

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
ЛЕУКЕМИЈА НА ВЛАКНЕСТИ КЛЕТКИ

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинското згрижување при леукемија на влакнести клетки, 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 леукемија на влакнести клетки, 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. 07-2941/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Годоров

ЛЕУКЕМИЈА НА ВЛАКНЕСТИ КЛЕТКИ (HAIRY CELL)

- Основи
- Дефиниција
- Епидемиологија
- Етиологија
- Дијагностички критериуми
- Диференцијална дијагноза
- Клиничка слика и лабораториски наоди
- Примарни иследувања
- Одредување на стадиум и прогностички карактеристики
- Компликации
- Следење
- Третман
- Тераписки режими
- Референци

ОСНОВИ

- Запомнете дека леукемијата на влакнести клетки (ЛВК) е ретка причина за хиперспленизам.

ДЕФИНИЦИЈА

- Леукемијата на влакнести клетки (ЛВК) е ретко хронично лимфопролиферативно заболување на Б-лимфоцитите кои имаат јасно видливи цитоплазматски испустоци и кои ја инфилтрираат коскената срцевина и слезенката. Влакнести клетки и моноцитопенија во периферната крв и карактеристична инфилтрација на коскената срцевина, проследена со зголемено присуство на ретикулински влакна во стромата, се типични. Заболениите индивидуи се често мажи на средна возраст со клиничка слика на панцитопенија, спленомегалија или со сериозни рекурентни инфекции.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- ЛВК ги сочинува само 2% од сите форми на леукемија, а 8% ако се земат во предвид само леукемиите на зрели Б и Т клетки.
- Се јавува 6-10 пати поретко од хроничната лимфатична леукемија.
- Најчесто се јавува на средна возраст, медијаната изнесува 50 години.
- Соодност мажи:жени изнесува 4.5:1.

ЕТИОЛОГИЈА

- Непозната.
- Кај пациентите со ЛВК почеста е претходна изложеност на зрачење и органски растворувачи во однос на здравата популација.

ДИАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИУМИ

- Докажување на карактеристични влакнести клетки во периферната крв.
- Карактеристична инфилтрација на коскениот мозок со влакнести клетки.

Дијагностички тестови

- Периферна размаска.
- Биопсија на коскена срцевина со специјални имунохистохемиски боења на пресеците: CD20, CD72 (DBA44), TRAP (тартарат-резистентна кисела фосфатаза).
- Проточна цитометрија на суспензија од клетки од периферна крв или од коскена срцевина со панел од моноклонални антитела:
 - Панел за Б-клетки: CD19, CD20, CD22, Smlg.
 - Панел за ЛВК: CD11c, CD25, CD103, CD123.
- Во минатото, цитохемиското докажување на TRAP било од корист, но со достапноста на моноклонални антитела кои реагираат со TRAP оваа анализа не е неопходна.

ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

- Другите состојби што се манифестираат со панцитопенија, спленомегалија, хиперспленизам и со миелофиброза.
- Варијанти на ЛВК. Варијантите на ЛВК имаат назначена леукоцитоза $40-60 \times 10^9/l$, немаат моноцитопенија, имаат различен имунофенотип и тераписки пристап (рефрактерни се на третман со интерферон α и ретко се постигнува емисија со пентостатин или кладрибин).
- Спленичен лимфом на циркулурачки вилозни лимфоцити.

КЛИНИЧКА СЛИКА И ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

- Симптоми, предизвикани од цитопени, имунодефициенција и туморска маса:
 - Слабост.
 - Кржавења (тромбоцитопенија и тромбоцитопатија).
 - Инфекции.
 - Абдоминален дискомфорт.
- Екстрamedуларни туморски инфилтрате:
 - Спленомегалија (60-70%).
 - Хепатомегалија (40-50%).
 - Абдоминална лимфаденопатија (10%) со компјутеризирана томографија.
- Лабораториски наоди:
 - Леукоцити $< 5 \times 10^9/l$ (65%).
 - Влакнести клетки во периферната размаска (95%).
 - Моноцитопенија $< 0.1 \times 10^9/l$ (90%).
 - Тромбоцитопенија (80%).
- Неутропенија $< 1 \times 10^9/l$ (75%).
- Анемија Хб < 100 г/л (70%).

ПРИМАРНИ ИСЛЕДУВАЊА

- Крвна слика и периферна размаска.
- Биопсија на коскена срцевина со аспирација (најчесто се добива 'dry tap').
- Имунофенотипизација со проточен цитометар тредба секогаш да се прави кога е достапен течен материјал и се користат антитела за CD 11c, CD 25, CD 103 и CD 123 доколку постои сомнение за ЛВК. Позитивитет за 3 или четири од овие антитела овозможува разликување на ЛВК (скор 3-4) од други Б-клеточни заболувања (скор 0-1).
- Имунохистохемија на биопсија на коскена срцевина со CD 20 и DBA.44.
- Ултрасонографија на абдоменот.

ОДРЕДУВАЊЕ НА СТАДИУМ И ПРОГНОСТИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

- Не постои широко прифатен систем за одредување на стадиум кај ЛВК.
- Болеста ја зафаќа коскената срцевина и слезенката и напредува споро.
- Прогнозата зависи од:

- Степенот на инфилтрација на коскениот мозок.
- Големината на спленомегалијата.
- Анемија (<100 г/л), неутропенија (< 1 x 10⁹/л) и тромбоцитопенија (< 100 x 10⁹/л) во која која комбинација се асоцирани со релативно полоша прогноза.
- Присуство на абдоминална лимфаденопатија
 - Асоцирана е со полош одговор на терапија, се среќава кај 9% при дијагнозата, а при релапс на болеста инциденцата расте.
- Одговорот на терапија
 - Во мултиваријантни анализи постигнувањето на комплетна ремисија (КР) во однос на парцијална ремисија (ПР) е фактор кој најсигнификантно е асоциран со преживување без прогресија на болеста.

КОМПЛИКАЦИИ

- Анемија.
- Хеморагии.
- Инфекции.

ТРЕТМАН

- Кај повеќето пациенти, за корекција на цитопениите и придружните симптоми на анемија, инфекции и крвавења, ќе биде потребна терапија. Ризикот од опортунистички инфекции кај пациенти со моноцитопенија +/- неутропенија е висок, така што и кај асимптоматски пациенти може да се земе предвид рано започнување на третман.

Главни индикации за третман се:

- Симптоматски цитопении.
- Болна спленомегалија.

Пурински аналози како примарен третман

1. Одговор на терапијата

- Два пурински аналози се главни лекови во третманот на ЛВК кладрибин и пентостатин. Со кој било од лековите се постигнува висок процент на КР >80%, овие ремисии се долготрајни и медијаната на преживување без прогресија на болеста (ПФС) во повеќето студии е над 10 години.
- Кладрибин никогаш не бил споредуван со пентостатин во големи рандомизирани клинички студии. Во долготрајната студија на следење на Елс и сор. (2009) не е покажана разлика во исходите помеѓу овие два лека. Медијаната на ПФС била 16 години.
- Вкупното преживување на 5 години се движи помеѓу 95 и 98%.
- Медијаната на периодот без релапс кај пациенти кај кои е постигната КР е значително подолг во споредба со пациентите каде е постигната ПР. Од овие причини, третманот со кој било од овие лекови треба да се повтори до постигнување на КР. За постигнување на КР кај пациенти на кои им се потребни мултипли апликации на пентостатин или втор циклус на кладрибин, додавање на 6-8 дози на ритуксимаб (или истовремено или по завршување на давањето на пурински аналози) помага да се постигне целта.

1. Протокол за давање на терапијата

- Пред да се започне третман со пурински аналози секогаш кога е можно прво треба да се третира активната инфекција, доколку постои.
- Пациентите, лекувани со кладрибин или пентостатин, доживотно треба да примаат озрачени крвни продукти, со цел да се спречи појава на болеста на графт-против-домаќинот, поврзана со трансфузија.

- Пациентите треба да бидат информирани за потребата од примање на озрачени крвни продукти, да им се даде соодветен документ со предупредување и во информатичкиот систем на трансфузиолошката служба да се внесе соодветно предупредување.

2а. Пентостатин

- 4 мг/м² на секои две недели до постигнување на максимален одговор плус 1 до 2 екстра дози.
- Се дава доколку клиренсот на креатинин е нормален (> 60 мл/мин), при клиренс 40 -60 мл/мин дозата се преполовува.
- Потребни се антиеметици, при појава на лимфопенија (лимфоцити < 1 x 10⁹/л) се започнува профилакса со котримоксазол која се продолжува во наредните 6 месеци.

2б. Кладрибин

- Постојат повеќе протоколи за давање на кладрибин: континуирана и.в. инфузија во текот на 7 дена, двочасовни дневни и.в. инфузии 5 последователни дена, дневни супкутани инјекции во текот на 5 дена, неделни супкутани инјекции во текот на 5 до 6 последователни недели.
- Податоците за долготрајното преживување се добиени од студии каде се давани континуирани и.в. инфузии на кладрибин во текот на седум дена. Иницијалните податоци, добиени од студиите со супкутана апликација или давање во и.в. болус се многу слични со оние од континуирана и.в. апликација.
- Заради лесниот начин на давање и намалената утилизација на ресурси разумно е да се користи супкутаниот начин на апликација како прволиниска терапија во дози од 0.14 мг/кг/ден во текот на 5 дена.
- Се препорачува едновременото давање на други лекови да се сведе на минимум заради честата појава на исипи по кожата.
- По завршувањето на третманот, се започнува со давање на котримоксазол (за превенција на инфекција со пнеумоцистис, 960 мг 3 x неделно) и ацикловир, 3 x 200 мг/д, за превенција на реактивација на херпес вируси.

2. Проценка на одговорот на третманот

- Проценка се прави со биопсија на коскена срцевина која се изведува откако крвната слика ќе се нормализира (со исклучок на лимфопенијата).
- КР се дефинира како отсуство на влакнести клетки во периферната размаска и во коскената срцевина, повелкување на органомегалијата и на цитопениите. При имунохистохемиските анализи не треба да има групирање (≥ 3 клетки) кои се CD 20 + или DBA.44 +.
- ПР се дефинира како нормализација на цитопениите заедно со најмалку 50% подобрување и на органомегалијата и на инфилтрацијата во коскената срцевина, а во отсуство на циркулирачки влакнести клетки.
- По давањето на кладрибин, проценката се прави најмалку по 4 месеци (обично по 4-6 месеци). Доколку постои ПР за постигнување на КР може да биде потребно давање на втор циклус на кладрибин кој обично се дава најмалку 6 месеци од завршетокот на претходната апликација. При давањето на вториот циклус на кладрибин може да дојде во предвид давање на ритуксимаб.
- При давање на пентостатин проценката се прави со биопсија на коска по дадени 8-9 циклуси и по нормализацијата на крвната слика (лимфопенија може да перзистира). Доколку е постигната ремисија, се препорачува давање на уште една до две натамошни дози на лекот.

Третман при релапс

- Кај повеќето пациенти со релапс втора ремисија на болеста се постигнува доколку повторно се лекуваат или со пентостатин или со кладрибин.
- Доколку првата ремисија траела кратко, < 2 години се користи алтернативниот лек.
- Доколку првата ремисија траела подолго, > 2 години се дава истиот лек.
- Показано е дека траењето на КР е еднакво било да се постигнати со прволиниска, второлиниска или третолиниска терапија, но се намалува процентот на постигнати КР по

секој нареден циклус на терапија. Оттаму, се сугерира давање на пентостатин или кладрибин заедно со ритуксимаб кај пациенти со релапс.

Минимална резидуална болест

- Ерадикацијата на минималната резидуална болест не треба да биде цел на лекувањето, освен во случај кога се работи за клиничка студија.

Интерферон α

- Денес ретко се користи во третманот на ЛВК со оглед на одличните резултати, добиени со пуринските аналози.
- Примената му е ограничена на пациенти со тешка панцитопенија кај кои постои итна потреба за подобрување на цитопениите што е можно побргу.
- Даван во дози од 3МУ 3 пати неделно ќе доведе до постепено подобрување на бројот на крвните елементи и ќе го олесни натамошното давање на кој било од пуринските аналози.
- Терапија на одржување не се препорачува заради ограничената ефикасност и бројните несакани ефекти кои влијаат неповолно врз квалитетот на животот на пациентот.

Фактори на раст

- G-CSF може да се користи за лекување на тешка неутропенија ($<0.5 \times 10^9/\text{л}$) пред, во текот и/или по давањето на пентостатин или на кладрибин.
- Рутинското давање не се препорачува, бидејќи, иако се постигнува намалување на бројот на денови со неутропенија, не се намалува бројот на денови со фебрилност, ниту се намалува користењето на антибиотици.

Спленектомија

- Главна индикација за спленектомија е значајна спленомегалија (> 10 cm под левото ребро) во присуство на ниска инфилтрација во коскената срцевина.
- Некои пациенти (2% од сите пациенти и 15% од пациентите со спленектомија) можат да останат во клиничка ремисија со нормални вредности на крвната слика и до 15 до 25 години.
- Се препорачува да се причека најмалку 6 месеци по спленектомијата пред да се донесе одлука за започнување на која било друга терапија. Постепено покачување на бројот на циркулирачки влакнести клетки е одлика на прогресивна болест.
- Доколку дојде до нормализирање на крвната слика и пациентот остане без симптоми, натамошното лекување може безбедно да се одложува.

Рефрактерна болест

- Пациентите кои се рефрактерни на кладрибин или пентостатин се лекуваат со ритуксимаб во дози од $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ неделно, во текот на 8 недели.
- Нема доволно податоци за да се препорача давање на алтернативен пурински аналог заедно со ритуксимаб.

Варијанта на леукемија на влакнести клетки (ЛВК-в)

- Се работи за ретко Б-клеточно лимфопрлиферативно заболување за кое се смета дека не е поврзано со ЛВК и во класификацијата на СЗО од 2008 год. е одделено во посебна категорија. Се разгледува заради важноста во диференцијалната дијагноза и различниот одговор на стандардната терапија која се користи кај ЛВК (резистенција кон интерферон α , ретко постигнување на КР било со кладрибин, било со пентостатин).
- ЛВК-в се разликува од ЛВК според:
 - Присуството на леукоцитоза ($40-60 \times 10^9/\text{л}$).
 - Отсуството на моноцитопенија.
 - Клетките се големи и имаат влакнести испустоци, но карактеристиките на јадрото се слични на Б пролимфоцитна леукемија.

- Помала количина на ретикулински влакна (лесно се добива аспирант од коскена срцевина).
- Имунофенотипот CD 25 и CD 123 се, по правило, негативни, CD 103 ретко е експримиран, а CD 11c е скоро секогаш позитивен.
- Хистологијата на коскената срцевина и слезенката се слични како кај ЛВК.
 - Не постои соодветен третман за ова заболување.
 - Во најголемата објавена студија добра ПР кај 2 од 3 пациенти е постигната со спленекетомија.
 - Многу ретко пациентите постигнуваат КР по 3 или 4 циклуси на терапија со кладрибин.
 - Постојат поединечни соопштенија за хематолошка КР по давањето на ритуксимаб.
 - Со оглед на отсуство на одговор на пурински аналози разумна терапевтска опција кај овие пациенти би била давање на ритуксимаб.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Chadha, P., Rademaker, A.W., Mendiratta, P., Kim, B., Evanchuk, D.M., Hakimian, D., Peterson, L.C. & Tallman, M.S. (2005) Treatment of hairy cell leukaemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. *Blood*, 106, 241–246.
2. Dearden, C.E., Else, M. & Catovsky, D. (2011) Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. *Leukaemia and Lymphoma*, 52 (Suppl. 2), 21–24.
3. Del Giudice, I., Matutes, E., Morilla, R., Morilla, A., Owusu-Ankomah, K., Rafiq, F., A'Hern, R., Delgado, J., Bazerbashi, M.B. & Catovsky, D. (2004) The diagnostic value of CD123 in B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Haematologica*, 89, 303–308.
4. Else, M., Osuji, N., Forconi, F., Dearden, C., Del Giudice, I., Matutes, E., Wotherspoon, A., Lauria, F. & Catovsky, D. (2007) The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent refractory hairy cell leukaemia. *Cancer*, 110, 2240–2247.
5. Else, M., Dearden, C.E., Matutes, E., Garcia-Talavera, J., Ama, Z., Rohatiner, S., Johnson, S.A.N., O'Connor, N.T.J., Haynes, A., Osuji, N., Forconi, F., Lauria, F. & Catovsky, D. (2009) Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *British Journal of Haematology*, 145, 733–740.
6. Else, M., Dearden, C.E., Matutes, E., Forconi, F., Lauria, F., Ahmad, H., Kelly, S., Liyanage, A., Ratnayake, V., Shankan, J., Whalley, I. & Catovsky, D. (2011) Rituximab with pentostatin or cladribine; an effective combination treatment for hairy cell leukaemia after disease recurrence. *Leukemia and Lymphoma*, 52 (Suppl. 2), 75–78.
7. Foucar, K., Falini, B., Catovsky, D. & Stein, H. (2008) Hairy cell leukaemia. In: WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. (ed. by Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J. & Vardiman, J.W.), pp. 188–190. IARC Press, Lyon.
8. Liliemark, J., Albertioni, F., Hassan, M. & Juliusson, G. (1998) On the bioavailability of oral and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine in humans: alternative routes of administration. *Journal of Clinical Oncology*, 10, 1514–1518.
9. Maloisel, F., Benboubker, L., Gardembas, M., Coiffier, B., Divine, M., Sebban, C., Blanc, M., Abgrall, J.F., Lederlin, P., Harousseau, J.L., Blaise, A.M., Grosbois, B., Morice, P., Ghandour, C. & Castaigne, S. (2003) Long-term outcome with pentostatin treatment in hairy cell leukemia in patients. A French retrospective study of 238 patients. *Leukemia*, 17, 45–51.
10. Narat, S., Gandla, J., Dogan, A. & Mehta, A. (2005) Successful treatment of hairy cell leukaemia variant with rituximab. *Leukemia and Lymphoma*, 46, 1229–1232.
11. Nieva, J., Bethel, K. & Saven, L. (2003) Phase 2 study of rituximab in the treatment of cladribine-failed patients with hairy cell leukaemia. *Blood*, 102, 810–813.
12. Ravandi, F., Jorgensen, J.L., O'Brien, S.M., Verstovsek, S., Koller, C.A., Faderl, S., Giles, F.J., Ferrajoli, A., Wierda, W.G., Odinga, S., Huang, X., Thomas, D.A., Freireich, E.J., Jones, D., Keating, M.J. & Kantarjian, H.M. (2006) Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukaemia. *Blood*, 107, 4658–4662.

13. Robak, T., Jamroziak, K., Gora-Tybor, J., Blonski, J.Z., Kasznicki, M., Dwilewicz-Trojaczek, J., Wiater, E., Zdunczyk, A., Dybowicz, J., Dmoszynska, A., Wojtaszko, M., Zdziarska, B., Calbecka, M., Kostyra, A., Hellmann, A., Lewandowski, K., Stella-Holowiecka, B., Sulek, K., Gawronski, K., Skotnicki, A.B., Nowak, W., Zawilska, K., Molendowicz-Portala, L., Kloczko, J., Sokolowski, J., Warzocha, K., Seferynska, I., Ceglarek, B. & Konopka, L. (2007) Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukaemia Group (PALG) of a prospective, randomised, multicenter trial. *Blood*, 109, 3672–3675.
 14. Thomas, D.A., O'Brien, S., Bueso-Ramos, C., Faderl, S., Keating, M.J., Giles, F.J., Cortes, J. & Kantarjian, H.M. (2003) Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood*, 102, 3906–3911.
 15. 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.
 16. Zinzani, P.L., Pellegrini, C., Stefoni, V., Derenzini, E., Gandolfi, L., Broccoli, A., Argnani, L., Quirini, F., Pileri, S. & Baccarani, M. (2010) Hairy cell leukaemia: evaluation of the long-term outcome in 121 patients. *Cancer*, 116, 4788–4792.
-
1. **Jones, G., Parry-Jones, N., Wilkins, B., Else, M. and Catovsky, D. (2012), Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant*. *British Journal of Haematology*, 156: 186–195.**
 2. **Упатството треба да се ажурира на 3 години.**
 3. **Предвидено е следно ажурирање до јуни 2015 година.**