

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
ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕУКЕМИЈА

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинско згрижување при хронична лимфоцитна леукемија, 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 хронична лимфоцитна леукемија, 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. 07-2937/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕУКЕМИЈА (ХЛЛ)

- Основи
- Епидемиологија
- Симптоми и знаци
- Дијагноза
- Основни иследувања
- Натамошни иследувања на ниво на специјалистичка здравствена заштита
- Прогресија на болеста
- Третман на ХЛЛ
- Организација на згрижување на ХЛЛ
- Следење на ХЛЛ на ниво на примарна здравствена заштита
- Поврзани докази
- Референци

ОСНОВИ

- Хроничната лимфоцитна леукемија (ХЛЛ) е споропрогредирачко (хронично) малигно хематолошко заболување каде Б-лимфоцити со нормален морфолошки изглед се насобираат во коскената срцевина, крвта и во лимфоидните органи (лимфни јазли и слезенка), што доведува до леукоцитоза, лимфоцитоза и, во некои случаи, до наголемување на лимфните јазли и/или спленомегалија.
- Во коскената срцевина клоналната популација на лимфоцити постепено ја потиснува нормалната здрава хематопоеза. Последователната инсуфициенција на коскената срцевина води до анемија, неутропенија и/или до тромбоцитопенија.
- Малигните клетки покажуваат карактеристични хромозомски промени, кои настануваат како резултат од стекнати мутации. Заболувањето не е наследно.
- Кај хроничната моноклонална Б-лимфоцитоза (МБЛ), лимфоцитите во крвта често ги имаат површинските антигени, типични за ХЛЛ, т.е. го имаат имунофенотипот на ХЛЛ, но бројот на лимфоцити е нешто покачен ($< 5 \times 10^9/\text{л}$) и бројот на другите клетки е нормален. МБЛ не се смета за малигна состојба, но пациентот сепак треба да биде следен (на пр. еднаш годишно), бидејќи во некои случаи МБЛ може да прогредира во ХЛЛ.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Во индустријализираните земији ХЛЛ е најчестиот тип на леукемија. Годишната инциденца е 2-3 случаи на 100.000 жители.
- ХЛЛ е почеста кај повозрасната популација; 2/3 од пациентите се на возраст над 60 години. Болеста е многу ретка на возраст под 30 години и не се јавува кај деца.
- ХЛЛ е двапати почеста кај мажите во однос на жените.
- Апсолутниот ризик за појава на ХЛЛ кај член на фамилијата на пациент со ХЛЛ е мал и бидејќи нема клиничка корист од рана дијагноза, во моментот нема индикации за скрининг на членови на фамилијата за клонална Б лимфоцитна популација или генетска склоност, освен доколку не се работи за потенцијални дарители за алогена трансплантација на матични хематопоетски клетки. (ннд=В)

СИМПТОМИ И ЗНАЦИ

- Дијагнозата на ХЛЛ типично се поставува во раната фаза на болеста како случаен наод, на пр. во текот на рутински прегледи кога во крвната слика се открива леукоцитоза, а во

периферната размаска постои лимфоцитоза, додека преостанатиот наод во крвната слика останува нормален.

- Во понапреднатите фази на болеста присутни се анемија, неутропенија и/или тромбоцитопенија.
- Заболувањето може да биде проследено со автоимуни цитопении, вклучувајќи автоимуна хемолитичка анемија (АИХА) и автоимуна тромбоцитопенија (ИТП). Лимфоидната инфилтрација може да биде ограничена, што овозможува нормална или засилена хематопоеза.
- Типичен наод е спленомегалија и зголемени лимфни јазли на вратот, аксилите, ингвинумот или абдоменот.
- ХЛЛ често е асоцирана со комплексна имунодефицитна состојба. Често можат да се јавуваат инфекции, опортунистичките инфекции се чести (види Табела 1) и тешките инфекции, всушност, се најчести причини за смрт.

Табела 1. Микроорганизми кои ги причинуваат најчестите атипични инфекции кај пациенти со ХЛЛ

Тип на микроорганизам	Микроби
Бактерии	<i>Pneumococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Haemophilus</i>
Вируси	Херпес вируси (XXВ-1, XXВ-6, варицела зостер вирус (ВЗВ), цитомегаловирус (особено при терапија со алемтузумаб) Епштајн-Бар вирус Аденовирус, Парвовирус Хепатис Б вирус (особено при терапија со моноклонални антитела)
Фунги	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (претходно <i>P. carinii</i> ; профилакса со триметроприм/ сулфаметоксазол) <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i>
Протозои	<i>Toxoplasma gondii</i> (профилакса со триметроприм/ сулфаметоксазол)

Иследувања на атипични инфекции кај пациенти со ХЛЛ

- Серологијата може да е несигурна заради нарушениот имун одговор.
- Примероци од екскрети или ткиво треба да се земат бактериски, вирусни и габични култури.
- Атипична пнеумонија: бронхоскопија и бронхоалвеоларен лават (се добиваат примероци со добар квалитет).
- Неспецифична температура која не одговара на вообичаени антибиотици: Цитомегаловирус (ЦМВ) со полимеразна верижна реакција (ПВР) или одредување на антигенот, хемокултура за микобактерии, галактоманан за фунги, примероци за потврда на бактериска колонизација, емпириско лекување.
- Инфекции на ЦНС:
 - Цереброспинален ликвор (пред лумбална пункција бројот на тромбоцити треба да биде $>40 \times 10^9/\text{л}$); примероци со добар квалитет, МР на мозок.
 - Бактерии - види погоре.
 - Вируси: херпес вируси (види погоре, аденовирус, полиома вирус).
 - Фунги: аспергилус, кандида (исто така и резистентни соеви, на пр. Кандида крузеи), криптокок, мукор.

ДИЈАГНОЗА

- Дијагностички критериуми
 1. Апсолутен број на лимфоцити $> 5 \times 10^9/\text{л}$ кој перзистира >3 месеци.

2. Периферна размаска која се карактеризира со голема популација на мали, морфолошки зрели лимфоцити.
 3. Имунофенотипот на ХЛЛ, одреден од периферна крв или коскена срцевина со помош на проточна цитометрија е: CD5+, CD19+, CD20 слабо +, CD23+, површински имуноглобулин (sIg) слабо +, CD79б слабо +, FMC7 -.
 4. При дијагноза, преглед на коскена срцевина не е неопходен, но треба да се направи пред да се отпочне какво било лекување.
- Дијагнозата се потврдува со анализа на површинските антигени на лимфоцити од периферна крв или коскена срцевина (имунофенотипизација). Иследувањето се користи да се докаже клоналната природа на Б лимфоцитите и за да се диференцира ХЛЛ од други лимфопролиферативни заболувања.

ОСНОВНИ ИСЛЕДУВАЊА

- Комплетна крвна слика и ретикулоцити.
- Периферна размаска.
- Анализа на површинските антигени на лимфоцитите од крвта (имунофенотип) треба да се направи со проточна цитометрија; примерок на крв (или коскена срцевина) треба да се упати за анализа во специјализиран центар.

НАТАМОШНИ ИСЛЕДУВАЊА НА НИВО НА СПЕЦИЈАЛИСТИЧКА ЗДРАВСТВЕНА ЗАШТИТА

- Препорачани дополнителни иследувања при дијагноза:
 - Клинички преглед, вклучително и палпација на лимфните јазли.
 - Лактат дехидрогеназа (ЛДХ), билирубин, директен Coombs тест, креатинин, електрофореза на серумски протеини.
 - Рендгенографија на градниот кош и ултразвук на абдоменот.
- Специјализирани иследувања (примероци да се пратат во специјализирана установа):
 - Хромозомски анализи на клетки од коскената срцевина со техника на G-banding
 - Делеција на хромозомите 17p и 11q, како и комплексен кариотип, укажуваат на лоша прогноза.
 - Хромозомски анализи на клетки од периферна крв или од коскената срцевина со интерфазна-FISH (флуоресцентна ин ситу хибридизација) техника делеција на хромозомите 17p и 11q укажуваат на лоша прогноза, t (11:14) укажува на мантл клеточен лимфом.
 - Мутацион статус на имуноглобулински гени на ХЛЛ клетките од периферна крв или од коскена срцевина со техника на ПВР (доколку анализата е достапна).
 - Присуството на немутирани гени укажува на лоша прогноза, а присуството на мутиран гени на добра прогноза.
 - Анализа на површинска експресија на CD38 (и на интрацелуларниот антиген ZAP-70, доколку е достапен валидиран тест).
 - Позитивни наоди укажуваат на лоша прогноза.
- Пред отпочнување на терапија, треба да се направи скрининг за делеција на p53 туморски протеин (TP53). Скринингот треба да се прави со флуоресцентна ин-ситу хибридизација (FISH). Докажувањето на TP53 абнормалност кај пациенти кај кои не постои индикација за хемотерапија, не претставува индикација за отпочнување на терапија.
- Губење на TP53 алелата се јавува кај 5-10% од пациентите во време на отпочнување на терапијата и кај 30% од болните кај кои болеста е рефрактерна на флударабин. Кај дополнителни 5% пред почнување на лекувањето и кај 12% кои се флударабин резистентни постои мутација во TP53 без губење на алелата.

- Пациентите со ТП53 абнормалности/мутации имаат значително пониска стапка на одговор, покусо вкупно време на преживување и покусо време на преживување без прогресија доколку се лекуваат со алкилирачки агенси, пурински аналози, бендамустин, митоксантрон и ритуксимаб, давани поединечно или во комбинација.
- ТП53 статусот има многу помало влијание врз исходот на лекувањето доколку се даваат лекови кои не делуваат преку p53 зависен механизам, алектумаб на пр.
- Кај пациенти кај кои се планира хемо- или имунотерапија треба да се направи скрининг за хепатитис Б и Ц инфекција.
- Кај асимптоматски пациенти по третманот нема потреба од рутинско следење со компјутеризирана томографија.

ПРОГРЕСИЈА НА БОЛЕСТА

- Не е докажана корист од третман на заболувањето во ран стадиум.
- Со лекување се отпочнува кога:
 - Болеста е екстензивно проширена
 - Анемија (Хб <100 г/л), тромбоцитопенија (<100x10⁹/л) или неутропенија (<1x10⁹/л), предизвикана од екстензивна инфилтрација на коскената срцевина.
 - Лимфоцитоза >150-200x10⁹/л (релативна индикација; не ги предизвикува симптомите кај ХЛЛ).
 - АИХА или ИТП резистентна на кортикостероиди.
 - Наголемување на лимфните јазли >4-5 cm или спленомегалија >15-20 cm.
 - Заболувањето има прогресија
 - Времето на удвојување на бројот на лимфоцити е помало од 6-12 месеци (релативна индикација; бројот на лимфоцити честопати се зголемува како одговор на инфекција или третман со кортикостероиди, а некогаш спонтано).
 - Наголемените лимфни јазли продолжуваат да растат.
- Дијагноза на лимфомска трансформација
 - Кај 5-15% од пациентите со ХЛЛ пред или по терапијата се јавуваат малигни лимфоми.
 - Најчесто (85%) се работи за дифузен крупноклеточен лимфом, додека во другите случаи се работи за Хоџкинов лимфом.
 - Сомнение за лимфомска трансформација се поставува кај пациенти со масивна лимфаденопатија (д>5 cm), прогресивна асиметрична лимфаденопатија, при појава на екстранодални лезии, значително покачување на ЛДХ, појава на Б симптоми.
 - Дијагноза се поставува со хируршка биопсија на лимфен јазол.

ТРЕТМАН НА ХЛЛ

- Лекувањето на ХЛЛ со медикаменти секогаш е палијативно.
- Алогена трансплантација на матични хематопоетски клетки (ТХСК) е единствениот куративен облик на терапија на ХЛЛ, но доаѓа во предвид само кај селектирана група на пациенти заради ризиците кои се асоцирани со процедурата и значајниот морталитет во посттрансплантациониот период. Доколку заболувањето има лоша прогноза ТХСК треба да се разгледува секогаш кога тоа е можно.

1. Индикации за лекување

Критериуми за активна болест кои се користат во проценка кај претходно нелекувани или кај пациенти со релапс се:

- Постоење на прогресивна инсуфициенција на коскената срцевина која се манифестира со појава или со влошување на анемијата и/или тромбоцитопенијата.
- Масивна спленомегалија (најмалку 6 cm под левиот ребрен лак) или прогресивна или симптоматска спленомегалија.
- Масивна лимфаденопатија (најмалку 10 cm во најдолгиот дијаметар) или прогресивна или симптоматска лимфаденопатија.

- Прогресивна лимфоцитоза со пораст на лимфоцитите за повеќе од 50% за период од два месеци или време на удвојување на лимфоцитите (LDT) помало од 6 месеци. Кај пациенти со почетна лимфоцитоза $<30 \times 10^9/\text{л}$ LDT не треба да се користи како единствен параметар за дефинирање на индикација за започнување на лекувањето.
- Автоимуна анемија и/или тромбоцитопенија која е со слаб одговор на кортикостероиди или друга стандардна терапија.
- Општа симптоматологија, дефинирана како постоење на еден или на повеќе симптоми или знаци, поврзани со болеста:
 - Ненамерно губење на телесната тежина за 10% или повеќе во текот на претходните 6 месеци.
 - Значителен замор (перформанси на пациентот од 2 или полошо според ECOG скалата; неспособност за работа или за извршување на вообичаените активности).
 - Покачена температура над 38°C во текот на две или повеќе недели без други докази за инфекции.
 - Ноќно потење во траење подолго од еден месец без докази за инфекција.

Ниту високиот број на лимфоцити, доколку нема кусо време на LDT или знаци за хипервискозен синдром, ниту хипогамаглобулинемијата, во отсуство на сериозни или повторувани инфекции, не претставуваат индикација за започнување на лекување.

2. Фактори кои влијаат на изборот и на траењето на лекувањето

Не постои единствен терапевтски пристап кој би бил применлив за сите пациенти заради клиничката хетерогеност на ХЛЛ и напреднатата возраст на многу од пациентите.

3. Дефиниција на одговор на терапија, релапс, рефрактерност и болест со висок ризик

Критериумите за комплетна ремисија (CR), парцијален одговор (PR) и прогресивна болест (PD) се дадени на Табела 2.

Табела 2. Дефиниција на одговор по лекувањето на пациенти со ХЛЛ

Параметар	Група	CR	PR	PD
Лимфаденопатија	A	ниту еден >1.5 цм	намалување за $\geq 50\%$	зголемување за $\geq 50\%$
Хепатомегалија	A	Отсутна	намалување за $\geq 50\%$	зголемување за $\geq 50\%$
Спленомегалија	A	Отсутна	намалување за $\geq 50\%$	зголемување за $\geq 50\%$
Лимфоцитоза во крвта	A	$<4000/\mu\text{л}$	намалување за $\geq 50\%$ од почетната	зголемување за $\geq 50\%$ од почетната
Коскена срцевина	A	Нормоцелуларна, $<30\%$ лимфоцити, Б-лимфоцитни нодули отсутни	50% намалување на инфилтрацијата на срцевината или на Б-лимфоцитните нодули	
Тромбоцити	B	$>100.000/\mu\text{л}$	$>100.000/\mu\text{л}$ или покачување за $\geq 50\%$ од почетните	
Хемоглобин	B	>110 г/л	>110 г/л или покачување за $\geq 50\%$ од почетниот	
Неутрофили	B	$>1500/\mu\text{л}$	$>1500/\mu\text{л}$ или покачување за $\geq 50\%$ од почетните	

- CR треба да бидат исполнети сите критериуми, а општите симптоми, поврзани со болеста, треба да бидат отсутни.
- PR исполнети барем два критериуми од групата А плус еден од критериумите од групата Б.
- Стабилна болест (SD), непостигнување на PR во отсуство на PD.
- Само присуство на лимфоцитоза во крвта не треба да се користи како критериум за прогресија на болеста или релапс.
- Релапс се дефинира како прогресија на болеста барем 6 месеци по постигната CR или PR.
- Рефрактерна болест се дефинира како отсуство на одговор или прогресија на болеста во период до 6 месеци од терапијата.

ХЛЛ со висок ризик се дефинира како:

- Присуство на абнормалности на TP53 кај претходно нелекувани пациенти или пациенти со релапс кај кои постои индикација за терапија.
- Пациенти кај кои се јавува релапс во рок од две години или се рефрактерни на терапија, базирана на пурински аналози без оглед на резултатите од анализите за биомаркери.
- Доколку овие групи на пациенти се третираат со стандардна терапија, резултатите се лоши и кај нив треба да се разгледа давање на алтернативни терапии (види Терапија на ХЛЛ со висок ризик).

4. Водење на пациенти кај кои нема непосредна индикација за лекување

- Метаанализа од клиничките студии во кои веднаш е започнувана терапија со хлорамбуцил +/- преднизолон во однос на одложен почеток на лекувањето не покажала значајни разлики во преживувањето по 10 години.
- Во тек се клинички студии во кои се евалуира користа од рано започнување на терапија со FCR, FR или леналидомид, во споредба со одложено започнување на терапијата кај асимптоматски пациенти во ран стадиум кои имаат прогностички фактори за висок ризик.
- Во моментот нема индикации за започнување со лекување во раните фази на болеста.

5. Опции за лекување

Општи препораки

- Опциите за лекување се дадени врз основа на општата состојба на пациентот и можноста да ја толерира хемоимунотерапијата со FCR, дали пациентите биле претходно лекувани или имаат релапс, како и дали се работи за болест со висок ризик.
- Препораките се дадени врз основа на клинички студии, особено студии од фаза III, при што треба да се има предвид дека во тие студии повозрасни пациенти не биле вклучувани, главно, заради присутни коморбидитети.
- Во текот на терапијата се препорачува користење на озрачени крвни продукти во следните состојби:
 - Доживотно кај пациенти лекувани со пурински аналози.
 - По давањето на бендамустин, сè додека не се добијат повеќе податоци за ризикот од болеста на трансплантат-против-домаќинот (GVHD), поврзана со трансфузии.
 - По давањето на алемтузумаб.
 - За пациенти кои се лекуваат со автологна трансплантација до 3 месеци по кондиционирање хемотерапија или имунотерапија (до 6 месеци, доколку е користена радиотерапија на целото тело).

5.1 Почетен третман кај пациенти во добра општа состојба, без абнормалности на TP53

- Флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб (FCR) е препорачана почетна терапија.
- Пациентите кај кои по првиот циклус постои прогресија или по вториот циклус постои стабилна болест се сметаат дека имаат болест со висок ризик и треба соодветно да се лекуваат (види подолу Третман на ХЛЛ со висок ризик).

5.2 Почетен третман кај пациенти кои не се во добра општа состојба, без абнормалности на ТП53

- Опции за терапија кај овие пациенти се хлорамбуцил или бендамустин.
- Најдобри резултати со хлорамбуцил се постигнати со дози од 10 мг/м²/д во текот на 7 дена, повторувани на секои 4 недели, во почетокот во текот на 6 месеци. Кај пациентите кај кои по 6 месеци сè уште постои одговор, лекувањето се продолжува до 12 месеци.
- Во тек се клинички студии во кои се евалуираат комбинации од хлорамбуцил и ритуксимаб, бендамустин и ритуксимаб или давање на намалени дози на FC и FCR.

5.3 Третман на пациенти со релапс на ХЛЛ, а без абнормалности на ТП53

- За пациенти со релапс на ХЛЛ, кај кои нема абнормалности на ТП53, може да се очекува дека ќе одговораат на натамошно давање на почетната терапија, иако времето на преживување без прогресија е покосо, повторуваното давање може да доведе до појава на резистенција кон лековите.

5.4 Релапс по најмалку 2 години од после комбинирана терапија со флударабин или хемоимунотерапија

- Доколку пациентите се во добра општа состојба и постои индикација за лекување, тогаш треба да се лекуваат со FCR.
- Потребни се натамошни студии за проценка на улогата на комбинација на бендамустин со анти CD20 антитело кај ваков тип на пациенти.

5.5 Релапс по хлорамбуцил или рефрактерност на хлорамбуцил

- Кај повеќето пациенти со релапс по хлорамбуцил ќе има одговор на повторно давање на хлорамбуцил.
- Се препорачува вклучување на вакви пациенти во клинички студии на давање на бендамустин или хлорамбуцил и анти CD20 антитело.
- Кај пациенти, рефрактерни на хлорамбуцил, доколку нема соодветна клиничка студија, се препорачува давање на бендамустин и ритуксимаб.
- Кај мал дел од пациентите, рефрактерни на хлорамбуцил, кои се добра општа состојба за да примат флударабин, треба да се земе предвид давање на FCR.
- Кај пациенти, рефрактерни на хлорамбуцил, кои не можат да толерираат миелосупресивна терапија, други опции опфаќаат давање на високи дози на кортикостероиди, сами или во комбинација со ритуксимаб или давање на алемтузумаб.

5.6 Водење на пациенти со ХЛЛ од висок ризик

Почетна терапија

- Алемтузумаб даван со пулсни високи дози на метилпреднизолон треба да се смета за индукциона терапија на избор, се преферира супкутан начин на давање.
- Потребна е антимицробна профилакса со котримоксазол, ацикловир, итраконазол, како и следење на реактивација на цитомегаловирусна инфекција.
- Бидејќи траењето на ремисиите е релативно кусо, се препорачува консолидациона терапија со алогена трансплантација кај погодни пациенти.

Терапија на релапсна/рефрактерна болест

- Доколку релапсот се јави 12 месеци по давањето на алемтузумаб, а пациентот не е погоден за алогена трансплантација, можен е повторен третман со алемтузумаб.
- Моќностите за лекување се ограничени кај пациенти кои не реагираат или имаат ран релапс по давањето на алемтузумаб.
- За пациенти, рефрактерни на алетузумаб, терапија на избор е офатумумаб. Други опции се високи дози или стандардни дози на кортикостероиди, со или без ритуксимаб, ланалидомид или радиотерапија.

Улога на радиотерапијата

- Радиотерапија доаѓа во предвид за пациенти кај кои хемоимунотерапијата се покажала неефикасна или е контраиндицирана. Може да биде ефикасна палијативна терапија кај симптоматска масивна лимфаденопатија. Во тие случаи нискодозна терапија (2x2 Gy) може да е од корист.
- За пациенти со трансформирана агресивна болест или за кои се знае дека имаат ТП53 абнормалности може да биде потребна повисока доза (30 Gy, поделено на повеќе фракции од по 2-3 Gy).

6. Улогата на алогената трансплантација

- Алогената трансплантација дава најдобри можности за постигнување на долготрајно преживување без прогресија на болеста кај пациенти кои имаат ХЛЛ со висок ризик.
- Протоколите за кондиционирање со намален интензитет може да се супериорни во однос на миелоаблативните.
- Присуството на одделни хромозомски аберации не влијае врз исходот.
- Неодамнешните податоци од Европското здружение за трансплантација на коскена срцевина (ЕБМТ) укажуваат дека резултатите од алогената трансплантација на потполно идентичен несроден дарител се еднакви со оние добиени со трансплантација од сроден дарител.
- Најнеповолен прогностички знак е отсуството на ремисија на болеста, како и присуството на коморбидитети.
- Препораките за индикации за алогена ТХСК на ЕБМТ и на Британското здружение за трансплантација на коскена срцевина (БСБМТ) се дадени на следната табела.

Табела 3. Индикации за алогена ТХСК

Алогена трансплантација е прифатлива опција за претходно лекувани пациенти кои имаат висок ризик дефиниран како:	
ЕБМТ (2006)	БСБМТ
Без одговор или ран релапс (во рок од 12) на терапија со пурински аналози	Релапс во рок од 6 месеци од давањето терапија со пурински аналози
Релапс во рок од 24 месеци по комбинирана терапија со пурински аналози или третман со слична ефикасност, како на пр. аутологна трансплантација	Релапс во рок од 24 месеци од давањето на интензивна терапија која вклучува комбинација од пурински аналози/алкилирачки агенси, хемо-имунотерапија или аутологна трансплантација
Пациенти со ТП53 абнормалност/мутација кај кои постои индикација за терапија	Пациенти со ТП53 абнормалност/мутација, во идеален случај по максимален одговор на терапија која не делува преку ТП53 механизам
	Пациенти кои не ги исполнуваат погоре наведените критериуми, а кои се во втор или следен релапс на болеста и кај кои постои барем еден од општо прифатените неповолни фактори: <ul style="list-style-type: none">• инсуфициенција на коскената срцевина според критериумите на Бине• немутирани имуноглобулински гени• висока експресија на ZAP70 или CD38• делеција на 11q

Алогена трансплантација, како консолидациона терапија, доаѓа во предвид за сите пациенти со ХЛЛ со висок ризик кои се во добра општа состојба и во идеален случај треба да се изведува во услови на ремисија на болеста.

7. Консолидациона терапија, терапија на одржување и автологна трансплантација

- Во моментов имунотерапија, давана како консолидациона терапија или терапија на одржување, треба се применува единствено во услови на клинички студии.
- Автологна трансплантација не се препорачува како дел од стандардна терапија кај ХЛЛ, бидејќи не постојат податоци за подобро вкупно преживување или подобрен квалитет на животот.

8. Лекување на лимфомска трансформација

- Исходот од лекувањето кај пациенти со лимфомска трансформација на ХЛЛ е значително полош во однос на пациентите со де-ново малигни лимфоми.
- Дијагнозата се поставува со хистолошка потврда.
- Во зависност од хистолошкиот поттип, пациентите кои можат да толерираат интензивна терапија треба да се лекуваат со протоколи кои во моментов се користат за примарни дифузни крупноклеточни лимфоми или Хоџкинови лимфоми.
- Помлади пациенти кај кои е постигнат добар одговор се кандидати за алогена трансплантација на матични хематопоетски клетки.

9. Лекување на лимфом од мали лимфоцити (small lymphocytic lymphoma) (СЛЛ)

- ХЛЛ и СЛЛ имаат многу биолошки сличности.
- Индикациите и изборот на третман се исти како кај ХЛЛ.
- Кај ретки пациенти кај кои дијагнозата на СЛЛ е поставена врз основа на биопсија на зголемен лимфен јазол, а не може да се детектира болест на кое било друго место, може да се спроведе локална радиотерапија со цел на излекување.

Автоимуни компликации кај ХЛЛ

- Се јавуваат кај 10-20% од пациентите.
- Најчеста е автоимуна хемолитичка анемија (АИХА) која се карактеризира со изолирано намалување на хемоглобинот во присуство на позитивен директен антиглобулински тест (ДАТ), зголемен број на ретикулоцити, пораст на билирубин и ЛДХ и пад на серумски хаптоглобин.
- Имуна тромбцитопенија е поретка (2-5%), не постои специфичен тест за нејзино докажување, но падот на бројот на тромбцити без да има друга причина сугерира имуна природа.
- За проценка на цитопениите обично е потребно да се направи аспират и биопсија на коскена срцевина.
- Инциденцата на АИХА во врска со лекувањето е пониска при давањето на комбинации (FC или FCR) во однос на монотерапијата со хлорамбуцил или флударабин.
- Ризик фактори за појава на АИХА се позитивен ДАТ, напреднат стадиум на болеста, висока леукоцитоза, напредната возраст, машки пол и присуство на неповолни прогностички биомаркери (бета-2 микроглобулин, немутирани имуноглобулински гени, ZAP 70 +, CD38+).
- Прволиниска терапија е преднизолон. Види алгоритам.
- Доколку постојат тешкотии во прекинувањето на третманот со преднизолон, може да се додадат циклоспорин или затиоприн.
- Имуноглобулини во доза 0.4 мг/кг/д во текот на 5 дена можат да се користат за брзо покачување, особено на бројот на тромбцитите.
- Спленектомија може да биде животнo-спасувачка при состојби на силна и неконтролирана хемолиза или тромбцитопенија.
- Рефракторни автоимуни цитопении можат успешно да се лекуваат со давање на ниски дози на циклофосфамид, ритуксимаб или алемтузумаб.

Супортивна нега

Антимикробијална профилакса

- Доаѓа во предвид за пациенти со хипогамаглобулинемија кај кои се јавуваат рекурентни бактериски инфекции. Ова е корисно особено кај пациенти со бронхиектазии кај кои антибиотици, давани преку небулајзер или пер ос, како на пр. азитромицин, може да го намали бројот на рекурентни инфекции.
- Профилакса во врска со лекувањето со имунотерапија
 - Профилакса против *P.jirovecii*.
 - Профилакса против херпес симплекс или варичела зостер вируси, доколку се серопозитивни, имаат низок број на CD4+ лимфоцити и имаат анамнеза за претходни херпес инфекции.
 - Траењето на профилаксата е минимум до 2 месеци по терапијата или до покачувањето на бројот на CD4+ лимфоцити над 200/ μ л.
 - Нема потреба од профилакса доколку се даваат алкилирачки агенси или бендамустин.
- Пациентите кои добиваат алемтузмаб треба да се следат за реактивација на цитомегаловирус.
- Сите пациенти кои добиваат имуносупресивна терапија треба да се следат за реактивација на хепатитис Б или Ц.
- Кај пациенти позитивни за хепатитис Б или Ц доаѓа во предвид антивирусна терапија која треба да се следи во соработка со специјалист за вирусни хепатити.
- Кај фебрилни пациенти со ХЛЛ, особено оние кои имаат болест со висок ризик, треба да се зема во предвид реактивација на Епштајн-Бар вирус.

Давање на имуноглобулини

- Давањето е индицирано при тешки, рекурентни инфекции со инкапсулирани бактерии и покрај профилактичко давање на орални антибиотици кај пациенти со ниво на серумски IgG <5г/л.
- Пред да се даваат имуноглобулини, би требало да се направи ревакцинација (види понатаму вакцинации).
- Се дава интравенски на 3-4 недели во доза од 0.4 г/кг, или супкутано неделно, а со цел да се постигнат нивоа на IgG од 6-8 г/л по 4 месеци лекување.
- Доколку по 1 година нема подобрување во зачестеноста или во тежината на бактериските инфекции лекувањето се прекинува.

Вакцинации

- При поставувањето на дијагноза се препорачува вакцинирање против *S.Pneumoniae* (конјугирана вакцина, Prevenar) и *H.influenzae* тип Б (H1b). Доколку се јават рекурентни бактериски инфекции, а титарот на антителатата кон *S.Pneumoniae* и *H.influenzae* се намалил, тогаш треба да се изврши ревакцинација.
- Се препорачува годишна имунизација против сезонска инфлуенца.
- Треба да се одбегнуваат живи вакцини (полио, херпес зостер и жолта треска).
- Доколку е можно, вакцинирањето треба да се одбегнува две недели пред, во текот и до 6 месеци по хемо-имуноотерапија.

ОРГАНИЗАЦИЈА НА ЗГРИЖУВАЊЕ НА ХЛЛ

Организацијата на згрижувањето на пациенти со ХЛЛ е прикажана на Табела 4.

Табела 4. Организација на згрижување на пациенти со ХЛЛ

Ниво на нега	Задачи
Универзитетска болница	Одговорна за едукација и за клинички студии Критичка проценка и давање упатства во врска со новите методи и третманот Дијагностички и прогностички специјалистички студии
Централна (регионална болница)	Пациент-специфична дијагноза Информирање на пациентот Подготовка на специфичен план за лекување на пациентот, следење на примената на упатствата
Локална болница	Следење на секои 3-6 месеци во периодот без лекување (крвна слика и палпација на лимфните јазли) Одговорна за давање на терапија според упатствата, дадени од регионалната болница (третманот се одредува индивидуално за секој пациент) <ul style="list-style-type: none"> ○ Крвна слика: секогаш пред наредниот циклус на хемотерапија (третманот не смее да започне, сè додека неутрофилите не се $> 1 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитите $> 70 \times 10^9/\text{л}$ или барем на почетното ниво пред лекувањето) и на секои 1-2 месеци во текот на третманот ○ Одговорна за прекин на третманот доколку постои сомнение за инфекција
Примарна здравствена заштита	При стабилна или споропрогредирачка болест со добра прогноза, контролни прегледи на секои 4-6 месеци во периодот без третман (крвна слика и палпација на лимфните јазли) Контролни прегледи на секои 6-12 месеци при моноклонална Б лимфоцитоза (МБЛ)

СЛЕДЕЊЕ НА НИВО НА ПРИМАРНА ЗДРАВСТВЕНА ЗАШТИТА (ПЗЗ)

- Доколку пациентот останува во стабилна состојба контролните прегледи на ниво на ПЗЗ може да продолжат подолго време. Контролните прегледи во почетокот треба да се прават на 2-4 месеци и доколку не се забележува прогресија, интервалот на контролните прегледи може да се продолжи на 6 месеци.
- При секоја контрола се одредува крвна слика и се палпираат лимфните јазли на вратот, во пазувите и во препоните. Слезенката исто така треба да се палпира и како референтна вредност треба да се користат сантиметри под левиот ребрен лак.
- Консултација со хематолог во врска со започнувањето на третман е потребна кога вредностите на хемоглобин или бројот на тромбоцити имаат тенденција на намалување или кога неутрофилите при повторувани контроли се под $1 \times 10^9/\text{л}$, бројот на леукоцити достигнува $150-200 \times 10^9/\text{л}$ или лимфните јазли покажуваат значително наголемување.
- Инфекциите мора внимателно да се третираат. Инфекциите со инкапсулирани бактерии се најчестата форма на бактериски инфекции, а пнеумококните инфекции се најчестата причина за смрт кај ХЛЛ.
- Доколку болеста трае долго, можни се исто така и опортунистички инфекции (фунги, микобактерии, *Pneumocystis jirovecii*, види Табела 1. Оттаму, доколку пациентот остане фебрилен и покрај давањето на антибиотици од широк спектар, обично е потребен прием во болница за натамошни иследувања.

- Одговорот на вакцинации обично е слаб, но со новите конјугирани пнеумококни вакцини (Prevenar®) одговор се постигнува и вакцинацијата се препорачува.

ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- **Интернет ресурси**
Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). The Merck Manual Online.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Artz,A.S., Somerfield,M.R., Feld,J.J., Giusti,A.F., Kramer,B.S., Sabichi,A.L., Zon,R.T., & Wong,S.L. (2010) American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 3199-3202.
2. Badoux,X.C., Keating,M.J., Wang,X., O'Brien,S.M., Ferrajoli,A., Faderl,S., Burger,J., Koller,C., Lerner,S., Kantarjian,H., & Wierda,W.G. (2011) Cyclophosphamide, fludarabine, alemtuzumab and rituximab (CFAR) as salvage therapy for heavily pre treated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 118, 2085-2093.
3. Bene,M.C., Nebe,T., Bettelheim,P., Buldini,B., Bumbea,H., Kern,W., Lacombe,F., Lemez,P., Marinov,I., Matutes,E., Maynadie,M., Oelschlagel,U., Orfao,A., Schabath,R., Solenthaler,M., Tschurtschenthaler,G., Vladareanu,A.M., Zini,G., Faure,G.C., & Porwit,A. (2011) Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia*, 25, 567-574.
4. Bottcher,S., Ritgen,M., Fischer,K., Stilgenbauer,S., Busch,R.M., Fingerle-Rowson,G., Fink,A.M., Buhler,A., Zenz,T., Wenger,M.K., Mendila,M., Wendtner,C.M., Eichhorst,B.F., Dohner,H., Hallek,M.J., & Kneba,M. (2012) Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: A multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 980-988.
5. Bulian,P., Tarnani,M., Rossi,D., Forconi,F., Del Poeta, G., Bertoni,F., Zucca,E., Montillo,M., Pozzato,G., Deaglio,S., D'Arena,G., Efremov,D., Marasca,R., Lauria,F., Gattei,V., Gaidano,G., & Laurenti,L. (2011) Multicentre validation of a prognostic index for overall survival in chronic lymphocytic leukaemia. *Journal of Hematology & Oncology*, 29, 91-99.
6. Carson,K.R., Evens,A.M., Richey,E.A., Habermann,T.M., Focosi,D., Seymour,J.F., Laubach,J., Bawn,S.D., Gordon,L.I., Winter,J.N., Furman,R.R., Vose,J.M., Zelenetz,A.D., Mamtani,R., Raisch,D.W., Dorshimer,G.W., Rosen,S.T., Muro,K., Gottardi-Littell,N.R., Talley,R.L., Sartor,O., Green,D., Major,E.O., & Bennett,C.L. (2009) Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV- negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*, 113, 4834-4840.
7. Catovsky,D., Else,M., & Richards,S. (2011) Chlorambucil - still not bad: A reappraisal. *Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia*, 11, S2-S6.
8. Crowther-Swanepoel,D., Mansouri,M., Enjuanes,A., Vega,A., Smedby,K.E., Ruiz-Ponte,C., Jurlander,J., Juliusson,G., Montserrat,E., Catovsky,D., Campo,E., Carracedo,A., Rosenquist,R., & Houlston,R.S. (2010) Verification that common variation at 2q37.1, 6p25.3, 11q24.1, 15q23, and 19q13.32 influences chronic lymphocytic leukaemia risk. *British Journal of Haematology*, 150, 473-479.
9. Dal-Bo,M., Bertoni,F., Forconi,F., Zucchetto,A., Bomben,R., Marasca,R., Deaglio,S., Laurenti,L., Efremov,D.G., Gaidano,G., Del,P.G., & Gattei,V. (2009) Intrinsic and extrinsic factors influencing the clinical course of B-cell chronic lymphocytic leukemia: prognostic markers with pathogenetic relevance. *Journal of Translational Medicine*, 7, 76.
10. Dearden,C., Wade,R., Else,M., Richards,S., Milligan,D., Hamblin,T., & Catovsky,D. (2008) The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia. *Blood*, 111, 1820-1826.
11. De Lavallade, H., Garland,P., Sekine,T., Hoschler,K., Marin,D., Stringaris,K., Loucaides,E., Howe,K., Szydlo,R., Kanfer,E., Macdonald,D., Kelleher,P., Cooper,N., Khoder,A., Gabriel,I.H.,

- Milojkovic,D., Pavlu,J., Goldman,J.M., Apperley,J.F., & Rezvani,K. (2011) Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica*, 96, 307-314.
12. Dighiero G, Hamblin TJ. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2008 Mar 22; 371(9617): 1017-29.
 13. Dreger,P., Dohner,H., Ritgen,M., Bottcher,S., Busch,R., Dietrich,S., Bunjes,D., Cohen,S., Schubert,J., Hegenbart,U., Beelen,D., Zeis,M., Stadler,M., Hasenkamp,J., Uharek,L., Scheid,C., Humpe,A., Zenz,T., Winkler,D., Hallek,M., Kneba,M., Schmitz,N., & Stilgenbauer,S. (2010) Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood*, 116, 2438-2447.
 14. Eichhorst,B.F., Busch,R., Schweighofer,C., Wendtner,C.M., Emmerich,B., & Hallek,M. (2007) Due to low infection rates no routine anti-infective prophylaxis is required in younger patients with chronic lymphocytic leukaemia during fludarabine-based first line therapy. *British Journal of Haematology*, 136, 63-72.
 15. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008 May; 19 Suppl 2(): ii60-2.
 16. Elter,T., Vehreschild,J.J., Gribben,J., Cornely,O.A., Engert,A., & Hallek,M. (2009) Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Annals of Hematology*, 88, 121-132.
 17. Fiegl,M., Falkner,F., Steurer,M., Zojer,N., Hopfinger,G., Haslbauer,F., Winder,G., Voskova,D., Andel,J., Lang,A., Brychtova,Y., Mayer,J., Greil,R., & Gastl,G. (2011) Successful alemtuzumab retreatment in progressive B-cell chronic lymphocytic leukemia: a multicenter survey in 30 patients. *Annals of Hematology*, 90, 1083-1091.
 18. Gonzalez,D., Martinez,P., Wade,R., Hockley,S., Oscier,D., Matutes,E., Dearden,C.E., Richards,S.M., Catovsky,D., & Morgan,G.J. (2011) Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 29, 2223- 2229.
 19. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. 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 Jun 15;111(12): 5446-56.
 20. Hallek,M., Fischer,K., Fingerle-Rowson,G., Fink,A.M., Busch,R., Mayer,J., Hensel,M., Hopfinger,G., Hess,G., von,G.U., Bergmann,M., Catalano,J., Zinzani,P.L., Caligaris- Cappio,F., Seymour,J.F., Berrebi,A., Jager,U., Cazin,B., Trneny,M., Westermann,A., Wendtner,C.M., Eichhorst,B.F., Staib,P., Buhler,A., Winkler,D., Zenz,T., Bottcher,S., Ritgen,M., Mendila,M., Kneba,M., Dohner,H., & Stilgenbauer,S. (2010) Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 376, 1164-1174.
 21. Hill,J., Walsh,R.M., McHam,S., Brody,F., & Kalaycio,M. (2004) Laparoscopic splenectomy for autoimmune hemolytic anemia in patients with chronic lymphocytic leukemia: a case series and review of the literature. *American Journal of Hematology*, 75, 134- 138.
 22. Hodgson,K., Ferrer,G., Pereira,A., Moreno,C., & Montserrat,E. (2011) Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *British Journal of Haematology*, 154, 14-22.
 23. Iannitto,E., Morabito,F., Mancuso,S., Gentile,M., Montanini,A., Augello,A., Bongarzone,V., D'Arco,A., Di,R.N., Fazzi,R., Franco,G., Marasca,R., Mule,A., Musso,M., Musto,P., Pennese,E., Piccin,A., Rota-Scalabrini,D., Visani,G., & Rigacci,L. (2011) Bendamustine with or without rituximab in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia: an Italian retrospective study. *British Journal of Haematology*, 153, 351-357.
 24. Karlsson,C., Hansson,L., Celsing,F., & Lundin,J. (2007) Treatment of severe refractory autoimmune hemolytic anemia in B-cell chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab (humanized CD52 monoclonal antibody). *Leukemia*, 21, 511-514.

25. Keating,M., Wierda,W., Tam,C., Lynn,A., O'Brien,S., Lerner,S., & Kantarjian,H. (2009) Long term outcome following treatment failure of FCR chemoimmunotherapy as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 114, 941.
26. Lin,T.S., Donohue,K.A., Byrd,J.C., Lucas,M.S., Hoke,E.E., Bengtson,E.M., Rai,K.R., Atkins,J.N., Link,B.K., & Larson,R.A. (2010) Consolidation therapy with subcutaneous alemtuzumab after fludarabine and rituximab induction therapy for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: final analysis of CALGB 10101. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 4500-4506.
27. Lowry,L., Smith,P., Qian,W., Falk,S., Benstead,K., Illidge,T., Linch,D., Robinson,M., Jack,A., & Hoskin,P. (2011) Reduced dose radiotherapy for local control in non- Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiotherapy and Oncology*, 100, 86-92.
28. Maarschalk-Ellerbroek,L.J., Hoepelman,I.M., & Ellerbroek,P.M. (2011) Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 37, 396-404.
29. Michallet,M., Dreger,P., Sutton,L., Brand,R., Richards,S., van Os,M., Sobh,M., Choquet,S., Corront,B., Dearden,C., Gratwohl,A., Herr,W., Catovsky,D., Hallek,M., de Witte,T., Niederwieser,D., Leparrier,M., & Milligan,D. (2011) Autologous hematopoietic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: results of European intergroup randomized trial comparing autografting versus observation. *Blood*, 117, 1516-1521.
30. Michallet,M., Sobh,M., Milligan,D., Morisset,S., Niederwieser,D., Koza,V., Ruutu,T., Russell,N.H., Verdonck,L., Dhedin,N., Vitek,A., Boogaerts,M., Vindelov,L., Finke,J., Dubois,V., van Biezen,A., Brand,R., de Witte,T., & Dreger,P. (2010) The impact of HLA matching on long-term transplant outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for CLL: a retrospective study from the EBMT registry. *Leukemia*, 24, 1725-1731.
31. Morrison,V.A. (2010) Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. *Best Practice and Research Clinical Haematology*, 23, 145-153.
32. Oscier,D., Wade,R., Davis,Z., Morilla,A., Best,G., Richards,S., Else,M., Matutes,E., & Catovsky,D. (2010) Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation. *Haematologica*, 95, 1705-1712.
33. Pollyea,D.A., Brown,J.M., & Horning,S.J. (2010) Utility of influenza vaccination for oncology patients. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 2481-2490.
34. Pospisilova,S., Gonzalez,D., Malcikova,J., Trbusek,M., Rossi,D., Kater,A.P., Cymbalista,F., Eichhorst,B., Hallek,M., Dohner,H., Hillmen,P., van,O.M., Gribben,J., Ghia,P., Montserrat,E., Stilgenbauer,S., & Zenz,T. (2012) ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leukemia*, 26, 1458-61.
35. Provan,D., Nokes,T., Agrawal,S., Winer,J., & Wood,P. Clinical guidelines for Immunoglobulin Use.(2008) Department of Health Publication, London.
36. Rath,J., Geisler,C., Christiansen,C.B., Hastrup,N., Madsen,H.O., Andersen,M.K., Pedersen,L.B., & Jurlander,J. (2008) Epstein-Barr virus reactivation is a potentially severe complication in chronic lymphocytic leukemia patients with poor prognostic biological markers and fludarabine refractory disease. *Haematologica*, 93, 1424-1426.
37. Robak,T., Jamroziak,K., Gora-Tybor,J., Stella-Holowiecka,B., Konopka,L., Ceglarek,B., Warzocha,K., Seferynska,I., Piszcz,J., Calbecka,M., Kostyra,A., Dwilewicz- Trojaczek,J., Dmoszynska,A., Zawilska,K., Hellmann,A., Zdunczyk,A., Potoczek,S., Piotrowska,M., Lewandowski,K., & Blonski,J.Z. (2010) Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study). *Journal of Clinical Oncology*, 28, 1863- 1869.
38. Rossi,D., Spina,V., Deambrogi,C., Rasi,S., Laurenti,L., Stamatopoulos,K., Arcaini,L., Lucioni,M., Rocque,G.B., Xu-Monette,Z.Y., Visco,C., Chang,J., Chigrinova,E., Forconi,F., Marasca,R., Besson,C., Papadaki,T., Paulli,M., Larocca,L.M., Pileri,S.A., Gattei,V., Bertoni,F., Foa,R., Young,K.H., & Gaidano,G. (2011) The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood*, 117, 3391-3401.

39. Shanafelt TD, Call TG. Current approach to diagnosis and management of chronic lymphocytic leukemia. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 388-398.
40. Sinisalo,M., Aittoniemi,J., Kayhty,H., & Vilpo,J. (2003) Vaccination against infections in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, 44, 649-652.
41. Sinisalo,M., Vilpo,J., Itala,M., Vakevainen,M., Taurio,J., & Aittoniemi,J. (2007) Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine*, 26, 82-87.
42. Sorror,M.L., Storer,B.E., Sandmaier,B.M., Maris,M., Shizuru,J., Maziarz,R., Agura,E., Chauncey,T.R., Pulsipher,M.A., McSweeney,P.A., Wade,J.C., Bruno,B., Langston,A., Radich,J., Niederwieser,D., Blume,K.G., Storb,R., & Maloney,D.G. (2008) Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 4912-4920.
43. Stilgenbauer,S., Zenz,T., Winkler,D., Buhler,A., Schlenk,R.F., Groner,S., Busch,R., Hensel,M., Duhren,U., Finke,J., Dreger,P., Jager,U., Lengfelder,E., Hohloch,K., Soling,U., Schlag,R., Kneba,M., Hallek,M., & Dohner,H. (2009) Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 3994-4001.
44. Tam,C.S., O'Brien,S., Wierda,W., Kantarjian,H., Wen,S., Do,K.A., Thomas,D.A., Cortes,J., Lerner,S., & Keating,M.J. (2008) Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 112, 975-980.
45. Tsimberidou,A.M., O'Brien,S., Kantarjian,H.M., Koller,C., Hagemeister,F.B., Fayad,L., Lerner,S., Bueso-Ramos,C.E., & Keating,M.J. (2006a) Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*, 107, 1294-1302.
46. Tsimberidou,A.M., O'Brien,S., Khouri,I., Giles,F.J., Kantarjian,H.M., Champlin,R., Wen,S., Do,K.A., Smith,S.C., Lerner,S., Freireich,E.J., & Keating,M.J. (2006b) Clinical outcomes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy with or without stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 2343-2351.
47. Tsimberidou,A.M., Wen,S., O'Brien,S., McLaughlin,P., Wierda,W.G., Ferrajoli,A., Faderl,S., Manning,J., Lerner,S., Mai,C.V., Rodriguez,A.M., Hess,M., Do,K.A., Freireich,E.J., Kantarjian,H.M., Medeiros,L.J., & Keating,M.J. (2007) Assessment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma by absolute lymphocyte counts in 2,126 patients: 20 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 4648-4656.
48. Tsimberidou,A.M., Wierda,W.G., Plunkett,W., Kurzrock,R., O'Brien,S., Wen,S., Ferrajoli,A., Ravandi-Kashani,F., Garcia-Manero,G., Estrov,Z., Kipps,T.J., Brown,J.R., Fiorentino,A., Lerner,S., Kantarjian,H.M., & Keating,M.J. (2008) Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 196-203.
49. Treleaven,J., Gennery,A., Marsh,J., Norfolk,D., Page,L., Parker,A., Saran,F., Thurston,J., & Webb,D. (2011) Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *British Journal of Haematology*, 152, 35-51.
50. Wasserman,R.L., Church,J.A., Peter,H.H., Sleasman,J.W., Melamed,I., Stein,M.R., & Bichler,J. (2009) Pharmacokinetics of a new 10% intravenous immunoglobulin in patients receiving replacement therapy for primary immunodeficiency. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37, 272-278.
51. Yri,O.E., Torfoss,D., Hungnes,O., Tierens,A., Waalen,K., Nordoy,T., Dudman,S., Kilander,A., Wader,K.F., Ostenstad,B., Ekanger,R., Meyer,P., & Kolstad,A. (2011) Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood*, 118, 6769-6771.

52. Zanotti,R., Frattini,F., Ghia,P., Visco,C., Zamo,A., Perbellini,O., Stella,S., Facco,M., Giaretta,I., Chilosi,M., Pizzolo,G., & Ambrosetti,A. (2010) ZAP-70 expression is associated with increased risk of autoimmune cytopenias in CLL patients. American Journal of Hematology, 85, 494-498.
53. Maija Itälä-Remes, Article ID: ebm00320 (015.043) © 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

1. **EBM Guidelines, 02.06.2009**

2. Упатството треба да се ажурира на три години.
3. Предвидено е следно ажурирање до јуни 2015 година.