнодробно оштетување                  | Црнодробна цироза и билирубин >1,5 горна референтна граница, АСТ/АЛТ однос >2,5 горна референтна граница. | 3                      |

- **HCT-CI =0** претставува нисок ризик пред трансплантациони процедури.
- **HCT-CI =1 до 3** претставува среден ризик пред трансплантациони процедури.
- **HCT CI ≥3** претставува висок ризик пред трансплантациони процедури.

**Табела бр. 105 – Индикации за алогена и автологна ТХМК**

| Индикација и статус на болест                     | Алогена ТХМК | АвтологнаТХМК |
|---------------------------------------------------|--------------|---------------|
| <b>АМЛ</b>                                        |              |               |
| КР1, низок ризик                                  | Н            | К             |
| КР 1, интермедиерен ризик                         | С            | К             |
| КР 1, висок ризик                                 | С            | Н             |
| КР 2                                              | С            | К             |
| КР 3+                                             | С            | Н             |
| Не е во ремисија                                  | С            | Н             |
| <b>АПМЛ</b>                                       |              |               |
| КР 1                                              | Н            | Н             |
| КР 2, молекуларна ремисија                        | К            | С             |
| КР 2, не е во молекуларна ремисија                | С            | Н             |
| КР3+                                              | К            | Н             |
| Не е во ремисија                                  | К            | Н             |
| Релапс по автологна ТХМК                          | К            | Н             |
| <b>АЛЛ</b>                                        |              |               |
| КР1, стандарден ризик                             | С            | Н             |
| КР 2, висок ризик                                 | С            | Н             |
| КР2                                               | С            | Н             |
| КР3+                                              | С            | Н             |
| Не е во ремисија                                  | С            | Н             |
| <b>МДС</b>                                        |              |               |
| низок ризик/интермедиерен -1                      | К            | Н             |
| интермедиерен -2/висок ризик                      | С            | Н             |
| <b>АМЛ/МДС асоциран со терапија</b>               |              |               |
| КР 1                                              | С            | Н             |
| <b>Миелофиброза и миелопролиферативни болести</b> |              |               |
| ПМФ, низок ризик                                  | К            | Н             |
| ПМФ, интермедиерен/висок ризик                    | К            | Н             |
| Секундарна                                        | К            | Н             |
| Хипереозинофилен синдром, Р/Р                     | Р            | Н             |
| <b>ХМЛ</b>                                        |              |               |
| Хронична фаза 1, ТКИ интолерантна                 | К            | Н             |
| Хронична фаза 1, ТКИ рефрактерна                  | К            | Н             |
| Хронична фаза 2+                                  | С            | Н             |
| Фаза на акцелерација                              | С            | Н             |
| Фаза на бластна трансформација                    | С            | Н             |
| <b>Плазма-клеточни дискразии</b>                  |              |               |
| ММ, КР1                                           | Д            | С             |
| ММ, сензитивен релапс                             | С            | С             |
| ММ, Р/Р болест                                    | К            | К             |
| Плазмоцитна леукемија                             | С            | К             |
| Амилоидоза на лесни ланци                         | Н            | С             |
| РОЕМС                                             | Н            | К             |
| Релапс по автологна ТХМК                          | К            | К             |

| Буркитов лимфом                                                      |   |   |
|----------------------------------------------------------------------|---|---|
| КР1, стандарден ризик                                                | С | Н |
| КР 2, висок ризик                                                    | С | Н |
| КР2                                                                  | С | Н |
| КР3+                                                                 | С | Н |
| Не е во ремисија                                                     | С | Н |
| ДКБЛ                                                                 |   |   |
| КР 1                                                                 | Н | Н |
| Примарно рефрактерен, сензитивен                                     | С | С |
| Примарно рефрактерен резистентен                                     | С | Н |
| Прв релапс, сензитивен                                               | С | С |
| Прв релапс, резистентен                                              | С | Н |
| Втор релапс и следен релапс                                          | С | С |
| Релапс по автологна ТХМК                                             | С | Н |
| Агресивен Б- клеточен лимфом со преуредување во MYC, BCL2 и/или BCL6 |   |   |
| КР 1                                                                 | Н | К |
| Примарно рефрактерен, сензитивен                                     | Р | К |
| Примарно рефрактерен резистентен                                     | Р | Н |
| Прв релапс, сензитивен                                               | Р | К |
| Прв релапс, резистентен                                              | Р | Н |
| Втор релапс и следен релапс                                          | Р | К |
| Релапс по автологна ТХМК                                             | Р | Н |
| Примарен ЦНС лимфом                                                  |   |   |
| КР1,/ прва парцијална ремисија (консолидација)                       | Н | К |
| Релапс, сензитивен                                                   | Н | К |
| Фоликуларен лимфом                                                   |   |   |
| КР 1                                                                 | Н | Н |
| Примарно рефрактерен, сензитивен                                     | Н | С |
| Примарно рефрактерен, резистентен                                    | С | Н |
| Прв релапс, сензитивен (прогресија на болест во тек на 2 години)     | Н | С |
| Прв релапс, резистентен                                              | С | Н |
| Втор или следен релапс                                               | С | С |
| Трансформација во агресивен лимфом                                   | К | С |
| Релапс по автологна ТХМК                                             | К | Н |
| Mantle клеточен лимфом                                               |   |   |
| КР1, прва парцијална ремисија                                        | К | С |
| Примарно рефрактерен,сензитивен                                      | С | С |
| Примарно рефрактерен резистентен                                     | К | Н |
| Прв релапс, сензитивен                                               | С | С |
| Прв релапс, резистентен                                              | К | Н |
| Втор или следен релапс                                               | С | С |
| Релапс по автологна ТХМК                                             | С | Н |

| Т клеточен лимфом                                      |   |   |
|--------------------------------------------------------|---|---|
| КР1, прва парцијална ремисија                          | С | С |
| Примарно рефрактерен, сензитивен                       | С | С |
| Примарно рефрактерен резистентен                       | К | Н |
| Прв релапс, сензитивен                                 | С | С |
| Прв релапс, резистентен                                | К | Н |
| Втор или следен релапс                                 | С | К |
| Релапс по автологна ТХМК                               | С | Н |
| Кожен Т клеточен лимфом                                |   |   |
| Релапс                                                 | С | К |
| Плазмабластен лимфом                                   |   |   |
| КР 1                                                   | Р | Р |
| Релапс                                                 | Р | К |
| Лимфоплазмоцитен лимфом                                |   |   |
| КР 1                                                   | Н | Н |
| Примарно рефрактерен, сензитивен                       | Н | К |
| Примарно рефрактерен, резистентен                      | Р | Н |
| Прв или следен релапс сензитивен                       | К | С |
| Прв или следен релапс резистентен                      | Р | Н |
| Релапс по автологна ТХМК                               | К | Н |
| Хронична лимфоцитна леукемија                          |   |   |
| Висок ризик или наредна ремисија                       | С | Н |
| Т клеточна пролимфоцитна леукемија                     | С | Р |
| Б клеточна пролимфоцитна леукемија                     | Р | Р |
| Трансформација во агресивен лимфом                     | К | С |
| Леукемија на влакнести клетки                          |   |   |
| Прва ремисија                                          | Н | Н |
| Втора ремисија                                         | Н | Н |
| ≥Трета ремисија или Р/Р болест                         | Р | Н |
| Разно                                                  |   |   |
| Системска мастоцитоза                                  | Р | Н |
| Неоплазма на бластни плазмоцитоидно-дентритични клетки | Р | Р |
| Немалигни заболувања                                   |   |   |
| Тешка апластична анемија                               | С | Н |
| Тешка апластична анемија, Р/Р болест                   | С | Н |
| Фанконијева анемија                                    | Р | Н |
| Хемофагоцитен синдром, рефрактерен                     | С | Н |
| Вроден синдром на варијабилан имунодефицит             | Р | Н |

**Легенда:** С- стандардна индикација, К – стандардна индикација, достапни клинички докази, Р- ретка стандардна индикација, Д– развојна индикација, Н - генерално не се препорачува.

**Табела бр. 106 – Рутински иследувања кај пациенти кои се лекуваат со ТХМК и дарители на ХМК**

| Рутински иследувања                    | Дарител | Реципиент |
|----------------------------------------|---------|-----------|
| <b><u>Микробиолошки иследувања</u></b> | -       | +         |
| Респираторни вируси                    | -       | +         |
| Staphylococcus aureus (брис од нос)    | -       | +         |
| Цревна колонизација со Candida         | -       | +         |
| Серолошки иследувања                   |         | +         |
| ЦМВ ИгМ, ИгГ                           | -       | +         |
| Хепатитис Б (HBsAg, anti HBc)          | +       | +         |
| Хепатитис Ц (ИгМ, ИгГ)                 | +       | +         |
| ВЗВ (ИгМ, ИгГ)                         | +       | +         |
| ЕБВ (ИгГ)                              | +       | +         |
| ХСВ 1; 2 (ИгГ, ИгМ)                    | +       | +         |
| ХИВ 1; 2, ХТЛВ 1 antibodies            | +       | +         |
| Венерични заболувања                   | +       | +         |
| Аспергилоза - антиген со ПБР           | -       | +         |
| Токсомплазма - ИгМ, ИгГ                | +       | +         |
| L.donovani, Coccidioides immitis       | +       | +         |
| Имунолошки статус                      | +       | +         |
| Имуноглобулини                         | +       | +         |
| Вкупен број на лимфоцити               | +       | +         |
| Број на CD4 Т- лимфоцити               | +       | +         |
| Број на CD8 Т-лимфоцити                | +       | +         |
| Број на Б лимфоцити                    | +       | +         |
| <b><u>Други иследувања</u></b>         | +       | +         |
| Крна слика                             | +       | +         |
| Ретикулоцити                           | +       | +         |
| Хемостаза                              | +       | +         |
| Биохемиски анализи                     | +       | +         |
| Уринарен статус                        | +       | +         |
| Уринокултура                           | +       | +         |
| Анамнеза и психо-социјален преглед     | +       | +         |
| Дентален преглед                       | +       | +         |
| Крвна група, Rh фактор, Кумбсов тест   |         |           |
| Радиолошки иследувања                  | +       | +         |
| РТГ на бели дробови и срце             | +       | +         |
| КТ на синуси                           | +       | +         |

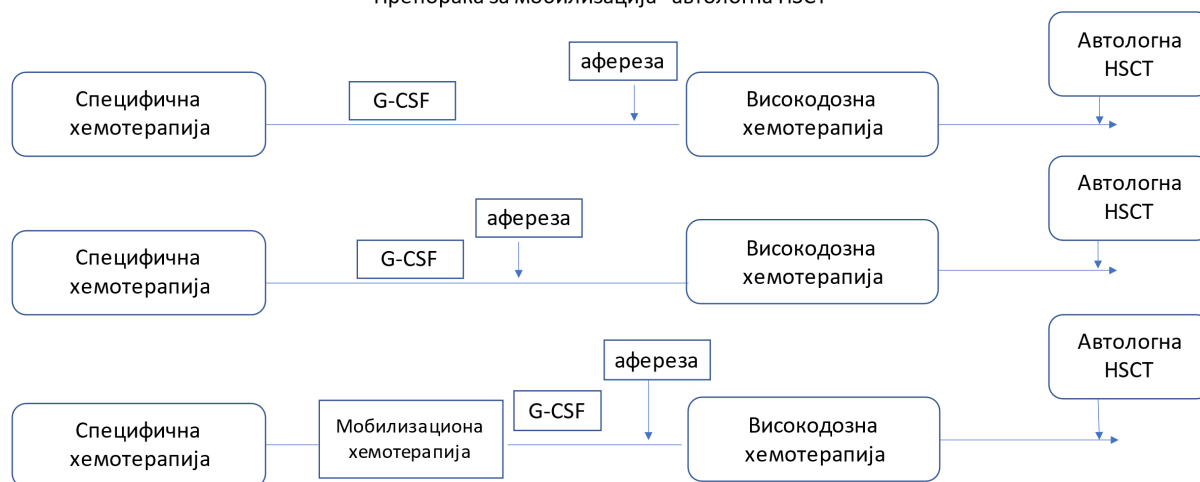
**Табела бр. 107 – Препораки за слаб мобилизационен потенцијал на ХМК**

| Предиктивно лоши мобилизери                      | Докажани лоши мобилизери                                       |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Возраст >60 години                               | ден 4 на мобилизација CD34+ < <10/мл                           |
| Масивна инфилтрација во коскена срцевина         | ден 5 до 12 на мобилизација CD34+ < <20/мл                     |
| Радиотерапија                                    |                                                                |
| Хипоцелуларна коскена срцевина (<30%)            | <2.0 x 10 <sup>6</sup> /кг CD34 во тек на 1 аферезна процедура |
| Повеќекратни линии на претходна хемотерапија     |                                                                |
| Примена на алкилирачки агенси и пурински аналози | <2.0 x 10 <sup>6</sup> /кг CD34 во тек на 2 аферезни процедури |

Кај пациентите кои се лоши мобилизери, по примена на Г-КСФ (10 -16 мг/кг/ден) се додава Plerixafor\* 6-11 часа пред планираната процедура на афереза, со можност за сукцесивно повторување на дозата (до три ампули) по пациент.

**Табела бр. 108 - Препораки за мобилизација на автологна ХМК**

Препорака за мобилизација - автологна HSCT



**Табела бр. 109 – Кондиционирачки протоколи за автологна ТХМК кај пациентит со лимфоми**

| Кондиционирачки протокол BEAM |                       |                 |                    |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------|
| Терапија                      | Доза                  | Ден на терапија | Администрација     |
| BCNU                          | 300мг/м <sup>2</sup>  | Д-7             | И.в: 1ч инфузија   |
| Etoposide                     | 200мг/м <sup>2</sup>  | Д-6 до Д-3      | И.в: 1ч инфузија   |
| Cytosar                       | 400мг/м <sup>2</sup>  | Д-6 до Д-3      | И.в: 1ч инфузија   |
| Melphalan                     | 140мг/м <sup>2</sup>  | Д-2             | И.в: 1ч инфузија   |
| Кондиционирачки протокол CBV  |                       |                 |                    |
| BCNU                          | 300мг/м <sup>2</sup>  | Д-6             | И.в: 1ч инфузија   |
| Etoposide                     | 200мг/м <sup>2</sup>  | Д-5 до Д-3      | И.в: 1ч инфузија   |
| Cyclophosphamide              | 1500мг/м <sup>2</sup> | Д-5 до Д-3      | I И.в: 1ч инфузија |

**Табела бр. 110 – Протоколи за кондиционирање пред алогена сродна, несродна и полуидентична ТХМК**

| <b>Кондиционирачки протокол Bu/Cy + Seattle протокол за имуносупресија</b>                                       |                     |                                                       |                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Терапија</b>                                                                                                  | <b>Доза</b>         | <b>Ден на терапија</b>                                | <b>Администрација</b>                                              |
| Busulfan амп.<br>или<br>Busulfan табл.                                                                           | 3,2 мг/кг<br>4мг/кг | Д -7 до Д-4                                           | И.в: 3ч инфузија<br>или<br>перорално                               |
| Cyclophosphamide амп.                                                                                            | 60мг/кг             | Д-3 до Д-2                                            | И.в: 2ч инфузија                                                   |
| MESNA амп.                                                                                                       | 1,5 x доза на Cy    | Д-3 до Д-1                                            | И.в: 24ч инфузија                                                  |
| ATG (Grafalon) амп.                                                                                              | 10-20мг/кг          | Д-3 до Д-1                                            | И.в: 8-12ч инфузија                                                |
| Cyclosporine амп<br>Или<br>Cyclosporine табл.                                                                    | 3 мг/кг             | Д-1 до Д+ 100 или<br>повеќе со титрирање<br>на дозата | И.в: поделено во две<br>дозы<br>перорално: поделено<br>во две дози |
| Methotrexate амп.                                                                                                | 15мг/кг<br>10мг/кг  | Д+1<br>Д+3,Д+6,Д+11                                   | И.в: 30 мин инфузија                                               |
| Leucovorin амп.                                                                                                  | 40мг x 4            | 24часа по МТХ                                         | И.в: болус                                                         |
| <b>Кондиционирачки протокол: Flu/Bu3<br/>(сродна/несродна алогена ТХМК + Seattle протокол за имуносупресија)</b> |                     |                                                       |                                                                    |
| Fludarabine амп.                                                                                                 | 30мг/м <sup>2</sup> | Д-6 до Д-2                                            | И.в: 30мин инфузија                                                |
| Busulfan амп<br>или<br>Busulfan табл.                                                                            | 3,2 мг/кг<br>4мг/кг | Д -5 до Д-3                                           | И.в: 3ч инфузија<br>или<br>перорално                               |
| ATG (Grafalon) амп.                                                                                              | 10-20мг/кг          | Д-3 до Д-1                                            | И.в: 8-12ч инфузија                                                |
| Cyclosporine амп<br>Или<br>Cyclosporine табл.                                                                    | 3 мг/кг             | Д-1 до Д+ 100 или<br>повеќе со титрирање<br>на дозата | И.в: поделено во две<br>дозы<br>перорално: поделено<br>во две дози |
| Methotrexate амп.                                                                                                | 15мг/кг<br>10мг/кг  | Д+1<br>Д+3,Д+6,Д+11                                   | И.в: 30 мин инфузија                                               |
| Leucovorin амп.                                                                                                  | 40мг x 4            | 24часа по МТХ                                         | И.в: болус                                                         |
| <b>Кондиционирачки протокол: Flu/Bu2 (сродна/несродна алогена ТХМК)</b>                                          |                     |                                                       |                                                                    |
| Fludarabine амп.                                                                                                 | 30мг/м <sup>2</sup> | Д-6 до Д-2                                            | И.в: 30мин инфузија                                                |
| Busulfan амп<br>или<br>Busulfan табл.                                                                            | 3,2 мг/кг<br>4мг/кг | Д -5 до Д-4                                           | И.в: 3ч инфузија<br>или<br>перорално                               |
| ATG (Grafalon) амп.                                                                                              | 10-20 мг/кг         | Д-3 до Д-1                                            | И.в: 8-12ч инфузија                                                |
| Cyclosporine амп<br>Или<br>Cyclosporine табл.                                                                    | 3 мг/кг             | Д-1 до Д+ 100 или<br>повеќе со титрирање<br>на дозата | И.в: поделено во две<br>дозы<br>перорално: поделено<br>во две дози |
| Mycofenolat mofetil<br>(Cellcept)                                                                                | 2 x 1000мг          | Д+1 до Д+30                                           | перорално                                                          |

| <b>Кондициониращки протокол: Flu/Mel</b><br><b>(сродна/несродна алогена ТХМК + Seattle протокол за имunosупресија)</b>           |                                |                                                       |                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Fludarabine амп.                                                                                                                 | 30мг/м <sup>2</sup>            | Д-6 до Д-4                                            | И.в: 30мин инфузија                                                |
| Melphalan амп                                                                                                                    | 70 мг/м <sup>2</sup><br>4мг/кг | Д -3 до Д-2                                           | И.в: 30 мин инфузија                                               |
| ATG (Grafalon) амп.                                                                                                              | 10-20мг/кг                     | Д-3 до Д-1                                            | И.в: 8-12ч инфузија                                                |
| Cyclosporine амп<br>Или<br>Cyclosporine табл.                                                                                    | 3 мг/кг                        | Д-1 до Д+ 100 или<br>повеќе со титрирање<br>на дозата | И.в: поделено во две<br>дозы<br>перорално: поделено<br>во две дози |
| Methotrexate амп.                                                                                                                | 15мг/кг<br>10мг/кг             | Д+1<br>Д+3,Д+6,Д+11                                   | И.в: 30 мин инфузија                                               |
| Leucovorin амп.                                                                                                                  | 40мг x 4                       | 24часа по МТХ                                         | И.в: болус                                                         |
| <b>Кондициониращки протокол: Treosulfan/Flu/Mel</b><br><b>(сродна/несродна алогена ТХМК +Seattle протокол за имunosупресија)</b> |                                |                                                       |                                                                    |
| Fludarabine амп.                                                                                                                 | 30мг/м <sup>2</sup>            | Д-6 до Д-2                                            | И.в: 30 мин инфузија                                               |
| Treosulfan амп.                                                                                                                  | 10000 мг/м <sup>2</sup>        | Д -5 до Д-3                                           | И.в: 15 мин инфузија                                               |
| Melphalan амп.                                                                                                                   | 140мг/м <sup>2</sup>           | Д-2                                                   | И.в: 30 мин инфузија                                               |
| ATG (Grafalon) амп.                                                                                                              | 10-20мг/кг                     | Д-3 до Д-1                                            | И.в: 8-12ч инфузија                                                |
| Cyclosporine амп<br>Или<br>Cyclosporine табл.                                                                                    | 3 мг/кг                        | Д-1 до Д+ 100 или<br>повеќе со титрирање<br>на дозата | И.в: поделено во две<br>дозы<br>перорално: поделено<br>во две дози |
| Methotrexate амп.                                                                                                                | 15мг/кг<br>10мг/кг             | Д+1<br>Д+3,Д+6,Д+11                                   | И.в: 30 мин инфузија                                               |
| Leucovorin амп.                                                                                                                  | 40мг x 4                       | 24часа по МТХ                                         | И.в: болус                                                         |
| <b>Кондициониращки протокол: FLAMSA/Bu/Flu</b><br><b>(сродна/несродна алогена ТХМК + Seattle протокол за имunosупресија)</b>     |                                |                                                       |                                                                    |
| Fludarabine амп.                                                                                                                 | 30мг/м <sup>2</sup>            | Д-11 до Д-8<br>Д -4 до Д-2                            | И.в: 30мин инфузија                                                |
| Amsacrine* амп.                                                                                                                  | 100 мг/м <sup>2</sup>          | Д -11 до Д-8                                          | И.в: 15мин инфузија                                                |
| Cytosar амп.                                                                                                                     | 2000мг/м <sup>2</sup>          | Д -11 до Д-8                                          | И.в: 3ч инфузија                                                   |
| Busulfan амп<br>или<br>Busulfan табл.                                                                                            | 3,2 мг/кг<br>4мг/кг            | Д -4 до Д-2                                           | И.в: 3ч инфузија<br>или<br>перорално                               |
| ATG (Grafalon) амп.                                                                                                              | 10-20мг/кг                     | Д-3 до Д-1                                            | И.в: 8-12ч инфузија                                                |
| Cyclosporine амп<br>Или<br>Cyclosporine табл.                                                                                    | 3 мг/кг                        | Д-1 до Д+ 100 или<br>повеќе со титрирање<br>на дозата | И.в: поделено во две<br>дозы<br>перорално: поделено<br>во две дози |
| Methotrexate амп.                                                                                                                | 15мг/кг<br>10мг/кг             | Д+1<br>Д+3,Д+6,Д+11                                   | И.в: 30 мин инфузија                                               |
| Leucovorin амп.                                                                                                                  | 40мг x 4                       | 24часа по МТХ                                         | И.в: болус                                                         |

| <b>Кондициониращки протокол: TBF + PTCy (хаплоидентична трансплантација)</b>                                    |                     |                                                                        |                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Thiotepa амп.                                                                                                   | 5 мг/кг             | Д-6 до Д-5                                                             | И.в: 30 мин инфузија                                               |
| Busulfan амп.<br>или<br>Busulfan табл.                                                                          | 3,2 мг/кг<br>4мг/кг | Д -4 до Д-2                                                            | И.в: 3ч инфузија<br>или<br>перорално                               |
| Fludarabine амп.                                                                                                | 30мг/м <sup>2</sup> | Д-5 до Д-2                                                             | И.в: 30мин инфузија                                                |
| Cyclosporine<br>или<br>Tacrolimus                                                                               | 3мг/кг<br>0,02мг/кг | Д-1 до Д+ 100 или<br>повеќе со титрирање<br>на дозата<br>Д+5 до Д +180 | И.в/перорално:<br>поделено во две дози<br><br>И.в или перорално    |
| Cyclophosphamide амп.                                                                                           | 50мг/кг             | Д+3 до Д+4                                                             | И.в: 2ч инфузија                                                   |
| MESNA амп.                                                                                                      | 1,5 х доза на Cy    | Д+3 до Д+5                                                             | И.в: 24ч инфузија                                                  |
| Mycofenolat mofetil<br>(Cellcept)                                                                               | 2x1000мг            | Д+5 до Д+30                                                            | перорално                                                          |
| <b>Кондициониращки протокол: TBI/Cy<br/>(сродна/несродна алогена ТХМК + Seattle протокол за имуносупресија)</b> |                     |                                                                        |                                                                    |
| TBI*                                                                                                            | 2x2Gy               | Д -6 до Д-4                                                            |                                                                    |
| Cyclophosphamide амп.                                                                                           | 60mg/kg             | Д-3 до Д-2                                                             | И.в: 2ч инфузија                                                   |
| MESNA амп.                                                                                                      | 1,5 х доза на Cy    | Д-3 до Д-1                                                             | И.в: 24ч инфузија                                                  |
| ATG (Grafalon) амп.                                                                                             | 10-20мг/кг          | Д-3 до Д-1                                                             | И.в: 8-12ч инфузија                                                |
| Cyclosporine амп<br>Или<br>Cyclosporine табл.                                                                   | 3 мг/кг             | Д-1 до Д+ 100 или<br>повеќе со титрирање<br>на дозата                  | И.в: поделено во две<br>дозы<br>перорално: поделено<br>во две дози |
| Methotrexate амп.                                                                                               | 15мг/кг<br>10мг/кг  | Д+1<br>Д+3,Д+6,Д+11                                                    | И.в: 30 мин инфузија                                               |
| Leucovorin амп.                                                                                                 | 40мг х 4            | 24часа по MTX                                                          | И.в: болус                                                         |
| <b>Кондициониращки протокол: Flu/Cy/TBI+PTCy (хаплоидентична трансплантација)</b>                               |                     |                                                                        |                                                                    |
| Fludarabine амп.                                                                                                | 30мг/м <sup>2</sup> | Д-6 до Д-2                                                             | И.в: 30мин инфузија                                                |
| Cyclophosphamide амп.                                                                                           | 14,5 мг/кг          | Д-6 до Д-5                                                             | И.в: 2ч инфузија                                                   |
| MESNA амп.                                                                                                      | 1,5 х доза на Cy    | Д-6 до Д-4                                                             | И.в: 24ч инфузија                                                  |
| TBI*                                                                                                            | 2Gy                 | Д -1                                                                   |                                                                    |
| Cyclosporine<br>или<br>Tacrolimus                                                                               | 3мг/кг<br>0,02мг/кг | Д-1 до Д+ 100 или<br>повеќе со титрирање<br>на дозата<br>Д+5 до Д +180 | И.в/перорално:<br>поделено во две дози<br><br>И.в или перорално    |

|                                                                                                                                   |                                             |                                                 |                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Cyclophosphamide амп.                                                                                                             | 50мг/кг                                     | Д+3 до Д+4                                      | И.в: 2ч инфузија                                             |
| MESNA амп.                                                                                                                        | 1,5 х доза на Cy                            | Д+3 до Д+5                                      | И.в: 24ч инфузија                                            |
| Mycofenolat mofetil (Cellcept)                                                                                                    | 2x1000мг                                    | Д+5 до Д+30                                     | перорално                                                    |
| <b>Кондиционирачки протокол: секвенциониран FLAMSA+Cy/TBI (сродна/несродна алогена ТХМК + Seattle протокол за имуносупресија)</b> |                                             |                                                 |                                                              |
| Fludarabine амп.                                                                                                                  | 30мг/м <sup>2</sup>                         | Д-12 до Д-9                                     | И.в: 30 мин инфузија                                         |
| Amsacrine* амп.                                                                                                                   | 100 мг/м <sup>2</sup>                       | Д-12 до Д-9                                     | И.в: 15 мин инфузија                                         |
| Cytosar амп.                                                                                                                      | 2000мг/м <sup>2</sup>                       | Д-12 до Д-9                                     | И.в: 3ч инфузија                                             |
| TBI*                                                                                                                              | 2Gy                                         | Д -5                                            |                                                              |
| Cyclophosphamide amp.                                                                                                             | 60mg/kg (алогена несродна HSCT )<br>40mg/kg | Д-4 до Д-3                                      | IV: 2h инфузија                                              |
| MESNA amp.                                                                                                                        | 1,5 хCy                                     | Д-4 до Д-2                                      | IV: 24h инфузија                                             |
| ATG (Grafalon) амп.                                                                                                               | 10-20мг/кг                                  | Д-3 до Д-1                                      | И.в: 8-12ч инфузија                                          |
| Cyclosporine амп<br>Или<br>Cyclosporine табл.                                                                                     | 3 мг/кг                                     | Д-1 до Д+ 100 или повеќе со титрирање на дозата | И.в: поделено во две дози<br>перорално: поделено во две дози |
| Methotrexate амп.                                                                                                                 | 15мг/кг<br>10мг/кг                          | Д+1<br>Д+3,Д+6,Д+11                             | И.в: 30 мин инфузија                                         |
| Leucovorin амп.                                                                                                                   | 40мг х 4                                    | 24часа по MTX                                   | И.в: болус                                                   |

**Табела бр. 111 – Клинички манифестации и таргет органи на акутен ГВХБ**

| Орган                                 | Клиничка манифестација                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>кожа</b>                           | Еритематозен макулопапуларен осип, често првично ги вклучува дланките и табаните. Може да напредува на целата површина на телото. Во тешки случаи можат да се формираат були и десквамација.                                                    |
| <b>Црн дроб</b>                       | Холестаза на црн дроб со или без иктерус. Покачени црнодробни ензими, холестатски иктерус.                                                                                                                                                      |
| <b>Гастроинтестинален тракт (ГИТ)</b> | Горен ГИТ: анорексија, гадење и повраќање.<br>Долен ГИТ: дијареја, типично зелени и водени столици; во тешки случаи дијарејата содржи свежа крв и мукоза и е придружена со абдоминални грчеви и кои можат да прогредираат до паралитичен илеус. |

Табела бр. 112 - Одредување на стадиум на ГВХБ (Harris et al. 2016)

| ГВХБ    | Одредување на стадиум                                                                        | таргет органи        |                                                |                                                                                               |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Стадиум | Кожа                                                                                         | Црн дроб (билирубин) | Горен ГИТ                                      | Долен ГИТ                                                                                     |
| 0       | Нема активен (еритематозен) ГВХБ осип                                                        | 2мг/мл               | Нема/повремено гадење,повраќање или анорексија | Возрасни: < 500 мл/ден или < 3 епизоди/ден<br>Деца: < 10 мл/кг/ден или <4 епизоди/ден         |
| 1       | Макулопапуларен осип<br><25% телесна површина                                                | 2–3 мг/дл            | Постојано гадење,повраќање или анорексија      | Возрасни: 500-999 мл/ден или 3-4 епизоди/ден<br>Деца: 10-19,9 мл/кг/ден или 4-6 епизоди/ден   |
| 2       | Макулопапуларен осип<br>25-50% телесна површина                                              | 3.1–6 мг/дл          | -                                              | Возрасни: 1000-1500 мл/ден или 5-7 епизоди/ден<br>Деца: 20-30 мл/кг/ден или 7- 10 епизоди/ден |
| 3       | Макулопапуларен осип<br>>50% телесна површина                                                | 6.1–15 мг/дл         | -                                              | Возрасни: >1500 мл/ден или >7 епизоди/ден<br>Деца: >30 мл/кг/ден или >10 епизоди/ден          |
| 4       | Генерализирана еритродерма (>50% телесна површина) були и десквамација > 5% телесна површина | >15 мг/дл            | -                                              | Тешка абдоминална болка со или без илеус, или крвав фецес (без оглед на волумен на фецесот)   |

Табела бр. 113 – Следење и третман на ЦМВ статус по алогена ТХМК

Следење на ЦМВ по трансплантација на хематопоетски матични клетки  
Лабораториска дијагностика и терапија



**Табела бр. 114 – Бактериски инфекции кај ТХМК**

| Најчести                            | Средно чести          | Ретки               |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------------|
| <b>Грам позитивни коки и бацили</b> |                       |                     |
| Staphylococcus:                     |                       |                     |
| Staphylococcus aureus 3-8%          |                       |                     |
| Staphylococcus epidermidis          |                       |                     |
| Streptococcus:                      |                       |                     |
| Streptococcus pneumonia             |                       |                     |
| Streptococcus pyogenes              |                       |                     |
| Streptococcus viridans              |                       |                     |
| Enterococcus faecalis 4-24%         |                       |                     |
| <b>Грам негативни коки и бацили</b> |                       |                     |
| Escherichia coli                    | Enterobacter species  |                     |
| Flavobacterium                      | Proteus species       | Legionella species  |
| Klebsiella species                  | Haemophilus species   | Neisseria species   |
| Pseudomonas aeruginosa              | Acinetobacter species | Moraxella species   |
|                                     | Salmonella species    | Shigella species    |
| <b>Анаеробни коки и бацили</b>      |                       |                     |
|                                     | Bacteroides species   | Peptococcus species |
|                                     | Clostridium species   | Peptostreptococcus  |

**Табела бр.115 – Третман на бактериски инфекции по ТХМК**

| <i>Терапија</i>                                                          | <i>Вид и карактеристична на бактериската</i>                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Linezolid</b>                                                         | VRE (Vancomycin Resistent Enterococcus)                                                         |
| Карбапенеми                                                              | ESBL (бета лактамази со проширен спектар)                                                       |
| Colistin, аминогликозиди и карбапенеми (комбинација)                     | Нерезистентни ентеробактерии кои синтетизираат карбапенемази                                    |
| Ceftazidim/avibactam (дејствува на OXA48 мутација) Ceftalozon/tazobactam | Мултирезистентни Enterobacteriaceae (пр. Klebsiella pneumoniae)                                 |
| $\beta$ -laktami со аминогликозиди или флуорокинолони                    | Pseudomonas aeruginosa                                                                          |
| Imipenem/cilastatin/relebaktam                                           | Enterobacteriaceae кои синтетизираат Карбапенемази и<br>Мултирезистентни Pseudomonas aeruginosa |
| Флуорокинолони                                                           | Профилактика на високоризични неутропенични пациенти<br>(нарушува цревна микрофлора)            |
| Имуноглобулини, орална антибиотска профилактика и вакцинација            | Инкапсулирани бактерии (Streptococcus pneumoniae и Haemophilus influenzae)                      |

**Табела бр. 116 – Примарна антимикотична профилакса кај алогена ТХМК**

| Во период пред енграфтмент                                                                                   |                                            |              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------|
| Антифунгален лек                                                                                             | Ризик од инфекција во пре-енграфтмент фаза |              |
|                                                                                                              | Низок                                      | Висок        |
| Fluconazole 400 мг на 24ч                                                                                    | A-I                                        |              |
| Posaconazole 200 мг орален раствор на 8ч или 300 мг таблети на 24ч по иницијална доза од 300 мг на 12ч на Д1 | B-II                                       | B-II         |
| Itraconazole 2,5 мг/кг на 12h – орален раствор                                                               | B-I                                        | B-I          |
| Voriconazole 200 мг на 12ч                                                                                   | B-I                                        | B-I          |
| Micafungin* 50 мг на 24ч                                                                                     | B-I                                        | C-I          |
| Caspofungin и Anidulafungin*                                                                                 | Нема податок                               | Нема податок |
| Липозомален Amphotericin B*                                                                                  | C-II                                       | C-II         |
| Липозомален Amphotericin B*<br>Аеросол (10 мг 2х неделно) + Fluconazole 400 мг на 24ч                        | C-II                                       | C-II         |
| Fluconazole 400 мг на 24ч                                                                                    |                                            | A-III        |
| Профилакса во пост-енграфтмент период                                                                        |                                            |              |
| Антифунгален лек                                                                                             | Високо ризичен GvHD                        |              |
| Posaconazole 200 мг орален раствор на 8ч или 300 мг таблети на 24ч по иницијална доза од 300 мг на 12ч на Д1 | A-I                                        |              |
| Itraconazole 2,5 мг/кг на 12h – орален раствор                                                               | B-I                                        |              |
| Voriconazole 200 мг на 12ч                                                                                   | B-I                                        |              |
| Micafungin* 50 мг на 24ч                                                                                     | C-II                                       |              |
| Caspofungin и Anidulafungin*                                                                                 | Нема податок                               |              |
| Липозомален amphotericin B*                                                                                  | C-II                                       |              |
| Липозомален Amphotericin B*<br>• Аеросол (10 мг 2х неделно) + Fluconazole 400 мг на 24ч                      | Нема податок                               |              |
| Fluconazole 400 мг на 24h                                                                                    | A-III                                      |              |

**Табела бр. 117 – Препораки за третман на системски микози**

| Фунгална инфекција | Препорачана антифунгална терапија (терапевтски дози)                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Кандидијаза        | Micafungin*; Anidulafungin*; Caspofungin;<br>Липозомален amphotericin B* |
| Аспергилоза        | Voriconazole; Isavuconazole*                                             |
| Mucormycosis       | Хируршка интервенција;<br>липозомален amphotericin B                     |

**Табела бр. 118 – Препораки и правила за одржување ЦВК**

|   |                                                                                                                                                                                                                    |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Процена на функционалноста на линијата и местото на влез на кожата секојдневно за хоспитализирани пациенти или на секои 2-3 дена за амбулантски пациенти.                                                          |
| 2 | Нега и одржување на ЦВК според локални прописи или стандардни оперативни процедури.                                                                                                                                |
| 3 | Темелно механичко чистење и дезинфекција пред секое користење на ЦВК.<br>Прифатливи средства за дезинфекција се 70% изопропил алкохол, јодоформ (т.е., повидон-јод) или >0,5% хлорхексидин во алкохолен раствор.   |
| 4 | Направете нова преврска со газа на секои 7 дена или порано кога е видливо извалкана, навлажнета или одлепена.                                                                                                      |
| 5 | Променете ги сетот за трансфузија и филтерот по завршувањето на секоја единица или на секои 4 часа. Ако се трансфудира повеќе од 1 единица за 4 часа, сетот за трансфузија може да се користи во период од 4 часа. |
| 6 | Променете ги сетовите за интермитентна администрација на секои 24 часа.                                                                                                                                            |
| 7 | Заменете ги сетовите за администрација за раствори за парентерална исхрана најмалку на секои 24 часа.                                                                                                              |
| 8 | Заменете ги сетовите за администрација што се користат за интравенски масни емулзии на секои 12 часа.                                                                                                              |
| 9 | Менувајте ги капачињата на секои 72 часа (или 7 дена ако се користи конектор без игла со позитивен или неутрален притисок).                                                                                        |

**Табела бр. 119 – Препораки за трансфузија на крвни продукти кај пациенти со алогена ТХМК со АВО несовпадливост на дарител/реципиент**

|                    |           |         | Еритроцити | Тромбоцити |            | Плазма    |            |
|--------------------|-----------|---------|------------|------------|------------|-----------|------------|
| АВО несовпадливост | Реципиент | Дарител |            | Прв избор  | Втор избор | Прв избор | Втор избор |
| Мајорна            | О         | А       | О          | А          | АВ,В,О     | А         | АВ         |
|                    | О         | В       | О          | В          | АВ,А,О     | В         | АВ         |
|                    | О         | АВ      | О          | АВ         | А,В,О      | АВ        | -          |
|                    | А         | АВ      | А,О        | АВ         | А,В,О      | АВ        | -          |
|                    | В         | АВ      | В,О        | АВ         | В,А,О      | АВ        | -          |
| Минорна            | А         | О       | О          | А          | АВ,В,О     | А         | АВ         |
|                    | В         | О       | О          | В          | АВ,А,О     | В         | АВ         |
|                    | АВ        | О       | О          | АВ         | А,В,О      | АВ        | -          |
|                    | АВ        | А       | А,О        | АВ         | А,В,О      | АВ        | -          |
|                    | АВ        | В       | В,О        | АВ         | В,А,О      | АВ        | -          |
| Двонасочна         | А         | В       | О          | АВ         | В,А,О      | АВ        | -          |
|                    | В         | А       | О          | АВ         | А,В,О      | АВ        | -          |

Табела бр. 120 – Препораки за дијагноза, превенција и третман на ХЦ

|                     | Ран ХЦ                                                                                                                                                                                   | Доцен ХЦ                                                                                                                                                                                                                                                          | Коментар                                                                                                                                                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Инциденца</b>    | < 3%                                                                                                                                                                                     | 7-25%                                                                                                                                                                                                                                                             | Ретка е појавата на рана форма на ХЦ                                                                                                                                                                |
| <b>Патогенеза</b>   | Хемиска (лекови) или метаболити кои ја оштетуваат слузницата на мочниот меур.                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>ВК вирусна инфекција</li> <li>Аденовирусна инфекција</li> <li>Донорска алореактивност</li> </ul>                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Дијагноза</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Макрохематурија со дизурија,</li> <li>потреба од често мокрење,</li> <li>болка во долен абдомен</li> </ul>                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Макрохематурија со дизурија,</li> <li>потреба од често мокрење,</li> <li>болка во долен абдомен,</li> <li>висока БК вирурија и/или виремија</li> </ul>                                                                     | Знаци за инфламација на мочен меур на ултразвук или КТ                                                                                                                                              |
| <b>Превенција</b>   | Хиперхидрација, MESNA (ако е аплициран Су), форсирана диуреза                                                                                                                            | Хиперхидрација, форсирана диуреза                                                                                                                                                                                                                                 | Не се препорачуваат флуорокинолони                                                                                                                                                                  |
| <b>Терапија</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Хиперхидрација,</li> <li>форсирана диуреза,</li> <li>Хипербарен кислород- комора,</li> <li>апликација на фибринско лепило цистоскопски</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Хиперхидрација,</li> <li>форсирана диуреза,</li> <li>интравенски или интравезикално cidofovir,</li> <li>хипербарна комора,</li> <li>апликација на фибринско лепило или плазма богата со тромбоцити цистоскопски</li> </ul> | Без јасна препорака во однос на дозата и начинот на администрација на cidofovir. Лимитирани докази за примената на хипербарна комора, фибринско лепило, плазма богата со тромбоцити и други терапии |
| <b>Експерименти</b> |                                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Вирус – специфични Т клетки (ВК вирус, Аденовирус),</li> <li>МСК.</li> </ul>                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                     |

Табела бр. 121- Препораки за вакцинација на пациенти со алогена ТХМК

| Вакцина                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Број на дози <sup>а</sup>                 | Време на администрирање                                                                                         | Градус                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Инфлуенца (неактивна)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1 (или 2 во одредени случаи) <sup>б</sup> | >6 месеци<br>Сè додека пациентот е имunosупримиран.<br>Годишно, доживотно<br>Од 3 месеци во случај на епидемија | Allr<br>BIIr<br>BIIr  |
| <b>Морбили, рубела, паротитис</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li><b>Морбили</b><br/>Кај серо(-) пациенти, без ГВХБ, без имunosупресија, без релапс на основната болест и без интравенски имуноглобулини, најмалку 3 месеци, идеално помеѓу 8 и 11 месеци</li> <li><b>Рубеола</b><br/>Кај серо(-) жени и жени во репродуктивен период, со исти мерки на претпазливост како и за вакцината против морбили</li> </ul> | 1( 2 кај деца)<br>1                       | >24 месеци<br>>12 месеци во случај на епидемија<br>>24 месеци                                                   | BIlu<br>CIII<br>CIIlu |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Вирусен хепатитис Б<sup>a</sup></b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>Серо(-) пациенти пред трансплантација и пациенти вакцинирани пред трансплантација, но со изгубен имунитет на 6 месеци</li> <li>Претходна инфекција и анти-ХБк &lt;10 И.Е/Л</li> <li>Серо(-) пациенти со донатор со позитивен анти-ХБц</li> </ul> | 3 <sup>г</sup>                             | 6-12 месеци<br>6-12 месеци<br>Вакцинација пред трансплантација                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | BIIt<br>BIII<br>BIII |
| <b>ХПВ</b><br>Следи ги препораките за генералната популација                                                                                                                                                                                                                                                                      | Според официјални препораки                | 6-12 месеци                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | BIlu                 |
| <b>Инактивиран полио</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 3 <sup>д</sup>                             | 6-12 месеци                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | BIlu                 |
| <b>Варичела (жива-атениурана)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>2 | Може да се земе предвид кај серо(-) пациенти, со СЕ од наведеното: >24 месеци од трансплантација, без ГВХБ, без имunosупресија, без релапс на основната болест и без интравенски имуноглобулини, најмалку 3 месеци, идеално помеѓу 8 и 11 месеци.<br>Додавање на втора доза кај возрасни може да се земе предвид кај пациенти кои биле серо(-) пред трансплантација или немале историја за инфекција со варичела/зостер. | BIIr                 |
| <b>Зостер (жива-атениурана)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Не се препорачува                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | DIII                 |
| <b>Пневмококна конјугирана вакцина</b><br><b>Пневмококна полисахаридна вакцина</b><br>Во случај на ГВХБ користи конјугирана наместо полисахаридна за 4 доза (BIIr)                                                                                                                                                                | 3<br><br>1                                 | 3 месеци<br><br>12 месеци (не порано од 8 недели од последната конјугирана вакцина)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | AI<br><br>BI         |
| <b>Менингококна конјугирана вакцина</b><br>Според локални препораки                                                                                                                                                                                                                                                               | 2                                          | 6 месеци<br>Менингококна-С или тетравалентна Менингококна В                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | BIlu<br>BIII         |
| <b>Хемофилус инфлуенца конјугирана вакцина</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 3                                          | 3-6 месеци                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | BIIr                 |
| <b>Дифтерија-Тетанус</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 3 <sup>д</sup>                             | 6 месеци                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | BIu                  |
| <b>Пертусис (ацелуларна)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 3 <sup>д</sup>                             | 6-12 месеци                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | CIII                 |

<sup>a</sup> Доколку не е поинаку наведено, интервалот помеѓу дозата е 1 месец

<sup>б</sup> Втората доза на вакцина за инфлуенца, по 3-4 недели од првата, може да има корист и по можност треба да се земе предвид кај пациентите со тежок ГВХБ или низок број на лимфоцити (B IIr), како и кај пациентите вакцинирани рано (од 3 месеци по трансплантацијата) (B II r). Деца од ≥6 месеци до 8 години, кои примат вакцина за инфлуенца за прв пат по трансплантацијата, треба да добијат втора доза најмалку 4 недели по првата доза.

<sup>в</sup> Ако по пост трансплантацијата вакцинација, анти-ХБс е <10 м.И.Е/мл 1-2 месеца од почетокот на првите дози на вакцини, треба да се размисли за дојолнителни три дози, но користа од втората серија на вакцини е неизвесна.

<sup>г</sup> Три дози: интервал 0, 1 и 6 месеци

<sup>д</sup> На интервал од 1-2 месеца

**Табела бр. 122 – Препораки за посттрансплантациски терапевски стратегии со лекови**

| Лек                                                                                 | Заболување           | Индикација               | Тераписки ефект |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|
| Imatinib                                                                            | ХМЛ                  | Профилактика             | Корист          |
|                                                                                     | BCR/ABL+ АЛЛ         |                          | Без корист      |
| <b>Nilotinib</b>                                                                    | BCR/ABL+ АЛЛ         | Профилактика/преемптивна | Не е јасен      |
| <b>Dasatinib</b>                                                                    | BCR/ABL+ АЛЛ         | Профилактика             | Не е јасен      |
| <b>Sorafenib</b>                                                                    | FLT3-ITD АМЛ         | Одржување                | Корист          |
| Midostaurin*                                                                        | FLT3-ITD АМЛ         | Одржување                | Можна корист    |
| Gilteritinib*                                                                       | FLT3-ITD АМЛ         | Одржување                | Без корист      |
| Pidilizumab*                                                                        | ДКБЛ                 | Профилактика             | Не е јасен      |
| <b>Nivolumab</b>                                                                    | ХЛ                   | Консолидација            | Корист          |
| <b>Pembrolizumab</b>                                                                | ХЛ                   | Консолидација            | Корист          |
| Ipilimumab*                                                                         | Миелоидни+лимфоидни  | Терапија                 | Не е јасен      |
| <b>Azacitidine (+DLI)</b>                                                           | АМЛ/МДС              | Терапија                 | Можна корист    |
|                                                                                     |                      | Профилактика             | Без корист      |
| Decitabine* (+ДЛИ)                                                                  | АМЛ/МДС              | Терапија                 | Можна корист    |
| Decitabine* + Г-КСФ                                                                 | АМЛ                  | Профилактика             | Корист          |
| Ivosidenib*                                                                         | АМЛ со мутација IDH1 | Одржување                | Не е јасен      |
| Enasidenib*                                                                         | АМЛ со мутација IDH2 | Одржување                | Не е јасен      |
| Имуномодулатори<br>( <b>Lenalidomid</b> ,<br>Thalidomid,<br>Pomalidomid*)           | ММ                   | Одржување по авто. ТХМК  | Стандард        |
|                                                                                     |                      | По алогена ТХМК          | Не е јасен      |
| Протеозом инхиб.<br>( <b>Bortezomib</b> ,<br><b>Carfilzomib</b> , <b>Ixasomib</b> ) | ММ                   | Одржување по авто. ТХМК  | Можна корист    |
|                                                                                     |                      | По алогена ТХМК          | Не е јасен      |
| <b>Brentuximab Vedotin</b>                                                          | ХЛ                   | Одржување по авто. ТХМК  | Корист          |
|                                                                                     |                      | По алогена ТХМК          | Не е јасен      |
| Rituximab                                                                           | ДКБЛ                 | Одржување по авто. ТХМК  | Без корист      |
|                                                                                     |                      | По алогена ТХМК          |                 |
|                                                                                     | МКЛ                  | Одржување по авто. ТХМК  | Корист          |
|                                                                                     |                      | По алогена ТХМК          |                 |
| <b>Inotuzumab ozogamicin</b>                                                        | АЛЛ                  | Терапија                 | Не е јасен      |
| Blinatumomab* (+ДЛИ)                                                                | АЛЛ                  | Терапија                 | Корист          |
|                                                                                     |                      | Одржување                | Можна корист    |
| <b>Venetoclax (+ДЛИ/AZA)</b>                                                        | АМЛ                  | Профилактика             | Не е јасен      |

**Табела бр. 123 – Процена на ризик од развој на СОЦ кај терапија со биспецифични антитела или КАР Т-клеточна терапија**

| Параметар                                         | CRS - RS | CRS – RS 5p | Број на поени | Пресметан ризик                                       |
|---------------------------------------------------|----------|-------------|---------------|-------------------------------------------------------|
| Возраст >64                                       | +        | +           | 1             | Низок ризик:<br><5п за CRS – RS<br><4п за CRS – RS 5p |
| ЛДХ > 280 И.Е/Л                                   | +        | +           | 0,5           |                                                       |
| Леукоцити > 4,5 x 10 <sup>9</sup> /Л              | +        | +           | 0,5           |                                                       |
| Стадиум III или IV болест                         | +        | +           | 2             |                                                       |
| Сума од дијаметри на болест ≥ 3000мм <sup>3</sup> | +        | +           | 2             | Висок ризик:<br>≥5п за CRS – RS<br>≥4п за CRS – RS 5p |
| Кардиолошки коморбидитет                          | +        | -           | 0,5           |                                                       |
| Инфилтрација на коскена срцевина                  | +        | -           | 1             |                                                       |
| Атипични клетки во крв                            | +        | -           | 1             |                                                       |

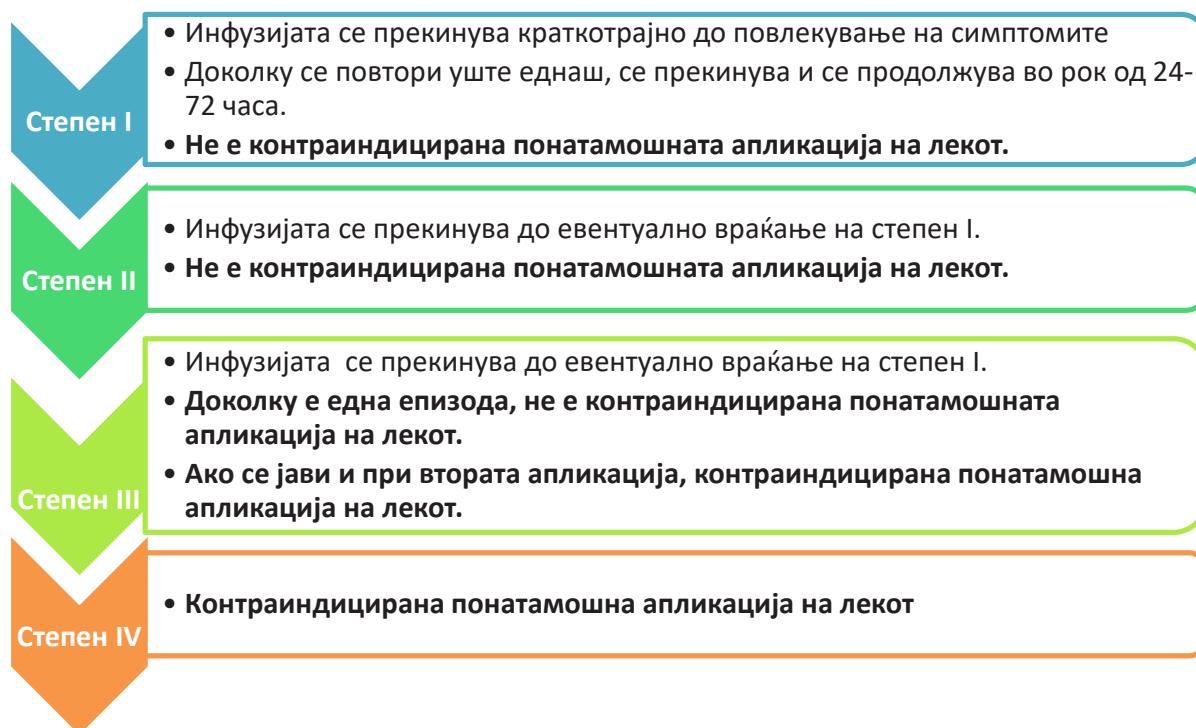
CRS – RS – Cytokine Release Syndrome – Ranking System

CRS – RS 5p – Cytokine Release Syndrome – Ranking System 5 points

Табела бр. 124 – Клинички степени на СОЦ

| Степен | Температура | Хипотензија и/или                                                                                              | Хипоксија                                                                                    |
|--------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| I      | ≥ 38.0 °Ц   | нема                                                                                                           | Нема                                                                                         |
| II     | ≥ 38.0 °Ц   | <b>Систолен притисок &lt;100ммХг или пад за 20ммХг од иницијален</b> - Се коригира со течности, без вазопресор | Потреба од кислород <6Л/мин на назална канила за sO <sub>2</sub> >92% на амбиентален воздух. |
| III    | ≥ 38.0 °Ц   | Се коригира со вазопресор                                                                                      | Потреба од кислород > 6Л/мин на лицева маска или маска со висок проток.                      |
| IV     | ≥ 38.0 °Ц   | Потреба од повеќе вазопресори                                                                                  | Потреба од кислород преку позитивен притисок (неинвазивна или механичка вентилација).        |

Табела бр. 125 – Постапка за следна апликација на терапија кај пациенти кои веќе имале епизода на СОЦ



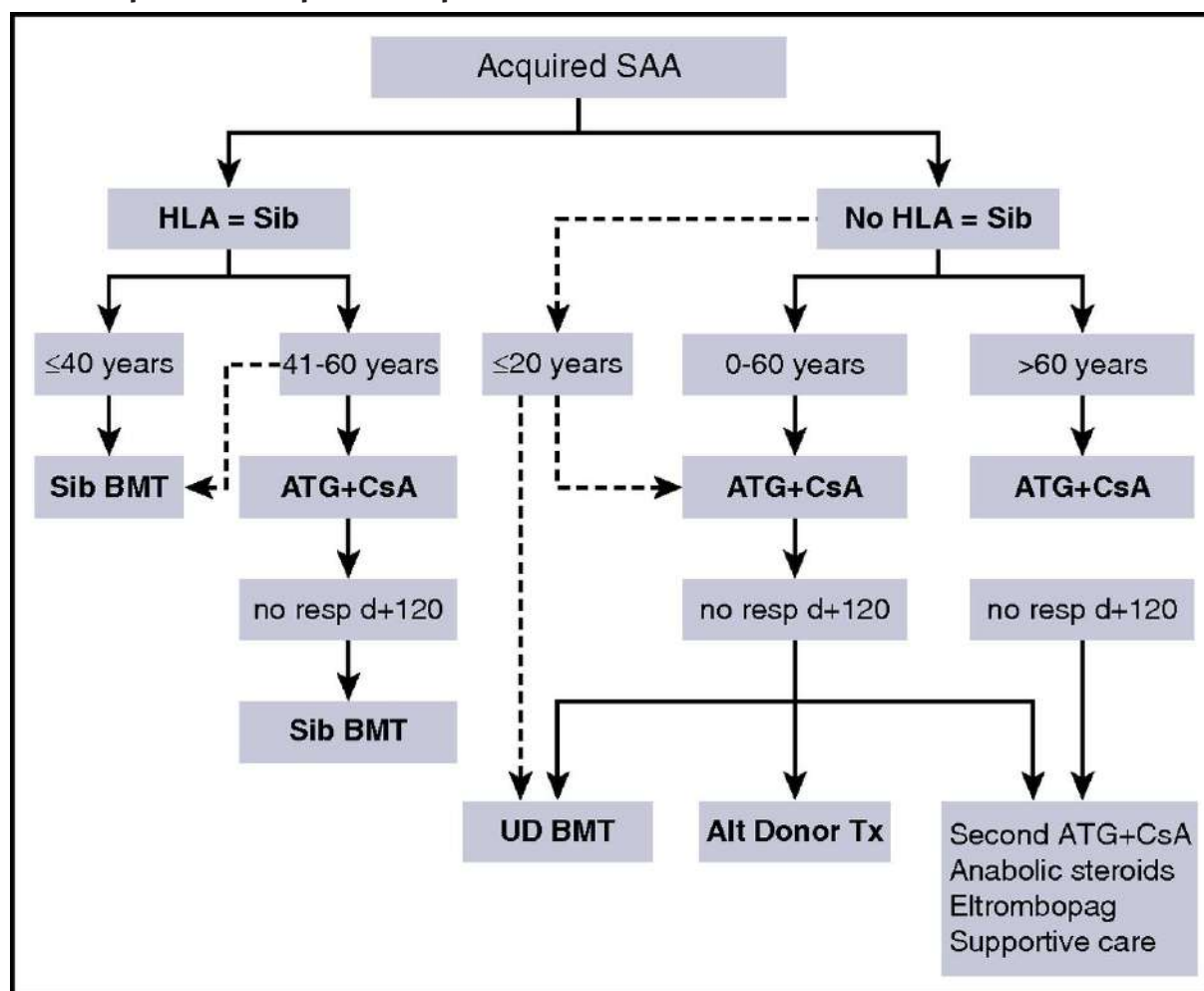
Табела бр. 126 - Бодувањето на Имуно-ефекторски клетки- асоцирана Енцефалопатија (ICE score)

| Квалитет        | Активност                                    | Поени | Значење                                                                    |
|-----------------|----------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------|
| Ориентација     | Година, месец, град, место - болница         | 4     | ICE score ≤2 е тежок степен на ИКАНС – третман во оддел за интензивна нега |
| Именување       | Способност да именува 3 предмети .           | 3     |                                                                            |
| Следење команди | Затвора очи, покажува јазик, покажува прсти. | 1     |                                                                            |
| Пишување        | Пишува стандардна реченица.                  | 1     |                                                                            |
| Внимание        | Брои одназад од 100 до 1.                    | 1     |                                                                            |

Табела бр. 127 – Степени на ИКАНС

| Степен            | Степен на свесност        | Епилептични напади                                                 | Моторен дефицит                       | Мозочен едем                                                                        | ICE score      |
|-------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Степен I</b>   | Се буди спонтатно         | /                                                                  | /                                     | /                                                                                   | 7-9            |
| <b>Степен II</b>  | Се буди на повик          | /                                                                  | /                                     | /                                                                                   | 3-6            |
| <b>Степен III</b> | Се буди на длабока дразба | Фокални или генерализирани, се повлекуваат брзо и без интервенција | /                                     | Фокален едем на МРИ или КТ                                                          | 0-2            |
| <b>Степен IV</b>  | Не реагира, сопор, кома   | Status epilepticus или напад >5мин кој е витално загрозувачки      | Фокална слабост, хемипареа, парапареа | Дифузен едем на МРИ или КТ, папилоедем, парализа на n. abducens или Cushing тријада | Не се изведува |

Табела бр. 128 – Алгоритам за третман на АА



**Табела бр. 129 – *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* – ризик фактори и интерпретација**

| Карактеристика                                       |             | Бод                                                                                    |
|------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Товар на болест: без или лесни симптоми              |             | 5                                                                                      |
| Товар на болест: средни симптоми                     |             | 3                                                                                      |
| Товар на болест: тешки симптоми                      |             | 0                                                                                      |
| Без хипотензија (систолен притисок >90ммХг)          |             | 5                                                                                      |
| Без ХОББ                                             |             | 4                                                                                      |
| Солиден тумор/лимфом без претходна габична инфекција |             | 4                                                                                      |
| Не е дехидриран                                      |             | 3                                                                                      |
| Амбулантски статус (на почеток на треската)          |             | 3                                                                                      |
| Возраст <60 години                                   |             | 2                                                                                      |
| Интерпретација на скорот                             |             |                                                                                        |
| MASCC ризик индекс                                   | Ризик за ФН | Препорака                                                                              |
| >21                                                  | Низок ризик | Размисли за орална или емпириска антибиотска терапија без хоспитализација.             |
| <21                                                  | Висок ризик | Хоспитален третман со емпириска антибиотска терапија доколку не е веќе хоспитализиран. |

\*Пациентите со резултати  $\geq 21$  се со низок ризик од компликации. Поениите кои се припишуваат на променливата „Товар на болеста“ не се кумулативни. Заједно максималната теоретска оценка е 26.

**Табела бр. 130 – Критериуми за синдром на системски инфламаторен одговор/сепса**

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Потребни се најмалку 2 критериума од следниве:</b>                 |
| Телесна температура $<36^{\circ}\text{C}$ или $>38.4^{\circ}\text{C}$ |
| Пулс $>110$ пулсации/ минута                                          |
| Респирации $>24$ респирации во минута                                 |
| Леукоцити $<3 \times 10^9/\text{Л}$ или $>12 \times 10^9/\text{Л}$    |

**Табела бр. 131 – Препорачан начин на згрижување на пациентите со ИТП**

| Број на тромбоцити                                                                  | Статус                    | Згрижување  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------|
| Број $<20 \times 10^9/\text{Л}$ и асимптоматско или минорно мукокутано крвавење     | Новодијагностициран       | Хоспитално  |
|                                                                                     | Претходно дијагностициран | Амбулантско |
| Број $\geq 20 \times 10^9/\text{Л}$ и асимптоматско или минорно мукокутано крвавење | Новодијагностициран       | Амбулантско |
|                                                                                     | Претходно дијагностициран | Амбулантско |

Забелешка: Пациентите коишто се рефрактерни на ординираната терапија, со низок социјален статус, со коморбидитети со ризик од крвавење и позначајно мукозно крвавење, можат да имаат корист од прием во болница. Потребата за прием е, исто така, променлива низ опсегот на бројот на тромбоцити претставени овде ( $0-20 \times 10^9/\text{Л}$ ).

\*Пациентите коишто нема да се хоспитализирани, треба да бидат соодветно информирани и едуцирани и да се следат од хематолог во тек на следните 24-72 часа.

**Табела бр. 132 – Критериуми за одговор на ИТП**

|                             |                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Комплетен одговор           | Тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/\text{Л}$ измерен во 2 наврата по најмалку 7 дена и отсуство на крвавење.                                                                                                            |
| Одговор                     | Тромбоцити $\geq 30 \times 10^9/\text{Л}$ или поголемо од двократно зголемување на бројот во споредба со почетниот број мерено во 2 наврата по најмалку 7 дена и во отсуство на крвавење.                             |
| Без одговор                 | Тромбоцити $<30 \times 10^9/\text{Л}$ или помалку од двојно зголемување на бројот од почетниот број или присуство на крвавење. Бројот на тромбоцити мора да биде мерен во 2 наврата со разлика од повеќе од еден ден. |
| Губење на комплетен одговор | Тромбоцити $< 100 \times 10^9/\text{Л}$ измерени во 2 наврата со разлика од повеќе од еден ден и/или присуство на крвавење.                                                                                           |
| Губење на одговорот         | Тромбоцити $< 30 \times 10^9/\text{Л}$ или помалку од двојно зголемување на тромбоцити од почетниот број или присуство на крвавење. Хемограмот мора да биде мерен во 2 наврата со разлика од повеќе од еден ден.      |

**Табела бр. 133 – Дефиниции за време до и траење на одговор кај ИТП**

Дефиниции за време до и траење на одговор и време до почетен и краен одговор за различни третмани за ИТП

| Време за одговор           | Од почетокот на третманот до CR/R                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                       |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Времетраење на одговор     | Време до комплетен одговор или одговор до губење на комплетен одговор или одговор мерен како пропорција на кумулативното време поминато во комплетен одговор или одговор за време на периодот на испитување како и вкупното време набљудувано од кое произлегува пропорцијата |                         |                       |
| Очекувано време до одговор | Тип на третман                                                                                                                                                                                                                                                                | Почетен одговор, денови | Краен одговор, денови |
|                            | Anti-D                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1-3                     | 3-7                   |
|                            | Azathioprine                                                                                                                                                                                                                                                                  | 30-90                   | 30-180                |
|                            | Dexamethasone                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2-14                    | 4-28                  |
|                            | Eltrombopag                                                                                                                                                                                                                                                                   | 7-28                    | 14-90                 |
|                            | IVIg                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1-3                     | 2-7                   |
|                            | Prednisone                                                                                                                                                                                                                                                                    | 4-14                    | 7-28                  |
|                            | Rituximab                                                                                                                                                                                                                                                                     | 7-56                    | 14-180                |
|                            | Спленектомија                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1-7                     | 7-56                  |
|                            | Vinblastine                                                                                                                                                                                                                                                                   | 7-14                    | 7-42                  |
|                            | Vincristine                                                                                                                                                                                                                                                                   | 7-14                    | 7-42                  |

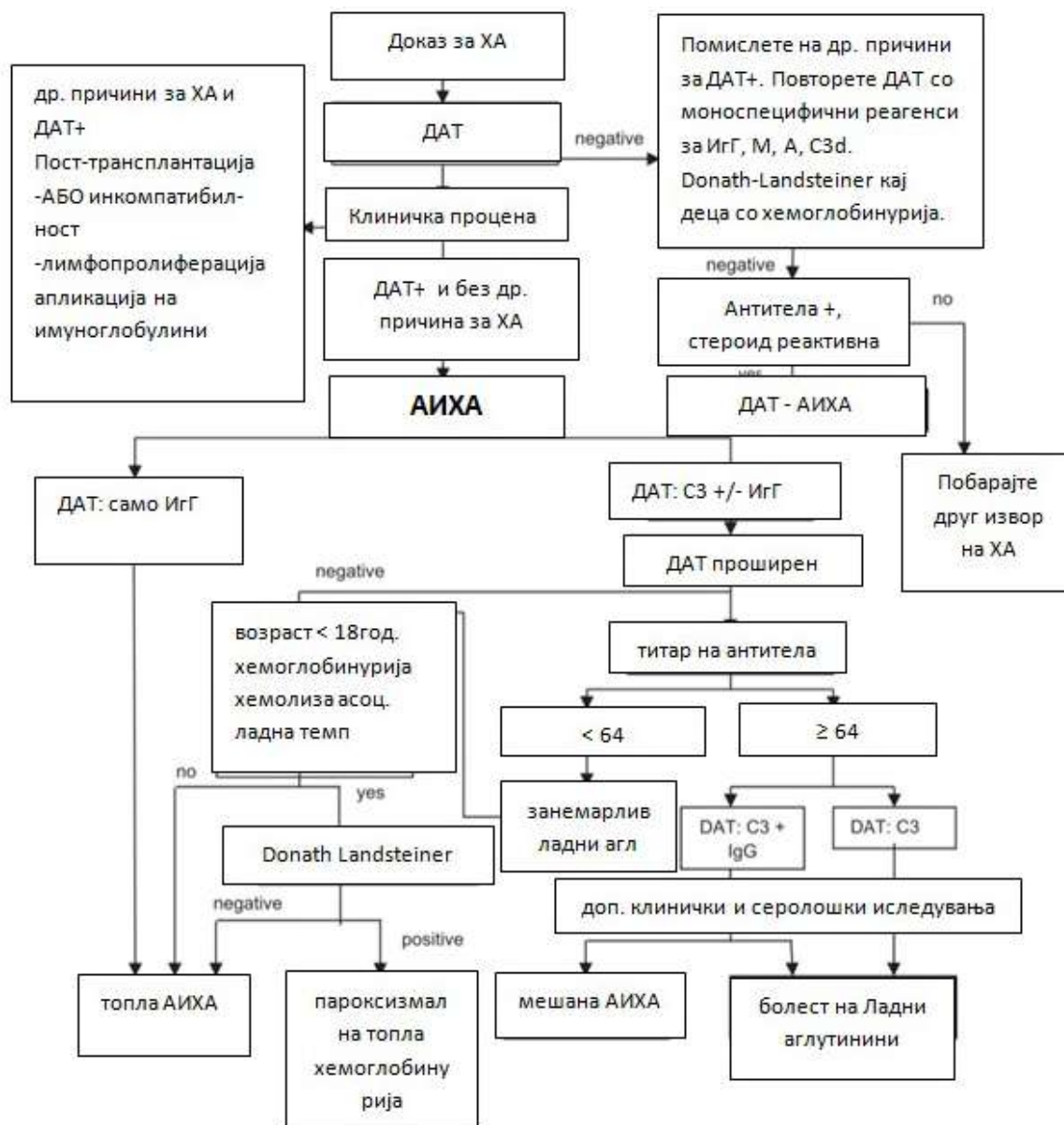
**Табела бр. 134 - Испитувања кај пациенти со АИХА**

| Дијагностички тестови                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Индикации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Примарна евалуација</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Хемолитички панел</li> </ul> <p>ККС, периферна размаска, ЛДХ, хаптоглобин, билирубин, ДАТ, број на ретикулоцити со или без хемосидерин во урина или уринарен дипстик тест;<br/> Детекција на асоцирани нарушувања (испитување на АИХА)<br/> Серумски ИгГ електрофореза со имунофиксација<br/> Вирусни маркери<br/> АНА, АНЦА; анти-ДНК антитела<br/> КТ на граден кош, абдомен и карлица</p> <p><b>Дополнителни испитувања кај селектирани пациенти со АИХА</b></p> <p>Евалуација на коскена срцевина<br/> Уреа и електролити, хепатални проби, хемостаза, крвен притисок, уринарен дипстик</p> <p>Скрининг за инфекции</p> <p>Т-клеточни субсетови, креатинин, хепатални проби, хемостаза</p> <p>Дополнителни серолошки испитувања кај селектирани пациенти со АИХА<br/> Титар на ладни антитела<br/> Моноспецифичен ДАТ за ИгМ, ИгА, ИгГ, C3d<br/> Еритроцитен елуат<br/> Donath Landsteiner</p> <p>Термален опсег на ладни антитела</p> | <p>Болест на ладни аглутинини, возраст <math>\geq 60</math> год., клиничко или лабораториско сомнение за инфилтрација на коскената срцевина.<br/> Кај бремени и пациенти со тромбоцитопенија, за да се исклучи ДИК или ТМА асоцирана со бременост.<br/> Во зависност од симптоми, епидемиска анамнеза, возраст</p> <p>Кај сите деца и при сомнеж за Evans syndrome</p> <p>Кај ретикулоцитопенија</p> <p>Ако ДАТ е позитивен за C3d +/- ИгГ<br/> Ако ДАТ е позитивен.<br/> Ако се сомневаме на ДАТ-негативна АИХА.<br/> Ако се сомневаме на (моноспецифична) ДАТ-негативна АИХА.<br/> Ако ДАТ е позитивен за C3d +/- ИгГ<br/> и i) ДАТ – негативен или несигнификантни ладни аглутинини и<br/> ii) возраст <math>&lt; 18</math> год. или хемоглобинурија или „ладни“ симптоми или атипична серологија.<br/> Ако клиничката сигнификантност на ладните автоаглутинини е нејасна.</p> |

**Табела бр. 135. Причини за интраваскуларна хемолиза**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Фиксација на комплемент</b></p> <p>Пароксизмална ноќна хемоглобинурија<br/> Пароксизмална ладна хемоглобинурија<br/> Акутни хемолитички пост - трансфузиски реакции како резултат на инкомпатибилни крвни групи.<br/> Некои автоимунни хемолитички анемии ако фиксацијата на комплементот предизвикува терминална активација на комплемент (формирање на мембрански напаѓачки комплекс) на површината на еритроцитите предизвикувајќи лиза.</p> <p><b>Механичка траума</b></p> <p>Срцеви залистоци<br/> Микротромби во циркулацијата – ДИК, ТНА (ТТП, ХУС, атипичен ХУС)<br/> March хемоглобинурија</p> <p><b>Токсични или егзогени фактори</b></p> <p>Инфекции: Babesia, Clostridium, Leptospira, Falciparum malaria<br/> Каснување од пајак<br/> Змиски отров<br/> Токсичност на бакар или цинк<br/> Хипотонични раствори</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Табела бр. 136 – Дијагностички пристап кај АИХА



Табела бр. 137 – Клинички карактеристики и специфични симптоми кај ТТП

|                             |                                                                                                    |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Фебрилна состојба > 37.5°C  |                                                                                                    |
| МАХА                        | Слабост, изнемоштеност, вртоглавица, бледо-жолта кожа.                                             |
| Тромбоцитопенија            | Петехии, хематоми, суфузии, гингиворагија, епистакса, мозочно крвање.                              |
| Невролошка симптоматологија | Главоболка, заборавеност, агитираност, парези, дизартрија, афазија, конфузност, хемиплегија, кома. |
| Бубрежно оштетување         | Протеинурија, хематурија, ретко АБИ.                                                               |
| Срцево оштетување           | Градна болка, срцева слабост, хипотензија.                                                         |
| Гастроинтестинални симптоми | Абдоминални болки и гастроинтестинално крвање.                                                     |

Табела бр. 138 – Диференцијална дијагноза на ТТП

| Дијагноза                      | ТТП                                        | ХУС                                                                      | ДИК                     | ПЕ         | ХЕЛЛП      | кАФС                                                                       |
|--------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------|------------|----------------------------------------------------------------------------|
| МАХА                           | +++                                        | +++                                                                      | +/-                     | +/-        | +/-        | +/-                                                                        |
| Тромбоцитопенија               | +++                                        | ++                                                                       | ++                      | +          | +          | ++                                                                         |
| Бубрежно оштетување            | +                                          | +++                                                                      | +/-                     | +/-        | +/-        | +/-                                                                        |
| Артериска хипертензија         | +/-                                        | ++                                                                       | +/-                     | +++        | +++        | +/-                                                                        |
| Протеинурија и едеми           | -                                          | +                                                                        | -                       | +++        | +++        | +/-                                                                        |
| Црнодробно оштетување          | -                                          | -                                                                        | -                       | +++        | +++        | +/-                                                                        |
| Коагулација                    | -                                          | -                                                                        | +++                     | +/-        | +/-        | ++                                                                         |
| Клучни лабораториски резултати | ADAMTS-13 <20%, авто-антитела за ADAMTS-13 | ADAMTS-13 >20%, креатинин >177мол/Л, тромбоцити >30 x 10 <sup>9</sup> /Л | ПТ↑, аПТТ↑, фибриноген↓ | АСТ↑, АЛТ↑ | АСТ↑, АЛТ↑ | Лупус антикоагулант, анти-B <sub>2</sub> GPI (ИгГ и ИгМ), АКЛА (ИгГ и ИгМ) |

Табела бр. 139 – PLASMIC скор за веројатност за ТТП

| Параметар                                                                                                   | Вредност |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Тромбоцити < 30 x 10 <sup>9</sup> /Л                                                                        | +1       |
| Креатинин < 177 мкмол/Л                                                                                     | +1       |
| Хемолиза:<br>- Индиректен билирубин > 34 мкмол/Л или<br>- ретикулоцити > 2.4% Или<br>- Немерлив хаптоглобин | +1       |
| Без активна малигна болест во последната година                                                             | +1       |
| без трансплантација на солидни органи или хематопоеетски матични клетки                                     | +1       |
| ИНР < 1.5                                                                                                   | +1       |
| МЦВ < 90 фЛ                                                                                                 | +1       |

\*Низок ризик (PLASMIC скор ≤4): размислете за алтернативни дијагнози

\*Среден ризик (PLASMIC скор 5): тестирајте ADAMTS-13, внимателно набљудувајте, направете стручна консултација, размислете за терапевтска замена на плазма ако не се идентификува друга причина

\*Висок ризик (PLASMIC скор ≥6): тестирајте ADAMTS-13, направете стручна консултација, започнете со итна терапевтска замена на плазма



Благодарност за поддршката  
за реализација на проектот:



Технички организатор:



Креативен концепт и дизајн:





***Здружение за хематологија  
на Македонија***

***[www.zhm.mk](http://www.zhm.mk)***