

**Redaktorius ir sudarytojas
Laimonas GRIŠKEVIČIUS**

**HEMATOLOGIJOS, ONKOLOGIJOS
IR TRANSFUZIOLOGIJOS
GAIRĖS 2015**

4 LEIDIMAS

Redaktorius ir sudarytojas

Laimonas Griškevičius

Autoriai

Laimonas Griškevičius:

Ne Hodžkino limfomos
Hodžkino limfomos
Gelbstintysis limfomų gydymas
Hemofagocitinė limfohistiocitozė
Ūminė mieloblastinė leukemija
Ūminė limfoblastinė leukemija
Gelbstintysis ūminių leukemijų gydymas
Lėtinė mieloleukemija

Rita Čekauskienė, Laimonas Griškevičius:

Nėščiųjų trombocitopenija

Lina Kryžauskaitė, Laimonas Griškevičius:

Heparino indukuota trombocitopenija (HIT)

Regina Pileckytė:

Lėtinė limfocitopenija

Valdas Pečeliūnas:

Plazminių ląstelių mieloma
AL amiloidozė

Tadas Žvirblis:

Klasifikatoriai

Projekto vadovas

Rokas Stulpinas

Leidėjas

VšĮ „Biomedicinos tyrimai ir IT-sprendimai“

Vilniaus g. 31

LT-01402 Vilnius

Lietuva

Šiame leidinyje surinkta ir susisteminta medžiaga yra autorinis darbas, saugomas autorinės teisės normų. Visą medžiagą arba jos dalį, išspausdintą šiame leidinyje, dauginti, išsaugoti bet kokiame laikmenoje ir/ar platinti draudžiama. Naują medžiagą sisteminti, naudojantis šio leidinio struktūra, forma ir koncepcija ne asmeniniams tikslams leidžiama tik turint raštišką leidėjo sutikimą išskyrus galiojančiuose Lietuvos Respublikos teisės aktuose numatytais atvejais.

Leidėjas, autoriai bei recenzentai neatsako už jokiais neigiamais pasekmėmis, kilusias pasinaudojant šiame leidinyje pateikiama informacija bei dėl galimų teksto arba informacijos pritaikymo klaidų. Tai yra pagalbinių rekomendacinio pobūdžio priemonė, skirta sveikatos priežiūros specialistams, kuria nesiekama keisti visuotinai priimtų klinikinį sprendimų arba individualaus paciento gydymo.

Prieš taikant aprašytas gydymo priemones ar procedūras kiekvieną kartą privaloma pasitikrinti dėl informacijos tikslumo naudojantis gamintojų pateikiama informacija bei galiojančiomis darbo ir/ar saugumo normomis.

- 6 Žinyne naudojami sutrumpinimai**
- 7 Topografijos kodai**
- 8 Limfmazgių regionai**

- 9 Ne Hodžkino limfomos – NHL**
 - 9 Klasifikacija
 - 11 Stadizacija
 - 12 Prognostiniai indeksai
 - 13 Atsako kriterijai
 - 15 B ląstelių navikų žymenys
 - 16 Difuzinė didelių B ląstelių limfoma (nodalinė ir pirminė tarpuplaučio) – DLBCL
 - 23 Skrandžio difuzinė didelių B ląstelių limfoma – skrandžio DLBCL
 - 25 Sėklidžių difuzinė didelių B ląstelių limfoma – sėklidžių DLBCL
 - 28 Folikulinė limfoma – FCL
 - 30 Mantijos ląstelių limfoma – MCL
 - 35 Marginalinės zonos limfoma – MZL
 - 39 T limfomos
 - 43 *Mycosis fungoides* / Sėzary sindromas – MF/SS
 - 48 Didelių granuliuotų limfocitų leukemija – LGL
- 49 NHL gydymo protokolai**
 - 53 CNS difuzinė didelių B ląstelių limfoma – CNS DLBCL
 - 56 CNS DLBCL gydymo protokolai
 - 57 HDMtx toksiškumas
 - 58 Leukovorino skyrimas po HDMtx
 - 59 *Burkitt* limfoma, leukemija ir *Burkitt-like* limfoma – BLL
 - 66 BLL gydymo protokolai
 - 70 HDMtx toksiškumas
 - 71 Leukovorino skyrimas po HDMtx

- 72 Hodžkino limfomos (HL)**
 - 72 Klasifikacija
 - 73 Stadizacija
 - 74 Gydymo taktika
 - 80 Gydymo protokolai

- 81 Gelbstintysis limfomų gydymas – NHL & HL ST**

- 85 Hemofagocitinė limfohistiocitozė – HLH**

- 87 Ūminė mieloblastinė leukemija – AML**
 - 87 Klasifikacija
 - 88 Gydymo taktika
 - 93 Protokoliai (ne M3)
 - 95 Gydymo taktika (M3)
 - 101 Protokoliai (M3)
 - 102 ATRA toksiškumas

Turiny

103 Ūminė limfoblastinė leukemija – ALL

- 103 Klasifikacija
- 103 Gydomo taktika

104 Gelbstintysis ūminių leukemijų gydymas – AL ST

106 Lėtinė limfoleukemija – CLL

- 106 Klasifikacija
- 106 Gydomo indikacijos
- 107 Gydomo taktika
- 111 Atsako į gydymą vertinimas
- 112 Imuninės komplikacijos
- 114 Gydomo protokolai

117 Bcr-abl teigiama lėtinė mieloleukemija - CML

- 117 Klasifikacija
- 117 Rizikos nustatymas
- 117 CML fazės
- 118 Gydomo taktika
- 121 Imatinibo neefektyvumo kriterijai
- 121 Bcr-abl1 molekulinės genetikos tyrimų metodai bei stebėsenos periodiškumas
- 122 Santykinis bcr-abl mutacijas turinčių ląstelių atsparumas TKI
- 123 Imatinibui atsparių bcr-abl mutacijų dažnis bei jautrumas vaistams
- 124 Alogeninės KKL rizikos vertinimas pagal Gratwohl
- 125 Imatinibum
- 127 Nilotinibum
- 129 Dasatinibum
- 131 Kiti gydymo protokolai

132 Plazminių ląstelių mieloma – MM

- 132 Klasifikacija
- 133 Gydomo taktika
- 137 Atsako į gydymą ir neigiamų įvykių kriterijai
- 137 Cirkuliuojančių plazminių ląstelių (CPC) vertinimas
- 138 Trombozių profilaktika
- 139 Gydomo protokolai
- 141 Vaistų dozės korekcijos

143 AL amiloidozė – AmyAL

- 143 Gydomo taktika
- 147 Atsako vertinimas ir gydymo schemas

Turiny

148 Nėščiųjų trombocitopenija

151 Heparino indukuota trombocitopenija (HIT)

- 151 Diagnostikos ir gydymo algoritmas
- 151 HIT „4T“ skalė
- 152 Bendra HIT tikimybių lentelė
- 153 Alternatyvūs heparinui antikoagulantai

157 Literatūra

Žinyne naudojami sutrumpinimai

aaPI – Age Adjusted International Prognostic Index	KČ – Kaulų čiulpai
ADTL – Aktyvuotas dalinio tromboplastino laikas	KKL – Kamieninių kraujodaros ląstelių
Ag – Antigenas	KKLT – Kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija
AITL – Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma	KT – Kompiuterinė tomografija
AKS – Arterinis kraujospaudimas	I/m – Limfmazgiai
Alo – Alogeninė	LCV – Leucovorinum
ALT – Alanininė transaminazė	LDH – Laktatdehidrogenazė
AML – Acute Myeloblastic Leukemia	LGDS – Labai gera dalinė remisija
ANS – Absolutus neutrofilų skaičius	LP – Liumbalinė punkcija
AraC – Cytarabinum	MALT – Mucosa-associated Lymphoid Tissue
AST – Asparagininė transaminazė	MBR – Magnetinis branduolių rezonansas
ATRA – All-trans retinoic acid	MCL – Mantle Cell Lymphoma
Auto – Autogininė	MMoIR – Major Molecular Remission
BEF – Balygų elektroforezė	MPO – Mieloperoksidazė
BLI – Burkitt Lymphoma / Leukemia, Burkitt-like Lymphoma	MRD – Minimal Residual Disease
CCgR – Complete Cytogenetic Remission	Mtx – Methotrexatum
CD – Cluster of Differentiation	MZL – Marginal Zone Lymphoma
CG – Citogenetinis	NE – Neutrofilų elastazė
CHLB – Chlorambucilum	NEU – Neutrofilų skaičius
CHR – Comple Hematologic Remission	NHL – Non-Hodgkin Lymphoma
CLL – Chronic Lymphoid Leukemia	NSAID – Non-steroid Anti Inflammatory Drugs
CML – Chronic Myeloid Leukemia	OS – Overall Survival
CMV – Citomegalo virusas	PA – Protrombino aktyvumas
CNS – Centrinė nervų sistema	PCgR – Partial Cytogenetic Remission
CPC – Cirkuliuojančių plazminės ląstelių	PCP – <i>Pneumocystis carinii</i> sukelta pneumonija
CR – Pilna remisija	PD – Progresuojanti liga
CRB – C reaktyvus baltymas	PET – Pozitronų emisijos tomografija
CrCl – Kreatinino klirensas	Ph – Filadelfijos chromosoma
DDT – Didelių dozių terapija	PLT – Trombocitų skaičius
DFS – Disease Free Survival	PMBCL – Primary Mediastinal B Cell Lymphoma
DLBCL – Diffuse Large B Cell Lymphoma	PR – Dalinė remisija
EBV – Epšteina-Bar virusas	PSO – Pasaulinė sveikatos organizacija
ELN – European Leukemia Network	PTCL – Peripheral T Cell Lymphoma
ENG – Eritrocitų nusėdimo greitis	R – Rituximabum
FCL – Follicular Cell Lymphoma	RDS – Respiracinio distreso sindromas
FGDS – Fibrogastroduodenoskopija	RF – Relapse Free
FKS – Fibroskoposkopija	RIPA – Ristocetino indukuota trombocitų agregacija
FLIPI – Follicular Lymphoma International Prognostic Index	RT – Radioterapija
G-CSF – Granulocyte Colony Stimulating Factor	SD – Stabili liga
GKS – Gliukokortikosteroidai	ŠF – Šarminė fosfatazė
GTP – Gama gliutamintranspeptidazė	SLL – Small Lymphocyte Lymphoma
Gy – Grėjai	SMD – Suminis mazgų dydis
HB – Hepatitas B	ST – Salvage Therapy
HCV – Hepatito C virusas	TdT – Terminal Deoxynucleotidil Transferase
HL – Hodgkins Lymphoma	TKD – Tirozinkinazės deficitas
HLA – Human Leukocyte Antigen	TKI – Tirozinkinazės inhibitorius
HR – Hematologinė remisija	TLK-10 – Tarptautinės ligų klasifikacijos 10-oji redakcija
IF – Interferonum	TRM – Treatment Related Mortality
IF-RT – Involved field radiotherapy	Tro – Trombocitai
Ig – Imunoglobulinas	VNR – Viršutinė normos riba
IvIg – Intraveninis imunoglobulinas	VWF – Von Willebrando faktorius
INR – International Normalised Ratio	WBC – White Blood Count
IPI – International Prognostic Index	WB-RT – Whole Brain Radiotherapy
IU – International Units	WHO – World Health Organisation
	ŽIV – Žmogaus imunodeficitu virusas

Klasifikatoriai

Topografijos kodai

Lūpos, burnos ertmė ir ryklė

- C00.9 Lūpa
- C02.9 Liežuvis
- C03.9 Dantenos
- C06.9 Burna (nepatikslinta)
- C08.9 Seilių liaukos
- C09.9 Migdolai (tonzilės)
- C14.0 Ryklė
- C14.2 Waldeyer'io žiedas

Virškinimo sistema

- C15.9 Stemplė
- C16.9 Skrandis
- C17.0 Dvylikapirštė žarna
- C17.1 Tuščioji žarna
- C17.2 Klubinė žarna
- C17.9 Plonoji žarna (nepatikslinta)
- C18.0 Akloji žarna
- C18.1 Kirmėlinė atauga
- C18.9 Storoji žarna (nepatikslinta)
- C20.9 Tiesioji žarna
- C21.0 Išangė
- C22.0 Kepenys ir intrahepatiniai tulžies latakai
- C23.0 Tulžies pūslė
- C25.9 Kasa ir kasos latakai
- C26.9 Virškinimo traktas (nepatikslinta)

Kvėpavimo sistema ir krūtinės ląsta

- C30.0 Nosies ertmė
- C30.1 Vidurinė ausis
- C31.9 Ančiai (sinusai)
- C32.9 Gerklos
- C33.9 Gerklė (trachėja)
- C34.9 Plautis
- C37.9 Čiobrialiaukė (thymus)
- C38.0 Širdis
- C38.3 Tarpuplautis
- C38.4 Pleura

Kaulai

- C40.9 Galūnių kaulai
- C41.0 Galvos kaulai
- C41.2 Stuburo kaulai
- C41.3 Krūtinės ląstos kaulai
- C41.4 Dubens kaulai
- C41.9 Kaulai (nepatikslinta)

Kraujodaros ir retikuloendotelinė sistema

- C42.0 Kraujas
- C42.1 Kaulų čiulpai
- C42.2 Blužnis
- C42.3 Retikuloendotelinė sist. (nepatikslinta)
- C42.4 Kraujodaros sistema (nepatikslinta)

Oda

- C44.9 Oda ir odos priedai

Periferinė nervų sistema

- C47.9 Periferiniai nervai

Pilvaplėvė ir retroperitoninis tarpas

- C48.0 Retroperitoninis tarpas
- C48.2 Pilvaplėvė

Minkštieji audiniai

- C49.9 Minkštieji audiniai (nepatikslinta)

Krūtis

- C50.0 Spenelis
- C50.9 Krūtis

Moters lytiniai organai

- C51.9 Vulva
- C52.9 Makštis
- C53.9 Gimdos kaklelis
- C54.9 Gimdos kūnas
- C55.9 Gimda (nepatikslinta)
- C56.9 Kiaušidė
- C57.9 Moters lytiniai organai (nepatikslinta)

Vyro lytiniai organai

- C60.9 Varpa
- C61.9 Priešinė liauka (prostata)
- C62.9 Sėklidė
- C63.9 Vyro lytiniai organai (nepatikslinta)

Inkstai ir šlapimo takai

- C64.9 Inkstas
- C66.9 Šlapimtakis
- C67.9 Šlapimo pūslė
- C68.9 Šlapimo takai (nepatikslinta)

Akis ir centrinė nervų sistema

- C69.5 Ašarų liauka
- C69.9 Akis ir akies priedai
- C70.9 Smegenų dangalai
- C71.0 Didžiųjų smegenų pusrutuliai
- C71.5 Smegenų skilveliai
- C71.6 Smegenėlės
- C71.9 Smegenys (nepatikslinta)
- C72.0 Nugaros smegenys
- C72.9 Nervų sistema (nepatikslinta)

Endokrininė sistema

- C73.9 Skydliaukė
- C74.9 Antinksčiai
- C75.0 Prieskydinė liauka
- C75.1 Pasmegeninė liauka (hipofizė)
- C75.9 Endokrininė liauka (nepatikslinta)

Tiksliau neapibūdintos lokalizacijos

- C76.0 Galva ir kaklas (nepatikslinta)
- C76.1 Krūtinė (nepatikslinta)
- C76.2 Pilvas (nepatikslinta)
- C76.3 Dubuo (nepatikslinta)
- C76.4 Viršutinė galūnė (nepatikslinta)
- C76.5 Apatinė galūnė (nepatikslinta)
- C76.7 Kitos ir nenurodytos vietos

Limfmazgiai

- C77.0 Galvos ir kaklo limfmazgiai
- C77.1 Krūtinės ląstos limfmazgiai
- C77.2 Pilvo limfmazgiai
- C77.3 Pažasties ir rankos limfmazgiai
- C77.4 Kirkšnies ir kojos limfmazgiai
- C77.5 Dubens limfmazgiai
- C77.8 Dauginis limfmazgių pažeidimas
- C77.9 Limfmazgis (nepatikslinta)

Nežinoma lokalizacija

- C80.9 Pirminio proceso vieta nežinoma

Klasifikatoriai

Limfagčių regionai

Viso yra 9 limfagčių regionai

I. Kairys kaklo limfagčių regionas:

- Kairėje Waldejerio žiedas
- Kairėje viršutiniai kaklo, pakaušio limfagčiai
- Kairėje kaklo, pažandiniai limfagčiai
- Kairėje viršaktikauliniai limfagčiai
- Kairėje poraktikauliniai limfagčiai

II. Dešinys kaklo limfagčių regionas:

- Dešinėje Waldejerio žiedas
- Dešinėje viršutiniai kaklo, pakaušio limfagčiai
- Dešinėje kaklo, pažandiniai limfagčiai
- Dešinėje viršaktikauliniai limfagčiai
- Dešinėje poraktikauliniai limfagčiai

III. Kairys pažasties limfagčių regionas:

- Kairėje pažasties limfagčiai

IV. Dešinys pažasties limfagčių regionas:

- Dešinėje pažasties limfagčiai

V. Tarpuplaučio limfagčių regionas:

- Tarpuplaučio viršutiniai limfagčiai
- Tarpuplaučio apatiniai limfagčiai
- Kairėje plaučių šaknų limfagčiai
- Dešinėje plaučių šaknų limfagčiai

VI. Mezenterinis limfagčių regionas:

- Pasaito limfagčiai
- Retroperitoniniai limfagčiai
- Kepenų vartų limfagčiai
- Celiakiniai limfagčiai
- Blužnis
- Blužnies vartų limfagčiai

VII. Paraaortinis limfagčių regionas:

- Paraaortiniai limfagčiai
- Dešinėje klubiniai limfagčiai
- Kairėje klubiniai limfagčiai

VIII. Kairys kirkšnies limfagčių regionas:

- Kairėje ingvinaliniai limfagčiai
- Kairėje femoraliniai limfagčiai

IX. Dešinys kirkšnies limfagčių regionas:

- Dešinėje ingvinaliniai limfagčiai
- Dešinėje femoraliniai limfagčiai

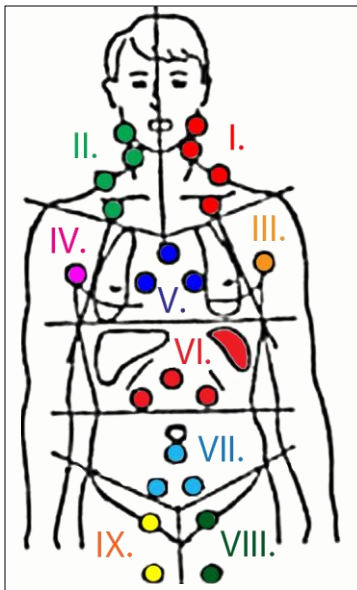
Limfagčių regionai pagal diafragmą

Aukščiau diafragmos:

- I. Kairys kaklo limfagčių regionas
- II. Dešinys kaklo limfagčių regionas
- III. Kairys pažasties limfagčių regionas
- IV. Dešinys pažasties limfagčių regionas
- V. Tarpuplaučio limfagčių regionas

Žemiau diafragmos:

- VI. Mezenterinis limfagčių regionas
- VII. Paraaortinis limfagčių regionas
- VIII. Kairys kirkšnies limfagčių regionas
- IX. Dešinys kirkšnies limfagčių regionas



Jei bent vienas to regiono limfmazgis yra pažeistas, laikoma, kad visas regionas pažeistas.

Ne Hodžkino limfomos (NHL)

Klasifikatoriai

WHO ir TLK-10 klasifikacija

Subrendusių B ląstelių neoplazmos:

- B limfoblastinė limfoma
WHO: 98113, TLK-10: C85.1
- Smulkių limfocitų limfoma
WHO: 98233, TLK-10: C83.0
- B ląstelių prolifocitinė leukemija
WHO: 98333, TLK-10: C91.3
- Blužnies marginalinės zonos limfoma
WHO: 96893, TLK-10: C82.9
- Plaukuotų ląstelių leukemija
WHO: 99403, TLK-10: C91.4
- Blužnies difuzinė raudonosios pulpos mažų B ląstelių limfoma
WHO: 95913, TLK-10: C83.0
 - Blužnies difuzinė raudonosios pulpos mažų B ląstelių limfoma
WHO: 95913, TLK-10: C83.0
 - Plaukuotų ląstelių variantinė leukemija
WHO: 95913, TLK-10: C91.4
- Limfoplazmacitinė limfoma
WHO: 96713, TLK-10: C88.0
- Ekstranodinės marginalinės zonos B ląstelių limfoma
WHO: 96993, TLK-10: C82.9
- Nodinės marginalinės zonos B ląstelių limfoma
WHO: 96993, TLK-10: C82.9
 - Pediatriinė nodinės marginalinės zonos B ląstelių limfoma
WHO: 96993, TLK-10: C82.9
- Folikulinė limfoma
WHO: 96903, TLK-10: C82
 - Pediatriinė folikulinė limfoma
WHO: 96903, TLK-10: C82
- Mantijos ląstelių limfoma
WHO: 96733, TLK-10: C82.9
- Difuzinė didelių B ląstelių limfoma (DDBLL), kitaip neklasifikuojama
WHO: 96803, TLK-10: C83.3
 - T ląstelėmis/histiocitais turtinga didelių B ląstelių limfoma
WHO: 96883, TLK-10: C83.3
 - Pirminė CNS DDBLL
WHO: 96803, TLK-10: C83.3
 - EBV+ senyvo amžiaus žmonių DDBLL
WHO: 96803, TLK-10: C83.3

- Su DDBLL susijęs lėtinis uždegimas
WHO: 96803, TLK-10: C83.3
- Limfomatoidinė granuliozatozė
WHO: 97661, TLK-10: C96.9
- Tarpuplaučio (užkrūčio) didelių B ląstelių limfoma
WHO: 96793, TLK-10: C83.3
- Intravaskuliarinė didelių B ląstelių limfoma
WHO: 97123, TLK-10: C83.3
- ALK+ didelių B ląstelių limfoma
WHO: 97373, TLK-10: C83.3
- Plazmablastinė limfoma
WHO: 97353, TLK-10: C83.8
- Didelių B ląstelių limfoma kylanti iš HHV8 susijusios multicentrinės Castleman ligos
WHO: 97383, TLK-10: C83.3
- Pirminė eksudato limfoma
WHO: 96783, TLK-10: C83.3
- Burkitt limfoma
WHO: 96873, TLK-10: C83.7
- B ląstelių limfoma, kitaip neklasifikuojama, su DDBLL ir Burkitt limfomos požymiais
WHO: 96803, TLK-10: C85.1
- B ląstelių limfoma, kitaip neklasifikuojama, su DDBLL ir Hodžkin limfomos požymiais
WHO: 95963, TLK-10: C85.1

Subrendusių T ir NK ląstelių neoplazmos:

- T limfoblastinė limfoma
WHO: 98373, TLK-10: C84.2
- T ląstelių prolifocitinė limfoma
WHO: 98343, TLK-10: C91.3
- T ląstelių didelių granuliuotų limfocitų limfoma
WHO: 98313, TLK-10: C91.7
- Lėtinis limfoproliferacinis NK ląstelių sutrikimas
WHO: 98313, TLK-10: C91.7
- Agresyvi NK ląstelių leukemija
WHO: 99483, TLK-10: C95.0
- Sisteminė EBV+ T ląstelių limfoproliferacinė vaikų liga
WHO: 97243, TLK-10: C84.5
- Suaugusiųjų T ląstelių leukemija/limfoma
WHO: 98273, TLK-10: C91.5
- Ekstranodinė T/NK ląstelių limfoma, nosies variantas
WHO: 97193, TLK-10: C84

Ne Hodžkino limfomos (NHL)

Klasifikatoriai

WHO ir TLK-10 klasifikacija (tęs.)

- Su enteropatija susijusi T ląstelių limfoma
WHO: 97173, TLK-10: C84
- Hepatospleninė T ląstelių limfoma
WHO: 97163, TLK-10: C84
- Periferinė T ląstelių limfoma, kitaip neklasifikuojama
WHO: 97023, TLK-10: C84
- Angioimunoblastinė T ląstelių limfoma
WHO: 97053, TLK-10: C84
- Anaplastinė didelių ląstelių limfoma, ALK+
WHO: 97143, TLK-10: C84
- Anaplastinė didelių ląstelių limfoma, ALK-
WHO: 97023, TLK-10: C84

Odos limfomos:

- Pirminė odos difuzinė didelių B ląstelių limfoma, kojų tipo
WHO: 96803, TLK-10: C83.3
- Į vakciniforminę hydroa panaši odos limfoma
WHO: 97253, TLK-10: C84
- Poodinė į panikilitą panaši T ląstelių limfoma
WHO: 97083, TLK-10: C84
- Mycosis fungoides
WHO: 97003, TLK-10: C84.0
- Sezary sindromas
WHO: 97013, TLK-10: C84.1
- Limfomatoidinė papuliozė
WHO: 97181, TLK-10: L41.2
- Pirminė odos anaplastinė didelių ląstelių limfoma
WHO: 97183, TLK-10: C84
- Pirminė odos gama-delta T ląstelių limfoma
WHO: 97263, TLK-10: C84
- Pirminė odos CD8+ agresyvi epidermotropinė citotoksinė T ląstelių limfoma
WHO: 97093, TLK-10: C84
- Pirminė odos CD4+ smulkių/vidutinių T ląstelių limfoma
WHO: 97093, TLK-10: C84
- Pirminė odos folikulinė limfoma
WHO: 95973, TLK-10: C82

Histiocitinių ir dendritinių ląstelių neoplazmos:

- Histiocitinė sarkoma
WHO: 97553, TLK-10: C96.3

- Langerhanso ląstelių histiocitozė
WHO: 97513, TLK-10: C96
- Langerhanso ląstelių sarkoma
WHO: 97563, TLK-10: C96
- Besiterpiančių dendritinių ląstelių sarkoma
WHO: 97573, TLK-10: C96
- Folikulinė dendritinių ląstelių sarkoma
WHO: 97583, TLK-10: C96
- Fibroblastinis rektikulinis ląstelių navikas
WHO: 97593, TLK-10: C96
- Nepatikslingas dendritinių ląstelių navikas
WHO: 97573, TLK-10: C96
- Diseminuota juvenilinė ksantogranuloma
WHO: 97573, TLK-10: C96

Potransplantaciniai limfoproliferaciniai sutrikimai (PTLD):

- Ankstyvus pakenkimas:
 - Plazmacitinė hiperplazija
WHO: 99711, TLK-10: C96.9
 - Infekcinė mononukleozės tipo PTLD
WHO: 99711, TLK-10: C96.9
- Polimorfinis PTLD
WHO: 99713, TLK-10: C96.9
- Monomorfinis PTLD (B ir T/NK ląstelių tipai)*
TLK-10: C96.9
- Klasikinė Hodgkin limfoma PTLD tipo*
TLK-10: C96.9

*Šie pažeidimai klasifikuojami pagal leukemijos ar limfomos ICD-O kodus, atitinkamai su kuo yra susiję

Ne Hodžkino limfomas (NHL)

Fiziniai ligos požymiai

B-simptomai	Bulky
<ul style="list-style-type: none">• >10% svorio kritimas per 6 mėnesius• Karščiavimas >38°C• Naktinis prakaitavimas	Limfmazgis ≥ 5 cm arba tarpuplautis tiesinėje rentgenogramoje $\geq 1/3$ didžiausio krūtinės ląstos matmens

Stadizacija

Ann-Arbor stadizacijos sistema

- I** – Vieno limfmazgių regiono pažeidimas
– Vieno ekstra limfinio organo pažeidimas (*gretimų organų peraugimas (E) = yra*)
- II** – Dviejų ir daugiau limfmazgių regionų pažeidimas vienoje diafragmos pusėje
– Vieno ekstra limfinio organo pažeidimas (*gretimų organų peraugimas (E) = yra*) su to regiono limfmazgių pažeidimu. Taip pat gali būti pažeisti limfmazgiai ir iš kitų regionų, tačiau visi II stadijos pažeidimai turi būti vienoje diafragmos pusėje
– Dviejų ir daugiau limfmazgių regionų pažeidimas vienoje diafragmos pusėje su blužnies pažeidimu
- III** – Limfmazgių regionai pažeisti per abi diafragmos puses. III stadijos neįtakoja ekstra limfinių organų ar blužnies pažeidimas
- IV** – Jei yra diseminuotų ekstralimfinių organų (*diseminacija (IV st.) = yra*). IV stadijos neįtakoja pažeisti limfmazgių regionų skaičius ar išsidėstymas

Papildomai prie stadijos prirašoma:

- B** – Jei pacientui yra pasireiškę B simptomai
E – Jei yra ekstra limfinio organo pažeidimas
X – Jei yra pažeistas tarpuplautis (tarpuplaučio diametras $>1/3$ didžiausio krūtinės ląstos pločio)

St. Jude stadizacijos sistema:

- I** – Vienas ekstranodinis navikas arba vienas l/m (išskyrus tarpuplaučio ir pilvo ertmės)
- II** – Bet kuris iš toliau išvardintų atvejų:
• Vienas ekstranodinis navikas ir pažeisti gretimi l/m
• Du ekstranodiniai navikai toje pačioje diafragmos pusėje (gretimi l/m pažeisti arba ne)
• Pažeidimas, prasidėjęs skrandyje ar žarnyne (gretimi l/m pažeisti arba ne)
• Pažeisti ≥ 2 l/m regionai toje pačioje diafragmos pusėje
- III** – Pažeidimas, buvęs pilvo ertmėje, tačiau radikaliai pašalintas chirurginiu būdu
- III** – Bet kuris iš toliau išvardintų atvejų:
• Du ekstranodiniai navikai skirtingose diafragmos pusėse (gretimi l/m pažeisti arba ne)
• Pažeidimas, prasidėjęs plaučiuose, tarpuplautyje arba krūtinės ertmėje
• Limfoma, pažeidžianti stuburą ar aplinkines sritis
• Pažeidimas, prasidėjęs pilvo ertmėje ir plačiai išplitęs
• Pažeisti ≥ 2 l/m regionai skirtingose diafragmos pusėse
- IIIA** – Limfoma neišplitusi už pilvo ertmės ribų, tačiau negali būti pašalinta chirurgiškai
- IIIB** – Limfoma, pažeidžianti keletą pilvo ertmės organų
- IV** – Bet kuris anksčiau paminėtas variantas kartu su CNS ir/ar KČ pažeidimu

Ne Hodžkino limfomas (NHL)

Prognostiniai indeksai

IPI

- Biologinis amžius >60 m.
- PSO bendra būklė ≥ 2
- Serumo LDH viršija normą
- III-IV Ann-Arbor ligos stadija
- Ekstranodinė diseminacija >1 sistemoje

aaIPI (kai biologinis amžius ≤ 60 m.)

- PSO bendra būklė ≥ 2
- Serumo LDH viršija normą
- III-IV Ann-Arbor ligos stadija

FLIPI (tik folikulinėms limfomoms)

- Hemoglobinas <120 g/l
- Serumo LDH viršija normą
- III-IV Ann-Arbor ligos stadija
- Pažeisti >4 limfmazgių regionai

FLIP rizikos vertinimas

Rizikos veiksnių skaičius	Recidyvo rizika	10 m. išgyvenamumas, %
0-1	Maža	62 - 71
2	Vidutinė	48 - 51
3-4	Didelė	34 - 36

Kiti rodikliai

Bendros būklės vertinimas pagal PSO

- 0 – Fizinis aktyvumas normalus
- 1 – Gali vaikščioti, dirbti nesunkų darbą
- 2 – Vaikšto, tačiau dirbti nebegali, judrus >50% būdravimo laiko
- 3 – Dalinai apsitarnauja, judrus <50% būdravimo laiko
- 4 – Visiškai neįgalus
- 5 – Miręs

Ne Hodžkino limfomas (NHL)

Limfomų (išskyrus CNS) atsako kriterijai

Apibūd.	Limfmazgiai	Blužnis/kepenys	Kaulų čiulpai
CR Visų limfomos požymių išnykimas	FDG kaupianti ar PET teigiama prieš gydymą: bet kokio dydžio liktinė masė, jei PET neigiama; Nepastoviai FDG kaupianti ar PET neigiama: KT regresija iki normalaus dydžio	Nečiuopiama, židiniai išnyko	Pakartotinėje biopsijoje infiltratas išnyko; jei morfologiškai abejotina, turi būti neigiama imunohistochemiškai
PR Išmatuojamų masių regresija ir nėra naujų židinių	Iki 6 didžiausių dominuojančių masių statmenų diametrų sumos (SPD) $\geq 50\%$ sumažėjimas; kitų l/m nepadidėjo FDG kaupianti ar PET teigiama prieš gydymą: išlieka viena ar daugiau jau anksčiau buvusios PET teigiama sritis; Nepastoviai FDG kaupianti ar PET neigiama: stebima KT regresija	$\geq 50\%$ židinių sumažėjimas (jei vienas židinis, matuojamas didžiausiais skersinis diametras); kepenys bei blužnis nepadidėjo	Nevertinama, jei teigiama prieš gydymą, nurodyti ląstelių rūšį
SD Neatitinka CR/PR ar PD	FDG kaupianti ar PET teigiama prieš gydymą: išlieka jau anksčiau buvusios PET teigiamos sritys ir nėra naujų KT ar PET teigiamų sričių; Nepastoviai FDG kaupianti ar PET neigiama: buvusios KT masės nesikeičia		
PD Bet koks naujas židinis ar $\geq 50\%$ buvusių židinių padidėjimas nuo nadiro	Naujų masių atsiradimas: $> 1.5\text{cm}$ bet kurioje ašyje, $\geq 50\%$ daugiau kaip vieno l/m SPD padidėjimas ar prieš tai buvusio l/m $\geq 50\%$ ilgiausio diametro padidėjimas, kurio trumpoji ašis $> 1\text{ cm}$ Židiniai PET teigiami, jei FDG kaupianti limfoma ar buvo PET teigiama prieš gydymą	Bet kurio buvusio židinio $>50\%$ SPD padidėjimas nuo nadiro	Naujas infiltratas ar jo recidyvas
<p>FDG kaupiančios limfomos: difuzinė didelių B ląstelių, Hodgkin limfoma, folikulinė limfoma, mantijos zonos limfoma Nepastoviai FDG kaupiančios limfomos: kitos agresyvios ar indolentinės limfomos.</p>			

PET Deauville kriterijai (2009)

- | | |
|--|--------------------------------|
| 1 – Kaupimo nėra | Gydymo deeskalacija kai 1 ar 2 |
| 2 – Kaupimas \leq tarpuplaučiui | Gydymo eskalacija kai 4 ar 5 |
| 3 – Tarpuplautis $<$ kaupimas \leq kepenys | |
| 4 – Vidutiniškai padidėjęs kaupimas $>$ kepenys | |
| 5 – Stipriai padidėjęs kaupimas (įskaitant ir naujus židinius) $>$ kepenys | |

Ne Hodžkino limfomos (NHL)

CNS limfomų atsako kriterijai pagal IPC6

	Smegenų radiologija	Steroidų dozė	Akių tyrimas	CSF citologija
CR	Nekaupia kontrasto	Neskiriama	Normalus	Neigiama
PR	50% naviko sankaupų sumažėjimas. Nėra kontrasto kaupimosi	Irrelevantiška	Mažos RPE* anomalijos arba norma.	Neigiama
SD	Tarpinis įvykis tarp dalinės remisijos ir ligos progresijos			
PD**	25% auglio padidėjimas. Nauji ligos židiniai (CNS ar sisteminiai)	Irrelevantiška	Atsikartojanti ar nauja akių liga.	Atsikartojanti ar teigiama.
RD**	Nauji ligos židiniai (CNS ar sisteminiai)		Atsikartojanti ar nauja akių liga.	
* RPE – tinklainės pigmento epitelis				
** PD fiksuojama, kai prieš tai buvo PR arba SD.				
*** RD fiksuojama, kai prieš tai buvo CR.				

PET-KT

NHL PET-KT indikacijos Lietuvoje (V-448, 2014 balandžio 18 d.)

- C82 – Folikulinė (mazgelinė) ne Hodžkino (non-Hodgkin) limfoma**
C83 – Difuzinė ne Hodžkino (non-Hodgkin) limfoma
C84 – Periferinės ir odos T ląstelių limfomos
C85 – Kiti ir nepatikslinti ne Hodžkino (non-Hodgkin) limfomos tipai

- Išplitimui įvertinti prieš taikant radikalų gydymą
- Likutinei masei įvertinti po chemoterapijos, sprendžiant dėl tolesnio radikalaus gydymo būtinybės
- Biopsijos vietai tikslinti prieš nustatant gydymo taktiką, kai KT arba MRT tyrimai nepakankamai informatyvūs

B ląstelių navikų žymenys

Navikas	TdT	CD19	CD22	CD20	CD10	Ig(s)	CD5	CD23	CD11c	CD103	FM7	Kiti
B pirmtakų navikai	+	+	+	+/-	+	-	-	-	-	-	-	CD34+, CD13 arba CD33 +/-
Periferiniai B navikai												
B ląstelių LLL/SLL	-	+	+(d)	+(d)	-	+(d)	+	+	+/(d)	-	-	
Prolimfocitinė leukemija	-	+	+	+	-	-/+	-/+	-	-	-	+	
Mantijos ląstelių limfoma	-	+	+	+	-/+	+	+	-	-	-	+	Cyclin D1
Marginalinės zonos limfoma	-	+	+	+	-	+	-	-	+/-	-	+	
Folikulinė limfoma	-	+	+	+	+	+	-	-/+	-	-	+/-	
Plaukuotų ląstelių leukemija	-	+	+(b)	+(b)	-	+	-	-	+(b)	+	+	CD25+(b)
Limfoplazmatinė limfoma	-	+	+	+	-	+	-	-/+	-/++(d)	-	-	Ig(c)+
Difuzinė didelių B ląst. limfoma	-	+	+	+	-/+	+/-	-/+					
Tarpplaučio DBLL	-	+	+	+	+	-	-	-				CD30-/+, CD45+/-
Burkitt limfoma / leukemija	-	+	+	+	+	+	-	-	-/+			
Plazmacitoma	-	-	-	-	-	-	-	-				CD38+(b), EMA±, CD56+, CD138+

Pastaba: +, 90% atvejų; ±, >50% atvejų; -/+ , <50% atvejų; (d), dim; (b), bright

Difuzinė didelių B ląstelių limfoma (DLBCL)

NODALINĖ IR PIRMINĖ TARPUPLAUČIO

Tyrimai prieš gydymą

Privalomi

- Pilnas kraujo tyrimas
- AST, ALT, ŠF, GTP, bilirubinas, kreatininas, K⁺, Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺
- LDH
- INR, ADTL, fibrinogenas
- HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-ŽIV_x
- Kaklo, krūtinės, pilvo, dubens diagnostinė KT (dKT) ir PET-KT
- KČ trepanobiopsija (*low-grade* NHL ekskliuduoti)
- Biobankas

Papildomi

- FGDS (virškinimo trakto limfoma ar simptomatika)
- Galvos MBR tyrimas su kontrastu (jei yra CNS simptomatika)
- KČ tėkmės citometrija (jei KČ trepanobiopsijos atspauduose aptiktos limfominės ląstelės)
- LP (jei yra CNS simptomatika ar yra indikacijos CNS profilaktikai)

KT CR/CRu/PR kriterijai

- CR/CRu: limfmazgių didžiausių statmenų diametrų sumų (SPD) > 75% regresija
 - PR: SPD 50-75% regresija
- Matuojama:
- Jei ≤ 6 atskirų l/m - visų SPD
 - Jei > 6 atskirų l/m - šešių dominuojančių atskirų (būtinai tarpuplaučio ir retroperitoninio tarpo) SPD

DLBCL PET-KT indikacijos Lietuvoje (V-448, 2014 balandžio 18 d.)

C83 – Difuzinė ne Hodžkino (non-Hodgkin) limfoma

- Išplitimui įvertinti prieš taikant radikalų gydymą
- Likutinei masei įvertinti po chemoterapijos, sprendžiant dėl tolesnio radikalaus gydymo būtinybės
- Biopsijos vietai tikslinti prieš nustatant gydymo taktiką, kai KT arba MRT tyrimai nepakankamai informatyvūs
- Ankstyvam atsakai į gydymą vertinti, jei tai keičia tolesnę gydymo taktiką

Difuzinė didelių B ląstelių limfoma (DLBCL)

NODALINĖ IR PIRMINĖ TARPUPLAUČIO

Gydymo taktika

Biologinis amžius ≤60 m.

L1

aaIPI = 0 + ne bulky*

R × 5 - CHOP14 × 4

S1

aaIPI = 0 + bulky* arba aaIPI = 1

R × 8 - CHOP14 × 6 ± IF-RT

H1

aaIPI = 2-3

R × 8 - HiCHOP14 × 6 ± IF-RT

Biologinis amžius >60 m.

L2

IPI = 1 + ne bulky*

R × 5 - CHOP14 × 4

H2

IPI = 1 + bulky* arba IPI = 2-5

R × 7 - CHOP14 × 6 ± IF-RT

CNS profilaktika

INDIKACIJOS:

Plitimas:

- kaulų čiulpuose
- sėklidėje
- krūtyje
- galvos ančiuose, ryklėje, tonzilėje
- paravertebraliai, inkstuose/antinksčiuose
- ir/ar ≥2 ekstranodaliniuose organuose

PROFILAKTIKA

(skiriama po [Hi]CHOP14 kursų):

- Methotrexatum 3 g inf. i.v. per 4 valandas 1 ir 15 d. × 2 (HDMtx-3 protokolas)

Stebėsena - individuali

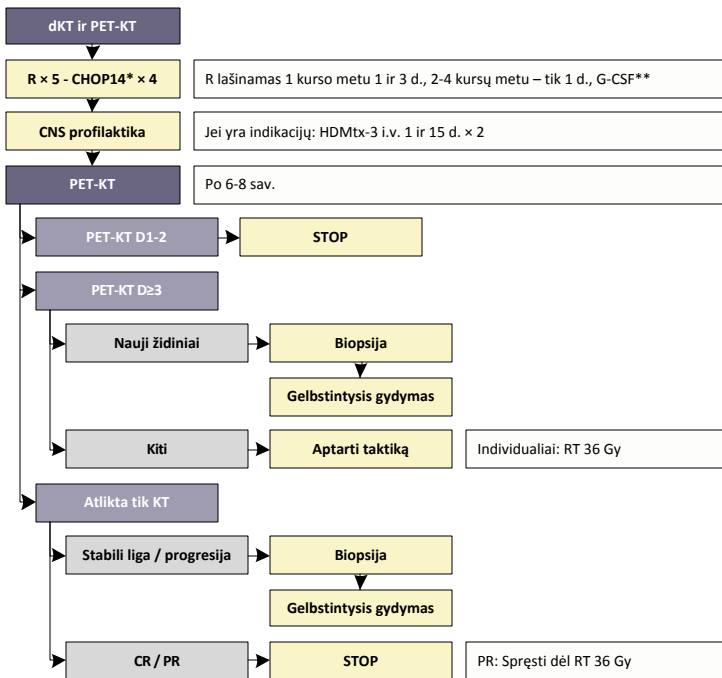
* DLBCL bulky ≥7,5 cm

DLBCL – gydymo taktika

NODALINĖ IR PIRMINĖ TARPUPLAUČIO

Biologinis amžius ≤ 60 m.
aalPI = 0 + ne bulky ($< 5-7,5$ cm)

L1



* Kursas kartojamas po 14 d., kai po nadiro ANS $> 0,5 \times 10^9 / l$, PLT $> 50 \times 10^9 / l$

** Skiriama G-CSF 5 $\mu g/kg/d$ 6-12 dienomis arba PEG-G-CSF 6 mg 2-q dieną

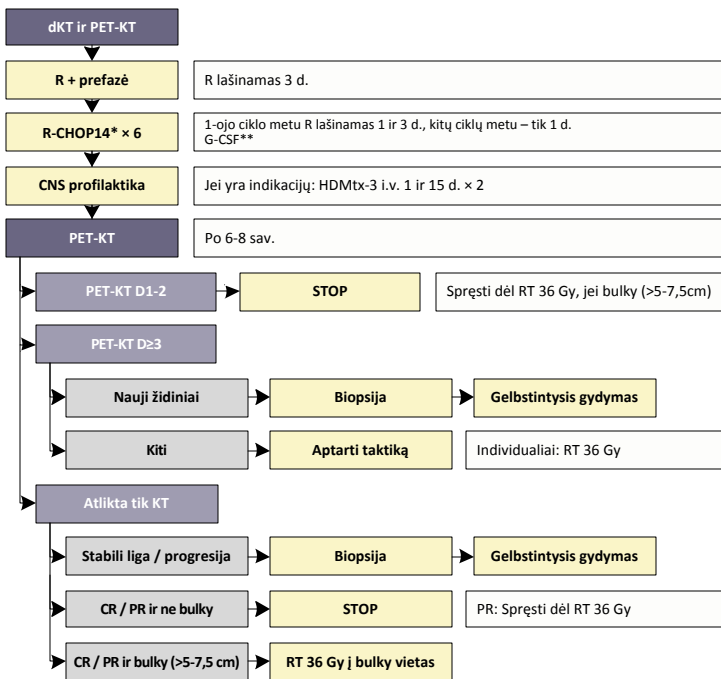
DLBCL – gydymo taktika

NODALINĖ IR PIRMINĖ TARPUPLAUČIO

Biologinis amžius ≤ 60 m.

aalPI = 0 + bulky (>5-7,5 cm); aalPI = 1

S1



* Kursas kartojamas po 14 d., kai po nadiro ANS $>0,5 \times 10^9 / l$, PLT $>50 \times 10^9 / l$

** Skiriama G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 6-12 dienomis arba PEG-G-CSF 6 mg 2-ą dieną

DLBCL – gydymo taktika

NODALINĖ IR PIRMINĖ TARPUPLAUČIO

Biologinis amžius ≤ 60 m.
aaIPI = 2-3

H1

Privaloma PCP profilaktika co-trimoxazolium 960 mg x 2 pirmadieniais ir penktadieniais p.o.

dKT ir PET-KT

R + prefazė

R lašinamas 3 d.

R-HiCHOP14* x 6

1-ojo ciklo metu R lašinamas 1 ir 3 d., kitų ciklų – tik 1 d.
G-CSF**

CNS profilaktika

Jei yra indikacijų: HDMtx-3 i.v. 1 ir 15 d. x 2

PET-KT

Trepanobiopsija ir MRD tyrimas, jei buvo įraukti KČ. PET-KT – po 6-8 sav.

PET-KT D1-2

STOP

Spręsti dėl RT 36 Gy, jei bulky (>5-7,5cm)

PET-KT D \geq 3

Nauji židiniai
ar KČ MRD+

Biopsija

Gelbstintysis gydymas

Kiti

Aptarti taktiką

Individualiai: RT 36 Gy

Atlikta tik KT

Stabili liga / progresija
ar KČ MRD+

Biopsija

Gelbstintysis gydymas

CR / PR ir ne bulky

STOP

PR: Spręsti dėl RT 36 Gy

CR / PR ir bulky (>5-7,5 cm)

RT 36 Gy į bulky vietas

* Kursas kartojamas po 14 d., kai po nadiro ANS $>0,5 \times 10^9 / l$, PLT $>50 \times 10^9 / l$

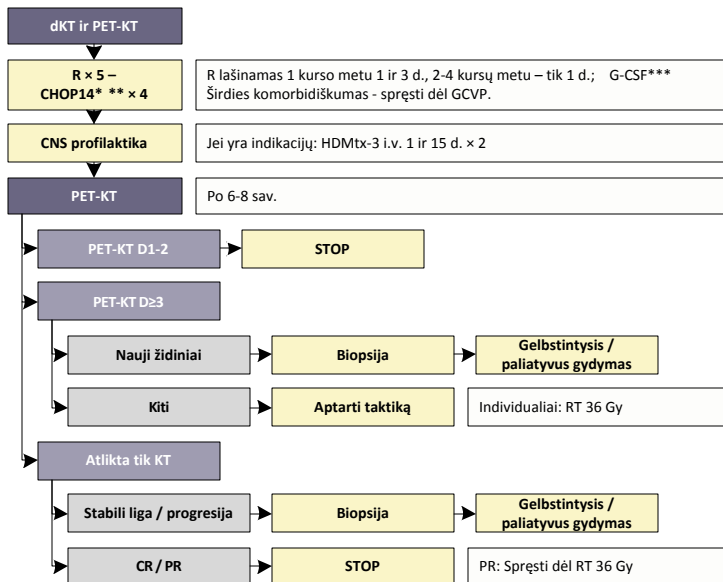
** Skiriama G-CSF 5 $\mu g/kg/d$ 6-12 dienomis arba PEG-G-CSF 6 mg 3-ią dieną

DLBCL – gydymo taktika

NODALINĖ IR PIRMINĖ TARPUPLAUČIO

Biologinis amžius >60 m.
IPI = 1 + ne bulky (<5-7,5 cm)

L2



* Kursas kartojamas po 14 d., kai po nadiro ANS >0,5×10⁹ / l, PLT >50×10⁹ / l

** Cyprofloxacinum 0,5 g x 2/d. p.o. 6-12 d. (rekomenduojama)

*** Skiriama G-CSF 5 µg/kg/d 6-12 dienomis arba PEG-G-CSF 6 mg 2-ą dieną

DLBCL – gydymo taktika

NODALINĖ IR PIRMINĖ TARPUPLAUČIO

Biologinis amžius >60 m.
IPI = 1 + bulky (>5-7,5 cm); IPI = 2-5

H2

Privaloma PCP profilaktika co-trimoxazolium 960 mg x 2 pirmadieniais ir penktadieniais p.o.

dKT ir PET-KT

R-prefazė

R lašinamas 3 d.

R x 7 –
CHOP14*** x 6

1-ojo ciklo metu R lašinamas 1 ir 3 d., kitų ciklų metu – tik 1 d.; G-CSF***
Širdies komorbiditiškumas - spręsti dėl GCVP.

CNS profilaktika

Jei yra indikacijų: HDMtx-3 i.v. 1 ir 15 d. x 2

PET-KT

Po 6-8 sav.

PET-KT D1-2

STOP

Spręsti dėl RT 36 Gy, jei bulky (>5-7,5cm)

PET-KT D≥3

Nauji židiniai
ar KČ MRD+

Biopsija

Gelbstintysis /
paliatyvus gydymas

Kiti

Aptarti taktiką

Individualiai: RT 36 Gy

Atlikta tik KT

Stabili liga / progresija
ar KČ MRD+

Biopsija

Gelbstintysis /
paliatyvus gydymas

CR / PR ir ne bulky

STOP

PR: Spręsti dėl RT 36 Gy

CR / PR ir bulky (>5-7,5 cm)

RT 36 Gy į bulky vietas

* Kursas kartojamas po 14 d., kai po nadiro ANS >0,5x10⁹ / l, PLT >50x10⁹ / l

** Cyprofloxacinum 0,5 g x 2/d. p.o. 6-12 d. (rekomenduojama)

*** Skiriama G-CSF 5 µg/kg/d 6-12 dienomis arba PEG-G-CSF 6 mg 2-q dieną

Skrandžio difuzinė didelių B ląstelių limfoma – skrandžio DLBCL

Tyrimai prieš gydymą

Privalomi

- Pilnas kraujo tyrimas
- AST, ALT, ŠF, GTP, bilirubinas, kreatininas, K⁺, Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺
- LDH
- INR, ADTL, fibrinogenas
- HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-ŽIVs
- Kaklo, krūtinės, pilvo, dubens dKT ir PET-KT
- FGDS: daugybinės skrandžio biopsijos dėl H.pylori + ureazės testas
- KČ trepanobiopsija (*low grade* NHL ekskludavimui)
- Biobankas

Gydymo taktika

L1*

Visi veiksniai:

- DLBCL su ar be MALT elementu
- H.pylori +
- Lokalizuota skrandyje +/- regioniniuose limfmazgiuose
- Perigastriniai limfmazgiai ≤1,5 cm
- LDH normalus

H.pylori eradikacija +/- rituximabum

H1

Visi kiti atvejai

Žr. nodalinė DLBCL + H.pylori eradikacija

H.pylori eradikacija, efektyvumas

Po H.pylori eradikacijos pilnos remisijos tikimybė:

- DLBCL be MALT – 68,8%, laiko mediana iki CR – 2,1 mėn.
- DLBCL su MALT – 56,3%, laiko mediana iki CR – 5 mėn.
- Jei DLBCL lokalizacija gleivinėje/pogleivyje – CR 86,7%
- Jei DLBCL išplitusi muscularis propria ar giliau – CR 39,3%

Kuo SH, Yeh KH, Wu MS, et al. H. pylori eradication therapy is effective in the treatment of early-stage H. pylori-positive gastric diffuse large B-cell lymphomas. Blood 2012.

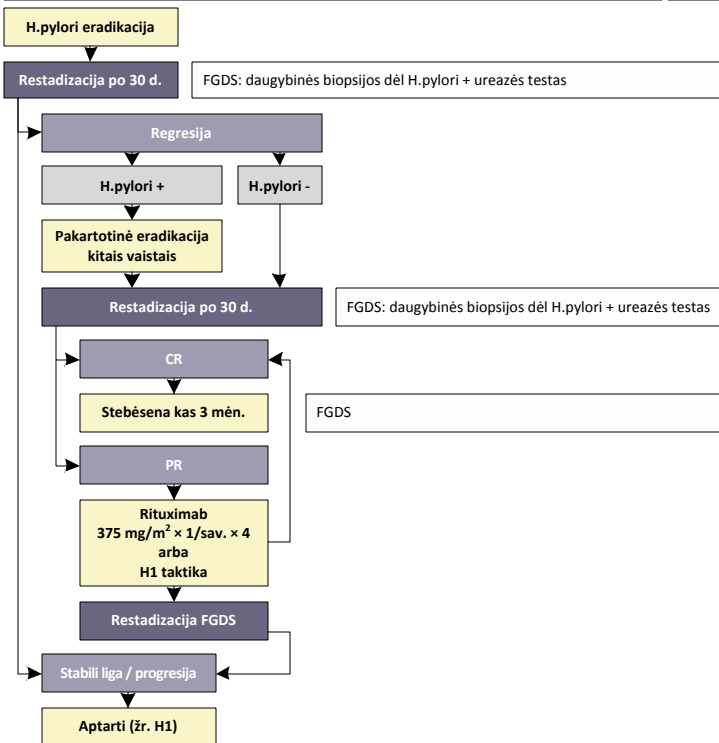
* Kai įmanoma visiškai užtikrinti paciento stebėseną, ypač vyresniems pacientams. Jaunesniems pacientams rekomenduojama rinktis H1 taktiką.

Skrandžio DLBCL – gydymo taktika

Visi veiksniai:

DLBCL su ar be MALT elementu; H.pylori +; Lokaluota skrandyje +/- regioniniuose limfmazgiuose; Perigastriniai limfmazgiai $\leq 1,5$ cm; LDH normalus

L1



Sėklidžių difuzinė didelių B ląstelių limfoma – sėklidžių DLBCL

Tyrimai prieš gydymą

Privalomi

- Pilnas kraujo tyrimas
- AST, ALT, ŠF, GTP, bilirubinas, kreatininas, K⁺, Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺
- LDH
- INR, ADTL, fibrinogenas
- HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-ŽIV_{1/2}
- Kaklo, krūtinės, pilvo, dubens dKT ir PET-KT
- Galvos MBR tyrimas su kontrastu
- Kitos sėklidės sonoskopija
- KČ trepanobiopsija (*low grade* NHL ekskludavimui)
- Biobankas

Papildomi

- KČ tėkmės citometrija (jei KČ trepanobiopsijos atspauduose aptiktos limfominės ląstelės)
- LP (jei įtariamas dangalų pažeidimas)
- Akių dugno tyrimas

Gydymo taktika

Išgydymo tikslu

L1

I-II stadija

Orchektomija + R-CHOP14 × 6 + HDMtx-3 × 2 + sėklidės RT

H1

III-IV stadija

Orchektomija + žr. nodalinė DLBCL + HDMtx-3 × 2 + sėklidės RT

Sėklidžių DLBCL – gydymo taktika

I-II stadija

L1

Privaloma PCP profilaktika co-trimoxazolium 960 mg x 2 pirmadieniais ir penktadieniais p.o.

Orchektomija

dKT ir PET-KT

R-CHOP14* ** x 6

1-ojo ciklo metu R lašinamas 1 ir 3 d., kitų ciklų – tik 1 d.
Širdies komorbidiskumas - spręsti dėl GCVP.

HDMtx-3 x 2

1 ir 15 d. tik esant normaliai inkstų funkcijai x 2

PET-KT

Po 6-8 sav.

PET-KT D1-2

Kontralateralinė sėklidė
RT 25-30 Gy

Spręsti dėl RT 36 Gy, jei bulky (>5-7,5cm)
paraortinė limfadenopatija

PET-KT D≥3

Nauji židiniai

Biopsija

Gelbstintysis / paliatyvus gydymas

Kiti

Aptarti taktiką

Individualiai: RT j kontralateralinę
sėklidę / bulky limfadenopatiją

Atlikta tik KT

Stabili liga / progresija

Biopsija

Gelbstintysis / paliatyvus gydymas

CR / PR

Kontralateralinė sėklidė
RT 25-30 Gy

Spręsti dėl RT 36 Gy, jei bulky (>5-7,5cm)
paraortinė limfadenopatija

* Kursas kartojamas po 14 d., kai po nadiro ANS >0,5x10⁹ / l, PLT >50x10⁹ / l

** Skiriama G-CSF 5 µg/kg/d 6-12 dienomis arba PEG-G-CSF 6 mg 2-q dieną

Sėklidžių DLBCL – gydymo taktika

III-IV stadija

H1

Privaloma PCP profilaktika co-trimoxazolum 960 mg × 2 pirmadieniais ir penktadieniais p.o.

Orchektomija

dKT ir PET-KT

Žr. nodalinė DLBCL

Jei yra CNS pažeidimas, spręsti dėl Burkitt ar CNS limfomos protokolo

HDMtx-3 × 2

1 ir 15 d. tik esant normaliai inkstų funkcijai × 2

Žr. nodalinė DLBCL +
Kontralateralinė
sėklidė RT 25-30 Gy

Folikulinė limfoma (FCL)

Tyrimai prieš gydymą

Privalomi

- Pilnas kraujo tyrimas
- AST, ALT, ŠF, GTP, bilirubinas, kreatininas, K⁺, Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺
- LDH
- INR, ADTL, fibrinogenas
- HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-ŽIV_x
- Kaklo, krūtinės, pilvo, dubens dKT ir PET-KT
- KČ trepanobiopsija / tekės citometrija
- Biobankas

Papildomi

- FGDS (virškinimo trakto limfoma)
- Galvos MBR tyrimas su kontrastu (jei yra CNS simptomatika)
- LP (jei yra CNS simptomatika)

Gydymo taktika

I ar II st. (įtrauktos ≤3 gretimos l/m grupės)

S1

Visi variantai

IF-RT*. Jei bulky R-CHOP14-21 × 4-6 prieš RT

Be komorbidiškumo*** (simptominė ar progresuojanti liga)

II st. (įtrauktos >3 l/m grupės); III-IV st.

L2

FLIPI = 0-2

R-CHOP21 × 6 + palaikomasis R**

H2

FLIPI = 3-4

R-CHOP14 × 6 + palaikomasis R**

Su komorbidiškumu

II st. (įtrauktos >3 l/m grupės); III-IV st.

S3

Visi variantai (individualiai)

R-CVP21 × 6 + palaikomasis R**, R × 4

Stebėseną - individuali

* Alternatyva – R-chemoterapija ± RT ar R monoterapija ± RT, nes išgyvenamumas nesiskiria

** Ilgina laiką iki progresijos

*** Besimptomę ligą galima stebėti negydant

FCL – gydymo taktika

I- II st. (įtrauktos ≤3 gretimos l/m grupės)

S1

IF-RT

Jei bulky, R-CHOP14-21 × 4-6 prieš RT.

Be komorbidiškumo

II st. (įtrauktos >3 l/m grupės); III-IV st.

FLIPI = 0-2

L2

Privaloma PCP profilaktika co-trimoxazolum 960 mg × 2 pirmadieniai ir penktadieniai p.o.
Transfuzijoms tik švitinti eritrocitai ir trombocitai

Prefazė

Tik jei reikia naviko redukcijos

R-CHOP21* × 6

R lašinamas 1 d.

Palaikomasis R

Kas 2 mėn. iki progresijos, bet ne ilgiau 2 metų

FLIPI = 3-4

H2

Privaloma PCP profilaktika co-trimoxazolum 960 mg × 2 pirmadieniai ir penktadieniai p.o.
Transfuzijoms tik švitinti eritrocitai ir trombocitai

Prefazė

Tik jei reikia naviko redukcijos

R-CHOP14** × 6

R lašinamas 1-q d.; G-CSF***

Palaikomasis R

Kas 2 mėn. iki progresijos, bet ne ilgiau 2 metų

Su komorbidiškumu

II st. (įtrauktos >3 l/m grupės); III-IV st.

S3

Privaloma PCP profilaktika co-trimoxazolum 960 mg × 2 pirmadieniai ir penktadieniai p.o.
Transfuzijoms tik švitinti eritrocitai ir trombocitai

Prefazė

Individualiai

R-CVP21 × 6

R lašinamas 1 d.

Palaikomasis R

Kas 2 mėn. iki progresijos, bet ne ilgiau 2 metų

R × 4

R lašinamas 1, 8, 15 ir 22 d.

* Kursas kartojamas po 21 d., kai po nadiro ANS >0,5×10⁹ / l, PLT >50×10⁹ / l

** Kursas kartojamas po 14 d., kai po nadiro ANS >0,5×10⁹ / l, PLT >50×10⁹ / l

*** Skiriama G-CSF 5 μg/kg/d 6-12 dienomis

Mantijos ląstelių limfoma (MCL)

Tyrimai prieš gydymą

Privalomi

- Pilnas kraujo tyrimas
- AST, ALT, ŠF, GTP, bilirubinas, kreatininas, K⁺, Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺
- LDH
- INR, ADTL, fibrinogenas
- HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-ŽIV_x
- Kaklo, krūtinės, pilvo, dubens dKT ir PET-KT
- KČ trepanobiopsija (biopsinėje medžiagoje turi būti nustatytas Ki67 %)
- KČ tėkmės citometrija
- Biobankas

Papildomi (jei yra simptomatika)

- FKS
- Galvos MBR su kontrastu
- LP
- FGDS

Indolentinė MCL

- Besimptomė
- Leukemija + splenomegalija + minimali limfadenopatija
- SOX11(-) ar dim+ branduolėlyje
- Ki67 <10%
- IgHV < 97%
- Nėra kompleksinio kariotipo

Gydymo taktika

L1

Indolentinė

Stebėti

Tinkami KKL (be komorbidiškumo, <60-70 m.)

H1Indolentinė progresija
Agresyvi[R-HiCHOP14 – R-HDArac14] × 3
+ KKL + palaikomasis R

Netinkami KKL (be komorbidiškumo, >60-70 m.)

H2Indolentinė progresija
Agresyvi

[R-CHOP14 – R-HDArac14] × 3 + palaikomasis R

Netinkami KKL su komorbidiškumu

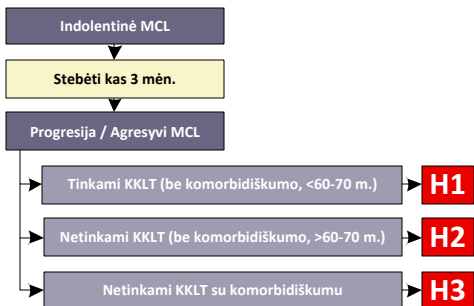
H3Indolentinė progresija
Agresyvi

(R)-CHLB, (R)-CVP, (R)-FC, (R)-HDMP, (R)-CHOP

MCL – gydymo taktika

Indolentinė MCL

L1

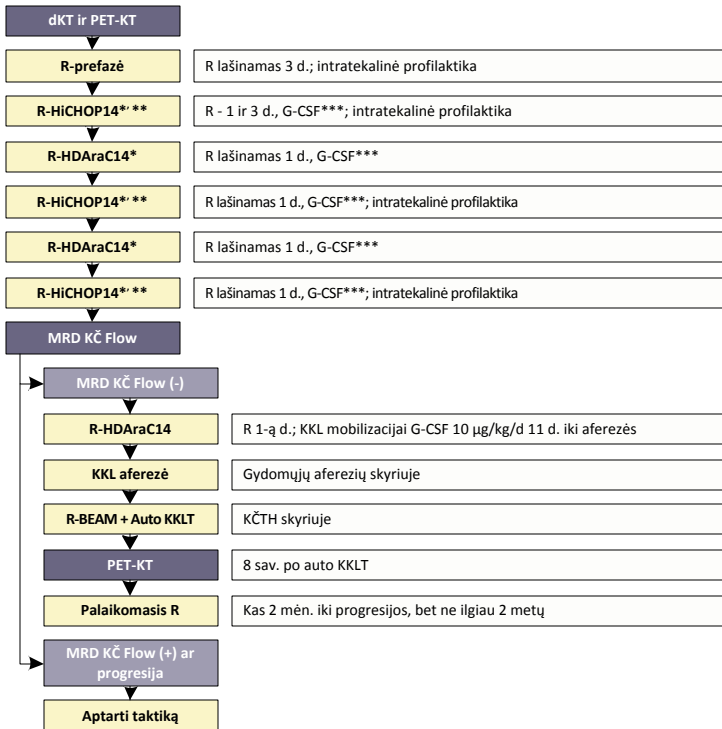


MCL – gydymo taktika

Tinkami KKL (be komorbidiskumo, <60-70 m.)
Indolentinė progresija
Agresyvi

H1

Privaloma PCP profilaktika co-trimoxazolium 960 mg x 2 pirmadieniais ir penktadieniais p.o.
Transfuzijoms tik švitinti eritrocitai ir trombocitai



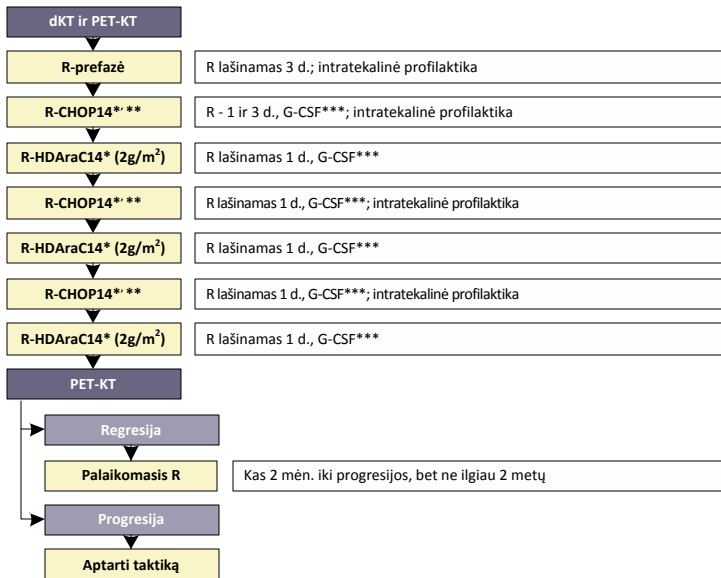
* Kursas kartojamas po 14 d., kai po nadiro ANS $>0,5 \times 10^9 / l$, PLT $>50 \times 10^9 / l$; (>60 m. AraC – 2 g/m²)
** >60 m. – R-CHOP14
*** Skiriama G-CSF 5 µg/kg/d 6-12 dienomis

MCL – gydymo taktika

Netinkami KKLt be komorbidiškumo, <60-70 m.
Indolentinė progresija
Agresyvi

H2

Privaloma PCP profilaktika co-trimoxazolom 960 mg × 2 pirmadieniais ir penktadieniais p.o.
Transfuzijoms tik švitinti eritrocitai ir trombocitai



* Kursas kartojamas po 14 d., kai po nadiro ANS >0,5×10⁹ / l, PLT >50×10⁹ / l; (>60 m. AraC – 2 g/m²)

** >60 m. – R-CHOP14

*** Skiriama G-CSF 5 μg/kg/d 6-12 dienomis

MCL – gydymo taktika

Netinkami KKLТ su komorbidiškumu
Indolentinė progresija
Agresyvi

H3

Privaloma PCP profilaktika co-trimoxazolum 960 mg x 2 pirmadieniais ir penktadieniais p.o.
Transfuzijoms tik švitinti eritrocitai ir trombocitai

Prefazė	Individualiai
(R)-CHLB x 6-12	Individualiai
(R)-CVP x 4-8	R lašinamas 1-ą dieną
(R)-HDMP x 4-6	R lašinamas 1-ą dieną
(R)-CHOP x 4-6	R lašinamas 1-ą dieną

Marginalinės zonos limfoma (MZL)

Tyrimai prieš gydymą

Privalomi

- Pilnas kraujo tyrimas ir ENG
- AST, ALT, ŠF, GTP, bilirubinas, kreatininas, K⁺, Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺
- LDH
- BEF, IgG, IgA, IgM
- INR, ADTL, fibrinogenas
- *H. pylori* testas
- HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-ŽIV1/2
- KČ trepanobiopsija + flow
- Biobankas

Papildomi

- Kaklo, krūtinės, pilvo, dubens KT (jei kliniškai liga lokalizuota)
- FGDS (virškinimo trakto limfoma arba yra simptomatika, imamos daugybinės biopsijos)
- FKS (jei yra simptomatika)

Gydymo taktika

I stadija

L1I st. skrandžio MZL + *H. pylori* (+)

H. pylori eradikacija ± IF-RT

S1

I st. ne skrandžio MZL

IF-RT

H1I st. skrandžio MZL + *H. pylori* (-)

IF-RT

II-IV stadijos

S2

Visi atvejai (individualiai)

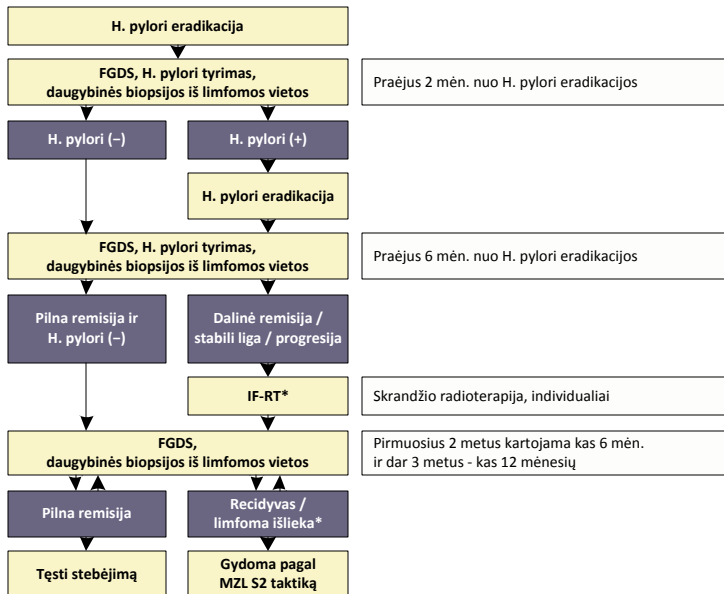
IF-RT ± H. pylori eradikacija ±
[(R)-FC, (R)-CVP, (R)-CHLB, R × 4, (R)-CHOP]

Stebėseną - individualiai

MZL – gydymo taktika

L1

I st. skrandžio MZL + H. pylori (+)



* Individualiai: besimptomiai ar kraujavimo rizikos nesukeliantys pokyčiai gali būti stebimi.

MZL – gydymo taktika

I st. ne skrandžio *

S1

IF-RT

Radioterapija

I st. skrandžio MZL + H. pylori (-)

H1

IF-RT

Skrandžio radioterapija

FGDS,
daugybines biopsijas iš limfomos vietos

Praėjus 6 mėn. nuo H. pylori eradikacijos

Pilna remisija ir
H. pylori (-)

Dalinė remisija /
stabili liga /
progresija

Gydoma pagal
MZL S2 taktiką

FGDS,
daugybines biopsijas iš limfomos vietos

Pirmuosius 2 metus kartojama kas 6 mėn.
ir dar 3 metus - kas 12 mėnesių

Pilna remisija

Recidyvas /
limfoma išlieka

Tęsti stebėjimą

Gydoma pagal
MZL S2 taktiką

* Junginės MZL su vietine chlamidijų infekcija gali reaguoti į gydymą antibiotikais

MZL – gydymo taktika

II-IV st.

S2

IF-RT

Kai kuriais II st. MZL atvejais (pažeisti <3 gretimi I/m regionai + norm. LDH + nėra B simpt.) radikaliai gydymui galima skirti IF-RT

H. pylori eradikacija

Tik skrandžio MZL + H. pylori (+)

Chemoterapija

→ **(R)-FC**

Individualiai

→ **(R)-CVP**

Individualiai

→ **(R)-CHLB**

Individualiai

→ **R × 4**

R lašinamas 1, 8, 15 ir 22 d.

→ **(R)-CHOP**

Individualiai

T limfomos

Tyrimai prieš gydymą

Privalomi

- Pilnas kraujo tyrimas
- AST, ALT, ŠF, GTP, bilirubinas, kreatininas, K⁺, Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺
- LDH
- INR, ADTL, fibrinogenas
- HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-ŽIV_s
- **Kaklo, krūtinės, pilvo, dubens dKT ir PET-KT. Galvos kaulų KT sergant nosies limfoma.**
- **KČ trepanobiopsija**
- Biobankas

Papildomi

- FGDS (virškinimo trakto limfoma)
- Galvos MBR tyrimas su kontrastu (jei yra CNS simptomatika)
- KČ tėkmės citometrija (tik jei KČ trepanobiopsijos atspauduose aptiktos limfominės ląstelės)
- LP (jei yra CNS simptomatika)

T limfomų PET-KT indikacijos Lietuvoje (V-448, 2014 balandžio 18 d.)

C84 – Periferinės ir odos T ląstelių limfomos

- Išplitimui įvertinti prieš taikant radikalus gydymą
- Likutinei masei įvertinti po chemoterapijos, sprendžiant dėl tolesnio radikalaus gydymo būtinybės
- Biopsijos vietai tikslinti prieš nustatant gydymo taktiką, kai KT arba MRT tyrimai nepakankamai informatyvūs
- Ankstyvam atsakui į gydymą vertinti, jei tai keičia tolesnę gydymo taktiką

Gydymo taktika

Anaplastinė (ALCL), periferinė (PTCL), angioimunoblastinė (AITL), su enteropatija susijusi T limfomos

Biologinis amžius ≤ 60 m.

S1 Visi

CHOP14 × 6 + autoKKLT* ± RT

Biologinis amžius > 60 m.

S2 Visi

CHOP14 × 6 ± RT

Ekstranodalinė NK / T limfoma, nosies tipas

L1 Lokali

IF-RT + cisplatina – VIPD21 × 3

H1 Išplitusi

SMILE × 3

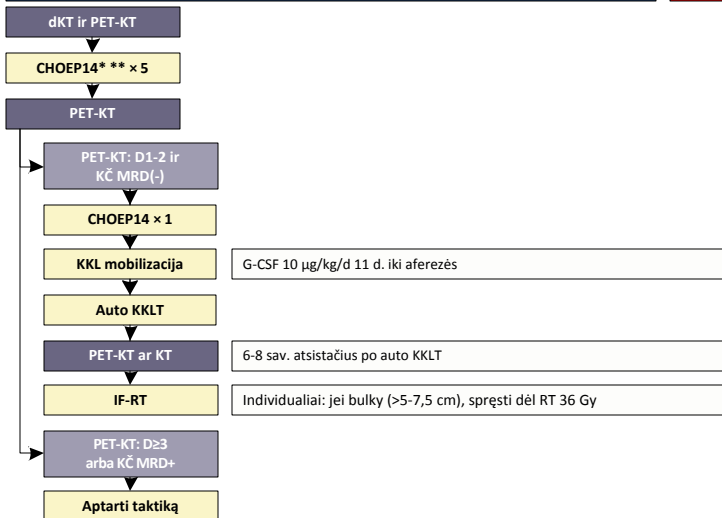
Stebėsena - individuali

* auto KKLT neatliekama I remisijoje gydant ALCL ALK(+)

ALCL, PTCL, AILT, su enteropatija susijusi T limfoma – gydymo taktika

S1

Biologinis amžius ≤60 m.



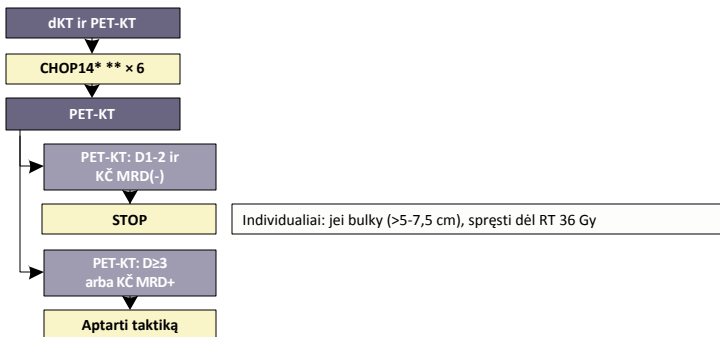
* Kursas kartojamas po 14 d., kai po nadiro ANS $>0,5 \times 10^9 / l$, PLT $>50 \times 10^9 / l$

** Skiriama G-CSF 5 µg/kg/d 6-12 dienomis.

ALCL, PTCL, AILT, su enteropatija susijusi T limfoma – gydymo taktika

Biologinis amžius >60 m.

S2



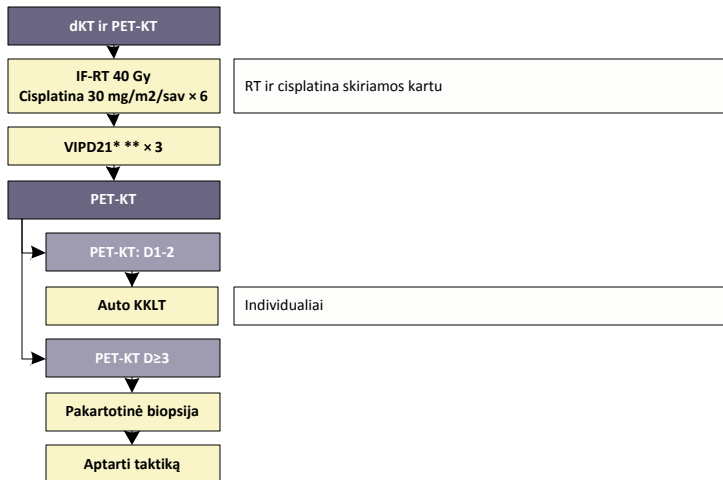
* Kursas kartojamas po 14 d., kai po nadiro ANS >0,5×10⁹ / l, PLT >50×10⁹ / l

** Skiriama G-CSF 5 μg/kg/d 6-12 dienomis.

Ekstranodalinė T / NK limfoma – gydymo taktika

Lokali

H1



Išplitusi

H1

SMILE x 2

* Kursas kartojamas po 21 d., kai po nadiro ANS >0,5×10⁹ / l, PLT >75×10⁹ / l

** Skiriama G-CSF 5 µg/kg/d 6-12 dienomis

Mycosis fungoides / Sézary sindromas – MF/SS

Tyrimai prieš gydymą

Privalomi

- Odos vertinimas
- Kraujo tyrimas ir leukograma
- Citologinis Sézary ląstelių kraujyje vertinimas
- Periferinio kraujo tėkmės citometrija (+ kloniškumo tyrimas, jei tėkmės citometrija teigiama)
- CD4:CD8 santykis
- AST, ALT, ŠF, GTP, bilirubinas, kreatininas, K⁺, Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺
- LDH
- HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-ŽIV_s

Papildomi

- Kūno KT / PET-KT, jei įtariamas sisteminis plitimas
- Limfmazgių biopsija, jei stebima limfadenopatija
- Bet kurio greitai didėjančio odos darinio biopsija, jei įtariama transformacija

Gydymo taktika

Ankstyva MF (st. IA-IIA)

L1

Pirminė ankstyva MF (st. IA-IIA)

Vietinis gydymas

H1

Refrakteri ankstyva MF (st. IA-IIA)

Kombinuotas gydymas

Išplitusi MF (st. IIB-IVB)

L2

Pirminė išplitusi MF (st. IIB-IVB)

Vietinis gydymas + sisteminis gydymas

H2

Refrakteri išplitusi MF (st. IIB-IVB)

Sisteminis gydymas

Stebėseną - individuali

Mycosis fungoides / Sézary sindromas – MF/SS

MF/SS – TNM

Oda (T)

- T1 – dėmės, papulės, plokštelės <10% kūno paviršiaus
 T2 – dėmės, papulės, plokštelės ≥10% kūno paviršiaus
 T3 – ≥1 tumoras (≥1 cm diametro)
 T4 – eritroderma ≥80% kūno paviršiaus

Limfmazgiai (N)

- N0 – limfadenopatijos nėra (<1,5 cm)
 N1 – limfadenopatija, histologiškai MF plitimo nėra
 N2 – limfadenopatija, histologiškai MF plitimas, limfmazgių architektūra išsaugota
 N3 – limfadenopatija, histologiškai MF plitimas, limfmazgių architektūra pažeista
 NX – limfadenopatija, tačiau histologiškai netirta

Organai (M)

- M0 – organuose plitimo nėra
 M1 – histologiškai patvirtintas plitimas organuose

Kraujas (B)

- B0 – minimalus plitimas kraujyje (≤5% limfocitų yra Sézary ląstelės)
 B1 – nedidelis plitimas kraujyje (>5% limfocitų yra Sézary ląstelės, bet neatitinka B2 kriterijų)
 B2* – žymus plitimas kraujyje:
 ≥1000 Sézary ląstelių / μl + įrodytas kloniškumas arba bent vienas iš:
 CD4:CD8 ≥ 10 + įrodytas kloniškumas
 CD4+ CD7(-) ≥ 40% + įrodytas kloniškumas
 CD4+ CD26(-) ≥ 30% + įrodytas kloniškumas

* Sézary sindromo kriterijus

MF/SS – Stadijos

Stadija	T	N	M	B
IA	1	0	0	0 ar 1
IB	2	0	0	0 ar 1
IIA	1 ar 2	1 ar 2	0	0 ar 1
IIB	3	0-2	0	0 ar 1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA ₁	1-4	0-2	0	2
IVA ₂	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

B – blood; M – metastasis; N – node; T – tumor.

MF/SS – gydymo taktika

Pirminė ankstyva MF (st. IA-IIA)

L1

Vietinis gydymas

Dermatologo priežiūroje

Glikokortikoidų tepalas

PUVA + 8-metoksipsoralenas

NBUVB

Kiti:

- mechloreتامino tepalas
- beksaroteno tepalas

Radioterapeuto priežiūroje

Vietinė RT

Lokaluotos dėmės / plokštelės

Tumoras

Negyjančios opos

Ribotą MF gali išgydyti.

Refrakteri ankstyva MF (st. IA-IIA)

H1

Kombinuotas gydymas

Vietinis gydymas

+ IFN

1-3 mln. VV × 3 / sav. po oda

+ Retinoidai

MF/SS – gydymo taktika

Pirminė išplitusi MF (st. IIB-IVB)

L2

Vietinis gydymas

žr. „Pirminė ankstyva MF – L1“

+ Sisteminis gydymas

Sézary ląstelės kraujyje yra

ECP

Efektyviausiai veikia eritrodermą, dėmes / plokšteles

Sézary ląstelių kraujyje nėra

IF alfa

Nuo 1-3 mln. VV didinti iki 9-12 mln. VV × 3 / sav.

Retinoidai

Metotreksatas

25 mg × 1 / sav. p/os

MF/SS – gydymo taktika

Refrakteri išplitusi MF (st. IIB-IVB)

H2

Sisteminis gydymas

▶ ECP ± IFalfa ± retinoidai ± Mtx	
▶ Alemtuzumabas	Eritroderminė forma
▶ Mtx (didelės dozės)	60-240 mg / m ² (+leucovorin) i/v
▶ Gemcitabinas i/v	
▶ Peg. liposominis doksorubicinas i/v	
▶ Chlorambucilas + prednizolonas p/os	
▶ Polichemoterapija (pvz. CHOP, DHAP)	
▶ Kiti: Vorinostat, romidepsin, pralatrexate, denileukin difitox, zanolimumab, thalidomide, lenalidomide, bortezomib	
▶ aloKKLT	

Vaistai niežuliui slopinti

Aprepitant
Naloxone
Naltrexone
Butorphanol
Mirtazapine
Gabapentin
Thalidomide

Didelių granuliuočių limfocitų leukemija – LGL

Didelių granuliuočių limfocitų leukemija – LGL

Fenotipas

- **T-LGL:** CD3+, CD8+, CD16+, CD57+, TCRαβ+ (rečiau: CD4+, TCRγλ+)
- **CLPD-NK:** CD3(-), CD16+, CD56+

Taktika

Anemija
Neutropenija $<0,5 \times 10^9 / l$
Infekcijos ir neutropenija
Autoimuninės komplikacijos (reumat. artritas)

NE → Stebėti

TAIP

Ciklofosfamidais 100 mg/d p.o.

Alternatyva: Mtx 10 mg/m² × 1/sav. p.o.

Atsakas po 4 mėn.

TAIP

Ciklofosfamidais 50-100 mg/d p.o.

Viso 9-12 mėn. → STOP

NE

CsA 1-1,5 mg/kg × 2/d. p.o.

Dozė didinama iki tikslinės 200-300 ng/ml koncentracijos

Mtx 10 mg/m² × 1/sav. p.o.

Atsakas po 4 mėn.

TAIP

CsA - tęsiama nuolat

Dozė galima sumažinti, jei remisija.
Retai pavyksta nutraukti.

Mtx - tęsiama bent 12 mėn

NE

Alternatyvos:
Alemtuzumabas
Fotoferezė
Rituximabas (LGL ir RA asociacija)
Pentostatinas
Splenektomija

Atsakas ir recidyvo tikimybė

Vaistas	Atsakas	Recidyvo tikimybė nutraukus
CP	~60-70%	~13%
Mtx	~40-60%	~50-60%
CsA	~20-80%	Dauguma

NHL – gydymo protokolai

Prefazė

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Vincristinum	1 mg	i.v.	1
Prednisolonum	100 mg	p.o.	1-7

CHLB monoterapija*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Chlorambucilum	40 mg/m ² arba	p.o.	1
	5 mg/m ² arba	p.o.	1-10
	16 mg/m ² arba	p.o.	1-5
	0,5 mg/kg	p.o.	1, 15

* Ciklas kartojamas po 28 dienų, viso skiriama iki 12 kursų

CHOP14* ir CHOP21**

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Cyclophosphamidum	750 mg/m ²	i.v.	1
Doxorubicinum	50 mg/m ²	i.v.	1
Vincristinum	1,4 mg/m ² (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisolonum	100 mg	p.o.	1-5

* Ciklas kartojamas po 14 d. kai po nadiro ANS >0,5×10⁹/l, PLT >50×10⁹/l; G-CSF 5 µg/kg/d 6-10 d. arba PEG-G-CSF 6 mg 2-q d.

** Ciklas kartojamas po 21 dienas

CHOEP14*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Cyclophosphamidum	750 mg/m ²	i.v.	1
Doxorubicinum	50 mg/m ²	i.v.	1
Etoposidum	100 mg/m ²	i.v.	1-3
Vincristinum	1,4 mg/m ² (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisolonum	100 mg	p.o.	1-5

* Ciklas kartojamas po 14 d. kai po nadiro ANS >0,5×10⁹/l, PLT >50×10⁹/l; G-CSF 5 µg/kg/d 6-12 d. arba PEG-G-CSF 6 mg 2-q d.

Ciklofosfamido monoterapija*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Cyclophosphamidum	100 mg/m ²	p.o.	1-7

* Ciklas kartojamas po 28 dienų; viso skiriama iki 12 kursų

CVP*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Cyclophosphamidum	400 mg/m ²	i.v. / p.o.	1-5
Vincristinum	2 mg	i.v.	1
Prednisolonum	100 mg	p.o.	1-5

* Ciklas kartojamas po 21-28 dienų kai po nadiro ANS >0,5×10⁹ / l, PLT >50×10⁹ / l

NHL – gydymo protokolai

FC*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Fludarabinum	25 (40**) mg/m ²	i.v. (p.o.**)	1-3
Cyclophosphamidum	250 mg/m ²	i.v. / p.o	1-3

* Ciklas kartojamas po 28 dienų kai po nadiro ANS >1,0×10⁹ / l, PLT >75×10⁹ / l
 ** Dozavimas, jei fludarabinas skiriamas p.o.

FCM*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Fludarabinum	25 (40**) mg/m ²	i.v. (p.o.**)	1-3
Cyclophosphamidum	200 mg/m ²	i.v.	1-3
Mitoxantronum	6 mg/m ²	i.v.	1

* Ciklas kartojamas po 28 dienų kai po nadiro ANS >1,0×10⁹ / l, PLT >75×10⁹ / l
 ** Dozavimas, jei fludarabinas skiriamas p.o.

Fludarabino monoterapija*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Fludarabinum	25 mg/m ² arba 40 mg/m ²	i.v. p.o.	1-5 (1-3**) 1-5 (1-3**)

* Ciklas kartojamas po 28 dienų kai po nadiro ANS >1,0×10⁹ / l, PLT >75×10⁹ / l
 ** Redukuotas dozavimas

GCVP* ** - pacientams su širdies komorbiditiskumu

Vaistas	Kursas	Dozė***	Vartojimas	Diena
Gemcitabinum	I kursas	750 mg/m ²	i.v. per 30 min.	1, 8
	II kursas	875 mg/m ²	i.v. per 30 min.	1, 8
	III-VI kursas	1000 mg/m ²	i.v. per 30 min.	1, 8
Cyclophosphamidum		750 mg/m ²	i.v.	1
Vincristinum		1,4 mg/m ² (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisolonum		100 mg	p.o.	1-5

* Kartojama po 21 d.
 ** G-CSF 5 µg/kg/d 9-15 d. arba PEG-G-CSF 6 mg 9-ą d.
 *** 1 d. ir/ar 8 d. vaistas skiriamas, kai ANS >0,5×10⁹/l, PLT >50×10⁹/l. Jeigu ANS 0,5-0,9×10⁹/l, PLT 50-75×10⁹/l, skiriama 75% vaisto dozės. 8 d. gemcitabino dozė nesikiama, jei ANS <0,5×10⁹/l, PLT <50×10⁹/l

HDARaC14*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena	Pastabos
Cytarabinum	3 g/m ² (>60 m. - 2 g/m ²)	1 val. inf. i.v. 2 x per parą kas 12 val.	1, 2	Viso 4 dozės

* Ciklas kartojamas po 14 d. kai po nadiro ANS >0,5×10⁹/l, PLT >50×10⁹/l; G-CSF 5 µg/kg/d (3)6-12 d. arba PEG-G-CSF 6 mg 2-ą d.

NHL – gydymo protokolai

H1CHOP14*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Cyclophosphamidum (su MESNA)	800 mg/m ²	i.v.	1, 2
MESNA	200 mg/m ² × 3	i.v., prieš ciklofosamidą, 4 ir 8 val. nuo ciklofosamido pradžios	
Doxorubicinum	35 mg/m ²	i.v.	1, 2
Vincristinum	1,4 mg/m ² (max 2 mg)	i.v.	1
Prednisolonum	100 mg	p.o.	1-5

* Ciklas kartojamas po 14 d. kai po nadiro ANS >0,5×10⁹/l, PLT >50×10⁹/l; G-CSF 5 µg/kg/d (3)6-12 d. arba PEG-G-CSF 6 mg 3-ią d.

HDMtx-3* (CNS profilaktika)

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Methotrexatum	3000 mg/m ²	inf. i.v. per 4 val.	1, 15
Leucovorinum** (6 dozės)	15 mg/m ²	i.v. kas 6 val. kol Mtx*** <0,2 µmol/l + 1 dozė	24 val. po Mtx infuzijos pradžios ir toliau

* Žr. 48 psl. „CNS DLBCL – HDMtx toksiškumas“
 ** Koreguoti LCV dozę, jei Mtx eliminacija sutrikusi (žr. 49 psl. „CNS DLBCL – leukovorino skyrimas po HDMtx“)
 *** Mtx konc. nustatyti (kraują imti ne iš kateterio!) praėjus 24 val. nuo inf. pradžios kas 24 val., kol Mtx koncentracija <0,2 µmol/l

MINE*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Mitoxantronus	8 mg/m ²	i.v.	1
Ifosfamidum	1333 mg/m ²	i.v.	1-3
MESNA	400 mg/m ² × 3	i.v., prieš ifosfamidą, 4 ir 8 val. nuo ifosfamido pradžios	
Etoposidum	65 mg/m ²	i.v.	1-3

* Ciklas kartojamas po 21-28 dienų, kai po nadiro ANS >0,5×10⁹ / l, PLT >50×10⁹ / l; viso skiriama iki 6 kursų

R

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Rituximabum	375 mg/m ²	inf. i.v.	Žr. gydymo schemas

R-HDMP*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Rituximabum	500 mg/m ²	inf. i.v. po MP	1
Methylprednisolonum (MP)	1-1,5 g/m ²	inf. i.v. per 4 val.	1-5

* Ciklas kartojamas po 21-28 dienų

NHL – gydymo protokolai

Retinoidai

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Bexarotenum	žr. SPC		
Isotretinoinum*	Pradžioje 0,5 mg/kg/d. Didinama iki 1 mg/kg/d.	Per du kartus p/os	Gydoma bent 3 mėn. iki progresijos arba netoleravimo
ATRA*	45 mg/m ² (apvalinama iki artimiausių 10 mg)	Per du kartus p/os	Gydoma bent 2 mėn.

* Neregistruotas limfomų gydymui. Būtinas specifinis paciento sutikimas ir etikos komisijos leidimas.

VIPD21*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Etoposidum	100 mg/m ²	i.v. per 90 min.	1-3
Ifosfamidum	1200 mg/m ²	i.v. per 60 min.	1-3
MESNA	400 mg/m ² × 3	i.v., prieš ifosfamidą, 4 ir 8 val. nuo ifosfamido pradžios	
Cisplatinum	33 mg/m ²	i.v. per 60 min.	1-3
Dexamethasonum	40 mg	i.v. ar p.o.	1-4

* Ciklas kartojamas po 21 d. kai po nadiro ANS >0,5×10⁹/l, PLT >75×10⁹/l; G-CSF 5 μg/kg/d 6-12 d.

Intratekalinė profilaktika

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Methotrexatum	12 mg	i.th.	1
Dexamethasonum	4 mg	i.th.	1

H. pylori eradikacija*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Omeprazolom	20 mg	p.o. kas 12 val.	1-7
Clarithromycinum	500 mg	p.o. kas 12 val.	1-7
Amoxicillinum arba	1000 mg	p.o. kas 12 val.	1-7
Metronidazolom**	500 mg	p.o. kas 12 val.	1-7

* Eradikacijos efektyvumas – 70-76%. Jei eradikacija neefektyvi, nukreipti gastroenterologo konsultacijai.

** Kai kurios *H. pylori* atsparios metronidazolui, todėl skirti tik esant alergijai amoksicilinui.

CNS difuzinė didelių B ląstelių limfoma (CNS DLBCL)

Tyrimai prieš gydymą

Privalomi

- Pilnas kraujo tyrimas ir ENG
- AST, ALT, ŠF, GTP, bilirubinas, kreatininas, K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+}
- LDH
- INR, ADTL, fibrinogenas
- HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-ŽIVs
- Kaklo, krūtinės, pilvo, dubens dKT ir PET-KT
- Galvos MBR tyrimas su kontrastu
- Akių dugno tyrimas
- KČ trepanobiopsija
- Biobankas

Papildomi

- KČ tėkmės citometrija (jei KČ trepanobiopsijos atspauduose aptiktos limfominės ląstelės)
- LP (jei įtariamas dangalų pažeidimas)

Gydymo taktika

Išgydymo tikslu

S1Biologinis amžius ≤ 65 m.R-HDMtx(8 g) \times 4 + R-HDARA(3 g) -TT \times 2 \pm KKLT \pm WB-RT**S2**Biologinis amžius >65 m.R-HDMtx(3 g) \times 4 + R-HDARA(2 g) \times 2

Paliatyvus gydymas

S3

Visiems

Dexamethasonum

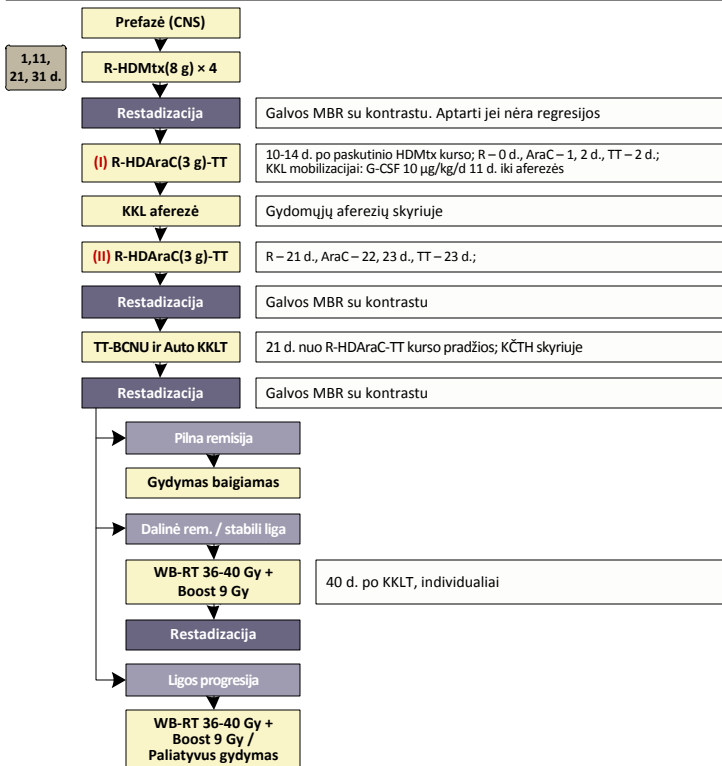
Stebėseną - individuali

CNS DLBCL – gydymo taktika

Biologinis amžius ≤65 m.

S1

Privaloma PCP profilaktika co-trimoxazolium 960 mg × 2 pirmadieniais ir penktadieniais p.o.
Transfuzijoms tik švitinti eritrocitai ir trombocitai

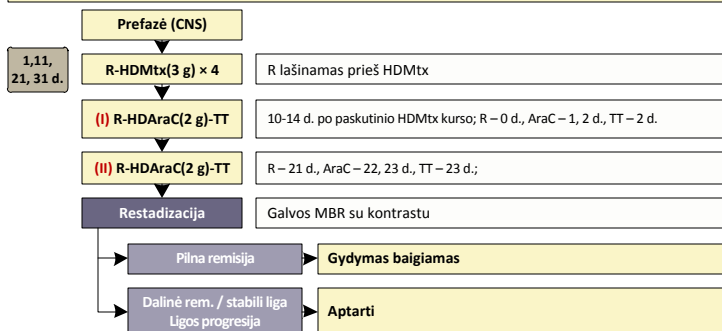


CNS DLBCL – gydymo taktika

Biologinis amžius >65 m.

S2

Privaloma PCP profilaktika co-trimoxazolom 960 mg × 2 pirmadieniais ir penktadieniais p.o.
Transfuzijoms tik švitinti eritrocitai ir trombocitai



CNS DLBCL – gydymo protokolai

Prefazė (CNS)

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Dexamethasonum	4 mg	i.v. kas 6 val.	Pagal būklę

R-HDMtx*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Rituximabum	375 mg/m ²	inf. i.v.	0, 10, 20, 30
Methotrexatum	8000 mg/m ² (3000 mg/m ² > 65 m.)	inf. i.v. per 4 val.	1, 11, 21, 31
Leucovorinum**	15 mg/m ²	i.v. kas 6 val. kol Mtx*** <0,25 μmol/l + 1 dozė	24 val. po Mtx infuzijos pradžios

* Žr. 48 psl. „CNS DLBCL – HDMtx toksiškumas“

** Koreguoti LCV dozę, jei Mtx eliminacija sutrikusi (žr. 49 psl. „CNS DLBCL – leukovorino skyrimas po HDMtx“)

*** Mtx konc. nustatyti (kraują imti ne iš kateterio!) praėjus 4, 24, 48, 72 val. nuo inf. pradžios. Jei Mtx konc. viršija toksišką, Mtx monitoruoti kas 6 val. (žr. nomogramą 49 psl. „CNS DLBCL – leukovorino skyrimas po HDMtx“)

R-HDAraC-TT

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena		Pastabos
			(I)	(II)	
Rituximabum	375 mg/m ²	inf. i.v.	0	21	
Cytarabinum	3000 mg/m ² (2000 mg/m ² > 65 m.)	inf. i.v. per 3 val. 2 dozės per parą kas 12 val.	1 2	22 23	Vakare Ryte
Thiotepum	40 mg/m ²	inf. i.v. per 1 val.	2	23	Po AraC

* Skiriama kai po nadiro ANS >0,5×10⁹ / l, PLT >75×10⁹ / l; G-CSF individualiai

CNS DLBCL – HDMtx toksiškumas

Bendrieji HDMtx taikymo principai

- » Nutraukti vaistus, lėtinančius Mtx eliminaciją: NSAID, alopurinolį, peniciliną, biseptolį, kt.
- » Hidratacija 3000 ml/m²/24 val., prehidratacija ne mažiau kaip 6 val. iki Mtx infuzijos pradžios
- » Griežtai nulinis skysčių balansas
- » Šlapimo šarminimas: šlapimo pH > 7,5, prieš Mtx infuziją ir tol kol Mtx galutinai išsiskirs:
 - » Nuo 6 iki 12 val. (prieš Mtx infuziją):
Glu 5% 1000 ml + NaHCO₃ 8,4% 200 ml + KCl 10% 20 ml inf. i.v.
 - » Nuo 12 val. (t.y. pradėjus Mtx infuziją):
Glu 5% 1000 ml + NaHCO₃ 8,4% 200 ml + KCl 10% 20ml inf. i.v. per 24 val. Kartoti, kol Mtx galutinai išsiskirs
- » Šlapimo pH tikrinti 6 kartus per parą
- » Šlapalo, kreatinino, K⁺, Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺ monitoravimas kasdien, kol Mtx galutinai išsiskirs

Sulėtėjusi Mtx ekskrecija ir toksiškumas

Jei kreatinino koncentracija didėja daugiau kaip 2 kartus per pirmąsias 24 val. po Mtx infuzijos pradžios ir/ar Mtx koncentracija pagal nomogramą* viršija leistiną, būtina tikėtis sunkaus toksiškumo. Šiais atvejais reikia:

- » Tęsti hidraciją 3000 ml/m²/24 val., palaikyti nulinį skysčių balansą
- » Tęsti šlapimo šarminimą, šlapimo pH palaikyti >7,5
- » Skirti leukovoriną pagal rekomendacijas*
- » Kas 6 val. monitoruoti Mtx koncentraciją;
- » Kas 12-24 val. monitoruoti ir koreguoti K⁺, Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺
- » Kas 24 val. monitoruoti kreatinino koncentraciją
- » Nutraukti visus vaistus, galinčiu slopinti Mtx eliminaciją

Jei dėl mielosupresijos ar mukozito tenka atidėti sekantį Mtx kursą, jo metu skirti 5 papildomas leukovorino dozes po to, kai Mtx koncentracija tapo <0,25 μmol/l.

* Žr. 49 psl. „DLBCL CNS - leukovorino skyrimas po HD-Mtx“

CNS DLBCL – leukovorino skyrimas po HDMtx

Gelbstintysis gydymas leukovorinu

Laikas nuo Mtx inf. pradžios, val.	Mtx konc., $\mu\text{mol/l}$	Leukovorino dozė, mg/m^2	Gelbst. gydymo LCV trukmė
4	-	-	Mtx konc. matavimas
24	<8,5	15	iki 6 dienos
	8,5-12,0	90	
	12,1-18,0	150	
	>18,0	300	
42	<3,0	15	iki 6 dienos
	3,0-11,0	90	
	11,1-21,1	150	
	>21	300	
48	<0,4	15	iki 6 dienos
	0,4-1,8	15	
	1,9-2,8	30	
	2,9-8,5	90	
	8,6-18,0	150	
	>18,0	300	
72	<0,4	15	iki 6 dienos
	0,4-1,8	15	
	1,9-2,8	30	
	2,9-9,8	90	
	9,9-19,0	150	
	>19,0	300	
96	LCV dozių apskaičiavimo schema tokia pati, kaip po 72 val.		

Pastabos

- Šviesesnis fonas: normali Mtx eliminacija; tamsesnis fonas: sutrikusi Mtx eliminacija
- Laikas skaičiuojamas nuo Mtx infuzijos pradžios. LCV gelbstinti terapija pradėdama praėjus 24 val. nuo Mtx infuzijos pradžios esant normaliai eliminacijai. Jeigu yra klinikinių Mtx toksiškumo požymių (taip pat ir esant normaliai eliminacijai, pavyzdžiui sunkios infekcijos fone), LCV turi būti pradėdama nedelsiant. Jeigu Mtx koncentracija >1000 $\mu\text{mol/l}$ pasibaigus Mtx infuzijai, LCV dozė didinama 2-4 kartus.
- Leukovorinas skiriamas kas 6 valandas (4 kartus per parą)
- Esant labai aukštai Mtx koncentracijai galima kaip antidotą skirti karboksipeptidazę G₂ (derinti su vaistine)
- Jeigu LCV vienkartinė dozė didesnė 20 mg/kg, skirti jį su 250ml NaCl 0,9% inf. i.v. per 1 val.
- Būtina šarmininti šlapimą: šlapimo pH > 7,5; kontroliniai tyrimai atliekami kiekvieno šlapinimosi metu.

Burkitt limfoma, leukemija ir Burkitt-like limfoma (BLL)

Tyrimai prieš gydymą

Privalomi

- Pilnas kraujo tyrimas
- AST, ALT, ŠF, GTP, bilirubinas, kreatininas, K⁺, Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺
- LDH
- Šlapimo rūgštis
- INR, ADTL, fibrinogenas
- HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-ŽIV₁
- anti-CMV IgG, anti-EBV IgG
- Kaklo, krūtinės, pilvo, dubens KT / PET-KT
- KČ trepanobiopsija
- KČ tėkmės citometrija

Gydymo taktika

Naudojama St. Jude stadizacijos sistema!

Biologinis amžius ≤30 m.

L1

I-II st. + normalus LDH

R-A/B/(C) 1,5

H1

I-II st. + padid. LDH; III-IV st.; Burkitt leukemija

R-A/B/C 5 ± KKLT

Biologinis amžius 31-55 m.

L2

I-II st. + normalus LDH

R-A/B/(C) 1,5

H2

I-II st. + padid. LDH; III-IV st.; Burkitt leukemija

R-A/B/C 1,5 ± KKLT

Biologinis amžius >55 m.

L3

I-II st. + normalus LDH

R-A/B/(C) 0,5

H3

I-II st. + padid. LDH; III-IV st.; Burkitt leukemija

R-A/B/C 0,5

Stebėsena - individuali

BLL – gydymo taktika

Biologinis amžius ≤30 m.
I-II St. Jude stadija + LDH normalus

L1

Privaloma PCP profilaktika co-trimoxazolium 960 mg × 2 pirmadieniais ir penktadieniais p.o.
Transfuzijoms tik švitinti eritrocitai ir trombocitai

M1,5 prefazė

Neskiriama, jei atlikta pilna rezekcija

R-A1,5*

R lašinamas 1 ir 5 d.

R-B1,5*

R lašinamas 1 ir 5 d.

Restadizacija

Kaklo, krūtinės, pilvo, dubens KT / PET-KT prieš pat trečią kursą

Pilna remisija

R-A1,5*

R lašinamas 1 d.

R-B1,5*

R lašinamas 1 d.

Restadizacija

Kaklo, krūtinės, pilvo, dubens KT / PET-KT

Dalinė remisija

Atlikti KČ MRD tyrimą. Aptarti taktiką.

R-C1,5*

R lašinamas 1 d.

R-A1,5*

R lašinamas 1 d.

R-B1,5*

R lašinamas 1 d.

R-C1,5*

R lašinamas 1 d.

Restadizacija

Kaklo, krūtinės, pilvo, dubens KT / PET-KT

Stabili liga / progresija

Gelbstintysis gydymas

* G-CSF 7-13 d. arba PEG-G-CSF 6 mg 7-ą d., kursai kartojami kas 14-21 d. jeigu:
 • Po nadiro granulocitų $\geq 0,2 \times 10^9 / l$, PLT $\geq 50 \times 10^9 / l$
 • AST/ALT $\leq 5 \times$ viršutinė normos riba, bilirubinas $\leq 3 \times$ viršutinė normos riba
 • Mukozitas iš esmės praejo

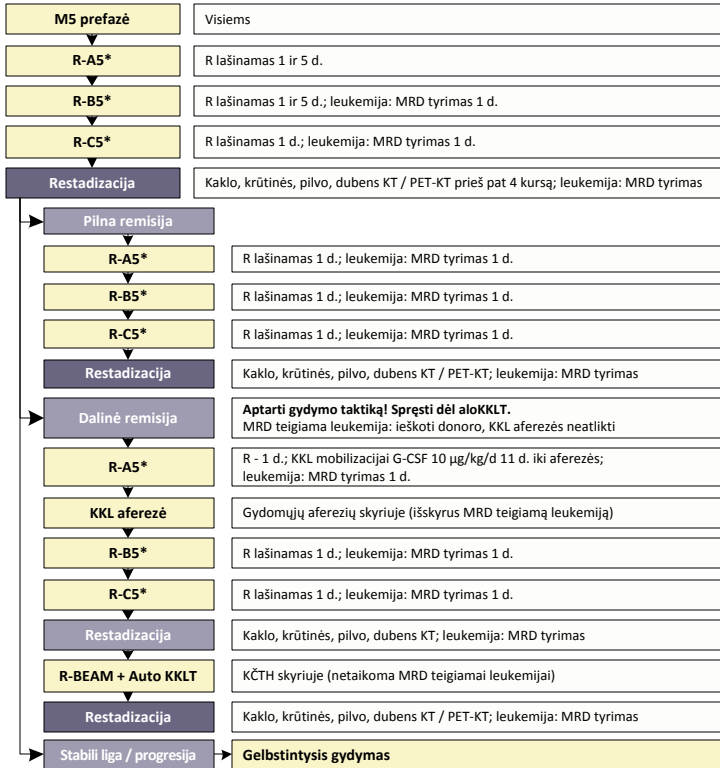
BLL – gydymo taktika

Biologinis amžius ≤30 m.

I-II St. Jude stad. + LDH padid.; III-IV St. Jude stad.; Burkitt leukemija

H1

Privaloma PCP profilaktika co-trimoxazolom 960 mg × 2 pirmadieniais ir penktadieniais p.o.
Transfuzijoms tik švitinti eritrocitai ir trombocitai



* G-CSF 7-13 d. arba PEG-G-CSF 6 mg 7-ą d., kursai kartojami kas 14-21 d. jeigu:

- Po nadiro granulocitų $\geq 0,2 \times 10^9 / l$, PLT $\geq 50 \times 10^9 / l$
- AST/ALT $\leq 5 \times$ viršutinė normos riba, bilirubinas $\leq 3 \times$ viršutinė normos riba
- Mukozitas iš esmės praėjo

BLL – gydymo taktika

Biologinis amžius 31-55 m.
I-II St. Jude stadija + LDH normalus

L2

Privaloma PCP profilaktika co-trimoxazolium 960 mg x 2 pirmadieniais ir penktadieniais p.o.
Transfuzijoms tik švitinti eritrocitai ir trombocitai

M1,5 prefazė

Neskiriama, jei atlikta pilna rezekcija

R-A1,5*

R lašinamas 1 ir 5 d.

R-B1,5*

R lašinamas 1 ir 5 d.

Restadizacija

Kaklo, krūtinės, pilvo, dubens KT / PET-KT prieš pat trečią kursą

Pilna remisija

R-A1,5*

R lašinamas 1 d.

R-B1,5*

R lašinamas 1 d.

Restadizacija

Kaklo, krūtinės, pilvo, dubens KT / PET-KT

Dalinė remisija

Atlikti KČ MRD tyrimą. Aptarti taktiką.

R-C1,5*

R lašinamas 1 d.

R-A1,5*

R lašinamas 1 d.

R-B1,5*

R lašinamas 1 d.

R-C1,5*

R lašinamas 1 d.

Restadizacija

Kaklo, krūtinės, pilvo, dubens KT / PET-KT

Stabili liga / progresija

Gelbstintysis gydymas

* G-CSF 7-13 d. arba PEG-G-CSF 6 mg 7-ą d., kursai kartojami kas 14-21 d. jeigu:
 • Po nadiro granulocitų $\geq 0,2 \times 10^9 / l$, PLT $\geq 50 \times 10^9 / l$
 • AST/ALT $\leq 5 \times$ viršutinė normos riba, bilirubinas $\leq 3 \times$ viršutinė normos riba
 • Mukozitas iš esmės praejo

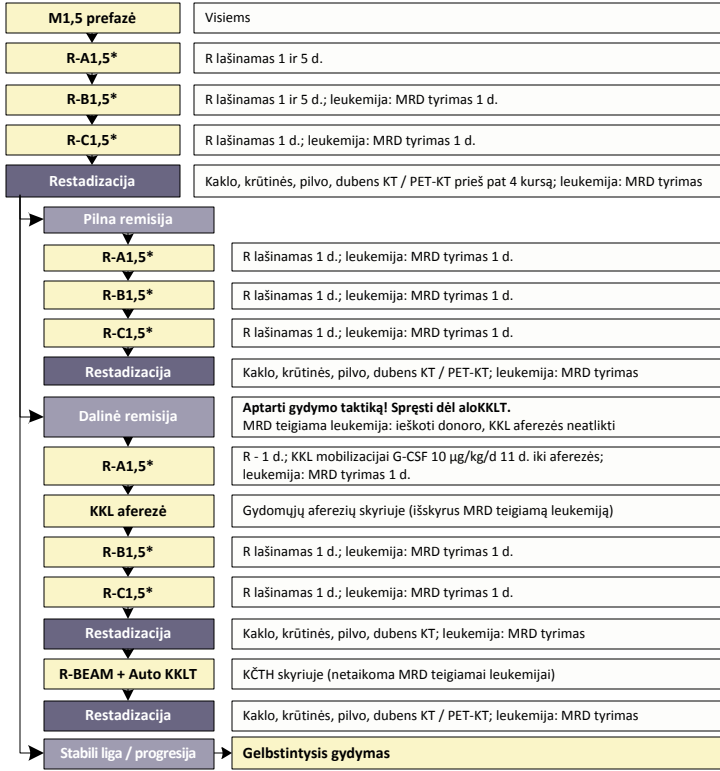
BLL – gydymo taktika

Biologinis amžius 31-55 m.

I-II St. Jude stad. + LDH padid.; III-IV St. Jude stad.; Burkitt leukemija

H2

Privaloma PCP profilaktika co-trimoxazolom 960 mg × 2 pirmadieniai ir penktadieniai p.o.
Transfuzijoms tik švitinti eritrocitai ir trombocitai



* G-CSF 7-13 d. arba PEG-G-CSF 6 mg 7-ą d., kursai kartojami kas 14-21 d. jeigu:

- Po nadiro granulocitų $\geq 0,2 \times 10^9 / l$, PLT $\geq 50 \times 10^9 / l$
- AST/ALT $\leq 5 \times$ viršutinė normos riba, bilirubinas $\leq 3 \times$ viršutinė normos riba
- Mukozitas iš esmės praėjo

BLL – gydymo taktika

Biologinis amžius >55 m.
I-II St. Jude stadija + LDH normalus

L3

Privaloma PCP profilaktika co-trimoxazolium 960 mg x 2 pirmadieniais ir penktadieniais p.o.
Transfuzijoms tik švitinti eritrocitai ir trombocitai

M0,5 prefazė

Neskiriama, jei atlikta pilna rezekcija

R-A0,5*

R lašinamas 1 ir 5 d.

R-B0,5*

R lašinamas 1 ir 5 d.

Restadizacija

Kaklo, krūtinės, pilvo, dubens KT / PET-KT prieš pat trečią kursą

Pilna remisija

R-A0,5*

R lašinamas 1 d.

R-B0,5*

R lašinamas 1 d.

Restadizacija

Kaklo, krūtinės, pilvo, dubens KT / PET-KT

Dalinė remisija

Atlikti KČ MRD tyrimą. Aptarti taktiką.

R-C0,5*

R lašinamas 1 d.

R-A0,5*

R lašinamas 1 d.

R-B0,5*

R lašinamas 1 d.

R-C0,5*

R lašinamas 1 d.

Restadizacija

Kaklo, krūtinės, pilvo, dubens KT / PET-KT

Stabili liga / progresija

Gelbstintysis / paliatyvus gydymas

* G-CSF 7-13 d. arba PEG-G-CSF 6 mg 7-ą d., kursai kartojami kas 14-21 d. jeigu:

- Po nadiro granulocitų $\geq 0,2 \times 10^9 / l$, PLT $\geq 50 \times 10^9 / l$
- AST/ALT $\leq 5 \times$ viršutinė normos riba, bilirubinas $\leq 3 \times$ viršutinė normos riba
- Mukozitas iš esmės praejo

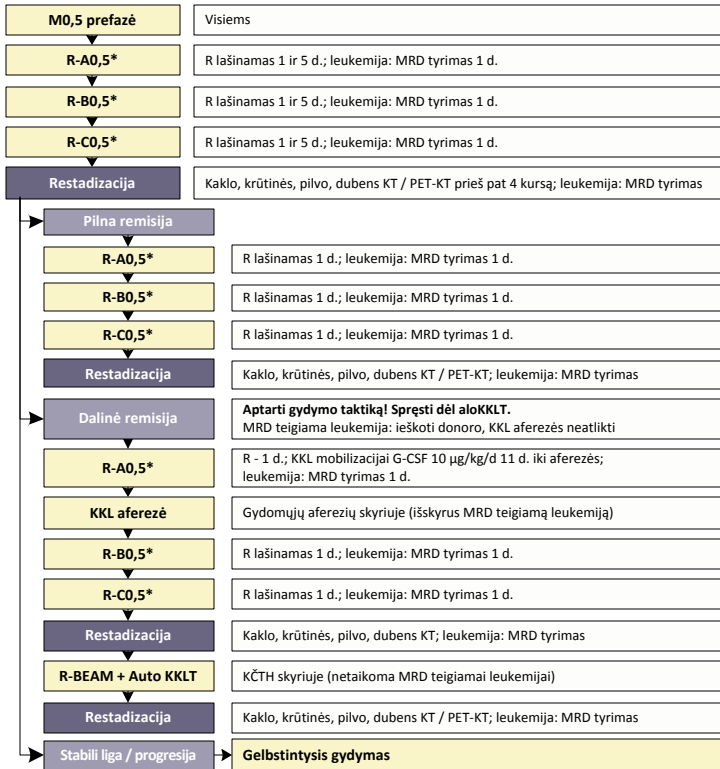
BLL – gydymo taktika

Biologinis amžius >55 m.

I-II St. Jude stad. + LDH padid.; III-IV St. Jude stad.; Burkitt leukemija

H3

Privaloma PCP profilaktika co-trimoxazolium 960 mg × 2 pirmadieniais ir penktadieniais p.o.
Transfuzijoms tik švitinti eritrocitai ir trombocitai



* G-CSF 7-13 d. arba PEG-G-CSF 6 mg 7-ą d., kursai kartojami kas 14-21 d. jeigu:

- Po nadiro granulocitų $\geq 0,2 \times 10^9 / l$, PLT $\geq 50 \times 10^9 / l$
- AST/ALT $\leq 5 \times$ viršutinė normos riba, bilirubinas $\leq 3 \times$ viršutinė normos riba
- Mukozitas iš esmės praėjo

BLL – gydymo protokolai

M5 (prefazė ir A blokas)

M5 prefazė

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Cyclophosphamidum	200 mg/m ²	inf. i.v. per 1 val.	3-5
Dexamethasonum	20 mg/m ²	p.o. per 3 kartus	1-2
	10 mg/m ²	p.o. per 3 kartus	3-5

Dėmesio! Tumor lizės rizika! Kasdien sekti trombocitų skaičių, šlapalą, kreatiną, K⁺, Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺, ADTL, INR, fibrinogeną ir koreguoti, jei reikia.

Neuroleukemijos profilaktika M5 prefazės metu*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Methotrexatum	12 mg	LP ir i.th.	1
Cytarabinum	30 mg	LP ir i.th.	1
Dexamethasonum	4 mg	LP ir i.th.	1

* Jeigu yra tenkinamos sąlygos liumbinei punkcijai atlikti (žr. 61 psl. „BLL - HDMtx toksiškumas“)

R-A5 blokas*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Rituximabum	375 mg/m ²	inf. i.v.	1
Dexamethasonum	10 mg/m ²	p.o. per 3 kartus arba inf. i.v. per 20 min per 2 kartus	1-6
Vincristinum	2 mg	i.v. 1 val. prieš pradėdant Mtx	2
HDMtx**	5000 mg/m ²	inf. i.v. per 24 val. 10% dozės per 30 min, 90% per 23,5 val.	2
Leucovorinum (LCV)	30 mg/m ²	i.v. 42 val. nuo Mtx pradžios	***
	15 mg/m ²	i.v. 48 ir 54 val. nuo Mtx pradžios	***
Ifosfamidum (su MESNA)	800 mg/m ²	inf. i.v. per 1 val. (viso 5 dozės)	2-6
MESNA	300 mg/m ²	i.v. 0, 4 ir 8 val. nuo ifosfamido pradžios	2-6
Cytarabinum	150 mg/m ²	inf. i.v. per 1 val. kas 12 val. (4 dozės)	5-6
Etoposidum	100 mg/m ²	inf. i.v. per 2 val. (po citarabino)	5-6

* Jeigu yra tenkinamos sąlygos blokams pradėti (žr. 61 psl. „BLL - HDMtx toksiškumas“)

** Žr. 61 psl. „BLL - HDMtx toksiškumas“; Mtx infuziją pradėti 12:00 val., nes po to sekanti intratekalinė profilaktika, LCV injekcijos, Mtx koncentracijos tyrimai 24, 42 ir 48 val. atliekami patogesniu laiku

*** Žr. 62 psl. „BLL - leukovorino skyrimas po HDMtx“

Neuroleukemijos profilaktika R-A5 bloko metu*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Methotrexatum	6 mg	LP ir i.th.	3**, 6
Cytarabinum	15 mg	LP ir i.th.	3**, 6
Dexamethasonum	2 mg	LP ir i.th.	3**, 6

* Jeigu yra tenkinamos sąlygos liumbinei punkcijai atlikti (žr. 61 psl. „BLL - HDMtx toksiškumas“)

** Injekcija 3 dieną atliekama 24 val. po Mtx infuzijos pradžios

BLL – gydymo protokolai

M5 (B ir C blokai)

R-B5 blokas*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Rituximabum	375 mg/m ²	inf. i.v.	1
Dexamethasonum	10 mg/m ²	p.o. per 3 kartus arba inf. i.v. per 20 min per 2 kartus	1-6
Vincristinum	2 mg	i.v. 1 val. prieš pradėdant Mtx	2
HDMtx**	5000 mg/m ²	inf. i.v. per 24 val. 10% dozės per 30 min, 90% per 23,5 val.	2
Leucovorinum (LCV)	30 mg/m ²	i.v. 42 val. nuo Mtx pradžios	***
	15 mg/m ²	i.v. 48 ir 54 val. nuo Mtx pradžios	***
Cyclofosamidum	200 mg/m ²	inf. i.v. per 1 val.	2-6
Doxorubicinum	25 mg/m ²	inf. i.v. per 1 val.	5-6

* Jeigu yra tenkinamos sąlygos blokams pradėti (žr. 61 psl. „BLL - HDMtx toksiškumas“)

** Žr. 61 psl. „BLL - HDMtx toksiškumas“; Mtx infuziją pradėti 12:00 val., nes po to sekanti intratekalinė profilaktika, LCV injekcijos, Mtx koncentracijos tyrimai 24, 42 ir 48 val. atliekami patogesniu laiku

*** Žr. 62 psl. „BLL - leucovorino skyrimas po HDMtx“

Neuroleukemijos profilaktika R-B5 bloko metu

Žr. „Neuroleukemijos profilaktika R-A5 bloko metu“

R-C5 blokas*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Rituximabum	375 mg/m ²	inf. i.v.	1
Dexamethasonum	20 mg/m ²	p.o. per 3 kartus arba inf. i.v. per 20 min per 2 kartus	1-6
Vincristinum	2 mg	i.v.	2
HD-Cytarabinum	3000 mg/m ²	inf. i.v. per 3 val. kas 12 val. (4 dozės)	2-3
Etoposidum	100 mg/m ²	inf. i.v. per 2 val. kas 12 val. (5 dozės)	4-6

* Jeigu yra tenkinamos sąlygos blokams pradėti (žr. 61 psl. „BLL - HDMtx toksiškumas“)

Neuroleukemijos profilaktika R-C5 bloko metu

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Methotrexatum	12 mg	LP ir i.th.	6
Cytarabinum	30 mg	LP ir i.th.	6
Dexamethasonum	4 mg	LP ir i.th.	6

* Jeigu yra tenkinamos sąlygos lumbalinei punkcijai atlikti (žr. 61 psl. „BLL - HDMtx toksiškumas“)

BLL – gydymo protokolai

M1,5 ir M0,5 (prefazė ir A blokas)

M1,5 ir M0,5 prefazė

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Cyclophosphamidum	200 mg/m ²	inf. i.v. per 1 val.	3-5
Dexamethasonum	20 mg/m ²	p.o. per 3 kartus	1-2
	10 mg/m ²	p.o. per 3 kartus	3-5

Dėmesio! Tumor lizės rizika! Kasdien sekti trombocitų skaičių, šlapalą, kreatiną, K⁺, Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺, ADTL, INR, fibrinogeną ir koreguoti, jei reikia.

Neuroleukemijos profilaktika M1,5 ir M0,5 prefazės metu*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Methotrexatum	15 mg	LP ir i.th.	1
Cytarabinum	40 mg	LP ir i.th.	1
Dexamethasonum	4 mg	LP ir i.th.	1

* Jeigu yra tenkinamos sąlygos liumbinei punkcijai atlikti (žr. 61 psl. „BLL - HDMtx toksiškumas“)

R-A1,5 ir R-A0,5 blokas*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Rituximabum	375 mg/m ²	inf. i.v.	1
Dexamethasonum	10 mg/m ²	p.o. per 3 kartus arba inf. i.v. per 20 min per 2 kartus	1-6
Vincristinum	2 mg	i.v. 1 val. prieš pradendant Mtx	2
HDMtx**	R-A1,5: 1500 mg/m ² R-A0,5: 500 mg/m ²	inf. i.v. per 24 val. 10% dozės per 30 min, 90% per 23,5 val.	2
Leucovorinum (LCV)	30 mg/m ² 15 mg/m ²	i.v. 42 val. nuo Mtx pradžios i.v. 48 ir 54 val. nuo Mtx pradžios	*** ***
Ifosfamidum (su MESNA)	800 mg/m ²	inf. i.v. per 1 val. (viso 5 dozės)	2-6
MESNA	300 mg/m ²	i.v. 0, 4 ir 8 val. nuo ifosfamido pradžios	2-6
Cytarabinum	150 mg/m ²	inf. i.v. per 1 val. kas 12 val. (4 dozės)	5-6
Etoposidum	100 mg/m ²	inf. i.v. per 2 val. (po citarabino)	5-6

* Jeigu yra tenkinamos sąlygos blokams pradėti (žr. 61 psl. „BLL - HDMtx toksiškumas“);

R-A0,5 blokas skiriamas jei paciento biologinis amžius >55 m.

** Žr. 61 psl. „BLL - HDMtx toksiškumas“; Mtx infuziją pradėti 12:00 val., nes po to sekanti intratekalinė profilaktika, LCV injekcijos, Mtx koncentracijos tyrimai 24, 42 ir 48 val. atliekami patogesniu laiku

*** Žr. 62 psl. „BLL - leucovorino skyrimas po HDMtx“

Neuroleukemijos profilaktika R-A1,5 ir R-A0,5 blokų metu*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Methotrexatum	15 mg	LP ir i.th.	2, 6
Cytarabinum	40 mg	LP ir i.th.	2, 6
Dexamethasonum	4 mg	LP ir i.th.	2, 6

* Jeigu yra tenkinamos sąlygos liumbinei punkcijai atlikti (žr. 61 psl. „BLL - HDMtx toksiškumas“)

BLL – gydymo protokolai

M1,5 ir M0,5 (B ir C blokai)

R-B1,5 (R-B0,5) blokas*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Rituximabum	375 mg/m ²	inf. i.v.	1
Dexamethasonum	10 mg/m ²	p.o. per 3 kartus arba f. i.v. per 20 min per 2 kartus	1-6
Vincristinum	2 mg	i.v. 1 val. prieš pradedant Mtx	2
HD-Mtx**	R-B1,5: 1500 mg/m² R-B0,5: 500 mg/m²	inf. i.v. per 24 val. 10% dozės per 30 min, 90% per 23,5 val.	2
Leucovorinum (LCV)	30 mg/m ² 15 mg/m ²	i.v. 42 val. nuo Mtx pradžios i.v. 48 ir 54 val. nuo Mtx pradžios	***
Cyclofosamidum	200 mg/m ²	inf. i.v. per 1 val.	2-6
Doxorubicinum	25 mg/m ²	inf. i.v. per 1 val.	5-6

* Jeigu yra tenkinamos sąlygos blokams pradėti (žr. 61 psl. „BLL - HDMtx toksiškumas“)

R-B0,5 blokas skiriamas jei paciento biologinis amžius >55 m.

** Žr. 61 psl. „BLL - HDMtx toksiškumas“; Mtx infuziją pradėti 12:00 val., nes po to sekanti intratekalinė profilaktika, LCV injekcijos, Mtx koncentracijos tyrimai 24, 42 ir 48 val. atliekami patogesniu laiku

*** Žr. 62 psl. „BLL - leukovorino skyrimas po HDMtx“

Neuroleukemijos profilaktika R-B1,5 ir R-B0,5 blokų metu

Žr. „Neuroleukemijos profilaktika R-A1,5 (R-A0,5) bloko metu“

R-C1,5 (R-C0,5) blokas*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Rituximabum	375 mg/m ²	inf. i.v.	1
Dexamethasonum	10 mg/m ²	p.o. per 3 kartus arba nf. i.v. per 20 min per 2 kartus	1-6
Vincristinum	2 mg	i.v. 1 val. prieš pradedant Mtx	2
HDMtx**	R-C1,5: 1500 mg/m² R-C0,5: 500 mg/m²	inf. i.v. per 24 val. 10% dozės per 30 min, 90% per 23,5 val.	2
Leucovorinum (LCV)	30 mg/m ² 15 mg/m ²	i.v. 42 val. nuo Mtx pradžios i.v. 48 ir 54 val. nuo Mtx pradžios	***
HD-Cytarabinum	R-C1,5: 2000 mg/m² R-C0,5: 1000 mg/m²	inf. i.v. per 3 val. kas 12 val. (2 dozės)	6
Etoposidum	150 mg/m ²	inf. i.v. per 2 val. (po citarabino)	5-6

* Jeigu yra tenkinamos sąlygos blokams pradėti (žr. 61 psl. „BLL - HDMtx toksiškumas“);

C blokas skiriamas tik tiems pacientams, kurių biologinis amžius yra ≤ 55 m.

** Žr. 61 psl. „BLL - HDMtx toksiškumas“; Mtx infuziją pradėti 12:00 val., nes po to sekanti intratekalinė profilaktika, LCV injekcijos, Mtx koncentracijos tyrimai 24, 42 ir 48 val. atliekami patogesniu laiku

*** Žr. 62 psl. „BLL - leukovorino skyrimas taikant HDMtx“

Neuroleukemijos profilaktika R-C1,5 ir R-C0,5 blokų metu

Žr. „Neuroleukemijos profilaktika R-A1,5 (R-A0,5) bloko metu“, bet LP atliekama tik vieną kartą 2 d.

BLL – HDMtx toksiškumas

Bendrieji HDMtx taikymo principai

- » Blokai skiriami kuo mažesniais tarpais. Trukmė tarp blokų ne ilgesnė kaip 21 d. nuo 1 prieš tai buvusio bloko dienos.
- » Neredukuoti dozių. Jei tenka, medikamento arba visiškai neskirti, arba jį laikinai atidėti.
- » Kūno paviršiaus plotas apskaičiuojamas prieš kiekvieną bloką iš naujo.
- » G-CSF 5 µg/kg/d 6-12 d.

Sąlygos blokams pradėti

- » Pakankamai gera bendra paciento būklė, jokių sunkių infekcijų
- » Kreatinino klirensas amžiaus normos ribose,
- » AST/ALT ≤ 5 × viršutinė normos riba, bilirubinas ≤ 3× viršutinė normos riba,
- » Granulocitų $\geq 0,2 \times 10^9/l$, trombocitų $\geq 50 \times 10^9/l$ po nadiro.

Sąlygos liumbalinei punkcijai atlikti

- » PLT $> 20 \times 10^9/l$, fibrinogenas $> 2 g/l$, PA $> 60\%$, ADTL < 45 sek.
- » Vaistai injekuojami vienas paskui kitą. Nemaišyti vaistų viename švirkšte!
- » Po intratekalaus švirkštimo mažiausiai 4 val. išlaikoma žema galvos padėtis

Vaistai

Methotrexatum

- » Hidratacija 3000 ml/m² per 24 val.
- » Prehidratacija ne mažiau kaip 6 val. iki Mtx infuzijos pradžios
- » Griežtai nulinis skysčių balansas
- » Kartu neskirti alopurinolio, nes šis lėtina Mtx eliminaciją
- » Šlapimo šarminimas: šlapimo pH $> 7,5$, prieš Mtx infuziją ir tol kol Mtx galutinai išsiskirs:
 - » Nuo 6 iki 12 val. (prieš Mtx infuziją):
Glu 5% 1000 ml + NaHCO₃ 8,4% 200 ml + KCl 10% 20 ml inf. i.v.
 - » Nuo 12 val. (t.y. pradėjus Mtx infuziją):
Glu 5% 1000 ml + NaHCO₃ 8,4% 200 ml + KCl 10% 20ml inf. i.v. per 24 val.
Kartoti, kol Mtx galutinai išsiskirs
- » Šlapimo pH tikrinti 6 kartus per parą
- » Šlapalo, kreatinino, K⁺, Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺ monitoravimas kasdien, kol Mtx galutinai išsiskirs
- » Mtx dozė paskirstoma:
 - » 10% visos Mtx dozės infuzuojama per 30 min.
 - » Likę 90% Mtx dozės infuzuojama per 23,5 val.
- » Mtx infuziją pradėti 12:00 val., kadangi vėliau tiek intratekalinė profilaktika, tiek leukovorino injekcijos, tiek ir Mtx koncentracijos tyrimas 24, 42 ir 48 valandomis atliekami patogia

Leucovorinum

- » Žr. dozavimą pagal Mtx koncentracijų kitimo laiko atžvilgiu nomogramą 62 psl.
- » Leukovorinas nutraukiamas, kai Mtx eliminuojamas gerai ir jo koncentracija tampa $< 0,25 \mu\text{mol/l}$

BLL – leukovorino skyrimas po HDMtx

Leukovorino skyrimas

- Nustatyti metotreksato (Mtx) ^{24/42 ir 48} koncentracijas;
- Mtx₃₆ ir Mtx₄₂ koncentracijas nustatyti tik tada, kai Mtx₂₄ > 150 μmol/l arba yra klinikinių išsiskyrimo sutrikimo požymių.

Jei metotreksato eliminacija normali

Mtx _{laikas} μmol/l (nuo Mtx infuzijos pradžios)	LCV leidimo i.v. laikas, val. nuo Mtx inf. pradžios	Leukovorino dozė
Mtx ₂₄ <150,0	-	-
Mtx ₃₆ <3,0	-	-
Mtx ₄₂ <1,0	42	30 mg/m ²
Mtx ₄₈ <0,4	48	15 mg/m ²
	54	15 mg/m ²

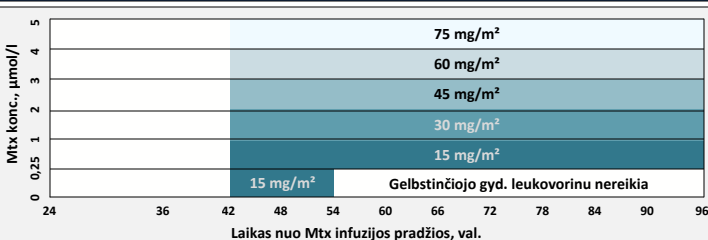
Jei metotreksato eliminacija sutrikusi

- Tęsti šarminę (šlapimo pH >7,5) diurezę 3000 ml/m²/d;
- Griežtai palaikyti nulinį skysčių balansą;
- Mtx koncentraciją tirti kas 6 valandas;
- Jei Mtx_{36/42} koncentracija padidėjusi:

Mtx koncentracija, μmol/l	Leukovorino skyrimas	Leukovorino (LCV) dozė
Mtx ₄₂ 1,0 - 5,0 arba Mtx ₄₈ >0,4	Kas 6 val. i.v. kol Mtx ≤ 0,25 μmol/l	Pagal prieš 6 val. nustatytą Mtx koncentraciją pagal pateiktą nomogramą
Mtx ₄₂ >5,0 μmol/l	Kas 6 val. i.v. kol Mtx ≤ 0,5 μmol/l	LCV (mg) = Mtx (mol/l) × svoris (kg) pagal prieš 6 val. nustatytą Mtx koncentraciją

- **Dėmesio!** kai LCV vienkartinė dozė >20 mg/kg, LCV skiriama inf. i.v. per 1 val. (dėl Ca²⁺ jo sudėtyje)
- Jei yra galimybių, spręsti dėl karboksipeptidazės-G₂ vartojimo

Leukovorino dozių skyrimo pagal Mtx koncentraciją nomograma



Hodžkino limfomos (HL)

Klasifikatoriai

WHO ir TLK-10 klasifikacija

- Nodulinė dominuojančių limfocitų Hodgkin limfoma
WHO: 96593, TLK-10: C81.0
- Klasikinė Hodgkin limfoma
WHO: 96503, TLK-10: C81.9
- Nodulinės sklerozės klasikinė Hodgkin limfoma
WHO: 96633, TLK-10: C81.1
- Limfocitais turtinga klasikinė Hodgkin limfoma
WHO: 96513, TLK-10: C81.0
- Mišrių ląstelių klasikinė Hodgkin limfoma
WHO: 96523, TLK-10: C81.2
- Limfocitų neturinti klasikinė Hodgkin limfoma
WHO: 96533, TLK-10: C81.3

Topografijos kodai

- C77.0 Galvos ir kaklo limfmazgiai
- C77.1 Krūtinės ląstos limfmazgiai
- C77.2 Pilvo limfmazgiai
- C77.3 Pažasties ir rankos limfmazgiai
- C77.4 Kirkšnies ir kojos limfmazgiai
- C77.5 Dubens limfmazgiai
- C77.8 Dauginis limfmazgių pažeidimas
- C77.9 Limfmazgis (nepatikslinta)
- C80.9 Pirminio proceso vieta nežinoma

Fiziniai ligos požymiai

B-simptomai

- >10% svorio kritimas per 6 mėnesius
- Karščiavimas >38°C
- Naktinis prakaitavimas

Bulky

Limfmazgis ≥ 10 cm arba tarpuplautis tiesinėje rentgenogramoje $\geq 1/3$ didžiausio krūtinės ląstos matmens

Hodžkino limfomos (HL)

Stadizacija

Ann-Arbor stadizacijos sistema

- I** – Vieno limfmazgių regiono pažeidimas
 – Vieno ekstra limfinio organo pažeidimas (*gretimų organų peraugimas (E) = yra*)
- II** – Dviejų ir daugiau limfmazgių regionų pažeidimas vienoje diafragmos pusėje
 – Vieno ekstra limfinio organo pažeidimas (*gretimų organų peraugimas (E) = yra*) su to regiono limfmazgių pažeidimu. Taip pat gali būti pažeisti limfmazgiai ir iš kitų regionų, tačiau visi II stadijos pažeidimai turi būti vienoje diafragmos pusėje
 – Dviejų ir daugiau limfmazgių regionų pažeidimas vienoje diafragmos pusėje su blužnies pažeidimu
- III** – Limfmazgių regionai pažeisti per abi diafragmos puses. III stadijos neįtakoja ekstra limfinių organų ar blužnies pažeidimas
- IV** – Jei yra diseminuotų ekstralimfatinų organų (*diseminacija (IV st.) = yra*). IV stadijos neįtakoja pažeistų limfmazgių regionų skaičius ar išsidėstymas

Papildomai prie stadijos prirašoma:

B – Jei pacientui yra pasireiškę B simptomai

E – Jei yra ekstra limfinio organo pažeidimas

X – Jei yra pažeistas tarpuplautis (tarpuplaučio diametras $>1/3$ didžiausio krūtinės ląstos pločio)

Kategorijos

Rizikos faktoriai	I, IIA st.	IIB st.	III, IV
Nėra	L1 (ankstyva)		
Pažeisti ≥ 3 l/m regionai	S1 (tarpinė)		
ENG ≥ 30 mm/h jei yra B-simptomai, ≥ 50 jei jų nėra			
Ekstranodinis pažeidimas			H1 (vėlyva)
Tarpuplautis $\geq 1/3$ didžiausio krūtinės ląstos matmens			

PET Deauville kriterijai (2009)

- 1** – Kaupimo nėra Gydomo deeskalacija kai **1** ar **2**
- 2** – Kaupimas \leq tarpuplaučiui Gydomo eskalacija kai **4** ar **5**
- 3** – Tarpuplautis $<$ kaupimas \leq kepenys
- 4** – Vidutiniškai padidėjęs kaupimas $>$ kepenys
- 5** – Stipriai padidėjęs kaupimas (įskaitant ir naujus židinius) $>$ kepenys

Hodžkino limfomos (HL)

Tyrimai prieš gydymą

Privalomi

- Pilnas kraujo tyrimas ir ENG
- AST, ALT, ŠF, GTP, bilirubinas, kreatininas, K⁺, Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺
- Albuminas
- CRB
- INR, ADTL, fibrinogenas
- HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-ŽIV1/2
- anti-CMV IgG
- Kaklo, krūtinės, pilvo, dubens dKT ir PET-KT
- KČ trepanobiopsija kai:
 - 1) PET-KT neatlikta
 - 2) Ryškus difuzinis KČ telkimas
- Biobankas

HL PET-KT indikacijos Lietuvoje (V-448, 2014 balandžio 18 d.)

C81 – Hodžkino (Hodgkin) limfoma:

- Išplitimui įvertinti prieš taikant radikalų gydymą
- Likutinei masei įvertinti po chemoterapijos, sprendžiant dėl tolesnio radikalaus gydymo būtinybės
- Biopsijos vietai tikslinti prieš nustatant gydymo taktiką, kai KT arba MRT tyrimai nepakankamai informatyvūs
- Anksčiau atsakui į gydymą vertinti, jei tai keičia tolesnę gydymo taktiką

Gydymo taktika

Biologinis amžius ≤60 m.

L1 IA, IB, IIA, IIB st. be rizikos faktorių **ABVD × 2 + IF-RT (arba ABVD × 2)***

S1 IA, IB, IIA st. + bet koks rizikos faktorius;
IIB st. + pažeista ≥3 l/m reg. arba padidėjęs ENG **ABVD × 4 + IF-RT (arba ABVD × 2)***

H1 IIB st. + tarpuplautis ≥1/3 krūtinės ląstos ar ekstranodinis peraugimas; III-IV st. **eskBEACOPP × 6 ± RT**

Biologinis amžius >60 m. ir/ar komorbidiskumas

L2 IA; IIA st. **AVD × 3 ± IF-RT**

H2 IB; IIB; III-IV st. **AVD × 6 ± IF-RT**

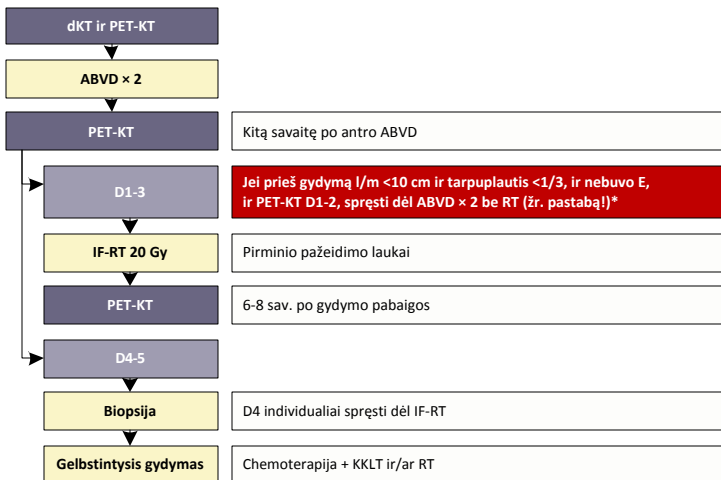
Stebėseną - individuali

* Tik tam tikrais atvejais.

HL – gydymo taktika

Biologinis amžius ≤60 m.
IA, IB, IIA, IIB st. be rizikos faktorių

L1



KT CR/CRu/PR kriterijai:

- CR/CRu: limfmazgių didžiausių statmenų diametrų sumų (SPD) > 75% regresija
- PR: SPD 50-75% regresija

Matuojama:

- Jei ≤ 6 atskirų l/m - visų SPD
- Jei > 6 atskirų l/m - šešių dominuojančių atskirų (būtinai tarpuplaučio ir retroperitoninio tarpo) SPD

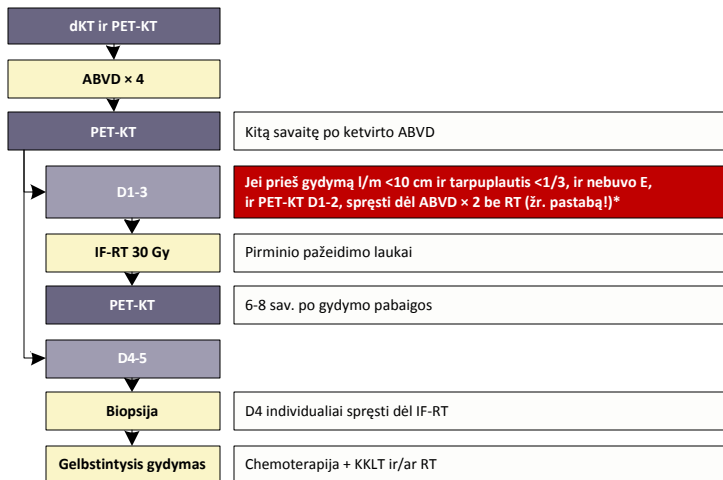
* Pastaba! Recidyvo tikimybė didėja lyginant su RT, tačiau nėra duomenų, kad bendras išgyvenamumas būtų blogesnis

HL – gydymo taktika

Biologinis amžius ≤ 60 m.

IA, IB, IIA st. + bet koks rizikos fakt.; IIB st. ir ≥ 3 l/m reg. arba pad. ENG

S1



KT CR/CRu/PR kriterijai:

- CR/CRu: limfmazgių didžiausių statmenų diametrų sumų (SPD) > 75% regresija
- PR: SPD 50-75% regresija

Matuojama:

- Jei ≤ 6 atskirų l/m - visų SPD
- Jei > 6 atskirų l/m - šešių dominuojančių atskirų (būtinai tarpuplaučio ir retroperitoninio tarpo) SPD

* Pastaba! Recidyvo tikimybė didėja lyginant su RT, tačiau nėra duomenų, kad bendras išgyvenamumas būtų blogesnis

HL – gydymo taktika

Biologinis amžius ≤60 m.

IIB st. + tarpupl. ≥1/3 krūt. ląštos ar ekstranod. peraugimas; III-IV st.

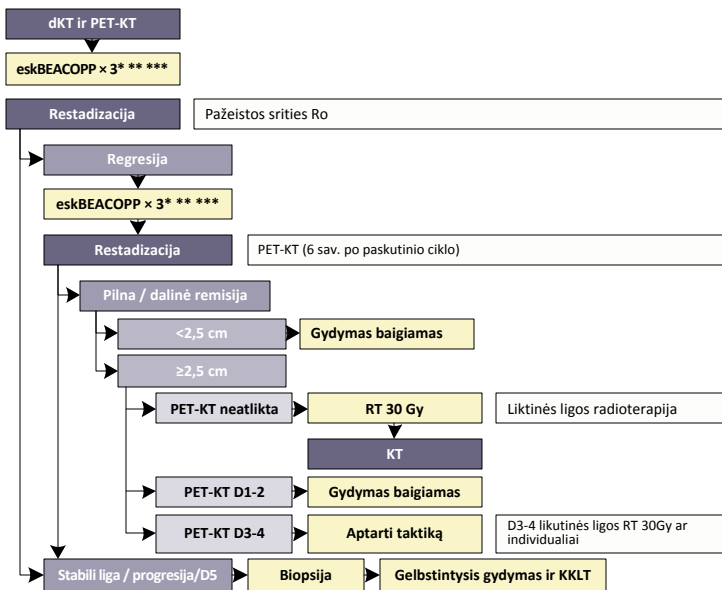
H1

Privalomos priemonės skiriant eskBEACOPP

- Prefazė, jei ≥40 m. ir/ar didelė ligos masė:
Dexamethasonum 40 mg/d. p/os 1-4 d.
- Pirmas kursas skiriamas stacionare.
- Co-trimoxazolium 960 mg × 2/d. p/os 6-12 d.
- Ciprofloxacinum 500 mg × 2/d. p/os 8-14 d.

eskBEACOPP TRM rizikos skaičiuoklė

Amžius:	TRM (JCO 2013:2819-24)	
• <40 m. – 0 balų	Balų suma	TRM, %
• 40-49 m. – 1 balas	0	0,7
• ≥50 m. – 2 balai	1	1,6
WHO bendra būklė:	2	6,5
• <2 – 0 balų	3	13,3
• ≥2 – 1 balas		



* Kursas kartojamas po 21 d. jei ANS >0,5×10⁹ / l, PLT >50×10⁹ / l

** Skiriama G-CSF 5 μg/kg/d 9-15 dienomis arba PEG-G-CSF 6 mg 9-tą dieną

*** Cyprofloxacinum 0,5 g × 2/d. p.o. 8-14 d.

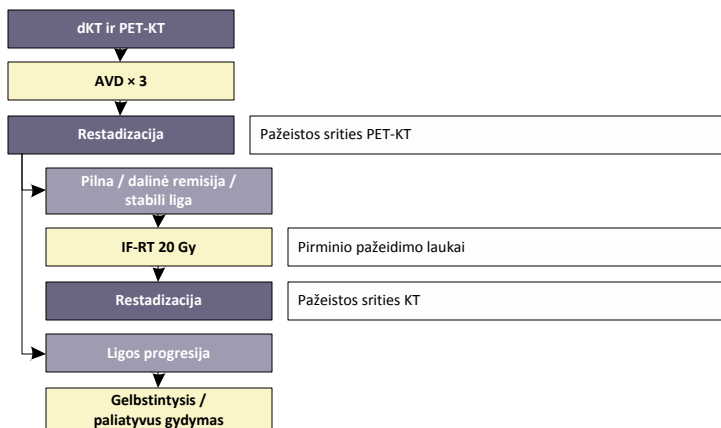
HL – gydymo taktika

Biologinis amžius >60 m. ir/ar yra komorbidiškumas
IA; IIA st.

L2

Privalomos priemonės skiriant AVD \geq 60 m. asmenims

- Prefazė: prednisolonum 60 mg/d. p/os 1-5 d.
- Pirmas kursas skiriamas stacionare.
- G-CSF 5 μ g/kg/d 3-9 dienomis arba PEG-G-CSF 6 mg 3-ią dieną
- Ciprofloksacinum 500 mg \times 2/d. p/os 4-12 d.



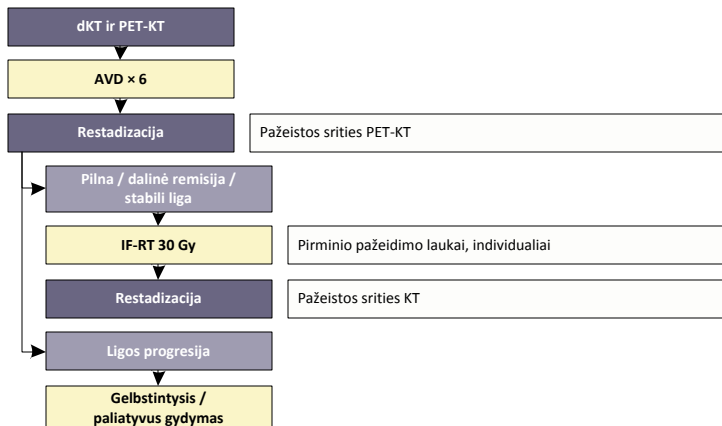
HL – gydymo taktika

Biologinis amžius >60 m. ir/ar yra komorbidiškumas
IB; IIB; III-IV st.

H2

Privalomos priemonės skiriant AVD ≥60 m. asmenims

- Prefazė: prednisonum 60 mg/d. p/os 1-5 d.
- Pirmas kursas skiriamas stacionare.
- G-CSF 5 µg/kg/d 3-9 dienomis arba PEG-G-CSF 6 mg 3-ią dieną
- Ciprofloksacinum 500 mg × 2/d. p/os 4-12 d.



HL – gydymo protokolai

ABVD*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Doxorubicinum	25 mg/m ²	i.v.	1, 15
Bleomycinum	10 mg/m ²	i.v.	1, 15
Vinblastinum	6 mg/m ²	i.v.	1, 15
Dacarbazinum	375 mg/m ²	i.v.	1, 15

* Ciklas kartojamas po 28 dienų; dėl bet kokie lygmens neutropenijos ciklas neatidedamas ir dozės nemažinamos

AVD*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Doxorubicinum	25 mg/m ²	i.v.	1, 15
Vinblastinum	6 mg/m ²	i.v.	1, 15
Dacarbazinum	375 mg/m ²	i.v.	1, 15

* Ciklas kartojamas po 28 dienų

BEACOPP*

Vaistas	Dozė		Vartojimas	Diena
	bazBEACOPP*	eskBEACOPP**		
Etoposidum	100 mg/m ²	200 mg/m ²	i.v.	1-3
Doxorubicinum	25 mg/m ²	35 mg/m ²	i.v.	1
Cyclophosphamidum MESNA	650 mg/m ²	1250 mg/m ² su MESNA 400 mg/m ²	i.v. i.v. 0, 4 ir 8 val. nuo ciklofosfamido inj.	1 1
Vincristinum	1,4 mg/m ² (max 2 mg)		i.v.	8
Bleomycinum	10 mg/m ²		i.v.	8
Procarbazinum	100 mg/m ²		i.v.	1-7
Prednisolonum	40 mg/m ²		i.v.	1-14

* Bazinis BEACOPP - ciklas kartojamas po 21 dienos

** eskBEACOPP - ciklas kartojamas po 21 dienos; G-CSF 5 µg/kg/d 9-15 dienomis ar PEG-G-CSF 6 mg 9-tą d.

Gelbstintysis limfomų gydymas – NHL & HL ST

Tyrimai prieš gydymą

Privalomi

- Pilnas kraujo tyrimas
- AST, ALT, ŠF, GTP, bilirubinas, kreatininas, K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+}
- LDH
- Šlapimo rūgštis
- anti-CMV IgG
- HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-ŽIV $\frac{1}{2}$
- INR, ADTL, fibrinogenas
- Biopsija recidyvui verifikuoti
- Kaklo, krūtinės, pilvo, dubens dKT ir PET-KT
- KČ trepanobiopsija
- KČ tėkmės citometrija (NHL)
- Galvos ir nugaros smegenų MBR su kontrastu (NHL)
- LP + tėkmės citometrija (NHL)

Rizikos faktoriai

Hodžkino limfomų (HL) rizikos faktoriai:

- Ligos progresija ar recidyvas per 12 mėn. po buvusio gydymo
- Recidyvo metu III-IV ligos st.
- Recidyvo metu ekstranodalinis peraugimas
- Recidyvas pirminės iradiacijos (> 30 Gy) vietoje po kombinuoto gydymo

DLBCL rizikos faktoriai:

- Ligos progresija ar recidyvas per 12 mėn. po buvusio gydymo
- Recidyvo metu aalPI > 1

Gydymo taktika

VISI: NHL ir HL

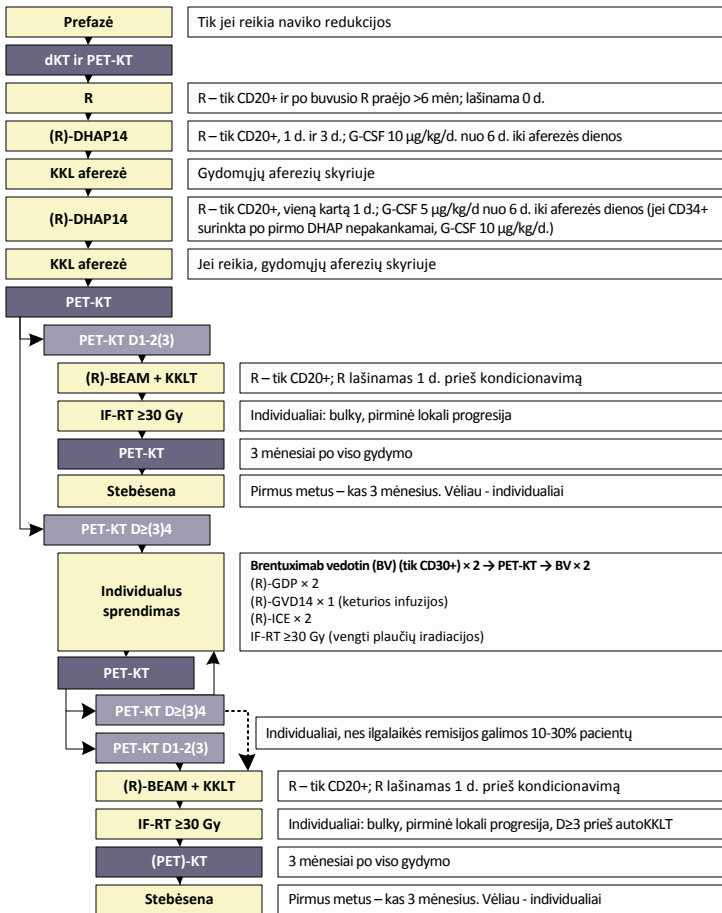
S

PET-KT → (R)-DHAP14×1 → KKL aferezė → (R)-DHAP14×1 → PET-KT → autoKKL ± IF-RT → (PET)-KT

NHL & HL ST - taktika

S

Gydymo taktika: VISI NHL ir HL



Gelbstintysis limfomų gydymas – protokolai

(R)-DHAP14* (R)-DHAP21**

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena	Pastabos
1. (Rituximabum)	375 mg/m ²	inf. i.v.	1	
2. Cisplatinum*** <i>arba</i> Carboplatinum*** AUC-5(vyresniems 3-4)(Calvert)(mg)***** inf. i.v. per 1 val. <i>(carbo - jei IFN požymiai)</i>	100 mg/m ²	24 val. inf. i.v.	1	
3. Cytarabinum*****	2000 mg/m ²	i.v. per 3 val. 2 × per parą kas 12 val.	2	Viso 2 dozės
4. Dexamethasonum	40 mg	p.o.	1-4	

* Ciklas kartojamas po 14 dienų, kai po nadiro ANS >0,5×10⁹ / l, PLT >50×10⁹ / l; viso skiriami 2 kursai. GCSF nuo 6 d.
** Ciklas kartojamas po 21-28 dienų, kai po nadiro ANS >0,5×10⁹ / l, PLT >50×10⁹ / l; viso skiriama iki 6 kursų. GCSF nuo 6 d.
*** Būtina hidracija (pradedama 12 val. prieš ir baigiama 12 val. po cisplatinos ar carboplatinijos): NaCl 0,9% 1,5-2,0 l/m²/parą nepertraukiama infuzija. Furozemido neskirti, diurezę palaikyti manitoliu 25 g j kiekvieną litrą skysčio (bet ne daugiau 200 g/parą). Stebėti ir koreguoti K⁺, Mg²⁺. Palaikyti sausą svorį (sverti kiekvieną rytą).
**** Pirmoji AraC dozė skiriama iškart pasibaigus cisplatinai.
***** Suminė dozė (mg) = AUC-5(vyresniems 3-4)(Calvert) = 5(vyresniems 3-4) × (CrCl + 25), bet ne daugiau 420 mg/m²/parą.

(R)-ESHAP*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
(Rituximabum)	375 mg/m ²	inf. i.v.	1
Etoposidum	60 mg/m ²	i.v.	1-4
Cisplatinum**	25 mg/m ² /d	24 val. inf. i.v.	1-4
Cytarabinum***	2000 mg/m ²	inf. i.v. per 3 val.	5
Methylprednisolonum	500 mg/m ²	i.v.	1-4

* Ciklas kartojamas po 21 dienų, kai po nadiro ANS >0,5×10⁹ / l, PLT >75×10⁹ / l; viso skiriama iki 6 kursų. GCSF nuo 6 d.
** Būtina hidracija (pradedama 12 val. prieš ir baigiama 12 val. po cisplatinos): NaCl 0,9% 1,5-2,0 l/m²/parą nepertraukiama infuzija. Furozemido neskirti, diurezę palaikyti manitoliu 25 g j kiekvieną litrą skysčio. Stebėti ir koreguoti K⁺, Mg²⁺. Palaikyti sausą svorį (sverti kiekvieną rytą).
*** Pirmoji AraC dozė skiriama iškart pasibaigus cisplatinai.

(R)-GDP*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
(Rituximabum)	375 mg/m ²	inf. i.v.	1
Gemcitabinum	1000 mg/m ²	inf. i.v. per 30 min.	1, 8
Dexamethasonum	40 mg	p.o.	1-4
Cisplatinum**	75 mg/m ²	inf. i.v. per 60 min. (po gemcitabino)	1

* Ciklas kartojamas po 21 dienų, kai po nadiro ANS >0,5×10⁹ / l, PLT >50×10⁹ / l. G-CSF 5 µg/kg/d nuo 9 d. ar PEG-G-CSF 6 mg 9-tą d. (jei reikia).
Skiriama iki 6-8 kursų
** Būtina hidracija (pradedama 12 val. prieš ir baigiama 12 val. po cisplatinos): NaCl 0,9% 1,5-2,0 l/m²/parą nepertraukiama infuzija. Furozemido neskirti, diurezę palaikyti manitoliu 25 g j kiekvieną litrą skysčio. Stebėti ir koreguoti K⁺, Mg²⁺. Palaikyti sausą svorį (sverti kiekvieną rytą).

Gelbstintysis limfomų gydymas – protokolai

(R)-GVD14

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
(Rituximabum)	375 mg/m ²	inf. i.v.	1, 14, 28, 42
Gemcitabinum	1000 mg/m ²	inf. i.v. per 30 min.	1, 14, 28, 42
Vinorelbinum	20 mg/m ²	i.v.	1, 14, 28, 42
Peg-liposom. doxorubicinum	15 mg/m ²	i.v.	1, 14, 28, 42

(R)-GVD21*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
(Rituximabum)	375 mg/m ²	inf. i.v.	1
Gemcitabinum	1000 mg/m ²	inf. i.v. per 30 min.	1, 8
Vinorelbinum	20 mg/m ²	i.v.	1, 8
Peg-liposom. doxorubicinum	15 mg/m ²	i.v.	1, 8

* Ciklas kartojamas po 21 dienos, kai po nadiro ANS >0,5×10⁹ / l, PLT >50×10⁹ / l. G-CSF skiriama nuo 9 d.

(R)-ICE*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
(Rituximabum)	375 mg/m ²	inf. i.v.	1
Etoposidum	100 mg/m ²	inf. i.v. per 1 val.	1-3
Carboplatinum**	AUC-5(Calvert)(mg)***	inf. i.v. per 1 val.	2
Ifosfamidum (su MESNA)	5000 mg/m ²	inf. i.v. per 24 val.	2
MESNA	1000 mg/m ²	inf. i.v. per 30 min. 1 val. prieš pradėdant lašinti ifosfamidą	
	5000 mg/m ²	inf. i.v. per 24 val. (su 1,0 l 5% Glu) nuo ifosfamido lašinimo pradžios	
	2500 mg/m ²	inf. i.v. per 24 val. (su 1,0 l 5% Glu) nuo ifosfamido lašinimo pabaigos	

* Ciklas kartojamas po 14-21 dienos, kai po nadiro ANS >0,5×10⁹ / l, PLT >50×10⁹ / l; G-CSF 5 µg/kg/d nuo 6 d. ar PEG-CSF 6 mg 4-tą d.

** Carboplatinum nesuderinama su MESNA!

*** Suminė dozė (mg) = AUC-5(Calvert) = 5 × (CrCl + 25), bet ne daugiau 800 mg

(R)-TTR*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
(Rituximabum)	375 mg/m ²	inf. i.v.	1
Paclitaxel**	200 mg/m ²	inf. i.v.	2
Topotecan	1 mg/m ²	inf. i.v.	2-6

* Ciklas kartojamas po 21 dienos, kai po nadiro ANS >0,5×10⁹ / l, PLT >50×10⁹ / l. G-CSF 5 µg/kg/d nuo 7 d.

** Būtina premedikacija dexamethasonum 20 mg i.v. ir difenhidraminum 50 mg i.v. 30 minučių prieš pakiltaxselj.

Hemofagocitinė limfohistiocitozė (HLH)

Diagnostiniai kriterijai

(A) Molekulinė diagnostika

LIGA	GENAS	Šeiminės HLH klasifikacija			EKSPRESIJA (flow)
		LOKALIZACIJA	BALTYMAS	DEFEKTRAS	
Šeiminė (autosominė-recesyvinė) HLH:					
• FHL1	Nežinomas	9q21:3-22	Nežinomas	Nežinomas	
• FHL2	PRF1	10q21-22	Perforin	Vezikulės turinys	Perforino* ↓
• FHL3	UNC13D	17q25	Munc13-4	Vezikulės formavimasis	CD107** <5%***
• FHL4	STX11	6q24	Syntaxin11	Vezikulės jungimasis ir susiliejimasis	CD107** <5%***
• FHL5	STXBP2	19p13-2-3	Munc18-2	Vezikulės jungimasis ir susiliejimasis	CD107** <5%***
Pirminiai imunodeficitai su HLH:					
• Chédiak Higashi	LYST	1q42-1-42-2	LYST	Vezikulės judėjimas	
• Griscelli 2	RAB27A	15q21	RAB27A	Vezikulės susiliejimasis	
• Hermanski-Pudlak 2	AP3B1			Vezikulės judėjimas	
XLP sindromai:					
• XLP1	SH2D1A	Xq24-26	SAP	Daugybiniai, įskaitant CD8+ T/NK ląst. citotoksiškumą	
• XLP2	XIAP	Xq25	XIAP	Daugybiniai signalinimo keliai	
* Intraląstelinio perforino sumažėjimas					
** LAMP1 – lysosomal associated membrane glycoprotein. Ekspresijos norma >10%					
*** Kai ekspresija 5-10%, atliekama NK stimuliacija. Jei po stimuliacijos CD107 ekspresija išlieka sumažėjusi, tikėtina, yra HLH.					

arba (B) – 5 iš 8 kriterijų

- Karščiavimas
- Splenomegalija
- 2 iš 3 citopenijų:
 - Hb <90 g/l (<4 sav. naujagimiams <100 g/l)
 - PLT <100×10⁹/l
 - ANS <1 × 10⁹/l
- TAG (nevalgius) ≥ 3 mmol/l ir/ar fibrinogenas <1,5 g/l
- Hemofagocitozė kaulų čiulpuose, blužnyje ar limfmazgiuose (nėra onkologinės ligos požymių)
- Žemas NK ląstelių aktyvumas ar jo nėra
- Feritinas > 500 µg/l
- Tirpus CD25 (IL-2 receptorius) ≥1615 pg/ml (HOTC laboratorija)

Pastaba

Papildomi požymiai:

- CNS simptomai, CSF monocitinė pleocitozė
- Hepatito biocheminiai ar pataloginiai požymiai
- Koagulopatija
- Limfadenopatija, edemos, odos bėrimai
- Hipoproteinemija, hiponatremija

Hemofagocitinė limfohistiocitozė (HLH)

Antrinės HLH priežastys

Virusinės infekcijos (dažnis – 29%)

HSV
EBV
CMV
HIV
Parvovirus
Gripas A H1N1
Po vakcinacijos

Kitos infekcijos (dažnis – 20%)

Bakterijos
Mikobakterijos
Mikoplazma
Pirmuonys (maliarija, leišmanija)
Grybai (candida, aspergillus)

Piktybinės ligos (dažnis – 27%)

Leukemijos
Limfomos
Solidiniai (GCT)

Reumatinės ligos (dažnis – 7%)

Juvenilinis reumatoidinis artritas
Sisteminė raudonoji vilkligė
Skleroderma
Mirši jungiamojo audinio liga
Kawasaki liga

Imunodeficitai (dažnis – 6%)

Sunkus kombinuotas imunodeficitas
Bendras įvairus imunodeficitas
Lėtinė granuliozinė liga
Kamieninių ląstelių transplantacija

Ūminė mieloblastinė leukemija - AML

Klasifikatoriai

WHO klasifikacija

- AML su t(8;21)(q22;q22), AML1-ETO (RUNX1-RUNX1T1)
WHO: 98963
- AML su inv(16)(p13q22) arba t(16;16)(p13;q22), CBFβ-MYH11
WHO: 98713
- Ūminė promielocitinė leukemija su t(15;17)(q22;q12), PML-RARA
WHO: 98663
- AML su t(9;11)(p22;q23), MLLT3-MLL
WHO: 98973
- AML su t(6;9)(p23;q34), DEK-NUP214
WHO: 98653
- AML su inv(3)(q21;q26.2) arba t(3;3)(q21;q26.2), RPN1-EVI1
WHO: 98693
- AML (megakarioblastinė) su t(1;22)(p13;q13), RBM15-MKL1
WHO: 99113
- AML su mutuotu NPM1
WHO: 98613
- AML su mutuotu CEBPA
WHO: 98613
- AML su mielodisplazijai būdingais pokyčiais
WHO: 98953
- Mieloidinės neoplazijos dėl buvusio gydymo
WHO: 99203
- Ūminė mieloleukemija, kitaip neklasifikuojama
WHO: 98613
- AML, minimaliai diferencijuota
WHO: 98723
- AML be brendimo
WHO: 98733
- AML su brendimu
WHO: 98743
- Ūminė mielomonocitinė leukemija
WHO: 98673
- Ūminė monoblastinė ir monocitinė leukemija
WHO: 98913
- Ūminė eritroleukemija
WHO: 98403
- Ūminė megakarioblastinė leukemija
WHO: 99103
- Ūminė bazofilinė leukemija
WHO: 98703
- Ūminė panmielozė su mielofibroze
WHO: 99313
- Mieloidinė sarkoma
WHO: 99303

Ūminė mieloblastinė leukemija - AML

Tyrimai

Privalomi

- Pilnas kraujo tyrimas
- Kreatininas, šlapimo rūgštis, LDH
- Bilirubinas, AST, ALT, ŠF, GTP
- K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+}
- Kraujo grupė
- ADTL, fibrinogenas, INR, D-dimerai
- HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-ŽIV_{1/2}
- anti-CMV IgG, anti-EBV IgG
- Brolių, seserų HLA tipavimas
- Blastų tėkmės citometrija
- Mielograma, MPO
- Trepanobiopsija
- K/Č citogenetinis, molekulinis tyrimas
- Biobankas

Privalomi molekuliniai tyrimai ir kaulų čiulpų kariotipas

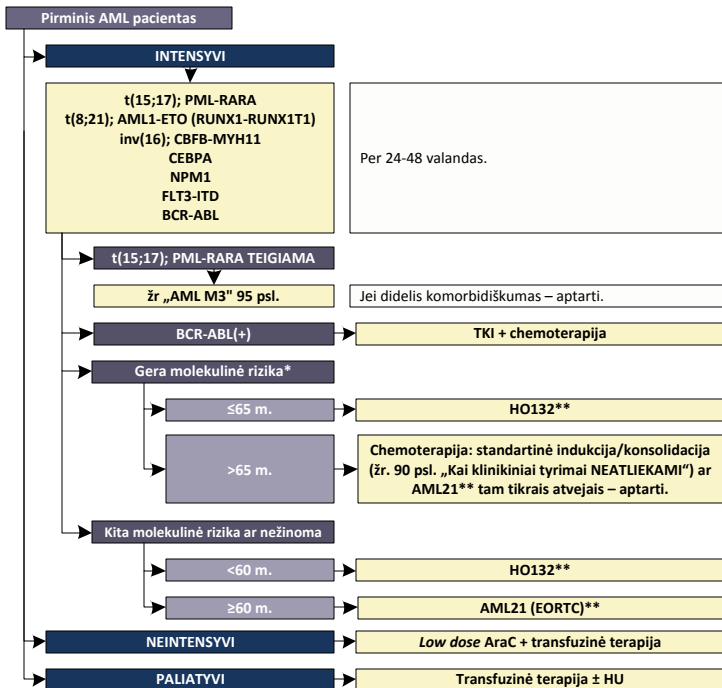
AML remisijos kriterijai

Pilna morfologinė remisija

- KČ leukeminių blastų < 5%;
- NEU > $1 \times 10^9/l$;
- PLT > $100 \times 10^9/l$;
- Nėra ekstramedulinių blastų sankaupų;
- Nepriklausomas nuo transfuzijų.

Ūminė mieloblastinė leukemija - AML

AML gydymo taktika kai klinikiniai tyrimai centre **ATLIEKAMI**



* **Bet kuris žymuo teigiamas:**

t(8;21); RUNX1-RUNX1T1 (+)

inv(16); CBFβ-MYH11 (+)

CEBPA bialelinė mutacija (+)

NPM1 (+) / FLT3-ITD (-)

** Klinikiniai tyrimai nesutinkantys pacientai - žr. 90 psl. „Kai klinikiniai tyrimai NEATLIEKAMI“

Ūminė mieloblastinė leukemija - AML

AML gydymo taktika kai klinikiniai tyrimai centre **NEATLIEKAMI**

Palanki prognostinė grupė - INTENSIVI*

M3	PML-RARA; t(15;17)(q22;21)	PETHEMA/HOVON LPA2005
L	AML1-ETO; t(8;21)(q22;q22); CBFB-MYH11; inv(16)(p13;q22); NPM1 mut(+) + FLT3 ITD(-) (normalus kariotipas) CEBPA double-mut(+) + FLT3 ITD(-) (normalus kariotipas)	Indukcija + HDARA \times 3 (arba aloKkLT jei MRD+)

Standartinė prognostinė grupė - INTENSIVI*

H	MLLT3-MLL; t(9;11) FLT3 ITD (+) + NPM1 mut(+) (normalus kariotipas) t8, t11, t13 ar t21 del(7q), del(9q), del(11q), del(20q) Kitos aberacijos, nepatenkančios į „palankią“ ar „blogą“ prognostinę grupę	Indukcija + AloKkLT (arba HDARA \times 3, jei nėra donoro)
----------	---	--

Bloga prognostinė grupė - INTENSIVI*

H	RPN1-EV11; inv(3)(q21;q26.2) ar t(3;3)(q21;q26.2) DEC-NUP214; t(6;9)(p23;q34) NPM1-MLF1; t(3;5) MOZ-CBP; t(8;16) MOZ-TIF2; inv(8) BCR-ABL; t(9;22) MLL persitvarkymas; t(v;11)(v;q23) -5 ar del(5q) -7 abn(17p) Kompleksinis kariotipas** Monosominis kariotipas*** FLT3 ITD(+) + MPM1 mut(-) (normalus kariotipas)	Indukcija + AloKkLT (arba HDARA \times 3, jei nėra donoro)
----------	---	--

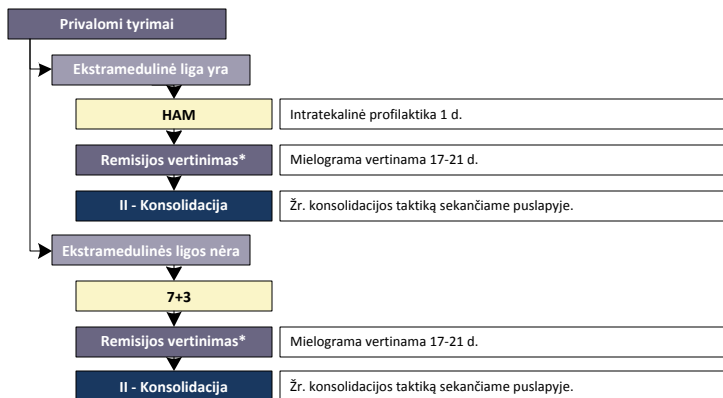
* Pacientai, kuriems intensyvus gydymas netinka, gydomi *low dose* AraC + transfuzine terapija arba transfuzine terapija \pm HU

** \geq 3 nesusijusios kloninės chromosomų aberacijos neskaitant t(15;17), inv(16), t(16;16), t(9;11) ar kitų atsikartojančių translokacijų ar inversijų.

*** \geq 2 autosominių monosomijų arba viena autosominė monosomija kartu su bent viena kitos chromosomos struktūrine aberacija.

AML (ne M3) – gydymo taktika

I – Indukcija

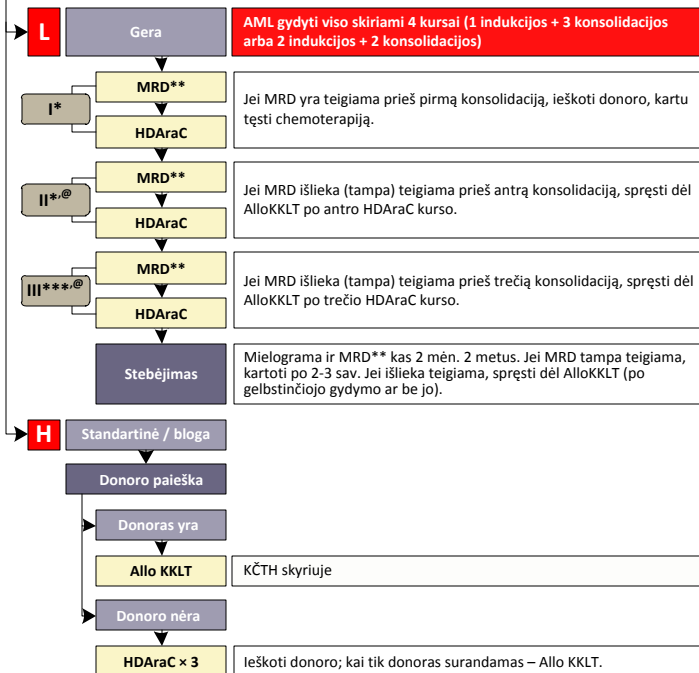


* Jei nėra remisijos / recidyvas, taikomas gelbstintysis gydymas

AML (ne M3) – gydymo taktika

II – Konsolidacija

Prognostinė grupė



* Jei nėra remisijos ar yra recidyvas, taikomas gelbstintysis gydymas.

** MRD stebima molekuliniiais metodais.

Bet koks teigiamas MRD atsakymas turi būti patvirtintas kartotiniu tyrimu.

*** III kursas neskiriamas, jei indukcijos metu buvo skirti 2 kursai.

@ Antras ir vėlesnis HDArac kursas gali būti keičiamas auto KKLT.

AML (ne M3) – gydymo protokolai

5+2 (paliatyvus gydymas)

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena	Pastabos
Cytarabinum (AraC)	100 mg/m ²	inf. i.v. per 24 val.	1-5	Viso 5 dozės
Daunorubicinum (DNR)	45 mg/m ²	inf. i.v. per 1 val.	1-2	Viso 2 dozės

7+3 (Dauno)

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena	Pastabos
Cytarabinum (AraC)	200 mg/m ²	inf. i.v. per 24 val.	1-7	Viso 7 dozės
Daunorubicinum (DNR)	≤65m.: 90 mg/m ² >65m.: 60 mg/m ²	inf. i.v. per 1 val.	1-3	Viso 3 dozės

7+3 (Ida) – HOVON132

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena	Pastabos
Cytarabinum (AraC)	200 mg/m ²	inf. i.v. per 24 val.	1-7	Viso 7 dozės
Idarubicinum (Ida)	12 mg/m ²	inf. i.v. per 3 val.	1-3	Viso 3 dozės

FLAG-IDA (MRC)

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena	Pastabos
Fludarabinum (FLU)	30 mg/m ²	inf. i.v. per 30 min.	2-6	Viso 5 dozės
Cytarabinum (AraC)	2 g/m ²	inf. i.v. per 4 val. (pradėti 4 val. po FLU)	2-6	Viso 5 dozės
Idarubicinum (Ida)	8 mg/m ²	inf. i.v. per 4 val.	4-6	Viso 3 dozės
G-CSF	5 µg/m ²	inj. po oda	Nuo 1 dienos	

HAM

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena	Pastabos
Cytarabinum (AraC)	3 g/m ² >60 m. – 1 g/m ²	inf. i.v. per 3 val. kas 12 val.	1-3	Viso 6 dozės
Mitoxantronum	10 mg/m ² >60 m. – 8 mg/m ²	inf. i.v. per 30 min.	2-4 >60 m. – 2-3 d.	Viso 3 dozės Viso 2 dozės

HDARaC

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena	Pastabos
Cytarabinum (AraC)	≤65m.: 1,5 g/m ² >65m.: 1 g/m ²	inf. i.v. per 4 val. kas 12 val.	1, 3, 5	Viso 6 dozės

HDARaC-Dauno – HOVON132

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena	Pastabos
Daunorubicinum (DNR)	60 mg/m ²	inf. i.v. per 1 val.	1, 3, 5	Viso 3 dozės
Cytarabinum (AraC)	1 g/m ²	inf. i.v. per 3 val. kas 12 val.	1-6	Viso 12 dozių

AML (ne M3) – gydymo protokolai

Intratekalinė profilaktika*

Vaistas	Dozė	Vartojimas
Methotrexatum	12 mg	žr. gydymo protokolus
Cytarabinum	40 mg	žr. gydymo protokolus
Dexamethasonum	4 mg	žr. gydymo protokolus

* Kai PA > 50%, Fibrinogenas > 1,7 g/l, ADTL < 40s.

LDArac*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena	Pastabos
Cytarabinum (AraC)	20 mg/m ²	inj. po oda	1-5, 8-12	Viso 10 dozių

* Kartoti kas 28 dienas

Mtx-Etop – HOVON132

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena	Pastabos
Mitoxantronum	10 mg/m ²	inf. i.v. per 30 min.	1-5	Viso 5 dozės
Etoposidum	100 mg/m ²	inf. i.v. per 1 val.	1-5	Viso 5 dozės

AML (M3) – gydymo taktika

Gydymo taktika

L	WBC $\leq 10 \times 10^9/l$ PLT $> 40 \times 10^9/l$	AIDA indukcija + IDA5 $\times 4$ + MTZ10 $\times 3$ + IDA12 $\times 1$ ATRA ATRA ATRA
S	WBC $\leq 10 \times 10^9/l$ PLT $\leq 40 \times 10^9/l$	AIDA indukcija + IDA7 $\times 4$ + MTZ10 $\times 3$ + IDA12 $\times 2$ ATRA ATRA ATRA
H	WBC $> 10 \times 10^9/l$ ≥ 60 m.	AIDA indukcija + IDA7 $\times 4$ + MTZ10 $\times 3$ + IDA12 $\times 2$ ATRA ATRA ATRA
	WBC $> 10 \times 10^9/l$ < 60 m.	AIDA indukcija + IDA5 $\times 4$ + MTZ10 $\times 5$ + IDA12 $\times 1$ HDARA C ATRA AraC ATRA ATRA

AML (M3) – gydymo taktika

I – Indukcija (AIDA)

Pagalbinis gydymas

Fibrinolizės gydymas

PLT palaikyti
 $>50 \times 10^9/l$

- kol yra fibrinolizė
- PLT transfuzijos
- ApKt $\times 2/d$, kol yra fibrinolizė

Fibrinogeną palaikyti
 $>1,5 \text{ g/l}$

- krioprecipitatas 1 vnt./10 kg kūno masės 1-4 kartus per parą
- ŠSP 10-20 ml/kg 1-3 kartus per parą jei kartu ADTL \uparrow , PA \downarrow , Stebėti tūrio perteklių.
- fibrinogeną tirti 2 kartus per parą

Leukemijos gydymas

WBC $<10 \times 10^9/l$

- ATRA 45 mg/m²/d ($<20 \text{ m.}$: 25 mg/m²/d) per 2 kartus p.o.
- Pradedama nelaukiant diagnozės.
- Dexamethasonum 2,5 mg/m² kas 12 val. i/v, kai WBC $>5 \times 10^9/l$

WBC $\geq 10 \times 10^9/l$

- ATRA pirmomis dienomis neskiriama, pradedama kontroliavus leukocitozę
- Dexamethasonum 2,5 mg/m² kas 12 val. i/v
- Hydroxycarbamidum 1-5 g/d
- Idarubicinum iškart patvirtinus M3 diagnozę (žr. AML(M3)) indukcija (AIDA)

Trombofilijos gydymas

Koregavus hiperfibrinolizę, gali išsivystyti trombofilija, sprendži dėl profilaktinių ar gydomųjų heparino dozių skyrimo

Privalomi tyrimai

AIDA indukcija
(ATRA + IDA)

ATRA***
 $< 20 \text{ m.}$: 25 mg/m²/d per 2 kartus p.o.
 $\geq 20 \text{ m.}$: 45 mg/m²/d per 2 kartus p.o.
IDA***
 $\leq 70 \text{ m.}$ 12 mg/m² IDA 2, 4, 6, 8 d. inf. i/v per 2-5 min.
 $> 70 \text{ m.}$ 12 mg/m² IDA 2, 4, 6 d. inf. i/v per 2-5 min.

Remisijos vertinimas

Atliekamas tik citologinis KČ tyrimas; PCR neindikotinas.
Konsolidacija pradedama kai CR, ANC $>1,5 \times 10^9/l$ ir PLT $>100 \times 10^9/l$

II - Konsolidacija

Žr. konsolidacijos taktiką.

* Pradedama nedelsiant kol laukiama M3 patvirtinimo koagulopatijai stabilizuoti

** Tęsiama iki pilnos remisijos, bet ne ilgiau 90 d.

*** Jei bilirubinas $>80 \mu\text{mol/l}$, dozė mažinama 25%

AML (M3) – gydymo taktika

II – Konsolidacija (PETHEMA/HOVON LPA2005)

Prognostinė grupė

Konsolidacija pradedama, kai $ANS > 1,5 \times 10^9/l$, $PLT > 100 \times 10^9/l$
Konsolidacija skiriama kas mėnesį, jei leidžia kraujo rodikliai

L

Gera

IDA 5 mg/m²/d
ATRA* 45 mg/m²/d

Dienos: 1-4 inf. i/v per 2-5 min. (4 dozės)
Dienos: 1-15

MTZ 10 mg/m²/d
ATRA* 45 mg/m²/d

Dienos: 1-3 (3 dozės)
Dienos: 1-15

IDA 12 mg/m²/d
ATRA* 45 mg/m²/d

Dienos: 1 inf. i/v per 2-5 min.
Dienos: 1-15

MRD

Atlikti

Teigiama

Aptarti taktiką

Neigiama

2 m. palaikomasis
gydymas

Aptarti, ar būtinas

* <20 m. ATRA dozė 25 mg/m²/d per 2 kartus p.o.

AML (M3) – gydymo taktika

II – Konsolidacija (PETHEMA/HOVON LPA2005)

Prognostinė grupė

Konsolidacija pradama, kai ANS $>1,5 \times 10^9/l$, PLT $>100 \times 10^9/l$
Konsolidacija skiriama kas mėnesį, jei leidžia kraujo rodikliai

S

Standartinė

IDA 7 mg/m²/d
ATRA* 45 mg/m²/d

Dienos: 1-4 inf. i/v per 2-5 min. (4 dozės)

Dienos: 1-15

MTZ 10 mg/m²/d
ATRA* 45 mg/m²/d

Dienos: 1-3 (3 dozės)

Dienos: 1-15

IDA 12 mg/m²/d
ATRA* 45 mg/m²/d

Dienos: 1, 2 inf. i/v per 2-5 min. (2 dozės)

Dienos: 1-15

MRD

Atlikti

Teigiama

Aptarti taktiką

Neigiama

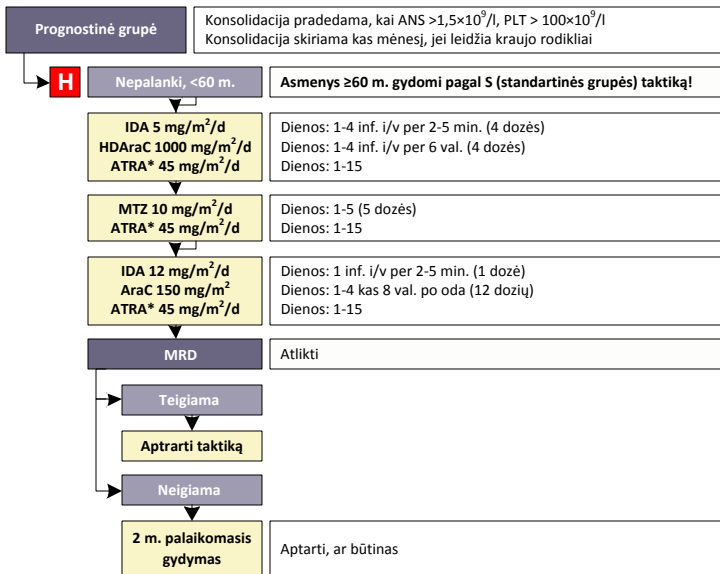
2 m. palaikomasis
gydymas

Aptarti, ar būtinas

* <20 m. ATRA dozė 25 mg/m²/d per 2 kartus p.o.

AML (M3) – gydymo taktika

II – Konsolidacija (PETHEMA/HOVON LPA2005)



* <20 m. ATRA dozė 25 mg/m²/d per 2 kartus p.o.

AML (M3) – gydymo taktika

III – Palaikomas gydymas

6-MP***

50 mg/m²/d, geriama vakare; neskiriama tomis dienomis, kai skiriama ATRA

MTX****

15 mg/m²/sav. p/o; neskiriama tomis dienomis, kai skiriama ATRA

ATRA**

45 mg/m²/d (<20 m. 25 mg/m²/d) p/o per du kartus 1-15 d. kas 3 mėnesius

* Pradedama po 1 mėn. atsistačius kraujodarai po paskutinės konsolidacijos

** Pradedama po 3 mėn. atsistačius kraujodarai po paskutinės konsolidacijos

*** Jei ANC 1-1,5×10⁹/l, dozė mažinama 50%

Jei ANC <1×10⁹/l, laikinai nutraukti, kol ANC >1×10⁹/l.

AML (M3) – gydymo protokolai

ATRA

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Pastabos
ATRA ≥ 20 m.	45 mg/m ² /d	Per 2 kartus p/o	Apvalinama iki artimiausių 10 mg
ATRA < 20 m.	25 mg/m ² /d	Per 2 kartus p/o	

Palaikomasis gydymas (2 metai)

6 MP + MTX + ATRA

- 6 MP 50 mg/m²/d per os vakare nevalgius (užgerti vandeniu)
- MTX 15 mg/m² x1/sav. per os nevalgius (užgerti vandeniu)
- ATRA 45 mg/m²/d per 2 kartus per os 15 dienų kas 3 mėnesius

MTX ir 6 MP dozių modifikacija

- ANS 1,0 – 1,5 x 10⁹/l – redukuoti dozę 50%
- ANS < 1,0 x 10⁹/l – laikinai nutraukti

ATRA, ATO diferenciacijos sindromas s. ATRA toksiškumas

ATRA sindromas

Klinika (gali pasireikšti ne visi požymiai)

- Kitkuo nepaaiškinamas karščiavimas
- Svorio augimas
- RDS
- Intersticiniai plaučių infiltratai
- Hemoperikardas

Gydymas (pradėti kuo anksčiau įtarus)

- **STOP ATRA**
- Dexamethasonum 10 mg kas 12 val. i.v., kol požymiai išnyks, bet ne trumpiau 3 parų
- Diuretikai

Pseudotumor cerebri

Klinika

- Stiprus galvos skausmas
- Pykinimas/vėmimas
- Regėjimo sutrikimai

Gydymas

- **STOP ATRA**
- Dexamethasonum 10 mg kas 12 val. i.v., kol požymiai išnyks, bet ne trumpiau 3 parų
- Opiatai

Hepatotoksiškumas

Klinika

- Bilirubino, AST, ALT, ŠF > kaip 5 kartai virš normos

Gydymas

- **STOP ATRA**

ATRA atnaujinimas

Klinikinei situacijai pagerėjus, ATRA atnaujinama 50 % dozės 4 dienas. Jei toksiškumas neryškėja, ATRA dozė didinama iki 100%

Ūminė limfoblastinė leukemija – ALL

Klasifikatoriai

WHO klasifikacija

B pirmtakų limfoblastinės leukemijos:

- Ūminė B limfoblastinė leukemija, kitaip neklasifikuojama
WHO: 98113
- Ūminė B limfoblastinė leukemija su t(9;22)(q34;q11.2), BCR-ABL1
WHO: 98123
- Ūminė B limfoblastinė leukemija su t(v;11q23), MLL persitvarkymu
WHO: 98133
- Ūminė B limfoblastinė leukemija su t(12;21)(p13;q22), TEL-AML1 (ETV6-UNX1)
WHO: 98143
- Ūminė B limfoblastinė leukemija su hiperdiploidija
WHO: 98153

- Ūminė B limfoblastinė leukemija su hipodiploidija
WHO: 98163
- Ūminė B limfoblastinė leukemija su t(5;14)(q31;q32), IL3-IGH
WHO: 98173
- Ūminė B limfoblastinė leukemija su t(1;19)(q23;p13.3), E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)
WHO: 98183

T pirmtakų limfoblastinė leukemija:

- Ūminė T limfoblastinė leukemija
WHO: 98113

Gydymo taktika*

bcr-abl(-)	L	bcr-abl(-) ir biologinis amžius ≤ 45 m.**	NOPHO 2008
	H	bcr-abl(-) ir biologinis amžius > 45 m.**	Aptarti (NOPHO 2008 CR ar IR)
Ph		ALL bcr-abl(+)	Indukcija: imatinibum*** + prednisolonum Konsolidacija: aloKkLT ar chemoterapija + imatinibum***

* Aptarti protokolą hematologų komisijoje.

** ≤45 m. Asmenys bus įtraukiami į NOPHO 2008 biomedicininį tyrimą.

>45 m. Asmenys gali būti gydomi pagal NOPHO 2008 protokolą, tačiau biomediciniame tyrime nedalyvaus.

*** Arba kitas TKI.

Gelbstintysis ūminių leukemijų gydymas – AL ST

Cloforabinum + AraC

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena	Pastabos
Cloforabinum	40 mg/m ²	inf. i.v. per 1 val.	1-5	Viso 5 dozės
Cytarabinum (AraC)	1 g/m ²	inf. i.v. per 2 val. 4 val. po cloforabino	1-5	Viso 5 dozės

HAM

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena	Pastabos
Cytarabinum (AraC)	3 g/m ² >60 m. – 2 g/m ²	inf. i.v. per 3 val. kas 12 val.	1-3	Viso 6 dozės
Mitoxantronum	10 mg/m ² >60 m. – 8 mg/m ²	inf. i.v. per 30 min.	2-4 >60 m. – 2-3 d.	Viso 3 dozės Viso 2 dozės

FIS - HAM

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena	Pastabos
Fludarabinum	15 mg/m ²	inf. i.v. per 30 min. prieš AraC kas 12 val.	1, 2, 8, 9	Viso 8 dozės
Cytarabinum (AraC)	750 mg/m ²	inf. i.v. per 45 min. kas 3 val.	1, 2, 8, 9	Viso 8 dozės/d (6 g/m ² /d)
Mitoxantronum	10 mg/m ²	inf. i.v. per 30 min.	3, 4, 10, 11	Viso 4 dozės

GO - ATRA - HAM

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena	Pastabos
Gemtuzumab ozogamicin		žr. GO su chemoterapija		
Cytarabinum (AraC)	3 g/m ²	inf. i.v. per 3 val. kas 12 val.	1-3	Viso 6 dozės
Mitoxantronum	12 mg/m ²	inf. i.v. per 30 min.	2, 3	Viso 2 dozės
ATRA*	45 mg/m ² /d 15 mg/m ² /d	per 2 kartus p/o per 2 kartus p/o	3-5 6-28	

* Ypač NPM1 mut (+) atvejais.

GO*

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena	Pastabos
Gemtuzumab ozogamicin** su chemoterapija	3 mg/m ² (max 5 mg)	Inf. i.v. per 2 val.	1	Viso 1 dozė
Gemtuzumab ozogamicin** monoterapija	9 mg/m ²	Inf. i.v. per 2 val.	1, 15	Viso 2 dozės

* Tik CD 33+

** • Prieš GO leukocitozę sumažinti < 30 x 10⁹/l hidroksikarbamidu

- Kartu neskirti priešgrybelinių azolių
- Skirti tumor lizės profilaktiką hidracija ir alopurinoliu
- Skirti premedikaciją antihistamininiais vaistais ir paracetamoliu

Gelbstintysis ūminių leukemijų gydymas – AL ST

FLAG - IDA

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Idarubicinum	10 mg/m ² (>55 m. – 7 mg/m ²)	inf. i.v. per 4 val. (2 dozės)	1,3
Fludarabinum	15 mg/m ² (kas 12 val.)	inf. i.v. per 30 min. (10 dozių)	1-5
Cytarabinum (AraC)	2 g/m ² (>55 m. – 1 g/m ²) (kas 12 val.)	inf. i.v. per 2 val. (10 dozių) (pradėti 4 val. po fludarabino)	1-5
Intratekalinė profilaktika		Žr. schemas	1
G-CSF	5 µg/kg/d	Po oda	Nuo 7 dienos

NOPHO C

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Fludarabinum	30 mg/m ²	inf. i.v. per 30 min. (5 dozės)	1-5
Cytarabinum (AraC)	2 g/m ²	inf. i.v. per 3 val. (5 dozės) (pradėti 4 val. po fludarabino)	1-5
Idarubicinum	8 mg/m ²	inf. i.v. per 4 val. (2 dozės)	1,3
PEG-Asparaginasum	1000 U/m ²	Į raumenis	6
Intratekalinė profilaktika		Žr. schemas	1
G-CSF	5 µg/kg/d	Po oda	Nuo 7 dienos

Lėtinė limfoleukemija – CLL

Klasifikatoriai

WHO ir TLK-10 klasifikacija

- Lėtinė limfoleukemija
WHO: 98233; TLK-10: C91.1

Gydymo indikacijos

Yra bent vienas iš išvardintų ligos progresijos požymių:

- Kaulų čiulpų nepakankamumas, pasireiškiantis anemijos ir/ar trombocitopenijos atsiradimu/progresija;
- Masyvi (pvz.: > 6 cm žemiau kairio šonkaulių lanko), ar simptominė, ar progresuojanti splenomegalija;
- Masyvi (pvz.: > 10 cm diametro), ar simptominė, ar progresuojanti limfadenopatija;
- Progresuojanti limfocitozė:
 - absoliutaus limfocitų skaičiaus padidėjimas > 50% per 2 mėn.
arba
 - limfocitų kiekio padvigubėjimas per 6 mėn. (jei pradinis limfocitų skaičius <30 × 10⁹/l, reikia ilgesnio stebėjimo periodo);
- Autoimuninė hemolizinė anemija ir/ar autoimuninė trombocitopenija, nepasiduodanti gydymui gliukokortikoidais;
- Bent vienas iš išvardintų B simptomų:
 - nemotyvuotas svorio kritimas ≥10% per paskutinius 6 mėn.
 - didelis silpnumas (pvz.: ECOG PS 2 ar daugiau, negali dirbti ar atlikti įprastinės veiklos);
 - karščiavimas ≥38°C ≥ 2 savaitių be infekcijos požymių;
 - naktinis prakaitavimas ≥1 mėn. be infekcijos požymių.

Tyrimai prieš gydymą

Privalomi tyrimai, prieš skiriant naują gydymo eilę

- Pilnas kraujo tyrimas, retikulocitų skaičius
- Hemolizės žymenys¹: LDH, bilirubinas, haptoglobinas, tiesioginis Kumbso testas
- Periferinio kraujo genetiniai tyrimai prieš pradedant bet kurios eilės gydymą: 17p del (FISH), TP53 mutacijos
- Pilvo organų sonoskopija²
- HBsAg³
- Trepanobiopsija⁴
- Kreatininas⁵

1 – Jei yra anemija, retikulocitozė, prieš gydymą fludarabinu.

2 – Skiriant gydymą fludarabinu ar monokloniniais antikūnais.

3 – Prieš gydymą fludarabinu ar monokloniniais antikūnais.

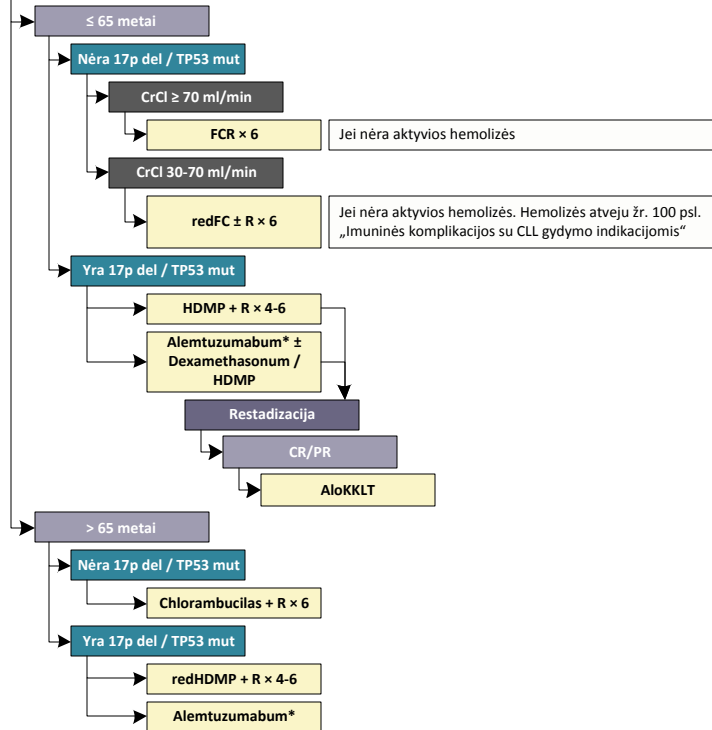
4 – Esant neaiškios kilmės citopenijoms, gydymo atsako įvertinimui prieš aloKKLT.

5 – Esant didelei ligos masei ir prieš gydymą fludarabinu.

Lėtinė limfoleukemija – CLL

Pirmos eilės gydymas

Biologinis amžius

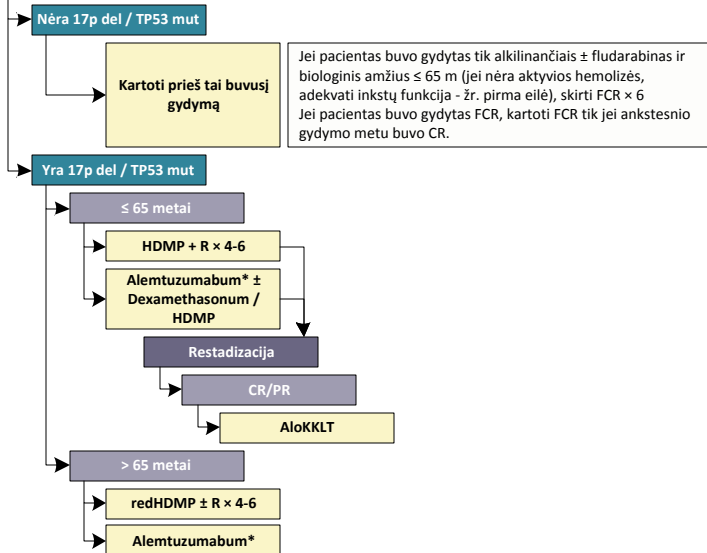


* Monoterapija alemtuzumabu indikuotina tik jei nėra bulky limfadenopatijos > 5 cm ir/ar splenomegalijos > 6 cm iš po šonkaulių lanko.

Lėtinė limfoleukemija – CLL

Antros ir vėlesnės eilės gydymas

Recidyvas > 12 mėn. ar
> 24 mėn. po FCR

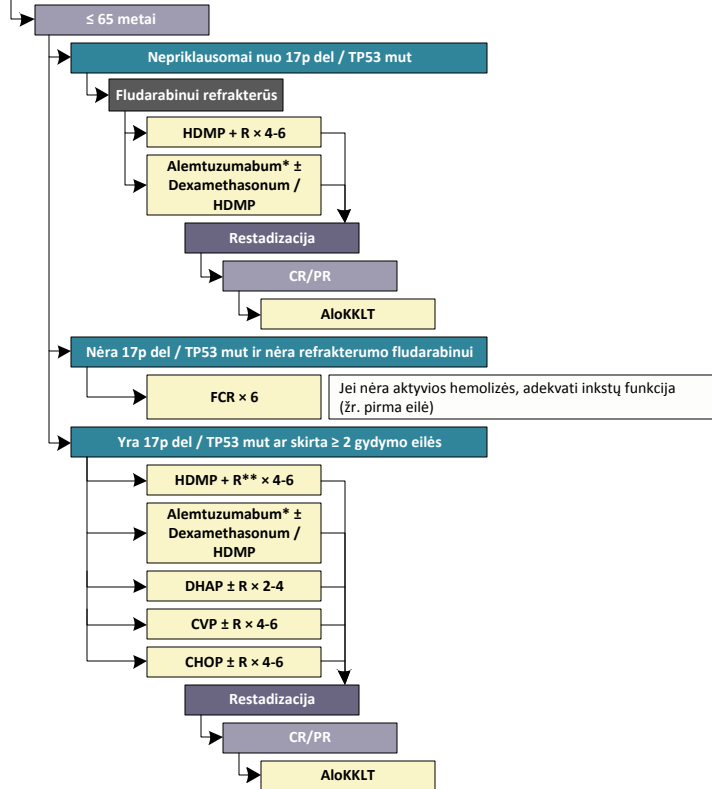


* Monoterapija alemtuzumabu indikuotina tik jei nėra bulky limfadenopatijos > 5 cm ir/ar splenomegalijos > 6 cm iš po šonkaulių lanko.

Lėtinė limfoleukemija – CLL

Antros ir vėlesnės eilės gydymas, biologinis amžius ≤ 65 metai

Recidyvas < 12 mėn. ar
≤ 24 mėn. po FCR



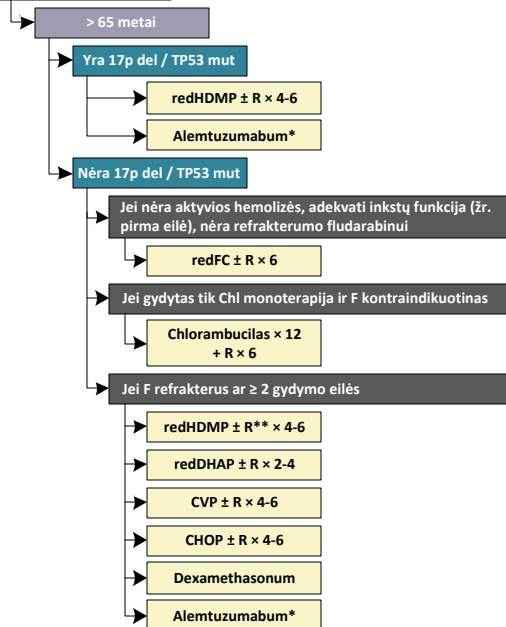
* Monoterapija alemtuzumabu indikuotina tik jei nėra bulky limfadenopatijos > 5 cm ir/ar splenomegalijos > 6 cm iš po šonkaulių lanko.

** Jei neskirtas anksčiau, yra refrakterumas fludarabinui ar 17p del / TP53 mutacija, ar refrakterios ≥ 2 gydymo eilėms imuninės komplikacijos.

Lėtinė limfoleukemija – CLL

Antros ir vėlesnės eilės gydymas, biologinis amžius > 65 metai

Recidyvas < 12 mėn. ar
≤ 24 mėn. po FCR



* Monoterapija alemtuzumabu indikuotina tik jei nėra bulky limfadenopatijos > 5 cm ir/ar splenomegalijos > 6 cm iš po šonkaulių lanko.

** Jei neskirtas anksčiau, yra refrakterumas fludarabinui ar 17p del / TP53 mutacija, ar refrakterios ≥ 2 gydymo eilės imuninės komplikacijos.

Lėtinė limfocitėmija – CLL

Atsako į gydymą vertinimas

(vertinimas atliekamas praėjus bent 2 mėnesiams po gydymo pabaigos)

Pilna remisija

Turi būti visi žemiau išvardinti kriterijai, vertinami praėjus bent trimis mėnesiais po gydymo pabaigos:

1. Nėra kloninės B limfocitozės periferiniame kraujyje ir kaulų čiulpuose;
2. Nėra limfadenopatijos (<1,5 cm), splenomegalijos, hepatomegalijos objektyvios apžiūros metu;
3. Nėra B simptomų;
4. Polimorfonuklearai $>1,5 \times 10^9/l$, Hb >110 g/l, trombocitai $>100 \times 10^9/l$;
5. Kaulų čiulpų biopsija – limfocitų $<30\%$ (tyrimas neprivalomas).

Dalinė remisija

Turi būti 1-2 ir/ar 3 kriterijus ir bent vienas iš 4-6 kriterijų.

Nors vienas šių kriterijų turi būti dokumentuotas bent du mėnesius:

1. Periferinio kraujo limfocitozės sumažėjimas $<50\%$ nuo prieš gydymą buvusio lygio;
2. Limfmazgių dydžio (SMD)^{1,2} sumažėjimas $\geq 50\%$, nėra naujų padidintų limfmazgių;
3. Kepenų², blužnies² dydžio sumažėjimas $\geq 50\%$;
4. Polimorfonuklearai $\geq 1,5 \times 10^9/l$, ar padidėjimas $\geq 50\%$ nuo pradinio lygio, be G-CSF skyrimo;
5. Trombocitų skaičius $>100 \times 10^9/l$ ar padidėjimas $\geq 50\%$ nuo pradinio lygio;
6. Hb >110 g/l ar padidėjimas $\geq 50\%$ nuo pradinio lygio be eritrocitų masės transfuzijų ar eritropoetino skyrimo.

1 - SMD - suminis mazgų dydis, vertinant iki 6 didžiausių limfmazgių.

2 - Vertinama objektyviaus ištyrimo metu.

Progresuojanti liga

Jei yra bent vienas kriterijus:

1. Naujų limfmazgių¹ atsiradimas ar SMD² padidėjimas $\geq 50\%$;
2. Hepatomegalijos¹ ar splenomegalijos¹ atsiradimas, ar progresija $\geq 50\%$;
3. Periferinės limfocitozės padidėjimas $\geq 50\%$, esant bent $5 \times 10^9/l$ B limfocitų;
4. Transformacija į Richterio sindromą (patvirtinta histologiškai);
5. Citopenijų dėl LLL sąlygotos kaulų čiulpų infiltracijos atsiradimas.

1 - Vertinama objektyviaus ištyrimo metu.

2 - SMD - suminis mazgų dydis, vertinant iki 6 didžiausių limfmazgių.

Stabili liga

Jei atsakas neatitinka pilnos remisijos, dalinės remisijos, progresuojančios ligos kriterijų.

Recidyvas

Ligos progresijos požymiai, jei prieš tai buvo pasiekta pilna ar dalinė remisija, trukusį ≥ 6 mėnesius.

Refrakteri liga

Nėra atsako į gydymą, ar ligos progresija <6 mėnesių po paskutinio gydymo kurso ar <24 mėn po imunochemoterapijos.

Lėtinė limfocitų leukemija – CLL

Imuninių komplikacijų diagnostika

AIHA diagnostika

I. Hb kritimas <100 g/l

ir

II. Bent vienas netiesioginis hemolizės markeris:

- padidėjęs netiesioginis bilirubinas (ne dėl kepenų ligos);
- sumažėjęs haptoglobinas (ne dėl kepenų ligos);
- padidėjęs LDH kiekis (nesant kitos priežasties);
- padidėjęs absoliutus retikulocitų skaičius ar eritroidinės eilės hiperplazija kaulų čiulpuose (nesant kraujavimo).

ir

III. Autoimuninio mechanizmo patvirtinimas:

- teigiamas tiesioginis Kumbso testas prieš IgG ar C3d;
- šalcio aglutinai.

Pastabos:

- Jei Kumbso testas neigiamas, AIHA patvirtinimui reikalingi bent du netiesioginiai hemolizės markeriai.
- Jei AIHA diagnozė nevienareikšmė, indikuotinas kaulų čiulpų tyrimas.

ITP diagnostika

I. Greitas (< 2 sav.) trombocitų skaičiaus kritimas (per pusę nuo pradinio lygio) $< 100 \times 10^9/l$;

ir

II. Bent du netiesioginiai kriterijai:

- nėra hipersplenizmo *ir/ar* kitos padidėjusio trombocitų sunaudojimo priežasties;
- neskirta chemoterapija per paskutines 4 savaites;
- normalus ar padidėjęs megakariocitų kiekis kaulų čiulpuose arba nėra retikulocitopenijos, jei kaulų čiulpų tyrimas neatliktas.

Autoimuninės neutropenijos diagnostika

I. Ilgalaikė neutropenija $< 0,5 \times 10^9/l$;

ir

II. Neskirta chemoterapija bent 8 savaites;

ir

III. Sumažėję ar išnykę granulocitų pirmtakai kaulų čiulpuose.

Grynoji eritroidinės eilės aplazija

I. Hb < 120 g/l;

ir

II. Retikulocitopenija;

ir

III. Izoliuota eritroidinės eilės pirmtakų aplazija kaulų čiulpuose.

IV. Parvoviruso nustatymas PGR metodu.

Lėtinė limfocitų leukemija – CLL

Imuninės komplikacijos be CLL gydymo indikacijų

Pastaba	Gydymas
Lėtinė eiga, stabili paciento būklė, ambulatorinis gydymas	Prednizolonas 1 mg/kg 10-14 dienų, po to laipsniškai nutraukiant per 2-3 mėn.
Ūmi komplikacija, reikalaujanti stacionarinio gydymo, dexametazono efektyvesnis ITP atvejais	Didelės gliukokortikoidų dozės (HDMP, Dexametazonas)
Aukščiau nurodytas gydymas neefektyvus	HDMP ± R x 4-6 RCD x 4-6 / arba iki maksimalaus atsako CVP ± R x 4-6
Aukščiau nurodytas gydymas neefektyvus ir nėra kontraindikacijų chirurginei intervencijai	Splenektomija*
Aukščiau nurodytas gydymas neefektyvus ar splenektomija negalima	Alemtuzumabas
Aukščiau nurodytas gydymas neefektyvus	Intraveninis žmogaus IgG, trombopoetinas
Grynoji eritroidinė aplazija, lėtinė eiga, stabili paciento būklė, prednizolonas neefektyvus	Ciklosporinas 5-8 µg/kg kūnos svorio, palaikant koncentraciją apie 100 µg/l
* Splenektomija mažai veiksminga, esant C3d Ak sąlygotai hemolizinei anemijai.	

Imuninės komplikacijos su CLL gydymo indikacijomis

Pastaba	Gydymas
HDMP derinys su R galimas tik esant refrakteriems (≥ 2 gydymo eilės) imuninėms komplikacijoms ir/ar esant 17p del ir / ar TP53 mutacijoms, ir/ar refrakterumui fludarabinui	HDMP ± R x 4-6 CVP ± R x 4-6
Jei R deriniai neefektyvūs, ir/ar yra 17pdel/TP53 mutacijos, nėra bulky limfadenopatijos > 5 cm ir/ar splenomegalijos > 6 cm iš po šonkaulių lanko	Alemtuzumabas

CLL – gydymo protokolai

Chlorambucilas + R^{1,2,3}

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Chlorambucilas	0,5 mg/kg	p.o.	1, 15
Rituksimabas, 6 dozės	375 mg/m ²	inf. j.v.	1 (I kurso metu)
	500 mg/m ²	inf. j.v.	1 (II-VI kursų metu)

Ciklas kartojamas kas 28 d, kai po nadiro ANS>1x10⁹/l, trombocitai >100x10⁹/l; gydymas tęsiamas iki maksimalaus atsako ar 12 kursų (R skiriama ne daugiau 6 infuzijų).

- (1) Privaloma PCP profilaktika gydymo metu ir 6 mėn. nuo gydymo pabaigos co-trimoksazoliu 960mgx2 k/d p.o. pirmadieniais ir penktadieniais ar dapsonu 100 mg p.o. tris kartus per savaitę.
- (2) Esant teigiamam HBsAg, privaloma profilaktika lamivudinu 100 mg p.o. kartą per dieną gydymo metu ir 6 mėn. nuo gydymo pabaigos.
- (3) Transfuzijoms tik švitinti eritrocitai ir trombocitai iki 2 metų po gydymo pabaigos.

CVP + R^{1,2,3} I

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Vinkristinas ⁴	2 mg ⁴	inf. j.v.	1
Ciklofosfamidais	200-400 mg/m ²	inf. j.v./ p.o.	1-5
Prednizolonas	100 mg	p.o.	1-5
Rituksimabas	375 mg/m ²	inf. j.v.	1 (I kurso metu)
	500 mg/m ²	inf. j.v.	1 (II-VI kursų metu)

Ciklas kartojamas kas 21-28 d., kai po nadiro ANS>1x10⁹/l, trombocitai >100x10⁹; gydymas tęsiamas iki maksimalaus atsako (CR ar PR) ar 6 kursų.

- (1) Privaloma PCP profilaktika gydymo metu ir 6 mėn. nuo gydymo pabaigos co-trimoksazoliu 960mgx2 k/d p.o. pirmadieniais ir penktadieniais ar dapsonu 100 mg p.o. tris kartus per savaitę.
- (2) Esant teigiamam HBsAg, privaloma profilaktika lamivudinu 100 mg p.o. kartą per dieną gydymo metu ir 6 mėn. nuo gydymo pabaigos.
- (3) Transfuzijoms tik švitinti eritrocitai ir trombocitai iki 2 metų po gydymo pabaigos.
- (4) Pacientams >70 metų skirti 1 mg.

CVP + R^{1,2,3} II

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Vinkristinas ⁴	2 mg ⁴	inf. j.v.	1
Ciklofosfamidais	750 mg/m ²	inf. j.v.	1
Prednizolonas	40 mg/m ²	p.o.	1-5
Rituksimabas	375 mg/m ²	inf. j.v.	1 (I kurso metu)
	500 mg/m ²	inf. j.v.	1 (II-VI kursų metu)

Ciklas kartojamas kas 21-28 d., kai po nadiro ANS>1x10⁹/l, trombocitai >100x10⁹; gydymas tęsiamas iki maksimalaus atsako (CR ar PR) ar 6 kursų.

- (1) Privaloma PCP profilaktika gydymo metu ir 6 mėn. nuo gydymo pabaigos co-trimoksazoliu 960 mg x 2 k/d p.o. pirmadieniais ir penktadieniais ar dapsonu 100 mg p.o. tris kartus per savaitę.
- (2) Esant teigiamam HBsAg, privaloma profilaktika lamivudinu 100 mg p.o. kartą per dieną gydymo metu ir 6 mėn. nuo gydymo pabaigos.
- (3) Transfuzijoms tik švitinti eritrocitai ir trombocitai iki 2 metų po gydymo pabaigos.
- (4) Pacientams >70 metų skirti 1 mg.

CLL – gydymo protokolai

FCR¹⁻⁵

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Fludarabinas	25 mg/m ²	inf. j.v. per 30 min	2-4 (I-kurso metu) 1-3 (II-VI kursų metu)
	40 mg/m ²	p.o., geriama visa dozė iš karto	2-4 (I-kurso metu) 1-3 (II-VI kursų metu)
Ciklofosfamidais	250 mg/m ²	inf. j.v. ar p.o.	2-4 (I-kurso metu) 1-3 (II-VI kursų metu)
Rituksimabas	375 mg/m ²	inf. j.v.	1 (I kurso metu)
	500 mg/m ²	inf. j.v.	1 (II-VI kursų metu)

Ciklas kartojamas kas 28 d. kai po nadiro ANS>1x10⁹/l, trombocitai >100x10⁹/l; gydymas tęsiamas iki 6 kursų ar maksimalaus atsako (CR)

(1) Skiriama, tik kai CrCl ≥ 70 ml/min (<http://www.globalrph.com/crcl.htm>)
 (2) Alopurinolis 300 – 600 mg/d 1-15 dienomis pirmo-antro kursų metu, ypač pacientams su didele tumoru mase (limfocitozė > 100x10⁹/l ar limfadenopatija > 5 cm).
 (3) Privaloma PCP profilaktika gydymo metu ir 6 mėn. nuo gydymo pabaigos co-trimoksazoliu 960mgx2 k/d p.o. pirmadieniais ir penktadieniais ar dapsonu 100 mg p.o. tris kartus per savaitę.
 (4) Transfuzijoms tik švitinti eritrocitai ir trombocitai iki 2 metų po gydymo pabaigos.
 (5) Esant teigiamam HBsAg, privaloma profilaktika lamivudinu 100 mg p.o. kartą per dieną gydymo metu ir 6 mėn. nuo gydymo pabaigos.

[red]FC ± R^{1,2,3}

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Fludarabinas ^{4,5}	FC: 25 mg/m ²	inf. j.v. per 30 min.	2-4 (I-kurso metu)
	redFC: 12 mg/m ²		1-3 (II-VI kursų metu)
	FC: 40 mg/m ²	p.o., geriama visa dozė iš karto	2-4 (I-kurso metu)
Ciklofosfamidais	redFC: 20 mg/m ² (max 40 mg)		1-3 (II-VI kursų metu)
	FC: 250 mg/m ²	inf. j.v. ar p.o.	2-4 (I-kurso metu)
Rituksimabas ⁵	redFC: 150 mg/m ²		1-3 (II-VI kursų metu)
	375 mg/m ²	inf. j.v.	1 (I kurso metu)
	500 mg/m ²	inf. j.v.	1 (II-VI kursų metu)

Ciklas kartojamas kas 28 d. kai po nadiro ANS>1x10⁹/l, trombocitai >100x10⁹/l; gydymas tęsiamas iki 6 kursų ar maksimalaus atsako (CR, PR)

(1) Alopurinolis 300-600 mg/d 1-15 dienomis pirmo-antro kursų metu, ypač pacientams su didele tumoru mase (limfocitozė > 100x10⁹/l ar limfadenopatija > 5 cm).
 (2) Privaloma PCP profilaktika gydymo metu ir 6 mėn. nuo gydymo pabaigos co-trimoksazoliu 960mgx2 k/d p.o. pirmadieniais ir penktadieniais ar dapsonu 100 mg p.o. tris kartus per savaitę.
 (3) Transfuzijoms tik švitinti eritrocitai ir trombocitai iki 2 metų po gydymo pabaigos.
 (4) Skirti tik kai CrCl > 30 ml/min, stebėti atidžiau inkstų funkciją, ypač jei CrCl < 50 ml/min (<http://www.globalrph.com/crcl.htm>).
 (5) Esant teigiamam HBsAg, privaloma profilaktika lamivudinu 100 mg p.o. kartą per dieną gydymo metu ir 6 mėn. nuo gydymo pabaigos.

CLL – gydymo protokolai

[red]HDMP ± Rituksimabas³⁻⁵

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
HDMP ¹	1 g/m ²	Inf. i.v. per 4 val.	HDMP: 1-5 redHDMP: 1-3 d.
Rituksimabas ²	375 mg/m ² 500 mg/m ²	Inf. i.v. Inf. i.v.	1 (I kurso metu) 1 (II-VI kurso metu)

Ciklas kartojamas kas 21 d. iki maksimalaus atsako (CR ar PR) ar 6 kursų, Rtx visada skiriamas po HDMP.

(1) Stebėti K⁺, gliukozę, koreguoti.

(2) Rtx visuomet skirti po HDMP.

(3) Privaloma PCP profilaktika gydymo metu ir 6 mėn. nuo gydymo pabaigos co-trimoksazoliu 960mgx2 k/d p.o. pirmadieniais ir penktadieniais ar dapsonu 100 mg p.o. tris kartus per savaitę.

(4) Transfuzijoms tik švintinti eritrocitai ir trombocitai iki 2 metų po gydymo pabaigos.

(5) Esant teigiamam HBsAg, privaloma profilaktika lamivudinu 100 mg p.o. kartą per dieną gydymo metu ir 6 mėn. nuo gydymo pabaigos.

Alemtuzumabas¹⁻⁴ po oda ± gliukokortikoidai

Premedikacija	Dozės didinimas	Gydymo trukmė
Paracetamolis 1g, antihistaminis preparatas (pvz.; clemastini 2 mg iv)	3-10-30 mg (-1, 0, 1 gydymo diena), ar tol kol toleruos skiriamą dozę. Galima pradėti ir nuo pilnos dozės be eskalacijos.	30 mg x 3 kartus per savaitę (pirmadienis, trečiadienis, penktadienis) po oda, viso 12 savaičių ar iki maksimalaus efekto.

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Deksametazonas	40 mg/d	p. o.	1-4, 15-18 kiekvieno kurso dieną, viso šeši 4 d. kursai
HDMP	1 g/m ²	inf. i.v.	1-5 kiekvieno kurso dieną, viso 3 kursai kas 28 d.

(1) Privaloma PCP profilaktika gydymo metu ir 6 mėn. nuo gydymo pabaigos co-trimoksazoliu 960mgx2 k/d p.o. pirmadieniais ir penktadieniais ar dapsonu 100 mg p.o. tris kartus per savaitę.

(2) Transfuzijoms tik švintinti eritrocitai ir trombocitai iki 2 metų po gydymo pabaigos.

(3) Skiriant kartu gliukokortikoidus, atidus stebėjimas dėl infekcijų: esant neutropenijai ir/ar dažnom infekcijom, skirti antibakterinę (ciprofloksacinas 0.5gx2 per dieną), priešgrybelinę (fluconazoli), priešvirusinę (acyclovir 400mgx4 per dieną) profilaktiką.

(4) Esant teigiamam HBsAg, privaloma profilaktika lamivudinu 100 mg p.o. kartą per dieną gydymo metu ir 6 mėn. nuo gydymo pabaigos.

RCD^{1,2,3}

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Rituksimabas	375 mg/m ²	inf. i.v.	1
Ciklofosfamidai	750 mg/m ²	inf. i.v.	1
Deksametazonas	12 mg 12 mg	inf. i.v. p.o.	1-2 3-7

Ciklas kartojamas kas 21-28 d., kai po nadriro ANS>1x10⁹/l, trombocitai >100x10⁹/l; gydymas tęsiamas iki maksimalaus atsako (CR ar PR) ar 6 kursų.

(1) Privaloma PCP profilaktika gydymo metu ir 6 mėn. nuo gydymo pabaigos co-trimoksazoliu 960mgx2 k/d p.o. pirmadieniais ir penktadieniais ar dapsonu 100 mg p.o. tris kartus per savaitę.

(2) Esant teigiamam HBsAg, privaloma profilaktika lamivudinu 100 mg p.o. kartą per dieną gydymo metu ir 6 mėn. nuo gydymo pabaigos.

(3) Transfuzijoms tik švintinti eritrocitai ir trombocitai iki 2 metų po gydymo pabaigos.

Bcr-abl teigiama lėtinė mieloleukemija – CML

Klasifikatoriai

WHO ir TLK-10 klasifikacija

- Lėtinė bcr-abl1 teigiama mieloleukemija
WHO: 98753; TLK-10: C91.1

Tyrimai prieš gydymą

Privalomi

- Pilnas kraujo tyrimas
- Kreatininas, šlapimo r., K^+ , Na^+ , Cl^-
- AST, ALT
- Kraujo bcr-abl tyrimas
- Mielograma
- KČ citogenetinis tyrimas (pasirinktinai)
- Pacientų, kurie yra kandidatai alo KKL, brolių, seserų HLA tipavimas (tik akceleracijos ar blastinės krizės atveju)

Santykinės CML rizikos nustatymas pagal Sokal ir Hasford kriterijus

Automatinė skaičiuoklė: http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/

- Kriterijai: Amžius (metais)
Blūžnies dydis (cm iš po šonkaulių lanko)
Trombocitų skaičius kraujyje ($PLT \times 10^9/l$)
Bazofilai kraujyje (%)
Eozinofilai kraujyje (%)
Mieloblastai kraujyje (%)

CML fazės

L Lėtinė fazė (pirmos eilės gydymas – L1; antros eilės gydymas – L2)

Nėra akceleracijos ar blastinės krizės požymių.

S Akceleracijos fazė*

- $WBC > 10 \times 10^9/l$ ir/ar splenomegalija ir/ar $PLT 1000 \times 10^9/l$, kurie nereaguoja į gydymą.
- $PLT < 100 \times 10^9/l$, kai tai nesusiję su gydymu.
- Kloninė citogenetinė evoliucija.
- $> 20\%$ kraujo bazofilų.
- $10-19\%$ mieloblastų kraujyje ir/ar KČ.

* Jei yra bent vienas iš išvardintų kriterijų.

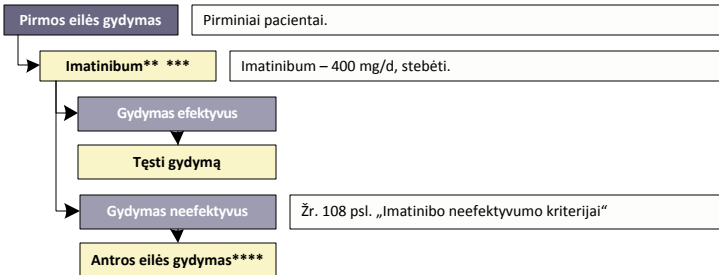
H Blastinė krizė (mieloblastinė – H1; limfoblastinė – H2)*

- $\geq 20\%$ blastų kraujyje ar KČ.
- Ekstramedulinė blastų proliferacija.

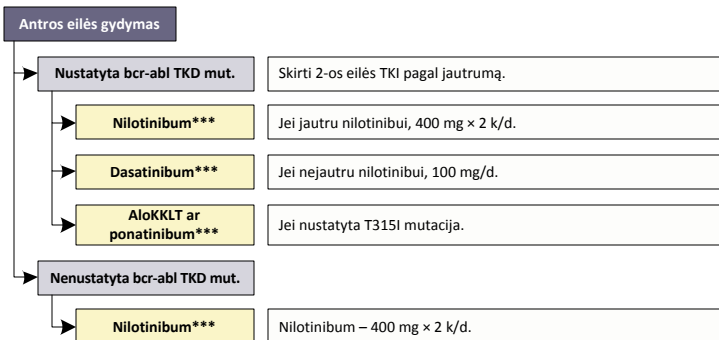
* Jei yra bent vienas iš išvardintų kriterijų.

Bcr-abl teigiama lėtinė mieloleukemija – CML

Lėtinė fazė* – pirmos eilės gydymas

L1

Lėtinė fazė* – antros eilės gydymas

L2

Jei bcr-abl išlieka >0,1%, aptarti taktiką

* Vadovaujantis klinikinių tyrimų rezultatais, pirmos eilės nilotinibas yra kliniškai pranašesnis už imatinibą dėl geresnio molekulinio atsako, statistiškai mažesnės CML progresijos į akceleracijos stadiją, blastinę krizę tikimybės bei mažesnio CML sąlygto mirčių skaičiaus. Dėl šios priežasties nilotinibas CML yra pirmos eilės pasirinkimo gydymas.

** Hydroxyurea, jeigu tikėtinas išgyvenamumas < 0,5 metų

*** Bcr-abl stebima kas 3 mėn. kai >0,1%, kas 6 mėn. kai <0,1% (žr. 108 psl. „Bcr-abl1 molekulinės genetikos tyrimų metodai bei stebėsenos periodiškumas“)

**** Jei akceleracija ar blastinė krizė, spręsti dėl alo KKLt

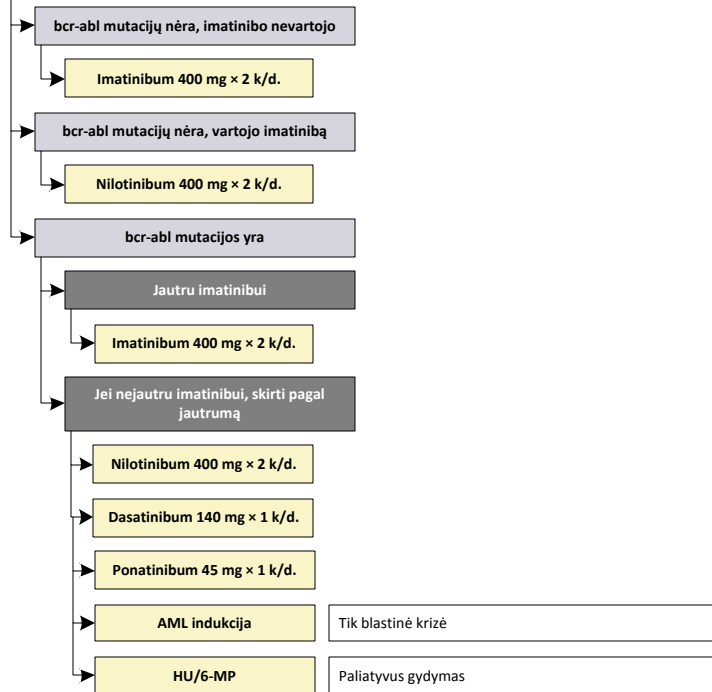
Bcr-abl teigiama lėtinė mieloleukemija – CML

Mieloblastinė krizė / LML akceleracija

S

Atlikti bcr/abl mutacijų tyrimą*

Alo KKLK kandidatams ieškoti donoro.



AloKKLT radus donorą bei esant I lėtinėi fazei ar akceleracijai

* Jei planuojama gydyti tik HU/6-MP, bcr/abl mutacijų tyrimas neatliekamas.

Bcr-abl teigiama lētinē mieloleukēmija – CML

Ph+ ALL ar CML limfoblastinē krīzē

H1

Atlikti bcr/abl mutaciju tyrimā*

Alo KKLK kandidātam jāmeko donors.

Prednisolonum + TKI + LP

Imatinibum 400 mg × 2 k/d.

Nēra bcr/abl mutaciju ar mutācija jautri imatinibui

Nilotinibum 400 mg × 2 k/d.

Pagal mutācijas jutrumu

Dasatinibum 140 mg × 1 k/d.

Pagal mutācijas jutrumu

Remisija

AloKKLT

Remisijas nēra

Aptarti

Paliatīvus gydymas

Bcr-abl teigiama lėtinė mieloleukemija – CML

Imatinibo neefektyvumo kriterijai

Pirmos eilės gydymo imatinibu trukmė	<i>Bcr-abl1</i> , %
CML	
3 mėn.	>10
6 mėn.	>2
12 mėn.	>0,5
18 mėn.	>0,1
Bet kuriuo metu	Didėja ≥ 5 kartus
Bet kuriuo metu	Progresija į akceleracijos ar blastinės fazės stadiją ar kloninė evoliucija, nepriklausomai nuo <i>bcr-abl1</i> %
Bet kuriuo metu po aloKKLT	>0,001
Bet kuriuo metu	Nustatyta rezistentiškumą imatinibui rodanti mutacija, nepriklausomai nuo <i>bcr-abl1</i> %
AML-Ph	
29 d. ar vėliau	>0,001

Bcr-abl1 molekulinės genetikos tyrimų metodai bei stebėsenos periodiškumas

Svarba	Objektas	Metodika	Periodiškumas	Pastabos
Pagrindinis tyrimas	<i>bcr-abl1</i> transkriptas	Kiekybinė realaus laiko polimerazės grandininė reakcija	<i>Bcr-abl1</i> > 0,1% - ne rečiau kaip kas 3 mėn. <i>Bcr-abl1</i> < 0,1% - ne rečiau kaip kas 6 mėn.	Tiriama 20 ml periferinio kraujo Kontrolinis genas – <i>abl1</i> Rezultatas pateikiamas Tarptautinės skalės vienetais Privaloma metodo išorinė kokybės kontrolė
Pagalbinis tyrimas	<i>bcr-abl1</i> genas	Fluorescencinė <i>in situ</i> hibridizacija	Pasirinktinai	Tiriama ≥ 100 branduolių. Rekomenduojama, kai <i>bcr-abl1</i> transkripto > 1%.
Pagrindinis tyrimas	<i>bcr-abl1</i> kinazės domeno mutacijos	Sanger sekotyra	LML lėtinė fazė: nepakankamas atsakas į TKI, LML progresija. LML akceleracija, balstinė krizė ar ŪLL-Ph: prieš pirmą kartą paskiriant ar keičiant TKI.	Atliekama, kai <i>bcr-abl1</i> transkripto > 1%, arba atlikus CD34+ selekciją.

Bcr-abl teigiama lėtinė mieloleukemija – CML

Santykinis bcr-abl mutacijos turinčių ląstelių atsparumas TKI

Jautrumo grupės		IC50 padidėjimas (kartais, lyginant su laukinio tipo mutacija)			
● Jautri	● ≤ 2,00				
● Vidutiniškai atspari	● 2,01 – 4,00				
● Atspari	● 4,01 – 10,00				
● Labai atspari	● > 10,00				

Regionas	Mutacija	IC50 padidėjimas (kartais, lyginant su laukinio tipo mutacija)			
		Bosutinibum	Imatinibum	Dasatinibum	Nilotinibum
	Motininė	● 38,31	● 10,78	● > 50,00	● 38,43
	Laukinio tipo	● 1,00	● 1,00	● 1,00	● 1,00
P kilpa	L248V	● 2,97	● 3,54	● 5,11	● 2,80
	G250E	● 4,31	● 6,86	● 4,45	● 4,56
	Q252H	● 0,81	● 1,39	● 3,05	● 2,64
	Y253F	● 0,96	● 3,58	● 1,58	● 3,23
	E255K	● 9,47	● 6,02	● 5,61	● 6,69
	E255V	● 5,53	● 16,99	● 3,44	● 10,31
C kilpa	D276G	● 0,60	● 2,18	● 1,44	● 2,00
	E279K	● 0,95	● 3,55	● 1,64	● 2,05
ATP prisijungimo regionas*	V299L	● 26,10	● 1,54	● 8,65	● 1,34
	T315I	● 45,42	● 17,50	● 75,03	● 39,41
	F317L	● 2,42	● 2,60	● 4,46	● 2,22
SH2 kontakto	M351T	● 0,70	● 1,76	● 0,88	● 0,44
Substrato prisijungimo reg.*	F359V	● 0,93	● 2,86	● 1,49	● 5,16
A kilpa	L384M	● 0,47	● 1,28	● 2,21	● 2,33
	H396P	● 0,43	● 2,43	● 1,07	● 2,41
	H396R	● 0,81	● 3,91	● 1,63	● 3,10
	G398R	● 1,16	● 0,35	● 0,69	● 0,49
C terminalinė skiltis	F486S	● 2,31	● 8,10	● 3,04	● 1,85

* Vaisto prisijungimo sritis.

Bcr-abl teigiama lėtinė mieloleukemija – CML

Imatinibui atsparių bcr-abl mutacijų dažnis bei jautrumas vaistams

In vitro TKI jautrumo IC50 reikšmės		Imatinibum	Nilotinibum	Dasatinibum
● Jautru		● ≤ 1000 nM	● ≤ 50 nM	● ≤ 3 nM
● Vidutiniškai jautru		● > 1000-3000 nM	● > 50-500 nM	● > 3-60 nM
● Mažai jautru		● > 3000 nM	● > 500 nM	● > 60 nM

Amino rūgšties pokytis*	Mutacijos dažnis	Imatinibum IC50 (nM)	Nilotinibum IC50 (nM)	Dasatinibum IC50 (nM)
Laukinio tipo		● 260	● 13	● 0,8
M237I	3%	● 1550	● 35	N/D
M244V	4%	● 2000	● 38	● 1,3
L248V	2%	● 2100	● 100	N/D
G250E	5-9%	● 1350	● 48	● 1,8
Q252H	2-3%	● 1325	● 70	● 3,4
Y253F	6%	● 3475	● 125	● 1,4
Y253H	5%	● 6400	● 450	● 1,3
E255K	9-14%	● 5200	● 200	● 5,6
E255V	2-3%	● 6400	● 430	● 11
D276G	2%	● 2500	● 80	N/D
F311L	1-2%	● 480	● 23	● 1,3
F311I	1%	N/D	N/D	N/D
F311V	1%	● 3500	● 160	N/D
T315I	13-16%	● 6400	● 2000	● 200
F317L	3-4%	● 1050	● 50	● 7,4
M351T	10-13%	● 880	● 15	● 1,1
E355G	2-3%	● 2400	● 47	● 1,8
F359V	4-5%	● 1825	● 175	● 2,2
F359C	1%	● 2400	● 290	N/D
V379I	1%	● 1600	● 51	● 0,8
L387M	1%	N/D	N/D	N/D
M388L	1%	● 530	● 20	N/D
H396R	4%	● 1750	● 41	● 1,3
H396P	1%	● 850	● 41	● 0,6
S417Y/T	1%	N/D	N/D	N/D
E450G	1-2%	N/D	N/D	N/D
E453K/V/D	1%	N/D	N/D	N/D
E459L/K/G	1%	N/D	N/D	N/D
F486S	2%	N/D	N/D	N/D

Indikacijos TKI kinazės mutacijų analizei:

- Nesėkmė / suboptimalus atsakas pagal ELN.
- > 1 log bcr-abl transkripto padidėjimas.
- < 1 log, tačiau pastovus bcr-abl transkripto didėjimas (tik mokslo tikslais).

Indikacijos imatinibui koncentracijos nustatymui:

- Nesėkmė / suboptimalus atsakas pagal ELN.
- > 1 log bcr-abl transkripto padidėjimas.
- Įtariamas netaisyklingas vartojimas.
- Stebimos nepageidaujamos reakcijos į vaistą.

Bcr-abl teigiama lėtinė mieloleukemija – CML

Alogeninės KKL rizikos vertinimas pagal Gratwohl

Faktoriai	Rizikos balai	
Donoras	HLA tapatus donoras	0
	Netapatus/negiminingas donoras	1
CML fazė	Lėtinė fazė	0
	Akceleracijos fazė	1
	Blastinė krizė	2
Ligonio amžius	< 20 metų	0
	20-40 metų	1
	≥ 40 metų	2
Lyčių derinys	Kitas	0
	Moteris - donorė, vyras - recipientas	1
Laikas nuo diagnozės iki gydymo	≤ 12 mėnesių	0
	> 12 mėnesių	1

Rizikos balai	Pacientų skaičius	Pacientų dalis (%)	5 metų tikimybė			
			DFS*	OS**	TRM***	RF****
0	65	2	62	76	21	26
1	569	18	61	73	21	23
2	881	28	44	59	35	32
3	867	28	34	49	47	31
4	485	15	28	38	53	28
5	214	7	37	39	45	41
6	57	2	15	19	81	32
7	4	0,1	—	—	—	—

* DFS – išgyvenamumas be ligos.

** OS – bendras išgyvenamumas.

*** TRM – su gydymu susijęs mirtingumas.

**** RF - recidyvų dažnis.

Bcr-abl teigiama lėtinė mieloleukemija – CML

Prieš skiriant užrašyti EKG, nustatyti K⁺, Mg²⁺, koreguoti elektrolitus (žr. įspėjimai ir atsargumo priemonės).

Imatinibum

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Pastabos
Imatinibum	400 mg/d	Per vieną kartą valgant, užgeriant didele stikline vandens	Lėtinė fazė
	600 mg/d	Per vieną kartą valgant, užgeriant didele stikline vandens	Akceleracija, blastinė krizė, nėra efekto vartojant mažesnę dozę lėtinėje fazėje
	800 mg/d	Per du kartus ryte ir vakare valgant, užgeriant didele stikline vandens	Nėra efekto vartojant mažesnę dozę
	100 mg/d	Per vieną kartą valgant, užgeriant didele stikline vandens	FIP11L1-PDGFR teigamas hipereozinofilijos sindromas

Dozės korekcija dėl nepageidaujamo poveikio

Nehematologinės nepageidaujamos reakcijos

- **Kepenys.** Jei bilirubino koncentracija > 3 kartus didesnė už viršutinę normos ribą (VNR) ar kepenų transaminazių koncentracija > 5 kartus didesnė už VNR, imatinibą nutraukti, kol bilirubino koncentracija < 3 kartus už VNR, o transaminazių koncentracija < 2,5 kartus už VNR. Atnaujinus stebėti.
- **Pykinimas.** Imatinibą vartoti valgant.
- **Bėrimas.** Simptominės priemonės ar laikinai nutraukti, kartais prireikia gliukokortikoidų.
- **Skysčių susilaikymas.** Periodiškai skirti diuretikų.
- **Kitos sunkios reakcijos.** Gydytą nutraukti tol, kol šie reiškiniai išnyksta, atnaujinti ta pačia doze ar mažinti nuo 400 mg iki 300 mg arba nuo 600 mg iki 400 mg, ar nuo 800 mg iki 600 mg.

Hematologinės nepageidaujamos reakcijos (tik lėtinė fazė)

- Pirmą kartą absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) < $1,0 \times 10^9/l$ ir (ar) trombocitų < $50 \times 10^9/l$: imatinibą nutraukti, kol ANS bus $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų $\geq 75 \times 10^9/l$, gydymą atnaujinti anksčiau vartota doze.
- Kartotinai sumažėjus ANS < $1,0 \times 10^9/l$ ir trombocitų < $50 \times 10^9/l$, imatinibą nutraukti, kol ANS bus $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų $\geq 75 \times 10^9/l$, gydymą atnaujinti sumažinta 300 mg doze, didinti iki pradinės.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- Metabolizuojamas CYP3A4. Atsargiai skirti kartu su CYP3A4 veikiančiais vaistais, greipfrutų sultimis.
- Slopina CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6. Atsargiai kartu skirti šių fermentų metabolizuojamus vaistus.
- Metabolizuojamas kepenyse, atsargiai skirti, esant kepenų funkcijos nepakankamumui.
- Stebėti bilirubiną ir kepenų transaminazes.
- Pastebėta klininių hipotireozės atvejų pacientams, kuriems pašalinta skydlaukė ir kuriems gydymo imatinibu metu buvo taikomas pakeičiamasis gydymas levotiroksinu. Stebėti pacientų po tireoidektomijos TTH.
- Stebėti dėl skysčių susilaikymo ypač senyvus, su širdies nepakankamumu.
- Stebėti pacientus su inkstų funkcijos nepakankamumu.

Bcr-abl teigiama lėtinė mieloleukemija – CML

Imatinibum – skyrimas kai yra inkstų funkcijos nepakankamumas

Įprastinė dozė, stebėti.

Imatinibum – skyrimas kai yra kepenų funkcijos nepakankamumas

Pradėti nuo 400 mg/d. Koreguoti pagal toleravimą.

Bcr-abl teigiama lėtinė mieloleukemija – CML

Prieš skiriant užrašyti EKG, nustatyti K⁺, Mg²⁺, koreguoti elektrolitus (žr. įspėjimai ir atsargumo priemonės).

Nilotinibum

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Pastabos
Nilotinibum	300 mg × 2 k./d	Ryte ir vakare bent 2 valandas prieš ar po valgio, užgeriant didele stikline vandens	Pirminis lėtinės fazės gydymas
	400 mg × 2 k./d	Ryte ir vakare bent 2 valandas prieš ar po valgio, užgeriant didele stikline vandens	Lėtinės fazės II eilės gydymas, akceleracija

Dozės korekcija dėl nepageidaujamo poveikio

Nehematologinės nepageidaujamos reakcijos

- **Kepenys.** Pasireiškus 3-4 laipsnio bilirubino koncentracijos padidėjimui, mažinti vaisto dozę iki po 400 mg vieną kartą per parą arba vaisto vartojimą laikinai nutraukti. Atnaujinus stebėti.
- **Serumo lipazė.** Pasireiškus 3-4 laipsnio serumo lipazės aktyvumo padidėjimui, reikia mažinti vaisto dozę iki po 400 mg vieną kartą per parą arba vaisto vartojimą nutraukti. Atnaujinus stebėti.
- **Kitos sunkios reakcijos.** Gydymą nutraukti tol, kol šie reiškiniai išnyksta, atnaujinti po 400 mg vieną kartą per parą, didinti iki ankstesnės dozės.

Hematologinės nepageidaujamos reakcijos (tik lėtinė fazė)

- **300 mg dozė:**
ANS < $1,0 \times 10^9/l$ ir (ar) trombocitų < $50 \times 10^9/l$: nilotinibą nutraukti. Jei per 2 sav. ANS $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ir (ar) trombocitų $\geq 50 \times 10^9/l$, gydymą atnaujinti anksčiau vartota doze. Jei rodikliai išlieka maži, skirti po 400 mg vieną kartą per parą.
- **400 mg dozė:**
ANS < $1,0 \times 10^9/l$ ir (ar) trombocitų < $50 \times 10^9/l$: nilotinibą nutraukti. Jei per 2 sav. ANS $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų $\geq 75 \times 10^9/l$, gydymą atnaujinti anksčiau vartota doze. Jei rodikliai išlieka maži, skirti po 400 mg vieną kartą per parą.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- Nevartoti valgant.
- Metabolizuojamas CYP3A4. Atsargiai skirti kartu su CYP3A4 veikiančiais vaistais, greipfrutų sultimis.
- Vaistas ilgina EKG QTc intervalą, gali predisponuoti aritmijoms. Prieš skiriant registruoti EKG. Koreguoti hipokalemiją, hipomagnemiją. Nevartoti su QTc ilginančiais vaistais.
- Slopina CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1. Atsargiai kartu skirti šių fermentų metabolizuojamus vaistus.
- Metabolizuojamas kepenyse, atsargiai skirti, esant kepenų funkcijos nepakankamumui.
- Stebėti lėtinėmis širdies ligomis sergančius pacientus.
- Atsargiai skirti pankreatitu sirgusiems pacientams.

Bcr-abl teigiama lėtinė mieloleukemija – CML

Nilotinibum – skyrimas kai yra inkstų funkcijos nepakankamumas

Įprastinė dozė, stebėti.

Nilotinibum – skyrimas kai yra kepenų funkcijos nepakankamumas

Fazė, gydymas	KFN laipsnis	Vartojimas
Pirminis lėtinės CML fazės gydymas, 300 mg × 2 k./d	Lengvas, vidutinis, sunkus	Pradėti nuo 200 mg × 2 k./d dozės, didinti iki 300 mg × 2 k./d atsižvelgus į toleravimą
Lėtinės CML fazės II eilės gydymas, akceleracijos fazė	Lengvas, vidutinis	Pradėti nuo 300 mg × 2 k./d dozės, didinti iki 400 mg × 2 k./d atsižvelgus į toleravimą
	Sunkus	Pradėti nuo 200 mg × 2 k./d dozės, didinti iki 300 mg × 2 k./d, vėliau - 400 mg × 2 k./d atsižvelgus į toleravimą

Lengvas KFN – Child-Pugh A, vidutinis KFN – Child-Pugh B, sunkus – Child-Pugh C

Bcr-abl teigiama lėtinė mieloleukemija – CML

Prieš skiriant užrašyti EKG, nustatyti K⁺, Mg²⁺, koreguoti elektrolitus (žr. [spėjimai ir atsargumo priemonės]).

Dasatinibum

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Pastabos
Dasatinibum	100 mg/d	Per vieną kartą, neatsižvelgiant į maisto vartojimą	Lėtinė fazė
	140 mg/d	Per vieną kartą, neatsižvelgiant į maisto vartojimą	Akceleracija, blastinė krizė, nėra efekto vartojant mažesnę dozę lėtinėje fazėje
	180 mg/d	Per vieną kartą, neatsižvelgiant į maisto vartojimą	Nėra efekto vartojant mažesnę dozę akceleracijos ar blastinės krizės atvejais

[spėjimai ir atsargumo priemonės

- Slopina trombocitų funkciją, skirti atsargiai su kitais trombocitų funkciją slopinančiais vaistais ar antikoagulantais.
- Stebėti dėl skysčių susilaikymo ypač senyvus, su širdies nepakankamumu, gavusius kardiotoksiškų vaistų.
- Vaistas ilgina EKG QTc intervalą, gali predisponuoti aritmijoms. Prieš skiriant registruoti EKG. Koreguoti hipokalemiją, hipomagnemiją. Nevartoti su QTc ilginančiais vaistais.
- Metabolizuojamas CYP3A4. Atsargiai skirti kartu su CYP3A4 veikiančiais vaistais, greipfrutų sultimis.
- Dasatinibo tirpumas mažėja, didėjant pH. Kartu protonų siurblio inhibitorių, H₂ antagonistų nevartoti.
- Slopina CYP3A4. Atsargiai kartu skirti šio fermento metabolizuojamus vaistus.
- Metabolizuojamas kepenyse, atsargiai skirti, esant kepenų funkcijos nepakankamumui.

Dasatinibum – dozavimas hematologinio toksiškumo atveju

Fazė, gydymas	Rodikliai	Dozavimas
Lėtinė fazė (100 mg/d pradinė dozė)	ANS < 0,5 × 10 ⁹ /l ir/ar PLT < 50 × 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nutraukti kol ANS > 1 × 10⁹/l ir PLT ≥ 50 × 10⁹/l 2. Atnaujinti tą pačią dozę. 3. Jei PLT < 25 × 10⁹/l ar ANS < 0,5 × 10⁹/l pakartotinai ilgiau 7 d., žr. 1 punktą; gydymą atnaujinti 80 mg/d (antras epizodas). Trečias epizodas - dozė mažinti iki 50 mg/d (pirminiai pacientai) ar nutraukti (pacientams, kuriems prieš tai buvęs gydymas (įskaitant imatinibą) neveikė ar pacientas jo netoleravo).
Akceleracija, blastinė fazė (140 mg/d pradinė dozė)	ANS < 0,5 × 10 ⁹ /l ir/ar PLT < 10 × 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Atmesti, kad citopenija nėra sąlygota leukemijos. 2. Jei citopenija nėra sąlygota leukemijos, nutraukti gydymą, kol ANS ≥ 1 × 10⁹/l ir PLT ≥ 20 × 10⁹/l, atnaujinti pradine doze. 3. Jei citopenija pasikartoję, žr. 2 punktą; gydymą atnaujinti 100 mg/d (antras epizodas) ar 80 mg/d (trečias epizodas). 4. Jei citopenija dėl leukemijos, spręsti dėl dozės didinimo iki 180 mg/d.

Bcr-abl teigiama lėtinė mieloleukemija – CML

Dasatinibum – dozavimas nehematologinio toksiškumo atveju

- ≤2° toksiškumas: laikinai nutraukti, kol praeis ar sumažės; atnaujinti tą pačią dozę (I epizodas), dozę mažinti (pasikartojantys epizodai).
- 3-4° toksiškumas: laikinai nutraukti, kol praeis; atnaujinti sumažinta doze:
 - lėtinė fazė: 100 mg/d. → 80 mg/d. → 50 mg/d. (pagal poreikį).
 - akceleracija, blastinė fazė: 140 mg/d. → 100 mg/d. → 50 mg/d. (pagal poreikį).

Dasatinibum – dozavimas esant hidrotoraksui

- Diagnozavus hidrotoraksą, dasatinibą nutraukti kol praeis ar išnyks. Jei epizodas per savaitę nepagerėja, spręsti dėl diuretikų ar kortikosteroidų. Praėjus atnaujinti tą pačią dasatinibo dozę. Po kartotinio epizodo dasatinibo dozė mažinama. Po 3-4° epizodo dozė mažinama.

Dasatinibum – skyrimas kai yra inkstų funkcijos nepakankamumas

Įprastinė dozė, stebėti.

Dasatinibum – skyrimas kai yra kepenų funkcijos nepakankamumas

Įprastinė dozė, stebėti.

Bcr-abl teigiama lėtinė mieloleukemija – CML

Hydroxyurea

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Pastabos
Hydroxyurea	0,5-5 g/d	Per vieną kartą kas 1-3 dienas	Atsargiai vartoti esant IFN

IF- α

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Pastabos
IF- α	3* mln. IU/d	Inj. po oda	Pirmas dvi savaites su premedikacija paracetamoliu
	6* mln. IU/d	Inj. po oda	Kitas 2 savaites
	9* mln. IU/d	Inj. po oda	Nuolatos**, palaikyti leukocitus $2-4 \times 10^9/l$

* 2* toksiškumas: mažinti dozę 50%, kol praeis.

3* toksiškumas: nutraukti, praėjus skirti 50% dozės, laipsniškai didinti.

4* toksiškumas: jei hematologinis, nutraukti, praėjus skirti 50% dozės, laipsniškai didinti; jei nehematologinis – nutraukti gyd.

** Jei po 3 mėnesių nėra hematologinio atsako, papildomai skirti hydroxycarbamidum 40 mg/kg/d, dozę adaptuoti palaikant leukocitus $5-15 \times 10^9/l$.

Plazminių ląstelių mieloma – MM

Klasifikatoriai

WHO klasifikacija

- Waldenstrom makroglobulinemija
WHO: 97613
- Sunkiųjų grandinių liga
WHO: 97623
 - Alfa sunkiųjų grandinių liga
WHO: 97623
 - Gama sunkiųjų grandinių liga
WHO: 97623
 - Miu sunkiųjų grandinių liga
WHO: 97623
- Plazminių ląstelių mieloma
WHO: 97323
- Solitarinė kaulo plazmicitoma
WHO: 97313
- Ekstraosalinė plazmicitoma
WHO: 97343
- Monokloninė gamapatija
WHO: 97651

Tyrimai

Privalomi

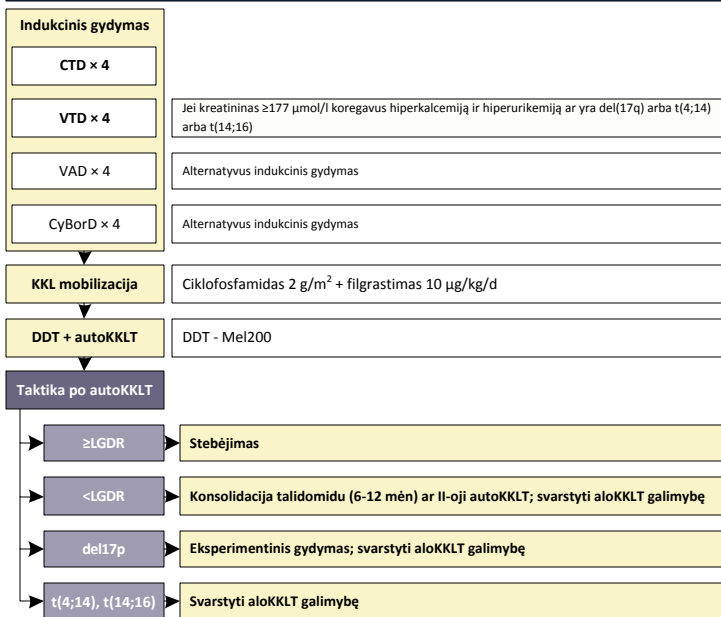
- ApKT
- Kreatininas, Ca²⁺
- Proteinograma, imunofiksacija (tik diagnozės metu)
- Laisvosios lengvos grandinės K/L
- Paros proteinurija + elektroforezė
- Ilgųjų kaulų ir 2-jų kryptčių stuburo R0
- Kaulų čiulpių trepanobiopsija, FISH: del17p, t(4;14)

Stebėseną

- Sekretuojanti mieloma: paraproteino vertinimas kas 2 kursus
- Nesekretuojanti mieloma: KČ tyrimas kas 4 kursus

MM – I eilės gydymas

Biologinis amžius ≤65 m. ir nėra kontraindikacijų DDT



MM – I eilės gydymas

Biologinis amžius >65 m. arba yra kontraindikacijų DDT

Rizikos vertinimas

Kreatininas < 177 $\mu\text{mol/l}$

MPT \times 9

Alternatyva: MP, CyP, CTD, MPV

Kreatininas \geq 177 $\mu\text{mol/l}$

Koregavus hiperkalcemiją ir hiperurikemiją

CyBorD \times 6

Alternatyva: MPV, CyP, CTD

t(4;14), t(14;16)

MPV

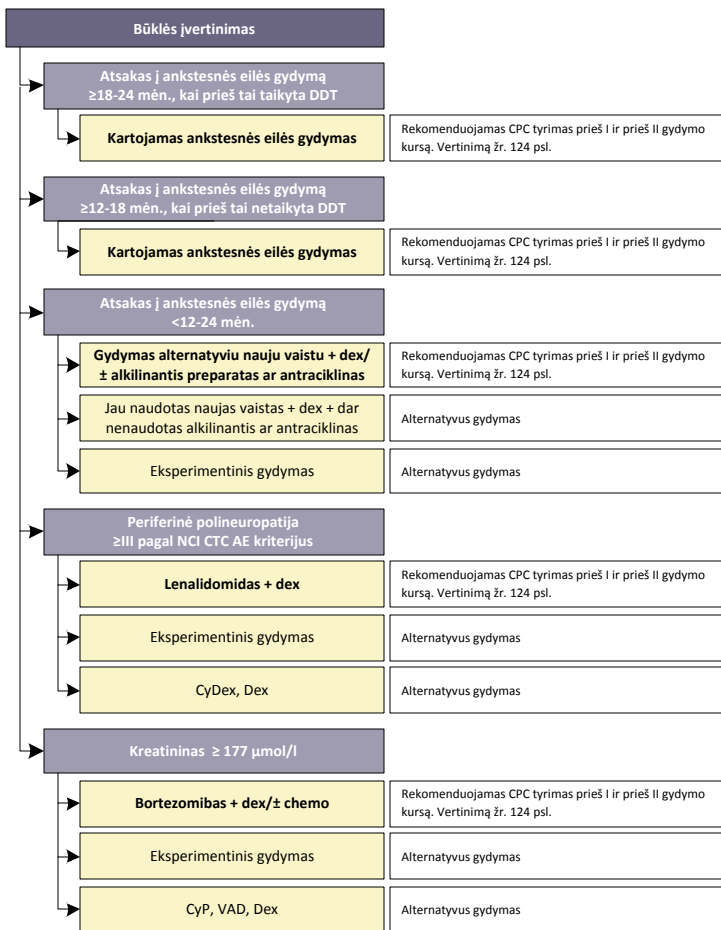
Alternatyva: CyBorD

del17p

MPV

Alternatyva: Eksperimentinis gydymas

MM – II eilės gydymas



MM – atsako vertinimas

Atsako į gydymą ir neigiamų įvykių kriterijai

Atsakas / įvykis	Atsako / įvykio kriterijai ¹
Pilna remisija (CR)	Serume ir šlapime imunofiksacija neigiama. Nebėra jokių minkštųjų audinių plazmacitomų. Plazminių ląstelių kaulų čiulpuose yra $\leq 5\%$ ²
Labai gera dalinė remisija (LGDR)	Serumo ir/ar šlapimo M-proteinas aptinkamas atliekant imunofiksaciją. Elektroferėzė $\geq 90\%$ M-proteino redukcija. Šlapimo M-proteino <100 mg per 24 h.
Dalinė remisija (PR)	$\geq 50\%$ serumo M-proteino redukcija. Šlapimo M-proteino redukcija $\geq 90\%$ redukcija ir/arba <200 mg per 24 h. Jeigu serumo ir šlapimo M-proteinai yra neišmatuojami, tai vietoj M-proteino kriterijaus yra matuojamas skirtumo tarp įtrauktų ir neįtrauktų laisvųjų lengvųjų grandinių (LLG). Dalinę remisiją atitinka skirtumo sumažėjimas $\geq 50\%$. Jeigu serumo ir šlapimo M-proteinai bei LLG yra neišmatuojami, tokiu atveju vertinama kaulų čiulpų plazminių ląstelių (KČPL) infiltracija. PR konstatavimui turi būti pasiekta $\geq 50\%$ KČPL redukcija, kai prieš gydymą KČPL infiltracija buvo $\geq 30\%$. ² Šalia jau išvardintų kriterijų turi būti konstatuota $\geq 50\%$ minkštųjų audinių plazmacitomų redukcija.
Stabili liga (SD)	Neatitinka CR, VGPR, PR ar PD kriterijų.
Ligos progresija (PD) ³	Progresuojanti liga konstatuojama, kai nustatomas vienas ar keli iš žemiau išvardintų kriterijų. Padidėjimas $\geq 25\%$ nuo pradinio dydžio: <ul style="list-style-type: none"> Serumo M-proteinas ir/arba (absoliutus padidėjimas turi būti ≥ 5 g/l)⁴; Šlapimo M-proteinas ir/arba (absoliutus padidėjimas turi būti ≥ 200 mg/24 h); Tik pas pacientus su neišmatuojamu serumo ir šlapimo M-proteinu: skirtumo tarp įtrauktos ir neįtrauktos LLG absoliutus padidėjimas turi būti >100 mg/l; KČPL infiltracija: infiltracija turi būti $\geq 10\%$⁵; Aiškliai įrodytas naujų kaulų pažeidimų ar minkštųjų audinių plazmacitomų atsiradimas arba aiškiai įrodytas jau egzistuojančių kaulų pažeidimo židinių ar minkštųjų audinių plazmacitomų padidėjimas. Hiperkalcemijos aiškiai susijusios su plazminių ląstelių neoplazija išsivystymas (koreguotas serumo kalcis >2.65 mmol/l).

¹ Visų atsako kategorijų patvirtinimui reikalingi du paeilui atlikti tyrimai prieš pradėdant taikyti bet kokią naują gydymą; visų atsako kategorijų patvirtinimui neturi būti nustatyta jokių esamų skeleto pažeidimų progresijos požymių ar naujų pažeidimų atsiradimo naujai atliktose rentgenografijose. Radiologiniai tyrimai nėra būtini atsako kategorijų patvirtinimui.

² Patvirtinimui pakartotinės trepanobiopsijos nereikia.

³ Visų recidyvo kategorijų patvirtinimui turi būti paeilui atlikti 2 patvirtinantys tyrimai prieš pradėdant taikyti naują gydymą.

⁴ Progresuojančios ligos nustatymui pakanka M-proteino padidėjimo ≥ 10 g/l jei pradinis M-proteino lygis buvo ≥ 50 g/l.

⁵ Recidyvo po buvusios CR patvirtinimui užtenka 5% KČPL padidėjimo, kai tuo tarpu kitais atvejais turi būti 10%.

MM – atsako vertinimas

Atsako į gydymą ir neigiamų įvykių kriterijai

Atsakas / įvykis	Atsako / įvykio kriterijai ¹
Klinikinis recidyvas (RD) ³	<p>Klinikinis ligos recidyvas konstatuojama, kai nustatomas vienas ar keli iš žemiau išvardintų kriterijų:</p> <p>Tiesioginiai progresuojančios ligos požymiai ir/ar organų taikinių pažeidimas (CRAB)⁴. Ši kategorija nenaudojama vertinant laiką iki progresijos (TTP) ar išgyvenamumą be įvykių (EFS), bet nurodoma čia, kadangi gali būti vertinama atskirais atvejais, taipogi svarbi klinikinėje praktikoje.</p> <ul style="list-style-type: none">• Aiškiai įrodytas naujų kaulų pažeidimų ar minkštųjų audinių plazmacitomų atsiradimas;• Aiškiai įrodytas jau egzistuojančių kaulų pažeidimo židinių ar minkštųjų audinių plazmacitomų padidėjimas. Aiškus padidėjimas apibrėžiamas kaip 50% (mažiausiai 1 cm.) pažeidimo skersmens padidėjimas;• Hiperkalcemija (2.65 mmol/l);• Hemoglobino sumažėjimas ≥ 20 g/l;• Kreatinino koncentracijos padidėjimas ≥ 177 micro mol/l .
Recidyvas po buvusios pilnos remisijos (CR)	<p>Bet kuris kriterijus iš žemiau išvardintų:</p> <p>Kategorija naudojama tik nustatant išgyvenamumą be ligos (DFS).</p> <ul style="list-style-type: none">• Iš naujo atsiradęs serumo ar šlapimo M-proteinas, atliekant imunofiksaciją ar elektroforezę.• KČPL infiltracijos $\geq 5\%$ išsivystymas.⁵• Bet kokių kitų progresijos požymių išsivystymas (pvz. nauja plazmacitoma, litinis kaulų pažeidimas, hiperkalcemija ar kt.).

¹ Visų atsako kategorijų patvirtinimui reikalingi du paeilii atlikti tyrimai prieš pradėdant taikyti bet kokį naują gydymą; visų atsako kategorijų patvirtinimui neturi būti nustatyta jokių esamų skeleto pažeidimų progresijos požymių ar naujų pažeidimų atsiradimo naujai atliktose rentgenografijose. Radiologiniai tyrimai nėra būtini atsako kategorijų patvirtinimui.

² Patvirtinimui pakartotinės trepanobiopsijos nereikia.

³ Visų recidyvo kategorijų patvirtinimui turi būti paeilii atlikti 2 patvirtinantys tyrimai prieš pradėdant taikyti naują gydymą.

⁴ Progresuojančios ligos nustatymui pakanka M-proteino padidėjimo ≥ 10 g/l jei pradinis M-proteino lygis buvo ≥ 50 g/l.

⁵ Recidyvo po buvusios CR patvirtinimui užtenka 5% KČPL padidėjimo, kai tuo tarpu kitais atvejais turi būti 10%.

Cirkuliuojančių plazminių ląstelių (CPC) vertinimas

Rezultatas	Vertinimas
CPC po pirmo gydymo kurso sumažėjo	Tęsti gydymą
CPC po pirmo gydymo kurso nesumažėjo	Aptarti, spręsti dėl gydymo keitimo

MM – trombozių profilaktika skiriant chemoterapiją su imunomodulatoriais

Rizikos faktoriai ir vertinimas

Rizikos faktoriai

- Didelės deksametazono dozės
- Gretutinės ligos (infekcijos, cukrinis diabetas)
- Kliniškai išreikšta kardiovaskulinė patologija
- Imobilizacija
- Buvę tromboembolinės komplikacijos
- Eritropoetino vartojimas
- Antraciklinų skyrimas
- Centrinės venos kateteris

Vertinimas ir profilaktika

- Maža trombozės rizika (0-1 rizikos faktoriai): skiriamos profilaktinės aspirino dozės.
- Didelė trombozės rizika (≥ 2 rizikos faktoriai): mažos molekulinės masės fraksiparino profilaktinės dozės, alternatyva - vitamino K antagonistai, palaikant INR 2-2,5 ribose.

MM – gydymo protokolai

CP

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Ciklofosfamidai	600 mg/m ²	inf. i.v 60 min.	1-4
Prednizolonas	100 mg	p.o.	1-4
Ciklas kartojamas kas 28 d.			

CTD

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena	
Ciklofosfamidai	300 mg/m ²	p.o. / inf. i.v.	1, 8, 15	
Talidomidai	100mg	p.o. vakare	1-21	
Deksametazonas	≤65 m. ir I eilė	40 mg	p.o. / inf. i.v.	1- 4, 9-12
	>65 m. ar >I eilė	40 mg	p.o. / inf. i.v.	1, 8, 15
Ciklas kartojamas kas 21 d.				
Taikyti trombozių profilaktiką.				

CyBorD

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena	
Bortezomibai	1,3 mg/m ²	iv. bolus / po oda	1, 4, 8, 11	
Ciklofosfamidai	≤65 m.	500 mg/m ²	p.o. / inf. i.v.	1, 8, 15
	>65 m.	300 mg/m ²	p.o. / inf. i.v.	1, 8, 15
Deksametazonas	≤65 m. ir I eilė	40 mg	p.o. / inf. i.v.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12
	>65 m. ar >I eilė	40 mg	p.o. / inf. i.v.	1, 8, 15
Ciklas kartojamas kas 21 d.				

LenDex

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena	
Lenalidomidai	25 mg	p.o.	1-21	
Deksametazonas	≥65 m.	40 mg	p.o. / inf. i.v.	1, 8, 15, 22
	<65 m.	40 mg	p.o. / inf. i.v.	1-4, 15-18 (1-4 ciklai) 1, 8, 15, 22 (nuo 5 ciklo)
Ciklas kartojamas kas 28 d.				
Taikyti trombozių profilaktiką.				

MeDex

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Melfalanas	10 mg / m ²	p.o.	1-4
Deksametazonas	40 mg	p.o.	1-4
Ciklas kartojamas kas 28 d.			

MM – gydymo protokolai

MPT

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Melfalanas	9 mg/m ²	p.o.	1-4
Prednizolonas	60 mg/ m ²	p.o.	1-4
Talidomidas	100 mg	p.o. vakare	1-42
Ciklas kartojamas kas 42 d.			
Taikyti trombozių profilaktiką.			

MPV

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Melfalanas	9 mg/m ²	p.o.	1-4
Prednizolonas	60 mg/m ²	p.o.	1-4
Bortezomibas (1-4 ciklai)	1,3 mg/m ²	iv. bolus / po oda	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32
Bortezomibas (5-9 ciklai)	1,3 mg/m ²	iv. bolus / po oda	1, 8, 22, 29
Ciklas kartojamas kas 42 d.			

VAD

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Vinkristinas	0,4 mg	inf.i.v 30 min.	1-4
Doksorubicinas	9 mg/m ²	inf.i.v 30 min.	1-4
Deksametazonas	40 mg	p.o. / inf. i.v.	1- 4, 9-12, 17-20
Ciklas kartojamas kas 28 d.			

VD (BorDex)

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Bortezomibas	1,3 mg/m ²	iv. bolus / po oda	1, 4, 8, 11
Deksametazonas	40 mg	p.o. / inf. i.v.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12
Ciklas kartojamas kas 21 d.			

VTD

Vaistas	Dozė	Vartojimas	Diena
Bortezomibas	1,3 mg/m ²	iv. bolus / po oda	1, 4, 8, 11
Talidomidas	100 mg	p.o. vakare	1-21
Deksametazonas ≤65 m. ir I eilė	40 mg	p.o. / inf. i.v.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12
>65 m. ar >I eilė	40 mg	p.o. / inf. i.v.	1, 8, 15
Ciklas kartojamas kas 21 d.			
Taikyti trombozių profilaktiką.			

MM – vaistų dozės korekcijos

Vaistų dozės korekcijos

Rizikos faktoriai

- Amžius >75 metai
- Gretutinės ligos (širdies, inkstų, plaučių, kepenų nepakankamumas)
- Bendra būklė Karnofsky < 70

Dozės lygis

- Nėra rizikos faktorių - dozės lygis "0"
- Bent vienas rizikos faktorius - dozės lygis "-1"
- Bent vienas rizikos faktorius ir 3-4 laipsnio nehematologinis toksiškumas - dozės lygis "-2"

Vaistas	Dozės lygis "0"	Dozės lygis "-1"	Dozės lygis "-2"
Deksametazonas	40 mg/d 1, 8, 15, 22 d / 4 sav.	20 mg/d 1, 8, 15, 22 d / 4 sav.	10 mg/d 1, 8, 15, 22 d / 4 sav.
Melfalanas	0,25 mg/kg arba 9 mg/m ² 1-4 d / 4-6 sav.	0,18 mg/kg arba 7,5 mg/m ² 1-4 d / 4-6 sav.	0,13 mg/kg arba 5 mg/m ² 1-4d / 4-6 sav.
Talidomidas	100 mg/d	50 mg/d	50 mg kas II d.
Bortezomibas	1.3 mg/m ² × 2 sav. 1, 4, 8, 11 d / 3 sav.	1.3 mg/m ² × 1 sav. 1, 8, 15, 22 d / 5 sav.	1.0 mg/m ² × 1 sav. 1, 8, 15, 22 d / 5 sav.
Prednizolonas	60 mg/m ² 1-4 d ar 50 mg kas II d.	30 mg/m ² 1-4 d ar 25 mg kas II d.	15 mg/m ² 1-4 d ar 12,5 mg kas II d.
Ciklofosfamidai	100 mg/d 1-21d / 4 sav. ar 300 mg/m ² /d 1, 8, 15 d / 4 sav.	50 mg/d 1-21d / 4 sav. ar 150 mg/m ² /d 1, 8, 15 d / 4 sav.	50 mg kas II d. 1-21d / 4 sav. ar 75 mg/m ² /d 1, 8, 15 d / 4 sav.

Melfalano dozavimas pagal kreatinino klirensą

- >50 ml/min. – skirti 100% dozės
- 10 - 50 ml/min. – skirti 75% dozės
- <10 ml/min. – skirti 50% dozės

Lenalidomido dozavimas pagal kreatinino klirensą

- >50 ml/min. – skirti 25mg/d
- 30 - 50 ml/min. – skirti 10 mg/d
- <30 ml/min. – skirti 15 mg kas II d.
- Terminalinis IFN 5 mg/d

MM – vaistų dozės korekcijos

Bortezomibo dozavimas atsižvelgint į neurotoksiškumą

Neuropatijos sunkumas	Dozavimo keitimas
1-ojo laipsnio (parestėjija, silpnumas ir (ar) refleksų netekimas) be skausmo ar funkcijos praradimo.	Dozės keisti nereikia.
1-ojo laipsnio su skausmu ar 2-ojo laipsnio (sutrikdo funkciją, bet ne gebėjimą užsiimti kasdienine veikla).	Dozę sumažinti iki $1,0 \text{ mg/m}^2$.
2-ojo laipsnio su skausmu ar 3-iojo laipsnio (sutrikdo gebėjimą užsiimti kasdienine veikla).	Nutraukti gydymą bortezomibu, kol išnyks toksinio poveikio požymiai. Kai tokie požymiai išnyksta, atnaujinti gydymą bortezomibu sumažinus dozę iki $0,7 \text{ mg/m}^2$ ir pakeisti vartojimo dažnį į vieną kartą per savaitę.
4-ojo laipsnio (neįgalumą sukiantį sensorinę neuropatiją ar motorinę neuropatiją, kuri yra gyvybei grėsminga arba pereina į paralyžių) ir (ar) sunki autonominė neuropatija.	Nutraukti bortezomibo vartojimą.

AL amiloidozė (AL-Amy)

Tyrimai prieš gydymą

Privalomi

- ApKT
- Kreatininas, Ca²⁺
- Proteinograma, imunofiksacija (tik diagnozės metu)
- Laisvosios lengvos grandinės K/L.
- Paros proteinurija + elektroforezė
- Ilgųjų kaulų ir 2-jų kryptių stuburo Rō
- Kaulų čiulpų trepanobiopsija, FISH: del17p, t(4;14)
- BNP (NT-proBNP)
- Echokardioskopija
- Šarminė fosfatazė

Gydymo taktika

I eilės gydymas

Biologinis amžius ≤65 m., nėra kontraindikacijų KKL

L1

Nėra širdies įtraukimo (BNP <100 mg/ml; IF >45%)

CTD × 6 ± autoKKL

H1

Yrs širdies įtraukimas (BNP ≥100 mg/ml; IF ≤45%; Rō+*)

CyBorD × 6 ± autoKKL (šird. remisija)

Biologinis amžius >65 m. ar yra kontraindikacijų KKL

L2

Nėra širdies įtraukimo (BNP <100 mg/ml; IF >45%)

MelDex × 12-18

H2

Yrs širdies įtraukimas (BNP ≥100 mg/ml; IF ≤45%; Rō+*)

CyBorD × 6-9

II eilės gydymas

L3

Atsakas į pirmos eilės gydymą:
≥18 mėn (netaikius KKL) ar ≥24 mėn. (taikius KKL)

Kartojamas I eilės gydymas
+ KKL (jei nėra kontraindikacijų)

H3

Atsakas į pirmos eilės gydymą trumpesnis nei L3

Alternatyvi chemo su „nauju vaistu“
+ KKL (jei nėra kontraindikacijų)

* „Rō+“ - širdies amiloidozės požymiai echoskopuojant ar atlikus MBR

AL-Amy – gydymo taktika

I eilės gydymas

Biologinis amžius ≤65 m., nėra kontraindikacijų KKLТ
Nėra širdies įtraukimo (BNP <100 mg/ml; IF >45%)

L1

CTD × 6

Alternatyva: CyBorD / VTD / DVAD × 6

Įvertinimas

VR

Visiška (pilna) remisija

Stebėjimas

LGDR

Labai gera dalinė remisija

autoKKLT

< LGDR

Mažiau nei labai gera dalinė remisija

Alternatyvi
chemoterapija

Biologinis amžius ≤65 m., nėra kontraindikacijų KKLТ
Yra širdies įtraukimas (BNP ≥100 mg/ml; IF ≤45%; R0+*)

H1

CyBorD × 6

Alternatyva: VTD / CTD × 6

Įvertinimas

VR

Visiška (pilna) remisija

Stebėjimas

LGDR

Labai gera dalinė remisija

autoKKLT

Jei nėra širdies nepakankamumo reiškinių

Alternatyvi
chemoterapija

< LGDR

Mažiau nei labai gera dalinė remisija

Alternatyvi
chemoterapija

* „R0+“ - širdies amiloidozės požymiai echoskopuojant ar atlikus MBR

AL-Amy – gydymo taktika

I eilės gydymas

Biologinis amžius >65 m. ar yra kontraindikacijų KKLТ
Nėra širdies įtraukimo (BNP <100 mg/ml; IF >45%)

L2

MelDex × 12-18

Alternatyva: MPT × 9-12 / CTD × 6-9 / CyBorD × 6-9

Įvertinimas

VR

Visiška (pilna) remisija

Stebėjimas

LGDR

Labai gera dalinė remisija

Stebėjimas

< LGDR

Mažiau nei labai gera dalinė remisija

Alternatyvi
chemoterapija

Biologinis amžius >65 m. ar yra kontraindikacijų KKLТ
Yra širdies įtraukimas (BNP ≥100 mg/ml; IF ≤45%; R6+*)

H2

CyBorD × 6-9

Alternatyva: MelDex × 12-18 / CTD × 6-9 / MPT × 9-12

Įvertinimas

VR

Visiška (pilna) remisija

Stebėjimas

LGDR

Labai gera dalinė remisija

Alternatyvi
chemoterapija

< LGDR

Mažiau nei labai gera dalinė remisija

Alternatyvi
chemoterapija

* „R6+“ - širdies amiloidozės požymiai echoskopuojant ar atlikus MBR

AL-Amy – gydymo taktika

II eilės gydymas

Atsakas į pirmos eilės gydymą:
≥18 mėn (netaikius KKLT) ar ≥24 mėn. (taikius KKLT)

L3

Atsakas į pirmos eilės gydymą

≥18 mėn (netaikius KKLT)

Kartojamas I eilės gydymas
+ KKLT (jei nėra kontraindikacijų)

≥24 mėn. (taikius KKLT)

Kartojamas I eilės gydymas
+ KKLT (jei nėra kontraindikacijų)

Atsakas į pirmos eilės gydymą trumpesnis nei L3

H3

Atsakas į pirmos eilės gydymą

<18 mėn (netaikius KKLT)

Alternatyvi chemo su „nauju vaistu“
+ KKLT (jei nėra kontraindikacijų)

<24 mėn. (taikius KKLT)

Alternatyvi chemo su „nauju vaistu“
+ KKLT (jei nėra kontraindikacijų)

AL-Amy – atsako vertinimas ir gydymo schemas

Atsako į gydymą ir neigiamų įvykių kriterijai

Atsakas / įvykis	Atsako / įvykio kriterijai
Pilna remisija (VR)	Serume ir šlapime imunofiksacija neigiama. LLG* santykis normalus
Labai gera dalinė remisija (LGDR)	dLLG** <40 mg/l
Dalinė remisija (DR)	≥50% sumažėjęs dLLG
Stabili liga (SL)	Mažiau nei dalinė remisija
Ligos progresija (PL)	Progresuojanti liga konstatuojama, kai nustatomas vienas ar keli iš žemiau išvardintų kriterijų: <ul style="list-style-type: none">• Buvusi VR – bet koks aptinkamas M-proteinai ar sutrikęs LLG santykis (įtrauktos LLG koncentracija turi padidėti bent dvigubai)• Buvusi DR: įtrauktos LLG padidėjimas ≥50% ir >100 mg/l arba serumo baltymų elektroforezėje M-gradiento padidėjimas ≥50% ir >5 g/l arba šlapime M-gradiento padidėjimas ≥50% ir >200 mg/d.

* LLG – laisvosios lengvosios grandinės
** dLLG – skirtumas tarp įtrauktų ir neįtrauktų laisvų lengvųjų grandinių koncentracijos

Gydymo schemas: žr. „Plazminių ląstelių mieloma“

Nėščiųjų tromboticopenija

Nėščiųjų tromboticopenija

Izoliuota tromboticopenija

Su nėštumu susijusios

- Gestacinė - 75%
(labiau tikėtina jei Tro $>70 \times 10^9/l$)

Su nėštumu nesusijusios

- Imuninė (ITP) – 3-4%
- Vaistų sukelta
- Įgimta
- vWillebrand liga IIb tipas

Susijusi su kitomis sisteminėmis patologijomis

Su nėštumu susijusios

- Preeklampsija/eklampsija/gestacinė hipertenzija – 21%
- HELLP
- Ūmus kepenų suriebėjimas

Su nėštumu nesusijusios

- Trombotinės mikroangiopatijos (TTP/HUS)
- Sisteminė raudonoji vilkligė (SRV)
- Atifosfolipidinis sindromas (AFS)
- DIK
- Virusų sukelta (ŽIV, HBV, HCV, EBV, CMV)
- H. pylori sukelta
- Hipersplenizmas
- Folatų stoka
- Kaulų čiulpų disfunkcija (hematologinė liga)

Šeimos gydytojo ir (ar) akušerio ginekologo nėščiųjų, turinčių PLT $<100 \times 10^9/l$ tyrimas bei sekimas

- Aparatinis kraujo tyrimas (ekskluduoti pseudotromboticopeniją – kraujo tepinėlio mikroskopija); stebint pacientę su tromboticopenija, aparatinis kraujo tyrimas kartojamas kas 1-2 sav.;
- AKS, šlapimo tyrimas dėl galimų nėščiųjų hipertenzinių būklių, preeklampsijos, HELLP;
- Koagulograma: ADTL, PA, fibrinogenas, D-dimerai;
- AST, ALT, LDH, bilirubinas.

Hematologo konsultacija jei:

- Tromboticopenijos negalima paaiškinti nėštumo patologija;
- Jei atsiranda kiti ryškūs kraujo rodiklių nuokrypiai;
- Jei izoliuotai PLT sumažėja $<70 \times 10^9/l$;
- Skubi konsultacija jei įtariama TTP ar aHUS (mikroangiopatinė hemolizinė anemija, tromboticopenija, šistocitai periferinio kraujo tepinėlyje, progresuojantis inkstų funkcijos nepakankumas, neurologinė simptomatika).

Papildomi hematologo skiriami tyrimai, jei tromboticopenijos priežastis neiški ir (ar) PLT $<70 \times 10^9/l$:

- Antikardiolipininiai antikūnai, lupus antikoaguliantas;
- Kumbo tyrimas;
- Lupus serologija: anti-DNR, ANA;
- Virusų žymenys: anti-ŽIV1/2, HBsAg, anti-HBc, anti-HCV;
- Skydliaukės hormonai: TTH, LT4.

Papildomi tyrimai, išliekant neiškliai priežastiai:

- Von Willebrand ligos IIb tipo tyrimai, jei yra polinkio į kraujavimus anamnezė (VWF Ag, VWF aktyvumas, RIPA);
- Kaulų čiulpų tyrimas kai po tyrimų diagnozė lieka neiški ar įtariama sisteminė kraujo liga.

Nėščiąjų trombocitopenija

Nėščiąjų trombocitopenija

Saugus PLT skaičius nėščiajai

- PLT $>20 \times 10^9/l$ asimptominėms pacientėms I, II trimestre
- PLT $>30 \times 10^9/l$ asimptominėms pacientėms III trimestre
- Saugus vaginalinis gimdymas PLT $>50 \times 10^9/l$
- Saugi SC PLT $>50 \times 10^9/l$
- Gimdymo būdas pagal akušerines indikacijas
- Epidurinė nejautra PLT $>80 \times 10^9/l$
- Jei PLT $<100 \times 10^9/l$, vengti NVNU po gimdymo

Nėščiąjų ITP gydymas

Gydymą pradėti, jei PLT skaičius tampa nesaugus nėščiajai ar yra kraujavimai

Pirmos eilės gydymas (hematologo priežiūroje)

Ivlg ir GKS – vienodai efektyvūs

GKS (rekomenduojama I eilės gydymui)

- Rekomenduojama gydyti kuo trumpiau (jei pavyksta, vengti I trimestre);
- Prednisolonum 1mg/kg (priešnėštuminis svoris), laipsniškai mažinti iki mažiausios efektyvios palaikomosios dozės;
- Sekti dėl nepageidaujamų poveikių (AKS, gestacinis diabetas, psichozės);
- Artėjant gimdymui ir esant PLT $<80 \times 10^9/l$, jei anksčiau gydymo neprireikė, skirti prednizoloną 15-20 mg/d, pradėdant 10 dienų iki numatomo gimdymo.

Ivlg

- Indikuotinas, kai: tikėtinas ilgalaikis GKS skyrimas, didelė palaikomoji dozė ($>7,5\text{mg/d}$), pasireiškia nepageidaujamas poveikis ar GKS neefektyvūs;
- Ivlg – 0,4g/kg/d 5 dienas arba 1g/kg 2 dienas;
- Atsakas apie 80%, trukmė 2-3 sav;
- Kartoti, atsižvelgus į poveikį.

Antros eilės gydymas (hematologo priežiūroje)

- Neveikiant GKS ar ivlg – kombinuotas gydymas GCS ir ivlg : peroraliniai GCS ar iv Metilprednizolonas (1g/d) + ivlg bei pakartotinai konsultuotis su hematologu.
- Splenektomija, jei konservatyvus gydymas neefektyvus, geriausia atlikti II trimestre.
- Trombocitų masės transfuzijos paprastai neefektyvios. Skiriamos, jei:
 - kraujuojama;
 - planuojant gimdymą ir esant PLT $<50 \times 10^9/l$ ar jo metu kartu su GKS ir(ar) Ivlg. Siektinas PLT skaičius gimdymui $\rightarrow 50 \times 10^9/l$.

Nėščiųjų trombocitopenija

Naujagimio PLT skaičiaus vertinimas

Naujagimio PLT skaičiaus vertinimas būtinas, jei motinos PLT $<70 \times 10^9/l$ arba naujagimis turi didesnę trombocitopenijos riziką; kitais atvejais sprendžia gydytojas

- Naujagimio ir motinos PLT skaičius nekoreliuoja.
- Su nėštumu susijusi (gestacinė) trombocitopenija paprastai nesukelia naujagimio trombocitopenijų ir nepadidina intrakranijinio kraujavimo rizikos.
- Didesnę trombocitopenijos riziką turi šie naujagimiai: motinai diagnozuota imuninė trombocitopenija; motina anksčiau yra pagimdžiusi naujagimius su trombocitopenija ar intrakranijinėmis hemoragijomis.
- Vaisiaus kraujo tyrimas gimdymo metu nerekomenduojamas.
- Vertinti naujagimio kraujo tyrimą iškart po gimdymo, stebėti dėl kraujavimo požymių, petechijų, vizualiniai tyrimai dėl galimo intrakranijinio kraujavimo (privalomi visiems naujagimiams, kurių PLT $<50 \times 10^9/l$).
- Žemiausias PLT skaičius būna 2-7 dieną po gimdymo – kartoti naujagimio kraujo tyrimą.

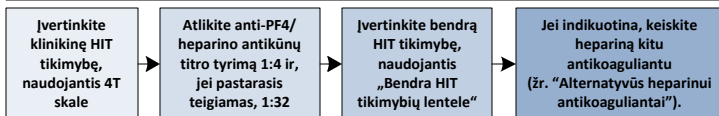
Heparino indukuota trombocitopenija (HIT)

DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO ALGORITMAS

Sudarė

L. Kryžauskaitė, A. Bertašiūtė, A. Fokaitė, T. Žvirblis, L. Griškevičius
© OHSG.LT, 2012 birželis

Heparino indukuotos trombocitopenijos (HIT) diagnostikos ir gydymo algoritmas



HIT „4T“ skalė*			
Charakteristika	2 balai	1 balas	0 balų
Trombocitopenija (<i>Thrombocytopenia</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • PLT sumažėja >50 % iki PLT nadiro $\geq 20 \times 10^9/l$ 	<ul style="list-style-type: none"> • PLT sumažėja 30-50 % ARBA • PLT nadiras $10-19 \times 10^9/l$ 	<ul style="list-style-type: none"> • PLT sumažėja <30 % ARBA • PLT nadiras $<10 \times 10^9/l$
Laikas, per kurį sumažėjo PLT (<i>Timing of platelet count fall</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Aiški pradžia tarp 5-14 d. nuo heparino vartojimo pradžios ARBA • PLT sumažėjimas ≤ 1 d. (jei heparinas vartotas per pastarąsias 30 dienų) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pradžia >14 dienų arba PLT mažėjimo pradžia neaiški (pvz.: neatliktas PLT įvertinimas) ARBA • PLT sumažėjimas ≤ 1 d. (jei heparinas vartotas per pastarąsias 31-100 dienų) 	<ul style="list-style-type: none"> • PLT kiekis sumažėja per ≤ 4 d. nuo heparino vartojimo pradžios IR • Heparinas nenaudotas arba naudotas seniai (>100 d.)
Trombozinis įvykis arba kitos komplikacijos (<i>Thrombosis or other sequelae</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Nauja trombozė (patvirtinta) • Odos nekrozė heparino injekcijos vietoje; • Anafilaktoidinė reakcija po heparino i.v. inj. 	<ul style="list-style-type: none"> • Progresuojanti ar rekurentinė trombozė; • Odos pažeidimai (eritematoziniai) be nekrozės • Trombozė įtariama, bet nepatvirtinta 	<ul style="list-style-type: none"> • Nėra
Kita trombocitopenijos priežastis (<i>Other causes of thrombocytopenia</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Nėra 	<ul style="list-style-type: none"> • Galima 	<ul style="list-style-type: none"> • Nustatyta
HIT tikimybė: 6-8 balai – didelė 4-5 balai – vidutinė ≤ 3 balai – maža			
<small>* Crowther MA, Cook DJ, Albert M, et al. The 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia in medical-surgical intensive care unit patients. J Crit Care 2010;25:287-93.</small>			

Heparino indukuota trombocitopenija (HIT)

DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO ALGORITMAS

Bendra HIT tikimybių lentelė*

4T skalė	Anti-PF4/heparino antikūnų titras**		Bendra HIT tikimybė%
	1:4	1:32	
Maža	-	-	0%
Maža	+	-	40%
Maža	+	+	100%
Vidutinė	-	-	0%
Vidutinė	+	-	46%
Vidutinė	+	+	100%
Didelė	-	-	4%
Didelė	+	-	58%
Didelė	+	+	100%

* Nellen V, Sulzer I, Barizzi G, Lammle B, Alberio L. Rapid exclusion or confirmation of heparin-induced thrombocytopenia: a single-center experience with 1,291 patients. *Haematologica* 2012;97:89-97

**ID-PaGIA Heparin/PF4 Antibody Test, Diamed

Heparino indukuota trombocitopenija (HIT)

DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO ALGORITMAS

Alternatyvūs heparinui antikoagulantai

Antikoaguliantas	Gydymas	Stebėseną	Pastabos
Tiesioginiai trombino inhibitoriai			
Lepirudinas	<p><i>HIT trombozių (HIT-T) profilaktika / gydymas</i></p> <p>1. Boliusas i.v. (tik jei yra gyvybei pavojinga ar galūnės trombozė):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,2 mg/kg (per 15-20 s) <p>2. Pastovi inf. i.v. pagal kreatinino klirensą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CrCl >60 ml/min. → 0,15 mg/kg/val. • CrCl 45-60 ml/min. → 0,075 mg/kg/val. • CrCl 30-44 ml/min. → 0,045 mg/kg/val. • CrCl 15-29 ml/min. → 0,0225 mg/kg/val. • CrCl <15 ml/min. → skyrimas kontraindikuotinas 	<ul style="list-style-type: none"> • Koreguoti dozę pagal ADTL (tikslas: padidėjimas 1,5-2 k. nuo pradinio lygio) • Pirmasis ADTL tyrimas – 4 val. nuo infuzijos pradžios • Vėliau tirti kas 4 val. dozės titravimo metu • 2 kartus iš eilės nustačius tikslią ADTL vertę, tyrimą kartoti kartą per parą (pacientams su inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimu rekomenduojamas dažnesnis sekimas kas 8-12 val.) • Jei ADTL santykis prailgėjęs (>2), infuzija sustabdoma 2 val. Atnaujinant gydymą, infuzija pradedama 2 k. mažesniu greičiu • Jei ADTL santykis mažesnis nei 1,5, Lepirudino dozė didinama 20 %, kol pasiekiami tiksli ADTL vertė. 	<ul style="list-style-type: none"> • Preparato skyrimas patvirtintas HIT (T) profilaktikai ir gydymui • Metabolizuojamas hidrolizės būdu. Didžioji vaisto dalis šalinama nepakitusi per inkstus (skilimo pusperiodis 80 min.) • Kontraindikuotinas esant aktyviam kraujavimui, bakteriniam endokarditui, neseniai atliktai neurochirurginei procedūrai arba aktyviai skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opai, sunkiam inkstų f-jos nepakankamumui (CrCl <15 ml/min.). • Dažnos (1-10 %) kvėpavimo takų alerginės reakcijos (dusulys, stridoras, kosulys) • Antidoto nėra. <p><i>Keitimas į peroralinius antikoagulantus:</i> (kai pasiekiamas stabilus >150 x10⁹/l trombocitų skaičius)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laipsniškai mažinti Lepirudino dozę (20 % nuo pradinės dozės), kol ADTL santykis (skaičiuojant nuo pradinės ADTL vertės) tampa apie 1,5 • Tuomet papildomai skiriami peroraliniai antikoagulantai, kol pasiekiami terapinė INR vertė (2-3).
Bivalirudinas	<p><i>HIT trombozių profilaktika / gydymas</i></p> <p>Pastovi inf. i.v. pagal kreatinino klirensą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CrCl >60 ml/min. → 0,13 mg/kg/val. • CrCl 30-60 ml/min. → 0,08 – 0,1 mg/kg/val. • CrCl <30 ml/min. → 0,04 -0,05 mg/kg/val. 	<ul style="list-style-type: none"> • Koreguoti dozę pagal ADTL (tikslas: padidėjimas 1,5-2,5 k. nuo pradinio lygio) • Pirmasis ADTL tyrimas – 2 val. nuo infuzijos pradžios ar po kiekvienos dozės korekcijos • Vėliau tyrimą kartoti kartą per parą. 	<ul style="list-style-type: none"> • Preparato skyrimas nepatvirtintas HIT profilaktikai/gydymui • Metabolizuojamas fermentiniu būdu ir inkstuose (skilimo pusperiodis 25 min.) • Rekomenduojamas pacientams, kuriems planuojama skubi kardiochirurginė intervencija • Kontraindikuotinas esant aktyviam kraujavimui • I.v. vienu metu neskirti kartu su kitais vaistiniais preparatais (mikroagregatų formavimosi tikimybė) • Antidoto nėra

Heparino indukuota trombocitopenija (HIT)

DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO ALGORITMAS

Alternatyvūs heparinui antikoagulantai

Antikoaguliantas	Gydymas	Stebėseną	Pastabos
Tiesioginiai trombino inhibitoriai			
Argatrobanas	<i>HIT trombozių profilaktika / gydymas</i> Pastovi inf. i.v.: <ul style="list-style-type: none">• Esant normaliai organų funkcijai: 2 µg/kg/min.• Esant kepenų funkcijos nepakankamumui (bendrojo bilirubino >130 µmol/l) ir/ arba širdies nepakankamumui, ir/arba anasarkai bei pacientams po kardiochirurginių operacijų: 0,5-1,2 µg/kg/min.	<ul style="list-style-type: none">• Koreguoti dozę pagal ADTL (tikslas: padidėjimas 1,5-3 k. nuo pradinio lygio, tačiau neviršyti 100 s vertės ir 10 µg/kg/min. dozės)• Pirmasis ADTL tyrimas – 2 val. nuo infuzijos pradžios ar po kiekvienos dozės korekcijos• Vėliau tirti kas 4 val. dozės titravimo metu• 2 kartus iš eilės nustačius tikslingą stabilią ADTL vertę, tyrimą kartoti kas 8-12 val.	<ul style="list-style-type: none">• Preparato skyrimas patvirtintas HIT- (T) profilaktikai ir gydymui• Metabolizuojamas hepatobiliarinėje sistemoje (skilimo pusperiodis 40-50 min.). Šalinamas su išmatomis.• Rekomenduojamas pacientams su sutrikusia inkstų funkcija• Kontraindikuotinas esant aktyviam kraujavimui, bakteriniam endokarditui, neseniai atliktai neurochirurginei procedūrai arba aktyviai skrandžio dvylikapirštės žarnos opai• Antidoto nėra <p><i>Keitimas į peroralinius antikoagulantus:</i> (kai pasiekiamas stabilus $>150 \times 10^9/l$ trombocitų skaičius) <i>Pastaba.</i> Argatrobanas pasižymi INR didinančiu poveikiu</p> <p>Jeigu Argatrobano dozė yra $\leq 2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nutraukti Argatrobano skyrimą, kai INR (skiriant Argatrobaną ir Warfariną) yra > 4;• Kartoti INR tyrimą po 4-6 val.;• Jeigu INR < 2, atnaujinti Argatrobano skyrimą;• Kartoti procedūrą kasdien kol INR ≥ 2. <p>Jeigu Argatrobano dozė yra $> 2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$:</p> <ul style="list-style-type: none">• Sumažinti Argatrobano dozę iki 2 µg/kg/min• Kartoti INR tyrimą po 4-6 val.;• Nutraukti Argatrobano skyrimą, kai INR (skiriant Argatrobaną ir Warfariną) yra > 4;• Kartoti INR tyrimą po 4-6 val.;• Jeigu INR < 2 vėl atnaujinti Argatrobano skyrimą;• Kartoti procedūrą kasdien kol INR ≥ 2.

Heparino indukuota trombocitopenija (HIT)

DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO ALGORITMAS

Alternatyvūs heparinui antikoagulantai

Antikoaguliantas	Gydymas	Stebėseną	Pastabos
Netiesioginiai aktyvaus X faktoriaus inhibitoriai			
Fondaparinas	<p><i>HIT trombozių profilaktika:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Skiriama 2,5 mg x 1/d po oda (<50 kg svorio pacientui profilaktinė dozė kontraindikuotina)• Esant inkstų funkcijos nepakankamumui, dozę koreguoti pagal kreatinino klirensą:<ul style="list-style-type: none">• CrCl 30-50 ml/min. → 1,5 mg x 1/d po oda• CrCl <30 ml/min. → skyrimas kontraindikuotinas <p><i>HIT trombozių gydymas:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <50 kg → 5 mg x 1/d po oda• 50-100 kg → 7,5 mg x 1/d po oda• >100 kg → 10 mg x 1/d po oda.	<ul style="list-style-type: none">• Krešėjimo rodiklių stebėseną nebūtina• Anti-Xa aktyvumas g.b. stebimas < 50 kg sveriantiems pacientams ir/arba sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu	<ul style="list-style-type: none">• Preparato skyrimas nepatvirtintas HIT – (T) profilaktikai/gydymui• Šalinamas nepakitęs per inkstus (skilimo pusperiodis 24 val.)• Kontraindikuotinas esant aktyviam kraujavimui, bakteriniam endokarditui, neseniai atliktai neurochirurginei procedūrai arba aktyviai skrandžio dvylikapirštės žarnos opai, sunkiam inkstų funkcijos nepakankamumui (CrCl <30 ml/min.)• Vaisto saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, netirti• Antidoto nėra <p><i>Keitimas į peroralinius antikoagulantus:</i> (kai pasiekiamas stabilus >150 x10⁹/l trombocitų skaičius)</p> <ul style="list-style-type: none">• Papildomai skiriami peroraliniai antikoagulantai, kol pasiekiami terapinė INR vertė (2-3)

Heparino indukuota trombocitopenija (HIT)

DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO ALGORITMAS

Alternatyvūs heparinui antikoagulantai

Antikoaguliantas	Gydymas	Stebėseną	Pastabos
Netiesioginiai aktyvaus X faktoriaus inhibitoriai			
Danaparoidas	<p><i>HIT trombozių profilaktika:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• ≤90 kg → 750 V po oda kas 12 val.• >90 kg → 750 V po oda kas 8 val. arba 1250 V po oda kas 12 val. <p><i>HIT trombozių gydymas:</i></p> <p>1. Boliusas i.v.:</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Jei trombozės laikas <5 d.:</i>• < 60 kg → 1500 V• 60-75 kg → 2250 V• 75-90 kg → 3000 V• > 90 kg → 3750 V <p>Po to pradedamas palaikomasis gydymas i.v. arba po oda</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Jei trombozės laikas >5 d.:</i>• 1250 V <p>Po to pradedamas palaikomasis gydymas po oda</p> <p>2 a. Palaikomasis gydymas inf. i.v.:</p> <ul style="list-style-type: none">• 400 V per val. 4 val., po to 300 V per val. 4 val., po to 150-200 V per 1 val. <p>2 b. Palaikomasis gydymas injekcijomis po oda:</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>Jei trombozės laikas <5 d.</i>• < 55 kg → 1500 V kas 12 val.• 55-90 kg → 2000 V kas 12 val.• >90 kg → 1750 V kas 8 val.• <i>Jei trombozės laikas >5 d.</i>• ≤ 90 kg → 750 V kas 8-12 val.• > 90 kg → 750 V kas 8 val. arba 1250 V kas 8-12 val.	<ul style="list-style-type: none">• Krešėjimo rodiklių stebėseną nebūtina• Jei būtina (inkstų funkcijos nepakankamumo atveju), 4-5 val. nuo vaisto skyrimo pradžios nustatomas anti-Xa aktyvumas (terapinė vertė - 0,5-0,8 V/ml).• Kasdien stebėti trombocitų skaičių dėl galimų kryžminių antikūnų prieš Danaparoidą	<ul style="list-style-type: none">• Preparato skyrimas patvirtintas HIT- (T) profilaktikai ir gydymui• Šalinamas per inkstus (17-28 val.)• Kontraindikuotinas esant aktyviam kraujavimui, poūmiam bakteriniam endokarditui, neseniai atliktai neurochirurginei procedūrai arba aktyviai skrandžio dvylikapirštės žarnos opai, inkstų funkcijos nepakankamumui (serumo kreatininas ≥ 220 μmol/l).• Antidoto nėra <p><i>Keitimas į peroralinius antikoaguliantus:</i> (kai pasiekiamas stabilus >150 x10⁹/l trombocitų skaičius)</p> <p>Jei skiriama i.v. vaisto forma:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tęsti Danaparoidą (didžiausia dozė - 300 V/val.), kartu skiriant peroralinius antikoaguliantus• Danaparoidas nutraukiamas kai INR pasiekia terapinę vertę (2-3) <p>Jei skiriama poodinė vaisto forma:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tęsti Danaparoidą po 750 V po oda kas 12 val., kartu skiriant peroralinius antikoaguliantus• Danaparoidas nutraukiamas kai INR pasiekia terapinę vertę (2-3)

Literatūra

1. Swerdlow SH, E C. WHO Class Tumours of Haematopoietic & Lymph Tissue. 4 ed: World Health Organization; 2008.
2. Fritz A, Percy C, Jack A, et al. International Classification of Diseases for Oncology. 3 ed: World Health Organization; 2000.
3. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer treatment reports* 1977;61(6):1023-7.
4. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *The New England journal of medicine* 1993;329(14):987-94.
5. Solaj-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104(5):1258-65.
6. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology* 1982;5(6):649-55.
7. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579-86.
8. Cheson BD, Bennett JM, Koepsky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4642-9.
9. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108(2):419-25.
10. Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3865-70.
11. Illerhaus G, Muller F, Feuerhake F, Schafer AO, Ostertag C, Finke J. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica* 2008;93(1):147-8.
12. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* 2005;105(3):948-58.
13. Diehl V, Fuchs M. Early, intermediate and advanced Hodgkin's lymphoma: modern treatment strategies. *Ann Oncol* 2007;18 Suppl 9:ix71-9.
14. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17(12):3776-85.
15. Ades L, Chevret S, Raffoux E, et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5703-10.
16. Fisher RI, Gaynon ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine* 1993;328(14):1002-6.
17. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104(3):634-41.
18. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MINT) Group. *The lancet oncology* 2006;7(5):379-91.
19. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *The New England journal of medicine* 2002;346(4):235-42.
20. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *The lancet oncology* 2008;9(2):105-16.
21. Bagley CM, Jr., Devita VT, Jr., Berard CW, Canellos GP. Advanced lymphosarcoma: intensive cyclical combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Annals of internal medicine* 1972;76(2):227-34.
22. Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001;97(1):101-6.
23. Finlay IW, Byrd JC, Morrison C, et al. Fludarabine and cyclophosphamide with filgrastim support in patients with previously untreated indolent lymphoid malignancies. *Blood* 2000;96(1):71-5.
24. Guglielmi C, Gomez F, Philip T, et al. Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3264-9.
25. Rodriguez MA, Cabanillas FC, Velasquez W, et al. Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. *J Clin Oncol* 1995;13(7):1734-41.
26. Bosch F, Ferrer A, Villamor N, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia: high response rate and disease eradication. *Clin Cancer Res* 2008;14(1):155-61.
27. Klasa RJ, Meyer RM, Shustik C, et al. Randomized phase III study of fludarabine phosphate versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in patients with recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma previously treated with an alkylating agent or alkylator-containing regimen. *J Clin Oncol* 2002;20(24):4649-54.
28. Pettitt AR, Matutes E, Oscier D. Alemtuzumab in combination with high-dose methylprednisolone is a logical, feasible and highly active therapeutic regimen in chronic lymphocytic leukaemia patients with p53 defects. *Leukemia* 2006;20(8):1441-5.
29. Thornton PD, Matutes E, Bosanquet AG, et al. High dose methylprednisolone can induce remissions in CLL patients with p53 abnormalities. *Annals of hematology* 2003;82(12):759-65.

Literatūra

30. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006;108(6):1809-20.
31. Jones D, Kamel-Reid S, Bahler D, et al. Laboratory practice guidelines for detecting and reporting bcr-abl drug resistance mutations in chronic myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2009;11(1):4-11.
32. Baccarani M, Pane F, Saglio G. Monitoring treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2008;93(2):161-9.
33. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol* 2009;27(3):469-71.
34. O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, et al. International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) 7-Year Follow-up: Sustained Survival, Low Rate of Transformation and Increased Rate of Major Molecular Response (MMR) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CMLCP) Treated with Imatinib (IM). In; 2008:186-.
35. Milojkovic D, Bua M, Apperley JF, et al. Prediction of Cytogenetic Response to Second Generation TKI Therapy in CML Chronic Phase Patients Who Have Failed Imatinib Therapy and Early Identification of Factors That Influence Survival. In; 2008:332-.
36. Tam CS, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Failure to achieve a major cytogenetic response by 12 months defines inadequate response in patients receiving nilotinib or dasatinib as second or subsequent line therapy for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008;112(3):516-8.
37. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998;352(9134):1087-92.
38. Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M, et al. Randomized comparison of interferon alpha and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia (CML-study II): prolongation of survival by the combination of interferon alpha and hydroxyurea. *Leukemia* 2003;17(8):1529-37.
39. Boschelli F, Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, Magistrini V, Perini P, Marega M, Gambacorti-Passerini C. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol* 2008;19(8853):469-71.
40. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011;154:32-75.
41. Morgan GJ, Child JA, Gregory WM, et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:743-52.
42. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica* 2011.
43. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010;376:2075-85.
44. Khan ML, Reeder CB, Kumar SK, et al. A comparison of lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2012;156:326-33.
45. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010;28:2259-66.
46. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011;118:1239-47.
47. Frandsen TL, Abrahamsson J, Lausen B, et al. Individualized toxicity-titrated 6-mercaptopurine increments during high-dose methotrexate consolidation treatment of lower risk childhood acute lymphoblastic leukaemia. A Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) pilot study. *Br J Haematol* 2011;155:244-7.
48. Lund B, Asberg A, Heyman M, et al. Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:551-9.
49. Josting A, Muller H, Borchmann P, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:5074-80.
50. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010;116:3418-25.
51. Schmitz N, Zeynalova S, Glass B, et al. CNS disease in younger patients with aggressive B-cell lymphoma: an analysis of patients treated on the Mabthera International Trial and trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2011.
52. von Tresckow B, Engert A. The role of autologous transplantation in Hodgkin lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2011;6:172-9.
53. Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 6:v155-8.

Literatūra

54. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:4234-42.
55. Borchmann P, Engert A, Diehl V. Chemotherapy: Hodgkin lymphoma—absence of evidence not evidence of absence! *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:636-7.
56. Borchmann P, Diehl V, Engert A. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2011;365:1545-6; author reply 6.
57. Bauer K, Skoetz N, Monsef I, Engert A, Brillant C. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD007941.
58. Salles G, de Jong D, Xie W, et al. Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma: a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Blood* 2011;117:7070-8.
59. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the MabThera International Trial Group study. *Ann Oncol* 2011;22:664-70.
60. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011;12:1013-22.
61. Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, et al. High-Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation in First Relapse for Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Rituximab Era: An Analysis Based on Data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011.
62. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:2373-80.
63. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2010;116:5103-10.
64. Murawski N, Pfreundschuh M. New drugs for aggressive B-cell and T-cell lymphomas. *Lancet Oncol* 2010;11:1074-85.
65. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 6:v50-4.
66. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-74.
67. Pilecky R, Jurgutis M, Valcekiene V, et al. Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1055-65.
68. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56.
69. Kwok A, Lam T, Katelaris P, Leong RW. Helicobacter pylori eradication therapy: indications, efficacy and safety. *Expert opinion on drug safety* 2008;7(3):271-81.
70. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *Annals of internal medicine* 1986;104(6):739-46.
71. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, et al. BEACOPP, a new dose-escalated and accelerated regimen, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16(12):3810-21.
72. Van Winkle P, Angiolillo A, Krailo M, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma: the Children's Cancer Group (CCG) experience. *Pediatric blood & cancer* 2005;44(4):338-47.
73. Baetz T, Belch A, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 2003;14(12):1762-7.
74. Crump M, Baetz T, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer* 2004;101(8):1835-42.
75. Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, Tsang R, Keating A, Crump M. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006;106(2):353-60.
76. Kell WJ, Burnett AK, Chopra R, et al. A feasibility study of simultaneous administration of gemtuzumab ozogamicin with intensive chemotherapy in induction and consolidation in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2003;102(13):4277-83.
77. Buchner T, Hiddemann W, Berdel WE, et al. 6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4496-504.

Literatūra

78. Hiddemann W, Aul C, Maschmeyer G, et al. High-dose versus intermediate-dose cytarabine combined with mitoxantrone for the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia: results of an age-adjusted randomized comparison. *Seminars in hematology* 1991;28(3 Suppl 4):35-8.
79. Bross PF, Beltz J, Chen G, et al. Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2001;7(6):1490-6.
80. Bow EJ, Kilpatrick MG, Scott BA, Clinch JJ, Cheang MS. Acute myeloid leukemia in Manitoba. The consequences of standard "7 + 3" remission-induction therapy followed by high dose cytarabine postremission consolidation for myelosuppression, infectious morbidity, and outcome. *Cancer* 1994;74(1):52-60.
81. Kern W, Schleyer E, Braess J, et al. Efficacy of fludarabine, intermittent sequential high-dose cytosine arabinoside, and mitoxantrone (FIS-HAM) salvage therapy in highly resistant acute leukemias. *Annals of hematology* 2001;80(6):334-9.
82. Kuo SH, Yeh KH, Wu MS, et al. H. pylori eradication therapy is effective in the treatment of early-stage H. pylori-positive gastric diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 2012.
83. Fields, P.A., et al., De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J Clin Oncol*, 2014. 32(4): p. 282-7.
84. Held, G., et al., Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2014. 32(11): p. 1112-8.
85. Kahl, B.S., Bulky aggressive B-cell lymphoma: to radiate or not to radiate--that is the question. *J Clin Oncol*, 2014. 32(11): p. 1097-8.
86. Moskowitz, C.H., et al., Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2012. 119(7): p. 1665-70.
87. Bartlett, N.L., et al., Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol*, 2007. 18(6): p. 1071-9.
88. Raemaekers, J.M., et al., Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol*, 2014. 32(12): p. 1188-94.
89. Meyer, R.M., Limited-stage hodgkin lymphoma: managing uncertainty. *J Clin Oncol*, 2014. 32(12): p. 1180-2.
90. Boll, B., et al., ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. *J Clin Oncol*, 2013. 31(12): p. 1522-9.
91. Evens, A.M. and F. Hong, How can outcomes be improved for older patients with Hodgkin lymphoma? *J Clin Oncol*, 2013. 31(12): p. 1502-5.
92. Wongso, D., et al., Treatment-related mortality in patients with advanced-stage hodgkin lymphoma: an analysis of the german hodgkin study group. *J Clin Oncol*, 2013. 31(22): p. 2819-24.
93. El-Galaly, T.C., et al., Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*, 2012. 30(36): p. 4508-14.
94. Radford, J., Treatment for early-stage hodgkin lymphoma: has radiotherapy had its day? *J Clin Oncol*, 2012. 30(31): p. 3783-5.
95. Janka, G.E. and K. Lehmbert, Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013. 2013: p. 605-11.
96. Usmani, G.N., B.A. Woda, and P.E. Newburger, Advances in understanding the pathogenesis of HLH. *Br J Haematol*, 2013. 161(5): p. 609-22.
97. Bryceon, Y.T., et al., A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes. *Blood*, 2012. 119(12): p. 2754-63.
98. Bloom, T., et al., Cutaneous T-cell lymphomas: a review of new discoveries and treatments. *Curr Treat Options Oncol*, 2012. 13(1): p. 102-21.
99. Drews, R.E., Emerging treatment options for advanced-stage mycosis fungoides. *J Clin Oncol*, 2012. 30(33): p. 4064-70.
100. Jawed, S.I., et al., Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*, 2014. 70(2): p. 205 e1-16; quiz 221-2.
101. Jawed, S.I., et al., Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol*, 2014. 70(2): p. 223 e1-17; quiz 240-2.
102. Li, J.Y., et al., Management of cutaneous T cell lymphoma: new and emerging targets and treatment options. *Cancer Manag Res*, 2012. 4: p. 75-89.
103. Belloni, B., et al., Recent advances in the management of cutaneous lymphomas. *Semin Oncol*, 2012. 39(2): p. 150-62.
104. Moignet, A., et al., Cyclophosphamide as a first-line therapy in LGL leukemia. *Leukemia*, 2014. 28(5): p. 1134-6.
105. Pawarode, A., et al., Long-term safety and efficacy of cyclosporin A therapy for T-cell large granular lymphocyte leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2010. 51(2): p. 338-41.
106. Corne, D., et al., Long-term remission of T-cell large granular lymphocyte leukemia associated with rheumatoid arthritis after rituximab therapy. *Blood*, 2013. 122(9): p. 1583-6.
107. Zhang, D. and T.P. Loughran, Jr., Large granular lymphocytic leukemia: molecular pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012. 2012: p. 652-9.
108. Steinway, S.N., F. LeBlanc, and T.P. Loughran, Jr., The pathogenesis and treatment of large granular lymphocyte leukemia. *Blood Rev*, 2014. 28(3): p. 87-94.
109. Osuji, N., et al., T-cell large granular lymphocyte leukemia: A report on the treatment of 29 patients and a review of the literature. *Cancer*, 2006. 107(3): p. 570-8.

Literatūra

110. Barea, B., et al., Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases. *Haematologica*, 2010. 95(9): p. 1534-41.
111. Moskowitz, A.J., M.A. Lunning, and S.M. Horwitz, How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood*, 2014. 123(17): p. 2636-44.
112. Betrosian, A.P., et al., Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia. *J Infect*, 2008. 56(6): p. 432-6.
113. Betrosian, A.P., et al., High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. *Scand J Infect Dis*, 2007. 39(1): p. 38-43.
114. Chopra, S., et al., Repurposing FDA-approved drugs to combat drug-resistant Acinetobacter baumannii. *J Antimicrob Chemother*, 2010. 65(12): p. 2598-601.
115. Adachi, J.A. and H.L. DuPont, Rifaximin: a novel nonabsorbed rifamycin for gastrointestinal disorders. *Clin Infect Dis*, 2006. 42(4): p. 541-7.
116. Nicasio, A.M., et al., Population pharmacokinetics of high-dose, prolonged-infusion cefepime in adult critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009. 53(4): p. 1476-81.
117. Roos, J.F., et al., Pharmacokinetic-pharmacodynamic rationale for cefepime dosing regimens in intensive care units. *J Antimicrob Chemother*, 2006. 58(5): p. 987-93.
118. Georges, B., et al., Ceftazidime dosage regimen in intensive care unit patients: from a population pharmacokinetic approach to clinical practice via Monte Carlo simulations. *Br J Clin Pharmacol*, 2012. 73(4): p. 588-96.
119. Haeseker, M., et al., The ciprofloxacin target AUC : MIC ratio is not reached in hospitalized patients with the recommended dosing regimens. *Br J Clin Pharmacol*, 2013. 75(1): p. 180-5.
120. Florescu, D.F., et al., What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin Infect Dis*, 2012. 54(5): p. 670-80.
121. Lu, Q., et al., Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology*, 2012. 117(6): p. 1335-47.
122. Dalfino, L., et al., High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. *Clin Infect Dis*, 2012. 54(12): p. 1720-6.
123. Garonzik, S.M., et al., Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011. 55(7): p. 3284-94.
124. Rao, G.G., et al., New dosing strategies for an old antibiotic: pharmacodynamics of front-loaded regimens of colistin at simulated pharmacokinetics in patients with kidney or liver disease. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014. 58(3): p. 1381-8.
125. Falagas, M.E., et al., Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 2010. 10(1): p. 43-50.
126. Ramirez, J., et al., Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013. 57(4): p. 1756-62.
127. Engelhard, D., et al., European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transpl Infect Dis*, 2013. 15(3): p. 219-32.
128. Hirsch, H.H., et al., Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis*, 2013. 56(2): p. 258-66.
129. Ljungman, P., Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect*, 2012. 18 Suppl 5: p. 93-9.
130. Ljungman, P. and T.N. Small, Vaccination of SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*, 2011. 46(4): p. 621.
131. Ljungman, P. and T.N. Small, Update to vaccination guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010. 16(11): p. 1608-9.
132. Kaufman M, Limaye SA, Driscoll N, Johnson C, Caramanica A, Lebowicz Y, et al. A combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone effectively treats immune cytopenias of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2009 Jun;50(6):892-9.
133. Ding W, Zent CS. Diagnosis and management of autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2007 Apr;5(4):257-61.
134. Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, Moreno C, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: Diagnosis and treatment. *Br J Haematol*. 2011 Jul;154(1):14-22.
135. Tandra P, Krishnamurthy, Armitage J.O., Akhtari M. Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia, Facts and Myths Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukaemia: Diagnosis and treatment, *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013; 5 (1)
136. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol*, 2013;31:3279-3287.
137. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*, 2012;119:4375-4382.
138. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;357:1083-1093.
139. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007;109:457-464.

Literatūra

140. Venner CP, Gillmore JD, Sachchithanatham S, et al. A Matched Comparison of Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CVD) versus risk adapted Cyclophosphamide, Thalidomide and Dexamethasone (CTD) in AL Amyloidosis. *Leukemia*, 2014 Jul.
141. Cohen AD, Zhou P, Chou J, et al. Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone +/- thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial. *Br J Haematol* 2007;139:224-233.
142. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*; 30:4541-4549.
143. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2009 Jun 4;113(23):5711-9
144. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T et al. The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haemopoietic Stem Cell Transplantation
145. Fred Hutchinson Cancer Research Center/ Seattle Cancer Care Alliance. Long-Term Follow-Up After Hematopoietic Stem Cell Transplant General Guidelines For Referring Physicians. Version July 17, 2014