

ПРОТОКОЛ
лечения АЛК-позитивных АККЛ у детей и подростков (АЛК+ 2013)
(на базе модифицированного Международного протокола для лечения
анапластических крупноклеточных лимфом у детей ALCL99 и дополнения НХЛ-БФМ
2012)

Общие положения

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) составляет примерно 10% среди всех лимфом в возрастной группе до 18 лет, выделена в отдельную нозологическую форму в середине 80-х годов.

Клинически для АККЛ типичны: увеличение периферических, медиастинальных или внутрибрюшных лимфоузлов, В-симптомы и экстранодальные поражения (кожа, легкие, кости, печень, селезенка).

В основе диагностики лежат морфологические критерии с определением экспрессии опухолевыми клетками антигенов CD30 (Ki-1 или BERN2), ЕМА (эпителиальный мембранный антиген), цитотоксических молекул (гранзим, перфорин). Более 90% системных АККЛ детского возраста несут онкогенные транслокации с участием гена анапластической лимфомы киназы (АЛК) на хромосоме 2p23. Самой частой аномалией является его слияние с геном нуклеофосмина с образованием транслокации t(2;5) (p23; q35) - в 90% АЛК-позитивных АККЛ. Химерный ген NPM/ALK, его белок можно обнаружить с помощью методов ПЦР, FISH и иммуногистохимически, позволяя поставить точный диагноз АЛК-позитивной АККЛ, которую относят к опухолям Т-клеточного происхождения с наличием Т-клеточных антигенов и клональными перестройками Т-клеточного рецептора. При их отсутствии определяется «нулевой» фенотип опухоли.

~в 10% АККЛ цитологически выявляют поражение костного мозга, при использовании ПЦР типичный для АККЛ транскрипт обнаруживают почти в 50% клеток костного мозга. Вовлечение ЦНС бывает очень редко.

Результаты лечения АККЛ по протоколам разных стран Европы (Германия (БФМ), Англия, Франция, Италия)

Проведенные за последние годы исследования 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.

1. Европейское межгрупповое исследование: сравнение различных результатов и прогностических факторов.

С целью изучения прогностических факторов, данные 235 пациентов детского возраста участвовавших в исследованиях групп BFM(Германия), SFOP (Франция), и UKCCSG (Англия), были включены в «Европейскую международную группу по лечению АККЛ», из них 206 пациентов (88%) достигли полной ремиссии и 49 рецидивировали, причем 36 уже в первый год после постановки диагноза.

Данные 3-летней общей (OS) и бессобытийной выживаемости (EFS) значительно различались между тремя национальными группами.

Табл.1 Сравнительные результаты лечения АККЛ по протоколам Германии, Франции и Англии

	B.F.M. (93 пациента)	S.F.O.P. (82 пациента)	U.K.C.C.S.G. (60 пациентов)	p
3-х летняя EFS	79% [70-86%]	67% [56-77%]	55% [42-68%]	0.005
3-х летняя OS	90% [82-95%]	83% [73-91%]	64% [51-76%]	< 10 ⁻⁵

Однофакторный анализ выявил несколько факторов, которые, вероятно, связаны с худшим прогнозом: наличие В-симптомов, поражение средостения, висцеральные поражения, продвинутая стадия по классификации St Jude или Ann Arbor и повышение уровня ЛДГ. В сравнении с остальными пациентами, пациенты с поражением костей имеют лучший прогноз. Наличие инфильтратов мягких тканей не ухудшает прогноз.

Многофакторный анализ позволил выделить три общих прогностически неблагоприятных фактора:

- **поражение средостения** (относительный риск неблагоприятного исхода 2,1 (1,3-3,6) p=0,004)

- **висцеральное поражение - 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** (150 пациентов с поражением кожи и/или средостения и/или висцеральным поражением), в которой 3-х-летняя бессобытийная выживаемость составила 61% (53-69%) и общая выживаемость 76% (68-82%).
- **Стандартную группу риска, коррелирующую с хорошим прогнозом заболевания** (85 пациентов без поражения кожи, средостения, висцерального поражения), в которой 3-х-летняя бессобытийная выживаемость составила 87% (78-93%) и общая выживаемость составила 92% (83-96%).

4 пациента с I стадией, полностью рецидивированной до начала химиотерапии, получили короткий курс химиотерапии. На момент анализа и подготовки протокола все они были живы и находились в ремиссии.

Таким образом,

1. Лучшие результаты были получены группой BFM при лечении по менее интенсивному протоколу в сравнении с протоколами других национальных групп - как по продолжительности лечения, так и по кумулятивной дозе циклофосфида и адриамицина. По этой причине в лечении больных АККЛ использованы рекомендации, полученные на основании анализа исследований, проведенных до завершения исследования ALCL 99.
2. Лечение должно быть стратифицировано в зависимости от группы риска. Пациенты с поражением кожи и/или средостения и/или висцеральными поражениями отнесены к высокой группе риска.
3. Редкие пациенты с тотально рецидивированной I стадией могут получать химиотерапевтическое лечение меньшей продолжительности.

Изолированная кожная форма АККЛ у детей встречается крайне редко. Неясно, нуждаются ли эти пациенты в химиотерапевтическом лечении.

Использование протокола имеет целью обеспечение высокого уровня первичной диагностики (cito/гистологии, иммунологии генетики), стадирования, стандартизацию и достижение высоких результатов лечения пациентов.

2. Критерии включения в протокол АККЛ2013

- **Подтвержденный диагноз АЛК+ АККЛ (диагностика в локальной лаборатории с референтным пересмотром (ПАО ФНКЦ ДГОИ);**
- возраст при постановке диагноза менее 18 лет;
- отсутствие предлеченности (кроме кортикостероидов, длительность терапии которыми не должна превышать 8 дней);
- отсутствие первичного ИДС, СПИДа, предшествующего злокачественного заболевания, трансплантации органов;
- все стадии лимфомы, кроме:
 - а. изолированного первичного поражения кожи, подтвержденного результатом биопсии (кроме кожного поражения над пораженным л/у или мягкотканым инфильтратом);
 - б. полностью резецированной опухоли I стадии;
 - в. поражения ЦНС (ЦНС+ - по хотя бы одному из следующих критериев: морфологически идентифицируемые бласты наличие опухолевых клеток в спинномозговой жидкости и/или наличие инфильтратов в головном или спинном мозге по МРТ, и/или вовлечение черепно-мозговых нервов, которые нельзя объяснить экстрадуральным поражением)
- подписание информированного согласия пациента/опекунов на лечение по протоколу
- регистрация всех пациентов с установленным диагнозом АККЛ в базе данных даже если не получено согласие на проведение терапии по протоколу
- пересмотр гистологических препаратов в референтной лаборатории во всех случаях отсутствия t(2;5), которые не соответствуют классическим критериям диагностики АККЛ (типичная гистологическая морфология, иммуногистохимия: CD30+, ЕМА+, NPM-ALK+ (если возможно), 0-или Т-иммунофенотип).

Терапия АККЛ как вторичной опухоли должна проводиться в соответствии с рекомендациями протокола.

Если диагностированы ИДС, СПИД или имела место трансплантация органов, пациент должен получать терапию по модифицированному протоколу (обсудить с руководителем протокола).

3. ИНИЦИАЛЬНОЕ СТАДИРОВАНИЕ

3.1 Гистологическая диагностика.

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;
- хранения опухолевого образца при температуре -80°C для последующих молекулярных исследований.

Пересмотр материала необходим для включения случая в последующий анализ. Условия получения материала и представление его для референсного исследования см. приложение

3.2 Оценка распространенности опухолевого процесса (стадия)

- Детальный клинический осмотр с тщательной оценкой: общего состояния (лихорадка более 38°C в течение не менее 7 дней, потеря веса $> 10\%$, ночная потливость); наличия кожных поражений, иногда ограничивающихся несколькими розовыми пятнисто-папулезными элементами; изменения кожи над пораженным л/у не является истинным кожным поражением.
 - Биопсия пораженного участка кожи
 - рентгенография грудной клетки в 2-х проекциях
 - УЗИ брюшной полости, малого таза
 - КТ брюшной полости, таза, грудной клетки (с шагом в 1см)
 - билатеральная КМП (4 точки) - вовлечение костного мозга оценивается только по морфологическим критериям
 - трепанобиопсия (исследовательская часть протокола) с выполнением иммуногистохимического исследования с CD30 и ЕМА.
 - исследование спинномозговой жидкости для морфологического выявления опухолевых клеток или наличия t(2;5) (приготовление цитоспина);
 - МРТ головного и спинного мозга при наличии неврологической симптоматики или опухолевых клеток в ликворе;
 - сцинтиграфия костей скелета (и рентгенография подозрительного участка выявленного в ходе сцинтиграфии)

- цитологическое исследование плевральной/асцитической жидкости в соответствующих случаях.
По результатам исследований провести определение стадии по классификации St.Jude и Ann Arbor (приложение 1).
- Забор крови и костного мозга до начала терапии для последующего исследования минимальной диссеминированной (остаточной) болезни (МОБ – MRD).

3.3 Лабораторные исследования

- ОАК с мазком
- б/х анализ крови (электролиты, мочевины, креатинин, мочевая кислота, кальций, фосфор, ЩФ, АЛТ, АСТ)
- СКФ если есть признаки почечной дисфункции
- ЛДГ

3.4 Другое

- ЭХО-КГ
- Клиническая оценка пубертатного статуса

3.5 Определение поражения органов

3.5.1 Поражение кожи

Поражение кожи должно быть подтверждено результатом биопсии.

Инфильтрация кожи продолженным опухолевым ростом из близлежащего л/у или мягкотканной опухоли, не расцененная как первичное кожное поражение.

3.5.2 Поражение средостения

Вовлеченность средостения должна быть подтверждена с помощью рентгенографии или КТ. Если гистологическая диагностика может быть выполнена с помощью биопсии других органов, например периферических л/у, то проведение медиастиномии не является необходимым при очевидных поражениях.

3.5.3. Поражение печени

Печень поражена если

1. размеры увеличенной печени превышают возрастные нормы по данным УЗИ или других способов визуализации на 5см и более или, если печень пальпируется на 5 см или более ниже реберной дуги или
2. С помощью УЗИ или других способов визуализации в печени выявлены нодулярные образования.

3.5.4 Поражение селезенки

Селезенка вовлечена в патологический процесс, если

1. размеры увеличенной селезенки превышает возрастные нормы по данным УЗИ или других способов визуализации на 5см и более или, если селезенка пальпируется на 5 см или более ниже реберной дуги или
2. С помощью УЗИ или других способов визуализации выявлено наличие нодулярных образований в селезенке

3.5.5 Поражение легких

Вовлеченность легких должна быть подтверждена с помощью рентгенографии или КТ. Если гистологическая диагностика может быть выполнена с помощью биопсии других органов, например периферических л/у, то биопсия легких не является необходимой при очевидных поражениях и может представлять риск для жизни пациента.

3.5.6 Поражение ЦНС

ЦНС поражена, если

1. Опухолевые клетки или t(2;5) обнаружены в спинномозговой жидкости.
2. Имеет место паралич черепных нервов, не объяснимый локальными экстрацеребральными поражениями.
3. Опухоль головного/спинного мозга выявлена на КТ или МРТ

3.6 Классификация терапевтических групп

3.6.1 Изолированное поражение кожи

Изолированное кожное поражение не является фактором высокого риска. АККЛ, ограничивающаяся кожей, встречается крайне редко в детском возрасте и может представлять собой различные формы болезни. В настоящее время до сих пор остается неясным, нуждаются ли пациенты с изолированным кожным поражением без внекожных проявлений в проведении химиотерапевтического лечения. Им должно быть проведено тщательное обследование и стадирование, гистологический материал должен быть пересмотрен в центральной патологоанатомической лаборатории и прежде, чем выбрать выжидательную тактику, пациент должен быть обсужден с координатором протокола.

3.6.2 Группа низкого риска (Low Risk/LR)

Стадия I – полностью резецированная

3.6.3 Группа стандартного риска (SR)

- первичная опухоль удалена неполностью

- нет поражения кожи
- нет поражения средостения
- нет поражения печени, селезенки или легких

3.6.4 Группа высокого риска (HR)

Включает пациентов с любыми из перечисленных особенностей:

- наличие кожного поражения, подтвержденного биопсией (кроме изолированного кожного поражения, находящегося вблизи пораженного л/у, а также изолированная болезнь кожи при <5 очагов, см. 3.6.1).
- наличие поражения средостения;
- наличие поражения печени (печень увеличена на 5см или более/очаги в печени), селезенки (селезенка увеличена на 5см или более/очаги в селезенке) или поражение легких (биопсия не является обязательным при наличии очевидных очагов).

3.6.5 Пациенты с поражением ЦНС

См. 3.5.6

4. Лечение

4.1 План лечения

4.1.1 Изолированное поражение кожи

Очень немногие пациенты с изолированным поражением кожи (полностью /частично удаленной опухолью) не получают химиотерапию. Это требует очень подробного обследования и анализа. Такие пациенты должны быть обсуждены с координатором протокола для подтверждения выбора выжидательной тактики. (см.3.5.1 и 3.6.1).

4.1.2 Группа низкого риска (1 стадия – полностью резецированная)

Предфаза-курсы AM1 – BM1 – AM2

Продолжительность лечения составляет 10 недель.

Деталь но см. пункты 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3.

4.1.2 Группа стандартного риска

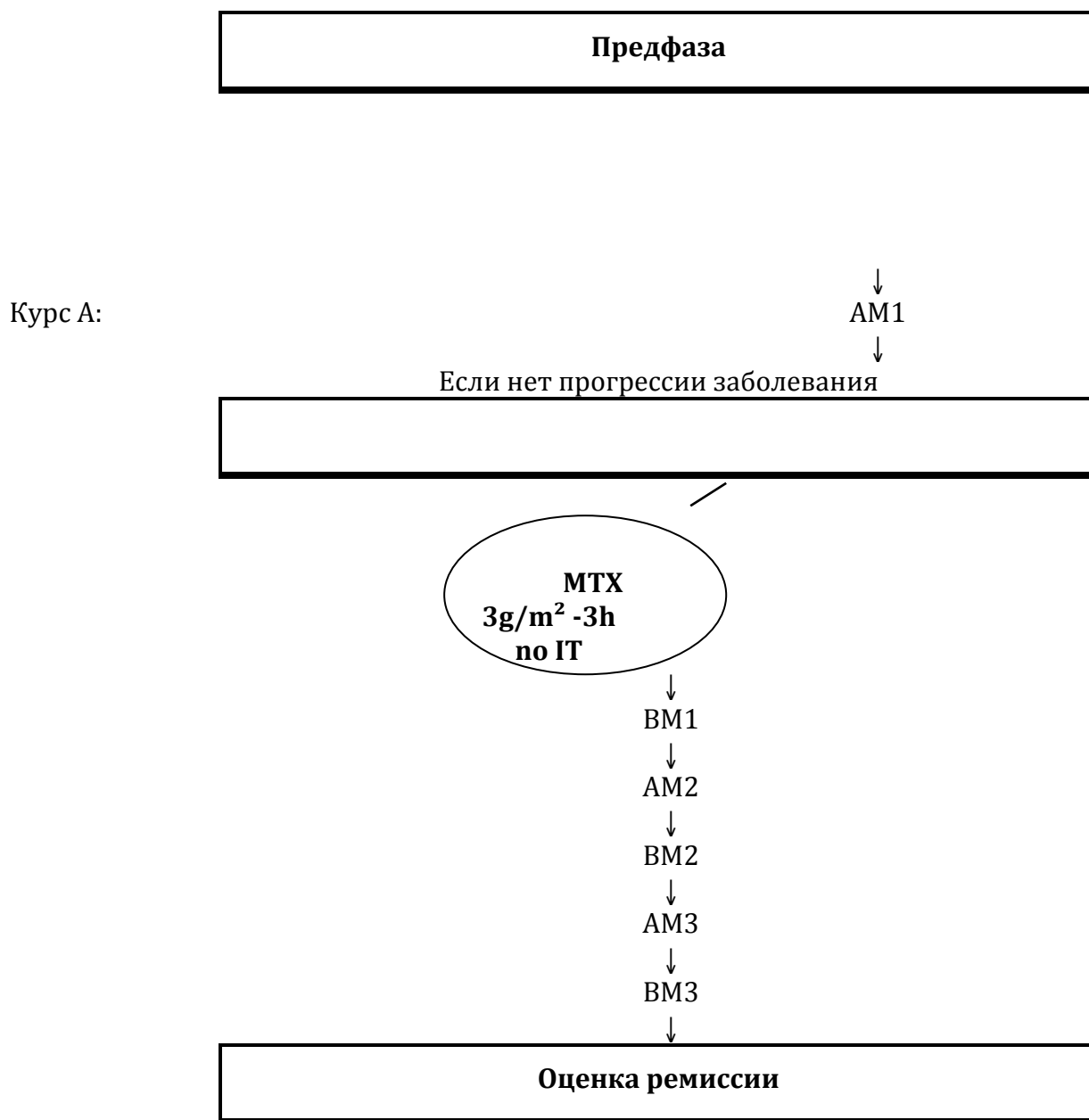
Mtx 1g/m² - 24 h + IT

Предфаза



4.1.4 Группы стандартного и высокого риска

- MTX 3g/m² - 3h, no IT



Если достигнута полная ремиссия (ПР)
“М”: МТХ 3г/м² за 3 часа без интратекального введения.

N.B. Пациенты с прогрессией заболевания после курса 1 (A1 или AM1): тактику дальнейшей терапии обсудить с руководителем протокола .

4.1.5. Пациенты с поражением ЦНС

Инициальное поражение ЦНС при АЛК+АККЛ бывает крайне редко. В таких случаях лечение проводится на основании протокола NHL-BFM-90 для больных зрелоклеточными В-НХЛ с инициальным поражением ЦНС + краниальное облучение;

доза лучевой терапии определяется в зависимости от возраста пациента; больные младше 1 года не должны получать краниальное облучение; с 1 до 2 лет -получают краниальное облучение в дозе 12 Гр; пациенты 2 лет и более получают краниальное облучение в дозе 18 Гр после окончания химиотерапии.

4.2 Особенности химиотерапии.

4.2.1 Предфаза

Этот курс лечения должен быть начат сразу как только подтвержден диагноз.

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

ДЕКСАМЕТАЗОН

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

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

ЦИКЛОФОСФАМИД

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

ИНТРАТЕКАЛЬНО

День 1

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

ИНФУЗИЯ

3000 мл/м²/день в/в

У пациентов с большой опухолевой массой имеется риск возникновения метаболических проблем связанных с опухолевым лизисом. В таких случаях может потребоваться защелачивание.

Аллопуринол 300 мг/м² ежедневно

Не менее одного раза в день оценивать б/х крови (электролиты, кальций, фосфор, мочевины), в зависимости от размеров опухоли.

Оценка ответа опухоли на 5-й день терапии основана на клинической оценке, рентгенологическом и ультразвуковом обследовании – по показаниям.

4.2.2. Курс А (А1, А2,)

Курс А1 начинается на 6-й день терапии.

Последующие курсы начинать по восстановлении показателей периферической крови: нейтрофилы $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $> 50 \times 10^9/\text{л}$, при удовлетворительном общем состоянии пациента и отсутствии лихорадки в течение более 3 дней (по данным группы ВФМ, в среднем, этот период занимает ~ 21 день).

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

ДЕКСАМЕТАЗОН	10 мг/м ² (за два введения) с 1 по 5 дни перорально или в/в			
МЕТОТРЕКСАТ	1 г/м ² за 24 часа в день 1 (10% дозы от общей дозы за 30 минут, затем 90% инфузией за 23.5 часа). См. приложение 4.1			
ЛЕЙКОВОРИН	15 мг/м ² в/в на 42, 48 и 54 час от начала инфузии МТХ			
ИНТРАТЕКАЛЬНО	ДЕНЬ 1 (через полчаса после начала инфузии метотрексата)			
	МТХ	АРА-С	PRED	ВОЗРАСТ
	6 mg	16 mg	4 mg	<1 год
	8 mg	20 mg	6 mg	1- < 2 лет
	10 mg	26 mg	8 mg	2 - < 3 лет
	12 mg	30 mg	10 mg	>3 лет
ИФОСФАМИД	800 мг/м ² /в/в инфузией за 1 час в дни с 1 по 5. (В день 1 вводить за 6 часов до начала инфузии МТХ) Месна в/в струйно в дозе 300 мг/м ² / на 0, 4 и 8 час после инфузии ифосфамида.			
ЦИТАРАБИН	150 мг/м ² / в/в инфузией за 1 час каждые 12 часов в дни 4 и 5. Суммарная суточная дозировка 300 мг/м ²			
ЭТОПОЗИД	100 мг/м ² 2-х часовой инфузией в дни 4 и 5 (после инфузии Цитарабина). Разведение 0.4 мг/мл			
ИНФУЗИЯ	Защелачивание в течение 48 часов после инфузии			

Метотрексата.
(см. приложение 4.1).

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

Примечание: Профилактическое введение G-CSF не
рекомендуется.

4.2.3 Курс В (В1)

Курс В1 начинать по восстановлении показателей 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).

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

ДЕКСАМЕТАЗОН	10 мг/ м ² (за два введения) в дни с 1 по 5 перорально или в/в			
МЕТОТРЕКСАТ	1 г/м ² за 24 часа в день 1:10% от общей дозы за 30 минут, затем 90% инфузией за 23.5 часа. (См. приложение 4.1).			
ЛЕЙКОВОРИН	15 мг/м ² в/в на 42, 48 и 54 час от начала инфузии МТХ			
ИНТРАТЕКАЛЬНО	День 1 (через полчаса после начала инфузии метотрексата)			
	МТХ	АРА-С	PRED	ВОЗРАСТ
	6 mg	16 mg	4 mg	<1 год
	8 mg	20 mg	6 mg	1 < 2 лет
	10 mg	26 mg	8mg	2 <3 лет
	12 mg	30 mg	10 mg	>3 лет
ЦИКЛОФОСФАМИД	200 мг/м ² инфузией за 60 минут в дни с 1 по 5. (В день 1 назначить за 6 часов до начала инфузии МТХ).			
ДОКСОРУБИЦИН	25 мг/м ² /в/в инфузией за 1 час в дни 4 и 5			
ГИДРАТАЦИЯ	Защелачивание в течение 48 часов после инфузии Метотрексата. (см. приложение 4.1).			
	В/в или оральную гидратацию в объеме 3000 мл/м ² /день продолжить в течение 12 часов после введения последней дозы Циклофосфамида.			

Примечание: профилактическое введение GCSF не рекомендуется

7.2.6 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).

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

ДЕКСАМЕТАЗОН	10 мг/м ² (за два введения) в дни с 1 по 5 перорально или в/в
МЕТОТРЕКСАТ	3 г/м ² инфузией за 3 часа в день 1 (См. приложение 4.2)
ЛЕЙКОВОРИН	15 мг/м ² в/в или перорально каждые 6 часов, суммарно 12 доз (или по требованию в зависимости от уровня Мtx. См. приложение; лейковорин <u>начинать через 24 часа от начала инфузии МТХ.</u>
ИФОСФАМИД	800 мг/м ² инфузией за 1 час в дни с 1 по 5. В день 1 вводить за 6 часов до начала инфузии МТХ. Месна в/в струйно в дозе 300 мг/м ² /в/в на 0, 4 и 8 час после инфузии ифосфамида.
ЦИТАРАБИН	150 мг/м ² инфузией за 1 час каждые 12 часов в дни 4 и 5. Суммарная суточная дозировка 300 мг/м ²
ЭТОПОЗИД	100 мг/м ² 2-х часовой инфузией в дни 4 и 5 (после инфузии Цитарабина). Разведение 0.4 мг/мл
ГИДРАТАЦИЯ	Защелачивание в течение 72 часов после инфузии Метотрексата. (см. приложение 4.2). В/в или оральную гидратацию в объеме 3000 мл/м ² /день продолжить в течение 12 часов после введения последней дозы Ифосфамида

Примечание: Профилактическое введение GCSF не рекомендуется

7.2.7 Курс ВМ (ВМ1, ВМ2, ВМ3)

7.2.7 Курс ВМ (ВМ1, ВМ2, ВМ3)

Курсы ВМ1, ВМ2 и ВМ3 начинаются как только восстанавливаются гематологические показатели периферической крови: нейтрофилы $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $> 50 \times 10^9/\text{л}$, состояние пациента должно быть удовлетворительным, с отсутствием лихорадки в течение более 3 дней (по данным группы ВФМ, в среднем, этот период занимает 21 день).

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

ДЕКСАМЕТАЗОН	10 мг/м ² (за два введения) в дни с 1 по 5 перорально или в/в
МЕТОТРЕКСАТ	3 г/м ² инфузией за 3 часа в день 1 (См. Appendix 4.2 метод введения)
ЛЕЙКОВОРИН	15 мг/м ² в/в или перорально каждые 6 часов, суммарно 12 доз (или по требованию в зависимости от уровня Мtx. См. Appendix 2 для дополнительной информации). ; лейковорин <u>начинать</u> <u>через 24 часа от начала инфузии МТХ.</u>
ЦИКЛОФОСФАМИД	200 мг/м ² инфузией за 60 минут в дни с 1 по 5. В день 1 назначить за 6 часов до начала инфузии МТХ.
ДОКСОРУБИЦИН	25 мг/м ² инфузией за 1 час в дни 4 и 5
ИНФУЗИЯ	Защелачивание в течение 72 часов после инфузии Метотрексата. (см.приложение 4.2). В/в или оральную гидратацию в объеме 3000 мл/м ² /день продолжить в течение 12 часов после введения последней дозы Ифосфамида. Примечание: Профилактическое введение GCSF не рекомендуется

4.3 Модификация терапии в связи с токсичностью

4.3.1 Анафилактические реакции

В случаях жизнеугрожающей токсичности IV степени в результате терапии Этопозидом отменить все последующие введения Этопозиды.

4.3.2 Почечная токсичность

В случае, если у пациента скорость клубочковой фильтрации по клиренсу EDTA составляет менее 60 мл/мин/1,73м², свяжитесь с координатором протокола для получения рекомендаций относительно проведения дальнейших курсов с высокодозным Метотрексатом.

4.3.3 Кардиотоксичность

Кардиологическое обследование с выполнением ЭХО-КГ провести по крайней мере дважды: до начала и после завершения терапии. Если во время лечения появились признаки сердечной дисфункции и фракция выброса сократилась до <28% - обсудить с координатором исследования.

7.3.4 Печеночная токсичность

В случае, если до начала терапии в/в Метотрексатом уровень АЛТ и АСТ в 20 раз и более превышают верхние границы допустимых значений, обсудить с координатором протокола для получения дальнейших рекомендаций. Если уровень трансаминаз превышен в 10 или 20 раз от нормальных значений, повторите исследование трансаминаз через 48 часов.

4.3.5 Неврологическая токсичность

В случае повторяющихся судорожных эпизодов, которые могут быть следствием терапии Метотрексатом, рекомендуется связаться с координатором протокола для решения вопроса о модификации дозы препарата для следующих курсов терапии.

4.4 Модификация доз препаратов для детей с весом менее 10 кг

Детям с весом < 10кг препараты должны назначаться в дозе 2/3/м² от стандартной дозы, или же дозы должны быть рассчитаны на 1 кг веса. Дозы препаратов для интратекального введения – по возрасту (См. приложение 4.2.2).

Приложения

1. Приложение 1

Определение клинической стадии заболевания

1.1 Классификация St Jude

I стадия:

- Одна экстранодальная опухоль или поражение одной анатомической области, исключаются медиастинальное, абдоминальное, эпидуральное поражения.

II стадия:

- Одна экстранодальная опухоль с сопутствующим поражением региональных лимфатических узлов

- Две и более областей лимфоузлов по одну сторону диафрагмы
- Две одиночных экстранодальных опухоли с/без поражения региональных лимфоузлов по одну сторону диафрагму
- Первичная опухоль ЖКТ, локализованная в илеоцекальной области с/без поражения только мезентериальных лимфоузлов, в большинстве случаев полностью резецированная

III стадия:

- Две одиночные экстранодальные опухоли по обе стороны диафрагмы

- Две или более областей лимфоузлов выше и ниже диафрагмы
- Все первичные внутригрудные опухоли (медиастинальная, плевральная, тимическая)
- Все обширные внутрибрюшные опухоли (нерезектабельные)
- Все параспинальные и эпидуральные опухоли, независимо от других мест

IV стадия:

- Любая из перечисленных выше с инициальным поражением ЦНС и/или костного мозга.

1.2 Система стадирования по Ann Arbor

I стадия:

- Поражение одного региона лимфатических узлов или одного экстралимфатического органа или области (IE)

II стадия:

- Поражение двух или более регионов лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы (II) или локализованное поражение экстралимфатического органа или области и одного и более регионов лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы (IIE).

III стадия:

- Поражение региональных л/у по обе стороны диафрагмы (III), которое может сопровождаться поражением селезенки (IIS) или локализованным поражением экстралимфатического органа и/или области (IIIE).

IV стадия:

- Диффузное или диссеминированное поражение одного или более экстралимфатических органов или тканей с/без ассоциированным поражением лимфатических узлов.

Отсутствие или наличие лихорадки, ночных потов и/или необъяснимой потери 10% и более массы тела в течение 6 месяцев предшествующих терапии должны быть обозначены заглавными буквами А и В соответственно.

2. Приложение 2

Руководство для патологов в рамках протокола ALCL.

2.1 Цели

С помощью пересмотра гистологического материала обеспечить качественный контроль постановки точного диагноза анапластической крупноклеточной лимфомы у детей. Диагноз должен быть поставлен на основании как морфологических, так и иммуногистохимических и цитогенетических критериев.

2.2 Требования к обращению с гистологическим материалом

По возможности, полученная свежая ткань должна быть немедленно доставлена в патологоанатомическую лабораторию для выполнения дальнейших манипуляций и исследований (фиксация, мгновенное замораживание, цитогенетическое исследование и т.д.).

Представленные образцы ткани должны быть подвергнуты фиксации: 1 блок с 10% формалином и, по возможности, 2-й блок с другим фиксатором, который используется локальным патологом, например В5, Bouins фиксатором, AFA, Zenker, Bouin спиртовой и т.д. Для каждого соответствующего парафинового блока должен быть указан используемый фиксатор и продолжительность фиксации перед обработкой. С целью оптимального сохранения антигенов и проведения иммунофенотипического анализа продолжительность фиксации ткани не должна превышать более 24 часов.

При достаточном количестве гистологического материала, часть свежей опухолевой ткани должна быть заморожена при температуре -70С и помещена в пластиковый тубик с пробкой.

Отпечатки должны быть сделаны на 10 **силанизированных?** силиконизированных) предметных стеклах, с фиксацией 100% метанолом в течение, как минимум, трех минут и полным

высушиванием на воздухе. Такие отпечатки должны храниться в замороженном виде при температуре от -20 до -70С. Этот материал может быть использован впоследствии для выполнения исследования FISH in situ.

При достаточном количестве гистологического материала, часть представленной ткани должна быть предоставлена для проведения цитогенетического исследования. Если подобное исследование невозможно выполнить в локальном медицинском учреждении, свежий материал должен быть отправлен в альтернативную цитогенетическую лабораторию экспресс-доставкой.

2.3 Критерии для диагностики АККЛ

2.3.1 Морфологические

Присутствие характерных клеток (больших клеток с эксцентрическим изогнутым ядром).

Далее перечислены морфологические варианты АККЛ:

- common-вариант
- мелкоклеточный вариант
- лимфогистиоцитарный вариант
- гигантоклеточный вариант
- смешанный вариант: сочетание в одном образце биопсированного л/у признаков более одного морфологического варианта (например: common- вариант + мелкоклеточный вариант, common-вариант + лимфогистиоцитарный вариант, мелкоклеточный вариант + лимфогистиоцитарный вариант и т.д.)
- неклассифицируемый вариант: вследствие малого количества гистологического материала или своеобразных морфологических особенностей (саркоматоидные признаки, перстневидные клетки и т.д.)

Ниже перечислены морфологические особенности, которые должны быть упомянуты в гистологическом заключении:

- синусоидальный характер роста (синусоидальная инфильтрация)
- периваскулярный характер роста (злокачественные клетки окружающие сосуды; лучше оценивается после иммуноокрашивания с CD30 или ALK 1 антителами)
- эритрофагоцитоз осуществляемый злокачественными клетками
- эритрофагоцитоз осуществляемый реактивными гистиоцитами
- нодулярный склероз
- большое количество плазматических клеток
- большое количество эозинофилов.