

СОГЛАСОВАНО:
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН
А.Г.РУМЯНЦЕВ



УТВЕРЖДАЮ:
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР



ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

Организации-разработчики:

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.

Ответственные исполнители:

Самочатова Елена Владимировна — д-р мед. наук, проф., зав. отделом клинических исследований ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендаций проводилось на рабочих встречах гематологов, иммунологов, конференциях и съездах 2012-2014 гг.

Лечение и диагностика неходжкинских лимфом
Код по МКБ-10 : C81- C85

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

Нозологическая группа: неходжкинские лимфомы (НХЛ)

Код по МКБ-10 С 81 – С 85

Нозологические единицы по классификации ВОЗ 2008

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

В-клеточные:

- Лейкоз/лимфома из В-клеток-предшественников
- лимфома/лейкоз Бёркитта
- диффузные В-крупноклеточные лимфомы
- 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
- периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная
- другие редкие Т- и НК-клеточные лимфомы

Определение

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) - системные злокачественные опухоли иммунной системы из клеток внекостномозговой лимфоидной ткани различной гистогенетической принадлежности и степени дифференцировки, что определяет разнообразие и особенности вариантов этих опухолей [2,3,4].

Эпидемиология

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.

Общие характеристики НХЛ у детей и подростков

НХЛ в возрастной группе до 18 лет представляют собой как правило первично генерализованные злокачественные опухоли с диффузной гистологической структурой и высоким пролиферативным потенциалом, чувствительные к специфической цитостатической химиотерапии. Характерна высокая частота экстранодалных 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 лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), при морфологии L3 (по ФАБ – классификации) как В-клеточный острый лейкоз (В-ОЛ или лейкоз Бёркитта).

Основой успешной терапии НХЛ у детей и подростков является 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 проводится при возможности малотравматичного её удаления, осложнения неоправданно обширных операций и задержка ПХТ ухудшает прогноз. В последнее 10-летие в лечении НХЛ наряду с ПХТ успешно используют иммунотерапию.

Классификация

Согласно классификации опухолей, гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. [1], НХЛ подразделяют на В - и Т/НК-клеточные на основании принадлежности опухолевых клеток к линии дифференцировки опухолевых клеток, дальнейшая детализация определяется степенью дифференцировки, локализацией и гистологической структурой опухоли, особенностями течения. В возрасте до 18 лет самыми частыми вариантами лимфоидных опухолей являются зрелоклеточные В-НХЛ (лимфома / лейкоз Беркитта и диффузные крупноклеточные); среди лимфом из клеток-предшественников (лимфобластных) преобладают Т-клеточные.

Основные виды НХЛ, свойственные этой возрастной группе, представлены в табл.1.

Таблица 1. Основные варианты НХЛ у детей и подростков:

коды МКБ10Б 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
<u>Т-клеточные</u>		
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)	20-25
Из посттимических Т-клеток (периферические)		
Анапластическая крупноклеточная лимфома	CD30+, ALK+, CD3, 5, 7 - /±, CD4+, CD2 +, TIA1+, gransym B+, perforin ±	8-10%
Другие <5%	неклассифицируемые	

Для многих НХЛ в этой возрастной группе 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).

Клинические проявления

Анамнез недлительен, от нескольких дней до 1, максимально 2-х месяцев.

Симптомы биологической активности (беспричинная лихорадка, потеря массы тела, ночная потливость) переменны.

Клинические проявления обусловлены локализацией и массой опухоли. Более 50% НХЛ (преимущественно из зрелых В-клеток) у детей изначально локализуются в брюшной полости: илеоцекальная область, аппендикс, восходящая кишка, мезентериальные и другие группы внутрибрюшных лимфоузлов. Характерным начальным 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. - НХЛ являются самой частой опухолью брюшной полости у детей старше 5 лет и ведущей причиной кишечной непроходимости у школьников. Эта локализация типична для стремительно растущей лимфомы Беркитта (ЛБ), прогрессирование симптомов сжато во времени, требует немедленной диагностики и срочного начала терапии. При физикальном осмотре у больного иногда бывает можно пропальпировать опухоль и, как правило, выявляется значительная гепатоспленомегалия, асцит. Если есть периферическая лимфаденопатия, то она локализуется ниже диафрагмы. 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, приводит к развитию симптомов сдавления органов, локализующихся в средостении: 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 имеют различную степень увеличения и плотность, ненапряженные, на ранних стадиях неспаиваются с окружающими тканями, расположены асимметрично, чаще выше уровня диафрагмы или по обе ее стороны, с тенденцией к образованию конгломератов. В отличие от лимфаденита, лимфоузлы при НХЛ безболезненны, не имеют местной кожной гиперемии, не инволюционируют после курса антибактериальной терапии.

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 внутримозговой и эпидуральной локализации опухоли.

Другие инициальные локализации: почки, кости, орбита, кожа, щитовидная и слюнная железы, печень (редко) – сопровождаются соответствующей 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 часто ассоциированы неотложные состояния: кишечная непроходимость, синдром «острого живота» - кровотечение, инвагинация, перфорация; синдром сдавления верхней полой вены (СВПВ) и нарушения дыхания; синдром острого лизиса опухоли (СОЛ) и развитие острой почечной недостаточности; при локализации опухоли в эпидуральном пространстве ведущими являются неврологическая симптоматика и выраженный болевой синдром.

Диагностика

После оценки показателей, необходимых для определения тактики urgentных мероприятий - необходимость хирургического вмешательства, купирование неотложных состояний, определение адекватной сопроводительной тактики проводятся диагностические мероприятия с целью выявления и уточнения характера лимфопролиферативного заболевания, включая получение и полноценное исследование субстрата опухоли для верификации варианта и определение стадии НХЛ.

При подозрении на 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 мочевины, электролитов (К, Na, Ca), лактат дегидрогеназы (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: первая люмбальная пункция должна быть atraumatic, проводится опытным врачом под общим наркозом;
- анализ ликвора включает оценку клеточного состава (количественную и качественную на цитопрепарате), определение содержания белка и глюкозы.

Критерии диагностики инициального поражения ЦНС

- наличие 5 и более 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

Консультации отоларинголога, 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; осмотреть: печень, селезенку, почки, кишечник; мезентеральные, ретроперитонеальные и лимфоузлы ворот печени, селезенки, илеоцекального угла и малого таза. Пораженными считаются лимфатические узлы размером более 1 см в диаметре. УЗИ позволяет выявить опухоль, асцит, наличие очагов в печени, селезенке, состоянии лимфатических узлов, яичек;

- компьютерная рентгеновская томография (КТ) – обязательный метод визуализации для оценки состояния органов грудной клетки и брюшной полости (с двойным контрастированием) и малого таза, который дает объективную информацию о локализации и топографических характеристиках опухоли; позволяет объективно оценить инициальные размеры опухоли (объем, наибольшая величина), их изменений в процессе терапии и необходим для определения состояния ремиссии;
- по показаниям - жалобы на боли, симптомы поражения ЦНС, больным 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 специалистами с педиатрической подготовкой.

Специальные методы исследования

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

При наличии опухолевых инфильтратов материалом для диагностического исследования, как правило, является опухолевая ткань, полученная в результате биопсии экстранодальных опухолевых образований или эксцизии лимфатического узла.

При наличии специфического асцита, плеврита, лейкемического поражения костного мозга возможно установление диагноза на основании морфологического, иммунофенотипического и цитогенетического исследований опухолевых клеток биологических жидкостей без гистологического исследования.

При подозрении на лимфому необходимо оценить возможность установления диагноза на основании исследования костного мозга или выпота в брюшной или плевральной полостях без хирургического вмешательства. 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, цито- 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. Рекомендуется 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 физиологический раствор (не дольше чем на 2 часа) и передать в патологоанатомическую 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-тус протоонкогена (ЛБ):
- маркеры В-линии: CD79а, CD10, CD19, CD20, CD22, сIgM, sIgM, κ/λ легкие цепи, CD34,
 - HLA-DR, TDT;
- маркеры Т- линии: CD1а, 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 с-тус в составе транслокаций t(8;14)(q24;q32), t(8;22)(q24; q), t(2;8)(;q24) и ALK-позитивных крупноклеточных лимфом – подтверждение перестроек гена ALK. Основной метод исследования в этом случае – флуоресцентная in situ гибридизация (FISH). В остальных случаях (крайне редких) хромосомные перестройки носят разнообразный характер и не имеют прогностического и диагностического значения. Для их выявления необходимо цитогенетическое исследование субстрата опухоли (лимфатического узла и др.) после культивирования.

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.

Мониторинг минимальной остаточной болезни - лимфома Беркитта, ALK-позитивные лимфомы - может проводиться методом FISH только в случае первоначального поражения костного мозга и обязательном выявлении t(8;14)(q24;q32), t(8;22)(q24; q) или t(2;8)(;q24) или перестройки ALK в первичном образце.

Диагностические мероприятия одинаковы независимо от вида НХЛ, особенности обследования могут быть результатом локализации опухоли и тяжести состояния больного – обсуждаются в зависимости от индивидуального случая.

До начала терапии у подростков и молодых взрослых – обсудить забор спермы

По результатам обследования определить стадию НХЛ.

Стадирование по St.Jude

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 P), при невозможности полного удаления как нерезецированная (II NP); 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 лейкоэмических клеток и варианта лейкоза – по аналогии с используемыми для диагностики острых лейкозов.

Формулировка диагноза

Диагноз 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.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение НХЛ у детей и подростков относится к разряду высоких медицинских технологий, требует кроме соответственных условий стационарного подразделения наличия качественной лабораторной и трансфузиологической службы, возможностей проведения интенсивной и реанимационной терапии, участия в лечебном процессе специалистов различного профиля.

Условия содержания и уход

Больной, получающий лечение по поводу НХЛ, должен быть помещен в индивидуальную палату. Необходимо обеспечить соблюдение санитарно-гигиенического режима, включая ежедневная дезинфекция места пребывания больного дезрастворами, использовать бактерицидные лампы, при агранулоцитозе – ежедневную смену постельного и нательного белья; ежедневное мытье под душем или обтирание, обработка мацераций и повреждений; соблюдение личной гигиены родителями и посетителями, обработка рук персонала при входе в палату (бокс).

Стандарты противоопухолевой полихимиотерапии

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.

Внимание: при синдроме верхней полой вены общий наркоз противопоказан. При вынужденном использовании периферических вен предпочтительно введение химиопрепаратов в вены тыла кисти, для введения Винкристина это условие обязательно.

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; при лечении детей со значительным дефицитом массы тела дозы химиопрепаратов редуцировать соответственно определениям терапевтического протокола; при дефиците массы тела >25% химиотерапия не проводится до восстановления.

Измерять площадь поверхности тела в процессе выполнения программной терапии перед каждым курсом ПХТ.

Дозы, сроки и длительность введения химиопрепаратов должны соответствовать условиям используемого терапевтического протокола; замена препаратов, пропуски введения, изменение дозы, длительности или очередности введения препаратов допускаются в исключительных случаях только при наличии серьезных причин.

Стандарты сопроводительной терапии

Включают, наряду с условиями госпитализации и эпидмероприятиями также:

- строгое выполнение правил профилактики и лечения инфекционных осложнений (бактериальных, грибковых, вирусных, паразитарных);
- в случае развития инфекционных осложнений - возможность произвести немедленные и повторные исследования для идентификации возбудителя и коррекции антимикробной терапии в зависимости от чувствительности.
- качественное инфузионное и трансфузионное сопровождение и катетерные технологии*;
- применение необходимой седативной и другой симптоматической терапии (противорвотной, анальгезирующей);
- коррекцию метаболических нарушений;
- наличие достаточного набора антибактериальных и современных противогрибковых препаратов для лечения инфекционных осложнений в период нейтропении;
- возможность проведения парентерального питания (частичного или полного) при невозможности продолжить полноценное энтеральное, при потере массы тела > 10%, подозрении на нейтропенический энтероколит.

Стандарты интенсивной терапии

В ЛПУ, проводящем лечение НХЛ, должно быть отделение или палата интенсивной терапии, оснащенная необходимыми препаратами и оборудованием для ведения больного с тяжелой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, септическим и другими видами шока, геморрагическим синдромом, почечной

недостаточностью и др. Необходимо иметь возможность проведения гемодиализа и гемофильтрации, аппаратной ИВЛ.

Требования к наличию специалистов смежных специальностей

- ЛПУ, проводящее лечение пациентов с НХЛ, должно иметь в структуре: отделение (палату) анестезиологии-реанимации, 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.

Тактика и стратегия лечения НХЛ у детей и подростков

Общие мероприятия

Лечение опухоли начинается с оценки и купирования инициальных синдромов, обусловленных локализацией и массой опухоли (синдромы сдавления) и метаболическими нарушениями в связи с её распадом (синдром опухолевого лизиса, СОЛ).

Немедленно при поступлении больного в стационар:

- поставить и использовать периферический катетер; организовать срочный контроль биохимических показателей для своевременного выявления метаболических нарушений;
- определить необходимость и начать инфузионную и антибактериальную терапию (с учетом данных анамнеза, жалоб и имеющихся симптомов);
- организовать мероприятия по адекватной профилактике инфекций, обеспечить трансфузионную поддержку;
- купировать жизнеугрожающие симптомы и синдромы.

Обеспечить центральный венозный доступ одновременно с диагностическими процедурами под общей анестезией. Поскольку при синдроме верхнего средостения общий наркоз противопоказан, при необходимости проведения интенсивной терапии установить бедренный катетер до купирования синдрома сдавления.

Инициальные ургентные ситуации

Медиастинальная опухоль с компрессией трахеи, синдромом сдавления верхней полой вены с выпотным плевритом, перикардитом:

больной находится в критическом состоянии, проведение инвазивных процедур сопряжено с угрозой для жизни.

Необходимо: отложить все инвазивные диагностические процедуры. При наличии плеврального выпота его следует осторожно удалить тefлоновой иглой G под местным наркозом (заместить плазмой в/в). При возможности не использовать длительного дренирования. Дренажную жидкость использовать для диагностического анализа

Немедленно начать циторедуктивную терапию Преднизолоном / Преднизолоном 60 мг/м²/день и Циклофосфамидом 100 мг/м²/день. После стабилизации клинического состояния, обычно через 1-2 дня, возобновить диагностические процедуры.

В случае легкого, но очевидного затруднения дыхания следует попытаться поставить диагноз посредством анализа костного мозга и любого имеющегося плеврального выпота. При использовании интубационного наркоза существует риск опасных для жизни респираторных расстройств вследствие постоперационного отека и сужения просвета трахеи. При проведении интубации у таких пациентов рекомендуется избирательно продолжать вентиляцию после хирургического вмешательства и немедленно начать циторедуктивную терапию. Экстубацию следует отложить до тех пор, пока циторедуктивная терапия не приведет к значительному сокращению размеров опухоли. Если для получения исследуемого материала необходима торакотомия, следует произвести сокращение размеров опухоли с целью снижения риска постоперационного сдавления трахеи.

При разрешении симптомов обструкции немедленно провести необходимые диагностические, включая инвазивные (костномозговые и люмбальная пункции, биопсия опухоли) и лечебные (постановка ЦВК) процедуры.

Синдром опухолевого лизиса (СОЛ): олиго-/анурия с обструкцией мочевыводящих путей, расширением почечных лоханок, уратной или кальцифосфатной нефропатией наиболее часто развивается при В-НХЛ из зрелых клеток – лимфоме/лейкозе Бёркитта.

При большой массе опухоли независимо от её варианта и локализации следует проводить профилактику СОЛ: аллопуринол (10 мг/кг/сутки р.о.) при адекватная инфузионной терапии: 3 л/м² жидкости (0,9% раствор NaCl и 5% р-р глюкозы в соотношении 1:1) с защелачиванием р-ром соды (40-80 ммол/л) под контролем диуреза и плановом назначении р-ра фуросемида (лазикс 1-10 мг/кг/сутки). Более интенсивным действием обладает расбуриказа, в РФ не сертифицирована.

Инициальная инфузия - без добавления калия, желательнo поддерживать состояние умеренной гипокалиемии.

Важно - поддерживать высокий диурез - 100-250 мл/м²/час; если этого удается добиться, метаболические нарушения бывают редко.

Контролировать баланс жидкостей (баланс: количество выделенной мочи = количество введенной жидкости + потери жидкости с перспирацией каждые 3 часа; Контрольное взвешивание 4 раза в сутки; прибавка в весе означает задержку жидкости. Лабораторный контроль каждые 6 часов, смотреть Na, K, Cl, Ca, фосфаты, мочевую кислоту, креатинин.

При нарастании содержания калия/фосфатов крови, развитии мочекислотной нефропатии:

- увеличить объем инфузии до 5 л/м² с обеспечением режима форсированного диуреза; при гиперкалиемии (K 6,0 и более ммоль/л), развитии олигурии, полной обструкции мочевыводящих путей определить показания / проводить гемодиализ (другие методы экстракорпоральной очистки).

При изменениях ЭКГ, обусловленных гиперкалиемией, использовать:

- 1) глюконат Ca 10% - 0,5-1(2) мл/кг медленно в/в (опасность брадикардии);
- 2) раствор NaHCO₃ - 2 ммол/кг - в/в капельно быстро (в течение 30-60 минут).

Другие осложнения.

Синдром «острого живота»: кишечная непроходимость, кровотечения и перфорация органов ЖКТ требуют квалифицированного немедленного хирургического контроля, определения показаний и проведения оперативного вмешательства в комплексе с адекватными сопроводительными мероприятиями, включая антибактериальную и заместительную терапию.

Эпидуральная и/или параспинальная локализация опухоли с развитием параплегий и парезов: циторедуктивная терапия (кортикостероиды и циклофосфан, при наличии технических возможностей допускается низкодозовое - 1,5 – 2,0 Гр - локальное облучение), иногда с целью декомпрессии может потребоваться нейрохирургическое вмешательство (консультация невролога, нейрохирурга).

Общие принципы специфической терапии НХЛ у детей и подростков

Основой эффективной терапии НХЛ у детей и подростков является ПХТ, режимы и интенсивность которой определяются вариантом и стадией лимфомы – риск-адаптированная тактика;

- при всех вариантах НХЛ больным данной возрастной группы обязательна профилактика нейрорлейкоза;

- не используется локальная (на место поражения) лучевая терапия за редким исключением (например, для уменьшения массы опухоли при синдроме сдавления).

- обязательное выполнение комплекса адекватной сопроводительной и заместительной терапии.

В разных странах предложены программы лечения детских НХЛ с приблизительно одинаковой эффективностью. В России с начала 90-х годов широко применяют программы, основанные на протоколах 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. С 2004г. проводилось многоцентровое исследование протокола комбинированной иммунохимиотерапии с включением антител против антигенов В-клеток для лечения зрелоклеточных В-НХЛ у детей и подростков – протокол В-НХЛ2004М в настоящее время широко применяется в отечественных педиатрических специализированных стационарах [5,6,7].

Лимфобластные Т- и В-клеточные лимфомы из клеток-предшественников (ЛБЛ)

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%,

ЛБЛ из Т-клеток-предшественников

Т-ЛБЛ – типичны для мальчиков-подростков. Развивающиеся в ранние сроки (обычно на 1-м году ремиссии) рецидивы практически инкурабельны.

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.

Имунофенотипические характеристики опухолевых клеток Т-ЛБЛ

Позитивны: терминальная дезоксирибонуклеотидил трансфераза (ТdT), CD7 и цитоплазматическая CD 3; вариабельны CD 1a, CD2, CD4, CD5, CD8; может быть коэкспрессия CD4 и CD8, CD 10 +/-; редко определяется коэкспрессия миеломаркеров CD 13; 33; 117.

В трети Т-ЛБЛ выявлены транслокации с участием генов Т-клеточных рецепторов (α , β , γ , δ) и различных партнерских генов, включая MYC, TAL1, HOX11 и др.

Клинические проявления обусловлены локализацией опухоли, нередко в сочетании с В-симптомами. Часто первые симптомы болезни обусловлены сдавлением опухолью сосудов и органов, расположенных в средостении. Как правило, на этом этапе в процесс уже вовлечены костный мозг и, нередко, - ЦНС. Это следует учитывать при определении тактики лечения Т-ЛБЛ, которое должно включать наряду с

цитостатической интенсивной терапией необходимость выполнения срочных мероприятий, направленных на поддержание основных жизненных функций, четко рассчитанную инфузионную терапию, профилактику/лечение инфекционных осложнений, обусловленных цитопенией, и симптомов поражения центральной и периферической НС.

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

Особенностью является не редкость 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

Позитивны: TdT (ядерная окраска), HLA-DR, CD 19 и цитоплазматическая (cyt)CD79a; CD 20 и CD 22 переменчивы. Иногда в цитоплазме определяются легкие цепи иммуноглобулина (cyt-μ). Поверхностные иммуноглобулины чаще отсутствуют, однако их обнаружение не исключает диагноза В-ЛБЛ; CD 45 может быть негативен. Молекулярно-генетические особенности охарактеризованы мало, не имеют прогностического значения.

Лечение ЛБЛ из Т- и В-предшественников

С середины 70 гг в лечении лимфобластных НХЛ у детей и подростков используют ОЛЛ-ориентированные программы ПХТ, основными элементами которых являются:

- 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;
- непрерывная поддерживающая терапия – до 1,5 – 2-х лет в составе 6-меркаптопурина (6-МП) (постоянный прием р.о.) + метотрексат в низких дозах еженедельно – важнейший элемент лечения. Нарушения выполнения поддерживающего этапа лечения могут быть причиной рецидивирования болезни;
- интенсивность терапии определяется стадией НХЛ;
- профилактика и лечение поражения ЦНС включает эндолумбальные введения цитостатиков +/- краниальное облучение 12-18 Гр; стандартом является выполнение лучевой терапии на линейном γ-ускорителе.

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), Даунорубин (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, Доксорубин (DOX), VCR, ARA-C, CPM, 6МП
Поддерживающая терапия	6-MP, MTX.

Таблица 3 Контрольные обследования в индукции.

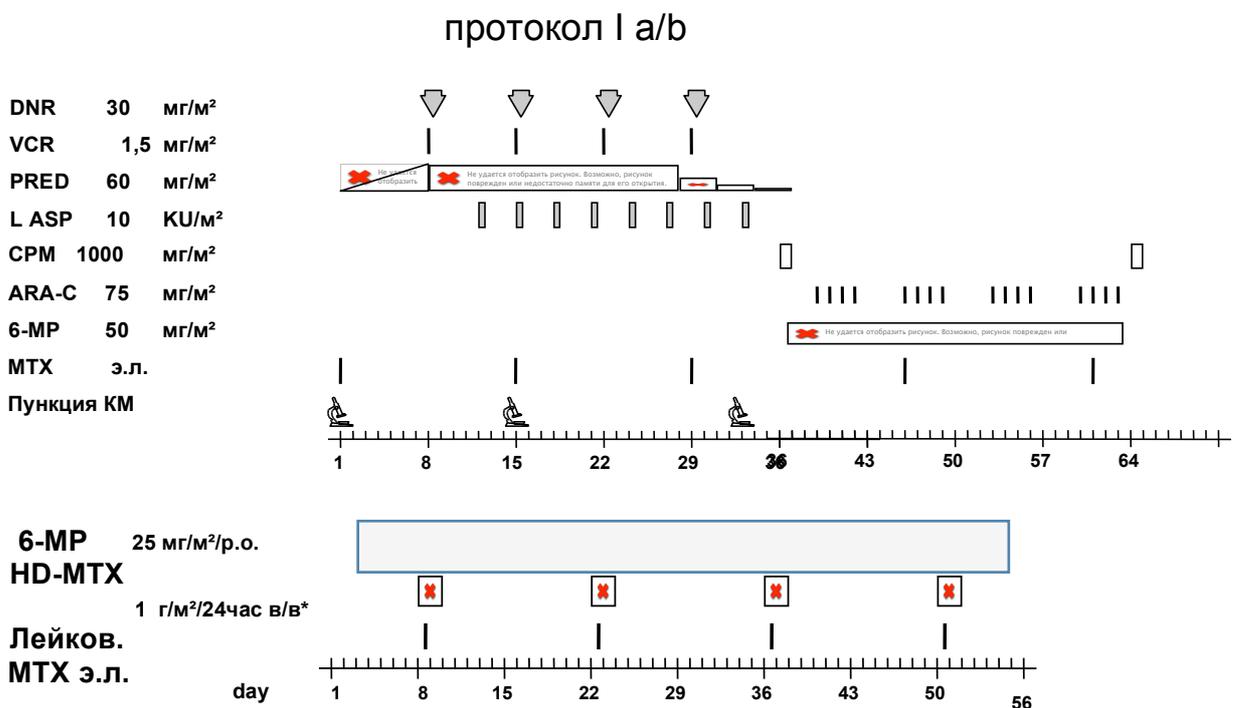
День лечения	R-графия грудной клетки	УЗИ брюшной полости	КТ / МРТ областей инициального поражения	КМП	ОАК + формула	Б/Х крови + ЛДГ
8 день	+	+	+		+	+
15 день	+	+			+	+
22 день	+	+		+	+	+
33 день	+	+		+	+	+

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 лимфоциты при исследовании ликвора на 29 день протокола 1.

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



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 I 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 инициальное 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 M отмечается полная нормализация их размеров и консистенции – по данным УЗИ, провести облучение яичек.

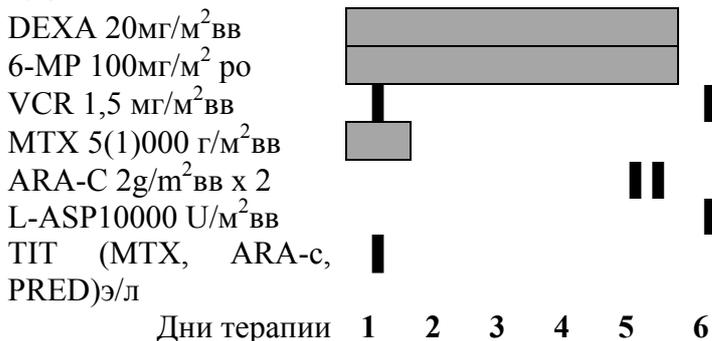
Терапевтический план для больных ЛБЛ группы высокого риска

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).

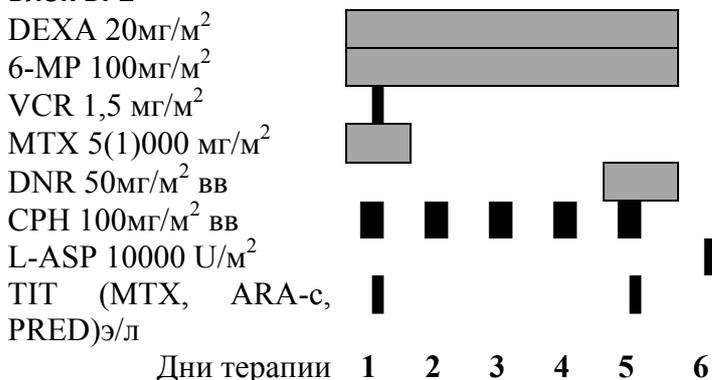
Перед началом каждого терапевтического элемента производить перерасчет площади поверхности тела.

Рис.2 Схема терапевтических элементов протокола для группы высокого риска

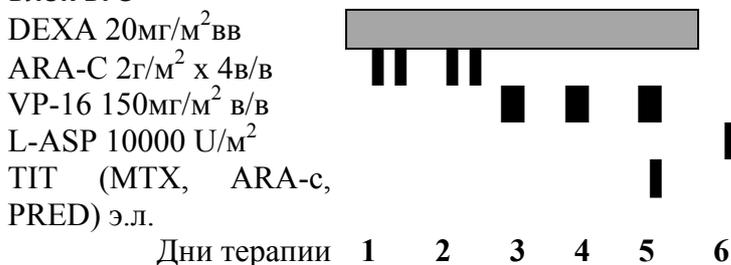
Блок ВР1



Блок ВР2



Блок ВР3



Основные принципы терапии пациентов группы высокого риска:

- временные промежутки между терапевтическими элементами определять по восстановлению показателей анализа крови (выход из аплазии), состоянии пациента и объективно регистрируемой органной токсичности;
- 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.

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 мес. После окончания поддерживающей терапии 1 раз в 6 мес.

КТ инициальных локализаций опухоли: при наличии показаний.

В 2012 г. группа БФМ по лечению НХЛ на основании анализа результатов нескольких клинических исследований (NHT-BFM 90, NHL-BFM 95 и промежуточного анализа EBPO-TB 02) рекомендовала продолжить лечение ЛБЛ по протоколу NITL-BFM 90, в котором достигнуты наилучшие результаты. В настоящее время рекомендуются следующие его модификации:

1. Отказ от профилактического облучения головы у ЦНС-негативных пациентов.
2. Доза 10 000 ед/м² L-аспарагиназы в индукции протокола I. Эта доза была в NHL-BFM 90, затем была уменьшена до 5000 ед/м² в ходе протокола NITL-BFM 95 и вновь увеличена в EBPO-LB 02.
3. Десинхронизированное введение в/в винкристин/даунорубицина и эндолюмбально метотрексата для предотвращения случайного эндо-люмбального введения винкристина.
4. Пациенты с ЦНС-поражением на момент установления диагноза получают облучение головы в дозе 18 Гр, если пациент двух лет и старше, в дозе 12 Гр, если пациент в возрасте одного года, не облучаются, если пациент моложе одного года.
5. В случае достаточного уменьшения опухоли в день 33-й протокола I— определяется как минимум 35% уменьшение объема опухоли — не показано дополнительное локальное лечение.

6. Дополнительные два эндолумбальных введения метотрексата в каждом протоколе индукции и в протоколе II, дня всех пациентов. Это рекомендации LBL-регистра, основанные на увеличении рецидивов, связанных с ЦНС в протоколе EBRO-LB 02.

7. Продолжительность поддерживающей терапии 24 мес

Российские клиники принимали участие в исследовании. На основании анализа представленного протокола и рекомендаций 2012 г. Европейского сообщества по лечению НХЛ, до разработки новых протоколов на основании проводящихся международных исследований, мы предлагаем использовать протокол БФМ НХЛ90 с рекомендациями для лечения лимфобластных НХЛ у детей и подростков в специализированных онкогематологических клиниках.

Таблица 4. Динамика наблюдения больных ЛБЛ после завершения интенсивной терапии на поддерживающей 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

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, флоридезин, неларабин, др.);

При достижении второй ремиссии рекомендуется аллоТГСК.

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

Улучшение результатов: контроль минимальной резидуальной болезни (МРБ) для уточнения вероятности развития рецидива -в различные сроки терапии, определенные в протоколе; внедрение методов клеточной терапии, создание препаратов направленного действия.

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, а 10-12% случаев, в основном, у подростков, составляют диффузные В-крупноклеточные лимфомы (ДВККЛ).

Лимфома Беркитта (ЛБ) - высоко агрессивная опухоль с преимущественной локализацией в брюшной полости, лимфоидных образованиях вальдейерова кольца, нередко презентует экстранодально, с поражением костного мозга или ЦНС.

Опухолевые образования имеют зрелоклеточный CD20+ В-иммунофенотип, обязательным элементом которого является наличие поверхностного IgM (или легких цепей κ или λ), высокий пролиферативный показатель (Ki 67 составляет почти 100%), реаранжировка C-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, являясь одним из критериев определения стадии IV В-НХЛ; при выявлении в миелограмме более 25% опухолевых клеток с морфологией L3 и идентичным описанному для *лимфомы Беркитта* иммунофенотипом диагностируется острый В-клеточный лейкоз (В-ОЛ). У больных В-ОЛ выражены цитопенический и гиперпластический синдромы, часто имеются В-симптомы.

Диффузные В - крупноклеточные лимфомы (ДВККЛ) 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, CD20, CD22, CD79a, м.б. экспрессия цитоплазматических и иногда - поверхностных иммуноглобулинов. Большинство ДВККЛ детского возраста относятся к варианту GCB, как правило, CD10+, BCL6+.

Клинические проявления

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

выявлении интраабдоминальной опухоли у детей 6-8 лет необходимо прежде всего предполагать НХЛ и проводить соответствующий диагностический поиск!

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 ДВККЛ нередки 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»

Срочное определение диагноза необходимо для немедленного начала соответствующей терапии. Несоблюдение этого принципа значимо ухудшает прогноз и может иметь опасные для жизни больного последствия, поскольку при несвоевременной диагностике и неверно выбранной и проводимой терапии

зрелоклеточные В-НХЛ имеют фатальное течение, также как и неизбежно развивающиеся вследствие этих причин их рецидивы.

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 оказались эффективны у 75-80% больных. Благодаря серии последовательных исследований к настоящему времени известны принципы стратегии лечения этих опухолей, включая адаптированность интенсивности и продолжительности терапии варианту опухоли и её распространенности, важность временного темпа проведения курсов ПХТ в составе оказавшихся эффективными цитостатических препаратов (алкилирующего агента (оксазофорины), высокодозного Метотрексата и Цитозара в комплексе с Винкристином, Доксорубицином, Вепезидом и Дексаметазоном) [8,9,10]. Для успешного выполнения интенсивного лечения не меньшее значение имеет 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]. Оказалось, что поддерживающая терапия не улучшает прогноз и не применяется, но обязательна профилактика поражения ЦНС, которая проводится, как и лечение – только с помощью эндолумбальных введений Метотрексата, Цитозара и Дексаметазона в возрастных дозировках, без краниального облучения.

Общая продолжительность лечения составляет от 2 до 5 месяцев в зависимости от вышеуказанных характеристик опухоли.

Терапевтическая стратификация основана на распространенности опухоли (стадия и показатель ЛДГ сыворотки крови до начала терапии) с учетом возможности полной резекции. На основании указанных факторов определяется группа риска и стратегия терапии.

Система групп риска для В-клеточных лимфом (BFM-90) (R)

R1 - стадия I-II R; первичная опухоль макроскопически полностью удалена.

R2 - 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.

R3 - 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.

Рисунок 3. Протокол В-неходжкинской лимфомы/В-ОЛ БФМ 90

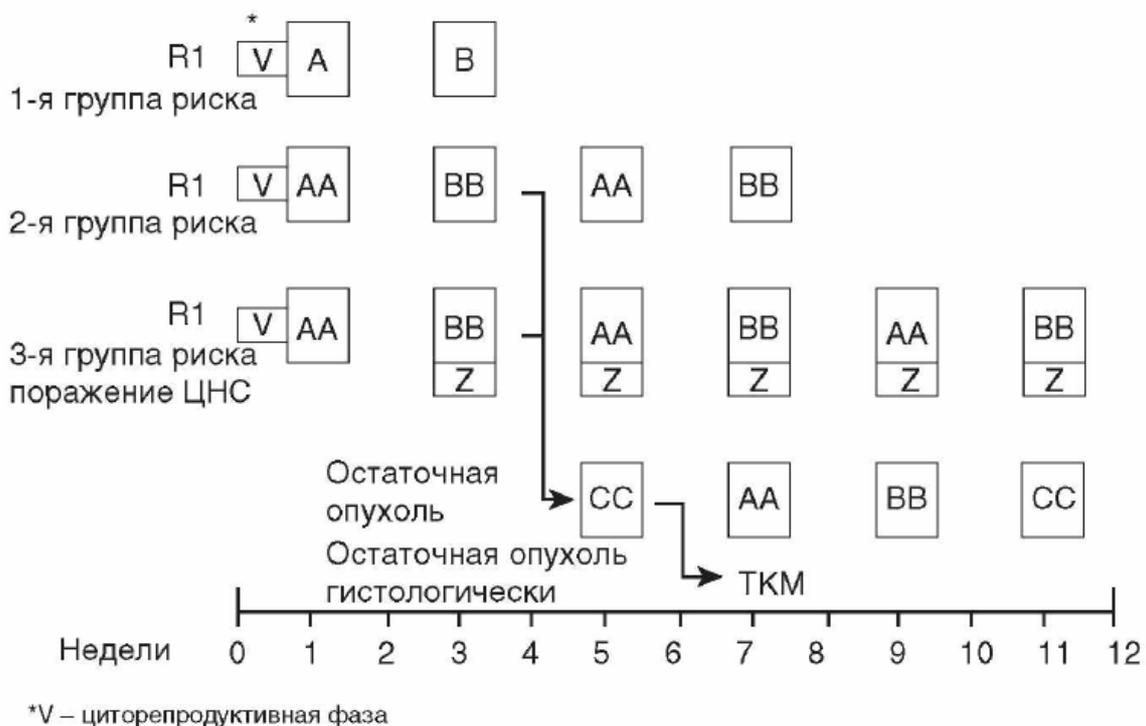


Таблица 5. Курсы полихимиотерапии В-клеточных НХЛ/ОЛ; протокол В-НХЛ БФМ 90 (модифицированный)

Циторе- дукция	Препарат	Доза	Дни	
	Дексаметазон р.о.	5–10 мг/м ²	1–5	
	Циклофосфан в/в 1 ч	200 мг/м ²	1, 2	
Курс А	Дексаметазон р.о.	10 мг/м ²	1–5	
	Ифосфамид 1 ч в/в	800 мг/	1–5	
	Винкристин (вкр) в/в	1,5 мг/м ²	1	
	Метотрексат	0,5 г/м ² (1 г/м ²)	1	
	Лейковорин** в/в	15 мг/м ²	Через 42, 48, 54 ч от начала инфузии метотрексата	
	Цитозар	150 мг/м ² 2 р/д	4, 5	
	Вепезид в/в	100 мг/м ²	4, 5	
	Mtx/AraC/Pred* э/л	12/30/10 мг	1	
Курс В	Дексаметазон р.о.	10 мг/м ²	1–5	
	Винкристин в/в	1,5 мг/м ²	1	
	Циклофосфан 1 ч. в/в	200 мг/	1–5	
	Метотрексат 24 ч в/в	0,5 г/м ² (1 г/м ²)	1	
	Лейковорин** в/в	15 мг/м ²	Через 42, 48, 54 ч от начала инфузии метотрексата	
		Доксорубицин в/в	25 мг/	4, 5
	Mtx/AraC/Pred* э/л	12/30/10 мг	1	
Курс АА	Дексаметазон р.о.	10 мг/м ²	1–5	
	Винкристин в/в	1,5 мг/м ²	1	
	Ифосфамид в/в 1 ч	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 ч 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	12/30/10 мг	1	
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 ч от начала инфузии метотрексата	
		Доксорубицин в/в	25 мг/м ²	4, 5
		Mtx/AraC/Pred* э/л	12/30/10 мг	1
Курс СС (м)	Дексаметазон ро	20 мг/м ²	1–5	
	Винкристин в/в	1,5 мг/м ²	1	
	Вепезид в/в 1 ч	50 мг/м ²	3–5	
	Цитозар в/в 3 ч	2000 мг/м ²	1, 2	
		2 р/д	5	
		12/30/10 мг		

* Метотрексат/цитозар/преднизолон.

** Доза лейковорина определяется по концентрации метотрексата в сыворотке.

Курсы А и В отличаются дозой метотрексата (500 мг/м² за 24 ч) и кальция фолиата (лейковорина) 12 мг/м² на 42 и 48 ч от начала инфузии Mtx.

Пациенты группы риска R(P)1: курс циторедукции и блоки A+B;

Пациенты группы риска R(P)2: курс циторедукции и блоки AA + BB + AA + BB;

Пациенты группы риска R(P)3: курс циторедукции и блоки AA + BB + AA + BB + AA + BB

Интервалы между началом курсов (блоков) не должны быть больше 18-21дня, при отсутствии противопоказаний (тяжелые проявления мукозита, инфекции, органные дисфункции) –короче; особенно важно это при проведении первых 3 блоков. Для выполнения такого временного режима может быть необходимо использовать Г-КСФ (начинать инъекции не раньше, чем через 24 час от окончания курса цитостатической терапии и остановить не позднее чем за 24 час до начала следующего курса), в стандартной дозе 5 мкг/кг массы тела п/к 1 р/д.

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

При невозможности имплантации резервуара Оммаи проводить эндолюмбальную 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 ЛДГи УЗИ проводят перед началом каждого блока ПХТ; контроль миелограммы – только пациентам с первичным вовлечением костного мозга и В-ОЛ – но 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, ДНАР, 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.

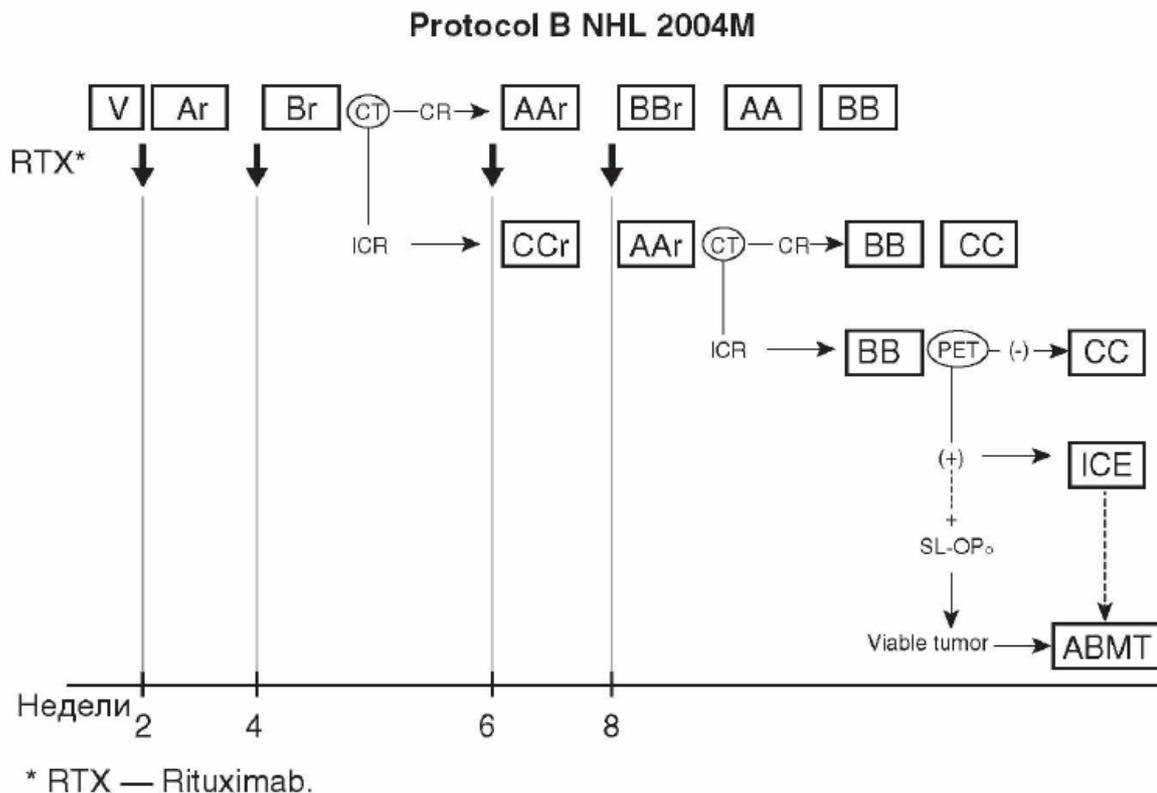
Появление препаратов направленного (таргетного) действия - антител против антигенов опухолевых клеток, явилось основанием для создания терапии В-НХЛ.

Первым препаратом таргетного действия, доказавшим клиническую эффективность при низкой токсичности, является анти-CD-20 антитело - Ритуксимаб (Мабтера, Рош) – химерный человеческий иммуноглобулин G1. Высокий цитостатический эффект при низкой системной токсичности позволяет успешно использовать Мабтеру в первой линии терапии больным зрелоклеточными В-НХЛ группы высокого риска. 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, особенно, при В-ОЛ. Протокол, иммунохимиотерапии для лечения -НХЛ у детей и подростков – В-НХЛ 2004-М, представлен на рисунке 4.

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]. В настоящее время в 8 российских педиатрических клиниках проводится исследование следующей версии комбинированного иммунохимиотерапевтического протокола с более индивидуализированными дозировками препаратов с целью уменьшения токсичности терапии и преодоления

развития рефрактерности и ранних рецидивов — В-НХЛ 2010М. Результаты пока не опубликованы.

Рис. 4. Протокол химиоиммунотерапии В-неходжкинских лимфом 2004-М.



Особенностью терапии с использованием препарата таргетного действия оказалось, замедленное сокращение остаточной опухоли, которая при детальном исследовании с использованием ПЭТ и / или биопсии в подавляющем большинстве случаев не содержала клеток опухоли.

В случаях обнаружения при стандартных методах визуализации остаточного образования после завершения лечения статус ремиссии необходимо подтвердить на основании ПЭТ и/или результатов гистологического исследования материала остаточного образования. В сомнительных случаях решить вопрос о проведении 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 (Таблица 6).

Обследование включает клиническую оценку, анализы крови (клинический и биохимический) с определением ЛДГ, УЗИ очагов первичного поражения, при наличии серьезных показаний использовать КТ/МРТ. При наличии клинических показаний или

изменений в результатах проведенных анализов - обследование, аналогичное инициальному.

Таблица 6. Динамика контрольных обследований после завершения лечения В-неходжкинских лимфом

Первые 3 мес	1 раз в месяц
Последующие 9 мес	1 раз в 3 мес
Последующие годы	1 раз в полгода-год

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

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

Улучшение результатов: за счет улучшения первичной диагностики, дальнейшей разработки и внедрения препаратов таргетного действия, совершенствовании методов клеточной терапии и сопроводительного лечения.

Рецидивы зрелоклеточных В-НХЛ развиваются в течение первого года ремиссии, зачастую с поражением костного мозга и ЦНС. При терапии с ритуксимабом отмечено увеличение сроков развития рецидивов, при том, что частота нейрорецидивов уменьшилась. Лечение рецидивов В-НХЛ представляет сложную проблему, несмотря на использование «терапии второй линии» (препараты платины, гемцитабин и др., постановка резервуара Оммайа), повторную ремиссию удается получить у немногих больных, как правило, очень краткосрочную. Использование препаратов антител против антигенов В-клеток позволяет улучшить показатели достижения ремиссии и включить в комплекс терапии ТГСК. Выбор методики ТГСК и режимов кондиционирования определяется состоянием пациента и наличием адекватного источника ГСК. Можно рекомендовать провести аутоТГСК в максимально быстрые сроки; в режим кондиционирования целесообразно включать ритуксимаб. Пока что результаты лечения рефрактерных и рецидивных случаев зрелоклеточных -НХЛ остаются очень плохими.

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: $\gamma\delta$ -гепатолиенальная лимфома, панникулитподобная Т-лимфома подкожной клетчатки, очень редко – другие варианты ПТК и НК-НХЛ (например, НК/Т-клеточная назальная лимфома).

Диагностика: ПТКЛ локализуются 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, что обуславливает необходимость дифференциальной диагностики с инфекциями.

Верификация диагноза основана на использовании 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.

Препараты с разными механизмами действия исследуются для лечения ПТКЛ – неларабин, антиCD-4 и CD-30 - антитела, также как и методы клеточной терапии (ауто- и аллогенная ТГСК с различными источниками стволовых клеток и режимами кондиционирования), но пока известны результаты, полученные на небольших

избирательных группах взрослых больных и не предложено программ с доказанной в крупных сравнительных исследованиях эффективностью и известным спектром токсичности.

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ)

была известна как злокачественный гистиоцитоз, затем как К1-1 лимфома; в 80-е годы доказано происхождение этой опухоли из активированных цитотоксических зрелых Т-клеток.

У детей и подростков до 18 лет составляет 10-12% среди лимфом этой возрастной группы, 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 костном мозге выявляют чаще (до 30% случаев). Часто выражены 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.

Опухолевые клетки при АККЛ крупные, с чертами анаплазии, в лимфоидных органах локализуются преимущественно в синусах и паракортикально. Иммунофенотип Т- или 0-клеточный.

Характерным диагностически важным признаком клеток этой опухоли является наличие антигена CD30 и в 60-85% случаев - белка киназы анапластической лимфомы (ALK). Редко АККЛ может быть ALK – негативной, как правило, в случаях нодальной локализации у взрослых, ассоциировано с плохим прогнозом.

Иммунофенотипические характеристики АККЛ

Позитивны: CD30, реакции на эпителиальный мембранный антиген (ЕМА), внутриклеточный Т-антиген (Т1А-1), гранзим В и перфорин. При стандартном иммунофенотипировании (но не на генном уровне) 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) между генами ALK и нуклеофосмина (NPM/ALK) позволяет верифицировать этот вариант НХЛ, 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 проведении стадирования (согласно S.Murphy) уже при появлении первых симптомов в результате обследования обычно диагностируют III-IV стадии заболевания, выявляются прогностически неблагоприятные клинические факторы.

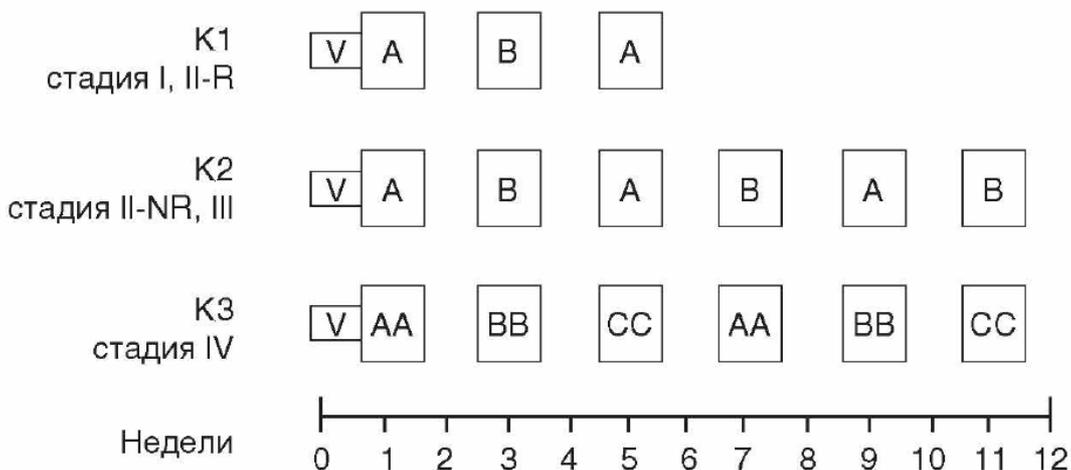
ПРОГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ

ALK-позитивная АККЛ при адекватной терапии имеет хороший прогноз, выживаемость достигает 80%. Используют ПХТ подобную протоколу для лечения В-НХЛ.

Протокол группы БФМ (НХЛ 90) включает 5-6 дневные курсы ПХТ, количество которых зависит от стадии (4-6), практически идентичен лечению В-НХЛ, отличаются критерии стратификации на группы риска и интенсивность цитостатической нагрузки (рис. 5)

- группа риска К1 (стадии I и II-R - с полной резекцией опухоли): циторедукция + блоки А+В+А;
- группа риска К2 (стадии II NR и III) : циторедукция + блоки А+В+А+В+А+В;
- группа риска К3 (стадия IV и множественные поражения костей) : циторедукция + блоки АА+ВВ+СС+АА+ ВВ+СС.

Рисунок 5. NHL-BMF-90 общий план терапии для анапластической крупноклеточной лимфомы.



Исследования последних лет эффективности разных по продолжительности выполнения, режимам и суммарным дозам химиопрепаратов протоколов показали, что интенсификация терапии с использованием высоких доз Цитозина Арабинозида с Этопозидом, а также Метотрексата в высоких дозах, не улучшила показатели бессобытийной выживаемости (EFS) больных АККЛ высокой группы риска по сравнению с историческим контролем – результатами протокола НХЛ БФМ 90. В результате для лечения детской АККЛ был выбран как основной протокол ALCL99 NHL BFM – с самыми низкими дозами препаратов и с самой короткой продолжительностью их использования.

Проведенный в рамках Европейского международного исследования EICNCL 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:

- высокую группу риска, коррелирующую с плохим прогнозом заболевания в которой 3-х - летняя бессобытийная выживаемость составила 61% (53-69%) и общая выживаемость 76% (68-82%).

В настоящее время группой БФМ (2012 г.) 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).

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. выбор выжидательной тактики у таких пациентов обсудить с координатором протокола.

Группа 1 - низкого риска ([Low risk, LR] (1 стадия, опухоль полностью резецирована)

Предфаза- - курсы A1-B1-A2 + э.л. (рис. 7)

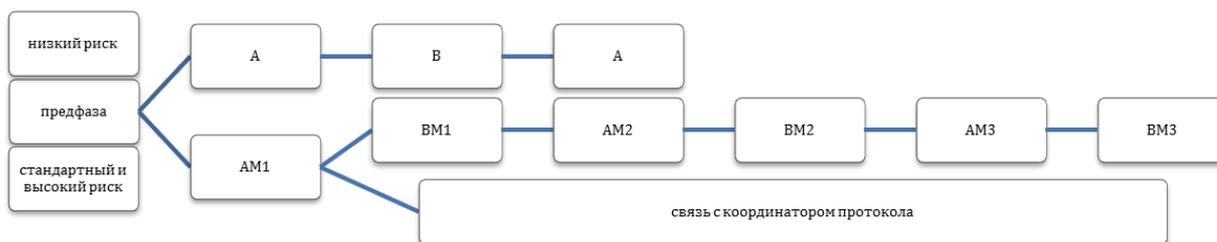
Продолжительность лечения составляет 10 недель.

Группа 2 - стандартного риска [Standart risk, SR] (стадия I, первичная опухоль удалена неполностью, стадия> I, нет поражения кожи, средостения, печени, селезенки или легких)

Группа 3 – высокого риска [High risk, HR] при наличии любого из указанных выше факторов риска).

Группы 2 и 3 получают идентичное лечение включая предфазу и 6 курсов AM1-BM1-AM2-BM2-AM3-BM3 с Метотрексатом 3г/м2 за 3 часа без эндолумбальных введений.

Рисунок 6. Протокол лечения АККЛ, версия 2012



Контроль эффекта после курса АМ1 : нет прогрессии - продолжение лечения по схеме; есть прогрессия – обсуждение тактики дальнейшего лечения с координатором протокола.

Детали проведения химиотерапии (рисунки 7-11.)

Предфаза (соответствует циторедуктивной фазе протокола для лечения В-НХЛ) начинать, как только подтвержден диагноз (рис .7).

Рисунок 7. 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-го по 5-й

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

ИНТРАТЕКАЛЬНО День 1

MTX	ARA-C	PRED	ВОЗРАСТ
6 мг	16 мг	4 мг	<1 года
8 мг	20 мг	6 мг	1–<2 лет
10 мг	26 мг	8 мг	2–< лет
12 мг	30 мг	10 мг	> 3 лет

ИНФУЗИЯ 3000 мл/м²/день в/в
Аллопуринол 300 мг/м² ежедневно
Не менее одного раза в день оценивать биохимические показатели крови (электролиты, кальций, фосфор, мочевины), в зависимости от размеров опухоли.
Определение ответа опухоли на 5-й день терапии основано на клинической оценке; рентгенологическое и ультразвуковое обследование – по показаниям.

Курс А (А1, А2,)

Курс А1 начинается на 6-й день терапии.

Последующие курсы начинать по восстановлению показателей периферической крови: нейтрофилы > 0,5 x10⁹/л, тромбоциты > 50 x 10⁹/л, при удовлетворительном общем состоянии пациента и отсутствии лихорадки в течение более 3 дней (по данным группы ВФМ, в среднем, этот период занимает ~21 день).

Курс В (В1)

Курс В1 начинать по восстановлению 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 ВФМ, в среднем, этот период занимает ~21 день).

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 ВФМ, в среднем, этот период занимает ~21 день).

Рисунок 8. Протокол лечения анапластической крупноклеточной лимфомы, версия 2012 г.

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

ДЕКСАМЕТАЗОН 10 мг/м² (за 2 введения) с 1-го по 5-й дни перорально или в/в

МЕТОТРЕКСАТ 1 г/м² за 24 часа в день 1 (10% дозы от общей дозы за 30 мин, затем 90% инфузией за 23,5 ч).

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

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

ИФОСФАМИД 800 мг/м²/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/м²/ на 0-м, 4-м и 8-м ч после инфузии ифосфамида.

ЦИТАРАБИН 150 мг/м²/ в/в инфузией за 1 час каждые 12 ч в дни 4 и 5. Суммарная суточная дозировка 300 мг/м²

ЭТОПОЗИД 100 мг/м² 2-часовой инфузией в дни 4 и 5 (после инфузии Цитарабина). Разведение 0,4 мг/мл

ИНФУЗИЯ Защелачивание в течение 48 ч после инфузии метотрексата.

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

Примечание: профилактическое введение G-CSF не рекомендуется.

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).

Рисунок 9. Протокол лечения анапластической крупноклеточной лимфомы, курс В (В1) версия 2012 г.

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

ДЕКСАМЕТАЗОН 10 мг/м² (за 2 введения) в дни с 1-го по 5-й перорально или в/в

МЕТОТРЕКСАТ 1 г/м² за 24 ч в день 1:10% от общей дозы за 30 мин, затем 90% инфузией за 23.5 ч

ЛЕЙКОВОРИН 15 мг/м² в/в на 42-м, 48-м и 54-м ч от начала инфузии МТХ

ИНТРАТЕКАЛЬНО День 1 (через полчаса после начала инфузии метотрексата)

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

ЦИКЛОФОСФАМИД 200 мг/м² инфузией за 60 мин в дни с 1-го по 5-й. (В день 1 назначить за 6 ч до начала инфузии МТХ.)

ДОКСОРУБИЦИН 25 мг/м² /в/в инфузией за 1 ч в дни 4 и 5

ГИДРАТАЦИЯ Защелачивание в течение 48 ч после инфузии метотрексата.

В/в или оральную гидратацию в объеме 3000 мл/м²/день продолжить в течение 12 ч после введения последней дозы циклофосфамида.

В последние годы проводят клинические исследования препарата антиCD30 антител (Брентуксимаб ведотин) для лечения рефрактерных случаев и рецидивов АККЛ, результаты пока не опубликованы. Также разрабатывается таргетная терапия, направленная на блокирование активации ALK.

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

Рисунок 10. Протокол лечения анапластической крупноклеточной лимфомы, курс ВМ (ВМ3, ВМ2, ВМ3) версия 2012 г.

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

ДЕКСАМЕТАЗОН	10 мг/м ² (за 2 введения) в дни с 1-го по 5-й перорально или в/в
МЕТОТРЕКСАТ	3 г/м ² инфузией за 3 ч в день 1
ЛЕЙКОВОРИН	15 мг/м ² в/в или перорально каждые 6 ч, суммарно 12 доз (или по требованию в зависимости от уровня МТХ + лейковорин начинать через 24 ч от начала инфузии МТХ.
ИФОСФАМИД	800 мг/м ² инфузией за 1 ч в дни с 1-го по 5-й. В день 1 вводить за 6 ч до начала инфузии МТХ. Месна в/в струйно в дозе 300 мг/м ² /в/в на 0-м, 4-м и 8-м ч после инфузии ифосфамида.
ЦИТАРАБИН	150 мг/м ² инфузией за 1 ч каждые 12 ч в дни 4 и 5. Суммарная суточная дозировка 300 мг/м ²
ЭТОПОЗИД	100 мг/м ² 2-часовой инфузией в дни 4 и 5 (после инфузии цитарабина). Разведение 0.4 мг/мл
ГИДРАТАЦИЯ	Защелачивание в течение 72 ч после инфузии метотрексата. В/в или оральную гидратацию в объеме 3000 мл/м ² /день продолжить в течение 12 ч после введения последней дозы ифосфамида

ПРОГНОЗ НХЛ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

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

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 поддерживающей терапии..

Самый плохой прогноз при отсутствии ответа на индукционную терапию и развитии ранних рецидивов (в течение < 6 месяцев ремиссии).

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.

Рисунок 11. Протокол лечения анапластической крупноклеточной лимфомы, версия 2012 г.

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

ДЕКСАМЕТАЗОН 10 мг/м² (за 2 введения) в дни с 1-го по 5-й перорально или в/в

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

ЛЕЙКОВОРИН 15 мг/м² в/в или перорально каждые 6 ч, суммарно 12 доз (или по требованию в зависимости от уровня Мtx. См. приложение 2 для дополнительной информации); лейковорин начинать через 24 ч от начала инфузии МТХ.

ЦИКЛОФОСФАМИД 200 мг/м² инфузией за 60 мин в дни с 1-го по 5-й. В день 1 назначить за 6 ч до начала инфузии МТХ.

ДОКСОРУБИЦИН 25 мг/м² инфузией за 1 ч в дни 4 и 5

ИНФУЗИЯ Защелачивание в течение 72 ч после инфузии метотрексата.

В/в или оральную гидратацию в объеме 3000 мл/м²/день продолжить в течение 12 ч после введения последней дозы ифосфамида.

Примечание: профилактическое введение GCSF не рекомендуется.

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 преемптивного 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 с оформлением 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. Patte C., Philip T., Rodary C. et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. J.Clin.Oncol.-1991. 9; p 123-132.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
- 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. 448с.
 11. 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.