



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ
ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

ПРОЕКТ

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
детей, больных неходжкинскими лимфомами**

**Коллектив авторов (в алфавитном порядке):
Т.Т. Валиев, А.В. Попа**

Москва 2014

Определение

Нехождинские лимфомы (НХЛ) представляют собой гетерогенную группу опухолей, различных по иммуно-морфологическим, цитогенетическим и клиническим характеристикам.

Эпидемиология

НХЛ составляют 7 – 8% от числа всех злокачественных опухолей у детей и наиболее часто диагностируются в возрасте 5-9 лет. В возрасте до 1 года это заболевание встречается исключительно редко. Отличительной особенностью

Клиническая картина

НХЛ детского возраста является преобладание агрессивных и высокоагрессивных вариантов с выраженной пролиферативной активностью, склонностью к диффузному росту, ранней диссеминации, поражению костного мозга и центральной нервной системы. Поэтому около 80% больных поступает в стационар с поздней стадией заболевания. Благодаря изучению иммунологических и молекулярно-биологических особенностей НХЛ за последние годы достигнуты существенные успехи в лечении. Разработанные программы риск-адаптированной терапии позволили достичь длительную безрецидивную выживаемость у 75-95% больных в зависимости от иммуно-морфологического варианта заболевания, стадии и прогностической группы риска.

Полихимиотерапия является основным методом лечения НХЛ. Роль лучевой терапии в лечении НХЛ у детей ограничена профилактическим облучением ЦНС при Т-лимфобластных лимфомах из клеток-предшественниц (ЛБЛ) и В-лимфобластных лимфомах из клеток предшественниц группы высокого риска.

При всех случаях детских НХЛ обязательна профилактика нейрорлейкоза путем эндолюмбального введения метотрексата (при ЛБЛ) или метотрексата в сочетании с цитарабином и преднизолоном (при НХЛ из зрелых В-клеток (В-НХЛ) и анапластической крупноклеточной лимфоме (АККЛ)). Использование интенсивных программ лечения требует проведения сопроводительной терапии, направленной на предотвращение и коррекцию синдрома острого опухолевого лизиса, гематологической и органной токсичности, проведение

антибактериальной и противогрибковой терапии в период фебрильной нейтропении.

Одной из наиболее эффективных программ лечения НХЛ являются разработанные немецкой (BFM) группой онкопедиатров протоколы: ALL IC-BFM 2002/2009 для ЛБЛ и В-NHL BFM95 для В-НХЛ и АККЛ.

При определении стадии заболевания чаще всего используют классификацию Анн-Арбор в модификации S.Murphy для НХЛ у детей.

Программа лечения лимфобластных (из предшественников Т- и В-клеток) и Т-клеточных лимфом идентична программе лечения острого лимфобластного лейкоза: длительный, непрерывный (в течение 2 лет) курс терапии

- использование в программе антрациклинов и L-аспарагиназы;
- для профилактики ЦНС применяют эндолюмбальные введения метотрексата и облучение головного мозга в дозе 12 Гр;
- поддерживающая терапия проводится в течение 1,5 лет;
- различия в программе лечения зависят от иммунофенотипа лимфобластной лимфомы (Т- или В-), прогностической группы риска и времени достижения полного эффекта

Для программ лечения В-НХЛ (лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома, первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома) характерным является:

- использование коротких курсов многокомпонентной интенсифицированной химиотерапии, проводимых в строго установленные сроки;
- общая продолжительность лечения менее полугода;
- использование в программе метотрексата в высоких дозах (от 1 до 5 г/м² поверхности на одно введение) и фракционно – циклофосфида/ифосфида;
- профилактика и лечение поражения ЦНС осуществляется эндолюмбальным введением метотрексата, цитарабина и преднизолона без облучения головного мозга;
- поддерживающая терапия не проводится;

- тактика химиотерапии в отношении доз и длительности терапии зависит от прогностических групп риска, которые определяются не только стадией, но и наличием/отсутствием полной резекции опухоли, уровнем сывороточной ЛДГ, исходным поражением ЦНС.

При лечении анапластической крупноклеточной лимфомы используются принципы терапии В-НХЛ. В ряде работ было показано повышение результатов терапии в случае проведения поддерживающей терапии винбластином 6 мг/м² внутривенно струйно один раз в 3 недели, в течение 6 мес.

Группы риска при НХЛ у детей.

Лимфобластные лимфомы из клеток-предшественников:

I (стандартная) группа риска - I – II стадии.

II (средняя) группа риска – III – IV стадии,

III (высокая) группа риска – размеры остаточной опухоли более 30% от исходной массы, и/или более 5% бластов в костном мозге при его инициальном поражении, и/или сохранение бластов в спинно-мозговой жидкости на 33 день лечения

Лимфомы из зрелых В-клеток:

I группа риска – I – II стадии; первичная опухоль макроскопически полностью удалена

II группа риска – I – II стадии; первичная опухоль макроскопически неполностью удалена; III стадии, при показателях ЛДГ, не превышающих 500 ед/л

III группа риска – III – IV стадии; первичная опухоль макроскопически неполностью удалена или не удалена при показателях ЛДГ, не превышающих 1000 ед/л, отсутствует поражение ЦНС

IV группа риска - III – IV стадии; первичная опухоль макроскопически неполностью удалена или не удалена при показателях ЛДГ, превышающих 1000 ед/л, и/или имеется поражение ЦНС

Анапластическая крупноклеточная лимфома:

I группа риска — больные с полностью удаленной хирургическим путем опухолью: I и II стадии, без факторов риска.

II группа риска — больные с нерадикально удаленной или не удаленной опухолью: I, II и III стадии, без факторов риска.

III группа риска — больные с IV стадией; наличие факторов риска независимо от стадии – множественное поражение костей, кожи, легких, АККЛ как вторая опухоль.

I. Программа лечения лимфобластных лимфом из клеток-предшественников:

Аналогична протоколу терапии ОЛЛ – ALL IC-BFM 2002, проводится с учетом прогностической группы риска и оценке эффекта не только по костному мозгу при его инициальном поражении, но и по размерам опухолевого конгломерата на 33 день терапии.

II. Программа лечения лимфом из зрелых В-клеток:

Циторедуктивная фаза.

- дексаметазон 5 мг/м² перорально 1 – 2 дни
- дексаметазон 10 мг/м² перорально 3 – 5 дни
- циклофосфан 200 мг/м² внутривенно капельно в течение 1 часа 1 – 2 дни
- эндолумбальные введения метотрексата, цитарабина и преднизолона в зависимости от возраста больного в 1 день циторедуктивной фазы

Возраст, годы	Доза, мг		
	Метотрексат	Цитарабин	Преднизолон
<1	6	16	4
≥1 <2	8	20	6
≥2 <3	10	26	8
≥3	12	30	10

1. Программа лечения детей в I группе риска.

Блок А.

- дексаметазон 10 мг/м² перорально 1 – 5 дни
- винкристин 1.5 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно 1 день
- метотрексат 1000 мг/м² внутривенно капельно в течение 24 часов (назначение фолината кальция 15 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48 и 54ч. от начала введения метотрексата)

- ифосфамид 800 мг/м² внутривенно капельно (1 час) 1 – 5 дни (на фоне введения MESNA)
- этопозид 100 мг/м² внутривенно капельно (1 час) 4, 5 дни
- цитозар 150 мг/м² внутривенно капельно (1 час) 4 введения с интервалом 12 часов 4, 5 дни
- эндолюмбальные введения метотрексата, цитарабина и преднизолона в зависимости от возраста больного в 1 день

Блок В.

- дексаметазон 10 мг/м² перорально 1 – 5 дни
- винкристин 1.5 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно 1 день
- метотрексат 1000 мг/м² внутривенно капельно в течение 24 часов (назначение фолината кальция 15 мг/м² внутривенно струйно на 42, 48 и 54ч. от начала введения метотрексата)
- циклофосфан 200 мг/м² внутривенно струйно на фоне MESNA 1 – 5 дни
- доксорубицин 25 мг/м² внутривенно капельно (1 час) 4, 5 дни
- эндолюмбальные введения метотрексата, цитарабина и преднизолона в зависимости от возраста больного в 1 день

Примечание: программа лечения состоит из двух блоков (А+В), проводимых с интервалом 2 недели.

Программа лечения детей во II группе риска.

Проводится с использованием циторедуктивной фазы и 4 чередующихся блоков А и В, проводимых с интервалом 2 недели.

2. Программа лечения детей в III и IV группах риска.

Блок АА.

- дексаметазон 10 мг/м² перорально 1 – 5 дни
- винкристин 1.5 мг/м² (максимально 2 мг) внутривенно струйно 1 день
- метотрексат 5000 мг/м² внутривенно капельно 1 день

(назначение фолината кальция 30 мг/м^2 внутривенно струйно на 42ч. от начала введения метотрексата, 15 мг/м^2 внутривенно струйно на 48 и 54ч. от начала введения метотрексата)

- ифосфамид 800 мг/м^2 внутривенно капельно (1 час) 1 – 5 дни (на фоне введения месна)
- этопозид 100 мг/м^2 внутривенно капельно (1 час) 4, 5 дни
- цитозар 150 мг/м^2 внутривенно капельно (1 час) 4 введения с интервалом 12 часов 4, 5 дни
- эндолюмбальные введения метотрексата, цитарабина и преднизолона в зависимости от возраста больного в 1 день

Блок ВВ.

- дексаметазон 10 мг/м^2 перорально 1 – 5 дни
- винкристин 1.5 мг/м^2 (максимально 2 мг) внутривенно струйно 1 день
- метотрексат 5000 мг/м^2 внутривенно капельно 1 день
(назначение фолината кальция 30 мг/м^2 внутривенно струйно на 42ч. от начала введения метотрексата, 15 мг/м^2 внутривенно струйно на 48 и 54ч. от начала введения метотрексата)
- доксорубицин 25 мг/м^2 внутривенно капельно (1 час) 4, 5 дни
- эндолюмбальные введения метотрексата, цитарабина и преднизолона в зависимости от возраста больного в 1 день

Блок СС.

- дексаметазон 20 мг/м^2 перорально 1 – 5 дни
- винкристин 1.5 мг/м^2 (максимально 2 мг) внутривенно струйно 1 день
- цитозар 3000 мг/м^2 внутривенно капельно (3 часа) 4 введения с интервалом в 12 часов 1, 2 дни
- этопозид 100 мг/м^2 внутривенно капельно (2 часа) 5 введений с интервалом в 12 часов 3, 4, 5 дни
- эндолюмбальные введения метотрексата, цитарабина и преднизолона в зависимости от возраста больного в 5 день

Примечание: лечение проводится чередованием блоков АА, ВВ и СС с интервалом 2 недели; 5 блоков – в III группе риска и 6 блоков – в IV группе риска.

Программа лечения детей с поражением ЦНС состоит из 6 чередующихся блоков ААz, ВВz и ССz, отличающихся эндолюмбальным введением метотрексата, и преднизолона (первое введение через 24 часа от начала внутривенной инфузии высоких доз метотрексата ежедневно 2,3,4 и 5 дни в ¼ разовых дозах от вводимых в блоке АА и ВВ). Через 24 часа от окончания эндолюмбального введения метотрексата и преднизолона на 6 сутки эндолюмбально вводится цитозазар в дозе 16-30 мг (в зависимости от возраста). При проведении блока ССz первое эндолюмбальное введение метотрексата и преднизолона проводится через 24 часа от последней инфузии высоких доз цитозара ежедневно в 3, 4,5 и 6 дни в ¼ разовых дозах от вводимых в блоке СС. На 7 день, через 24 часа от эндолюмбального введения метотрексата и преднизолона вводится эндолюмбально цитозар в дозе 16-30 мг (в зависимости от возраста).

В ряде работ показано улучшение результатов лечения больных В-НХЛ при включении ритуксимаба, который вводится в дозе 375 мг/м² внутривенно капельно с использованием инфузомата за 24 часа до начала каждого блока химиотерапии у детей с лимфомой Беркитта, диффузной В-крупноклеточной лимфомой и первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой в 3 и 4 группах прогностического риска.

Программа лечения анапластической крупноклеточной лимфомы.

У детей 1 группы риска проводится циторедуктивная фаза и три чередующихся блока химиотерапии «а» и «b».

При 2 группе риска проводится циторедуктивная фаза и 6 чередующихся блоков химиотерапии «а» и «b». Блоки «а» и «b» отличаются от блоков «А» и «В» дозой метотрексата – 500 мг/м² вместо 1000 мг/м².

При 3 группе риска используются после циторедуктивной фазы 6 чередующихся блоков «АА», «ВВ» и «СС».

Тактика сопроводительной терапии.

Разработан комплекс мер, позволяющих уменьшить частоту и тяжесть побочных реакций и осложнений во время проведения лечения НХЛ у детей.

В начале лечения главную опасность представляют синдром лизиса опухоли и развитие мочекишлой нефропатии с острой почечной недостаточностью.

Главное условие предупреждения развития токсических реакций, вызванных синдромом лизиса опухолевых клеток, является массивная инфузионная терапия в дозе 3000 мл/м² в сутки (125 мг/м²/час) в составе: 5% глюкоза – 1500 мл/м²/сутки), 0,9% NaCl – 1320 мл/м²/сутки, 4%NaHCO₃ – 180 мл/м²/сутки. Диурез стимулируется введением фуросемида. В профилактике мочекишлой нефропатии важную роль играет назначение аллопуринола в дозе 300 мг/м² в 3 приема в сутки (10 мг/кг), в первые 3 – 8 дней лечения.

При резком снижении диуреза, нарастании в биохимическом анализе крови калия, фосфора, мочевины и креатинина показано проведение гемодиализации.

Трансфузия тромбоконцентрата проводится при угрозе повышенной кровоточивости или инфекционном осложнении при количестве тромбоцитов ниже 20×10^9 /л. Эритроцитная масса переливается для поддержания гематокрита на уровне 30%, исключая случаи с инициальным гиперлейкоцитозом, когда трансфузия эритроцитной массы может резко повысить риск церебрального лейкостаза.

Инфекционные осложнения могут появиться на любом этапе лечения, однако наиболее опасны при развитии миелотоксического агранулоцитоза в периферической крови (с количеством гранулоцитов ниже 500 в 1 мм³).

При развитии агранулоцитоза в периферической крови необходима изоляция ребенка и проведение соответствующей терапии с использованием колониостимулирующих факторов и антибактериальных препаратов.