

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

**У П А Т С Т В О**  
**ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ**  
**АКУТНИ ЛЕУКЕМИИ КАЈ ВОЗРАСНИ**

**Член 1**

Со ова упатство се пропишува медицинското згрижување при акутни леукемии кај возрасни, преку практикување на медицина заснована на докази.

**Член 2**

Начинот на медицинско згрижување е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

**Член 3**

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинско згрижување при акутни леукемии кај возрасни, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на постапката, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

**Член 4**

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2933/1  
12 март 2014 година  
Скопје

**МИНИСТЕР**  
**Никола Тодоров**

---

## АКУТНИ ЛЕУКЕМИИ КАЈ ВОЗРАСНИ

- Основи
- Дефиниција
- Епидемиологија
- Етиологија
- Дијагностички принципи
- Диференцијална дијагноза
- Клиничка слика и лабораториски наоди
- Примарни иследувања
- Тек на болеста и прогноза
- Компликации
- Третман и следење
- Поврзани извори
- Референци

### ОСНОВИ

- Посомневајте се на акутна леукемија кај пациенти со анемија, неутропенија, тромбцитопенија, асоцирана со системски симптоми, како што се инфекција и крвање, особено мукозни крвање.
- Напреднатата акутна леукемија се карактеризира со леукоцитоза и незрели бластни клетки во крвта.
- Постапувањето на прецизна дијагноза и започнувањето на ургентен третман се изведува во специјализирани болници. По третманот, пациентите се следат првин амбулантно во болниците, а подоцна на ниво на примарната здравствена заштита.

### ДЕФИНИЦИЈА

- Акутните леукемии сочинуваат хетерогена група на малигни хематолошки болести кај кои леукемичните бластни клетки се акумулираат во коскената срцевина и во повеќето случаи и во периферната крв. Кај некои случаи, пропорцијата на позрели (патолошки) клетки е значајна.
- Леукемичните клетки ќе ги инфилтрираат и другите делови од телото.

### ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Годишната инциденца е околу 3-4/100 000 индивидуи.
- Инциденцата е околу 2/100 000 на возраст до 40-50 години. Потоа годишната инциденца расте до 15-20/100 000 за 75-годишна возраст.
- Околу 80% од возрасните пациенти имаат акутна миелоидна леукемија (АМЛ) и 20% имаат акутна лимфобластна леукемија (АЛЛ).

### ЕТИОЛОГИЈА

- Етиологијата останува нејасна кај најголемиот број случаи.
- Познати ризик фактори се третман со алкилирачки цитотоксични агенси, етопозид или антрациклини, како и јонизирачкото зрачење и органските растворувачи (особено бензен).
- Секундарни леукемии (обично АМЛ) се асоцирани со други типови на канцер и негово лекување и сочинуваат околу 10% од сите случаи на акутна леукемија.
- Миелодиспластичен синдром често е механизмот кој стои зад појавата на секундарна леукемија.

- Акутна леукемија може да се развие и во текот на напреднатите стадиуми на миелопролиферативните заболувања.

### ДИЈАГНОСТИЧКИ ПРИНЦИПИ

- Главен критериум за акутна леукемија: процентот на миелоидни или лимфоидни бласти од вкупните клетки со јадро во коскената срцевина >20%.
- Освен на морфологијата (крвната слика, аспирацијата и биопсијата на коскената срцевина и кој било друг материјал од биопсии), дијагнозата се базира на имунофенотипизацијата, како и на хромозомските и на молекуларните биолошки студии, види Тумори од хематопоезски и лимфоидни ткива, општи упатства.
- Пациентите кои се погодни за активен третман ургентно се упатуваат во хематолошките оддели во специјализираните болници за испитувања и третман.
- АМЛ класификација (СЗО класификација):
  - АМЛ со специфични хромозомски промени.<sup>1</sup>
  - АМЛ со мултилиниска дисплазија.
  - АМЛ со миелодиспластичен синдром, поврзан со цитотоксична терапија или со радиотерапија.
  - АМЛ која не припаѓа во другите категории.
  - Миелоиден сарком (тумор, составен од АМЛ клетки).
- АЛЛ поттипови:
  - Б-клеточна АЛЛ
    - АЛЛ со специфични хромозомски промени.
    - АЛЛ која не припаѓа во другите категории.
  - Т-клеточна АЛЛ

### ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

- АМЛ: АЛЛ, миелодиспластичен синдром види Миелодиспластични синдроми (МДС), бластна фаза на хронична миелоична леукемија, види Хронична миелоична леукемија (ХМЛ), хронична миеломоноцитна леукемија.
  - Кај АМЛ, процентот на бласти со миелоиден имунофенотип во коскената срцевина или во крвта е најмалку 20% или бластите имаат хромозомски промени кои се карактеристични за АМЛ.
- АЛЛ: АМЛ, лимфобластен лимфом, крупно клеточен лимфом
  - Б и Т лимфобластните лимфони се различни манифестации на иста болест, како и соодветните форми на АЛЛ. Лимфомите се карактеризираат со сигнификантни екстрамедуларни тумори и процентот на инфилтрација со бласти во коскената срцевина е помал од 25%. Сепак, во многу од случаите, тешко може да се направи разлика помеѓу лимфом и леукемија.

### КЛИНИЧКА СЛИКА И ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

- Растечката леукемична клеточна популација ја нарушува нормалната хематопоеза во коскената срцевина.
- Клиничката слика се карактеризира со анемија, неутропенија, тромбоцитопенија и пратечки системски симптоми, како што се инфекција и крвавење, особено мукозни крвавења.
- Незрели, абнормални клетки во периферната крв (бласти) во крвната слика и периферната размаска се важен наод. Многу од пациентите имаат и леукоцитоза. Околу 10% од пациентите немаат бласти во диференцијалната крвна слика.
- Дијагноза на леукемија може да се постави исклучиво врз основа на иследување на коскената срцевина.

- Другите лабораториски тестови се неспецифични, но помагаат во проценката на функционалниот статус на различните органи и компликациите, предизвикани од леукемијата.

### **ПРИМАРНИ ИСЛЕДУВАЊА**

- Комплетна крвна слика со диференцијална крвна слика и иследување на коскената срцевина.
- Примарните иследувања мора да се направат без одложувања кај пациенти со суспектна акутна леукемија. Точната дијагноза се потврдува и третманот се изведува во специјализирани болнички оддели врз основа на локалните протоколи.

### **ТЕК НА БОЛЕСТА И ПРОГНОЗА**

- Доколку не се лекува, болеста многу бргу прогредира и резултира со смрт во текот на неколку недели кај најголемиот број случаи.
- Во ретки случаи, болеста прогредира бавно и очекуваното преживување без цитотоксична хемотерапија, само со примена на супротивни мерки, може да биде 12 месеци.
- Прогнозата на болеста по третманот зависи од возраста на пациентот и можноста да го прими третманот, заедно со вкупната туморска маса, типот на болеста, хормозомските и генските промени во леукемичните клетки, сензитивноста на пациентот кон цитотоксични лекови и дадениот третман.
  - Кај случаите каде АМЛ има најповолна прогноза, 60-80% од пациентите ќе бидат излекувани со хемотерапија (на пример, акутната промиелоцитна леукемија; цитотоксични агенси и третиноин). Кај типовите на леукемија со понеповолна прогноза, само мал дел од пациентите преживуваат (на пример, хаотични геномски промени, висока туморска маса).

#### **АМЛ**

- Ремисија се постигнува кај 50-80% од пациентите. Прогнозата се влошува со возраста: ремисија се постигнува кај околу 80% од пациентите под 65 години, но само кај 30-70% од пациентите над 65 години.
- Цитотоксичните лекови овозможуваат потполно да се излекуваат околу 30-40% од пациентите, помлади од 65 години. По цитотоксичниот третман и трансплантацијата на матични хематопоетски клетки, 50-60% од пациентите ќе бидат излекувани. Прогнозата на повозрасните пациенти е полоша.

#### **АЛЛ**

- Ремисија се постигнува кај 80-90% од пациентите. Цитотоксичните лекови ќе доведат до потполно излекување кај околу 35-40% од возрасните пациенти, а по алогената трансплантација на матични хематопоетски клетки, 50-65% од пациентите ќе бидат излекувани.

### **КОМПЛИКАЦИИ**

- Инфекции
- Крвавење
- Зафаќање на ЦНС со леукемични клетки (неуролеукемија)
- Компликации поврзани со хемиотерапија

### **ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ**

- Повеќето пациенти се третираат со интензивна комбинирана хемиотерапија. Терапијата се планира според очекуваниот одговор од третманот, како и ризикот од релапс и морталитет за секој поединечен случај. Целите на терапијата се:
  - Да се уништат леукемичните клетки и брзо воспоставување на нормалната хематопоеза (индукциона терапија).

- Да се елиминираат жариштата од леукемични клетки кои не се достапни за цитотоксичните лекови (високи дози на цитарабин и метотрексат, интратекална терапија и понекогаш радиотерапија на ЦНС за да се спречи неуролеукемијата, особено кај АЛЛ).
- Да се спречи релапсот (консолидациона терапија по ремисијата, терапија на одржување кај АЛЛ, алогена трансплантација на матични хематопоеетски клетки).
- Најзначајни лекови во третманот на АМЛ - се цитарабин и антрациклини - а кај акутната промиелоцитна леукемија третиноин и антрациклини.
- Кај АЛЛ, комбинацијата вклучува неколку лекови, како што се антрациклините, винкристин, кортикостероиди, метотрексат, циклофосфамид, меркаптопурин, цитарабин, етопозид, аспарагиназа и кај Филадельфија хромозом позитивната леукемија, тирозин киназниот инхибитор imatinib.
- Цитотоксичните лекови се администрираат во циклуси од третманот што предизвикува појава на периоди на цитопени. Раната детекција и третманот на инфекциите, како и давањето на крвни продукти, имаат најголема важност во текот на овој период.
- Алогената трансплантација на матични хематопоеетски клетки е наменета за пациенти под 60-65 години, со исклучок на пациентите со најповолна прогноза, во текот на првата ремисија од сроден дарител или дарител избран од регистарот на дарители.
- Третманот кој има за цел постигнување на ремисија и комплетно излекување се изведува во специјализирани центри. Помалку интензивни третмани може да бидат индицирани кај пациенти кај кои коморбидните состојби или напреднатата возраст ја прават интензивната хемотерапија невозможна.
- Палијативен третман кај пациенти со акутна леукемија може да се спроведува кај специјалист по фамилијарна медицина со препораки, добиени од хематолог. Честопати хоспитализацијата е потребна, дури и за палијативна нега.
- Ризикот за релапс е највисок во текот на првите 3 години, но во некои случаи болеста може да се повтори дури и подоцна. Со цел да се евидентираат можните релапси, пациентот треба да се следи преку контролирање на комплетната крвна слика, а во текот на првите години по третманот и преку аспириати на коскена срцевина.
- Ремисија повторно може да се постигне кај некои од пациентите со релапс со повторување на индукционата терапија за постигнување ремисија.
- Редовното следење на пациентот од страна на неговиот доктор е неопходно и до 10 години во случај на релапс на болеста или при појава на подоцнежни компликации, поврзани со третманот.

#### 4.2.1 ТРЕТМАН НА АМЛ

Со сегашните стандардни хемотераписки протоколи само мал дел од пациентите ќе бидат излекувани. Поради тоа, кај секој пациент треба да се направи проценка дали може да биде вклучен во добро дизајнирани клинички студии. Доколку такви студии нема, пациентот може да биде лекуван со следната стандардна хемотерапија:

- Лекувањето на акутна миелобластна леукемија (со исклучок на акутна промиелоцитна леукемија) опфаќа:
  - Индукциона терапија
    - Постојат повеќе прифатливи протоколи за индукциона терапија.
    - Најчестиот приод е “3 плус 7”, кога во 3 дена се даваат 15- до 30-минутни инфузии на антрациклин (идарубицин или даунорубицин) или антрацендион (митоксантрон) во комбинација со арабинозид-цитозин (ара-Ц), 100 мг/м<sup>2</sup> дневно, како 24-часовна инфузија во текот на 7 дена. Идарубицин се дава во доза од 12 мг/м<sup>2</sup>/д во текот на 3 дена, даунорубицин во доза 45-60 мг/м<sup>2</sup>/д во текот на 3 дена, додека митоксантрон се дава 12 мг/м<sup>2</sup>/д 3 дена.
    - Овие протоколи се применуваат при постоење на адекватна функција на срцето, црниот дроб и на бубрезите.

- Со овие протоколи кај приближно 50% од пациентите се постигнува хематолошка ремисија со еден циклус на хемотерапија. Кај уште 10-15% пациенти ремисија се постигнува со втор циклус на хемотерапија.
- Консолидациона терапија кај помлади пациенти
  - Неколку големи, рандомизирани студии, кои споредуваа алогена трансплантација на матични хематопоетски клетки (ТХСК), автологна ТХСК или само хемотерапија, биле изведени со цел да се дефинира најдобриот пристап за постремисиона терапија кај помлади пациенти. За несреќа, резултатите од овие студии се противречни.
  - Некои од овие студии сугерирале предност на ТХСК. Во холандската студија пациентите беа лекувани со алогена ТХСК или автологна ТХСК според тоа дали постоел ХЛА идентичен сроден дарител. Во оваа студија покажана е помала стапка на релапс на третата година кај пациентите, лекувани со алогена ТХСК, во споредба со автологна ТХСК (34% спрема 60%, респективно;  $P=0.03$ ), како и зголемена вкупна тригодишна стапка на преживување кај болните кои добиле алогена, во споредба со автологна ТХСК (66% спрема 37%, респективно,  $P=0.05$ ). Меѓутоа, медијаната за возраст на групата лекувана со алогена ТКС била за 10 години помала од онаа на групата лекувана со автологна ТКС.  
Во студијата MRC AMJ 10 пациентите без ХЛА-идентичен дарител биле лекувани со 4 циклуси на интензивна хемотерапија, по што лекувањето се прекинувало или се изведувала автологна ТХСК. Во ова студија бројот на релапси бил помал кај групата пациенти лекувани со автологна ТХСК, во споредба со групата со прекин на лекувањето (37% спрема 58%, респективно,  $P<0.01$ ), седумгодишната стапка на преживување без враќање на болеста била подобра кај пациентите, лекувани со автологна ТХСК, во споредба со болните без натамошен третман (53% спрема 40%, респективно;  $P=0.04$ ). Меѓутоа, не е забележано подобрување на вкупната стапка на преживување по 7 години во групата со автологна ТХСК, во споредба со прекин на лекувањето (57% спрема 45%, респективно;  $P=0.2$ ).
  - Во студијата на EORTC/GIMEMA пациентите со ХЛА-идентичен дарител биле лекувани со алогена ТХСК. Другите пациенти биле лекувани по случаен избор со автологна ТХСК или втор циклус на интензивна хемотерапија со високи дози на ара-Ц и даунорубицин. Стапката на преживување без враќање на болеста по 4 години била 55% кај пациентите, лекувани со алогена ТХСК, 48% кај пациентите, лекувани со автологна ТХСК, и 30% за пациенти кои добиле интензивна хемотерапија ( $P=0.4$ ). Повторно, вкупната стапка на преживување кај сите три групи била слична, поради тоа што пациентите кај кои настапил релапс по интензивна хемотерапија имало одговор на последователната автологна ТХСК.
  - Во неколку други студии не е покажана каква било предност за ТХСК  
Во студијата на GOEALM пациентите помлади од 40 години со ХЛА идентичен донор биле лекувани со алогена ТХСК. Сите други пациенти добиле еден циклус на консолидациона хемотерапија со високи дози ара-Ц и антрациклин, а потоа биле рандомизирани да добијат или втор циклус на консолидациона хемотерапија или автологна ТХСК. Во оваа студија типот на постремисионата терапија немал ефект врз исходот.

Во неодамнешна американска студија пациентите во ремисија со идентичен дарител биле лекувани со алогена ТХСК. Другите пациентите биле рандомизирани во група лекувана со автологна ТХСК или група лекувана со додатен циклус на хемотерапија со високи дози на ара-Ц. Во оваа студија стапката на преживување била подобра кај пациентите кои добиле хемотерапија без ТХСК, во споредба со сите други групи.

- Со оглед на конфликтните резултати, може да се дадат следниве препораки:  
Пациентите со AMJ со поволен ризик, на пр.  $t(8;21)$ , инверзија на хромозом 16 ( $inv16$ ) имаат добра прогноза по консолидациона терапија со високи дози ара-Ц и треба да им се понуди такво лекување. Хемотерапијата се дава со ара-Ц во доза од 3

г/м<sup>2</sup>, двапати дневно, 1-от, 3-от и 5-от ден од секој циклус, кој се повторува месечно (по заздравувањето од претходниот циклус) до вкупно 4 циклуси на консолидација. Трансплантација треба да се примени кај пациентите кај кои ќе настапи релапс.

Пациентите со високоризични цитогенетски промени ретко биваат излекувани со хемотерапија и треба да им се понуди трансплантација во првата хематолошка ремисија. Меѓутоа, овие пациенти исто така имаат висок ризик за релапс по трансплантацијата. Најдобриот пристап за пациенти со цитогенетски промени со интермедијарен ризик е контроверзен. Во некои центри ваквите пациенти се трансплантираат во прва ремисија, додека други центри даваат консолидациона хемотерапија со 4 циклуси на високи дози ара-Ц, а ги трансплантираат пациентите со релапс.

Пред упатување за алогена ТХСК, потребно е да се најде соодветен донор. Во најдобар случај тоа е потполно ХЛА идентичен сроден дарител. Меѓутоа, повеќето пациенти немаат таков дарител. Кај вакви пациенти, алтернативни можности се трансплантација од идентичен несроден дарител или користење на стем клетки од папочна врвца. Во понови студии се истражуваат можностите за трансплантација наспроти ХЛА бариери (на пр. хаплоидентични-сродни донори) со помош на интензивни протоколи за кондиционирање и со високи дози на инфундирани CD 34<sup>+</sup> донорски клетки.

- Консолидациона терапија кај повозрасни пациенти
  - Најдобрата постремисиона терапија кај повозрасни пациенти (>60 години) допрва треба да се одреди. Повеќето пациенти не можат да бидат лекувани со стандардна алогена ТХСК. Извесен број пациенти можат да бидат кандидати за автологна ТКС; меѓутоа ефикасноста на автологната ТХСК кај оваа популација на пациенти е неизвесна.
  - Не е покажано дека високи дози на ара-Ц (3г/м<sup>2</sup> во 3-часовни инфузии двапати дневно, 1-от, 3-от и 5-от ден) ја зголемуваат стапката на преживување, во споредба со стандардни дози на ара-Ц (100 мг/м<sup>2</sup> дневно во 24-часовна инфузија во текот на 5 дена). Најчесто користен протокол е два циклуси на ара-Ц во доза од 100 мг/м<sup>2</sup> дневно во текот на 5 дена, во комбинација со два дена антрациклин. Нови пристапи кои се истражуваат се користење на моноклонални антители и алогена ТКС по немиелоаблативна хемотерапија (минитрансплантати).

- **Третман на акутна промиелоцитна леукемија (АПЛ)**

- АПЛ е засебен поттип на АМЛ. АПЛ се разликува од другите поттипови на АМЛ по тоа што пациентите во просек се помлади (медијана на возраста е 40 год.) и најчесто се манифестира со панцитопенија одошто со покачен број на леукоцити. Всушност, бројот на леукоцити при дијагнозата поголем од 5000/μл е лош прогностички знак.
- АПЛ е поттип на АМЛ кој најчесто е проследен со коагулопатија заради ДИК и фибринолиза.
- Во коскената срцевина се присутни над 30% на бласти кои наликуваат на промиелоцити. Овие клетки содржат големи, густы, цитоплазматски гранули, како и различен број на Ауер-ови стапчиња.
- Иако дијагнозата генерално се поставува врз основа на морфологијата, потврдата на дијагнозата се базира врз цитогенетски и молекуларни ДНК анализи.
- Кај над 95% пациенти цитогенетските анализи откриваат транслокација t(15;17) (q21;q11). Молекуларните ДНК анализи откриваат преуредување на PML/RARα генот. Пациентите со t(15;17) или PML/RARα преуредување имаат добар одговор на терапија со all-trans-retinoic acid (АТРА) и хемотерапија.
- Мал процент на пациенти имаат други цитогенетски абнормалности, како t(11;17)(q23;q11), t(11;17)(q13;q11), t(5;17)(q31;q11), или t(17;17). Пациентите со

- t(11;17)(q23; q11) се резистентни на АТРА. Во постари клинички студии, каде се користени стандардни хемотераписки протоколи без АТРА, покажано е дека кај приближно 70% од пациентите се постигнува комплетна ремисија (КР), а 30% се без знаци за болест по 5 години. Неуспехот на индукционата терапија се должел на летален исход поради крвање, предизвикани од ДИК, додека само во неколку случаи се работело за резистентна болест.
- Во 1980-те години во публикации од Кина, Франција и САД покажано е дека кај повеќето пациенти може да се постигне ремисија со давање на АТРА како монотерапија. Меѓутоа, доколку не била давана додатна терапија, овие ремисии биле краткотрајни. Покрај тоа, забележан е нов тип на токсично дејство, синдром на ретиноична киселина. Синдромот на ретиноична киселина е резултат на диференцирањето на леукемичните промиелоцитни клетки во зрели полиморфонуклеарни клетки и се карактеризира со покачена телесна температура, покачување на телесната тежина, плеврални и перикардијални изливи и респираторен дистрес. Синдромот се јавува кај приближно 25% од пациентите, а во минатото завршувал со летален исход кај 9% од пациентите.
  - Во поново време рано вклучување на хемотерапија, или, пак, на кортикостероиди, довело до намалување на смртноста од синдромот на ретиноична киселина. Во клинички студии докажано е, исто така, дека додавање на хемотерапија (идарубицин и ара-Ц) покрај АТРА доведува до ремисија кај над 90% од пациентите. Приближно 70% од пациентите имаат долготрајно преживување.
  - Хемотерапијата е најефикасна кога се вклучува рано во текот на индукцијата (трет ден), отколку кога се дава по постигнувањето на КР. Кај пациентите со АПЛ кои се во ремисија треба да се даде консолидациона терапија, обично два циклуси на идарубицин и ара-Ц. Терапијата на одржување со АТРА, 6-меркаптопурин и метотрексат е ефикасна во спречувањето на релапс во споредба со прекин на терапијата. Меѓутоа, останува да се одреди оптималниот начин на давање.
- Лекување на релапс на акутна миелобластна леукемија
    - Пациентите со релапс на АМЛ имаат екстремно лоша прогноза.
    - Повеќето пациенти треба да се лекуваат со терапија која е во фаза на истражување.
    - Помлади пациенти кои не се претходно трансплантирани треба да се упатат на вакво лекување.
    - Естеј и сор. соопштија дека веројатноста за постигнување на втора ремисија со хемотерапија силно корелира со времетраењето на првата ремисија. Кај пациентите, каде првата КР траела повеќе до 2 години, стапката на КР со почетната “salvage” терапија е 73%. Пациентите, каде првата КР траела 1-2 години, имаат стапка на КР со почетната “salvage” терапија од 47%. Кај пациентите, каде првата КР траела помалку од 1 година или КР не е постигната, стапката на КР со почетната “salvage” терапија е 14%. Кај пациентите, каде првата КР траела помалку од 1 година (или КР не е постигната) и кај кои немало одговор на првата “salvage” терапија, давањето на втора или натамошна “salvage” терапија стапката на одговор е 0%. Овие податоци ја нагласуваат потребата за развој на тераписки можности за овие пациенти.
  - Супортивна нега
    - Надомест на крвни продукти
      - Пациентите со АМЛ имаат намалена способност за создавање на нормални крвни клетки, па, според тоа, имаат потреба од супституциона терапија. Вклучувањето на хемотерапија привремено го влошува овој дефицит. Сите крвни продукти треба да бидат озрачени за да се спречи појава на посттрансфузиона болест на графт-против-домаќинот, која скоро секогаш е фатална.
      - Декантирани еритроцити се даваат на пациенти со ниво на хемоглобин пониско од 70-80 г/л, или и при повисоко ниво доколку кај пациентот постои сериозно кардиоваскуларно или респираторно нарушување.



- Трансфузии на тромбоцити треба да се даваат при број на тромбоцити помал од 10.000-20.000/μл. Кај пациенти со белодробно или со гастроинтестинално крвањење трансфузии на тромбоцити се даваат за да се одржи бројот на тромбоцити над 50.000/μл. Кај пациенти со мозочно крвањење трансфузии на тромбоцити треба да се даваат сè до постигнувањето на бројот на тромбоцити од 100.000/μл.
- Свежо смрзната плазма треба да се дава при значително продолжено протромбинско време, додека криопреципитат се дава доколку вредностите на фибриноген се под 1 г/л.
- Антибиотици
  - Антибиотици треба да се даваат на сите фебрилни пациенти.
  - Минималната комбинација опфаќа антибиотик од широк спектар, како на пример цефалоспорин од трета генерација (или еквивалентен антибиотик), обично со аминокликозид.
  - Покрај овој минимум треба да се даваат додатни антибиотици за лекување на специфични докажани или инфекции за кои постои сомнение.
  - Кај пациентите со постојано покачена температура по 3-5 дена терапија со антибактериски антибиотици, се вклучува амфотерицин.
  - Кај пациенти со покачена температура без знаци за инфективен фокус амфотерицин се дава во доза од 0.5 мг/кг. Пациентите со белодробни симптоми треба да добиваат 1 мг/кг.
  - Профилактичкото давање антибиотици кај неутропенични пациенти кои се афебрилни е контроверзно. Меѓутоа, многу клиничари ги ординираат кај пациенти во текот на индукционата терапија. Најчесто давани се ципрофлоксацин 500 мг p.os двапати дневно, флуконазол 200 мг p.os дневно, ацикловир 200 мг p.os петпати дневно.
  - При појава на фебрилна состојба кај пациенти кои добиваат ваква профилакса се преоѓа на интравенско давање антибиотици, како што е погоре наведено.
- Алопуринол 300 мг дневно 1-3 пати треба да се дава во текот на индукционата терапија до исчезнувањето на бластите и повлекувањето на хиперурикемијата.
- Користење на фактори на раст како супортивна нега
  - Направени се неколку клинички студии во обид да се одреди ефектот на факторите на раст врз индукционата терапија.
  - Во една рана јапонска студија пациенти со високоризична акутна леукемија биле рандомизирани во група со и без гранулоцитен колоно-стимулирачки фактор (G-CSF), добиен од *Escherichia coli*. Пациентите во групата со G-CSF имале побрза корекција на бројот на неутрофили, во споредба со групата која не добивала G-CSF (20 наспрема 28 дена, респективно), намален број на денови со фебрилност (3 дена наспрема 7 дена, респективно) и помалку докажани инфекции. Не е забележана разлика помеѓу двете групи во однос на процентот на одговор или траење на ремисиите.
  - Во француска студија за G-CSF, траењето на неутропенијата било покусо (21 дена наспрема 27 дена, респективно), а стапката на КР била повисока (70% наспрема 47% респективно). Меѓутоа, немало влијание врз вкупната стапка на преживување.
  - Во SWOG студијата забележано е намалување на времето, потребно за корекција на бројот на неутрофили, како и на бројот на денови со фебрилност; меѓутоа не е забележана разлика во стапката на КР, како и во стапката на вкупно преживување помеѓу пациентите кои добивале G-CSF и групата која не добивала G-CSF.
  - Други групи го иследувале ефектот на гранулоцитно-макрофагниот колоно-стимулирачки фактор (GM-CSF) врз индукционата терапија.
  - Во ECOG студијата кај постари пациенти со АМЛ бил даван GM-CSF, добиен од габички, не е забележано зголемување на стапката на одговор. Меѓутоа, забележано е значајно намалување во стапката на смртност од пневмонија и од габични инфекции. Во групата третирана со GM-CSF имало побрза корекција на бројот на неутрофили

- (14 дена наспрема 21 ден, респективно), а вкупното преживување било значајно продолжено (323 дена наспрема 145 дена, респективно,  $P=0.48$ ).
- Во студијата на CALGB за GM-CSF, добиен од E.coli, не е забележана разлика во стапката на одговор помеѓу двете групи. Ризикот за тешки инфекции и резистентна леукемија бил сличен помеѓу двете групи. Меѓутоа, во EORTC студијата каде е користен GM-CSF, добиен од E.coli, пациентите кои биле рандомизирани да добиваат GM-CSF по индукциона терапија имале значајно пониска стапка на КР во споредба со пациентите кои не добивале GM-CSF (48% наспрема 77%, респективно).
  - Овие податоци укажуваат дека G-CSF и GM-CSF, добиени од габички, ја забрзуваат корекцијата на бројот на неутрофили и го намалуваат ризикот од инфекција кај пациенти со АМЛ кои добиваат индукциона терапија.  
Од овие причини повеќето клиничари користат еден од овие фактори на раст кај пациенти кои имаат висок ризик за инфективни компликации.

**Хируршка нега:** Неопходно е поставување на централен венски катетер (на пр. тролуменски, Broviac, Hickman).

**Исхрана:** Пациентите треба да бидат на неутропенична диета (без свежо овошје и зеленчук). Целата храна треба да биде термички обработена. Месото треба да биде потполно термички обработено (на пр. добро печено).

**Физичка активност:** Пациентите треба да ја ограничат активноста во толерантни граници, со одбегнување на напорни активности (кревање товар, вежбање).

#### 4.2.2 ТРЕТМАН НА АЛЛ

Во моментот само 20-30% на пациенти со адултна АЛЛ се излекуваат со стандардните хемотераписки протоколи. Поради тоа, сите болни треба да се евалуираат за влез во дизајнирани клинички студии. Ако не се достапни клинички студии, болните може да се третираат со стандардни протоколи. Третманот на АЛЛ се состои од индукција, консолидација, терапија на одржување и ЦНС профилакса.

- Индукциона терапија:
  - Стандардната индукциона терапија вклучува протокол со 4 цитостатика: винкрестин, преднизолон, антрациклин и циклофосфамид или Л-аспарагиназа или протокол со 5 цитостатика: винкрестин, преднизолон, антрациклин, циклофосфамид и Л-аспарагиназа на 4-6 недели.
  - Со овој пристап се постигнува комплетна ремисија кај 65-85% на болни. Брзината на постигнувањето на ремисија корелира со исходот на третманот.
  - Пациентите со повеќе од 5% бласти во коскената срцевина 15-от ден имале послаб одговор на лекувањето (34% наспроти 91%), полошо вкупно преживување и пократок период без болест (податоци од голема француска студија на Француската група за третман на адултни акутни лимфобластни леукемии од 1987).
  - Неколку други студии покажаа дека преживувањето на болните е подобро ако се постигне ремисија пред 4 недели отколку по 4 недели.
- Консолидациона терапија:
  - Употребата на консолидација дава подобри резултати, што е покажано во повеќе студии. Fiege et al. 1987 година покажа дека 3-годишното преживување е 38% кај пациенти кои примиле консолидација со даунорубицин и Ара-Ц, во споредба со 0% за пациенти кои не примиле консолидација ( $P<.05$ ).
  - 1984 Hoelzer и сор. реферираа ремисија со медијана од 20 месеци (најдолга дотогаш реферирана) постигната по индукција со консолидација, составена од дексаметазон, винкрестин и доксорубицин, по што следеле циклофосфамид, Ара-Ц и 6-тиогванин од 20-та недела. Пациентите потоа добивале терапија на одржување со метотрексат и 6-меркаптопурин од 10-20-та и 28-130-та недела.

- Во британската ХА студија пациентите биле рандомизирани да добиваат рана интензификација со Ара-Ц, етопозид, тиогванин, даунорубицин, винкристин и преднизолон 5-та недела и доцна интензификација 20-та недела; двете или ниту едно од наведените. Периодот без болест по 5 години бил 34%, 25%, 37% и 28%, последователно. Овие податоци укажуваат на поголем бенефит од раната, отколку од доцната интензификација.
- Студијата на CALGB (Канцер и леукемија група Б) не покажува бенефит од консолидационата терапија. Пациентите во комплетна ремисија беа рандомизирани да примаат терапија на одржување или интензификација со 2 циклуса на Ара-Ц или даунорубицин со последователна терапија на одржување. Не постоеше разлика во преживувањето на двете групи.
- Бидејќи повеќето студии покажа бенефит од консолидационата терапија, стандардните индукции со 4 или 5 лека вклучуваат и консолидација со Ара-Ц, антрациклин или епиподофилотоксин.
- Терапија на одржување
  - Ефикасноста на терапијата на одржување кај адултните АЛЛ не била испитана во контролни клинички студии. Неколку студии во фаза 2 покажа положни резултати кај пациенти лекувани без терапија на одржување.
  - CALGB студијата со индукција со даунорубицин или митоксантрон, винкристин, преднизон и метотрексат, по што следеле 4 интензификации циклуси, без терапија на одржување, била прекината предвреме поради положни резултати од дотогаш реферираниите. Данската студија со интензивна постремисиска хемотерапија (3 циклуса на Ара-Ц со амсакрин, митоксантрон и етопозид), а без терапија на одржување, исто така, имала положни резултати.
  - Иако терапијата на одржување изгледа дека е неопходна, употребата на поинтензивни, наспроти помалку интензивни протоколи, не е од корист. Интензификацијата на одржувањето од 12 на 14 месеци со зголемување на бројот на цитостатици од 4 на 7 не се покажала статистички значајна (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto 0183).
- ЦНС профилакса
  - Зафаќањето на ЦНС е многу почесто при релапси на АЛЛ, во споредба со АМЛ. Мал број на АЛЛ пациенти имаат ЦНС зафаќање во времето на дијагностицирање. Поради тоа, ЦНС профилаксата со интратекално давање на цитостатици е неопходно.
  - Cortes ја анализираше преваленцата на ЦНС леукемијата во 4 последователни студии во М.Д. Андерсон Канцер центарот. Првата група примила стандардна хемотерапија без ЦНС профилакса; втората примила високодозна хемотерапија без ЦНС профилакса; третата група примила високодозна хемотерапија со ЦНС профилакса по постигната ремисија, четвртата група примила хиперфракционирана терапија со циклофосфамид, винкристин, доксорубицин и декасметазон (хипер-ЦВАД). Сите болни примиле интратекална хемотерапија при самата индукција. Високо ризичните пациенти примиле 16 интратекални третмани, а ниско ризичните 4. Стапката на ЦНС релапси била 31%, 18%, 17% и 3%, последователно. Студијата покажала дека високодозната системска хемотерапија го редуцира процентот на ЦНС релапси и раната интратекална хемотерапија е неопходна за да се намали ризикот од ЦНС релапси.
- Нови пристапи
  - Стандардните индукциони протоколи се создадени во период кога супортивната нега, спектарот на антибиотици и трансфузиските можности биле помали. Поради тоа, се користеле помалку интензивни протоколи за да се намали смртноста во текот на индукцијата.
  - Со откривањето на третогенерациските цефалоспорини и со подобрувањето на можностите на трансфузиските служби, супортивната нега на пациентите во панцитопеничната фаза се зголемила. Поради тоа, сега се употребуваат поинтензивни индукциски протоколи, како АЛЛ 2 и хипер-ЦВАД.

- ALL-2 протоколот комбинира високи дози на Ара-Ц со митоксантрон, со што се постигнала ремисија кај 8 од 10 болни со релапс и 8 од 8 новодијагностицирани болни (Arlin et al).
- При третманот на 37 новодијагностицирани болни со ALL со ваков индукционен протокол и прва консолидација со винкристин, преднизон, Л-аспарагиназа и метотрексат и втора консолидација со Ара-Ц и етопозид и двегодишна терапија на одржување; комплетна ремисија е постигната кај 84% болни, а медијаната била 17 месеци, додека медијаната на преживување била 20 месеци (1996 Weiss).
- Овој протокол е супериорен во споредба со историскиот Л-20 во поглед на процентот на ремисији, побрзо постигнување на ремисиите и помал процент на резистентни облици на ALL.
- Хипер-ЦВАД протоколот вклучува хиперфракционирано давање на циклофосфамид, Ара-Ц, метотрексат во комбинација со дексаметазон и винкристин. Трепијата на одржување е со преднизон, винкристин, метотрексат и пуринетол и се дава кај болни со незрела Б клеточна ALL.
- Прелиминарните резултати од овој протокол укажуваат на 91% комплетни ремисији, 40% 5-годишно преживување и 38% е стапката на период без болест. Овој протокол исто така е супериорен во споредба со постарите протоколи.
- Третман на матурна Б клеточна ALL
  - Околу 5% на адултни ALL се од овој тип и се карактеризираат со присуство на површински имуноглобулин на лимфобластите. Со конвенционалните протоколи се постигнува ремисија кај 30-40% на болни, а само мал број на болни имаат долгогодишно преживување.
  - Со хипер-ЦВАД протоколот процентот на комплетни ремисији е 81%, медијана на преживување е 16 месеци, а 61% од пациентите се во комплетна ремисија по три години.
  - Протоколи кои содржат високи дози на циклофосфамид и метотрексат или ифосфамид и метотрексат постигнуваат 63% и 74% на комплетни ремисији. Периодот без болест изнесува 50% и 71% последователно, а вкупното преживување е зголемено на 50% во споредба со 0%. Порано овие пациенти се упатувале на трансплантација во прва ремисија, сега голем број на експерти ја одлагаат трансплантацијата до релапсот на болеста.
- Трансплантација
  - Релативно малку студии ги споредуваат резултатите од трансплантацијата со резултатите од хемотерапијата кај пациенти со адултна ALL. Студијата на Groupe Ouest Est d'etude des Leucemies et Autres Maladies du Sang, која ги споредува резултатите од автологна и алогена трансплантација кај болни помлади од 45 години, укажува на повисок процентот на болни без релапс по 4 години (70% при алогена трансплантација), но поради компликации при алогената трансплантација периодот без знаци на заболување е само 33%. Кај автологната трансплантација периодот без болест е само 17%.
  - Проспективната нерандомизирана студија која ги компарира алогената со автологната трансплантација на групата од Бордо укажува на поголема веројатност од 3-годишно преживување без болест кај болните со алогена трансплантација (68% наспроти 26%,  $P < 0.001$ ). Не е утврден бенефит од додавањето на ИЛ-2 по автологната трансплантација.
  - Во студијата на француската група за ALL од 1987 година болните на возраст од 15-40 години во комплетна ремисија беа третирани со алогена трансплантација, автологна трансплантација или само со хемотерапија. Не постоеше разлика во 5-годишното преживување помеѓу групите.
  - Кога се во прашање високо ризичните пациенти со ALL, супериорни се резултатите од алогената трансплантација во споредба со автологната или само со хемотерапија (вкупно преживување 44% наспроти 20%). Високо ризични се Филадельфија хромозом + ALL, нул ALL, болни > 35 години, болни со леукоцити над 30 000.

- Алогената трансплантација е ефикасна и кај пациенти со релапс по спроведена хемотерапија. Martino и сор. третирале 37 последователни болни со примарно рефрактерна или релапсна АЛЛ со интензивен “salvage” протокол. Од 29 пациенти, кај кои е постигната комплетна ремисија, 10 имале ХЛА идентичен сиблинг и биле подложени на алогена, а другите 19 на автологна трансплантација. Кај 10 од тие 19 пациенти се јавил релапс пред да се направи автологната трансплантација, а кај 9 е направена трансплантацијата. Еден умрел во текот на трансплантацијата, а 8 направиле релапс по 2-30 месеци. Од 10 болни, лекувани со алогена трансплантација, 4 умреле рано во текот на постапката, а 6 останале живи и во ремисија по 9,7-92,6 месеци по алогената трансплантација.
  - Овие резултати укажуваат дека поголем процент на пациентите лекувани со алогена трансплантација може да бидат излекувани, иако бројот на компликации врзани за трансплантацијата е поголем. Наспроти тоа, автологната трансплантација е прилично безбеден метод но е поврзан со повисок процент на релапси.
  - Алтернативен тераписки пристап за пациентите кои немаат ХЛА идентичен сроден дарител е трансплантација од несроден дарител. Weisdorf и сор. ги компарираа резултатите од автологните трансплантации направени во период од 6 години (n=214) со резултатите од алогените трансплантации од несроден дарител (n=337). Автологната трансплантација е асоцирана со помала стапка на смртност поврзана со самата постапка, додека алогената трансплантација од несроден дарител е асоцирана со помала стапка на релапси. Кај пациенти во втора комплетна ремисија алогената трансплантација од несроден дарител има супериорни резултати во поглед на преживувањето без знаци на болест.
  - Може да се заклучи дека најголем број на експерти се согласуваат дека алогената трансплантација е подобра опција и треба да им биде понудена на помладите пациенти со високо ризична болест во првата комплетна ремисија. Младите пациенти без неповолни прогностички маркери треба да се лекуваат со индукција, консолидација и терапија на одржување, а трансплантацијата да се спроведе при релапс на заболувањето. Повозрасните пациенти во комплетна ремисија може да се лекуваат со алогена трансплантација со немиелоаблативни хемотераписки протоколи (минитрансплантација). Пациентите со матурна Б клеточна АЛЛ во минатото беа упатувани на трансплантација уште во првиот релапс, денес со појавата на интензивните хемотераписки протоколи оваа интервенција може да се одложи до првиот релапс.
- Третман на релапсни АЛЛ
    - Пациентите со релапсна АЛЛ имаат многу лоша прогноза. Најголем процент на вакви болни се упатуваат на некој од експерименталните протоколи. Помладите пациенти кои дотогаш не биле трансплантирани се упатуваат на тој тераписки модалитет. Најчести протоколи за реиндукција се хипер-ЦВАД и протоколи кои вклучуваат високи дози на Ара-Ц.
    - Хипер-ЦВАД протоколот се базира на хиперфракционирани дози на циклофосфамид со Ара-Ц и метотрексат. Процентот на ремисији со овој протокол е 44%, а средното преживување е 42 недели во студијата на М.Д. Андерсон центарот на 66 болни со релапсна АЛЛ.
    - Arlin и сор. реферираа дека 8 од 10 болни со релапсна АЛЛ постигнале комплетна ремисија со високи дози на Ара-Ц и митоксантрон. Сличен протокол кој вклучува единечна голема доза на идарубицин во комбинација со Ара-Ц (Memorial АЛЛ-3 протокол) резултирал со комплетна ремисија кај 58-78% на болни со релапсна АЛЛ.
    - Во италијанската АЛЛ Р-87 студија 61 пациент со АЛЛ во прв релапс примиле индукциона хемотерапија со интермедијарни дози на Ара-Ц, идарубицин и преднизон. Пациентите кои постигнале ремисија со овој протокол примиле консолидација, а потоа и трансплантација. Од нив 56% постигнале комплетна ремисија, а само 9 биле трансплантирани. Друдите пациенти кои со индукциониот протокол не постигнале ремисија не биле трансплантирани поради ран релапс или масивна токсичност на

третманот. Од 4 пациенти кои биле лекувани со алогена трансплантација 3 се живи и во ремисија 22, 43 и 63 месеци, додека само 1 од 5 пациенти лекувани со алогена трансплантација се живи. Оваа студија покажува дека мал број на болни со релапс може да имаат подолго преживување по алогена трансплантација. Автотрофната трансплантација е помалку корисна поради високиот процент на релапси.

- Супортивна нега со крвни продукти
  - Пациентите имаат потреба од надоместување на крвните клетки поради нивен дефицит. Овој дефицит уште повеќе се влошува во текот на примањето на хемотерапија. Сите крвни продукти мора да се озрачени за да се превенира graft versus host реакцијата врзана за трансфузија, која скоро секогаш е фатална.
  - Декантирани еритроцити се даваат на болни со хемоглобин под 7-8 г/дЛ или и при повисоки вредности ако пациентот има кардиоваскуларни или респираторни компликации.
  - Трансфузии на тромбоцити се даваат кога нивниот број е 10000-20000/микролитар. Болните со пулмонално или гастроинтестинално крвавење треба да примаат тромбоцитни трансфузии за бројот на тромбоцити да се одржува над 50000, а кај ЦНС хеморагии над 100000 на микролитар.
  - Свежа смрзната плазма се дава кај болни со значајно пролонгирано протромбинско време, а криопреципитат ако нивото на фибриноген е помало од 100г/дЛ.
- Супортивна нега со антибиотици
  - Се даваат кај сите фебрилни болни. Минимално се даваат третогенерациски цефалоспорини или еквивалент, во комбинација со аминогликозид. Покрај овој минимум, други антибиотици може да се вклучат за третман на докажана или можна инфекција.
  - Пациенти со перзистентна температура по 3-5 дена од антибиотскиот третман треба да добијат и амфотерицин. Ако притоа немаат фокус, добиваат 0.5 мг/кг, ако имаат синопулмонални симптоми 1мг/кг. Особено внимание треба да се посвети на болни кои добиваат кортикостероиди во протоколот, бидејќи знаците на инфекцијата може да се благи или отсутни.
  - Профилактичката употреба на антибиотици кај неутропеничните болни е контроверзна, сепак, голем број клиничари ја употребуваат во текот на индукцијата. Најчесто се користи ципрофлокасацелин (два пати дневно на уста по 500 мг; флуконазол 200 мг орално на ден и ацикловир орално 5 пати на ден по 200 мг).
  - Кога овие пациенти на орална антибиотска терапија ќе станат фебрилни, се префрлаат на интравенски антибиотици.
- Супортивна нега со фактори на раст
  - Употребата на гранулоцитниот колони-стимулирачки фактор (G-CSF) во текот на индукционата хемотерапија е поткрепена со повеќе студии. Ottoman спроведе рандомизирана фаза 3 студија во која 76 пациенти примаа G-CSF или не го добиваа во текот на индукцијата со (кранијално зрачење, циклофосфамид, Ара-Ц, 6-меркаптопурин, интратекален метотрексат). Средното траење на неутропенијата беше 8 наспроти 12 дена ( $P < 0.002$ ), додека преваленцата на невирусни инфекции беше намалена за 50% кај болните кои примаа G-CSF. Немаше разлика во периодот без знаци на болест кај двете групи.
  - Во рандомизираната фаза 3 студија на Geissler и соп. 53 болни примаа G-CSF, почнувајќи од 2-от ден на индукцијата (со даунорубицин, винкристин, Л-аспарагиназа и преднизон) или хемотерапија без G-CSF. G-CSF значајно го намали бројот на неутропенични денови со леукоцити под 1000 на микролитар (29% наспроти 84%,  $P < 0.00005$ ), го редуцираше бројот на фебрилни епизоди (12% нс. 42%,  $P < 0.05$ ) и го намали процентот на документирани инфекции (40% нс. 77%,  $P < 0.05$ ). Немаше разлика во процентот на постигнати ремисии, траењето на ремисиите или вкупното преживување помеѓу двете групи.

- Во студијата CALGB 9111, 198 болни беа рандомизирани да добиваат плацебо или G-CSF, почнувајќи од 4-от ден на индукцијата. Повторно болните кои примаа G-CSF имаа значајно пократка неутропенија и помалку денови на хоспитализација. Во оваа студија, болните кои добиваа G-CSF имаа поголем процент на комплетни ремисии поради помалата смртност во текот на индукцијата. Давањето на G-CSF немаше значаен ефект на преживувањето без болест или во вкупното преживување.
  - Важноста од раната употреба на G-CSF е докажана и во студијата на Bassan и сор. во која болните добивале индукциона хемотерапија со идарубицин, винкристин, Л-аспарагиназа и преднизон. 28 болни добивале G-CSF, почнувајќи од 15-от ден, додека 37 болни, почнувајќи од 4-от ден. Втората група многу побргу заздравила од неутропенијата, имала помалку инфективни компликации и имала потреба од помалку антибиотици во споредба со групата која почнала со G-CSF од 15-от ден.
  - Во моментот нема податоци кои одат во прилог на употребата на гранулоцитно-макрофагниот колони-стимулирачки фактор (GM-CSF) кај болни со АЛЛ. Groupe Ouest Est d'étude des Leucenies et Autres Maladies du Sang рандомизирале 67 болни да примаат GM-CSF или плацебо во текот на индукцијата со идарубицин, метилпреднизолон и високи дози на Ара-Ц. Немало разлика во процентот на комплетни ремисии, траењето на неутропенијата или бројот на фебрилни денови помеѓу двете групи. Забележан е помал процент на мукозит од градус 3 кај болните кои примале GM-CSF (2 од 35 болни, наспроти 6 од 29 болни, P=0.03). Врз основа на овие резултати во моментот не се препорачува употребата на GM-CSF.
  - Во текот на индукционата хемотерапија се препорачува давање на алопуринол во доза од 300 мг 1-3 пати на ден, сè додека не исчезнат бластите или додека не се разреши хиперурикемијата.
- **Хируршки третман:** Поставувањето на централен венски катетер (како катетер со три лумена, Broviac или Nickman-ов катетер) може да е неопходно.
  - **Исхрана:** Се препорачува диета за неутропенични болни.
    - Без свежо овошје или зеленчук.
    - Секоја храна треба да е термички обработена (варена).
    - Месото треба да е добро сварено.
  - **Активност:** Пациентот треба да е активен во мерка која може да ја толерира и да избегнува потежок физички напор или спортска активност.

**Хоспитален третман:** Пациентите треба да се хоспитализираат во текот на индукционата и консолидационата хемотерапија, како и за третман на токсичните ефекти од хемотерапијата.

#### **Вонхоспитален третман:**

- Терапијата на одржување се спроведува во вонболнички услови.
- Ефектот од хемотерапијата и следењето на болеста во текот на терапијата на одржување е амбулантска.

#### **Трансфер:**

- Најдобро е болните со АЛЛ да се третираат во центри со значајно искуство во лекувањето на леукемии.
- Пациентите кои се хоспитализирани во установи кои немаат адекватни услови за леукофереза, снабдување со крвни продукти или персонал (лекари и сестри) со искуство во третманот на леукемии треба да се префрлат во соодветна установа (од терциерна здравствена заштита).

#### **Предупредување/превенција:**

- Во текот на хемотерапијата, болните со леукемија треба да избегнуваат масовни собири и контакт со лица болни од инфективни заболувања (особено деца со вирусни инфекции).

### **Компликации:**

- Смртноста најчесто е последица на неконтролирани инфекции и крвавења и покрај соодветниот третман со крвни продукти и антибиотици.
- Најчеста компликација е рефрактерност на леукемијата кон хемотерапија. Овие пациенти имаат лоша прогноза, бидејќи лошо одговараат и на другите хемотераписки протоколи.

### **Прогноза:**

- Пациентите со АЛЛ се делат во три групи:
  - Групата со низок ризик вклучува (1) отсуство на неповолни цитогенетски фактори, (2) пациенти помлади од 30 години, (3) број на леукоцити под 30000/микролитар и (4) постигнување на комплетна ремисија во период од 4 недели.
  - Групата со среден ризик вклучува болни кои не ги исполнуваат критериумите од ниско или високо ризичната група.
  - Групата со висок ризик вклучува (1) неповолна цитогенетика (t 9;22), (t 4;11), (2) возраст над 60 години, (3) прекурзор Б клеточен тип со број на леукоцити поголем од 100000/микролитар, или (4) неуспех во постигнувањето на комплетна ремисија во текот на 4 недели.
- Влијание на имунофенотипот врз прогнозата:
  - Czusman и сор. испитале 259 пациенти со новодијагностицирана АЛЛ, лекувани со неколку протоколи на CALGB. Б-линискиот фенотип бил присутен кај 79% на болни; една третина од нив коекспримирала миелоидни маркери. 17% експримирале Т-линиски фенотип; една четвртина од нив коекспримирале миелоидни маркери. Не постоела статистички значајна разлика во преживувањето, стапката на ремисији и траењето на ремисијата меѓу болните кои не експримирале и оние кои коекспримирале миелоидни маркери. Т-линискиот фенотип бил асоциран со помлада возраст, машки пол, присуство на медијастинална маса, поголем број на леукоцити и хемоглобин, подолго преживување и подолг период без знаци за болест. Бројот на експримираниите Т маркери имал статистичко значење. Пациентите кои експримирале 6 или повеќе маркери имале подолг период без знаци за болест и подолго вкупно преживување во споредба со оние кои експримирале 3 маркери.
  - Во студијата на Preti и сор. 64 од 162 пациента со новодијагностицирана АЛЛ со коекспресија на миелоидни маркери, пациентите со коекспресија на миелоидни маркери биле сигнификантно постари, имале повисока преваленца на ЦД 34 експресија и помала преваленца на експресија на заедничкиот АЛЛ антиген во споредба со пациенти без коекспресија на миелоидни антигени. Забележан е тренд на помалку ремисији кај болните со коекспресија на миелоидни маркери (64% наспроти 78%, P=0.06) и покрај тоа не е забележана значајна разлика во траењето на ремисиите или во вкупното преживување.

### **Едукација на пациентите:**

- Пациентите треба да се советуваат да се јават на лекар при секоја фебрилна епизода или знаци на крвавење.
- Одлични извори за едукација на пациентите се eMedicine's Blood and Lymphatic System Center и Cancer and Tumors Center, како и eMedicine's Leukemia.

### **Медицински/законски замки:**

- Пациентите со АЛЛ е најдобро да бидат лекувани од лекар со значајно искуство во третман на пациенти со акутни леукемии. Најдобро е да се лекуваат во установи со услови за адекватна супортивна нега (достапност на крвни продукти и леукофереза). Ефектот од хемотерапијата и следењето на болеста во текот на терапијата на одржување е амбулантска.

Медикаментите кои се користат во третманот на акутната леукемија предизвикуваат тешка депресија на коскената срцевина. Затоа треба да бидат администрирани само од лекари



специјализирани и обучени за нивна употреба. Истовремено треба да постојат можности за адекватна супортивна нега.

**Категории на лекови:** Кортикостероиди - може да се користат во текот на индукцијата, консолидацијата и/или терапијата на одржување.

<b>Име на лекот</b>	<b>Prednisone.</b> Има широк спектар на делување. Кај АЛЛ се користи поради директниот антилеукемиски ефект.
<b>Доза за возрасни</b>	60 мг/м <sup>2</sup> орално, 4 пати на ден, во текот на 28 дена во индукција, со намалување на дозите во текот на 10 дена.
<b>Педијатриска доза</b>	Не е утврдена.
<b>Контраиндикации</b>	Утврдена хиперсензитивност, вирусни инфекции, улкусна болест, хепатална дисфункција, инфекција на сврзно ткиво, габична или туберкулозна инфекција, гастроинтестинална болест.
<b>Интерреакција</b>	Истовременото давање на естрогени го зголемува клиренсот; истовремената употреба на препарати на дигиталис доведува до зголемување на токсичноста на дигиталис како последица на хипокалемијата; фенobarбиталот, фенитоинот и рифампинот може да го зголемат метаболизмот на кортикостероидите (да се размисли за зголемување на дозата на одржување), да се следи хипокалемијата при истовремено давање на диуретици.
<b>Бременост</b>	Не е утврдена безбедноста од нивната употреба во текот на бременоста.
<b>Мерки на претпазливост</b>	Мора да се мониторираат несаканите ефекти како: хипергликемија, хипертензија, зголемен ризик од инфекција, аваскуларна некроза (при долготрајна употреба). Пациентите може воопшто да немаат или да имаат многу лесни знаци при инфекција.

**Категории на лекови:** Антинеопластични лекови - се користат во текот на индукцијата, консолидацијата, терапијата на одржување и ЦНС профилакса.

<b>Име на лекот</b>	<b>Vincristine</b> Винка алкалоид кој делува со стопирање на клеточниот циклус во метафаза.
<b>Доза за возрасни</b>	2 мг/м <sup>2</sup> венски, 4 пати неделно во текот на индукцијата. Најголем број на онколози ја ограничуваат дозата на винкрестин на 4 мг за помлади пациенти и 2,5 мг за постари пациенти.
<b>Педијатриска доза</b>	Не е утврдена.
<b>Контраиндикации</b>	Утврдена хиперсензитивност; неуропатија и тешка констипација.
<b>Интерреакција</b>	Истовременото давање на Л-аспарагиназа може да ја зголеми неуротоксичноста; токсичноста е помала ако аспарагиназата се дава по отколку пред винкрестинот.
<b>Бременост</b>	Не е безбедна употребата во текот на бременоста.
<b>Мерки на претпазливост</b>	Невнимателната интратекална апликација завршила со смрт; екстравазацијата на местото на апликација доведува до тешко оштетување на ткивото; по венската апликација на лекот треба да се контролира појавата на знаци на периферна неуропатија и констипација.

**Име на лекот** **Asparaginase** Го разградува екстрацелуларниот аспарагин во аспартатска киселина и амониум. Нормалните клетки се во состојба да синтетизираат сопствен аспарагин, за разлика од малигните клетки кои не можат.

<b>Доза за возрасни</b>	6,000-12,000 U/m <sup>2</sup> мускулно.
<b>Педијатриска доза</b>	Не е утврдена.
<b>Контраиндикации</b>	Утврдена хиперсензитивност; анамнестички податок за панкреатит.
<b>Интерреакција</b>	Може да го инхибира ефектот на метотрексатот на неопластичните клетки; токсичноста може да се зголеми со давање на винкристин и преднизон.
<b>Бременост</b>	Не е утврдена безбедноста при употребата во текот на бременоста.
<b>Мерки на претпазливост</b>	Пациентот треба да се мониторира за потенцијалните токсични ефекти, вклучувајќи алергични реакции, панкреатит, епизоди на крвавење или тромботични компликации (поради неговото влијание на факторите на коагулација) и хипергликемија.
<b>Име на лекот</b>	<b>Methotrexate</b> Антиметаболит на фолната киселина. Ја инхибира дихидрофолат редуказата, предизвикувајќи инхибиција на ДНК синтеза, репарација и клеточна репликација.
<b>Доза за возрасни</b>	15 мг/м <sup>2</sup> орално 4 пати неделно во текот на терапијата на одржување.
<b>Педијатриска доза</b>	Не е утврдена.
<b>Контраиндикации</b>	Да не се употребуваат високи дози кај пациенти со креатинин клиренс <60 мл/мин; зголемена токсичност може да се јави кај болни со асцит или со плеврален излив.
<b>Интерреакција</b>	Оралните аминогликозиди може да ја намалат апсорпцијата и нивото во крвта; јагленот го намалува нивото; коадминистрација со етретинат може да ја зголеми хепатотоксичноста; фолната киселина или нејзините деривати во одредени витамински препарати може да го намалат дејството; коадминистрацијата со нестероидни антиреуматици може да е фатална; индометацин и фенилбутазон може да го покачат нивото на метотрексат во плазмата; пробеницид, салицилатите, прокарбазинот и сулфонамидите може да го зголемат ефектот и токсичноста; лекот може да го зголеми нивото на тиопурините.
<b>Бременост</b>	Контраиндициран во текот на бременоста.
<b>Мерки на претпазливост</b>	Треба да се следи бројот на крвните клетки месечно, како и хепаталната и реналната функција на 1-3 месеци во текот на терапијата (да се следи почесто, на пр., секојдневно при иницијалното дозирање, адаптирање на дозата или кога постои ризик од покачување на нивото - при дехидратација); лекот има токсичен ефект на хематопоетскиот, реналниот, гастроинтестиналниот, пулмоналниот и на невролошкиот систем. Да се прекине давањето при значаен пад на бројот на крвните клетки; аспирирот, нестероидните антиреуматици или мали дози на стероиди може да се дадат истовремено (не е тестирана евентуална зголемена токсичност при истовремена употреба на нестероидни антиреуматици).
<b>Име на лекот</b>	<b>Mercaptopurine</b> Пурински аналог со антиметаболно дејство.
<b>Доза за возрасни</b>	Примарен ефект е инхибиција на ДНК синтеза. 100 мг/м <sup>2</sup> орално, 4 пати дневно во текот на терапијата на одржување.
<b>Педијатриска доза</b>	Не е утврдена.
<b>Контраиндикации</b>	Утврдена хиперсензитивност.
<b>Интерреакција</b>	Истовременото употреба на алопуринол може значајно да ја зголеми активноста и токсичноста; токсичноста се зголемува

<b>Бременост</b> <b>Мерки на претпазливост</b>	при истовремена употреба на алопуринол; хепатотоксичноста се зголемува кога се комбинира со доксорубин. Не е безбедна употребата во текот на бременоста. Внимателно треба да се употребува кај пациенти со ренално или со хепатално оштетување; употребата е врзана за зголемен ризик од панкреатит; потребно е да се следи миелосупресивниот ефект.
<b>Име на лекот</b> <b>Доза за возрасни</b> <b>Педијатриска доза</b> <b>Контраиндикации</b>	<b>Cyclophosphamide</b> Алкилирачки агенс на нитроген мустард. 1 г/м <sup>2</sup> венски, во текот на индукцијата. Не е утврдена. Утврдена хиперсензитивност; тешко супримирана функција на коскената срцевина.
<b>Интерреакција</b>	Алопуринолот може да го зголеми ризикот од крвање или од инфекција и го нагласува миелосупресивниот ефект; лекот може да го потенцира кардиотоксичниот ефект на доксорубинот; може да го редуцира серумското ниво на дигоксин и антмикробното дејство на хинолоните. Хлорамфениколот може да го зголеми полуживотот, намалувајќи ја концентрацијата на метаболитите; може да го зголеми ефектот на антикоагулантите лекови; коадминистрацијата со високи дози на фенобарбитал може да го зголеми метаболизмот и леуопенискиот ефект на лекот; тијазидните диуретици може да ја пролонгираат леуопенијата, предизвикана од лекот и да доведе до неуромускуларна блокада преку инхибиција на холинестеразата.
<b>Бременост</b> <b>Мерки на претпазливост</b>	Не е безбедна употребата во текот на бременоста. Редовна проверка на хемограмот (особено бројот на неутрофили и тромбоцити) за да се следи хематолошката супресија; редовно да се проверува присуството на еритроцити во урината како ран знак на хеморагичен цистит.
<b>Име на лекот</b>	<b>Cytosine arabinoside</b> Антиметаболит, чие дејство се должи на активација на цитарабин трифосфат, предизвикува инхибиција на ДНК полимеразата и се инкорпорира во ДНК и РНК.
<b>Доза за возрасни</b>	100 мг/м <sup>2</sup> венски како 24-часовна континуирана инфузија во текот на 7 дена или 3 г/м <sup>2</sup> венски како 3-часовна во текот на 5 дена.
<b>Педијатриска доза</b> <b>Контраиндикации</b> <b>Интерреакција</b>	Не е утврдена. Утврдена хиперсензитивност. Го намалува дејствието на гентамицин и флуцитозин; другите алкирирачки агенси и радијациона терапија ја зголемуваат токсичноста на лекот.
<b>Бременост</b>	Не е утврдена безбедноста на употребата во текот на бременоста.
<b>Мерки на претпазливост</b>	Ако се јави силна супресија на коскената срцевина може да се скрати траењето на третманот; болните со хепатална или ренална инсуфицијенција се изложени на поголем ризик од ЦНС токсичност (може да се редуцираат дозите).
<b>Име на лекот</b>	<b>Daunorubicin</b> Антрациклин кој ја инхибира топоизомераза 2. Исто така, ја инхибира ДНК и РНК синтезата со интеркалирање во ДНК хеликсот.
<b>Доза за возрасни</b>	45-60 мг/м <sup>2</sup> венски како 30-минутна инфузија во текот на три дена.

<b>Педијатриска доза</b>	Не е утврдена.
<b>Контраиндикации</b>	Утврдена хиперсензитивност, конгестивна срцева слабост.
<b>Интерреакција</b>	Не се реферирани.
<b>Бременост</b>	Не е безбедна употребата во текот на бременоста.
<b>Мерки на претпазливост</b>	Пациентите треба да се мониторираат; да се контролира ежекционата фракција кај пациенти кои примале поголеми кумулативни дози; кај пациенти со ренална или со хепатална инсуфициенција треба да се редуцираат дозите.

<b>Име на лекот</b>	<b>Idarubicin (Idamycin)</b> Инхибитор на топоизомераза 2. Ја инхибира клеточната пролиферација, инхибирајќи ја ДНК и РНК полимеразата.
<b>Доза за возрасни</b>	12 мг/м <sup>2</sup> венски како 30-минутна инфузија во текот на три дена.
<b>Педијатриска доза</b>	Не е утврдена.
<b>Контраиндикации</b>	Утврдена хиперсензитивност, конгестивна срцева слабост.
<b>Интерреакција</b>	Не се реферирани.
<b>Бременост</b>	Не е безбедна употребата во текот на бременоста.
<b>Мерки на претпазливост</b>	Пациентите треба да се мониторираат поради миелосупресија; да се контролира ежекционата фракција, особено кај пациенти кои примале поголеми кумулативни дози; кај пациенти со ренална или со хепатална инсуфициенција треба да се редуцираат дозите.

<b>Име на лекот</b>	<b>Mitoxantrone</b> Инхибитор на топоизомераза 2. Ја инхибира клеточната пролиферација, интеркалирајќи со ДНК и инхибирајќи ја топоизомеразата 2.
<b>Доза за возрасни</b>	12 мг/м <sup>2</sup> венски како 30- минутна инфузија во текот на три дена.
<b>Педијатриска доза</b>	Не е утврдена.
<b>Контраиндикации</b>	Утврдена хиперсензитивност, конгестивна срцева слабост, редукција на дозите при хепатална и/или ренална инсуфициенција.
<b>Интерреакција</b>	Не се реферирани.
<b>Бременост</b>	Не е безбедна употребата во текот на бременоста.
<b>Мерки на претпазливост</b>	Внимателно треба да се дава кај болни со хепатално и срцево заболување (кардиотоксичноста често се манифестира при кумулативни дози од 120-160 мг/м <sup>2</sup> ; потребно е да се направи дво-димензионално ехо и да се одреди ежекционата фракција пред започнувањето и во текот на третманот со митоксантрон; треба да се следи миелосупресивниот ефект на лекот.

**Категории на лекови:** Колони-стимулирачки фактори - делуваат како хематопоетски фактори на раст и стимулираат развој на гранулоцити. Се користат во третманот или при превенцијата на неутропенијата, предизвикана од миелосупресивната хемотерапија за да го скратат периодот на неутропенијата, поврзан со трансплантацијата на коскена срцевина. Се користат и за мобилизација на прогениторски клетки кај автологната трансплантација и во третманот на хроничната неутропенија.

<b>Име на лекот</b>	<b>Filgrastim</b> – G-CSF ја активира и ја стимулира продукцијата, матурацијата, миграцијата и цитотоксичноста на неутрофилите.
<b>Доза за возрасни</b>	5 mcg/м <sup>2</sup> супкутано.
<b>Педијатриска доза</b>	Не е утврдена.
<b>Контраиндикации</b>	Утврдена хиперсензитивност.

<b>Интерреакција</b>	Не се употребува 12-24 часа пред или 24 часа по давањето на цитостатската хемотерапија, затоа што ја зголемува сензитивноста кон цитостатиците, особено на клетките кои интензивно се делат.
<b>Бременост</b>	Не е утврдена безбедноста од нивната употреба во текот на бременоста.
<b>Мерки на претпазливост</b>	Ризик од развој на миелодиспластичен синдром или на акутна леукемија кај одредени пациенти; леукоцитоза; може да предизвика раст на туморот.
<b>Име на лекот</b>	<b>Pegfilgrastim</b> – долго делувачки филграстим, добиен со ковалентна коњугација на рекомбинантниот G-CSF и на монометоксиполиетилен гликол. Делува на хематопоетските клетки, врзувајќи се за специфичен рецептор на површината на клетките. На таков начин ги активира неутрофилите и ја стимулира нивната продукција, матурација, миграција и цитотоксичност.
<b>Доза за возрасни</b>	6 µg/m <sup>2</sup> супкутано еднаш во текот на хемотерапискиот циклус.
<b>Педијатриска доза</b>	Не е утврдена за деца <45 кг, а за деца со >45 кг дозата е како и кај возрасни пациенти.
<b>Контраиндикации</b>	Утврдена хиперсензитивност кон протеини од Escherichia coli, полиетилен гликол (ПЕГ) или од филграстим.
<b>Интерреакција</b>	Не се употребува 14 дена пред или 24 часа по давањето на цитостатската хемотерапија или зрачна терапија, затоа што ја зголемува сензитивноста на цитостатиците на клетките кои интензивно се делат.
<b>Бременост</b>	Не е утврдена безбедноста од нивната употреба во текот на бременоста.
<b>Мерки на претпазливост</b>	Руптура на лиен е ретка, но реферирана компликација, АРДС може да се јави поради инфлукс на неутрофили во белите дробови на местата на воспаление; може да преципитира криза на српеста анемија, предизвикува болки во коските, постои ризик од развој на миелодиспластичен синдром или акутна миелоидна леукемија кај одредени пациенти; леукоцитоза; може да предизвика раст на туморот.

## ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

### Интернет извори

- Seiter K. Acute myelogenous leukemia. eMedicine
- Seiter K. Acute lymphoblastic leukemia. eMedicine
- Acute myelocytic leukemia (AML). The Merck Manual Online
- Acute lymphocytic leukemia (ALL). The Merck Manual Online
- Acute myeloid leukemia. Orphanet ORPHA519
- Acute lymphoblastic leukemia. Orphanet ORPHA513

### РЕФЕРЕНЦИ

1. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2008 Mar 22; 371(9617):1030-43.
2. Faderi S, Jeha S, Kantarjian H. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2003; 98: 1337-1354.
3. Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Hematology 2006: 133-141.

4. Tallman M. New strategies for the treatment of acute myeloid leukemia including antibodies and novel agents. *Hematology* 2005: 143-150.
5. Cornelissen J, Löwenberg B. Role of allogeneic stem cell transplantation in current treatment of acute myeloid leukemia. *Hematology* 2005: 151-155.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2008.
7. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-989011. In: *The Cochane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software
8. Jaffe E, Harris N, Stein H, Varidman J. Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. IACR Press, Lyon, 2001.
9. Faderi S, Jeha S, Kantarjian H. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2003; 98: 1337-1354.
10. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RM, et al: Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Lancet* 1998 Mar 7; 351(9104): 700-8.
11. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, et al: Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998 Dec 3; 339(23): 1649-56.
12. Chen ZX, Xue YQ, Zhang R, et al: A clinical and experimental study on all-trans retinoic acid-treated acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 1991 Sep 15; 78(6): 1413-9.
13. Dombret H, Chastang C, Fenaux P, et al: A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. AML Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1995 Jun 22; 332(25): 1678-83.
14. Estey E, Kornblau S, Pierce S, et al: A stratification system for evaluating and selecting therapies in patients with relapsed or primary refractory acute myelogenous leukemia. *Blood* 1996 Jul 15; 88(2): 756.
15. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al: A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1999 Aug 15; 94(4): 1192-200.
16. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, et al: The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1992 Aug 15; 117(4): 292-6.
17. Godwin JE, Kopecky KJ, Head DR, et al: A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest oncology group study (9031). *Blood* 1998 May 15; 91(10): 3607-15.
18. Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B: Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM). *Blood* 1997 Oct 15; 90(8): 2978-86.
19. Lowenberg B, Verdonck LJ, Dekker AW, et al: Autologous bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia in first remission: results of a Dutch prospective study. *J Clin Oncol* 1990 Feb; 8(2): 287-94.
20. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al: Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994 Oct 6; 331(14): 896-903.
21. Ohno R, Tomonaga M, Kobayashi T, et al: Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. *N Engl J Med* 1990 Sep 27; 323(13): 871-7.
22. Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, et al: A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (> 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood* 1995 Jul 15; 86(2): 457-62.
23. Stone RM, Berg DT, George SL, et al: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1995 Jun 22; 332(25): 1671-7.

24. Zittoun R, Suci S, Mandelli F, et al: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor associated with induction treatment of acute myelogenous leukemia: a randomized trial by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996 Jul; 14(7): 2150-9. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, et al: Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Engl J Med* 1995 Jan 26; 332(4): 217-23.
25. Arlin ZA, Feldman EJ, Finger LR, et al: Short course high dose mitoxantrone with high dose cytarabine is effective therapy for adult lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1991 Aug; 5(8): 712-4.
26. Attal M, Blaise D, Marit G, et al: Consolidation treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective, randomized trial comparing allogeneic versus autologous bone marrow transplantation and testing the impact of recombinant interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation. BGMT Group. *Blood* 1995 Aug 15; 86(4): 1619-28.
27. Bassan R, Lerede T, Di Bona E, et al: Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, filgrastim) after or during an intensive remission induction therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: effects, role of patient pretreatment characteristics, and costs. *Leuk Lymphoma* 1997 Jun; 26(1-2): 3135-42.
28. Charrin C: Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlation with hematologic findings outcome. A Collaborative Study of the Group Francais de Cytogenetique Hematologique (published erratum appears in *Blood* 1996 Oct 1; 88(7): 2818). *Blood* 1999 Apr 15; 87(8): 3135-42.
29. Cortes J, O'Brien SM, Pierce S, et al: The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995 Sep 15; 86(6): 2091-7.
30. Cuttner J, Mick R, Budman DR, et al: Phase III trial of brief intensive treatment of adult acute lymphoblastic leukemia comparing daunorubicin and mitoxantrone: a CALGB Study. *Leukemia* 1991 May; 5(5): 425-31.
31. Czuczman MS, Dodge RK, Stewart CC, et al: Value of immunophenotype in intensively treated adult acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia Group B study 8364. *Blood* 1999 Jun 1; 93(11): 3931-9.
32. Dekker AW, van't Veer MB, Sizoo W, et al: Intensive postremission chemotherapy without maintenance therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia. Dutch Hemato-Oncology Research Group. *J Clin Oncol*. 1997 Feb; 15(2): 476-82.
33. Durrant IJ, Prentice HG, Richards SM: Intensification of treatment for adults with acute lymphoblastic leukaemia: results of U.K. Medical Research Council randomized trial UKALL XA. Medical Research Council Working Party on Leukaemia in Adults. *Br J Haematol*. 1997 Oct; 99(1): 84-92.
34. Ellison RR, Mick R, Cuttner J, et al: The effects of postinduction intensification treatment with cytarabine and daunorubicin in adult acute lymphocytic leukemia: a prospective randomized clinical trial by Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 1991 Nov; 9(11): 2002-15.
35. Fiere D, Extra JM, David B, et al: Treatment of 218 adult acute lymphoblastic leukemias. *Semin Oncol*. 1987 Jun; 14(2 Suppl 1): 64-6.
36. Fiere D, Lepage E, Sebban C, et al: Adult acute lymphoblastic leukemia: a multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation as postremission therapy. The French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 1993 Oct; 11(10): 1990-2001.
37. Geissler K, Koller E, Hubmann E, et al: Granulocyte colony-stimulating factor as an adjunct to induction chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia--a randomized phase-III study. *Blood*. 1997 Jul 15; 90(2): 590-6.
38. Giona F, Annino L, Rondelli R, et al: Treatment of adults with acute lymphoblastic leukaemia in first bone marrow relapse: results of the ALL R-87 protocol. *Br J Haematol*. 1997 Jun; 97(4): 896-903.

39. Hoelzer D, Ludwig WD, Theil E, et al: Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996 Jan 15; 87(2): 495-508.
40. Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, et al: Intensified therapy in acute lymphoblastic and acute undifferentiated leukemia in adults. *Blood*. 1984 Jul; 64(1): 38-47.
41. Ifrah N, Witz F, Jout JP, et al: Intensive short term therapy with granulocyte-macrophage-colony stimulating factor support, similar to therapy for acute myeloblastic leukemia, does not improve overall results for adults with acute lymphoblastic leukemia. GOELAMS Group. *Cancer*. 1999 Oct 15; 86(8): 1496-505.
42. Kantarjian H, O'Brien S, Keating M: Update of the hyper-CVAD dose-intensive regimen in adult acute lymphocytic leukemia (ALL). *Blood* 1999; 94 (10, suppl 1): 1285a.
43. Koller CA, Kantarjian HM, Thomas D, et al: The hyper-CVAD regimen improves outcome in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1997 Dec; 11(12): 2039-44.
44. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al: A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood*. 1998 Sep 1; 92(5): 1556-64.
45. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al: A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood*. 1995 Apr 15; 85(8): 2025-37.
46. Ludwig WD, Reider H, Bartram CR, et al: Immunophenotypic and genotypic features, clinical characteristics, and treatment outcome of adult pro-B acute lymphoblastic leukemia: results of the German multicenter trials GMALL 03/87 and 04/89. *Blood*. 1998 Sep 15; 92(6): 1898-909.
47. Mandelli F, Annino L, Rotoli B: The GIMEMA ALL 0183 trial: analysis of 10-year follow-up. GIMEMA Cooperative Group, Italy. *Br J Haematol*. 1996 Mar; 92(3): 665-72.
48. Martino R, Bellido M, Burnet S, et al: Allogeneic or autologous stem cell transplantation following salvage chemotherapy for adults with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 1998 May; 21(10): 1023-7.
49. Preti HA, Huh YO, O'Brien SM, et al: Myeloid markers in adult lymphoblastic leukemia. Correlations with patient and disease characteristics and with prognosis. *Cancer* 1995 Nov 1; 76(9): 1564-70.
50. Ribiera JM, Ortega JJ, Oriol A, et al: Late intensification chemotherapy has not improved the results of intensive chemotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia. Results of a prospective multicenter randomized trial (PETHEMA ALL-89). Spanish Society of Hematology. *Haematologica*. 1998 Mar; 83(3): 222-30.
51. Sarris A, Cortes J, Kantarjian H, et al: Disseminated intravascular coagulation in adult lymphoblastic leukemia: frequent complications with fibrinogen levels less than 100 mg/dl. *Leuk Lymphoma* 1996 Mar; 21(1-2): 85-92.
52. Sebban C, Browman GP, Lepage E, Fiere D: Prognostic value of early response to chemotherapy assessed by the day 15 bone marrow aspiration in adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective analysis of 437 cases and its application for designing induction chemotherapy trials. *Leuk Res*. 1995 Nov; 19(11): 861-8.
53. Sebban C, Lepage E, Vernant JP, et al: Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a comparative study. French Group of Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 1994 Dec; 12(12): 2580-7.
54. Secker-Walker LM, Prentice HG, Durrant J, et al: Cytogenetics adds independent prognostic information in adults with acute lymphoblastic leukaemia on MRC trial UKALL XA. MRC Adult Leukaemia Working Party. *Br J Haematol*. 1997 Mar; 96(3): 601-10.
55. Testi AM, Moleti ML, Giona F, et al: A single high dose of idarubicin combined with high-dose ARA-C for treatment of first relapse in childhood 'high-risk' acute lymphoblastic leukaemia: a study of the AIEOP group. *Br J Haematol*. 2002 Sep; 118(3): 741-7.
56. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al: Hyper-CVAD program in Burkitt's type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999 Aug; 17(8): 24161.
57. Weisdorf DJ, Billet AL, Hannan P, et al: Autologous versus unrelated donor allogeneic marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1997 Oct 15; 90(8): 2962-8.



58. Weiss M, Maslak P, Feldman E, et al: Cytarabine with high-dose mitoxantrone induces rapid complete remissions in adult acute lymphoblastic leukemia without the use of vincristine or prednisone. *J Clin Oncol.* 1996 Sep; 14(9): 2480-5.
59. Weiss MA, Drullinsky P, Maslak P, et al: A phase I trial of a single high dose of idarubicin combined with high-dose cytarabine as induction therapy in relapsed or refractory adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1998 Jun; 12(6): 865-8.
60. EBMG Editorial Team. Article ID: rel00152 (015.045) © 2012 Duodecim Medical Publications Ltd.

**1. EBM-Guidelines, 19.06.2010**

**2. Упатството треба да се ажурира на 4 години.**

**3. Предвидено е следно ажурирање до јуни 2015 година.**