

Главный внештатный специалист детский
гематолог Минздрава России
Президент Национального общества
детских гематологов онкологов России
академик РАН, д.м.н., профессор



А.Г. Румянцев

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по диагностике и лечению неходжкинских лимфом
у детей

Издание официальное

Москва
2015

Настоящие Федеральные клинические рекомендации разработаны в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии ГОСТ Р 56034-2014 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения», Москва, Стандартинформ, 2014.

Сведения о стандарте

1 РАЗРАБОТАН: Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

2 АВТОРЫ: Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В.

Оглавление

1	Область применения	4
2	Нормативные ссылки	4
3	Общие положения.....	4
4	Требования протокола	5
4.1	Модель пациента	5
4.2	Критерии и признаки, определяющие модель пациента	6
4.3	Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента в зависимости от условий оказания и функционального назначения медицинской помощи	9
4.4	Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента.....	15
4.5	Перечень групп лекарственных средств основного и дополнительного ассортимента.....	18
4.6	Характеристика алгоритмов и особенностей лекарственных средств при данной модели пациента.	20
4.7	Возможные исходы для данной модели пациента	42

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает клинические рекомендации (протоколы лечения) по диагностике и лечению пациентов с неходжкинскими лимфомами (далее – протоколы), определяющий объем и показатели качества выполнения медицинской помощи больному при подозрении на неходжкинскую лимфому. Настоящий стандарт предназначен для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использована ссылка на следующий стандарт:
ГОСТ Р 56034 – 2014 Клинические рекомендации (протоколы лечения).
Общие положения.

Примечание - При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если заменён ссылочный стандарт, на который дана недатированная ссылка, то рекомендуется использовать действующую версию этого стандарта с учётом всех внесенных в данную версию изменений. Если заменен ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, то рекомендуется использовать версию этого стандарта с указанным выше годом утверждения (принятия). Если после утверждения настоящего стандарта в ссылочный стандарт, на который дана датированная ссылка, внесено изменение, затрагивающее положение, на которое дана ссылка, то это положение рекомендуется применять без учета данного изменения. Если ссылочный стандарт отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, рекомендуется применять в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Общие положения

Протоколы ведения больных «Диагностика и лечение пациентов с неходжкинскими лимфомами» разработан для решений следующих задач:

- определения алгоритмов диагностики и лечения пациентов с неходжкинскими лимфомами
- унификации расчетов затрат на медицинскую помощь, разработки программ обязательного медицинского страхования и тарифов на медицинские услуги;
- осуществления контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту В медицинских организациях разного уровня, в том числе, в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

В настоящем стандарте используется унифицированная шкала оценки убедительности доказательств применения медицинских технологий в соответствии с ГОСТ Р 56034 – 2014 Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения.

4 Требования протокола

4.1 Модель пациента

Нозологическая группа: неходжкинские лимфомы (НХЛ), код по МКБ-10 С 81 – С 85, системные злокачественные опухоли иммунной системы из клеток внекостномозговой лимфоидной ткани различной гистогенетической принадлежности и степени дифференцировки.

Нозологические единицы по классификации ВОЗ 2008

Основные варианты НХЛ возрастной группы до 18 лет (дети и подростки) (Таб. 1).

В-клеточные:

- лейкоз/лимфома из В-клеток-предшественников - лимфобластные
- лимфомы из зрелых В-клеток:
 - лимфома/лейкоз Бёркитта
 - диффузные В-крупноклеточные лимфомы, в т.ч. первичная медиастинальная В- клеточная НХЛ
 - фолликулярная лимфома педиатрическая

Т- клеточные:

- лейкоз/лимфома из Т-клеток-предшественников - лимфобластные
- лимфомы из зрелых Т-клеток - периферические Т- клеточные НХЛ:
 - анапластическая крупноклеточная лимфома (АЛК+/-)
 - периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная
 - другие редкие Т- и НК-клеточные лимфомы

4.2 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Среди злокачественных опухолей у детей НХЛ составляют 5-7%, у подростков старше 15 лет - до 10%. Распространенность НХЛ у детей и подростков до 18 лет в странах Европы и Северной Америки составляет 0,6-1,5 случая на 100 000, в России этот показатель, по данным существующей статистики, находится в таких же пределах. Пик заболеваемости приходится на возраст 5-10 лет, дети до 3-х лет болеют НХЛ крайне редко. До 14 лет преобладают мальчики – соотношение мальчики:девочки среди заболевших составляет ~3,5:1, у подростков ~1,5:1.

Резко повышен риск заболеть НХЛ у детей с первичными иммунодефицитными состояниями, болезнями нестабильности хромосом, после трансплантации органов и тканей.

НХЛ у детей и подростков - первично генерализованные злокачественные опухоли с диффузной гистологической структурой и высоким пролиферативным потенциалом, чувствительные к специфической цитостатической химиотерапии. Характерна высокая частота экстранодальных локализаций, инициальное вовлечение в процесс костного мозга (КМ) и центральной нервной системы (ЦНС). Независимо от клинического оформления при выявлении в костном мозге более 25% опухолевых клеток (лимфобластов в случаях НХЛ из предшественников) заболевание определяется как острый лейкоз (ОЛЛ), при морфологии L3 (по ФАБ – классификации) как В-клеточный острый лейкоз (В-ОЛ или лейкоз Бёркитта).

Терапия: риск-адаптированная интенсивная (по дозам и временным режимам) полихимиотерапия (ПХТ) при условии адекватного выполнения комплекса сопроводительных мероприятий. Хирургические вмешательства ограничены диагностической биопсией и помощью при неотложных состояниях; резекция опухоли при возможности малотравматичного удаления, осложнения неоправданно обширных операций и задержка ПХТ ухудшает прогноз. В последнее 10-летие в лечении НХЛ также используют иммунотерапию.

Таблица 1. Основные варианты НХЛ у детей и подростков: коды МКБ10, основные иммуномаркеры и частота встречаемости

Вариант, код МКБ	Иммуномаркеры	Частота (%)
<u>В-клеточные</u>		
Из В-предшественников		

Лимфобластная В-НХЛ С 91.0	CD19+ и/или CD79a+ и/или CD22cyt+ большинство случаев TdT+ и HLA- DR+	3-5
Из зрелых В-клеток		
Лимфома/лейкоз Беркитта, С 83.7	CD19+ и/или CD79a+; CD20+; CD10±; Ki 67 ≥ 99% sIgM+, κ- или λ – цепи + Bcl6 +; С-мус+	45-55
Диффузные В- крупноклеточные, С 83.3	CD19+ и/или CD79a+; CD20+; CD10±; Ki 67 < 90% Bcl6 ±; Bcl 2±	8-10
Первичная медиастинальная В- крупноклеточная	CD20+; CD10-; Bcl2-; Bcl 6 -; CD19+; CD45+	2-3
Фолликулярная лимфома	CD 19, 20, 22, 79a, BCL2+,	<1
Т-клеточные		
Из Т-предшественников		
Лимфобластная Т-НХЛ С 83.5	CD7+; CD2+ и/или CD5+ и CD4 или CD8+; CD1a ±; CD3cyt +; TCRα/β+/ TCRγ/δ± (редко)	15-20
Из посттимических Т-клеток (периферические)		
Анапластическая крупноклеточная лимфома	CD30+, ALK+, CD3, 5, 7 - /±, CD4+, CD2 +, TIA1+, gransym B+, perforin ±	8-10%
Другие неклассифицируемые		<5%

Для многих НХЛ этой возрастной группы известны неслучайные хромосомные аномалии. Наиболее редкие у детей Т-клеточные лимфомы из зрелых клеток развиваются преимущественно у детей с нарушениями иммунной системы (аутоиммунные заболевания, первичные иммунодефицитные состояния, после трансплантации органов и тканей).

Анамнез.

При сборе семейного анамнеза надо обращать внимание на случаи повторных тяжелых инфекций и\или смертей мальчиков в раннем возрасте с клиникой инфекционных заболеваний и\или кровотечений.

В-симптомы переменны, как правило, чаще всего имеет место выраженная потеря массы тела. Инициальные симптомы разнообразны, обусловлены локализацией и массой опухоли. Более 50% НХЛ (преимущественно из зрелых В-клеток) у детей инициально локализуются в брюшной полости: илеоцекальная область, аппендикс, восходящая кишка, мезентериальные и другие группы внутрибрюшных лимфоузлов. Часто инициальным симптомокомплексом является клиника острого живота: боли, тошнота и рвота, симптомы кишечной непроходимости, острого аппендицита, желудочно-кишечного кровотечения или перфорации кишки. Однако первым проявлением может быть просто увеличение живота при общем удовлетворительном состоянии ребенка. В-НХЛ являются частой причиной кишечной непроходимости у школьников. При физикальном осмотре у больного иногда бывает можно пальпировать опухоль и, как правило, выявляется значительная гепатоспленомегалия, асцит. Даже в отсутствии специфического поражения почек у больных ЛБ часто развивается острая почечная недостаточность, обусловленная метаболическими расстройствами (синдром острого лизиса опухоли, СОЛ), что, наряду с инфекционными осложнениями, является основной причиной летального исхода на догоспитальном этапе и в первые дни лечения [4,5].

Локализация опухоли в средостении и тимусе (20-25% НХЛ детского возраста) наиболее часто присуща Т-ЛБЛ. Проявляется нарушениями дыхания, навязчивый кашель без признаков воспаления, затруднение дыхания и глотания, иногда потеря голоса. Развивается синдром сдавления верхней полой вены - головные боли, расширение вен и отек шеи, лица. Часто развивается гидроторакс, усиливая симптомы дыхательной недостаточности; выпот в перикард может привести к тампонаде сердца. Быстро присоединяются поражение костного мозга с цитопенией и ЦНС с судорогами, нарушением сознания. Учитывая быстрый рост опухоли, эти симптомы быстро становятся жизнеугрожающими.

10-15% НХЛ у детей локализуются в лимфоидных образованиях Вальдейерова кольца, головы и шеи, с вовлечением слюнных желез, отеком нижней челюсти, односторонним увеличением глоточной миндалины с соответствующей симптоматикой, включая парезы черепно-мозговых нервов как первой презентации болезни.

Лимфома с поражением только периферических лимфатических узлов у детей бывает нечасто (10~12% случаев). Пораженные лимфоузлы увеличены, плотные, ненапряженные, безболезненные, без местной кожной гиперемии, расположены асимметрично, чаще выше уровня диафрагмы или по обе ее стороны, с тенденцией к образованию конгломератов; антибактериальная терапия неэффективна.

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) может быть при любом описанном выше симптомокомплексе, проявляется головной болью, не

связанной с приемом пищи рвотой, обусловленными сдавлением опухолью болевыми симптомами, нарушениями зрения и слуха, парезами и параличами, особенно при внутричерепной и эпидуральной локализации.

Другие инициальные локализации: почки, кости, орбита, кожа, щитовидная и слюнная железы, печень (редко) – сопровождаются соответствующей локализации и объему опухоли симптоматикой.

При выявлении быстро растущей опухоли любой локализации (особенно в брюшной полости) у детей до 14 лет, кроме младенцев, надо прежде всего исключать НХЛ.

С НХЛ у детей и подростков ассоциированы неотложные состояния: кишечная непроходимость, синдром «острого живота» - кровотечение, инвагинация, перфорация; синдром сдавления верхней полой вены (СВПВ) и дыхательная недостаточность; синдром острого лизиса опухоли (СОЛ) и развитие острой почечной недостаточности; при локализации опухоли в эпидуральном пространстве ведущими являются неврологическая симптоматика и выраженный болевой синдром.

4.3 Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента в зависимости от условий оказания и функционального назначения медицинской помощи

Диагностика.

При выявлении у ребенка/подростка явлений лимфопролиферативного синдрома или ургентных синдромокомплексов, характерных для НХЛ, диагностический процесс должен проводиться в срочном режиме до начала противоопухолевой терапии.

Необходимо безотлагательно решить организационные и технические вопросы, связанные с проведением хирургического вмешательства (биопсия, радикальная операция), купировать и мониторировать жизненно угрожающие синдромы.

Диагностика включает:

- Первичный осмотр больного с оценкой жалоб, клинического статуса и анамнеза - характер, время появления и развитие симптомов; инфекционный и семейный анамнез - острые и хронические инфекции, первичные иммунодефицитные состояния, опухоли и генетические заболевания.
- Физикальные данные: лихорадка, болевой синдром и симптомы интоксикации, геморрагический синдром; размеры и характеристика всех групп лимфоузлов, костные боли и суставной

синдром, нарушения дыхания, гепатоспленомегалия, состояние яичек, неврологический статус, при выявлении пальпируемой опухоли – её локализация и характеристики.

Лабораторные методики:

- Общий клинический анализ крови с подсчетом формулы (ручным) и количества тромбоцитов - срочно;
- Биохимический анализ крови с оценкой функции печени, почек, определением мочевого кислоты, электролитов (К, Na, Са), лактатдегидрогеназы (ЛДГ)
- Коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген, XIIa-зависимый фибринолиз),
- Измерение диуреза, анализ мочи;
- Определение маркеров вирусных инфекций: ЭБВ (серологически и количественно (ПЦР), гепатитов, антитела к ВИЧ;
- Группа крови и резус-фактор,
- Сывороточные иммуноглобулины

Инвазивные процедуры (проводятся в условиях обезболивания):

- исследование костного мозга: пункции из 2 - 4-х анатомически различных точек (передние и задние ости подвздошных костей) с подсчетом миелограммы (из каждой точки делать 8-10 мазков); стерильная пункция не рекомендуется.
- морфологически определить относительное содержание (%) опухолевых клеток и их характер;
- цитохимическое исследование не несет дополнительной к морфологии информации за исключением редких случаев нелимфобластных гематосарком;
- иммунофенотипирование клеток костного мозга при его поражении и в случаях В-ОЛ;
- трепанобиопсия костного мозга не является обязательной при НХЛ у детей и подростков, не входит в критерии определения стадии и терапевтической группы риска (при лечении по принятым в педиатрической практике российских клиник протоколам); возможно использование в целях дифференциальной диагностики, атипичном течении заболевания;
- исследование ликвора: всем больным НХЛ. Люмбальная пункция . особенно первая диагностическая, должна быть атравматичной, проводится опытным врачом под общим наркозом; анализ ликвора включает оценку клеточного состава (количественную и качественную на цитопрепарате), содержания белка и глюкозы.

Критерии диагностики инициального поражения ЦНС

- наличие опухолевых клеток при цитологическом исследовании ликвора;
- ликвор с примесью крови не рассматривается в качестве доказательства первичного поражения ЦНС;
- опухолевые образования в головном мозге или мозговых оболочках по данным КТ/МРТ;
- парезы/параличи черепно-мозговых нервов даже при отсутствии опухолевых клеток в ликворе и внутримозговых образований по данным КТ/МРТ
- поражение глаз и зрительных нервов
- по показаниям - эзофагогастроскопия; плевроцентез, лапароскопия

Консультации отолоринголога, офтальмолога, невропатолога; гинеколога, других специалистов – по показаниям

Инструментальные методы исследования

- ЭКГ, ЭХО-кардиография ;
- рентгенография органов грудной клетки (2 проекции – прямая и правая боковая) - позволяет обнаружить увеличение тимуса и лимфоузлов средостения; наличие плеврита, очагов в легких и их локализацию;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и таза, периферических лимфоузлов; позволяет выявить опухоль, асцит, наличие очагов в печени, селезенке, состояние лимфатических узлов, яичек; пораженными считаются лимфатические узлы размером более 1 см в диаметре
- компьютерная рентгеновская томография (КТ) – обязательный метод визуализации для оценки состояния органов грудной клетки и брюшной полости (с двойным контрастированием) и малого таза, дает объективную информацию о локализации и топографических характеристиках опухоли; позволяет объективно оценить инициальные размеры опухоли (объем, наибольшая величина), их изменений в процессе терапии; необходим для определения состояния ремиссии;
- по показаниям - жалобы на боли, симптомы поражения ЦНС, при локализации опухоли в области головы, шеи – МРТ головного / спинного мозга;
- при костных болях – R-графия, сканирование костей с технецием 99, МРТ костей.

Интерпретация результатов УЗИ, КТ, МРТ и других специальных методик, должна проводиться рентгенологом с педиатрической подготовкой.

Специальные методы исследования.

Все инвазивные методики должны проводиться с обеспечением анестезии (седации), при тромбоцитопении использовать заместительную терапию для достижения показателя тромбоцитов $\geq 30\ 000/\text{мкл}$).

При наличии опухолевых инфильтратов материалом для диагностического исследования является опухолевая ткань, полученная в результате биопсии экстранодальных опухолевых образований или эксцизии лимфатического узла. При наличии специфического асцита, плеврита, лейкемического поражения костного мозга возможна диагностика без хирургического вмешательства на основании морфологического, иммунофенотипического и цитогенетического исследований опухолевых клеток биологических жидкостей без гистологического исследования. Данная тактика оправдана при тяжелом состоянии пациента, отсутствии периферической лимфаденопатии, необходимости проведения оперативного вмешательства для получения биопсийного материала при локализации опухоли в грудной и/или брюшной полости, забрюшинном пространстве или в полости малого таза.

В результате хирургической (эксцизионной) биопсии опухоли (лимфоузла) должно быть получено достаточное количество материала для проведения комплекса необходимых исследований, включая: цитологическое и гистологическое исследование отпечатков и биоптата опухоли с оценкой морфологии и иммуногисто-(cito-)химических характеристик, cito- и молекулярно-генетические анализы; часть материала оставить для возможных дополнительных исследований, обеспечить условия для их длительного хранения.

Биопсию проводят под общей анестезией до начала противоопухолевой терапии за исключением жизнеугрожающих ситуаций вследствие синдрома сдавления; хирургическое вмешательство должно быть максимально щадящим; материал немедленно доставить в патологоанатомическую лабораторию с соблюдением условий, определенных патологом; желательно присутствие патолога на операции и участие в обработке материала.

Получение и забор диагностического материала - общие правила.

- Количество материала должно быть адекватно поставленной диагностической задаче.
- Материал от игольной биопсии образования как правило не является диагностически значимым. Рекомендуются не проводить краевые биопсии лимфоидной ткани. Фрагментирование материала затрудняет его диагностику.

- Направление на гистологическое и иммуногистохимическое исследование должно содержать полную информацию о пациенте, исследуемом материале (точная локализация получения, наличие других поражений).
- Если выполняется согласно имеющимся показаниям гистологическое исследование костного мозга необходимы данные анализа периферической крови, миелограммы, результаты иммунофенотипирования (если было сделано).

Полученный материал поместить в физ.раствор (не дольше чем на 2 часа) и передать в пат.лабораторию, где материал должен быть помещен в фиксатор и подвергнут дальнейшей обработке. Фиксация происходит только в забуференном 10% растворе формалина. Если нет условий для передачи материала в указанные сроки в лабораторию, то полученная ткань должна быть сразу помещена в указанный раствор формалина, где может храниться без ограничения времени до проведения дальнейших процедур процессинга (приготовление парафиновых блоков).

При наличии влажного архива фрагменты ткани хранятся в забуференном 10% формалине и при необходимости предоставляются на референс исследование.

Весь операционно-биопсийный материал, а также изготовленные из него парафиновые блоки и стекла с гистологическими препаратами, являются собственностью пациента и беспрепятственно передаются на руки пациенту либо его законному представителю по запросу согласно официально оформленным документам.

Исследования субстрата опухоли включают:

- цитологический и гистологический анализ с описанием структуры и клеточного состава;
- иммуногистохимический анализ и иммунофенотипирование с использованием панели антител для определения основных линейных и дифференцировочных антигенов, показателей пролиферативной активности и некоторых специфических маркеров, например, alk (АККЛ) или С-мус протоонкогена (ДВККЛ, ЛБ):
- маркеры В-линии: CD79a, CD10, CD19, CD20, CD22, cIgM, sIgM, κ/λ легкие цепи, CD34, HLA-DR, TdT;
- маркеры Т- линии: CD1a, CD2, CD5, CD7, CD3 (цит?), CD4, CD8, TdT, CD30;
- естественные киллеры (НК): CD 56, CD16;

- пролиферативный потенциал: (Ki-67, BSAP (PAX5) иммуногистохимически с указанием количественного показателя (% позитивных клеток).
- Маркеры ЭБВ (EBER, LMP) – по показаниям

Цитогенетическое и молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH) при лимфомах у детей проводится с целью подтверждения/исключения диагноза лимфомы Беркитта – обнаружение перестроек гена *c-myc* в составе транслокаций $t(8;14)(q24;q32)$, $t(8;22)(q24;q)$, $t(2;8)(q24;q)$ и ALK-позитивных крупноклеточных лимфом – подтверждение перестроек гена ALK. Основным методом исследования в этом случае – флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH). В остальных случаях хромосомные перестройки носят разнообразный характер, их прогностическое и диагностическое значения неоднозначны. Исследование проводится только в начале заболевания до лечения.

Материал для исследования и условия транспортировки – согласно установкам лаборатории, проводящей анализ.

К материалу приложить направление и выписку.

Описанные диагностические мероприятия необходимы для установления принадлежности опухоли к одному из вариантов НХЛ и определения адекватной тактики терапии. Комплекс одинаков независимо от вида НХЛ, особенности обследования могут быть результатом локализации опухоли и тяжести состояния больного – обсуждаются в зависимости от индивидуального случая.

По результатам обследования определить стадию НХЛ.

Стадирование по St.Jude (S.Murphy)

Клиническая стадия определяет распространенность опухолевого процесса, устанавливается в соответствии со следующими критериями (S.Murphy, 1978):

- I стадия. Одиночный лимфоузел или экстранодальная опухоль без локального распространения; исключаются медиастинальная, абдоминальная, эпидуральная локализации.
- II стадия.
 - одна экстранодальная опухоль с поражением региональных лимфоузлов;
 - две и более групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы;
 - две одиночные экстранодальные опухоли с/без поражения региональных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы
 - первичная опухоль желудочно-кишечного тракта, локализованная в илеоцекальной области с/без поражения мезентериальных лимфоузлов,

- исключаются медиастинальные и эпидуральные опухоли;
- (Несколько лимфоузлов или экстранодальных опухолей по одну сторону диафрагмы с/без локального распространения).
- При макроскопически полном удалении опухоли определяется как резецированная (II Р), при невозможности полного удаления как нерезецированная (IIНР); исключаются медиастинальная и эпидуральная локализации.
- III стадия. Опухолевые образования по обе стороны диафрагмы, внутригрудная, параспинальная и эпидуральная локализации опухоли, обширная нерезектабельная внутрибрюшная опухоль.
- IV стадия. Любая локализация первичной опухоли с наличием поражения ЦНС, костного мозга и/или мультифокального поражения скелета.

Поражением костного мозга при НХЛ большинство онкогематологов считают наличие в клеточном составе >5 (при варианте L3 или неклассифицируемых по ФАБ - единичных клеток) и $< 25\%$ опухолевых клеток. При выявлении более 25% бластных клеток в костном мозге диагностируют острый лейкоз.

Оценка характеристик лейкемических клеток и варианта лейкоза – по аналогии с используемыми для диагностики острых лейкозов.

Формулировка диагноза

Диагноз неходжкинской лимфомы формулируется в соответствии с классификацией ВОЗ 2008 года, включает определение нозологической формы, варианта НХЛ, распространенности опухоли – стадию (по S.Murphy) с указанием областей поражения и осложнений, обусловленных основным заболеванием. Группа риска определяется в соответствии с используемым протоколом.

4.4 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента

Лечение НХЛ у детей и подростков относится к высоким медицинским технологиям, требует кроме соответствующих условий стационарного подразделения наличия качественной лабораторной и трансфузиологической службы, возможностей проведения интенсивной и реанимационной терапии, участия в лечебном процессе специалистов различного профиля.

Независимо от модели НХЛ основу терапии составляет противоопухолевая полихимиотерапия, которая проводится в условиях стационара (бокс);

Стандарты противоопухолевой полихимиотерапии (ПХТ)

Общие положения

Введение высокодозированных препаратов осуществляется через центральный венозный катетер (ЦВК) из полихлорвинила или полиуретана - для безопасного длительного стояния.

ЦВК имплантируют одновременно с диагностическими процедурами под общей анестезией. при синдроме верхней полой вены общий наркоз противопоказан. Дозы пероральных и внутривенных средств химиотерапии рассчитывать на площадь поверхности тела по номограммам. Пациенты в возрасте до 6 месяцев должны получать 2/3 полной дозы, 7-12 месяцев - 3/4 полной дозы, рассчитанной на площадь поверхности тела. Измерять площадь поверхности тела перед каждым курсом ПХТ.

Дозы, сроки и длительность введения химиопрепаратов должны соответствовать условиям используемого терапевтического протокола; замена препаратов, пропуски введения, другие изменения – по показаниям в исключительных случаях.

При лечении НХЛ должно быть отделение или палата интенсивной терапии для ведения больного с дыхательной и сердечно-сосудистой, почечной недостаточностью, шоком и др., иметь возможность проведения гемодиализа и гемофильтрации, ИВЛ. Также отделение хирургии, способное выполнять торакальные и абдоминальные операции. В штате должны быть невропатолог, окулист, отоларинголог, возможность консультаций других специалистов (эндокринолог, гинеколог, нейрохирург, уролог).

Обязательно наличие квалифицированной лабораторной службы и возможность использовать современные методы визуализации, включая КТ и МРТ.

Общие мероприятия

Оценить и купировать жизнеугрожающие симптомы и синдромы, начать инфузионную и антибактериальную терапию; обеспечить трансфузионную поддержку.

Обеспечить центральный венозный доступ одновременно с диагностическими процедурами под общей анестезией.

Общие принципы специфической терапии НХЛ у детей и подростков

Основой эффективной терапии НХЛ у детей и подростков является риск-адаптированная полихимиотерапия (ПХТ)

при всех вариантах НХЛ больным данной возрастной группы обязательна профилактика нейтролейкоза;

не используется локальная (на место поражения) лучевая терапия за редкими исключениями

комплекс адекватной сопроводительной и заместительной терапии.

В России с начала 90-х годов широко применяют протоколы группы БФМ - для В-клеточных НХЛ, не-В-НХЛ (лимфобластных) и анапластической Т- (0-)крупноклеточной лимфоме. В большинстве случаев эти протоколы модифицированы, в ряде случаев используют программы лечения, разработанные российскими клиниками.

Лимфобластные Т- и В-клеточные лимфомы из клеток-предшественников (ЛБЛ) МКБ10 С-91.0; С 83.5

ЛБЛ составляют ~20-25% всех случаев НХЛ в возрастной группе до 18 лет, из них до 75% составляют лимфомы из предшественников Т-клеток и до 25% - В-клеток. Это быстро прогрессирующие высоко агрессивные опухоли, без лечения заканчиваются фатально в течение нескольких месяцев. При использовании современных программ терапии результаты долгосрочной выживаемости достигают 80%.

Т-ЛБЛ – типичны для мальчиков-подростков. Инициальная локализация в 50% случаях в средостении (лимфоузлы и тимус) с развитием синдрома верхнего средостения и плевральным выпотом; также могут быть поражены периферические л/у, кожа, печень, лимфоидные образования вальдейерова кольца, гонады; чаще, чем при других НХЛ, в процесс вовлечены костный мозг и ЦНС.

Иммунофенотипические характеристики опухолевых клеток Т-ЛБЛ представлены в табл.1

Позитивны: терминальная дезоксирибонуклеотидил трансфераза (TdT), CD7 и цитоплазматическая CD 3; вариабельны CD 1a, CD2, CD4, CD5, CD8; может быть

Клинические проявления обусловлены локализацией опухоли, нередко в сочетании с В - симптомами. Часто первые симптомы болезни обусловлены сдавлением опухолью сосудов и органов, расположенных в средостении. Часто в процесс вовлечены костный мозг и, ЦНС. Лечение Т-ЛБЛ должно включать выполнение мероприятий, направленных на поддержание основных жизненных функций, профилактику/лечение инфекционных осложнений, обусловленных цитопенией, и симптомов поражения центральной и периферической НС.

ЛБЛ из В-клеток-предшественников (преВ-ЛБЛ)

Особенностью является нередкость инициальной локализации опухоли в костях, периферических лимфоузлах, коже и подкожной клетчатке, иногда – в глоточных миндалинах. Крайне редко в процесс вовлекается средостение, органы брюшной полости.

Иммунофенотипические характеристики опухолевых клеток В - ЛБЛ представлены в табл.1.

4.5 Перечень групп лекарственных средств основного и дополнительного ассортимента

Лечение ЛБЛ из Т- и В-предшественников

В лечении лимфобластных НХЛ у детей и подростков используют ОЛЛ-ориентированные программы ПХТ.

Лечение ЛБЛ из Т- и В-предшественников

- длительная, продолжительностью суммарно 24 – 30 месяцев, непрерывная программная лекарственная терапия, меняющаяся по интенсивности выполнения и дозовых нагрузок,
- базовые препараты – глюкокортикоиды и винка алкалоиды, антрациклины, средне-/высокодозовый метотрексат, +/- L-аспарагиназа, цитарабин и эпиподофилотоксины;
- интенсивность терапии определяется стадией НХЛ.

Независимо от иммуноварианта (Т- или В - лимфобластного) протоколы лечения ЛБЛ включают:

- фазу индукции, основные препараты преднизолон, винкристин, антрациклины, L-аспарагиназа системно; метотрексат и цитозар эндолюмбально в возрастных дозировках;
- фазы консолидации и реиндукции (в зависимости от стадии и группы риска), при этом к указанным препаратам добавляются циклофосфан, цитозар в стандартных дозировках, 6-меркаптопурин, высокодозовый метотрексат; продолжается эндолюмбальная профилактика (лечение) поражения ЦНС.
- длительная - до 2 лет - поддерживающая терапия, основные препараты 6-меркаптопурин (6-МП) 50 – 75 мг/м²/д р.о. ежедневно, и метотрексат 20- 30 мг/м²/д еженедельно р.о. или в.м. с модификацией по анализу крови (лейкоцитоз).

От использования краниального облучения для профилактики ЦНС поражения в большинстве протоколов отказались, его применяют только больным с инициальным поражением ЦНС. Для интенсификации профилактики поражения ЦНС предложено увеличить количество э/л введений метотрексата в фазах индукции и реиндукции.

Терапевтическая стратификация: независимо от иммунофенотипа определение группы прогностического риска основано на стадии НХЛ.

Группа стандартного риска: больные ЛБЛ, I и II стадии

Группа среднего риска: больные ЛБЛ, III и IV стадии

Группа высокого риска: отсутствие ремиссии на 33 сутки индукционной терапии

Элементы лечения больных ЛБЛ групп стандартного и среднего риска представлены в таблицах 2 и 3, на рис.1

Таблица 2 . Составные элементы лечения ЛБЛ

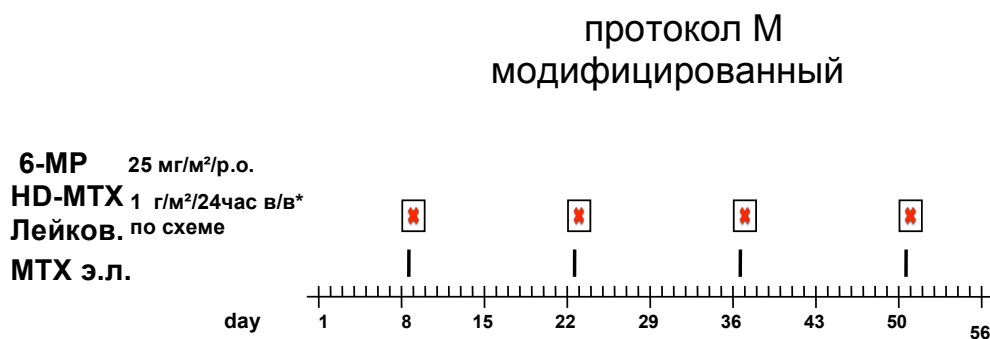
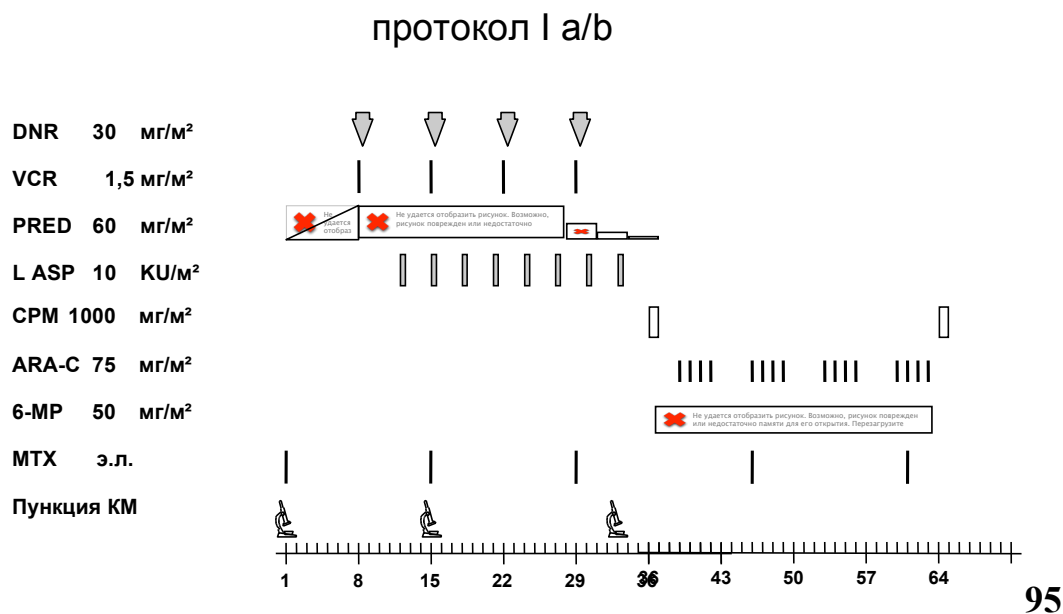
Элемент терапии	Набор химиопрепаратов
Индукционная терапия (протокол I)	Преднизолон (PRED) или дексаметазон (DEXA), винкристин (VCR), даунорубицин (DNR), L-аспарагиназа (L-ASP), метотрексат (MTX), циклофосфамид (CPM), цитарабин (ARA-C), 6-меркаптопурин (6-MP).
Консолидирующая терапия	6-MP, HD MTX (высокодозовый метотрексат)
Реиндукционная терапия (протокол II)	Дексаметазон (DEXA), L-ASP, доксорубицин (DOX), VCR, ARA-C, CPM, 6МП
Поддерживающая терапия	6-MP, MTX.

Таблица 3 Контрольные обследования в индукции

День лечения	Р-графия грудной клетки	УЗИ брюшной полости	КТ / МРТ областей инициального поражения	КМ II	ОАК + формула	Б/Х крови + ЛДГ
8 день	+	+			+	+
15 день	+	+		+	+	+
22 день	+	+			+	+
33 день	+	+	+	+	+	+

4.6 Характеристика алгоритмов и особенностей лекарственных средств при данной модели пациента.

Рис.1 Схемы элементов протокола БФМ 90 для лечения ЛБЛ из Т- и В-предшественников



В оригинальном протоколе без модификации метотрексат используется в дозе 5 г/м²/24ч

Критерии достижения ремиссии при лечении ЛБЛ из Т- и В-предшественников

Ремиссия считается полной, если на 33-й день индукционной терапии (протокол I):

1. отсутствуют доказательства наличия остаточного образования;
2. в костном мозге присутствуют менее 5% бластов при восстановлении показателей нормального кроветворения.

3. отсутствуют лимфобласты при исследовании ликвора на 29 день протокола 1.

При наличии полной ремиссии рекомендуется продолжить терапию согласно протоколу.

Если по завершении индукции (33-й день протокола 1) имеется остаточное образование, *ремиссия считается неполной*.

I. Если на 33-й день опухоль уменьшилась более чем на 70%, выполнить II-ю фазу протокола 1 и через 1 неделю после её окончания провести контрольное обследование с КТ инициальных очагов поражения. При отсутствии остаточного образования продолжить лечение согласно протоколу.

Если после завершения протокола I по данным КТ/МРТ определяется остаточное образование, необходимо уточнить его характеристики на основании данных ПЭТ и/или проведения повторной биопсии.

При наличии гистологических доказательств активной опухоли пациента надлежит перевести в группу высокого риска. При отсутствии «живого» резидуального образования следует продолжить терапию согласно протоколу.

Оценка состояния остаточного образования должно проводиться квалифицированными патологами

II. Если на 33-й день протокола I опухоль уменьшилась менее чем на 70% от исходных размеров или увеличилась, биопсия не проводится, пациент переводится на протокол для больных группы высокого риска.

III. Если у больного было *инициально поражение КМ и / или ЦНС* и на 33-й день полной ремиссии не получено, он переводится в группу высокого риска.

IV. Если у больного было *инициальное поражение яичек* и после протокола М отмечается полная нормализация их размеров и консистенции – по данным УЗИ, провести облучение яичек.

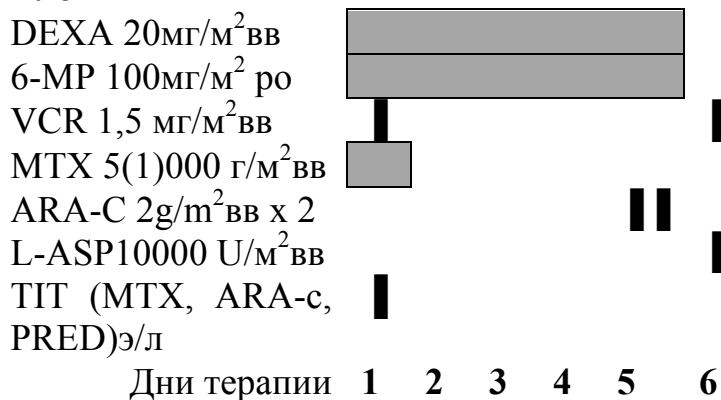
Терапевтический план для больных ЛБЛ группы высокого риска

Пациенты группы высокого риска по завершении I фазы I протокола получают ПХТ, состоящую из нескольких последовательно сменяемых коротких курсов (высокий риск ВР-1, -2, -3) (рис.2). В протоколе БФМ 95 запланировано проведение 6 таких курсов (HR-I, HR-2 и HR-3 повторно) с последующим выполнением консолидации (протокол II) (рис.1, табл.2), краниального облучения в дозе 18 Гр и поддерживающей терапии (до 24 мес с момента начала лечения).

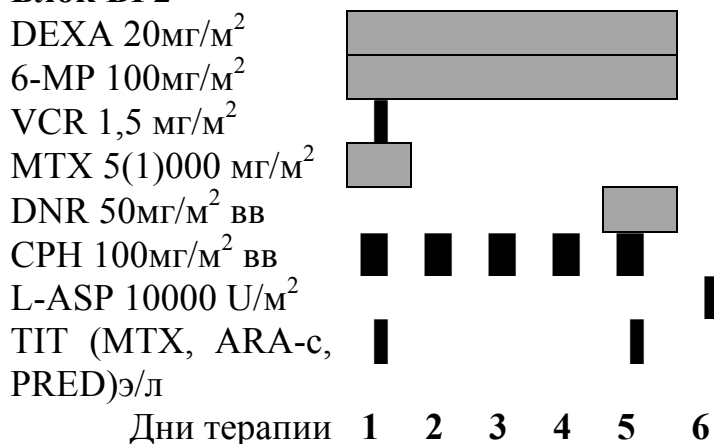
Перед началом каждого терапевтического элемента производить перерасчет площади поверхности тела .

Рис.2 Схема терапевтических элементов протокола для группы высокого риска

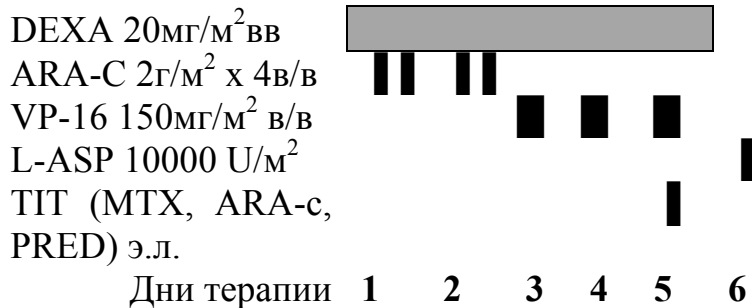
Блок ВР1



Блок ВР2



Блок ВР3



- минимальный промежуток между началом двух последовательных терапевтических элементов составляет 21 день.

- гематологические показатели перед началом каждого элемента (за исключением первого): гранулоциты более 200 / мкл; тромбоциты более 50000/мкл

- терапевтический элемент не должен прерываться, редукция доз не предусмотрена; при необходимости введение конкретного препарата может быть отсрочено.

Отсутствие ремиссии после первых 3-х курсов терапии ЛБЛ для больных группы высокого риска, наличие продолженного роста опухоли или рецидива являются показаниями для проведения больному терапии 2-й линии, при достижении ремиссии - ТГСК.

Табл.4 Динамика наблюдения больных ЛБЛ после завершения интенсивной терапии

на поддерживающей терапии	- 1 раз в месяц - 2 месяца
в течение последующего года	- 1 раз в 3 месяца
в течение последующих 2-х лет	- 1 раз в 6 месяцев
в последующие годы	- 1 раз в год

Лабораторные исследования при контрольном визите

1. клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы - 1 раз в неделю до окончания поддерживающей терапии, после её отмены – 1 раз в месяц.

2. Биохимический анализ крови до окончания поддерживающей терапии –

1 раз в 3 месяца. После окончания поддерживающей терапии – 1 раз в 6 месяцев.

3. Пункции костномозговые и люмбальные - при подозрения на развитие рецидива заболевания.

Инструментальные исследования.

УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства до окончания поддерживающей терапии проводятся 1 раз в 3 месяца. После окончания поддерживающей терапии – 1 раз в 6 месяцев.

КТ инициальных локализаций опухоли: при наличии показаний.

Рецидивы

ЛБЛ развиваются, как правило, в первые 2 года после достижения ремиссии, чаще локальные.

Терапия рецидива определяется характеристиками рецидива (локализация и сроки развития) и тактикой лечения 1-го острого периода.

Используют протоколы лечения рецидивов ОЛЛ, высокодозную терапию, препараты, не применявшиеся в первом остром периоде – (курсы ICE, препараты гемцитабин, винорелбин, фородезин, неларабин, др.);

-при достижении второй ремиссии рекомендуется аллоТГСК.

Эффективность терапии рецидивов Т-клеточных ЛБЛ остается крайне низкой, В-ЛБЛ- несколько лучше.

НХЛ из дифференцированных (зрелых) В-клеток. Составляют более 60% случаев лимфом в возрастной группе от 3 до 18 лет, среди них до 44-55% случаев приходится на лимфому /лейкоз Беркитта (ЛБ/В-ОЛ), особенно у детей младшего школьного возраста; 10-12% случаев, в основном, у подростков, составляют диффузные В-крупноклеточные лимфомы (ДВКЛ)

Лимфома Беркитта (ЛБ) - высоко агрессивная опухоль с преимущественной локализацией в брюшной полости, лимфоидных образованиях вальдейерова кольца.

Опухолевые образования имеют зрелоклеточный CD20+ В-иммунофенотип, обязательные элементы - наличие поверхностного IgM (или легких цепей κ или λ), высокий пролиферативный показатель (Ki 67 составляет почти 100%), реаранжировка С-тус протоонкогена на 8 хромосоме с образованием специфических хромосомных транслокаций t(8;14), (8;22) или (2;8).

ЛБ одна из самых быстро растущих злокачественных опухолей, чувствительная к ПХТ.

Поражение костного мозга бывает часто, один из критериев определения стадии IV В-НХЛ; при выявлении в миелограмме более 25% опухолевых клеток с морфологией L3 (по FAB) и идентичным иммунофенотипом диагностируется острый В-клеточный лейкоз (ВIV-ОЛ). У больных В-ОЛ выражены цитопенический и гиперпластический синдромы, часто имеются В-симптомы.

Диффузные В - крупноклеточные лимфомы (ДВКЛ) включают несколько отличных по молекулярно-генетическим характеристикам вариантов:

- из В-клеток, подобных клеткам герминальных центров (germinal center B-cell-like, GCB)

- из активированных постгерминальных В-клеток (ABC)

- первичная медиастинальная В-клеточная лимфома (ПМВКЛ).

Опухолевые клетки имеют иммунофенотип зрелых В-клеток: позитивны CD19, CD 20, CD 22, CD79a, м.б. экспрессия цитоплазматических и иногда - поверхностных иммуноглобулинов. Большинство ДВКЛ детского возраста относятся к варианту GCB, как правило, CD10+, BCL6+, ПМВКЛ с наибольшей частотой встречается у девочек подросткового возраста.

Клинические проявления

Типична презентация с поражения органов и лимфоузлов брюшной полости, зачастую как хирургическая патология (кишечная непроходимость, острый аппендицит).

Другие симптомы обусловлены сдавлением желчевыводящих путей, мочеточников, органов ЖКТ. Нередко развивается асцит, в асцитической

жидкости (лапароцентез) находят опухолевые клетки, исследование которых позволяет верифицировать диагноз. Часто опухоль располагается в илеоцекальной области - имеются симптомы аппендицита с поражением региональных мезентериальных лимфоузлов. Специфическая инфильтрация почек быстро приводит к почечной недостаточности. Локализация в лимфатических образованиях вальдейерова кольца приводит к последующему распространению опухоли в носоглотку и полость черепа.

Вовлечение средостения нетипично для ЛБ, бывает при ДВККЛ и является патогномоничным симптомом ПМВКЛ с развитием синдрома ВПВ, плеврита; легкие в процесс вовлечены редко (кроме случаев ПМВКЛ). Поражение ЦНС и костного мозга при ЛБ происходит часто (IV стадия). Другие возможные локализации – менингеальные оболочки, яичники, молочные железы, кожа, матка, желчный пузырь, кости, мозг (чаще у больных с ВИЧ-инфекцией), печень. При ДВКЛ нередко нодальные локализации опухоли.

Диагностика зрелоклеточных В – НХЛ

Предположение о наличии у больного зрелоклеточной В-НХЛ означает, что диагностический процесс, включая инвазивные и визуализационные методики,

консультации специалистов должны проводиться в срочном режиме до начала противоопухолевой терапии. Получение и исследование диагностического материала считать неотложной процедурой.

Имеет целью

- получение и полноценное исследование субстрата опухоли;
- верификацию варианта и стадии НХЛ;
- исследование показателей, необходимых для определения тактики терапии (необходимость хирургического вмешательства, купирование неотложных состояний, определение адекватной сопроводительной тактики).

См. раздел «Диагностика»

Терапия зрелоклеточных В-НХЛ/В-ОЛ

Общие принципы

Предложенные ведущими международными исследовательскими группами детально разработанные протоколы лечения НХЛ из зрелых В-клеток и В-ОЛ эффективны у 75-80% больных.

Принципы стратегии: адаптированность интенсивности и продолжительности терапии варианту опухоли и её распространенности, важность временного темпа проведения курсов ПХТ в составе цитостатических

препаратов (алкилирующий агент (оксазофорины), высокодозный метотрексат и цитозара в комплексе с винкристином, доксорубицином, вепезидом и дексаметазоном) [8,9,10]. Сопроводительная терапия, включая профилактику и лечение инфекций, мукозита, адекватную терапию инициальных ургентных синдромов, обусловленных локализацией и массой опухоли и метаболическими нарушениями в связи с её распадом (синдром лизиса опухоли)[12]. Поддерживающая терапия не применяется т.к. не улучшает прогноз, обязательна профилактика поражения ЦНС, которая включает эндолюмбальные введения метотрексата, цитозара и дексаметазона в возрастных дозировках, без краниального облучения.

Общая продолжительность лечения составляет от 2 до 5 месяцев в зависимости от стадии и группы риска.

Система групп риска для В-клеточных лимфом (BFM-90) (P(R)(1,2,3))

R)P1 - стадия I-II R; первичная опухоль макроскопически полностью удалена.

R)P2 - стадия II NR-III; первичная опухоль не удалена или удалена неполностью:

- 1) только экстраабдоминальное поражение;
- 2) интраабдоминальная локализация если показатель ЛДГ до начала ПХТ после инициальной операции не превышает удвоенных нормальных значений.

R)P3 - стадия II NR, III, IV; первичная опухоль не удалена или удалена неполностью, и имеет место хотя бы один из нижеперечисленных признаков:

- 1) при абдоминальном поражении увеличение ЛДГ более, чем в 2 раза от возрастной нормы перед началом ПХТ после оперативного вмешательства (биопсия или удаление опухоли);
- 2) поражение ЦНС;
- 3) поражение костного мозга;
- 4) мультифокальное поражение костей;
- 5) В-ОЛ (> 25% бластов в костном мозге).

Тактика терапии В-НХЛ

После постановки диагноза и купирования инициальных сопутствующих инфекционных заболеваний или обусловленных опухолью метаболических нарушений, почечной недостаточности, последствий хирургических вмешательств - максимально быстро (в течение 3-5 дней) начать противоопухолевую терапию (рис.3, таблица 5).

При выборе и выполнении терапевтического протокола руководствоваться авторизованным текстом с подробным описанием деталей всего комплекса терапии.

Рис.3 Протокол В-НХЛ/ В-ОЛ БФМ 90

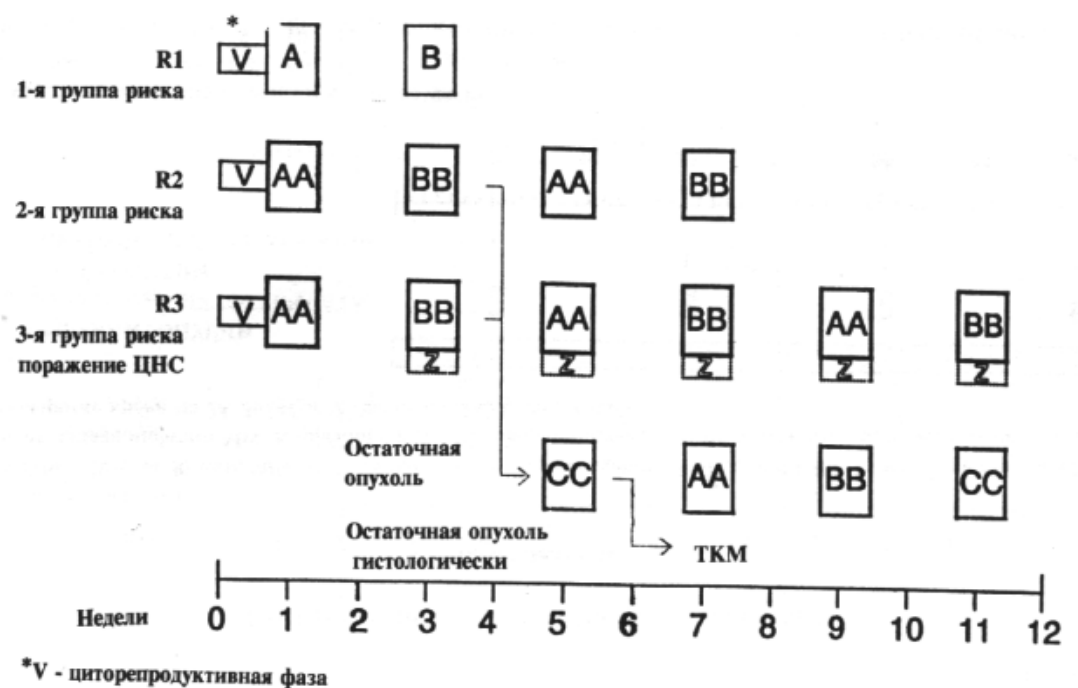


Табл.5 Курсы полихимиотерапии В-клеточных НХЛ/ОЛ; протокол В-НХЛ БФМ 90 (модифицированный) препарат доза дни (1-5)

циторедукция

Дексаметазон	po	5-10 мг/м ²	1 – 5
Циклофосфан	в/в 1ч	200 мг/м ²	1, 2

курс А

Дексаметазон	po	10 мг/м ²	1 – 5
Ифосфамид	1ч в/в	800 мг/м ²	1 – 5
Винкристин (вкр)	в/в	1,5 мг/м ²	1
Метотрексат	24 ч. в/в	5 г/м ² (1 г/м ²)	1
Лейковорин**	в/в	15 мг/м ² через 42,48,54 час от начала инфузии метотрексата	
Цитозар	1 ч в/в	150 мг/м ² 2 р/д	4, 5

Вепезид	1 ч в/в	100 мг/м ²	4, 5
Mtx/AraC/Pred*	э/л	12/30/10 мг	1,5 (?)
курс В Дексаметазон ро			
		10 мг/м ²	1 – 5
Винкристин	в/в	1,5 мг/м ²	1
Циклофосфан	1 ч. в/в	200 мг/м ²	1 - 5
Метотрексат	24ч в/в	5 г/м ² (1 г/м ²)	1
Лейковорин**	в/в	15 мг/м ² через 42,48,54 час от начала инфузии метотрексата	
Доксорибицин	в/в	25 мг/м ²	4, 5
Mtx/AraC/Pred*	э/л	12/30/10 мг	1,5

курс АА			
Дексаметазон	ро	10 мг/м ²	1 – 5
Винкристин	в/в	1,5 мг/м ²	1
Ифосфамид	в/в 1ч	800 мг/м ²	1 - 5
Метотрексат	в/в 24 ч	5 г/м ²	1
Лейковорин**	в/в	15 мг/м ² через 42,48,54 час от начала инфузии метотрексата	
Цитозар	. в/в 1 ч	150 мг/м ² 2 р/д	4, 5
Вепезид	в/в 1 ч	100 мг/м ²	4, 5
Mtx/AraC/Pred*э/л		12/30/10мг	1,5

курс ВВ			
Дексаметазон	ро	10 мг/м ²	1 - 5
Винкристин	в/в	1,5 мг/м ²	1
Циклофосфан	в/в 1 ч	200 мг/м ²	1 - 5
Метотрексат	в/в 24ч	5 г/м ²	1
Лейковорин**	15 мг/м ² в/в	через 42,48,54 час от начала инфузии метотрексата	
Доксорибицин	в/в	25 мг/м ²	4, 5
Mtx/AraC/Pred*э/л		12/30/10 мг	1,5

курс СС (м)			
Дексаметазон	ро	20 мг/м ²	1 - 5
Винкристин	в/в	1,5мг/м ²	1
Вепезид	в/в 1ч	50 мг/м ²	3 - 5
Цитозар	в/в 3 ч	2000 мг/м ² 2 р/д	1, 2
Mtx/AraC/Pred*	э/л	12/30/10 мг	5

* метотрексат/цитозар/преднизолон

**** доза лейковорина определяется по концентрации метотрексата в сыворотке**

Курсы А и В отличаются дозой метотрексата (500 мг/м² за 24 час) и лейковорина 12мг/м² на 42 и 48 час от начала инфузии Мtx

Пациенты группы риска R(P)1: курс циторедукции и блоки А+В;

Пациенты группы риска R(P)2: курс циторедукции и блоки АА + ВВ + АА + ВВ;

Пациенты группы риска R(P)3: курс циторедукции и блоки АА + ВВ + АА + ВВ + АА + ВВ

Интервалы между началом курсов (блоков) не должны быть больше 18-21дня.Для выполнения интервалов можно использовать Г-КСФ

При инициальном поражении ЦНС (особенно при наличии инфильтративных очагов) больным после блока АА при наличии технических возможностей возможно имплантировать резервуар Омма и продолжить терапию блоками ВВz-AAz-BBz-AAz-BBz с интравентрикулярными введениями ХТ; краниальное облучение не проводится;

-при невозможности имплантации резервуара Омма проводить эндолумбальную терапию (по 2-3 введения в течение одного блока в полной возрастной дозе трех препаратов, кроме введений на блоке СС).

Контроль эффективности терапии В-НХЛ / В-ОЛ

1) у пациентов группы риска R(P)2 и R(P)3 контрольное обследование проводится в в следующие сроки (табл.5):

Ремиссию можно считать полной, если через 2 недели от начала первого блока ВВ (ВВz):

- отсутствует остаточная опухоль,
- нет L3 бластов в костном мозге,
- нет L3 бластов в ликворе.

3) При инициальном поражении яичек контрольное УЗИ проводят через 2 недели от начала блока ВВ, при неуверенности в ремиссии провести биопсию.

Контроль ЛДГ и УЗИ проводят перед началом каждого блока ПХТ; контроль миелограммы –пациентам с первичным вовлечением костного мозга и В-ОЛ – до полной санации клеточного состава. Контроль инициальных опухолевых инфильтратов – после курса 2 (определение необходимости проведения блока СС) и после курса 4 , если ранее не произошло полной редукции опухоли.

Тактика при неполном ответе на терапию при В-НХЛ / В-ОЛ

1) При локальной опухоли

Если после второго блока ПХТ в результате контрольного обследования обнаруживается остаточное образование, пациенту проводится блок СС, продолжить терапию. Повторный контроль после второго блока АА. При сохраняющемся остаточном образовании пациенту рекомендовано провести контрольное обследование (ПЭТ или биопсию), в сомнительных случаях – обе процедуры. Если нет данных за активный опухолевый процесс, продолжают курсы АА-ВВ-СС.

Если определяется «живая» остаточная опухоль, начать терапию 2-й линии курсами ICE, DHAP, аферез ГСК и решать вопрос о проведении ТГСК.

2) Инициальное поражение скелета

Наличие костных очагов должно быть документировано. Если после второго блока ПХТ методом МРТ определяются очаги деструкции, сделать биопсию (трепанобиопсию); если выявляется остаточная опухоль, провести блок СС. Если в дальнейшем обнаружена активная опухоль, решить вопрос об изменении терапии, проведении ТГСК. Если активной опухоли нет, лечение продолжить курсами АА-ВВ-СС.

Локальное облучение не показано.

Первым препаратом таргетного действия в случаях зрелоклеточных В-НХЛ, является ритуксимаб (мабтера, Хоффманн-Ла Рош, Швейцария) – химерный человеческий иммуноглобулин G1, является анти - CD-20 антитело. Показана высокая эффективность препарата в стандартной дозе 375 мг/м² в виде в/в инфузии в комплексе с ПХТ при генерализованных стадиях CD20-позитивных В-НХЛ и В-ОЛ. Протокол иммуно-химиотерапии для лечения В-НХЛ у детей и подростков – В-НХЛ 2004м, представлен на рисунке 4.

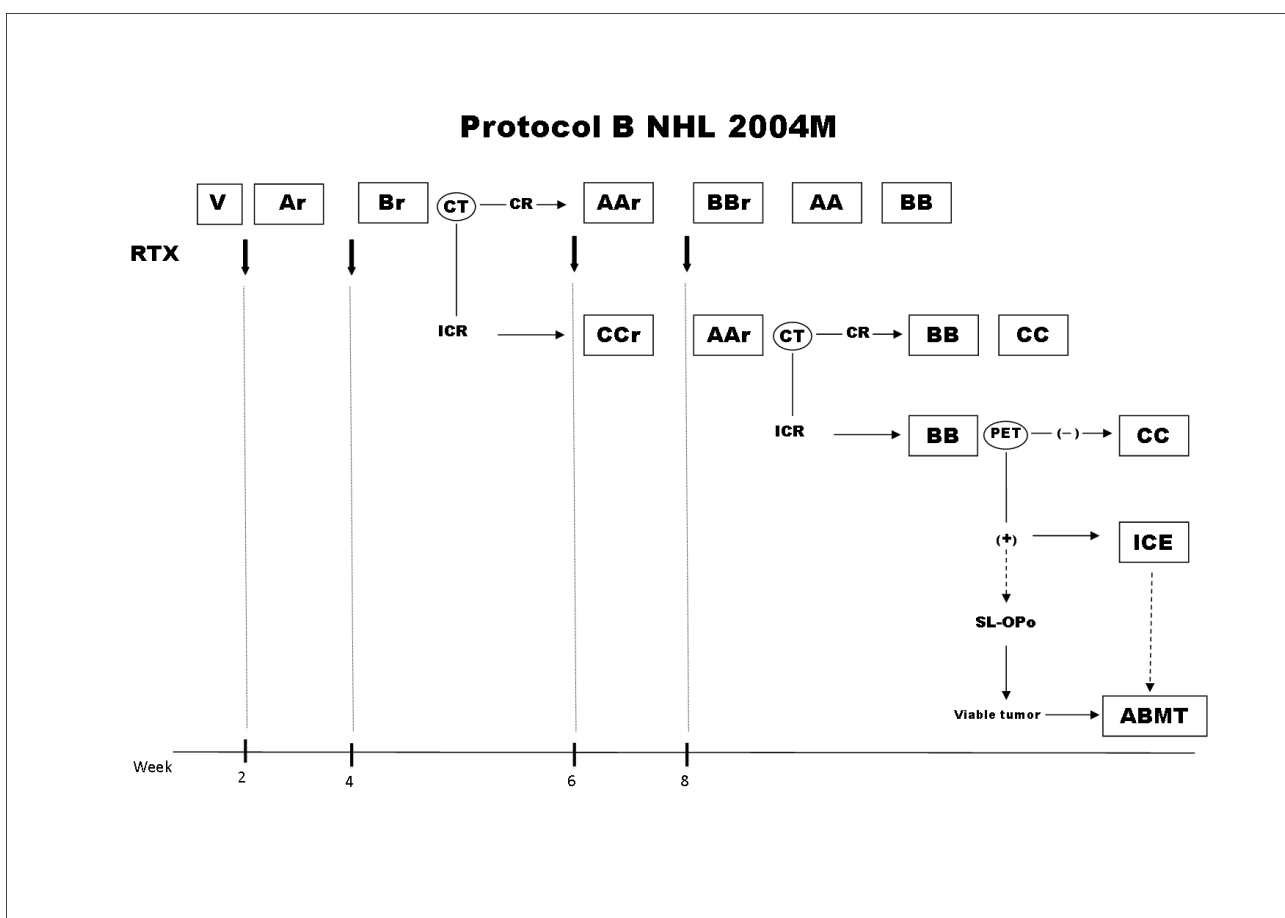


Рис.4 Протокол химио-иммунотерапии В-НХЛ 2004М

Мабтера 375мг/м² вводится в/в инфузией (в течение 6-8 час) после циторедукции за 12 часов до первых 4-х курсов ПХТ по модифицированному протоколу В-НХЛ БФМ 90, в первых 2-х курсах доза метотрексата снижена до 1 г/м² за 24 час.

При использовании протокола В-НХЛ 2004М для лечения детей и подростков с III-IV стадиями В-НХЛ / В-ОЛ показатель общей выживаемости составил 88,5% за 7 лет наблюдения [11,13].

не содержала клеток опухоли.

В случаях обнаружения остаточного образования после завершения лечения статус ремиссии необходимо подтвердить на основании ПЭТ и/или результатов биопсии .

По результатам решить вопрос о дополнительной терапии и ТГСК.

Динамическое наблюдение и снятие с лечения

Регулярное наблюдение после завершения лечения по поводу зрелоклеточных В-НХЛ детей и подростков проводить в течение не менее 3-х лет, в последующем - при появлении жалоб или симптомов.

первые 3 месяца	- 1 раз в месяц
последующие 9 месяцев	- 1 раз в 3 месяца
последующие годы	- 1 раз в полгода-год

Обследование включает клиническую оценку, анализы крови (клинический и биохимический) с определением ЛДГ, УЗИ очагов первичного поражения, при наличии серьезных показаний КТ/МРТ. При наличии клинических показаний или изменений в анализах - обследование, аналогичное инициальному.

Прогноз: общая выживаемость при использовании современных протоколов лечения В_НХЛ/-ОЛ составляет более 75 – 80%.

Причины неудач: резистентность, рецидивы и фатальные осложнения на инициальном этапе терапии, единичные вторичные опухоли.

Рецидивы зрелоклеточных В-НХЛ развиваются в течение первого года ремиссии, часто с поражением костного мозга и ЦНС. При терапии с ритуксимабом отмечено увеличение сроков развития рецидивов, частота нейрорецидивов уменьшилась. При рецидив В-НХЛ несмотря на использование «терапии второй линии» (препараты платины, гемцитабин и др., постановка резервуара Оммайа) повторную краткосрочную.

5.3.1. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома

Первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ПМВКЛ) имеет клинические, морфологические и иммунологические особенности. Заболевание отличается массивным опухолевым поражением средостения, приводящим к сдавлению его органов и структур.

ПМККЛ чаще болеют девочки подростки.

Как правило диагностируется 3-я стадия НХЛ. Костный мозг и ЦНС вовлечены редко. Влечени использовали протоколы БФМ для В-НХЛ, результаты были неудовлетворительными, Включение ритуксимаба в терапию ПМВКЛ достоверно улучшило прогноз этих больных и сейчас активно включается в программы терапии ведущих педиатрических клиник. В последние годы для лечения ПМВКЛ используют DA-R-EPOCH.

По окончании лечения – как правило 6 курсов интенсивной ИХТ- при ПМВКЛ часто выявляется остаточное образование, для оценки которого рекомендуется провести ПЭТ (в положенные сроки). В случаях ПЭТ-позитивного результата обсудить вопрос о проведении локальной лучевой терапии.

Протокол DA-R-EPOCH

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап., день 0 все циклы курса
- Этопозид 50 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)

- Доксорубицин 10 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Винкрестин 0,4 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в, день 5
- Преднизолон 60 мг/м² 2 раза в день внутрь, дни 1-5
- Г-КСФ 300 мкг подкожно 6-15 дни

Лечение возобновляется на 22 день

В данной дозировке проводится 1 курс. Далее дозы этопозиды, доксорубицина и циклофосфана корректируются относительно предыдущего в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения курса, по следующей схеме:

- *нейтрофилы выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты выше $25 \times 10^9/\text{л}$ – увеличение доз на 25%*
- *Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ при 1-2 измерениях, тромбоциты выше $25 \times 10^9/\text{л}$ – сохранение доз предыдущего курса*
- *Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9$ при 3 и более измерениях, тромбоциты ниже $25 \times 10^9/\text{л}$ – редукция доз на 25%*
- *Контроль эффективности по стандартам протоколов лечения зрелоклеточных В-НХЛ.*

Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ).

Согласно классификации ВОЗ 2008 Т-клеточные лимфомы объединяют с опухолями из натуральных (естественных) киллеров (НК-клеток)

Встречаемость.

В возрасте до 18 лет самым частым видом НХЛ этой группы является анапластическая крупноклеточная лимфома. Случаи других ПТКЛ единичны, как правило, описаны у детей с дефектами иммунной системы и/или в ассоциации с ЭБВ: γδ-гепатолиенальная лимфома, панникулитподобная Т-лимфома подкожной клетчатки, очень редко – другие варианты ПТК и НК-НХЛ (например, НК/Т-клеточная назальная лимфома).

Диагностика ПТКЛ локализуется преимущественно экстранодально с редким вовлечением в патологический процесс лимфоузлов, характерно многообразие цитологических форм; определение варианта зависит в большей степени от клинических проявлений, чем от морфологии опухоли; выражены

лихорадка, симптомы интоксикации, часто развивается гемофагоцитарный синдром.

Верификация диагноза. Комплекса информативных лабораторных методик (для исключения системных инфекций), в результате настойчивых поисков и получения субстрата опухоли с помощью качественных методов визуализации, включая инвазивные методы.

При иммуногистотипировании опухоли выявляется цитотоксический Т-или НК-клеточный фенотип.

За исключением ALK-позитивной АККЛ, больные ПТКЛ имеют наихудший прогноз по сравнению с другими вариантами НХЛ у детей и подростков вследствие низкой чувствительности к антрациклин- и циклофосфамид - содержащим режимам и высокой частоте рецидивов.

В последние годы появились новые классы противоопухолевых препаратов. Пуриновые аналоги (пентостатин, флударабин и кладрибин) в монотерапии или в сочетании с циклофосфамидом, доксорубицином и кэмпатом (alemtuzumab, Campath) показали неплохие результаты у первичных больных ПТКЛ, как и пиримидиновый аналог гемцитабин в различных сочетаниях. Гуманизированное моноклональное АТ против АГ CD52 алемтузумаб эффективен в случаях наличия этого антигена на клетках опухоли, что бывает далеко не всегда. Возможно, перспективной может быть его комбинация с ХТ (флударабин, цитоксан, доксорубицин) и аллоТГСК в ранние сроки в качестве терапии первой линии, при этом необходимо учитывать высокий риск токсичности, в частности, фатальную реактивацию ЦМВ-инфекции.

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ)

Доказано происхождение этой опухоли из активированных цитотоксических зрелых Т-клеток.

У детей и подростков до 18 лет составляет 10-12% встречается чаще у подростков. Локализуется в лимфоузлах и экстранодально (кожа, кости, легкие, печень), ЦНС и средостение поражаются крайне редко, костный мозг ~ в 10% случаев (морфологически); при использовании молекулярно-генетических методик опухолевые клетки в к.м. выявляют чаще (до 30% случаев). Часто - В-симптомы, гемофагоцитарный синдром, характерна упорная высокая лихорадка.

Обследование соответствует указанному выше для больных НХЛ детей и подростков.

Гистологическая диагностика обязательна. По возможности, должен быть взят свежий образец ткани и доставлен в лабораторию патологии с соблюдением всех необходимых условий для проведения:

- гистологического и цитологического исследования;

- иммунофенотипирования;
- цитогенетического исследования;

помещения опухолевого образца на хранение для последующих молекулярных исследований.

Характерным диагностически важным признаком клеток этой опухоли является наличие антигена CD30 и в 60-85% случаев - белка киназы анапластической лимфомы (ALK).

Иммунофенотипические характеристики АККЛ:

Позитивны: CD30, реакции на эпителиальный мембранный антиген (ЕМА), внутриклеточный Т-антиген (ТІА-1), гранзим В и перфорин. При стандартном иммунофенотипировании в клетках часто не выявляются Т-клеточные маркеры CD3, 5, 7, 8; тогда фенотип определяют как 0-клеточный. Типичная транслокация t(2;5)(p23;q35) (NPM/ALK) обязательный показатель диагноза АККЛ. Позволяет контролировать минимальную резидуальную болезнь (МРБ) и состояние ремиссии. В 5-10% случаях в транслокации с ALK принимают участие другие партнерские гены (t (1;2), (2;3), (2;17), что, возможно, определяет различия клинического течения и прогноза.

При стадировании (согласно S.Murphy) уже при появлении первых симптомов диагностируют III-IV стадии заболевания, выявляются прогностически неблагоприятные клинические факторы.

Прогноз и лечение

ALK-позитивная АККЛ при адекватной терапии имеет хороший прогноз, выживаемость достигает 80%. Для лечения ALK-позитивной АККЛ у детей и подростков как основной применяется протокол ALCL99.

Многофакторный анализ различных прогностических факторов позволил выделить следующие значимые прогностически неблагоприятные клинические факторы:

- поражение средостения (относительный риск неблагоприятного исхода 2,1 (1,3-3,6) p=0,004)
- висцеральные поражения - легких, печени или селезенки (относительный риск неблагоприятного исхода 2,1 (1,2-3,4) p=0,006)
- поражение кожи (относительный риск неблагоприятного исхода 1,9 (1,1-3,2) p=0,02)

Таким образом, оказалось возможным выделить:

В настоящее время группой БФМ (2012 г.) предлагается предлагается нижеследующая стратификация больных АККЛ на группы риска:

Группа низкого риска

Стадия I, опухоль полностью резецирована

Группа стандартного риска

Стадия I, первичная опухоль удалена неполностью и все больных стадии >1

При отсутствии вышеуказанных факторов риска (поражение кожи, средостения, печени, селезенки или легких

Группа высокого риска

Пациенты с любым из факторов риска:

- наличие кожного поражения, подтвержденного биопсией (кроме изолированного кожного поражения, находящегося вблизи пораженного л/у, а также изолированная болезнь кожи при <5 очагов);
- наличие поражения средостения, поражения печени (печень увеличена на 5см или более/очаги в печени), селезенки (селезенка увеличена на 5см или более/очаги в селезенке) или поражения легких (биопсия не является обязательной при наличии очевидных очагов, выявляемых на КТ).

Коррелирует с плохим прогнозом заболевания: 3-х - летняя бессобытийная выживаемость составила 61% (53-69%) и общая выживаемость 76% (68-82%).

-

Лечение

- Тактика терапии определяется соответственно вышеприведенной стратификации:

- Группа K0 - изолированное поражение кожи
- Очень немногие пациенты с изолированным поражением кожи (с полностью /частично удаленной опухолью) не получают химиотерапию. Это требует очень подробного обследования и анализа.

- Группа 1 - низкого риска (1 стадия, опухоль полностью резецирована)

- Предфаза - курсы A1-B1-A2 + э.л. (рис. 7)
- Продолжительность лечения составляет 10 недель.
- Группа 2 - стандартного риска стадия I, первичная опухоль удалена неполностью, стадия >I, нет поражения кожи, средостения, печени, селезенки или легких)

- Группа 3 – высокого риска при наличии любого из указанных выше факторов риска)

- Коррелирует с плохим прогнозом, 3-х - летняя бессобытийная выживаемость составила 61% (53-69%) и общая выживаемость 76% (68-82%).

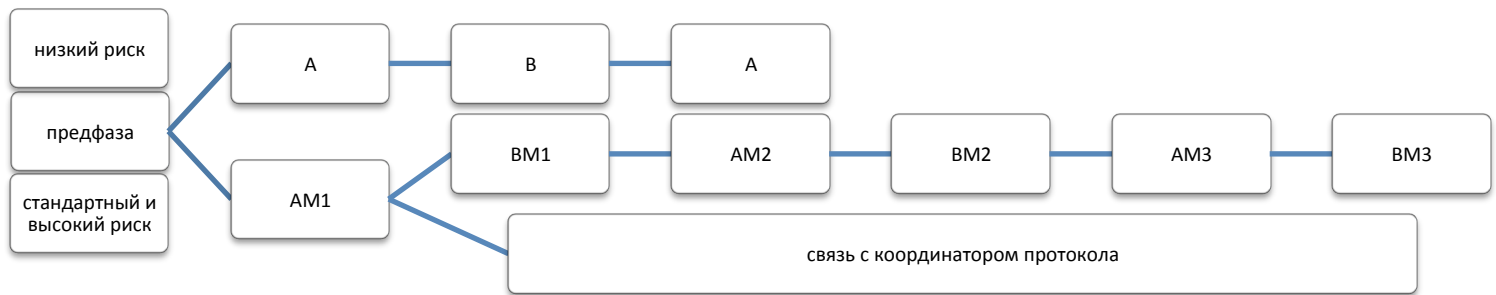
-

- Группы 2 и 3 получают идентичное лечение включая:

- Предфаза и 6 курсов AM1-BM1-AM2-BM2-AM3-BM3
- с метотрексатом 3г/м2 за 3 часа без э.л. введений.

Рисунок 7. Протокол лечения АККЛ, версия 2012

Рисунок 5. Схема терапии
АККЛ версия БФМ 2012



Контроль эффекта после курса AM1 : нет прогрессии - продолжение лечения по схеме;

есть прогрессия – обсуждение тактики дальнейшего лечения с координатором протокол

Детали проведения химиотерапии (рисунки 8 – 12)

Предфаза (соответствует циторедуктивной фазе протокола для лечения В-НХЛ)

начинать как только подтвержден диагноз (рис .8).

Рисунок 6. Предфаза протокола АККЛ 99 (версия 2012)

Дни	1	2	3	4	5
Дексаметазон	•	•	• •	• •	• •
Циклофосфамид	•	•			
Инtrateкальное введение	•				

ДЕКСАМЕТАЗОН 5 мг/м²/день в одной суточной дозе в/в или перорально в дни 1 и 2

10 мг/м²/день (за 2 введения) в/в или перорально в дни с 3 по 5

ЦИКЛОФОСФАМИД 200 мг/м² 60-тиминутной инфузией в дни 1 и 2

ИНТРАТЕКАЛЬНО День 1

MTX	ARA-C	PRED	ВОЗРАСТ
6mg	16 mg	4 mg	<1 года

ИНФУЗИЯ

8 mg 20 mg 6 mg 1 - <2 лет
 10 mg 26 mg 8 mg 2 - < лет
 12 mg 30 mg 10 mg > 3 лет
 3000 мл/м²/день в/в

Аллопуринол 300 мг/м² ежедневно

Не менее одного раза в день оценивать б/х крови (электролиты, кальций, фосфор, мочеви́на), в зависимости от размеров опухоли
 Определение ответа опухоли на 5-й день терапии основано на клинической оценке; рентгенологическое и ультразвуковое обследование – по показаниям.

Рис 7 протокол лечения АККЛ, версия 2012

Курс А (А1, А2,)

Курс А1 начинается на 6-й день терапии.

Последующие курсы начинать по восстановлении показателей периферической крови: нейтрофилы > 0,5 × 10⁹/л, тромбоциты > 50 × 10⁹/л, при удовлетворительном общем состоянии пациента и отсутствии лихорадки в течение более 3 дней (по данным группы BFM, в среднем, этот период занимает ~21 день).

Дни	1	2	3	4	5
Дексаметазон	• •	• •	• •	• •	• •
Метотрексат + лейковорин	•				
Инtrateкальное введение	•				
Ифосфамид	•	•	•	•	•
Цитарабин				• •	• •
Этопозид				•	•

ДЕКСАМЕТАЗОН 10 мг/м² (за два введения) с 1 по 5 дни перорально или в/в
 МЕТОТРЕКСАТ 1 г/м² за 24 часа в день 1 (10% дозы от общей дозы за 30 минут, затем 90% инфузией за 23.5 часа).

ЛЕЙКОВОРИН 15 мг/м² в/в на 42, 48 и 54 час от начала инфузии МТХ
 ИНТРАТЕКАЛЬНО ДЕНЬ 1 (через полчаса после начала инфузии метотрексата)

МТХ	АРА-С	PRED	ВОЗРАСТ
6 mg	16 mg	4 mg	<1 год
8 mg	20 mg	6 mg	1- < 2 лет
10 mg	26 mg	8 mg	2 - < 3 лет
12 mg	30 mg	10 mg	>3 лет

ИФОСФАМИД	800 мг/м ² /в/в инфузией за 1 час в дни с 1 по 5. (В день 1 вводить за 6 часов до начала инфузии МТХ) Месна в/в струйно в дозе 300 мг/м ² / на 0, 4 и 8 час после инфузии ифосфамида.
ЦИТАРАБИН	150 мг/м ² / в/в инфузией за 1 час каждые 12 часов в дни 4 и 5. Суммарная суточная дозировка 300 мг/м ²
ЭТОПОЗИД	100 мг/м ² 2-х часовой инфузией в дни 4 и 5 (после инфузии Цитарабина). Разведение 0.4 мг/мл
ИНФУЗИЯ	Защелачивание в течение 48 часов после инфузии Метотрексата.

В/в или оральная гидратация в объеме 3000 мл/м²/день должна быть продолжена в течение 12 часов после введения последней дозы ифосфамида.

Примечание: Профилактическое введение G-CSF не рекомендуется

Рис 8. Протокол лечения АККЛ, версия 2012
Курс В (В1)

Курс В1 начинать по восстановлении показателей периферической крови: нейтрофилы > 0,5 x10⁹/л, тромбоциты > 50 x 10⁹/л, при удовлетворительном состоянии пациента и отсутствием лихорадки в течение более 3 дней (по данным группы BFM, в среднем, этот период занимает ~21 день).

Дни	1	2	3	4	5
Дексаметазон	• •	• •	• •	• •	• •
Метотрексат + лейковорин	•				
Инtrateкальное введение	•				
Циклофосфамид	•	•	•	•	•
Доксорубин				•	•

ДЕКСАМЕТАЗОН	10 мг/ м ² (за два введения) в дни с 1 по 5 перорально или в/в
МЕТОТРЕКСАТ	1 г/м ² за 24 часа в день 1:10% от общей дозы за 30 минут, затем 90% инфузией за 23.5 часа.
ЛЕЙКОВОРИН	15 мг/м ² в/в на 42, 48 и 54 час от начала инфузии МТХ
ИНТРАТЕКАЛЬНО	День 1 (через полчаса после начала инфузии метотрексата)

	MTX	ARA- C	PRED	ВОЗРАСТ
	6 mg	16 mg	4 mg	<1 год
	8 mg	20 mg	6 mg	1 < 2 лет
	10 mg	26 mg	8mg	2 <3 лет
	12 mg	30 mg	10 mg	>3 лет
ЦИКЛОФОСФАМИД	200 мг/м ² инфузией за 60 минут в дни с 1 по 5. (В день 1 назначить за 6 часов до начала инфузии MTX).			
ДОКСОРУБИЦИН	25 мг/м ² /в/в инфузией за 1 час в дни 4 и 5			
ГИДРАТАЦИЯ	Защелачивание в течение 48 часов после инфузии Метотрексата. В/в или оральную гидратацию в объеме 3000 мл/м ² /день продолжить в течение 12 часов после введения последней дозы Циклофосфамида.			

Рис 9 протокол лечения АККЛ, версия 2012
Курс АМ (АМ1, АМ2, АМ3)

Курс АМ1 начинать на 6-й день лечения.

Курсы АМ2 и АМ3 начинают как только восстанавливаются показатели периферической крови: нейтрофилы $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $> 50 \times 10^9/\text{л}$, при удовлетворительном состоянии пациента и отсутствии лихорадки в течение более 3 дней (по данным группы BFM, в среднем, этот период занимает ~21 день).

Дни	1	2	3	4	5
Дексаметазон	• •	• •	• •	• •	• •
Метотрексат+ лейковорин	•				
Ифосфамид	•	•	•	•	•
Цитарабин				• •	• •
Этопозид				•	•

ДЕКСАМЕТАЗОН 10 мг/м² (за два введения) в дни с 1 по 5 перорально
или в/в

МЕТОТРЕКСАТ 3 г/м² инфузией за 3 часа в день 1

ЛЕЙКОВОРИН 15 мг/м² в/в или перорально каждые 6 часов, суммарно 12
доз (или по требованию в зависимости от уровня Mtx.
лейковорин начинать через 24 часа от начала инфузии

ИФОСФАМИД	МТХ. 800 мг/м ² инфузией за 1 час в дни с 1 по 5. В день 1 вводить за 6 часов до начала инфузии МТХ. Месна в/в струйно в дозе 300 мг/м ² /в/в на 0, 4 и 8 час после инфузии ифосфамида.
ЦИТАРАБИН	150 мг/м ² инфузией за 1 час каждые 12 часов в дни 4 и 5. Суммарная суточная дозировка 300 мг/м ²
ЭТОПОЗИД	100 мг/м ² 2-х часовой инфузией в дни 4 и 5 (после инфузии Цитарабина). Разведение 0.4 мг/мл
ГИДРАТАЦИЯ	Защелачивание в течение 72 часов после инфузии Метотрексата. В/в или оральную гидратацию в объеме 3000 мл/м ² /день продолжить в течение 12 часов после введения последней дозы Ифосфамида

Рис. 10 протокол лечения АККЛ, версия 2012
Курс ВМ (ВМ1, ВМ2, ВМ3)

Курсы ВМ1, ВМ2 и ВМ3 начинают при восстановлении гематологических показателей: нейтрофилы > 0,5 x10⁹/л, тромбоциты > 50 x 10⁹/л, при удовлетворительном состоянии пациента, отсутствии лихорадки в течение более 3 дней (в среднем, этот период занимает 21 день).

Дни	1	2	3	4	5
Дексаметазон	• •	• •	• •	• •	• •
Метотрексат + лейковорин	•				
Циклофосфамид	•	•	•	•	•
Доксорубицин				•	•

ДЕКСАМЕТАЗОН	10 мг/м ² (за два введения) в дни с 1 по 5 перорально или в/в
МЕТОТРЕКСАТ	3 г/м ² инфузией за 3 часа в день 1
ЛЕЙКОВОРИН	15 мг/м ² в/в или перорально каждые 6 часов, суммарно 12 доз (или по требованию в зависимости от уровня Мtx. См. приложение 2 для дополнительной информации). ; лейковорин <u>начинать через 24 часа от начала инфузии МТХ.</u>

ЦИКЛОФОСФАМИД 200 мг/м² инфузией за 60 минут в дни с 1 по 5. В день 1 назначить за 6 часов до начала инфузии МТХ.
ДОКСОРУБИЦИН 25 мг/м² инфузией за 1 час в дни 4 и 5

ИНФУЗИЯ Защелачивание в течение 72 часов после инфузии Метотрексата.
В/в или оральную гидратацию в объеме 3000 мл/м²/день продолжить в течение 12 часов после введения последней дозы Ифосфамида.
Примечание: Профилактическое введение GCSF не рекомендуется

В последние годы применяют препараты антиCD30 антител (брентуксимаб ведотин) для лечения рефрактерных случаев и рецидивов АККЛ. Также разрабатывается таргетная терапия, направленная на блокирование активации ALK (кризотиниб).

Рецидивы заболевания чувствительны к повторной ПХТ; в случаях ранних рецидивов (в течение года от появления симптомов) показана интенсивная терапия с включением препаратов нового поколения, винбластина и ауто- или аллогенной ТГСК.

4.7 Возможные исходы для данной модели пациента

Прогноз НХЛ у детей и подростков

При условии адекватной диагностики прогноз у больных НХЛ возрастной группы до 18 лет определяется:

1. Стадией заболевания, т.е. распространенностью опухолевого процесса, при В-клеточных лимфомах еще и массой опухоли (уровень сывороточной ЛДГ) и объемом и качеством операции при хирургическом вмешательстве.
2. Ответом на индукционную терапию.
3. Адекватностью лечения, включая: соблюдение сроков и дозового режима ПХТ; качеством сопроводительной терапии.

Диспансерное наблюдение

Условия передачи пациента педиатру (гематологу) по месту жительства.

Пациент передается под наблюдение педиатра (гематолога и/или – онколога) по месту жительства при наличии полной ремиссии перед началом поддерживающей терапии (ЛБЛ) или по окончании лечения (зрелоклеточные Т- и В-НХЛ). Поддерживающую терапию пациент получает по месту жительства.

Педиатр (гематолог-онколог) по месту жительства руководствуется рекомендациями, данными специалистами учреждения, проводившего лечение.

Периодичность осмотра специалистами, проводившими терапию.

Гематолог/онколог, проводивший лечение, после начала поддерживающей терапии и передачи пациента педиатру (гематологу/онкологу) по месту жительства осматривает пациента 1 раз в 3 месяца до окончания поддерживающей терапии, 1 раз в 6 месяцев после окончания поддерживающей терапии и при подозрении на развитие рецидива заболевания.

Периодичность контрольных осмотров специалистами смежных специальностей. В случае наличия у пациента патологии какой-либо системы органов, развившейся в процессе терапии и потребовавшей вмешательства смежных специалистов, периодичность контрольных осмотров устанавливается индивидуально смежным специалистом.

Вакцинация.

- В период лечения вакцинация не проводится (исключение составляет вакцинация против гепатита В, которую можно проводить в процессе противоопухолевой терапии по специальной схеме).

- После окончания поддерживающей терапии при наличии полной ремиссии вакцинацию можно проводить в полном объеме, исключив живые вакцины. Однако вероятность получения преимптивного специфического иммунитета проблематична.

Основные положения при развитии в процессе наблюдения других заболеваний.

- Инфекции – тщательный мониторинг лейкоцитов крови, как можно более раннее начало комплексной антибактериальной терапии, при необходимости противовирусной и противогрибковой терапии. Обсудить с лечащим врачом;

- Травмы – оценка клинического статуса и мониторинг общего анализа крови, так как переломы могут быть признаком рецидива заболевания; консультация специалистов.

Снятие пациента с диспансерного учета Пациент снимается с диспансерного учета при условии окончания поддерживающей терапии, наличия полной ремиссии и отсутствия сопутствующих заболеваний - по истечении 5 лет после окончания лечения.

Социальная и психологическая реабилитация

Решить вопрос в оформлении инвалидности.

Возможность пребывания в организованном коллективе.

- Нежелательно на период проведения интенсивной терапии.
- Ограничено эпидемиологической ситуацией и клинико-лабораторным статусом пациента в период проведения поддерживающей терапии.

- Не ограничено после окончания поддерживающей терапии.
Возможность нагрузок и занятий спортом.
 - Физические нагрузки нежелательны в период проведения интенсивной терапии.
 - Ограничены клинико-лабораторным статусом пациента в период проведения поддерживающей терапии.
 - После окончания поддерживающей терапии ограничены только развившейся в период лечения патологией опорно-двигательного аппарата или другими сопутствующими заболеваниями. При их отсутствии не ограничены.
- Выбор профессии.
- Ограничения могут быть обусловлены развившимися поздними осложнениями, инвалидностью.
- Отношение к рождению детей.
- Ограничений нет. Риск развития НХЛ у потомства минимален.

Литература

1. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Ed. E.S.Jaffe, N.L.Harris, Y.Stein, J.W.Vardiman. Lion, 2001. p.181
2. Magrath I. The non-Hodgkin's lymphomas in children. In Oxford Textbook of Oncology. Oxford Medical Publications, Oxford, 1995; p. 1809-1851
3. Magrath I. B-Cell Lymphoma/Burkitt Lymphoma. In Pediatric Lymphomas ed. H.J.Weinstein, M.M. Hudson, M.P.Link , Berlin, 2007: p.142-168
4. Murphy S.B., Bowman W.P., Abromowitch M. et al. Results of treatment of advanced – stage Burkitt's lymphoma and B-cell (sIg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. J Clin.Oncol. 1986, 4, p 1732 - 1739
5. Reiter A., Schrappe M., Parwaresch R. et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescents: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage – a report of the BFM Group. J.Clin.Oncol. – 1995 – 13 p. 359-372.
6. Goldman S., Gerard M., Sposto R. et al. Excellent results in children and adolescents with isolated mature B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) (Burkitt): Report from the FAB International LMB study FAB/LMB 96. Proc.Am.Hem. -2005-vol. 106, Abstract 234 p. 72a.
7. Atra A., Gerrard M., Hobson R. et al. Outcome of relapsed of refractory childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia and B-cell NHL treated with the UKCCSG 9003-02 protocols. British J.Haematol. -2001- vol. 112. p. 965-968
- 8 Reiter A., Schrappe M., Tiemann M. et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM-90 // Blood. – 1999. – Vol. 94, N 10: 3294–3306.
9. Samochatova, N.Myakova, L.Shelikhova et al. Preliminary results of treatment of pediatric advance-staged mature B-cell NHL/B-ALL with intensive chemotherapy +rituximab: effectiveness and toxicity. Pediatric Blood and Cancer. – 2006- v.46, issue 7: p. 854-855
- 10 А.Г.Румянцев, А.А.Масчан, Е.В.Самочатова. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. Москва, 2006
- 11 E. Samochatova, L. Shelikhova, N. Myakova, et al Therapy of advanced stages mature B lymphoma and leukaemia in children and adolescents with the use of rituximab and reduced intensity chemotherapy (B-NHL 2004 mab

protocol): the results of a 8-year multi-centre study. J.of Pediatric Hematology/Oncology, 07.2013

12. Н.Смирнова, Н.Мякова, М.Белогурова с соавт. Лечение неходжкинских лимфом из зрелых В-клеток с использованием комбинированной иммунохимиотерапии:возможности оптимизации терапевтической стратегии. Онкогематология, 2015, т.10, №4.15-24 высокую группу риска,