

Протокол В-НХЛ 2010М

**Комбинированная иммуно-химиотерапия
неходжкинских лимфом и острого лимфобластного лейкоза
из зрелых В-клеток (В-НХЛ /-ОЛЛ) у детей и подростков:
ритуксимаб (мабтера) + полихимиотерапия умеренной
интенсивности**

версия от 01.01.11

Москва 2010

ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Адрес: 105062, г. Москва, Ленинский проспект, 117/2

Тел. (495) 937 50 24

ФГУ Российская детская клиническая больница Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Адрес: 105062, г. Москва, Ленинский проспект, 117

Тел. +7 (495) 936 94 64

Руководитель протокола:

д.м.н. Е.В.Самочатова

Протокольный комитет:

д.м.н. А.А.Масчан

д.м.н. М.Б.Белогурова

д.м.н. Н.В.Мякова

д.м.н. О.В.Алейникова

к.м.н. Л.Г.Фечина

к.м.н. О.В.Рыскаль

Секретарь протокола

О.В.Макарова

Н.В.Смирнова, Ю.М.Мареева

Исследовательская группа:

Шелихова Л.П., Леонова О.В., к.м.н. Шамардина А.В.,
Н.И.Пономарева, Федорова А.С., Г.И.Шарапова, к.м.н. Коновалов Д.М.,
Д.С.Абрамов, к.м.н. Ю.В.Ольшанская, А.Н.Казакова, д.м.н. М.М.Дубровин,
М.Э.Дубровина

**РДКБ, Москва; б-ца № 31, Санкт-Петербург; ОДКБ, Екатеринбург;
ОДКБ, Н.Новгород; ОДКБ, Пермь; НПЦ ДОГ, Минск;
ФНКЦ ДГОИ, Москва**

Оглавление

Введение	5
<u>Протокол В-НХЛ 2004м</u>	
Цель и задачи протокола, тактика выполнения.....	
Результаты лечения по протоколу В-НХЛ 2004м.....	
Рекомендации по использованию протокола В-НХЛ 2004м.....	
<u>Протокол В-НХЛ 2010 М.....</u>	
Обоснование необходимости разработки и общие положения.....	12
Цель и задачи протокола;	15
Условия участия клиник в исследовании.....	16
Контакты участников исследования.....	17
Критерии включения больных в исследование.....	18
Диагностика	
1) комплекс общеклинических процедур(приложение 2- стр.51)	20
2) получение субстрата опухоли	
Лечение, общие положения ; элементы рандомизации (ростовые факторы).....	21
Тактика терапии больных различными видами зрелоклеточных В-НХЛ/ОЛЛ.....	22
Группа риска I	22
Группа риска II.....	24
Группа риска III.....	27

Группа риска IV	30
Показания и тактика проведения аутоТГСК.....	31
Критерии начала химиотерапии	33
Контроль	34
Критерии оценки эффекта лечения.....	35

Приложения

1. дизайн исследования, схемы терапевтических курсов, инфузионные планы.....	36
3. Стадии В-НХЛ	55
4. Группы риска.....	56
5. Приготовление химиопрепаратов и методика введения ритуксимаба (мабтера).....	57
6. Профилактика и лечение ЦНС поражений, методика э/л введений мабтеры.....	58
7. Локальный контроль в процессе лечения.....	60
8. Сопроводительная терапия	62
9. Профилактика и лечение инфекций.....	64
10. Терапия, включая ростовые факторы.....	71
11. Трансфузионная терапия.....	75
12. Наблюдение и снятие с лечения	76
13. Документация, результаты, статистика.....	77
14. Острая токсичность (ВОЗ)	79
15. Информированное согласие.....	82
16. Утверждение Комитета по Этике.....	81
17. Учетная карта больного НХЛ.....	85
18. Первичная карта пациента	86
19. Контакты : участники исследования, лаборатории (адрес, телефон, e-mail, факс).....	95

Лимфомы из зрелых (mature) В-клеток составляют 50-70% НХЛ в возрастной группе до 18 лет [1] При относительно редкой встречаемости эти опухоли вносят существенный вклад в структуру детской смертности вследствие исключительно агрессивного течения.

К началу 21 века благодаря интенсивным исследованиям в области иммунологии и молекулярной генетики произошли кардинальные изменения в понимании патогенеза многих злокачественных опухолей, что нашло свое отражение в лечебной практике. Были открыты генетические аномалии, которые лежат в основе развития целого ряда многих солидных опухолей. Изменились программы лечения многих видов рака, имевшие целью не только повысить их эффективность, но и снизить токсичность. Это позволило включить в число приоритетных задач противоопухолевой терапии сохранение удовлетворительного качества жизни излеченных пациентов. Фундаментальные открытия в области молекулярной генетики стали основой разработки и внедрения методов лечения со специфическими механизмами патогенетического действия, а также создания диагностического и терапевтического оборудования с высокой разрешающей способностью и четкой локальной направленностью. Эти изменения самым серьезным образом затронули теоретические и практические проблемы лечения лимфопролиферативных заболеваний, включая неходжкинские лимфомы (НХЛ) [2]. Разработанные конце прошлого века протоколы интенсивной полихимиотерапии этих заболеваний показали высокую эффективность в странах с хорошей организацией специализированной помощи больным онкологическими и гематологическими заболеваниями с показателями вероятности долгосрочной выживаемости до 75-90% [3, 4, 5]. Повторить успех клиник высокого уровня при переносе этой технологии в стандартную практику при отсутствии соответствующих условий для выполнения интенсивной противоопухолевой ПХТ в большинстве случаев не было успешным. Показатели выживаемости детей и подростков с III-IV стадиями зрелоклеточных В-НХЛ и В-ОЛЛ при лечении по протоколам БФМ НХЛ 90 и 95 в большинстве клиник России не достигли авторских результатов, 6-летняя EFS составила 0,64 – 0,69 [6].

С появлением препаратов целенаправленного (таргетного) действия, например, антител, специфичных к антигенам опухолевых клеток, начались клинические исследования возможности их включения в программы лечения многих опухолей и постепенно разные методы таргетной терапии занимают место миело- и органотоксичной химиотерапии. Одним из первых доступным в клинической практике препаратом такого действия был ритуксимаб (Rituximab), в России это мабтера (MabThera, Hoffmann - La Roche) - химерный

иммуноглобулин G1, гуманизированное моноклональное антитело к антигену CD20 В-клеток. Ритуксимаб успешно применяется с конца 90-х годов прошлого века для лечения различных вариантов В-клеточных НХЛ у взрослых больных. Взаимодействие ритуксимаба со специфичным для В-клеток антигеном CD20 оказывает цитотоксическое действие, специфичность которого по отношению к опухолевым клеткам в случаях зрелоклеточных В-НХЛ и В(IV) варианта ОЛЛ (В-ОЛЛ) дает основание определять его как целенаправленное или таргетное [7, 8, 9].

Доказанный выраженный цитостатический эффект и низкая острая системная токсичность явились основанием включить ритуксимаб в первую линию терапии III-IV стадии НХЛ и ОЛЛ из зрелых В-клеток у детей и подростков, а также в случаях отсутствия достижения полной ремиссии после завершения индукционного этапа лечения больных 2-й группы риска (по критериям протоколов группы БФМ) [5] - протокол В-НХЛ 2004-маб [10].

Целью создания протокола В-НХЛ 2004маб - с использованием комбинации ритуксимаба и полихимиотерапии - было улучшить результаты лечения указанной группы больных В-НХЛ (лимфома Беркитта, В-ОЛЛ и диффузные В-крупноклеточные лимфомы) в отечественных клиниках за счет уменьшения токсичности терапии при снижении дозовой нагрузки химиопрепаратов в курсах ПХТ. На первом этапе была снижена доза только одного из базовых химиопрепаратов, действие которого наиболее часто сопряжено с возможностью развития инфекционных осложнений – метотрексата - в первых курсах ПХТ при включении в эти курсы ритуксимаба (мабтера). Мабтеру вводили в стандартной дозировке за 12 час перед каждым из первых 4-х курсов ПХТ. Начиная со 2-го года выполнения исследования препарат стали вводить регулярно каждые 2 нед., независимо от того, начинали в этот срок курс ПХТ или вынуждены были отсрочить его из-за разных причин – токсических или инфекционных осложнений или состояния аплазии кроветворения.

Основной задачей исследования было подтвердить возможность достичь высокой эффективности при добавлении иммунотерапии к химиотерапии сниженной интенсивности. В задачи исследования входила отработка методики выполнения такой терапии, включая оценку динамики редукции опухоли и стабильности достигнутой ремиссии.

Протокол В-НХЛ 2004М применяли педиатрические онкогематологические стационары более 10 областных и федеральных детских больниц и центров в рамках проспективного мультицентрового исследования с 01.03.2004 в течение 5-и лет с оценкой результатов на момент, когда от завершения терапии последнего включенного в исследование пациента прошло более 2-х лет. Результаты исследования представлены в таблице 1 и на рисунках 1 и 2.

Табл.1 Протокол НХЛ 2004-маб, результаты лечения на 1.01.2010

Показатель абс. (%)	В-НХЛ / В- ОЛЛ, n-61	В-ОЛЛ n 21	ЛБ n 26	ДВККЛ n 14
смерть в индукции	4 (6,6)	3 (14)	1 (4)	0
рефрактерность	2(3,3)	0	2 (8)	0
достижение ремиссии	55(90)	18 (86)	23 (88)	14 (100)
рецидив	1(1,6)	1(CNS) (5,5)	0	0
ППР (абс./%)	54 (88,5)	17(80)	23 (88.4)	14(100)
медиана наблюдения	32,9 мес	33.5 мес	37,7 мес	30,2 мес

* - продолжающаяся полная ремиссия

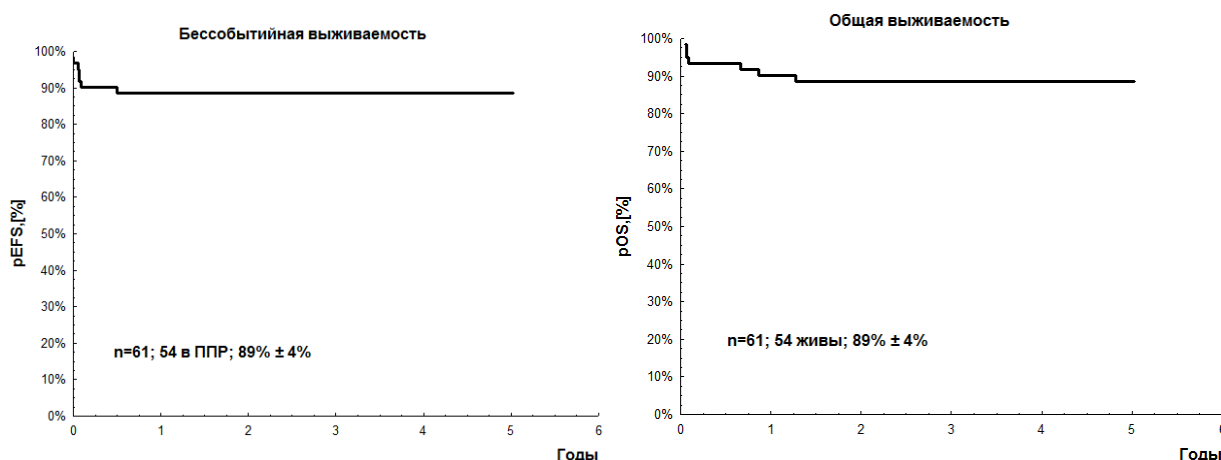


Рис. 1 Бессобытийная и общая выживаемость больных В-НХЛ/В-ОЛЛ, протокол В-НХЛ 2004-маб

Результатом пилотного многоцентрового исследования по лечению В-НХЛ/ОЛЛ по протоколу В-НХЛ2004м явилось доказательство его высокой эффективности у детей и подростков при низкой частоте токсических осложнений: бессобытийная выживаемость (EFS) и общая выживаемость для всей группы детей и подростков с В-НХЛ составила 89 ±4%. Об эффективности терапии свидетельствуют низкие показатели рефрактерности (3, 3%) и развития рецидивов (1,6%), несмотря на высокую частоту (23%) случаев инициального поражения ЦНС.

У большинства пациентов получен быстрый противоопухолевый эффект без развития тяжелых осложнений при продолжительности интервала между началом 1-го и 2-го курсов ПХТ не более 21 дня (медиана 19 дней).

на основании проведенного исследования было показано следующее.

- применение ритуксимаба в составе курсов противоопухолей терапии В-НХЛ/ОЛЛ позволило уменьшить интенсивность цитостатической ПХТ по дозовой нагрузке и таймингу выполнения, не ухудшив её эффективности: снижение дозы Mtx в составе инициальных курсов ПХТ при комбинации с ритуксимабом не снизило эффективность терапии;

- включение мабтеры в состав комбинированного лечения не сопровождалось добавочной острой токсичностью, токсичность инфузий ритуксимаба была низкой, побочные (купируемые) явления отмечались только при 1-й инфузии препарата, все положенные по протоколу введения выполнены полностью.

- препарат не оказывал острого миело- и органотоксического действия и позволил проводить противоопухолевую терапию, когда цитостатическая ХТ была невозможна;

- одной из серьезных проблем при использовании протокола была достоверная оценка эффекта лечения, констатация состояния ремиссии и определение показаний для проведения ТГСК. Почти в половине случаев после 3-4 курсов терапии на месте первичной опухоли по данным КТ было выявлено остаточное образование. У 2-х таких больных с рефрактерным впоследствии течением болезни был позитивный результат ПЭТ и наличие «живой» опухоли при повторной биопсии (second look operation -SLO). Все больные с ПЭТ-негативным остаточным образованием остаются в состоянии ремиссии без поддерживающей терапии с удовлетворительным качеством жизни [11].

- для определения достижения ремиссии в случаях неполной редукции остаточного образования после адекватной терапии следует использовать информативные методики его оценки - КТ/МРТ и ФДГ-ПЭТ, а также результаты исследования субстрата остаточного образования (SLO) при хорошем качестве исполнения и интерпретации результатов. По мнению ведущих детских радиологов, внедрение КТ и ПЭТ-КТ методов объективной визуализации детских форм неходжкинских В-лимфом (Беркитта, ДВККЛ) сыграло важнейшую роль в разработке новых подходов к лечению [12].

Целесообразность сочетанного использования иммуно-химиотерапии как эффективного и умеренно токсичного метода лечения зрелоклеточных В-НХЛ/В-ОЛЛ у детей и подростков по протоколу В-НХЛ 2004-маб стала очевидной уже на первом году начала исследования не только его участникам, но и врачам не входящих в многоцентровую исследовательскую группу онкогематологических стационаров, где лечат пациентов с такой патологией. При анализе результатов лечения больных **В-НХЛ** в возрасте до 18 лет из 28 педиатрических специализированных онкогематологических стационаров за последние 5 лет показано значимое преимущество в эффективности комбинированной иммуно-химиотерапии с включением анти-

CD20 антител в комплекс ПЛТ со сниженной интенсивностью при всех вариантах зрелоклеточных В-НХЛ при высокой её выполняемости: продолжительная полная ремиссия получена в 87% и 73% случаев соответственно ($p < 0,05$) [13].

заключение

В результате исследования В-НХЛ 2004 М получен ответ на вопрос о возможности (переносимости) и целесообразности (эффективности) использовать таргетную иммунотерапию в лечении НХЛ из зрелых В-клеток у детей и подростков с целью сделать доступным оказание своевременной адекватной помощи этой категории больных.

Протокол В-НХЛ 2004-маб можно рекомендовать для лечения детей и подростков, больных зрелоклеточными CD 20–позитивными В-НХЛ/-ОЛЛ любой стадии и группы риска.

Список цитируемой литературы.

1. Magrath I. The non-Hodgkin's lymphomas in children. In Oxford Textbook of Oncology. Oxford Medical Publications, Oxford, 1995; p. 1809-1851
2. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Ed. E.S.Jaffe, N.L.Harris, Y.Stein, J.W.Vardiman. Lion, 2001.
- 3 . 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
4. 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.
5. 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
6. Е.В.Самочатова, Н.В.Мякова, Д.В.Литвинов с соавт. Применение Ритуксимаба (Мабтера) в комбинированном лечении В-клеточных неходжкинских лимфом у детей: предварительные результаты, Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2004, т3, №4, 54-60
7. Hiddemann W, Dreiling M.H., Forstpointer R. et al. Combined immunochemotherapy (R-CHOP) significantly improves time to treatment failure in first-line therapy of follicular lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood – 2003- vol. 102. p.104a.
8. Pfreundshuh M.G.M. et al. Randomized intergroup trial of first line treatment for patients <=60 years with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL) with a CHOP-like regimen with or without the anti-CD20 antibody rituximab – early stopping after the first interim analysis. Proc Am Soc Clin Oncol -2004- vol. 23. Abstract 6500

9. D.Hoelzer, W.Hiddemann, A.Baumann et al. High cure rate of adult Burkitt's and other high grade NHL by the combination of short intensive chemotherapy cycles with rituximab, Haematologica, the Hematology Journal, June 2007, v 92, s1, 151, #0410
10. E.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: 854-855
- 11..В.Самочатова, Л.Н.Шелихова, М.Б.Белогурова, А.В.Шамардина с соавт. Комбинированная химиоиммунотерапия больных НХЛ из зрелых В-клеток возрастной группы до 18 лет: результаты многоцентрового исследования НХЛ 2004 м с применением ритуксимаба и модифицированного протокола В-НХЛ БФМ90. Онкогематология – 2009, №3, стр.4-14.
12. Abramson SJ, Price AP. Imaging of pediatric lymphomas. Radiol Clin North Am. 2008 Mar; 46(2): 313-38
- 13.Samochatova E.V. Current management of mature B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents in regional pediatric clinics of RF.

Протокол В-НХЛ 2010м

Максимально ранняя безошибочная диагностика и срочное начало соответствующей диагностированному варианту терапии является первым обязательным условием успешного лечения неходжкинских лимфом. Основные положения диагностики и лечения В-НХЛ/ОЛЛ включают:

- максимально щадящее хирургическое вмешательство;
- после обязательной циторедуктивной фазы терапию короткими курсами ПХТ, выполняемую с максимально короткими интервалами (интенсивная терапия).
- основные препараты в составе курсов - КС, винкристин, антрациклины, циклофосфан, +/- вепезид;
- высокодозные цитозар и метотрексат;
- определение интенсивности терапии и цитостатической нагрузки согласно распространенности процесса – риск-адаптированная терапия;
- максимально интенсивная инициальная терапия (инициальные 2-3 курса);
- химиопрофилактику поражений ЦНС;
- выполнение адекватного комплекса сопроводительной терапии, включая: соблюдение санитарно-гигиенических стандартов; обеспечение адекватного венозного доступа, контроль метаболических нарушений, профилактика и лечение инфекций и др.
- доступность лаб. и визуализационных методов с последующей коррекцией терапии

В условиях применения таргетной терапии вышеуказанные положения изменились. Это касается

уточнения показаний к использованию высокодозной органо- и миелотоксичной цитостатической химиотерапии с возможностью редукции доз химиопрепаратов и сокращения числа курсов ХТ;

- регулярные введения ритукситамаба позволят увеличить интервалы между курсами ПХТ
- важным условием успешного лечения является своевременный контроль ответа на этапах лечения с использованием высоко информативных методов (молекулярный анализ минимальной остаточной болезни (МОБ), КТ/МРТ, ПЭТ, *second look operation* (SLO) для оценки ремиссионного статуса, последующей коррекции терапии и определения показаний к проведению ТГСК.

По окончании лечения необходимо длительное специализированное наблюдение выздоровевших пациентов.

При подозрении на НХЛ из зрелых В-клеток у детей диагностика и лечение должны проводиться в срочном режиме. Это относится к выполнению КТ (не заменять УЗИ и Р-генографией); безотлагательному проведению хирургической биопсии (не заменять получением материала с помощью пункционной биопсии опухоли (!)). Исключение - получение с диагностической целью костного мозга и спинномозговой, асцитической или плевральной жидкости.

При невозможности качественного обследования в местных условиях, материал должен быть срочно отправлен в соответствующую лабораторию.

Лимфома Бёркитта. До подтверждения диагноза больному проводится инфузионная и симптоматическая терапия, лечение имеющихся инфекций, организация венозного доступа.

Не начинать цитостатическую терапию до постановки полного диагноза (вид, вариант и стадия НХЛ). Исключением является применение в случае жизнеугрожающего синдрома сдавления циторедукции в составе циклофосфан/дексаметазон не более 3-5 дней в сопровождении инфузионной терапии и профилактики синдрома распада опухоли (см. приложение 4).

При инициальном поражении ЦНС после выполнения неотложных мероприятий (трансфузионная, инфузионная, антибактериальная терапия) перевести больного в клинику, где возможно проведение интенсивной терапии, постановка резервуара Оммайя, и адекватный локальный контроль.

При обследовании больных с помощью высокоразрешающих методов визуализации нередко выявляется остаточное образование, особенно при большой инициальной массе опухоли (bulky), что требует контроля с использованием ПЭТ) и повторной биопсии (SLO).

Диффузные В-ККЛ. Большинство случаев ДВККЛ детского возраста происходят из клеток, подобных по характеристикам клеткам зародышевых центров (GCB): CD20+, BCL6+, CD10+/-, BCL 2-, MUM1-. Больные этой опухолью имеют хороший прогноз с долгосрочной выживаемостью при адекватном лечении до 90%.

До 10-20 % В-НХЛ у детей представлены вариантом из постгерминальных (активированных) В-клеток (ABC) с фенотипом CD20+, BCL6-, MUM1+, BCL2+, прогноз больных этим вариантом менее оптимистичен. При исследовании субстрата опухоли рекомендуется уточнить вариант лимфомы, что может определить тактику терапии в случаях выявления остаточного образования.

После завершения 4-го курса ПХТ и 4-х введений ритуксимаба должен быть сделан подробный анализ динамики сокращения остаточного инфильтрата на основании сравнения размеров и характеристик остаточного образования по данным КТ – ПЭТ и решить вопрос о необходимости коррекции терапии после 5-го курса ПХТ. В спорных случаях рекомендуется SLO. В случаях выявления КТ и ПЭТ- позитивного образования с признаками «живой» опухоли показана ТГСК.

Б-УЛ. При применении ритуксимаба в составе комбинированной терапии санация костного мозга в случаях CD20 – позитивных BIV - ОЛ достигается уже после 1-2 курсов . Инициальная терапия часто сопровождается развитием СОЛ и ОПН на этапе циторедуктивной фазы, а последующие курсы ПХТ приводят к развитию аплазии кроветворения с соответствующими осложнениями, которые могут стать причиной смерти больных, достигших ремиссии. Использование интенсивной терапии требует адекватного сопровождения.

цель исследования В-НХЛ 2010M

Повысить выполняемость эффективной комбинированной химио-иммунотерапии детей и подростков, больных НХЛ и ОЛЛ из зрелых В-клеток за счет снижения интенсивности и дозовой нагрузки цитостатической ПХТ.

Задачи исследования

- подтвердить целесообразность определения групп риска по предлагаемым критериям
- определить сроки оценки ответа на проведенную терапию
- определить эффективность и токсичность предложенной тактики терапии В-НХЛ/В-ОЛЛ
- оценить эффективность использования ПЭТ для верификации характера остаточного образования
- и определения тактики терапии
- определить эффективность и оценить токсичность предложенной тактики лечения инициальных специфических поражений ЦНС

- оценить предложенную тактику (показания и выполнение) ТГСК. оценить предложенную тактику (показания и выполнение) ТГСК. На основании 7-летнего опыта работы и анализа результатов исследования В-НХЛ 2004-маб (комбинированная иммунохимиотерапия В-НХЛ у детей и подростков) разработан протокол В-НХЛ 2010 М. Базовыми элементами протокола являются **стандартизация выполнения** с учетом индивидуальных особенностей больного и характеристик опухоли при **своевременной оценке** ответа на лечение и необходимой его коррекции.

Условия участия в мультицентровом исследовании В-НХЛ 2010М

1. Подтверждение согласия об участии в исследовании
2. Своевременная регистрация всех пациентов с В-НХЛ/В-ОЛ
3. Референс диагностика первичного материала и материала биопсии остаточного образования в лабораториях ФГНЦ ДГОИ гг.Москва

4. Строгое соблюдение основных принципов сопроводительной терапии, изложенных в протоколе
5. Строгое соблюдение стадирования, схем терапии, сообщение об изменениях в протоколе и использовании другого протокола, непрограммной терапии
6. Качество исследования контролируется на всех этапах работы. Все манипуляции и исследования должны проводиться в полном объеме и быть сопоставимы.
7. За время участия в исследовании у пациента фиксируются все побочные эффекты и частота развития осложнений.
8. По завершении исследования будет проведена статистическая обработка полученных данных с помощью методов объективной статистики с расчетом показателей ОВ, БСВ и БРВ.

Данный протокол рассмотрен и принят в этическом комитете ФНКЦ ДГОИ. Родители ребенка и сам пациент по достижению им 14 лет дает информированное согласие участие в исследовании.

Использование протокола утверждено решением Ученого Совета ФНКЦ ДГОИ 16 декабря 2010 г. (протокол №

КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:

Руководитель протокола зав.отделом НКЦ ДГОИ, д.м.н., проф.Е.В.Самочатова

Эл. почта samochatova@niidg.ru тел. +7 495 9369078

Секретарь протокола н.с. НКЦ ДГОИ, врач отделения гематологии 2 РДКБ Шелихова

Лариса Николаевна, эл. почта Lnik1976@mail.ru тел.+7 495 936 94 64

Смирнова Надкжда Владимировна, врач отделения онкогематологии ФНКЦ ДГОИ им.Дмитрия Рогачева

Алейникова Ольга Витальевна, руководитель НКЦ детской онкологии и гематологии, Минск

Литвинов Дмитрий Витальевич,

Мякова Наталия Валерьевна

Беклогурова Маргарита Борисовна

Масчан Алексей Александрович, зам.директора ФНКЦ ДГОИ, эл.почта, тел.

Фечина Лариса Геннадиевна,

Шамардина Анастасия Вячеславовна

Рыскаль Ольга Владимировна

Федорова Алина Степановна

Ольшанская Юлия Вячеславовна, зав.лаб.цитогенетики НКЦ ДГОИ,

эл. почта: ynabolsnanskaya@gmail.com тел.

Дубровин Михаил Михайлович, зав. отделом НКЦ ДГОИ, эл. почта doubrovin@yandex.ru

тел.

Коновалов Дмитрий Михайлович, зав. лабораторией патологии НКЦ ДГОИ, Коновалов Дмитрий Михайлович, эл. почта: dmk_nadf@mail.ru тел. 237 07 72, 8 903

Хлебникова Ольга Павловна,

Киргизов Кирилл Игоревич,

Дубровина Мария Эдуардовна – пересмотр цитологических препаратов костного мозга

ПРОТОКОЛ В-НХЛ 2010 М

Критерии включения больных в исследование

- Возраст на момент постановки диагноза до 18 лет (по желанию клиники и старше)
- с любым вариантом и стадией неходжкинской лимфомы (НХЛ) из зрелых В-клеток (В-НХЛ/В1V-ОЛ)
 - лимфома Беркитта (ЛБ)
 - диффузные В-крупноклеточные лимфомы (ДВККЛ)
 - первичная медиастинальная В-ККЛ
 - с острым лимфобластным лейкозом из зрелых В-клеток (В1V-ОЛ)
- Диагноз В-НХЛ/В-ОЛ доказан при проведении комплексного анализа субстрата опухоли и наличии АГ CD20 $\geq 40\%$ клеток опухоли (см. приложение 2)

- больные В- НХЛ/ В1-ОЛ, получавшие в качестве инициальной терапии глюкокортикоиды (преднизолон или дексаметазон) в адекватной дозе не более 10 дней
- Информированное согласие родителей (опекунов) и пациента старше 14 лет (письменно) на лечение в одной из клиник, входящих в исследование
- Согласие клиники на участие в исследовании
- **Критерии исключения пациента из исследования:**
 - отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий,

запланированных для исследуемой группы со стороны пациента;

- желание родителей или самого пациента прекратить участие в исследовании;
- нарушение пациентом требований, сформулированных в данном протоколе исследования - по иным причинам, важным, по мнению большинства участников исследования

Не включаются в анализ:

- больные без верифицированного подтверждения диагноза или наличия АГ CD20 на < 40% клеток опухоли
- больные В-НХЛ/В-ОЛ, получавшие другое лечение (из-за ошибочного диагноза, отказа, невозможности проводить адекватную терапию по различным причинам – нет условий, препаратов, квалифицированного персонала и др.);
- больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, не позволяющими проводить терапию в полном объеме, включая первичные иммунодефицитные состояния
- больные с индивидуальной непереносимостью мабтеры или других препаратов, которые стандартно входят в состав цитостатической ПХТ.

Невключение случая в анализ данного исследования не означает отказ от программной (возможно, индивидуальной) терапии, , в т.ч., по протоколу В-НХЛ 2010М, с последующей сравнительной оценкой результатов.

Критерии прекращения исследования:

Низкая эффективность проводимой терапии – повторные случаи рефрактерности и ранних рецидивов (в течение первого года после окончания лечения) у больных, соответствующих критериям включения в исследование, высокая токсичность- смерть в ремиссии на терапии $\geq 5\%$

2) Получение и исследование субстрата опухоли

Диагноз должен быть установлен по результатам эксцизионной биопсии лимфоузла (экстранодальной опухоли). Полученный материал после приготовления отпечатков для цитологического исследования (идеально – лаборант-патолог) должен быть максимально срочно доставлен в патолого-анатомическую лабораторию с соблюдением условий, определенных патологом.

Исследования:

- - цитологическая (отпечатки) и гистологическая оценка морфологии с описанием структуры и клеточного состава;
- - иммуногистохимический анализ (иммунофенотипирование - суспензия клеток) с использованием необходимой панели антител (определение вида опухоли, варианта НХЛ и др.) с обязательным определением CD19, CD10, CD 20, Ki-67; bcl 2, bcl 6, MUM1;
- - **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) . 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, может проводиться методом FISH только в случае первоначального поражения костного мозга и обязательном выявлении t(8;14)(q24;q32), t(8;22)(q24; q)

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 Р), при невозможности полного удаления как нерезецированная (IIНР); исключаются медиастинальная и эпидуральная локализации.

III стадия. Опухолевые образования по обе стороны диафрагмы, внутригрудная, параспинальная и эпидуральная локализации опухоли, обширная нерезектабельная внутрибрюшная опухоль.

IV стадия. Любая локализация первичной опухоли с наличием поражения ЦНС, костного мозга и/или мультифокального поражения скелета.

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

Оценка характеристик 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.

- забор материала, первичная обработка – стандартно; при вопросах и доставки материала

-

связаться с лаб.патологии и цитогенетики

зав. лаборатории патологии НКЦ ДГОИ к.м.н. Коновалов Д.М., эл.почта: dmk_nadf@mail.ru

цитогенетики: эл. почта: yliamolshanskaya@gmail.com

Патологическое заключение формулируется соответственно классификации НХЛ ВОЗ 2008.

Подготовка материала для референтного пересмотра и архивного хранения с оформлением документации и внесением информации в базу данных (готовые препараты, блоки или свежи материал — леч.врач.

Определение стадии, методы визуального определения локализации и распространенности опухоли – приложение 9 (сохранение CD-дисков, по

окончании лечения – референтная оценка с заключением о динамике сокращения опухоли. Архив.

включает повторные курсы цитостатической полихимиотерапии (ПХТ) в сочетании с анти-CD20 антителом (ритуксимаб).

Ритуксимаб (мабтера, ф.Хоффманн-Ла Рош) в стандартной дозе 375 мг/м² вводится в/в 4-6-часовой инфузией с фиксированными 2-х недельными интервалами (не всегда совпадает со сроками начала курсов ПХ) . Инфузию ритуксимаба закончить за 12 часов до начала очередного курса ПХТ. Общим обязательным элементом противоопухолевой терапии, независимо ни от каких клинико-лабораторных данных, является циторедуктивная фаза, выполнение которой начинается по завершении обследования и постановки диагноза, купировании осложнений и имплантации ЦВК, состав и продолжительность указаны в описании терапии для каждой группы риска. В зависимости от состояния больного и имеющихся у него осложнений может отличаться подготовка к началу циторедукции (максимально в течение 2-5 дней) - превалировать коррекция метаболических нарушений, отекающего синдрома, постхирургических, инфекционных и других возможных осложнений.

Интенсивность и количество курсов определяются соответственно группе риска. Состав курсов по набору химиопрепаратов базируется на предлагаемых протоколом БФМ В-НХЛ 90.

Модификация выполнения терапии проводится в зависимости от результата оценки противоопухолевого эффекта после 2 и 4-го курсов терапии.

критерии начала химиотерапии:

1. Критерии начала ХТ

- отсутствие инфекционных проявлений

- каждый следующий курс ПХТ начинать при следующих показателях крови:

Гранулоциты более $200/\text{мм}^3$ для первых трех курсов, более $500/\text{мм}^3$ для всех последующих;

Тромбоциты – более $50\,000/\text{мм}^3$.

2. Критерии начала введения ритуксимаба:

Ритуксимаб вводится независимо от показателей анализов и при невозможности соблюдения тайминга блоков (тяжелые инфекционные осложнения, СОЛ и т.д.)

тактика терапии для больных зрелоклеточными В-НХЛ различных групп риска

▪ 1 группа риска (стадия I или IIR - полностью резецированная):

1. циторедуктивная фаза
2. 2 блока ХТ А⁰_м и В⁵⁰⁰_м
3. 2 введения ритуксимаба 1 раз в 14 дней

Циторедуктивная фаза - 4 дня:

дексаметазон 10 мг/м²/сут дни 1-4;

ритуксимаб (мабтера) 375 мг/м²/сут. в/в кап за 6 часов день 4 (0) №1

ритуксимаб (мабтера) 375мг/м²/сут в.в кап за 6 часов день 14 №2

■ Методика введения ритуксимаба (см.приложение 5)

На 5 сутки лечения - начало блока А⁰ (без метотрексата)

Блок А⁰_м

День	0	1	2	3	4	5
Дексаметазон 10мг/м ² /сут в/в стр или per os		• •	• •	• •	• •	• •
Винкристин 1.5мг/м ² /сут в/в стр		•				
Этопозид 100мг/м ² /сут					•	•
Цитозар 150мг/м ² №2					• •	• •
Ифосфамид 800мг/м ²		•	•	•	•	•
Месна (уромитексан)		•	•	•	•	•
ЛП- Пред,Мет,Цит		•				
Ритуксимаб 375мг/м ²	•					

Блок В^{0.5}_м (на 15-21 дни от начала А⁰)

День	1	2	3	4	5
Дексаметазон 10 мг/м ² /сут в/в стр или per os	• •	• •	• •	• •	• •
Винкристин 1.5 мг/м ² /сут в/в стр	•				
Метотрексат 500 мг/м ² за 4 часа	•				
Лейковорин		•			
Циклофосфан 200 мг/м ²	•	•	•	•	•
Месна (уромитексан)	•	•	•	•	•
Доксорубицин 25 мг/м ²				•	•
ЛП- Пред,Мет,Цит	•				

■ При невозможности начала блока ПХТ на 15 день введение ритуксимаба не откладывается, инфузия мабтеры проводится независимо от выполнения курса ХТ строго каждые 2 недели

Контрольное обследование после 2-х блоков (см.приложение 8)

Достижение полной ремиссии и полной редукции опухоли - закончить лечение, контроль через 1 месяц, затем – согласно срокам контрольного наблюдения в динамике, см. приложение 12

При наличии остаточного образования – **продолжить протокол по программе для 2-й группы риска - блоки АА и ВВ (метотрексат в дозе 5 гр/м²/24 час).**

▪ **2 группа риска (стадии *IINR* и *III* при *ЛДГ<500 U*)**

1. Циторедуктивная фаза
2. 4 блока ХТ –А⁰м, В²м, А², В²
3. 2 введения ритуксимаба 1 раз в 14 дней.

Циторедуктивная фаза - 5 дней

дексаметазон 5 мг/м²/сут дни 1 и 2; 10 мг/м²/сут дни 3, 4, 5;

циклофосфамид 200 мг/м²/сут в/в кап за 1 час, дни 1-2;

ритуксимаб (мабтера) 375 мг/м²/сут в/в кап за 6 часов, день 5(0) №1

ритуксимаб (мабтера) 375мг/м²/сут в/в кап за 6 часов, день 14 №2

На 6 сутки начало блока А⁰м (ПХТ, без метотрексата)

Блок А⁰м

День	0	1	2	3	4	5
Дексаметазон 10мг/м ² /сут в/в стр или per os		• •	• •	• •	• •	• •
Винкристин 1.5мг/м ² /сут в/в стр		•				
Этопозид 100мг/м ² /сут в/в кап за 2 часа					•	•
Цитозар 150мг/м ² №2 в/в кап за 1 час					• •	• •
Ифосфамид 800мг/м ² в/в кап за 1 час		•	•	•	•	•
Месна (уромитексан)		•	•	•	•	•
ЛП- Пред,Мет,Цит		•				
Ритуксимаб 375мг/м ²	•					

Блок В²м(на 15-21 дни от начала А⁰)

День	1	2	3	4	5
Дексаметазон 10мг/м ² /сут в/в стр или per os	• •	• •	• •	• •	• •
Винкристин 1.5мг/м ² /сут в/в стр	•				
Метотрексат 2000мг/м ² за 24 часа	•				
Лейковорин		•	•		
Циклофосфан 200мг/м ² в/в кап за 1 час	•	•	•	•	•
Месна (уромитексан)	•	•	•	•	•
Доксорубицин 25мг/м ² в/в кап за 1 час				•	•
ЛП- Пред,Мет,Цит	•				

Контрольное обследование после 2-х блоков (см.приложение 8)

Достижение полной ремиссии при полной редукции опухоли - продолжить лечение по протоколу

Блок А²

День	1	2	3	4	5
Дексаметазон 10мг/м ² /сут в/в стр или per os	• •	• •	• •	• •	• •
Метотрексат 2000мг/м ² за 24 часа					
Винкристин 1.5мг/м ² /сут в/в стр	•				
Лейковорин в/в стр		•	•		
Этопозид 100мг/м ² /сут в/в кап за 2 часа				•	•
Цитозар 150мг/м ² №2 в/в кап за 1 час				• •	• •
Ифосфамид 800мг/м ² в/в кап за 1 час	•	•	•	•	•
Месна (уромитексан)	•	•	•	•	•
ЛП- Пред,Мет,Цит	•				

Блок В²

День	1	2	3	4	5
Дексаметазон 10мг/м ² /сут в/в стр или per os	• •	• •	• •	• •	• •
Винкристин 1.5мг/м ² /сут в/в стр	•				
Метотрексат 2000мг/м ² за 24 часа	•				
Лейковорин в/в стр		•	•		
Циклофосфан 200мг/м ² в/в кап за 1 час	•	•	•	•	•
Месна (урометоксан)	•	•	•	•	•
Доксорубин 25мг/м ² в/в кап за 1 час				•	•
ЛП- Пред,Мет,Цит	•				

при наличии остаточного образования после 2-х блоков продолжить терапию. Блок АА и ББ с метотрексатом 5 гр/м²/сут (см. 3 группу риска) с дополнительными 2 введениями ритуксимаба 1 раз в 2 недели.

Контрольное обследование после 4-х блоков (см. приложение 8)

При полной редукции опухоли - закончить лечение, контроль через 1 месяц, затем – согласно срокам контрольного наблюдения в динамике, см. приложение 12

При наличии остаточного образования – продолжить терапию по программе для III гр. риска: блок СС с оценкой эффекта; при наличии остаточного образования после 4-го блока - аферез ПСКК с дальнейшим решением вопроса о необходимости аутоТГСК.

- 3 группа риска (стадия III при ЛД1 >500, стадия IV, В-ОЛЛ с экстрамедуллярными очагами)

1. Циторедуктивная фаза
2. 6 блоков ХТ – А¹_м, В¹_м, АА_м, ВВ_м, АА, ВВ,
3. при наличии остаточной опухоли после 2-х блоков ХТ - А¹_м, В¹_м, СС_м, АА_м, ВВ, СС
4. 4 введения ритуксимаба 1 раз в 14 дней

■ При ЦНС поражении во всех блоках ПХТ доза метотрексата составляет 5гр/м² + интратекальная или интравентрикулярная терапия (см.приложение 7)

Циторедуктивная фаза 5 дней

дексаметазон 5 мг/м²/сут дни 1 и 2; 10 мг/м²/сут дни 3, 4, 5;

циклофосфамид 200 мг/м²/сут в/в кап за 1 час, дни 1-2;

ритуксимаб (мабтера) 375 мг/м²/сут в/в кап за 6 часов, день 0 №1

ритуксимаб (мабтера) 375мг/м²/сут в/в кап за 6 часов, день 14 №2

ритуксимаб (мабтера) 375 мг/м²/сут в/в кап за 6 часов, день 28 №3

ритуксимаб (мабтера) 375мг/м²/сут в.в кап за 6 часов, день 42 №4

На 6 сутки начало блока А¹_м

Блок А¹_м

День	0	1	2	3	4	5
Дексаметазон 10 мг/м ² /сут в/в стр или per os		• •	• •	• •	• •	• •
Винкристин 1.5 мг/м ² /сут в/в стр		•				
Метотрексат 1000 мг/м ² за 24 часа		•				
Лейковорин			•	•		
Этопозид 100 мг/м ² /сут в/в кап за 2 часа					•	•
Цитозар 150 мг/м ² №2 в/в кап за 1 час					• •	• •
Ифосфамид 800 мг/м ² в/в кап за 1 час		•	•	•	•	•
Месна (уромитексан)		•	•	•	•	•
ЛП- Пред,Мет,Цит		•				
Ритуксимаб 375мг/м ²	•					

Блок В¹м (на 15-21 дни от начала А¹м)

День	1	2	3	4	5
Дексаметазон 10мг/м ² /сут в/в стр или per os	• •	• •	• •	• •	• •
Винкристин 1.5мг/м ² /сут в/в стр	•				
Метотрексат 1000мг/м ² за 24 часа	•				
Лейковорин		•	•		
Циклофосфан 200мг/м ² в/в кап за 1 час	•	•	•	•	•
Месна (уромитексан)	•	•	•	•	•
Доксорубицин 25мг/м ² в/в кап за 1 час				•	•
ЛП- Пред,Мет,Цит	•				

Контрольное обследование после 2-х блоков (см.приложение 8)

Достижение полной ремиссии при полной редукции опухоли - продолжить лечение по протоколу.

Блок ААм (на 15-21 дни от начала предыдущего блока)

День	1	2	3	4	5
Дексаметазон 10 мг/м ² /сут в/в стр или per os	• •	• •	• •	• •	• •
Винкристин 1.5 мг/м ² /сут в/в стр	•				
Метотрексат 5000 мг/м ² за 24 часа	•				
Лейковорин		•	•		
Этопозид 100 мг/м ² /сут в/в кап за 2 часа				•	•
Цитозар150 мг/м ² №2 в/в кап за 1 час				• •	• •
Ифосфамид 800 мг/м ² в/в кап за 1 час	•	•	•	•	•
Месна (уромитексан)	•	•	•	•	•
ЛП- Пред,Мет,Цит	•				

Блок ВВМ (на 13-21 дни от начала предыдущего блока)

День	1	2	3	4	5
Дексаметазон 10мг/м ² /сут в/в стр или per os	• •	• •	• •	• •	• •
Винкристин 1.5мг/м ² /сут в/в стр	•				
Метотрексат 5000мг/м ² за 24 часа	•				
Лейковорин		•	•		
Циклофосфан 200мг/м ² в/в кап за 1 час	•	•	•	•	•
Месна (уромитексан)	•	•	•	•	•
Доксорубицин 25мг/м ² в/в кап за 1 час				•	•
ЛП- Пред,Мет,Цит	•				

При наличии остаточного образования после 2-х блоков - блок ССм

Блок СС (на 15-21 дни от начала предыдущего блока)

День	1	2	3	4	5
Дексаметазон 20 мг/м ² /сут в\в или per os	• •	• •	• •	• •	• •
Винкристин 1.5 мг/м ² /сут в/в стр	•				
Цитозар 3000 мг/м ² №2 в/в кап за 3 часа	• •	• •			
Вепезид 100 мг/м ² в/в кап за 2 часа			•	•	•
ЛП- Пред,Мет,Цит					•

Контрольное обследование после 4-х блоков (см.приложение№ 8)

При полной редукции опухоли – продолжить лечение по протоколу.

При наличии остаточного образования после 4-х блоков - проведение афереза ПСКК

При наличии остаточного образования после 5 блока ХТ по данным КТ и ПЭТ позитивного исследования (не раньше чем через 2 недели от окончания блока ХТ) - проведение SLO после 6-го блока ХТ. При наличии «живой опухоли» - терапия второй линии (блок ICE) и аутоТГСК.

- **4 группа риска (B-IV-ОЛЛ без экстрамедуллярных поражений или + поражение только периферических л/у)**

1. Стандартная циторедуктивная фаза
2. 5 блоков ХТ – А⁰_м, В¹_м, АА_м, ВВ_м, АА
3. 4 введения ритуксимаба 1 раз в 14 дней.
4. Определение MRD и контроль ремиссии по MRD (FISH)

Контрольное обследование после 2-х блоков ХТ включая FISH для определения MRD

(см. приложение)

При наличии морфологической и цитогенетической ремиссии после 2-х блоков ХТ – проведение еще 3-х блоков, затем закончить терапию. Контроль через 1 месяц, затем – согласно срокам контрольного наблюдения в динамике, см. приложение 12.

Если нет ремиссии после 2-х блоков ХТ, продолжение лечения по протоколу для группы R3

Курс ICE (2-я линия терапии)

Препарат	доза	День курса
Ифосфамид	1800мг/м ²	1-5
Карбоплатин	500мг/м ²	1
Вепезид	150мг/м ²	1-5

Аутотрансплантация периферических стволовых клеток (аутоТГСК)

Показанием к проведению ауто ТГСК является наличие «живой» остаточной опухоли после 5-го блока ХТ при условии достаточного количества мобилизованных **CD34 позитивных клеток**. Достаточным для проведения ТГСК считается получение 5×10^6 /кг CD34+ клеток.. Забор ПСКК происходит после 4 курса ХТ при наличии остаточного компонента опухоли по данным КТ/МРТ.

С -14 дня пациенты должны соблюдать стерильный режим (поместить в ламинарный бокс);

с -10 дня начать терапию деконтаминации: ципрофлоксацин 20 мг/кг/сут per os каждые 12 часов до восстановления гранулоцитов >500 /мкл, амоксициллин 25-40 мг/кг/сут per os.

Профилактика грибковых инфекций включает: флуконазол 5-12 мг/кг/сут per os за 1 прием со дня -14 до дня +120, при наличии грибковой инфекции в анамнезе - вориконазол, ноксафил.

Профилактика пневмоцистной пневмонии: триметоприм-сульфаметоксазол 5мг/кг/сут per os по триметоприму 1 раз в сутки 3 раза в неделю со дня - 21; перерыв - с дня -1 до +22, далее принимать в течение 6 месяцев до окончания ХТ.

Профилактика реактивации вирусных инфекций группы Herpes включает: ацикловир (зовиракс) 250 мг/м^2 3 раза в день в/в со дня +1 до перевода на пероральный прием; доза per os - 500 мг/м^2 3 раза в сутки до дня +120.

Профилактика вено-окклюзивной болезни (ВОБ): гепарин в дозе 100 Ед/кг/сут постоянной суточной инфузией за 12 часов до начала кондиционирования до дня +21 (при наличии показаний - дольше) под контролем коагулограммы. В день 0 инфузию гепарина остановить.

Профилактика судорог при наличии бусульфана в кондиционировании: реланиум или дифенин в возрастных дозировках.

Профилактика рвоты: антиэметики центрального действия - зофран, навобан, китрил.

Профилактика язвенных поражений ЖКТ - антацидов и H_2 -блокаторы с первого дня кондиционирования.

Режим кондиционирования:

Бусульфан 120 мг/м^2 /сут per os с -8 по -5 день

Этопозид 300 мг/м^2 /сут в/в кап за 4 часа с -7 по -5 день

Циклофосфан 1500 мг/м^2 /сут в/в кап за 1 час с -4 по -2 день

День 0 – введение ритуксимаба в дозе 375 мг/м^2 в/в капельно за 6 часов, затем реинфузия ауто-ГСК с добавлением в трансплантат 25 мг ритуксимаба.

тактика оценки эффекта терапии:

1. После 2-го блока
2. После 4-го блока
3. После 5-го блока
4. После 6-го блока

Контрольное обследование для групп риска 1-3

	После фор- фазы	1 блок	2 блок	3 блок	4 блок	5 блок	6 блок
ОАК	●	●	●	●	●	●	●
Б/х с ЛДГ	●	●	●	●	●	●	●
УЗИ	●	●	●	●	●	●	●
КТ/МРТ области инициального поражения			●		●	●	●
КМП		●	●		●		●
ЛП (ЦНС +)	●	●	●	●	●	●	●
ПЭТ						●	
SLO							●

Контрольное обследование для группы риска 4

	После фор- фазы	1 блок	2 блок	3 блок	4 блок	5 блок	6 блок
ОАК	●	●	●	●	●	●	●
Б/х с ЛДГ	●	●	●	●	●	●	●
УЗИ	●	●	●	●	●	●	●
КМП из 4-х точек		●	MRD,FISH) ●		●		
ЛП (ЦНС +)		●	●		●		

Полная ремиссия (ПР) – отсутствие каких-либо проявлений заболевания – локальных и общих – после проведения полного физикального, инструментального и лабораторного обследования (включая КТ/МРТ; исследование к.м. и ликвора при первичном их вовлечении).

Частичный ответ (ЧР) уменьшение на 50% размеров первичной опухоли и содержания бластных клеток в к.м.

Отсутствие ответа – нет изменений размеров опухоли или количества бластных клеток в к.м.

Отличать от остаточного образования, когда по всем другим параметрам у больного констатируется ремиссия, но при локальном контроле продолжает выявляться инфильтрат.

Остаточное образование в месте инициальной опухоли при обследовании (сКТ, МРТ) в определенной протоколом временной точке; указывать размеры при каждом исследовании; отметить (момент) точку, когда инфильтрат перестал выявляться (ремиссия?) или сокращаться.

Прогрессия – увеличение более чем на 25% любого из очагов поражения

Рецидив – появление любых симптомов болезни после достижения ПР.

Оценка предварительных результатов исследования будет проводиться по анализу клинической эффективности через 1 год после включения 1-го пациента в исследование (пилотная фаза).

Группы риска: ☐ III гр. (III + IV ст.) ☐ IV гр. (В-ОЛ)

Блок № 2

Ф.И.О.: _____ Вес: _____ кг Рост: _____ см S= _____ м²

Контроль: электролиты, печеночные ферменты, креатинин, мочеви́на, белок (на день: 0, 3 или по показаниям)

День 0* _____	_____ мг	Мабтера (Mab) в/в за 6 ч. (375 мг/м ²) *-если день 0 совпадает с 14 днем от предыдущего введения
День 1 _____	_____ мг	Винкристин (VCR) в/в стр. (1,5 мг/м ² , максимальная дозировка 2,0 мг)
Дни 1-5 _____	_____ мг	Дексаметазон (DEXA) per os или в/в стр медл (10 мг/м ² /сут) в 2 введения _____ мг, _____ мг
	_____ мг	Циклофосфан (CPH) (200 мг/м ² /сут) в/в за 1 час (5 введений каждые 24 ч.)
	_____ мг	Уромитексан (Месна) (70 мг/м ²) в/в стр. на час 0, 4, 8 от начала инфузии Циклофосфана
День 1 _____	_____ мг	Метотрексат (MTX) в/в за 24 ч. 1000 мг/м ² Начало при pH мочи ≥7,0 _____ мг Метотрексата в первые 30 минут (1/10 объема) Люмбальная пункция (ЛП) см. схему _____ мг Метотрексат за 23 ч. 30 мин. в/в (9/10 объема)
День 0-3 _____	Инфузионная терапия с защелачиванием (Цель: pH мочи 7,0) Начало инфузии за 12 часов до введения MTX, окончание через 72 ч. после начала MTX, но не ранее достижения [MTX] ≤0,25 _____ мл Глюкозы 5%/NaCl 0,9% 1:1 (3000 мл/м ² /сут) _____ мл NaHCO ₃ 5% (300 мл/м ² /сут) _____ мл KCl 4% (180 мл/м ² /сут) Скорость инф. _____ мл/ч При pH мочи <7,0 ввести _____ мл NaHCO ₃ (1 ммоль/кг) в _____ мл NaCl 0,9% (1 мл/кг) за 30-60 мин. в/в	
День 4+5 _____	Инфузионная терапия (при MTX≤0,25, при MTX>0,25 см. инфузию день 0-3) _____ мл Глюкозы 5%/NaCl 0,9% 1:1 (3000 мл/м ² /сут) _____ мл KCl 4% (180 мл/м ² /сут) Скорость инф. _____ мл/ч	
Дни 0-5 _____	Измерение баланса жидкости каждые 6 часов, при задержке за 6 часов жидкости более _____ мл (200 мл/м ²) ввести _____ мг Лазикса в/в стр. (0,5 мг/кг/раз, макс. 20 мг)	
День 4+5 _____	_____ мг	Доксорубицин (DOX) 25 мг/м ² /сут в/в за 1 час (2 введения)

Измерение MTX-sp и введение лейковорина

Время от начала MTX, ч	0	24	36	42	48	54	60	66
Дата и время измерения								
Мочевина/креатинин	+	+			(+)			
Проведение MTX-sp				+	+			
Норма [MTX]		<30	<1	<1	<0,25			
Лейковорин мг/м ² в/в				15	15	15	15	15
Введено лейковорина, мг								

Противорвотное: _____ х _____ мг _____

Сопроводительная терапия:

Дата

Написал

Проверил

Группы риска: ☐ II гр. (IINR + III ст.)

Блок № _____

Ф.И.О.: _____ Вес: _____ кг Рост: _____ см S= _____ м²

Контроль: электролиты, печеночные ферменты, креатинин, мочевины, белок (на день: 0, 3 или по показаниям)

День 0*	_____ мг	Мабтера (Mab) в/в за 6 ч. (375 мг/м ²) *-если день 0 совпадает с 14 днем от предыдущего введения
День 1	_____ мг	Винкристин (VCR) в/в стр. (1,5 мг/м ² , максимальная дозировка 2,0 мг)
Дни 1-5	_____ мг	Дексаметазон (DEXA) per os или в/в стр медл (10 мг/м ² /сут) в 2 введения _____ мг, _____ мг
	_____ мг	Циклофосфан (CPH) (200 мг/м ² /сут) в/в за 1 час (5 введений каждые 24 ч.)
	_____ мг	Уромитексан (Месна) (70 мг/м ²) в/в стр. на час 0, 4, 8 от начала инфузии Циклофосфана
День 1	_____ мг	Метотрексат (MTX) в/в за 24 ч. 2000 мг/м ² Начало при pH мочи ≥7,0 _____ мг Метотрексата в первые 10 минут (1/5 объема) Люмбальная пункция (ЛП) см. схему _____ мг Метотрексат за 23 ч. 30 мин. в/в (4/5 объема)
День 0-3	Инфузионная терапия с защелачиванием (Цель: pH мочи 7,0) Начало инфузии за 12 часов до введения MTX, окончание через 72 ч. после начала MTX, но не ранее достижения [MTX] ≤0,4 _____ мл Глюкозы 5%/NaCl 0,9% 1:1 (3000 мл/м ² /сут) _____ мл NaHCO ₃ 5% (300 мл/м ² /сут) _____ мл KCl 4% (180 мл/м ² /сут) Скорость инф. _____ мл/ч При pH мочи <7,0 ввести _____ мл NaHCO ₃ (1 ммоль/кг) в _____ мл NaCl 0,9% (1 мл/кг) за 30-60 мин. в/в	
День 4+5	Инфузионная терапия (при MTX≤0,4, при MTX>0,4 см. инфузию день 0-3) _____ мл Глюкозы 5%/NaCl 0,9% 1:1 (3000 мл/м ² /сут) _____ мл KCl 4% (180 мл/м ² /сут) Скорость инф. _____ мл/ч	
Дни 0-5	Измерение баланса жидкости каждые 6 часов, при задержке за 6 часов жидкости более _____ мл (200 мл/м ²) ввести _____ мг Лазикса в/в стр. (0,5 мг/кг/раз, макс. 20 мг)	
День 4+5	_____ мг	Доксорубицин (DOX) 25 мг/м ² /сут в/в за 1 час (2 введения)

Измерение MTX-sp и введение лейковорина

Время от начала MTX	0	24	36	42	48	54	60	66
Дата и время измерения								
Мочевина/креатинин	+	+			(+)			
Проведение MTX-sp				+	+			
Норма [MTX]				<1	<0,4			
Лейковорин мг/м ² в/в				15	15	15	15	15
Введено лейковорина, мг								

Противорвотное: _____ x _____ мг _____

Сопроводительная терапия:

Дата

Написал

Проверил

протокол В-NHL-2010tab
Блок В^{0,5} М

Группы риска: ☐ I гр. (I + IIR ст.)

Блок № 2

Ф.И.О.: _____ Вес: _____ кг Рост: _____ см S= _____ м²

Контроль: элек-ты, печ. ферменты, креатинин, мочеви́на, белок (на день: 0, 3 или по оказаниям)

День 0* _____	_____ мг	Мабтера (Mab) в/в за 6 ч. (375 мг/м ²) *-если день 0 совпадает с 14 днем от предыдущего введения
День 1 _____	_____ мг	Винкристин (VCR) в/в стр. (1,5 мг/м ² , максимальная дозировка 2,0 мг) Люмбальная пункция (ЛП) см. схему
Дни 1-5 _____	_____ мг	Дексаметазон (DEXA) per os или в/в стр медл (10 мг/м ² /сут) в 2 введения _____ мг, _____ мг
	_____ мг	Циклофосфан (CPH) (200 мг/м ² /сут) в/в за 1 час (5 введений каждые 24 ч.)
	_____ мг	Уромитексан (Месна) (70 мг/м ²) в/в стр. на час 0, 4, 8 от начала инфузии Циклофосфана
День 1 _____	_____ мг	Метотрексат (MTX) в/в за 4 ч. 500 мг/м ² Начало при pH мочи ≥7,0
День 0-3 _____	Инфузионная терапия с защелачиванием (Цель: pH мочи 7,0) Начало инфузии за 12 часов до введения MTX, окончание через 72 ч. после начала MTX, но не ранее достижения [MTX]≤0,25 _____ мл Глюкозы 5%/NaCl 0,9% 1:1 (3000 мл/м ² /сут) _____ мл NaHCO ₃ 5% (300 мл/м ² /сут) _____ мл KCl 4% (180 мл/м ² /сут) Скорость инф. _____ мл/ч При pH мочи <7,0 ввести _____ мл NaHCO ₃ (1 ммоль/кг) в _____ мл NaCl 0,9% (1 мл/кг) за 30 мин. в/в	
День 4+5 _____	Инфузионная терапия _____ мл Глюкозы 5%/NaCl 0,9% 1:1 (3000 мл/м ² /сут) _____ мл KCl 4% (180 мл/м ² /сут) Скорость инф. _____ мл/ч	
Дни 1-5 _____	Измерение баланса жидкости каждые 6 часов, при задержке за 6 часов жидкости более _____ мл (200 мл/м ²) ввести _____ мг Лазикса в/в стр. (0,5 мг/кг/раз, макс. 20 мг)	
День 4+5 _____	_____ мг	Доксорубицин (DOX) 25 мг/м ² /сут в/в за 1 час (2 введения)

Измерение MTX-sp и введение лейковорина

Время от начала MTX	0	24	36	42	48	54	60	66
Дата и время измерения								
Мочевина/креатинин	+	+			(+)			
Проведение MTX-sp				+	+			
Лейковорин мг/м ² в/в					12	12		
Введено лейковорина, мг								

Противорвотное: _____ х _____ мг _____

Сопроводительная терапия:

Дата

Написал

Проверил

Протокол В-NHL-2010tab

Блок ВВ

Ф.И.О.: _____ Вес: _____ кг Рост: _____ см S= _____ м²

Контроль: эл-ты, печ. ферменты, креат., мочевины, белок (на день: 0, 3 или по показаниям)

День 1 _____	_____ мг	Винкристин (VCR) в/в стр. (1,5 мг/м ² , максимальная дозировка 2,0 мг)
Дни 1-5 _____	_____ мг	Дексаметазон (DEXA) per os или в/в стр. (10 мг/м ² /сут) в 2 введения _____ мг, _____ мг
	_____ мг	Циклофосфан (CPH) (200 мг/м ² /сут) в/в за 1 час (5 введений каждые 24 ч.)
	_____ мг	Уромитексан (Месна) (70 мг/м ²) в/в стр. на час 0, 4, 8 от начала инфузии Циклофосфана
День 1 _____	_____ мг	Метотрексат (MTX) в/в за 24 ч. 5000 мг/м ² Начало при pH мочи $\geq 7,0$ _____ мг. Метотрексата в первые 30 минут (1/10 объема) Люмбальная пункция (ЛП) см. схему _____ мг. Метотрексат за 23 ч. 30 мин. в/в (9/10 объема)
День 0-3 _____	Инфузионная терапия с защелачиванием (Цель: pH мочи 7,0) Начало инфузии за 12 часов до введения MTX, окончание через 72 ч. после начала MTX, но не ранее достижения [MTX] $\leq 0,25$ _____ мл Глюкозы 5%/NaCl 0,9% 1:1 (3000 мл/м ² /сут) _____ мл NaHCO ₃ 5% (300 мл/м ² /сут) _____ мл KCl 4% (180 мл/м ² /сут) Скорость инф. _____ мл/ч При pH мочи <7,0 ввести _____ мл NaHCO ₃ (1 ммоль/кг) в _____ мл NaCl 0,9% (1 мл/кг) за 30-60 мин. в/в	
День 4+5 _____	Инфузионная терапия (при MTX $\leq 0,25$, при MTX >0,25 см. инфузию день 0-3) _____ мл Глюкозы 5%/NaCl 0,9% 1:1 (3000 мл/м ² /сут) _____ мл KCl 4% (180 мл/м ² /сут) Скорость инф. _____ мл/ч	
Дни 0-5 _____	Измерение баланса жидкости каждые 6 часов, при задержке за 6 часов жидкости более _____ мл (200 мл/м ²) ввести _____ мг Лазикса в/в стр. (0,5 мг/кг/раз, макс. 20 мг)	
День 4+5 _____	_____ мг	Доксорубицин (DOX) 25 мг/м ² /сут в/в за 1 час (2 введения)

Измерение MTX-sp и введение лейковорина

Время от начала MTX	0	24	36	42	48	54	60	66
Дата и время измерения								
Мочевина/креатинин	+	+			(+)			
Проведение MTX-sp				+	+			
Норма [MTX]		<30	<1		<0,25			
Лейковорин мг/м ² в/в				30	15	15	см. схему	см. схему
Введено лейковорина, мг								

Противорвотное: _____ х _____ мг _____

Сопроводительная терапия:

Дата

Написал

Проверил

**протокол В-НПЕ-2010г
Блок А⁰М**

Группы риска: ☐ I гр. (I + IIR ст.) ☐ II гр. (2NR + III ст.) ☐ IV гр. (В-ОЛЛ без экстрамедуллярных поражений + л/у) **Блок № 1**

Ф.И.О.: _____ Вес: _____ кг Рост: _____ см S= _____ м²

Контроль: электролиты, печеночные ферменты, креатинин, мочеви́на, белок (на день: 0, 3 или по показаниям)

День 0 _____	_____мг	Мабтера (Mab) в/в за 6 ч. (375 мг/м ²)
День 1 _____	_____мг	Винкристин (VCR) в/в стр. (1,5 мг/м ² , максимальная дозировка 2,0 мг) Люмбальная пункция (ЛП) см. схему
Дни 1-5 _____	_____мг	Дексаметазон (DEXA) per os или в/в стр медл (10 мг/м ² /сут) в 2 введения _____мг, _____мг
	_____мг	Голоксан (IFO) (800 мг/м ² /сут) инфузией за 1 час каждые 24 часа (5 введений)
	_____мг	Уромитексан (Месна) (300 мг/м ²) в/в стр. на час 0, 4, 8 от начала инфузии Голоксана
День 1-5 _____	Инфузионная терапия (поддержание pH мочи 6-7) _____мл Глюкозы 5%/NaCl 0,9% 1:1 (3000 мл/м ² /сут) _____мл NaHCO ₃ 5% (300 мл/м ² /сут) _____мл KCl 4% (180 мл/м ² /сут)* Скорость инф. _____ мл/ч *-при необходимости коррекции	
Дни 1-5 _____	Измерение баланса жидкости каждые 6 часов, при задержке за 6 часов жидкости более _____мл (200 мл/м ²) ввести _____мг Лазикса в/в стр. (0,5 мг/кг/раз, макс. 20 мг) При pH мочи <6,0 ввести _____мл NaHCO ₃ (1 ммоль/кг) в _____мл NaCl 0,9% (1 мл/кг) за 30 мин. в/в	
День 4+5 _____	_____мг	Цитозар (ARA-C) (150 мг/м ² /каждые 12 часов) за 1 час в/в (4 введения), Внимание: Цитозар вводится до инфузии вепезида
	_____мг	Вепезид (VP16) (100 мг/м ² /сут) в/в в _____мл NaCl 0,9% (объем разведения 1:50) за 2 ч после 1 и 3 введения ARA-C NB! Аллергические реакции!

Противорвотное: _____ х _____ мг _____

Сопроводительная терапия:

Дата

Написал

Проверил

Группы риска: ☐ III гр. (III (ЛДГ>500 + IV ст.)

Блок № 1

Ф.И.О.: _____

Вес: _____ кг Рост: _____ см S= _____ м²

Контроль: эл-ты, печ. ферменты, креат., мочевины, белок (на день: 0, 3 или по показаниям)

День 1 _____	_____ мг	Винкристин (VCR) в/в стр. (1,5 мг/м ² , максимальная дозировка 2,0 мг)
Дни 1-5 _____	_____ мг	Дексаметазон (DEXA) per os или в/в стр. (10 мг/м ² /сут) в 2 введения _____ мг, _____ мг
	_____ мг	Голоксан (IFO) (800 мг/м ² /сут) инфузией за 1 час каждые 24 часа (5 введений)
	_____ мг	Уромитексан (Месна) (300 мг/м ²) в/в стр. на час 0, 4, 8 от начала инфузии Голоксана
День 1 _____	_____ мг	Метотрексат (MTX) в/в за 24 ч. 1000 мг/м ² Начало при pH мочи ≥7,0 _____ мг Метотрексата в первые 30 минут (1/10 объема) Люмбальная пункция (ЛП) см. схему _____ мг Метотрексат за 23 ч. 30 мин. в/в (9/10 объема)
День 0-3 _____	Инфузионная терапия с защелачиванием (Цель: pH мочи 7,0) Начало инфузии за 12 часов до введения MTX, окончание через 72 ч. после начала MTX, но не ранее достижения [MTX] ≤0,25 _____ мл Глюкозы 5%/NaCl 0,9% 1:1 (3000 мл/м ² /сут) _____ мл NaHCO ₃ 5% (300 мл/м ² /сут) _____ мл KCl 4% (180 мл/м ² /сут) Скорость инф. _____ мл/ч При pH мочи <7,0 ввести _____ мл NaHCO ₃ (1 ммоль/кг) в _____ мл NaCl 0,9% (1 мл/кг) за 30-60 мин. в/в	
День 4+5 _____	Инфузионная терапия (при MTX≤0,25, при MTX>0,25 см. инфузию день 0-3) _____ мл Глюкозы 5%/NaCl 0,9% 1:1 (3000 мл/м ² /сут) _____ мл KCl 4% (180 мл/м ² /сут) Скорость инф. _____ мл/ч	
Дни 0-5 _____	Измерение баланса жидкости каждые 6 часов, при задержке за 6 часов жидкости более _____ мл (200 мл/м ²) ввести _____ мг Лазикса в/в стр. (0,5 мг/кг/раз, макс. 20 мг)	
День 4+5 _____	_____ мг	Цитозар (ARA-C) (150 мг/м ² /каждые 12 часов) за 1 час в/в (4 введения), Внимание: Цитозар вводится до инфузии вепезида
	_____ мг	Вепезид (VP16) (100 мг/м ² /сут) в/в в _____ мл NaCl 0,9% (объем разведения 1:50) за 2 ч после 1 и 3 введения ARA-C NB! Аллергические реакции!

Измерение MTX-sp и введение лейковорина

Время от начала MTX, ч	0	24	36	42	48	54	60	66
Дата и время измерения								
Мочевина/креатинин	+	+			(+)			
Проведение MTX-sp				+	+			
Норма [MTX]		<30	<1	<1	<0,25			
Лейковорин мг/м ² в/в				15	15	15	15	15
Введено лейковорина, мг								

Противорвотное: _____ x _____ мг _____

Сопроводительная терапия:

Дата

Написал

Проверил

Группы риска: ☐ II гр. (IINR + III ст.)

Блок № _____

Ф.И.О.: _____

Вес: _____ кг Рост: _____ см S= _____ м²

Контроль: эл-ты, печ. ферменты, креат., мочевины, белок (на день: 0, 3 или по показаниям)

День 1 _____	_____ мг	Винкристин (VCR) в/в стр. (1,5 мг/м ² , максимальная дозировка 2,0 мг)
Дни 1-5 _____	_____ мг	Дексаметазон (DEXA) per os или в/в стр. (10 мг/м ² /сут) в 2 введения _____ мг, _____ мг
	_____ мг	Голоксан (IFO) (800 мг/м ² /сут) инфузией за 1 час каждые 24 часа (5 введений)
	_____ мг	Уромитексан (Месна) (300 мг/м ²) в/в стр. на час 0, 4, 8 от начала инфузии Голоксана
День 1 _____	_____ мг	Метотрексат (MTX) в/в за 24 ч. 2000 мг/м ² Начало при pH мочи ≥7,0 _____ мг Метотрексата в первые 10 минут (1/5 объема) Люмбальная пункция (ЛП) см. схему _____ мг Метотрексат за 23 ч. 30 мин. в/в (4/5 объема)
День 0-3 _____	Инфузионная терапия с защелачиванием (Цель: pH мочи 7,0) Начало инфузии за 12 часов до введения MTX, окончание через 72 ч. после начала MTX, но не ранее достижения [MTX] ≤0,4 _____ мл Глюкозы 5%/NaCl 0,9% 1:1 (3000 мл/м ² /сут) _____ мл NaHCO ₃ 5% (300 мл/м ² /сут) _____ мл KCl 4% (180 мл/м ² /сут) Скорость инф. _____ мл/ч При pH мочи <7,0 ввести _____ мл NaHCO ₃ (1 ммоль/кг) в _____ мл NaCl 0,9% (1 мл/кг) за 30-60 мин. в/в	
День 4+5 _____	Инфузионная терапия (при MTX≤0,4, при MTX>0,4 см. инфузию день 0-3) _____ мл Глюкозы 5%/NaCl 0,9% 1:1 (3000 мл/м ² /сут) _____ мл KCl 4% (180 мл/м ² /сут) Скорость инф. _____ мл/ч	
Дни 0-5 _____	Измерение баланса жидкости каждые 6 часов, при задержке за 6 часов жидкости более _____ мл (200 мл/м ²) ввести _____ мг Лазикса в/в стр. (0,5 мг/кг/раз, макс. 20 мг)	
День 4+5 _____	_____ мг	Цитозар (ARA-C) (150 мг/м ² /каждые 12 часов) за 1 час в/в (4 введения), Внимание: Цитозар вводится до инфузии вепезида
	_____ мг	Вепезид (VP16) (100 мг/м ² /сут) в/в в _____ мл NaCl 0,9% (объем разведения 1:50) за 2 ч после 1 и 3 введения ARA-C NB! Аллергические реакции!

Измерение MTX-sp и введение лейковорина

Время от начала MTX	0	24	36	42	48	54	60	66
Дата и время измерения								
Мочевина/креатинин	+	+			(+)			
Проведение MTX-sp				+	+			
Норма [MTX]				<1	<0,4			
Лейковорин мг/м ² в/в				15	15	15	15	15
Введено лейковорина, мг								

Противорвотное: _____ x _____ мг _____

Сопроводительная терапия:

Дата

Написал

Проверил

**протокол В-NHL-2010tab
Блок АА**

Группы риска: ☐ II гр. (IINR + III ст.) ☐ III гр. (III + IV ст.) ☐ IV гр. (Б-ОЛЛ) Блок № ____

Ф.И.О.: _____ Вес: ____ кг Рост: ____ см S= ____ м²

Контроль: эл-ты, печ. ферменты, креат., мочевины, белок (на день: 0, 3 или по показаниям)

День 1 _____	_____ мг	Винкристин (VCR) в/в стр. (1,5 мг/м ² , максимальная дозировка 2,0 мг)
Дни 1-5 _____	_____ мг	Дексаметазон (DEXA) per os или в/в стр. (10 мг/м ² /сут) в 2 введения _____ мг, _____ мг
	_____ мг	Голоксан (IFO) (800 мг/м ² /сут) инфузией за 1 час каждые 24 часа (5 введений)
	_____ мг	Уромитексан (Месна) (300 мг/м ²) в/в стр. на час 0, 4, 8 от начала инфузии Голоксана
День 1 _____	_____ мг	Метотрексат (MTX) в/в за 24 ч. 5000 мг/м ² Начало при pH мочи ≥7,0 _____ мг. Метотрексата в первые 30 минут (1/10 объема) Люмбальная пункция (ЛП) см. схему _____ мг. Метотрексат за 23 ч. 30 мин. в/в (9/10 объема)
День 0-3 _____	Инфузионная терапия с защелачиванием (Цель: pH мочи 7,0) Начало инфузии за 12 часов до введения MTX, окончание через 72 ч. после начала MTX, но не ранее достижения [MTX] ≤0,25 _____ мл Глюкозы 5%/NaCl 0,9% 1:1 (3000 мл/м ² /сут) _____ мл NaHCO ₃ 5% (300 мл/м ² /сут) _____ мл KCl 4% (180 мл/м ² /сут) Скорость инф. _____ мл/ч При pH мочи <7,0 ввести _____ мл NaHCO ₃ (1 ммоль/кг) в _____ мл NaCl 0,9% (1 мл/кг) за 30-60 мин. в/в	
День 4+5 _____	Инфузионная терапия (при MTX≤0,25, при MTX>0,25 см. инфузию день 0-3) _____ мл Глюкозы 5%/NaCl 0,9% 1:1 (3000 мл/м ² /сут) _____ мл KCl 4% (180 мл/м ² /сут) Скорость инф. _____ мл/ч	
Дни 0-5 _____	Измерение баланса жидкости каждые 6 часов, при задержке за 6 часов жидкости более _____ мл (200 мл/м ²) ввести _____ мг Лазикса в/в стр. (0,5 мг/кг/раз, макс. 20 мг)	
День 4+5 _____	_____ мг	Цитозар (ARA-C) (150 мг/м ² /каждые 12 часов) за 1 час в/в (4 введения), Внимание: Цитозар вводится до инфузии вепезида
	_____ мг	Вепезид (VP16) (100 мг/м ² /сут) в/в в _____ мл NaCl 0,9% (объем разведения 1:50) за 2 ч после 1 и 3 введения ARA-C NB! Аллергические реакции!

Измерение MTX-sp и введение лейковорина

Время от начала MTX	0	24	36	42	48	54	60	66
Дата и время измерения								
Мочевина/креатинин	+	+			(+)			
Проведение MTX-sp				+	+			
Норма [MTX]		<30	<1		<0,25			
Лейковорин мг/м ² в/в				30	15	15	см. схему	см. схему
Введено лейковорина, мг								

Противорвотное: _____ x _____ мг _____

Сопроводительная терапия:

Дата

Написал

Проверил

**Протокол В-NHL-2010tab
Блок СС**

группы риска: ☐ II гр. (III + IV ст.) ☐ III гр. (V-VII ст.) ☐ IV гр. (V-VII ст.) Блок № _____

Ф.И.О.: _____ Вес: _____ кг Рост: _____ см S= _____ м²

Контроль: электролиты, печеночные ферменты, креатинин, мочеви́на, белок (на день: 0, 3 или по показаниям)

День 1 _____	_____ мг	Винкристин (VCR) в/в стр. (1,5 мг/м ² , максимальная дозировка 2,0 мг) перед цитозаром
Дни 1-5 _____	_____ мг	Дексаметазон (DEXA) per os или в/в стр. (20 мг/м ² /сут) в 2 введения _____ мг, _____ мг
День 5 _____	Люмбальная пункция (ЛП) см. схему	
День 1-5 _____	Инфузионная терапия _____ мл Глюкозы 5%/NaCl 0,9% 1:1 (3000 мл/м ² /сут) _____ мл KCl 4% (180 мл/м ² /сут)* Скорость инф. _____ мл/ч *-при необходимости коррекции Измерение баланса жидкости каждые 6 часов, при задержке за 6 часов жидкости более _____ мл (200 мл/м ²) ввести _____ мг Лазикса в/в стр. (0,5 мг/кг/раз, макс. 20 мг)	
День 1-3 _____	_____ мг	Витамин В6 (150 мг/м ²) перед введением каждого цитозара
		Капли в глаза
День 1-2 _____	_____ мг	Цитозар (ARA-C) (3000 мг/м ² /каждые 12 часов) за 3 час в/в (4 введения),
Дни 3-5 _____	_____ мг	Вепезид (VP16) (100 мг/м ² /каждые 12 часов) в/в в _____ мл NaCl 0,9% (объем разведения 1:50) за 2 ч (5 введений) NB! Аллергические реакции!

Противорвотное: _____ х _____ мг _____

Сопроводительная терапия:

Дата

Написал

Проверил

НЕОБХОДИМЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ

1. Подробный анамнез и полное физикальное обследование, включая вес, рост, площадь поверхности тела, оценку имеющихся жалоб, симптомов, состояния органов и систем организма
2. Клинический анализ крови
3. Биохимический анализ крови с определением лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мочевой кислоты, печеночных ферментов, билирубина, общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, электролитов (K^+ , Na^+ , Ca^{++})
4. Определение сывороточных иммуноглобулинов.
5. Исследования на ВИЧ, гепатиты В и С, ЭБВ.
6. Рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях.
7. УЗИ органов брюшной полости, малого таза, периферических л/у; при подозрении на поражение яичек - УЗИ яичек
8. Пункция костного мозга из 4-х точек (передняя и задняя ости подвздошных костей) – миелограмма, окраска на морфологию, исследование иммунофенотипа, цитогенетический и молекулярный анализ при возможности.

Оставить нефиксированные препараты для последующих дополнительных исследований

9. Люмбальная пункция и исследование ликвора с приготовлением цитопрепарата, оценкой цитоза и морфологическим исследованием клеток, определением глюкозы и белка
10. Консультация специалистов: невропатолога, окулиста, при наличии показаний - других
11. Эксцизионная (хирургическая) биопсия лимфоузла (опухоли) с приготовлением отпечатков; при наличии асцита/плеврита возможно получение асцитической жидкости (лапароцентез) с проведением необходимых диагностических исследований на клетках асцитической/плевральной жидкости (позволит избежать лапаро-/торакотомии).
12. Цитологическое и гистологическое исследование биопсийного материала.

Материал немедленно доставить в патологоанатомическую лабораторию с соблюдением всех необходимых условий. **Выполнить цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследования; в случаях исследования клеток костного мозга, асцитической (плевральной) жидкости - иммунофенотипирование.**

13. Цито- и молекулярно-генетическое исследование опухолевых клеток

Материал для цитогенетического исследования:

1. А) Костный мозг – 2-4 мл стерильно в пробирку с гепарином (СТЕРИЛЬНО!).
Б) Сделать 3 мазка костного мозга, высушить. Не красить!
2. А) Лимфатические узлы, ткань опухоли, взятые при биопсии (СТЕРИЛЬНО!) поместить в физиологический раствор или питательную среду RPMI.
Б) Сделать 2 стекла с отпечатками (3-4 отпечатка на одном стекле). Высушить.
3. А) Парафиновые блоки
4. Ликвор, асцитическая, плевральная жидкости в пробирке или шприце 5-10мл (ликвор – сколько будет)

Материал при комнатной температуре (16-20⁰С) доставить как можно скорее (не позднее 24 часов с момента взятия), желательно в первой половине дня в лабораторию цитогенетики и молекулярной генетики ФГУ ФНКЦ ДГОИ по адресу:

Г. Москва,

Ленинский проспект, 117, кор. 7, 3 этаж.

Время работы лаборатории с 9.00 до 17.00

Телефоны для связи:

Зав. лаб., к.м.н. Ольшанская Юлия Вячеславовна 8-916-610-48-87

Научный сотрудник Казакова Анна Николаевна 8-926-526-02-47

Научный сотрудник Матвеева Елена Александровна 8-905-741-90-78

e-mail: yliaolshanskaya@gmail.com

14. Оставить материал для дополнительных анализов, поместить в морозильную камеру (-20⁰С) для последующего выделения ДНК);

15. ЭКГ и ЭХО-КГ.

16. КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза (при возможности всем пациентам), КТ (и/или МРТ головного мозга при поражении головы и шеи). Запись на СД, сохранить! По завершении лечения – референтный пересмотр (динамика сокращения опухоли)

17. ФГДС с биопсией при поражении верхних отделов ЖКТ.

18. При наличии показаний (боли, нарушения двигательных функций) для выявления поражения костей скелета – рентгенография, сцинтиграфия с технецием.

19. Определение стадии НХЛ в соответствии с классификацией по St.Jude (S.Murphy) с указанием локализации массивного поражения (приложение 3).

Обследование проводится в срочном режиме, в стандартных ситуациях – 3-5 дней

Система стадирования по S.B. Murphy (1980)

I стадия:

- Одна экстранодальная опухолевая манифестация без локального распространения
- Одна нодальная опухолевая манифестация без локального распространения
- 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

2R – резецированная (макроскопически полностью удалена)

2NR- не резецированная (макроскопически не полностью удалена)

Исключаются медиастинальная и эпидуральная локализации

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 поражения

IV стадия:

- Любая из перечисленных выше с инициальным поражением ЦНС и/или костного мозга (менее 25%) и/или мультифокальным поражением скелета
- В-ОЛЛ > 25% L3 лимфобластов в костном мозге.

Система групп риска для В-клеточных лимфом

1 группа риска - стадия I или IIR - первичная опухоль макроскопически полностью удалена

2 группа риска - стадии IINR и III первичная опухоль не удалена или удалена не полностью:

- 1) только экстраабдоминальное поражение*
- 2) интраабдоминальная локализация при ЛДГ <500 до начала ПХТ после инициальной операции.*

3 группа риска - стадия III при ЛДГ >500, стадия IV, В-ОЛЛ с экстрамедуллярными очагами

4 группа риска -В-IV-ОЛЛ без экстрамедуллярных поражений с поражением только периферических л/у!)

Дозирование и приготовление препаратов для полихимиотерапии

1. Дозирование медикаментов как для внутривенного, так и для перорального применения осуществляется исключительно на площадь тела пациентов.

У грудных детей доза препаратов первые шесть месяцев жизни составляет 2/3 (две трети), с седьмого по двенадцатый месяцы жизни 3/4 (три четверти) от дозы, вычисленной в соответствии с поверхностью тела.

Доза препаратов пересчитывается перед каждым блоком химиотерапии в соответствии с вновь определенной площадью поверхности тела.

Обязательным является врачебный контроль приготовленных сестрой для парентерального введения цитостатических препаратов. Такие препараты как дексаметазон в период нахождения больного в отделении должны приниматься ребёнком только в присутствии медсестры.

2. Методика введения Мабтеры

Доза Мабтеры – 375 мг/м^2 в/в капельно, концентрат предварительно разводят в стерильном инфузионном флаконе(пакете) апиrogenным 0,9% водным раствором натрия хлорида или 5% водным раствором глюкозы до концентрации 1-4мг/мл

Длительность введения 6-8 часов, начальная скорость инфузии при первом введении 50мг/час с постепенным увеличением на 50мг/час каждые 30 мин (максимальная скорость 400мг/час). При повторных введениях скорость введения можно увеличить до 100 мг/час

Премедикация: парацетамол per os или в/в.

Лечение побочных эффектов:

лихорадка, зуд, боли в животе, бронхоспазм, гипотензия: остановить введение Мабтеры, использовать антигистаминные, симптоматические препараты, глюкокортикоиды не противопоказаны.

Возобновить инфузию Мабтеры по разрешении симптомов.

ЦНС профилактика и лечение

Первая люмбальная пункция (ЛП) проводится перед началом циторедуктивной фазы, должна быть выполнена **ТОЛЬКО** опытным врачом под общим обезболиванием (с целью снижения риска **ТРАВМАТИЧНОСТИ** и механического заноса бластных клеток в ЦНС). Исключением могут являться случаи, когда наркоз несет опасность для жизни ребенка, например, при большой опухолевой массе в средостении. Тогда 1-я ЛП может быть отсрочена.

Инtrateкальные введения на блоках АА и ВВ должны быть выполнены сразу после изменения скорости инфузии метотрексата (через 30 мин.) или не позже 2-х часов от начала его введения, на блоке СС инtrateкальное введение производится на 5 сутки

Эндолюмбальное дозирование препаратов соответственно возрасту:

Возраст	MTX	ARA-C	PRED
менее 1 года	6	16	4 мг
от 1 года до 2 лет	8	20	6 мг
от 2 лет до 3 лет	10	26	8 мг
старше 3 лет	12	30	10 мг

При тромбоцитопении $< 40\ 000/\text{мм}^3$ - предварительно провести трансфузию тромбоцитов.

Инициальное поражение ЦНС диагностируется при следующих показателях:

- цитоз $\geq 5/\text{мм}^3$ и более при наличии бластных клеток при цитологическом исследовании ликвора; ликвор с примесью крови с наличием бластных клеток не рассматривается в качестве первичного поражения ЦНС;
- отсутствие цитоза и наличие любого количества бластных клеток при эритроцитах $< 1000/\text{мм}^3$
- выраженные клинические неврологические симптомы, обусловленные В-ОЛЛ/НХЛ
- образования в головном мозге / в мозговой оболочке по данным КТ (МРТ);
- наличие паралича черепно-мозговых нервов даже при отсутствии бластных клеток в ликворе и отсутствии внутримозгового образования по данным визуализации

При инициальном поражении ЦНС показана имплантация резервуара Оммайа после блока Ам или позже – в зависимости от состояния пациента при отсутствии

противопоказаниях - с последующим интравентрикулярным введением препаратов.

Интравентрикулярные введения:

на блоках АА и ВВ введение метотрексата и преднизолона в 1,2,3,4 дни, цитозара на 5 сутки

На блоке СС введение метотрексата и преднизолона на 3,4,5,6 сутки, цитозара на 7 сутки

Дозирование препаратов соответственно возрасту:

Возраст	MTX	PRED	ARA-C
менее 1 года	1.5мг	1 мг	16 мг
от 1 года до 2 лет	2 мг	1.5 мг	20 мг
от 2 лет до 3 лет	2.5мг	2 мг	26 мг
старше 3 лет	3 мг	2.5 мг	30 мг

При невозможности постановки резервуара Оммайа производятся интратекальные введения препаратов на **блоках АА и ВВ в 1,3,5 дни блока**, в возрастной дозировке, поделенной на 3, на **блоке СС – в 3,5,7 дни**, в возрастной дозировке, поделенной на 3.

При поражении ЦНС интравентрикулярное или интратекальное введение ритуксимаба (по согласованию с протокольным комитетом).

При наличии резервуара Оммайа перед началом протокола:

Интравентрикулярное введение ритуксимаба совпадает с введением ритуксимаба в/в. Препарат разводить только в стерильных условиях непосредственно перед процедурой.

Доза ритуксимаба:

До 3-х лет- 10 мг

Старше 3-х лет – 15 мг

Совместно с ритуксимабом вводится солугедекортин – в дозе 2.5мг – в разных шприцах

Введение ритуксимаба интравентрикулярно может сопровождаться головными болями, рвотой, головокружением. Купирование приступа – введение дексаметазона в/в в дозе 0.15 мг/кг, лазикса и антиэметиков в возрастных дозировках. При отсутствии резервуара Оммайа введение ритуксимаба э/л перед первым блоком не проводится, а затем интратекальное введение совпадает с э/л введением ритуксимаба №2, 3, 4

Приложение 7

Локальный контроль: радиологическое наблюдение

- Для стадирования В-НХЛ использовать КТ шеи, грудной клетки, брюшной полости и таза с внутривенным и энтеральным введением контраста. Будут учитываться волюметрические измерения для наиболее крупного лимфоузла в каждом регионе

путём использования формулы эллипсоида, где Δ соответствует максимальному измерению по критериям RECIST, Y – перпендикулярное измерение на том же срезе, и Z – полученное путём умножения количества срезов на шаг КТ. Учитывая ограниченность их применения в педиатрической практике только в качестве альтернативы возможны двухмерная оценка лимфаденопатии по ВОЗ или одномерная с использованием критериев RECIST: измерять максимальный размер или сумма максимальных размеров каждого очага. Наименьший измеряемый очаг соответствует удвоенной толщине среза [1,2]. Частичный ответ рассматривается как уменьшение на 30%, прогрессия – увеличение на 20%.

Ультразвук должен использоваться у детей при дифференциальном диагнозе В-НХЛ, в частности, например, МАЛТ-лимфомы и лимфомы Беркитта. Однако, для объективных измерений, необходимых для оценки эффекта лечения, УЗИ недостаточно.

Мониторинг лечения.

Использование КТ для определения ответа в ходе и по окончании лечения является общепринятым стандартом для В-НХЛ. Особого внимания заслуживают часто встречаемые при визуализирующих исследованиях по окончании терапии остаточные объёмы из-за присутствия фибротических или некротических масс, которые - в отличие от солидных опухолей - не коррелируют с выживаемостью [3].

Сравнительные исследования показали, что ПЭТ-КТ, проведённые после 2 курсов химиотерапии агрессивных В-НХЛ, сравнимы по прогностической значимости с КТ, проведённому в конце лечения, и позволяют рано принять решение о наличии ответа [4].

Таким образом, для выявления и оценки характера резидуального образования при В-НХЛ результат ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в дозе 250 МБк/м^2 (7 мКи/м^2), проведённом по окончании лечения, будет сравниваться с результатами ПЭТ-КТ при стадировании (не входит в стандарты диагностики). **Исследование должно проводиться не ранее 3 недель (оптимально 6-8 недель) по окончании химио или химио-иммунотерапии или 8-12 недель по окончании облучения.** В качестве критерия при оценке резидуального заболевания будет проводиться сравнение с максимальным УСН в грудном отделе аорты. **Положительным для выявления НХЛ считается инфильтрат, превышающий размером 2 см с накоплением ФДГ выше чем в крови - в средостении, или меньший инфильтрат с накоплением ФДГ выше окружающего фона нормальных тканей [5].**

Измерение объёма опухоли по МРТ и активности по ПЭТ-КТ может иметь сравнимую значимость при мониторинге диффузной крупноклеточной В-лимфомы (ДККВЛ) [6]. Однако, сравнение методов ПЭТ-КТ и МРТ с использованием диффузно взвешенного изображения в сочетании с синхронизацией по дыханию показало, что последний метод достигает 90% чувствительности и 94% специфичности, что ограничивает его применение теми пациентами, которым нельзя провести ПЭТ-КТ [7].

Ссылки:

1. Barnacle AM, McHugh K. Limitations with the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) guidance in disseminated pediatric malignancy. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Feb;46(2):127-34.
2. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-López A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international

workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1244.

3. Moon L, McHugh K. Advances in paediatric tumour imaging. Arch Dis Child. 2005 Jun;90(6):608-11.
4. Wu X, Dastidar P, Pertovaara H, Korkola P, Järvenpää R, Rossi M, Kööbi T, Eskola H, Kellokumpu-Lehtinen PL. Early Treatment Response Evaluation in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma-A Pilot Study Comparing Volumetric MRI and PET/CT. Mol Imaging Biol. 2010 Aug 25
5. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, et al (14) Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):571-8. Epub 2007 Jan 22.
6. Papajík T, Mysliveček M, Sedová Z, Buriánková E, Procházka V, Koranda P, Raida L, Kubová Z, Palová M, Kučerová L, Flodr P, Jarkovský J, Dušek L, Indrák K. Standardised uptake value of (18) F-FDG on staging PET/CT in newly diagnosed patients with different subtypes of non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Haematol. 2010;100(1):1-6.
7. Kellenberger CJ, Miller SF, Khan M, Gilday DL, Weitzman S, Babyn PS. Initial experience with FSE STIR whole-body MR imaging for staging lymphoma in children. Eur Radiol. 2004 Oct;14(10):1829-41.

Синдром острого лизиса опухоли (СОЛ)

1. При разрушении опухолевых клеток образуется пять основных субстанций, которые выводятся исключительно почками
⇒ продукты распада пурина → ксантин, гипоксантин и мочевая кислота;
⇒ калий;
⇒ фосфат.
2. Аллопуринол тормозит распад ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты путем ингибирования ксантиноксидазы, снижая образование уратов в сыворотке крови.
3. При превышении порога растворимости ксантин, гипоксантин и мочевая кислота могут кристаллизоваться в почечных канальцах и собирательных трубочках. Фосфат, соединяясь с кальцием, образует фосфат кальция и выпадает как в почечных канальцах, так и в концевых капиллярах тканей, следствием чего являются гипокальциемия, олиго/анурия и тканевые некрозы.
4. Растворимость ксантина и мочевой кислоты в щелочной среде намного выше, чем в кислой. Но щелочная среда, напротив, благоприятствует выпадению в осадок фосфата кальция. Кроме того, при $pH > 7,5$ может кристаллизоваться гипоксантин. Следовательно, перезащелачивание мочи тоже может благоприятствовать выпадению продуктов клеточного распада.
5. Если перед началом циторедуктивной терапии наблюдается повышение уровня мочевой кислоты и/или калия, и/или фосфатов, и/или креатинина, то мероприятия по нормализации этих показателей должны быть проведены до начала циторедуктивной терапии. Однако начало этой терапии не должно откладываться более, чем на 24 часа.
6. Главным мероприятием является инициирование и поддержание высокого диуреза - 100-250 мл/м²/час. Если этого удастся добиться, то метаболические нарушения бывают редко.
7. Если адекватного диуреза, несмотря на достаточный объём инфузии, применение различных мочегонных средств (лазикс, маннитол, альбумин, допамин 2.5 мкг/кг/мин) добиться не удастся, то должны быть своевременно сделаны все необходимые приготовления к гемодиализу. Причиной олиго/анурии в этом случае является распространённое опухолевое поражение почек и/или обструкция опухолью

(лимфомой) нисходящих мочевых путей, либо развитие тяжелой уратной или кальциево-фосфатной нефропатии, либо комбинация этих патологических состояний. Также необходимо проведение консультации уролога для решения вопроса о необходимости стентирования или установки нефростомы.

8. Гиперкалиемия является наиболее опасным осложнением синдрома острого лизиса опухоли. Если после проведения профилактических/терапевтических мероприятий уровень калия повышается или при предшествующей гиперкалиемии не происходит его быстрого снижения, то угрожающее состояние может развиваться в течение нескольких ближайших часов.

Профилактика СОЛ

1. Аллопуринол - 10 мг/кг в сутки в 2-3 приема (max – 500 мг/сутки) в течение 3-8 дней. В случае гиперурикемии, начинающейся почечной недостаточности или установленном гиперлейкоцитозе может назначаться лечение препаратом rasburicase (Fasturtec TM) 0.2мг/кг/сут в/в кап за 1 час.
2. Инфузионная терапия:
 - Объем = 3000-5.000 мл/м²/сутки.
 - 5% раствор глюкозы с 0,9% раствором NaCl = 1 : 1.
 - Удельная плотность мочи < 1010.
 - Контроль баланса жидкостей. Баланс: количество выделенной мочи = количество введенной жидкости – потери жидкости с дыханием.
 - Контрольное взвешивание 1-2 раза в сутки.
 - При недостаточном мочеиспускании - лазикс 1-10 мг/кг в сутки внутривенно или инфузией, при сопутствующей гипопроteinемии, даже умеренной, - альбумин, при необходимости - допамин 2.5 мкг/кг/мин .
 - Инициальная инфузия - без калия. Однако в дальнейшем коррекция электролитов в соответствии с данными биохимических анализов. Развитие гиперкалиемии при наличии адекватного диуреза невозможно.
 - защелачивание мочи: NaHCO₃ 60 ммоль на литр инфузии (60 мл 7,5% раствора соды, либо 100-120 мл 4% раствора соды) добавить к постоянной инфузии (или 100-200 ммоль/м²/сутки параллельной инфузией).
 - Регулирование необходимого объема NaHCO₃ соответственно pH мочи.
 - Значение pH мочи 6,5-7,0 является идеальным! При этом сохраняется достаточная растворимость для мочевой кислоты и ксантина и отсутствует опасность образования фосфорнокальциевых конкрементов.

- з. лабораторный контроль каждые 12-24 часа: биохимический анализ крови - Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , фосфаты, мочевая кислота, креатинин, мочевины, белок, альбумин.

Другие осложнения

Гиперурикемия

- увеличить объем инфузии до 5.000 мл/м²/сутки.
- стабилизировать pH мочи на уровне = 7,5 при нормальном содержании фосфатов в крови и на уровне = 7,0 при повышенной концентрации фосфатов в крови. Однако, постоянно держать pH мочи на уровне 7,5 нельзя в связи с опасностью кристаллизации гипоксантина.

Гиперкалиемия

при $\text{K} > 6$ ммоль/л:

- а) подготовить пациента к гемодиализу и перевести в соответствующий центр с возможностью проведения гемодиализа;
- б) как неотложное мероприятие: глюкоза 1 г/кг + инсулин 0,3 Ед/кг, инфузией свыше 30 минут (это приводит только к перераспределению K^+ внутрь клетки, а через 2-4 часа распределение K^+ возвращается к исходному). Следовательно, это только выигрыш во времени для подготовки к гемодиализу;
- с) при ЭКГ-изменениях: глюконат кальция 10% 0,5-1-2 мл/кг внутривенно медленно (опасность брадикардии) + NaHCO_3 2 ммоль/кг внутривенно медленно струйно.

при $\text{K} > 7$ ммоль/л: срочно гемодиализ! и если есть техническая возможность - трансвенозный сердечный регулятор ритма.

Гиперфосфатемия

($\text{P}^{++} > 1,5$ $\mu\text{mol/l}$ или 3 мг/100 мл)

- увеличить объем инфузии до 5.000 мл/м²/сутки.
- pH мочи не должен быть более 7,0!
- назначить aluminium hydroxid - 0,1 г/кг р.о. (для связывания фосфатов пищи).
- при гипокальциемии - введение кальция показано только при развитии симптомов гипокальциемии (из-за выпадения в осадок фосфата кальция). Глюконат кальция 10% 0,5-1-2 мл/кг внутривенно, медленно (монитор! опасность брадикардии!).
- если фосфат > 10 мг/100 мл (5 $\mu\text{mol/l}$) или фосфат кальция $> 6,0$ ммоль/л – срочно гемодиализ!

Гипокальциемия

Коррекция проводится только при появлении клинических симптомов гипокальциемии :

- глюконат кальция 10% 0,5 -1 мл/кг внутривенно, медленно (монитор! опасность брадикардии);

- контроль концентрации mg : при гипомagneзиемии: коррекция магния 0,2-0,8 мэкв/кг в сутки длительной внутривенной инфузией (25% раствор сернокислой магнезии 0,1-0,4 мл/кг в сутки).

4.2.5. Олиго/анурия: отделение мочи менее 50 мл/м^2 в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме $130\text{-}200 \text{ мл/м}^2$ в час.

“Обычное” определение $< 5 \text{ мл/м}^2$ в час к данной ситуации не применимо. Быстрое возрастание особенно K^+ при ожидании “выполнения” такого определения может привести к летальному исходу. Но диурез должен оцениваться только вместе с объемом реально вводимой жидкости.

→ УЗИ: Обструкция мочевыводящих путей? Инфильтрация почек?

→ лаборатория: K^+ , Ca^{++} , мочева́я кислота, фосфат.

→ моча: кристаллы уратов? Кристаллы фосфата кальция?

→ терапия: гемодиализ! самое позднее при подъеме $\text{K}^+ > 6 \text{ mmol/L}$.

Показания к гемодиализу

- $\text{K}^+ > 7 \text{ mmol/L}$ или подъем $> 6 \text{ mmol/L}$, несмотря на достаточную инфузионную терапию и диуретики;
- фосфат $> 10 \text{ мг/100 мл}$ (5 ммоль/л) или продукт $\text{Ca} \times \text{P} > 6,0 \text{ ммоль/л}$
- отделение мочи менее 50 мл/м^2 в час, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме $130\text{-}200 \text{ мл/м}^2$ в час
- двусторонняя высокая или полная обструкция мочевыводящих путей

9. Профилактика и лечение инфекционных осложнений

Инфекционные осложнения являются основной причиной гибели больных в период проведения полихимиотерапии (особенно в период индукции).

В момент постановки диагноза до начала химиотерапии желательно сделать (если есть возможность):

- бактериологическое исследование крови, стула, экссудатов, мазков с кожи и слизистых;
- серологические (вирусологические) исследования на Varizella-Zoster, Herpes Simplex, CMV, корь, EBV, гепатиты A,B,C,D, ВИЧ, кандиду, аспергиллы;
- С-реактивный белок и/или прокальцитонин.

Мониторинг этих показателей крайне желателен в течение всего периода индукции (если есть возможность), а в дальнейшем по показаниям.

при росте трансаминаз сделать следующие серологические (вирусологические) исследования с целью исключения вирусного поражения печени: CMV, EBV, гепатиты А, В, С .

Профилактика инфекционных осложнений

→ Профилактика пневмоцистной пневмонии: котримоксазол (бисептол, бактрим, септрим) 3 раза в неделю (понедельник, вторник, среда) в один прием в дозе 5 мг/кг по триметоприму или 20 мг/кг по сульфаметоксазолу per os – в течение всего периода лечения - обязательно.

→ Профилактика грибковых поражений:

возраст (годы)	Суспензия Амфотерицина В (ml/день)
= <1.5	4 x 1.0
1.5-2	4 x 1.5
=> 3	4 x 2.0

Суспензия амфотерицина тщательно распространяется по всей слизистой оболочке полости рта, а затем глотается. Если профилактика амфотерицином не эффективна, или появляется thrush во время профилактики, в качестве альтернативного препарата используется флуконазол (fluconazole) (2mg/кг/день). Должна учитываться гепатотоксичность и возможная лекарственная резистентность.

→ Уход за ротовой полостью: 6-10 раз в день полоскание полости рта дезинфицирующими (например, водным раствором хлоргексидина 0,05%, или раствором Braunol, или Betaisodon, или гексорал, или йодинол (повидон-йод) в разведении 1:20-1:40, или стопангин, или раствором мирамистина).

→ Тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; ограничение использования даже мягких зубных щёток; рекомендуется отдавать предпочтение ротовому душу; при тромбоцитопении или ранимых слизистых использование зубных щёток должно быть исключено, вместо этого необходима дополнительная обработка рта вяжущими средствами (Kamillosan).

→ Профилактика запоров и пареза кишечника: возникновение запоров и пареза кишечника благоприятствует росту бактерий и грибов в толстом кишечнике и инвазии их в слизистые, особенно при повреждении последних цитостатиками. Следовательно , необходимо уделять

самое пристальное внимание ежедневной дефекации и обеспечить у больного пластичный кал. При запорах: лактулёза per os (или другие слабительные препараты), если возможно - очистительная клизма(только при наличии адекватного количества тромбоцитов).

→ Дезинфекция кожи: ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, фурациллина, обработка мацераций и повреждений.

При появлении дефектов слизистой полости рта:

1. Исключить использование зубных щёток.
2. При открытых повреждениях не использовать гексидин (Hexidin), (Гексорал), т.к. он тормозит деятельность фибробластов.
3. Дифлюкан (Флюконазол) 4-5 мг/кг 1 раз в день per os в течение 3-5 дней
4. Полоскание с обезболивающими растворами, например Маалокс-суспензия/Ксилокаин 2%/р-р пантенола 2% 1:1:1.
4. При подозрении на герпетическое поражение (сильные боли+гиперемия) - ацикловир 750 мг/м² в день в три приёма в/в капельно в течение часа 5-7 дней.
5. При распространённых воспалении/некрозах периапикальных дёсен - противоанаэробные антибиотики (метронидазол, клиндамицин).

Диагностика и лечение инфекционных осложнений

Лихорадкой у больного с нейтропенией (нейтрофилов < 500/мкл) считается однократное повышение базальной температуры тела > 38,5⁰С или несколько подъемов (3 - 4 раза в сутки) до 38⁰С. Принимая во внимание высокий риск фатального исхода у больного с инфекцией, лихорадку у такого пациента с нейтропенией, развившую в ходе миелосупрессивной полихимиотерапии, следует расценивать как наличие инфекции, что требует немедленного начала эмпирической антибактериальной терапии и проведения обследования с целью уточнения характера инфекции.

Диагностические мероприятия при лихорадке включают следующие обследования:

- Осмотр места стояния катетера, оценка длительности его нахождения и его функционирования (проходимость в обе стороны и пр.)
- определение содержания С-реактивного белка и/или прокальцитонина в динамике количественным методом;
- многократные бактериологические исследования:
- культура крови (аэробы, анаэробы, грибы), при этом забор крови производится из катетера и периферической вены,
- мазки из ануса, носоглотки, иногда из поражений кожи,

- моча из средней порции струи (количество и культура микроорганизмов, а также наличие *Candida albicans*),
- копрокультура;
- определение антител к Herpes Simplex и цитомегаловирусу (Ig M);
- выявление вирусов из различных мест повреждения, мочи, кала;
- рентгенография грудной клетки, компьютерная томография лёгких и КТ и/или МРТ исследование органов брюшной полости, головного мозга и придаточных пазух для выявления очагов инфекции;
- диагностическая люмбальная пункция (при необходимости).

10. Терапия

Ростовые факторы

При неизбежном развитии нейтропении после курсов ПХТ и отсутствии восстановления к 14 дню после начала предыдущего курса – решить вопрос о стимуляции гранулопоэза. При наличии инфекционных осложнений использование Г-КСФ рекомендуется - в стандартной дозировке (неупоген, граноцит, лейкостим). Как правило, восстановление нейтрофилов происходит достаточно быстро – за 3-5 дней.

Наиболее часто тяжелые инфекционные эпизоды развиваются после 2-го блока интенсивной ПХТ у больных III группы риска.

Предложено много инициальных антибактериальных режимов; к сожалению, при выборе препаратов в условиях отечественных клиник часто приходится исходить из того, что имеется в наличии. Однако необходимо соблюдать общие принципиальные положения:

→ стартовая комбинация, как правило, состоит из сочетания: аминогликозид+азилуреидопенициллин, либо тиментин (тикарциллин с клавулоновой кислотой) + аминогликозид, либо цефтриаксон/цефтазидим (фортум)/цефоперазон + аминогликозид. Использование гентамицина в большинстве случаев не показано, так как флора к нему, как правило, уже устойчива. Возможна также монотерапия карбапенемами (тиенам, меронем) или максипимом. Применение "старых" цефалоспоринов, таких как цефамезин и клафоран, в силу их узкого спектра действия и наличия к ним природной резистентности у синегнойной палочки, не показано.

Стартовая комбинация антибиотиков

При выборе стартовой комбинации антибиотиков необходимо:

1. Учитывать результаты повторных бактериологических исследований в данной клинике у других пациентов.
2. Учитывать длительность текущей нейтропении, предшествующий курс химиотерапии.
3. Учитывать инфекционный анамнез больного, предшествующие курсы антибиотиков и их эффективность.
4. Учитывать наряду с появлением лихорадки все остальные клинические данные:
 - а) поражение лёгких и/или длительно стоящий катетер с лихорадкой после промывания и/или не просто лихорадка, а потрясающие ознобы. В этих случаях необходимо включать ванкомицин уже в стартовую комбинацию.
 - б) клиника энтероколита с диареей + выраженная интоксикация и/или тяжёлый мукозит с воспалительными изменениями дёсен → терапия первой линии метрогил или тиенам.
 - в) подозрение на грибковое поражение внутренних органов- → липосомальный амфотерицин В 3-5 мг/кг/сут или вориконазол 14мг/кг/сут, или каспофунгин 50мг/м2.
 - г) гипотония и нестабильная гемодинамика → немедленно максипим+амикацин (+ванкомицин) или меронем+амикацин (+ванкомицин) (+метрогил) и т.д., что в значительной степени зависит от опыта лечащего врача.
5. Назначить адекватную инфузионную терапию с коррекцией электролитов и альбумина; заместительную терапию – согласно общепринятым критериям.

Эффективность стартовой антибактериальной терапии положено оценивать через 24-30 часов для того, чтобы судить о её достаточности, однако всегда необходим повторный с интервалами 8-12 часов детальный осмотр такого больного с оценкой стабильности гемодинамики и степени интоксикации, появления новых инфекционных очагов.

Вирусные инфекции

При продолжительной нейтропении, появлении повторных эпизодов лихорадки и/или соответствующей симптоматике (например, при наличии глубоких язвенных поражений слизистой рта) необходимо учитывать возможность вирусной инфекции (Herpes Simplex, ветряная оспа, опоясывающий лишай). При наличии клинических проявлений назначается ацикловир 30 мг/кг в день в три приема внутривенно капельно за 1 час в течение 5 дней (минимально) до появления корочек на последних везикулах. В том случае, когда имеется значительное некротически-язвенное поражение слизистой полости рта и, пациент предъявляет жалобы на сильные боли во рту, отказывается из-за этого от приема пищи, необходимо обязательное обезболивание вплоть до применения наркотических анальгетиков.

Другие инфекции

При развитии симптомов пневмоцистного поражения легких (*Pneumocystis carinii*) доза котримоксазола - 20 мг/кг/день по триметоприму, вводится 2 раза в день внутривенно капельно.

Интерстициальное поражение легких или появление инфильтратов может быть вызвано также грибковой или кокковой инфекцией, легионеллой, микоплазмой. В соответствии с причиной инфекции назначается антибактериальная, противогрибковая, противовирусная терапия.

При развитии мягкотканых очагов - целлюлита, особенно в перианальной области, тифлита, синуситов в комплекс лечения добавить противоанаэробные препараты (например, метронидазол 7,5-10 мг/кг на одно введение в 3 приема внутривенно капельно), либо тиенам.

Профилактика и лечение гастрита и язвенной болезни

Профилактически можно применять антацидные препараты: альмагель, фосфолюгель, маалокс, солюгастрил.

При наличии тяжелого эрозивного гастрита (боли, данные ЭФГДС): применение H_2 блокаторов - Zantic, Zantac, Sostril, циметидин (Tagomed, Famotidin) или ингибиторов протонной помпы (омепразол). Применение H_2 блокаторов и ингибиторов протонной помпы более 5 дней не рекомендуется, так как вследствие длительного подавления секреции соляной

кислоты в желудке возможно быстрое распространение грибовых налетов на слизистую кишечника.

Трансфузия тромбомассы

Тактика трансфузии тромбомассы различна при:

- тромбоцитопении без осложнений программного лечения,
- тромбоцитопении при наличии различных осложнений программного лечения (например, инфекционные осложнения),
- тромбоцитопении при необходимости выполнения различных инвазивных манипуляций (катетеризация с целью постановки центрального катетера, проведение люмбальных пункций, биопсий).

В настоящее время правилом является использование тромбоцитов, полученных от одного донора путём сепарации крови на специальных приборах сепараторах (Гемонетикс, Фрезениус). Использование для онко-гематологических больных тромбоцитов, полученных путём старого плазмафереза на мешках и от многих доноров является абсолютно недопустимым, так эффективность такой трансфузии тромбоцитов чрезвычайно мала, а риск осложнений резко возрастает.

1. Трансфузия тромбоцитов при отсутствии осложнений программного лечения проводится при снижении уровня тромбоцитов ниже $15.000 - 20.000/\text{мм}^3$. Количество переливаемых тромбоцитов составляет 1 доза на 10 кг веса (4-6 доз на $1,5 \text{ м}^2$ площади поверхности тела), при этом в 1 дозе тромбомассы должно содержаться $0,5 - 0,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов. Но этот расчёт верен только в случае приготовления тромбоцитов от одного донора на сепараторе.

2. При наличии вирусной инфекции тромбомаасса не переливается, однако при необходимости трансфузии по пункту 1 при наличии вирусной инфекции доза переливаемой тромбомассы должна быть увеличена.

В случае бактериального сепсиса в период индуцированной аплазии кроветворения, когда количество тромбоцитов снижается менее $30.000-40.000 \text{ тыс/мкл}$, тромбомаасса переливается независимо от того есть ли показания по пункту 1.

3. При необходимости выполнения инвазивных манипуляций тромбомаасса переливается в случае, если тромбоцитов менее $40.000-50.000 \text{ тыс/мкл}$.

Трансфузия эритромассы

Во всех случаях, исключая пневмонию и дыхательную недостаточность, переливание эритромассы должно производиться при содержании гемоглобина ниже 70 г/л и гематокрите менее $0,3$ или при наличии клинических симптомов анемического синдрома (сонливость,

тахикардия, одышка). Доза переливаемой эритромаcсы - 10 мл/кг. при развитии инфекции эритромаcса переливается при снижении гемоглобина ниже 100 г/л.

Препараты компонентов крови должны быть максимально обеднены лейкоцитами. Цитомегаловируснегативным реципиентам необходимо обеспечить переливание цитомегаловируснегативных компонентов крови.

ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И СНЯТИЕ С ЛЕЧЕНИЯ

При достижении полной ремиссии после 2-3-го курсов (блоков) комбинированной иммунохимиотерапии:

первый контроль через месяц после завершения протокола,
затем каждые 3 мес. (1-й год), каждые 4-6 мес. – 2-й год,
последующие годы – до 5 лет -1 раз в полгода-год

Контроль включает:

1. Клиническую оценку
2. Анализы крови (клинический и биохимический с определением уровня ЛДГ)
3. УЗИ, КТ/МРТ очагов первичного поражения

При появлении каких-либо изменений - более подробное обследование, аналогичное инициальному.

При наличии остаточного объема в месте инициального поражения по завершении терапии – ежемесячный контроль имеющегося остаточного инфильтрата. Решение о необходимости биопсии – по результатам динамического наблюдения, обследования и обсуждения с руководителем исследования.

Документация

Для любого терапевтического элемента должны быть терапевтические планы, в которых отражены реальные дозы и даты введения препаратов, временные сдвиги в проведении терапии, существенные осложнения.

По завершении каждого курса оценить токсичность согласно шкале токсичности ВОЗ (приложение №14).

Данные в процессе выполнения обследования и лечения заносить в анкету и базу данных (проспективное исследование)

Оценка результатов

Обязательными параметрами учета результатов являются:

Констатация достижения ремиссии, полной или частичной; дата события;

Время от начала лечения до «события» (мес.)

Неудачи терапии

- Рефрактерность
- Прогрессия на терапии
- Рецидив: вид, дата, время от начала лечения и достижения ремиссии до рецидива
- Смерть от любой причины, дата, время от начала лечения и достижения ремиссии до смерти

Токсичность лечения – осложнения (СОЛ, ОПН, инфекции, шок) – даты и место в протоколе

Статистическая обработка данных:

рассчитанные показатели EFS, RFS, OS, достоверность времени от начала лечения и достижения ремиссии до рецидива

Острая токсичность при проведении терапии по Протоколу В-НХЛ 2010 М

№ случая

Дата начала терапии: ____/____/____ Дата окончания терапии: ____/____/____

ГРАДАЦИЯ ВОЗ	0	1	2	3	4
Общее состояние	Нормальная активность	Незначительные нарушения активности	Активность сильно снижена	Постельный режим, требуется уход	Нуждается в интенсивном уходе, состояние тяжелое

Гематологическая токсичность

Гемоглобин (г/л)	N	>100	80-100	65-79	<65
Лейкоциты	>4,0	3,0-4,0	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
Гранулоциты	>2,0	1,5 – 1,9	1,0 – 1,4	0,5 – 0,9	< 0,5
Тромбоциты	> 100	75 - 100	50 – 74,9	25 – 49,9	<25

Инфекционные осложнения

Инфекции тяжесть	нет	легкая	Умеренная, антибиотики в/в	Тяжелая, антибиотики в/в	Жизнеугрожающая, гипотония
Лихорадка (С°)	нет	37,1 – 38	38,1 - 40	>40, менее суток	>40 не менее суток

Токсичность: тошнота

Тошнота	Нет	Нормальный аппетит	Может есть, аппетит снижен	Практически не ест	Необходимо парентеральное питание
Рвота (количество эпизодов в сутки)	0	1	2 - 5	6 - 10	> 10 или парент.питание

Поражение слизистых оболочек

Стоматит	Нет	Эритема, безболезненные язвы	Болезненная эритема или ульцерация,но может есть	Болезненная эритема или ульцерация, есть невозможно	Требуется парентеральное питание
Диарея (количество)			4 – 6 или стул	7 – 9 и более;	=10 или

эпизодов в день)	нет	2 - 3	ночью или умеренные спастические боли	или выраженные спастические боли	кровавая диарея или необходимость парентерального питания
------------------	-----	-------	---------------------------------------	----------------------------------	---

Кожная токсичность

Изменения кожи	нет	эритема	Сухое шелушение, васкулиты, зуд	Мокнущее шелушение, ulcerация	Экфолиативный дерматит, некрозы
----------------	-----	---------	---------------------------------	-------------------------------	---------------------------------

Почечная токсичность

Креатинин	Возраст.N	< 1,5N	1,5 – 3N	3,1 – 6N	> 6N
Протеинурия (г/л)	нет	< 3	3 - 10	> 10	Нефротический синдром
Гематурия	нет	Микро-гематурия	Макро-гематурия без сгустков	Макро-гематурия, сгустки	Необходима заместительная терапия
Клиренс креатинина	= 90	60 - 89	40 - 59	20 - 39	< 19

Печеночная токсичность

Билирубин	Возрастная N	-	< 1,5 N	1,5 – 3 N	> 3 N
SGOT/SGPT	Возрастная N	= 2,5 N	2,6 – 5,0 N	5,1 – 20,0 N	> 20 N

Кардиологическая токсичность

Аритмия	нет	Асимптоматическая, лечения не требует	Повторная или персистирующая, лечения не требует	Необходимо лечение	Гипотензия, Вентрикулярная аритмия, дефибрилляция
Сердечная функция	нормальная	Асимптоматическое снижение EF <20% от базового	Асимптоматическое снижение EF >20% от базового	Умеренная СН, терапевтически компенсируемая	Тяжелая / рефрактерная НК
ЭХО-КГ:LV-SF	> 30%	> 25% - =30%	> 20% - =25%	>15% - =20%	= 15%

нейрологическая токсичность

Центральная нейротоксичность	нет	Легкая сомноленция или ажитация; сонливость	Сомноленция < 50% времени; умеренная дизориентация	Сомноленция > 50% времени; тяжелая дизориентация; галлюцинации	Кома, судороги
Периферическая нейротоксичность	нет	Парестезии, легкая субъективная слабость	Тяжелые парестезии и/или умеренная слабость	Непереносимые парестезии; нарушения моторной функции	параличи

Другие виды токсичности _____

Дата заполнения ____/____/____

Информированное согласие
на проведение лечения по протоколу В НХЛ- 2010 М
(полихимиотерапия и ритуксимаб)

Я, _____ проинформирован(а) лечащим врачом о
существовании заболевания - В-клеточной лимфомы, _____ стадии у моего ребенка,
_____, _____ года рождения, и, подписывая данный документ,
даю согласие на проведение химиотерапии по протоколу В-НХЛ-2010 М. Я проинформирован(а), что данный
протокол имеет цель доказать преимущество комбинированного применения химиотерапии и антител к
антигену злокачественных клеток (препарат ритуксимаб (Мабтера) и меньшую токсичность по сравнению с
общепринятой схемой терапии. Моё согласие распространяется на проведение всего комплекса необходимых
лечебных мероприятий, включая костномозговые и люмбальные пункции, в том числе – с введениями
требуемых химиопрепаратов. Я согласен (на) на проведение анестезиологического пособия болезненных
медицинских манипуляций в тех случаях, когда это будет определено лечащим врачом и заведующим
отделением, и прошу врачей больницы и отделения о проведении такого анестезиологического пособия.

Я понимаю, что во время проведения химиотерапевтического лечения, равно как и в промежутках
между таковым, могут возникнуть непредвиденные обстоятельства и осложнения. В таком случае схемы
лечения могут быть изменены врачами по их усмотрению. Я понимаю, что проведение химиотерапии сопряжено
с риском инфицирования, сердечных, легочных, почечных и других нарушений и даже неблагоприятного
исхода.

Я понимаю, что для адекватного проведения всего комплекса лечебных мероприятий, мой ребенок
нуждается в длительном стоянии центрального или периферического венозного катетера, и показания к такой
постановке определяются врачами. Я понимаю, что сам факт наличия таких катетеров является фактором риска
развития возможных осложнений, включая инфекционные.

Я понимаю, что не всегда химиотерапия приводит к полному излечению и возможно развитие
рефрактерного течения заболевания, которое окажется недостаточно чувствительным к химиотерапии, в части
таких случаев будет необходимо проведение трансплантации стволовых клеток крови или костного мозга.

Я понимаю, что в ряде случаев могут потребоваться повторные курсы лечения и даю согласие на их
проведение.

Я проинформирован(а) и понимаю, что обязан(а) поставить врача в известность обо всех проблемах со
здоровьем моего ребенка, аллергических проявлениях или индивидуальной непереносимости лекарственных
препаратов, которые, зачастую, являются непредсказуемыми, а также о злоупотреблении алкоголем или
наркотическими препаратами моим ребенком в ходе проводимого лечения.

Я понимаю, что во время лечения ребенку должны будут проводиться заместительные переливания
компонентов крови – эритромасты, тромбоцитарной взвеси, альбумина и иммуноглобулина, и даю на это
согласие.

Я и мои родственники проинформированы о возможных трудностях с обеспечением препаратами крови
и готовы, по мере надобности сдавать кровь для переливания моему ребенку.

и проинформирован(а), что в ходе лечения может потребоваться проведение некоторых исследований в других учреждениях г. Москвы за наличный расчет и согласен(на) оплачивать такие исследования после совместного обсуждения с лечащим врачом и заведующим отделением.

Я проинформирован(а), что может потребоваться проведение некоторых анализов у меня и других родственников ребенка, которые подразумевают забор крови, и даю на них своё согласие.

Я обязуюсь соблюдать правила внутреннего распорядка отделения, определенные администрацией отделения и больницы, в том числе, санитарно-эпидемиологического режима, режима и состава кормления моего ребенка, а также правил хранения пищевых продуктов в буфете отделения.

Моя подпись под данным «согласием» означает, что я текст данного согласия прочитал(а), в нем мне все понятно, на все вопросы я получил(а) удовлетворившие меня ответы, с предложенным планом лечения согласен(на).

Число- / месяц- /год- . Подпись _____

Подпись лечащего врача _____ / _____ /,

Подпись заведующего отделением _____ / _____ /.

____ / ____ / 200 ____

Комитет по этике в составе:

Председателя _____

О.Г. Желудковой – зав. отделом амбулаторного лечения и реабилитации гематологических и онкологических больных НКЦ ДГОИ Росздрава РФ

В.М. Чернова – зам.директора НКЦ ДГОИ Росздрава РФ

Е. Чистяковой –

утвердил протокол, регистрационные карты пациента, форму информированного согласия для использования терапии с включением ритуксимаба для лечения зрелоклеточных В-клеточных неходжкинских лимфом (В-НХЛ) и В-ОЛЛ у детей и подростков – жителей РФ, получающих обследование и лечение в отделениях гематологии Российской Детской Клинической Больницы (РДКБ) Росздрава РФ, ОДКБ, Екатеринбург; б-цы №31, Ст.Петербург; ОДКБ, Н.Новгород; ОДКБ, Пермь; РДКБ, Москва; НПЦ ДОГ, Минск .

Исследовательский протокол направлен на повышение эффективности и снижение токсичности лечения В-клеточных НХЛ/ОЛЛ у детей и подростков.

Данное исследование будет проводиться в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации, согласно Хельсинской декларации защиты прав человека и правилам организации исследовательских терапевтических протоколов.

Базой для проведения данного исследования являются отделения и лаборатории РДКБ и НКЦ ДГОИ Росздрава РФ

Руководитель исследования - зав.отделом гематологии и ТКМ НКЦ ДГОИ Росздрава РФ д.м.н., профессор Е. В. Самочатова,

Секретарь протокола врач отделения гематологии 2- РДКБ МЗ Л.Н.Шелихова,

В составе протокольного комитета д.м.н.зам.директора НКЦ ДГОИ МЗ А.А.Масчан, д.м.н. зав.отделом НКЦ ДГОИ МЗ Мякова Н.В., зав.отделением к.м.н. Д.В.Литвинов

Исполнители: врачи и научные сотрудники отделений гематологии/онкологии ОДКБ, Екатеринбург; б-цы №31, Ст.Петербург; ОДКБ, Н.Новгород; ОДКБ, Пермь; РДКБ, Москва; НПЦ ДОГ, Минск .

Члены комитета:

1. О.Г. Желудкова
2. В.М. Чернов
3. Н.В. Мякова

Председатель комитета,
НКЦ ДГОИ, д.м.н., профессор

Учетная форма больного В-НХЛ

Медицинский
центр

№ И.Б.

Пациент №

Фамилия

имя

Пол

Адрес

Дата рождения

Дата поступления

Диагноз, группа риска

Дата начала терапии

Дата верифицированного диагноза

Номер регистрации (случая)

**Первичная карта пациента
протокол В-НХЛ 2010 М**

1. Инициальная диагностика

Имя, Отчество, Фамилия пациента: _____

Адрес места жит-ва: _____

национальность: _____

Пол: М ☐; Ж ☐

Дата рождения: ____/____/____

Дата поступления: ____/____/____

☐ Первичный пациент

Клиника: _____ Отделение: _____

№ и/б: _____ Лечащий врач: _____

Дата начала заболевания: ____/____/____

Дата постановки диагноза: ____/____/____

☐ Предлеченность (химиотерапия, глюкокортикоиды)

Где устанавливали диагноз _____

Семейный анамнез (злокачественные новообразования, лейкозы, иммунодефицитные состояния, врожденные синдромы):

☐ Отсутствуют ☐ Родители ☐ сиблинги ☐ другие

Уточнение при отягощенности семейного анамнеза: _____

Родители пациента:

Ф.И.О. матери _____

Ф.И.О. отца _____

Наличие сестер и братьев: количество _____

Врожденные и сопутствующие заболевания:

☐ отсутствуют

ПИД – уточнить _____

☐ синдром Дауна

☐ нейрофиброматоз ☐ другие: _____

☐ СПИД

Симптомы биологической активности:

☐ отсутствуют

☐ потеря веса более 10 %

☐ лихорадка > 38°

☐ ночные поты

Локализация первичного поражения:

☐ абдоминальное; ☐ голова и шея; ☐ периф.лимфоузлы ☐ интраторакальное

☐ другая (уточнить) _____

Пораженные области:

Метод визуализации (рентген, КТ, МРТ, др.) и дата:

Да Нет

☐ ☐ Вальдейерово кольцо (миндалины) , носоглотка _____

☐ ☐ голова, шея

☐ ☐ легкие ☐Л ☐Пр _____

☐ ☐ средостение _____

☐ ☐ плевра или плевральный выпот ☐Л ☐Пр _____

☐ ☐ лимфатические узлы

☐ аксиллярные ☐Л ☐Пр ☐ шейные ☐Л ☐Пр ☐ внутригрудные ☐Л ☐Пр

☐ надключичные ☐Л ☐Пр ☐ яремные ☐Л ☐Пр ☐ ворот печени

☐ мезентериальные ☐ ворот селезенки ☐ ретроперитонеальные ☐Л ☐Пр

☐ параортальные ☐Л ☐Пр ☐ подвздошные ☐Л ☐Пр ☐ паховые ☐Л ☐Пр

☐ эпитрохлеарные ☐Л ☐Пр ☐ другие (уточнить) _____

☐ ☐ мягкие ткани _____

☐ ☐ сальник, брыжейка _____

☐ ☐ желудок

☐ ☐ тонкий кишечник _____

☐ ☐ толстый кишечник _____

☐ ☐ асцит _____

☐ ☐ почки _____

☐ ☐ печень _____

☐ ☐ селезенка _____

☐ ☐ яичники ☐Л ☐Пр или яички ☐Л ☐Пр _____

☐ ☐ кости, уточнить, какие: _____

- ☐ вовлечена одна кость
- ☐ вовлечено более одной кости
- ☐ ☐ кожа _____
- ☐ ☐ единичный очаг
- ☐ ☐ более одного очага _____
- ☐ ☐ костный мозг _____
- ☐ ☐ церебро-спинальная жидкость _____
- ☐ ☐ краниальные нервы, уточнить, какие: _____
- ☐ ☐ головной мозг, локализация: _____
- ☐ ☐ другое, уточнить: _____

Инициальные данные лабораторных исследований: Дата: ____/____/____

Гемограмма		Б/х ан.крови		
Гемоглобин		ЛДГ		
Эритроциты		K ⁺		
Тромбоциты		Na ⁺		
Лейкоциты		Ca ⁺⁺		
эозинофилы		Билирубин прямой/непрямой		
СОЭ		Мочевина		
		креатинин		
		альбумин		
		АлАТ		

Инициальное поражение костного мозга: Дата: ____/____/____

Аспирационная
Биопсия

Данные цито/гистологического исследования: Дата: ____/____/____

Лаборатория: _____

Локализация биопсии: _____

Заключение : морфология _____

Цитологический вариант _____

Гистологический вариант _____

1. Иммунофенотипирование: Дата: ____/____/____

Лаборатория _____

CD _____

_____ - _____

Заключение _____

2. Цитогенетическое исследование:

Лаборатория _____

В ткани первичной опухоли: да, нет Дата: ____/____/____

☐ Результат: _____

☐ Не выполнено на ткани опухоли

На материале костного мозга: да, нет Дата: ____/____/____

☐ Результат: _____

☐ Не выполнено на костном мозге

3. Молекулярное исследование:

В ткани первичной опухоли: да, нет Дата: ____/____/____

☐ Результат: _____

☐ Не выполнено на ткани опухоли

На материале костного мозга: да, нет Дата: ____/____/____

☐ Результат: _____

☐ Не выполнено на костном мозге

На субстрате выпота (асцит, плеврит): Дата: ____/____/____

☐ Результат: _____

Результаты КТ-исследования

До лечения _____ дата

после 2-го курса

После 4-го курса

После 5-го курса

После 6-го курса

Заключение:

Результаты МРТ –ЦНС - нет/ да, дата, результат

- кости –нет /да, дата, результат

Стадирование по Ш. Мэрфи (St.Jude):

☐ I стадия

☐ II стадия

☐ II R

☐ II NR

☐ III стадия

☐ IV стадия

☐ B-ОЛЛ

Диагноз

Вариант _____

Стадия _____

Группа риска _____(согласно протоколам БФМ)

2. Терапия первой линии

Фамилия, Имя, Отчество пациента _____

Дата рождения: ____/____/____

Операция:

дата ____/____/____

Клиника, в которой проводилось вмешательство _____

Уточнения по поводу характера оперативного вмешательства: _____

Локализация операции-----

Полное удаление _____

Биопсия _____ -

Терапевтический протокол

Дата начала терапии: ____/____/____

☐ В-НХЛ/В-ОЛЛ 2004маб

В-НХЛ/В-ОЛЛ 2010 М

☐ Другой протокол (уточнить): _____

☐ Непрограммная терапия (уточнить): _____

Инициальные осложнения до начала терапии и в течение 2-х недель стационарного лечения

Да Нет

☐ ☐ Анурия

☐ ☐ Сепсис

☐ ☐ Жизнеугрожающее кровотечение

☐ ☐ Синдром сдавления средостения

☐ ☐ Дыхательная недостаточность

☐ ☐ Кишечная непроходимость

☐ ☐ Синдром острого лизиса опухоли

☐ ☐ Осложнения, связанные с оперативным вмешательством

☐ ☐ Параличи и парезы

☐ ☐ Другие осложнения

Комментарии и уточнения: _____

3. Остаточный инфильтрат

№ случая

Локализация остаточной опухоли _____

После 2-го курса дата КТ ПЭТ

После 4-го курса дата КТ ПЭТ

После окончания лечения дата КТ ПЭТ

КТ _____ / ____ / ____

ПЭТ _____ / ____ / ____

ОПЕРАЦИЯ “second-look” ____ / ____ / ____

Объем операции:

- ☐ биопсия
- ☐ неполное удаление
- ☐ полная резекция

Заключение и комментарии: _____

_____ дата проведения

_____ анализа

4. Трансплантация гемопоэтических клеток

Да__ нет__

№ случая

☐ ТПГСК дата: __/__/__ в ☐ полной ремиссии ☐ парциальной ремиссии

Клинический центр: _____

Вид трансплантации: Пол донора: ☐ Ж ☐ М

☐ аутологичная

☐ аллогенная ☐ геноидентичная

☐ сингенная (однояичевый близнец)

☐ HLA-идентичная неродственная

☐ фенотипически HLA-идентичная родственная

Гапло - мать/отец

Источник стволовых клеток: ☐ костный мозг

☐ периферическая кровь

☐ пуповинная кровь

☐ другое _____

Острая РТПХ: ☐ нет ☐ да: степень ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV

Хроническая РТПХ: ☐ нет ☐ да: степень ☐ I ☐ II ☐ III

После ТГСК: ремиссия __ Рецидив __ прогрессия __: ☐ нет ☐ да дата: __/__/__

Локализация: ☐ КМ ☐ ЦНС ☐ Яички ☐ Локальный _____

☐ другая локализация _____

Статус:

☐ Жив в ремиссии Дата последнего наблюдения: __/__/__

☐ Жив с активной опухолью

☐ Смерть, дата: __/__/__

☐ Смерть в индукции

☐ Смерть в ремиссии от осложнений терапии

☐ Смерть от прогрессии опухоли

5. Рецидивы

Фамилия, Имя, Отчество: _____

№ случая

Дата: __/__/__

Локализация рецидива:

☐ костный мозг

☐ ЦНС

☐ бласты в ликворе

☐ яички ☐ левое ☐ правое ☐ двустороннее поражение

☐ локальное поражение ☐ в месте первичного поражения

(уточнить): _____

☐ другое (уточнить): _____

В случае смерти пациента:

Дата смерти: ____/____/____

Причина смерти: _____

☐ от рецидива

☐ от осложнений терапии

☐ от осложнений ТКМ

☐ от вторичной опухоли

Другие причины: _____

Терапия 2-ой линии:

Дата начала: ____/____/____

☐ Химиотерапия (уточнить): _____

☐ Лучевая терапия

☐ Трансплантация ПСК/КМ (уточнить вид процедуры ,режим кондиционирования)

Статус на момен т анализа: дата _____

☐ Жив в ремиссии

☐ Жив с активной опухолью

☐ Смерть, дата: ____/____/____

☐ Смерть в индукции

☐ Смерть в ремиссии от осложнений терапии

☐ Смерть от прогрессии опухоли

Дата последнего наблюдения: ____/____/____

Приложение 18

Участники исследования

Контактные данные

руководитель протокола зав.отделом НКЦ ДГОИ, в.м.н., проф.Е.В.Самочатова

Эл.почта samochatova@niidg.ru; тел. +7 495 9369078

Секретарь протокола н.с. НКЦ ДГОИ, врач отделения гематологии 2 РДКБ

Шелихова Л.Н.

Эл.почта тел.+7 495 936 94 64

Зав.лаб.цитогенетики НКЦ ДГОИ к.м.н Ольшанская Ю.В.

Эл.почта

Зав. отделением лучевой диагностики НКЦ ДГОИ д.м.н. Дубровин М.М.

Эл.почта doubrovin@yandex.ru

Зав.лабораторией патологии НКЦ ДГОИ к.м.н. Коновалов Д.М.

Эл.почта

Мякова Н.В.,

Белогурова М.Б.,

Фечина Л.Г.,

Алейникова О.В.,

Рыскаль О.В.,

Хлебникова О.П.,

Шамардина А.В.,

Федорова А.С.